

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROZ HASTALARINDA İBANDRONİK ASİT
TEDAVİSİNİN SERUM VE SİNOVYAL SIVIDA
KEMİK YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Felat ÖNCEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHİOĞLU

Bu Tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
Başkanlığı'nın 878 numaralı projesiyle desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2012

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHİOĞLU olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. U. Erdem IŞIKAN ve eğitimime çok emeği geçen sayın Yrd. Doç. Dr. Cemil ERTÜRK, sayın Yrd. Doç. Dr. M. Akif ALTAY hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve desteği ile hep yanımda olan kardeşim Op. Dr Halil Ferat ÖNCEL, Op. Dr. Hasan ATBİNİCİ ve Op. Dr. Uğur ÖZKANLI' ya teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasında katkılarından dolayı başta Dr. İbrahim Avşın ÖZTÜRK, Dr. İslam BAYKARA ve Dr. Eyüp Sabri ÖNCEL olmak üzere tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Nurten AKSOY başta olmak üzere Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT ve ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimine başladığım günden beri bana destek olan ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Seçil'e, dünya güzeli kızlarım Dila ve Ceyla'ya ve özellikle başta anne ve babam olmak üzere tüm aile fertlerine çok teşekkür ederim.

Dr. Felat ÖNCEL

2012

ŞANLIURFA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tanım	4
2.2 Kemiğin Yapısı ve Fizyolojisi	6
2.3 Sinovyal Sıvı ve Sinovyal Doku	13
2.4 Osteoporoz Etyopatogenezi	15
2.5 Osteoporoz Sınıflaması	17
2.6 Osteoporoz Epidemiyolojisi	22
2.7 Osteoporoz Kliniği	27
2.8 Osteoporozda Tanı Yöntemleri	28
2.9 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	29
2.10 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	41
2.11 Osteoporoz Tedavisi	53
3. GEREÇ ve YÖNTEM	66
3.1 Materyal ve Metod	66

3.2 İstatiksel Analiz	69
4. BULGULAR	70
4.1.Hasta özellikleri	70
4.2 KMY Bulguları	71
4.3 Serum C-telopeptid-1 (Ctx-1) Bulguları	75
4.4 Serumda Kemik Siyaloprotein (BSP) Bulguları	76
4.5 Serum N-Telopeptid-1 (Ntx-1) Bulguları	77
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ	89
7. KAYNAKLAR	91

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İbandronat sodyumun yapısal formülü

Şekil 2: Grup 1 ve grup 2 hastaların vertebra KMY değerlerinin istatistiksel analizi

Şekil 3: Grup 1 ve grup 2 hastaların femur KMY değerlerinin istatistiksel analizi

Şekil 4: Grup 1 ve grup 2 hastaların serum Ctx-1 değerlerinin istatistiksel analizi

Şekil 5: Grup 1 ve grup 2 hastaların serum BSP değerlerinin istatistiksel analizi

Şekil 6: Grup 1 ve grup 2 hastaların serum Ntx-1 değerlerinin istatistiksel analizi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Osteoporoz risk faktörler

Tablo 2 : Osteoporoz sınıflandırması

Tablo 3 : Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 4 : Genant yöntemi

Tablo 5 : Kimyasal belirteçler

Tablo 6 . Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri

Tablo 7 : Grup 1 ve grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri

Tablo 8 : Grup 1 hastaların tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı, serum ve KMY değerleri

Tablo 9 : Grup 2 hastaların tedavi öncesi ve sonrası sinovyal sıvı, serum ve KMY değerleri

Tablo 10: Grup 1 ve grup 2 hastaların tedavi öncesi sinovyal sıvı, serum değerleri ile dansitometri sonuçları

Tablo 11: Grup 1 ve grup 2 hastaların tedavi sonrası sinovyal sıvı, serum değerleri ile dansitometri sonuçları

KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMU	Kemik multiselüler ünitesi
BSP	Kemik Siyaloproteini
CTx	C- Telopeptid
DEXA	Dual enerji X-ray absorbsiyometri
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DPD	Deoksipiridinolin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GH	Büyüme hormonu
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
Hyp	Hidroksiprolin
IGF-I	İnsülin benzeri growth faktör-I
IGF-II	İnsülin benzeri growth faktör-II
IL-I	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6

IL-11	İnterlökin 11
KBT	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KUS	Kantitatif Ultrason
MEDOS	Mediterranean Osteoporosis Study
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
NIH	National Institute of Health
NTx	N- Telopeptid
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
PDGF	Plateletten derive olan büyüme faktörü
PICP	Karboksi-terminal propeptid
PINP	Amino-terminal propeptid
PTH	Paratroid hormon
PYD	Piridinolin
RANK	Osteoklast ve preosteoklastların membranlarında yerleşen yüzey reseptörü
RANKL	Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
SD	Standart dağılım
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri

SPA	Single Photon Absorpsiyometry
SXA	Single enerji X-ray absorpsiyometri
TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
TRACP	Tartarat Dirençli Asid Fosfataz
WHO	Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Osteoporoz Hastalarında İbandronik Asit Tedavisinin Serum ve Sinovyal Sıvıda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi

Dr Felat ÖNCEL, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi

Amaç: İbandronik asit, kalsiyum ve D vitamin tedavisinin osteoporoz hastalarında kemik mineral yoğunluğu, sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü T skoru -2,5 altında 50-85 yaş arası daha önceden osteoporoz tedavisi almamış 39 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. İbandronik asit alan Grup 1’de 19 (E/K=4/15, ortalama yaş 67) ve İbandronik asit almayan Grup2’de 20 (E/K = 4/16, ortalama yaş 66) hasta değerlendirildi. Çalışma başlangıcında ve 1 yıl tedavi sonrasında kan ve sinovyal sıvıdaki fosfor, alkelen fosfataz, kalsiyum, kalsitonin, CTx, NTx, siyaloprotein ile birlikte kemik dansitometre değerlerine bakıldı.

Bulgular: İbandronik asit alan grupta tedavi sonrasında femur boyun ve vertebra kemik dansinometre değerlerinde anlamlı artma olduğu görüldü. İbandronik asit almayan grupta da femur boyun ve vertebra kemik dansinometre değerlerinde anlamlı artma olduğu görüldü. Tedavi sonrası İbandronik asit alan grup 1 hastaların sinovyal sıvısında kalsitonin, siyaloprotein, NTx ve CTx değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı. Yine, grup 1 hastaların serumunda tedavi sonrası, kalsitonin, NTx, CTx, Siyaloprotein değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı. İbandronik asit alan grup 2 hastalarında tedavi sonrası sinovyal sıvısında, kalsitonin, CTx, NTx, siyaloprotein değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı. grup 2

hasta serumunda da 1 yıllık tedavi sonrası, kalsitonin, CTx, NTx ,siyaloprotein değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı.

Sonuç: İbandronik asit tedavisi ile osteoporoz hastalarında sinovial sıvı kemik yapım ve yıkım belirteç düzey değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu etkinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğini ve osteoporoz eklem kırırdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, İbandronik asit, sinovyal sıvı, kalsitonin, CTx, NTx, dansitometre

ABSTRACT

Effects of Ibandronic Acid Treatment on the Serum and Synovial Fluid Bone Formation and Resorption Markers

Dr. Felat Öncel

Harran University, School of Medicine, Orthopedics and Traumatology Department

Introduction: Evaluation of the effects of ibandronic acid, calcium and vitamin D treatment in osteoporosis patients on bone mineral density, serum and synovial fluid bone formation and resorption markers was aimed.

Patients and Method: Thirty-nine patients whose ages were ranging from 50 to 85, bone mineral density T scores were below 2.5, and who had never been taken any treatment were accepted to study. Patients were divided into two groups: Nineteen patients were included in Group 1 (M/F = 4 /15, average age 66) whom ibandronic acid was given. Twenty patients were included in Group 2 (M/F = 4/ 16, average age 68) whom ibandronic acid was not given. Serum and synovial fluid calcium phosphorous, alkaline phosphatase, calcitonin, CTx, NTx and sialoprotein levels were determined and femoral neck and lumbar vertebra densitometries were detected at the beginning and at the end of one-year treatment.

Results: In ibandronic acid group, we saw a significant increase in femoral neck and vertebrae density scores after one-year treatment. Both of the scores were also increased in non-ibandronic acid group. The changes in the levels of calcitonin, sialoprotein, CTx and NTx in synovial fluid and serum after one year treatment were not statistically significant in Group 1. Also, the changes in the levels of calcitonin, sialoprotein, CTx and NTx in synovial fluid and serum after one year treatment were not statistically significant in Group 2.

Conclusion: In osteoporosis patients, we did not find statistically significant change in synovial fluid bone formation and absorption marker levels with ibandronic acid treatment. Advanced studies are needed to evaluate by which mechanisms it takes place and to explain the relationship between osteoporosis and articular cartilage metabolism

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, kemik mikromimarisinin bozulması ve kemik kütlesinde azalmayla karakterize sık görülen bir iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporoz her iki cinsiyetide etkileyen ve sık görülen kronik metabolik kemik hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir(1). Osteoporoz, kemik dokusunda ilerleyici kayıp anlamına gelir ve artan yaş ile birlikte daha sık görülür. Osteoporoz, ölüm yaşının artması ile birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporozun en önemli sonucu kırık oluşumu olup, en çok vertebralar, kalça ve önkolda oluşmaktadır ve bunlardan en önemlisi kalça kırıklarıdır. Dünyada 200 milyonu aşkın kadında osteoporoz vardır(2). Osteoporoz, ekonomik zararının yanında yaşamı tehdit edici de olabilmektedir. Bazı durumlarda sadece kırık oluştuğunda veya ciddi bir sağlık problemi ortaya çıktığında, osteoporoz ancak fark edilebilmektedir. Tedavi maliyetleri, iş gücü kaybı, mortalite göz önüne alındığında, osteoporotik kırıkların erken tanı ve uygun tedavi ile önlenmesi, toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Bu durumda, kemik ile en fazla uğraşan, kemiğe dokunarak tedavi edebilen hekim grubu olan ortopedistler, osteoporoz komplikasyonlarının tedavisinin yanı sıra, osteoporozun önlenmesi, erken tanı konması, tedavinin düzenlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaların takibi olmak üzere tüm aşamalarda başlıca rol almalıdır düşüncesindeyiz.

Osteoporozun tanısız yaklaşımında hastanın ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi yanında, kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri ve biyokimyasal incelemelerin de önemli yeri vardır. Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik kullanılmaktadır.

Osteoporozun kırık meydana gelinceye kadar klinik olarak belirti vermediği bilinmektedir. Geç dönemde kendisini klinik olarak ani kırıklar şeklinde gösterir fakat kemik mineral yoğunluğunun bu derecede azaldığı aşamada, başvurulabilecek tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle osteoporoz konusundaki bugün ki hedef, gelecekte kırık meydana gelme riski taşıyan hastaların tespiti ve bu kırıkların önlenmesidir. Avrupa Birliği'nde her yıl osteoporotik kalça veya omurga kırığı olan her 5 hastadan biri hayatını kaybetmektedir (150000 ölüm)(3).

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinden kemik kütlelerinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin ölçümüne dayanan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Kemik yoğunluğunun ölçümü kemik gibi sürekli yapım ve yıkımın devam ettiği dinamik bir yapı hakkında statik bilgi vermektedir. Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler oldukça yavaş ilerlemekte olup tutarlılık ve hata payı da göz önüne alındığında beklenmeyen sonuçlar verebilir.

Kemik, osteoklastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli tip hücrelerden oluşan kompleks bir dokudur ve bu hücreler kemik yeniden yapılanması (remodeling) denen ve sürekli devam eden bir yenilenme ve tamir kaskadının birincil aktörleridir. Bu kaskad sırasında her iki tip hücrenin aktiviteleri arasında bir denge vardır ve bu denge çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından dikkatli bir şekilde koordine edilirler. Kemik yıkımını yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır. Yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümü ilacın etkinliği hakkında kemik yoğunluğu ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir fikir verir, hastanın ilacı doğru kullanıp kullanmadığı veya ilacın uygulama yoluyla ilgili problem olup olmadığı hakkında da önemli bilgi verir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu ölçümü, sadece ölçülen bölgeyle ilgili lokal ve statik bir bilgi verirken, kemik yıkım belirteçlerinin ölçümü ile sistemik ve dinamik bir sonuç elde edilir. Bunun

yanı sıra premenopozal dönemde ölçülen kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin, menopoz sonrası dönemde yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında menopoz sonrası bir artış saptanırsa kemik mineral yoğunluğunda değişiklikler başlamadan önce kemik yıkımının arttığını gösterir. Bu sayede kemik mineral yoğunluğu azalıp kırık riski artmadan önce tedavi başlanması gerekliliğini ortaya koyabiliriz.

Bu çalışmamızda osteoporoz tanısı konan ve önceden herhangi bir tedavi almamış hastalara kalsiyum ve vitamin D3 kombinasyonu (kontrol grubu) ve bu ilaçlara ek olarak İbandronik asit (çalışma grubu) tedavisi verilerek bir yıllık tedavi sonrası tedavinin serum ve sinovyal sıvı kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kemik yoğunluğu ölçümü değerleri üzerine olan etkisi değerlendirildi.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlığında artış ile karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (4).

WHO çalışma grubunun tanımları, hastanın kemik mineral yoğunluğunun aynı cins ve ırktaki genç erişkin popülasyonun ortalaması ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır. T skoru, normal genç erişkin için ortalama kemik mineral yoğunluğunun üstünde ve altındaki standart sapmadır (5). WHO, kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu şu şekilde tanımlamıştır:

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olmaması (T skoru $> -1,0$)

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 ile 2,5 standart sapma arasında düşük olması (T skoru $-1,0$ ve $-2,5$ arasında)

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması (T skor $< -2,5$).

Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması (5).

Sadece kırık varlığına dayanan bir tanımlama, henüz kırık oluşmamış, yüksek risk taşıyan bireylerin tanınmasını engellemektedir. Kemik kütlesine dayanan bir tanımlama ise kırık oluşmamış hastaları içerirken, kırık olan ve kemik kütlesi eşik değerin üzerinde hastaları dışlamaktadır (6). NIH (National Institute of Health) ise osteoporozu, bireyi artmış kırık riskine yatkın kılan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (7).

2.2. Kemiğin Yapısı ve Fizyolojisi

Özelleşmiş bir bağ dokusu olan kemiğin temel fonksiyonları, hayati organları korumak ve hareketi kolaylaştırmaktır. Kemikler aynı zamanda vücuttaki total kalsiyumun %99'unun ve total fosforun %85'inin bulunduğu bir mineral deposudur ve mineral homeostazisine katılır (8,9).

İskelet, kortikal (kompakt) ve trabeküler (kansellöz) olmak üzere iki tip kemik içerir. Erişkinlerde iskelet kütlesinin yaklaşık %80'i kortikal, kalan kısmı trabeküler kemiktir. Trabeküler kemiğin yüzey hacim oranı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır (10). Kortikal kemik, kemik iliği kavitesini ve kansellöz kemiğin trabeküler plaklarını çevrelemektedir (8,10).

İskelet kütlesinin %20'sini oluşturan trabeküler kemik, trabeküler plak ve çubuklar ile çapraz bağlantılar ve vertikal yük taşıyan elemanlar sayesinde kortikal kemikten daha fazla yüzey alanına sahiptir. Hücrel aktiviteler başlıca kemik yüzeylerinde gerçekleştiği için, trabeküler kemik kortikal kemiğe göre metabolik olarak daha aktiftir (11).

Kortikal kemik, başlıca uzun kemiklerin şaftını (diafiz) oluşturur. Uzun kemiklerin metafiz ve epifizleri ise ince kortikal duvara sahiptir. Tarsal ve karpal kemikler, vertebralar, kafatası ve pelvis kemikleri uzun kemiklerle karşılaştırıldığında daha fazla trabeküler kemik içermektedir. Bu kemikler ince kortikal bir duvara sahiptir(8).

Kortikal kemik, kan damarları, lenfatik damarlar ve konnektif doku içeren santral kanalların (haversian sistemleri) etrafında uzanmaktadır. Kortikal kemik kompakt plaklar veya lamellerden oluşurken trabeküler kemiğin petek şeklinde vertikal ve horizontal kolları vardır. Vertebra cisimlerinin ağırlığının %35 i ve hacminin %70 ini trabeküler kemik oluşturmaktadır (12). Uzun kemiklerin şaftını oluşturan kortikal kemik bükücü kuvvetlere karşı koymak için osteon paketleri şeklinde sıkıca düzenlenmiştir. Trabeküler kemik daha hafif ve gözeneklidir ama bu yapısı sayesinde yerçekimini de içeren kompresif kuvvetlere karşı koymaktadır (11). Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha fazla esneklik ve şok absorpsiyonu sağlamaktadır (8).

Mineralize iskelet, dışta periosteal yüzey, içte endokortikal, intrakortikal ve trabeküler komponentleri olan endosteal yüzeylere sahiptir. Bu yüzeylerdeki hücrel aktivite kemiğin dış boyutunu ve şeklini, iç yapısını, total kütlesini ve böylece iskeletin yapısal gücünü belirler (13).

Kemiğin ekstraselüler bileşimi hacminin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Kalan %10'luk hacim kan damarları ve hücreleri içermektedir. Ekstraselüler matriks, organik

ve inorganik komponentlerden oluşur. Kemiğin total ağırlığının %35'i organik matriks, %65'i inorganik matrikstir (8). Organik matriks veya osteoid materyal başlıca kollajen (%90) olmak üzere proteinlerden oluşur. Kemik dokuda en fazla tip 1 kollajen bulunur. Tip 1 kollajen molekülleri intraselüler olarak üçlü polipeptid helikslerden oluşmaktadır. Bu heliksler ekstraselüler olarak kollajen fibrillerini oluşturmaktadır. Kollajen fibrilleri arasındaki çapraz bağlar kemiğe güç kazandıran stabil gözenekli yapıyı meydana getirir (8).

Kollajen moleküllerinde, kemik hücrelerinin yüzey integrinleri tarafından tanınan Arg-Gly-Asp (RDG) sekansı bulunmaktadır. Karakteristik olarak kollajen molekülleri hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerini içermektedir. Kemik matrikste bulunan osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombospondin gibi nonkollajenöz proteinlerin hücre adezyonunda, kemotaksis ve mineralizasyonda rolleri vardır. Ayrıca, kemik matrikste, kemikte sentezlenen veya diğer kemik dışı bölgelerden gelen (karaciğer, plateletler gibi) ve hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonlarına katkıda bulunan insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), transforme edici büyüme faktörü P (TGF-P), plateletten derive olan büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri de bulunmaktadır (14).

Kemiğin inorganik matriksi gücünün önemli kısmını sağlamaktadır. Hidroksiapatit kristalleri şeklinde kalsiyum, fosfor, karbonattan (10:6:1 oranlarında) oluşmaktadır. Küçük miktarlarda magnezyum, sodyum, potasyum, manganez ve florid içermektedir (8,14).

Kemik hücrelerini oluşturan osteoblast ve osteoklastların her ikisi de kemik iliğinden köken almaktadır. Osteoblastlar kemik iliğinin pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır. Osteoblastları oluşturma potansiyeli olan stromal hücreler, kondrosit, miyosit, adiposit, fibroblast gibi hücreleri de oluşturabilir (15). Osteoblastik hücrelerin, stromal hücreler tarafından sekrete edilen interlökin 6 (IL-6), interlökin 11

(IL-11), granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri sentezleme yeteneği vardır (16). Osteoblastlar, tip 1 kollajen, osteokalsin ve kemik yapısındaki diğer proteinleri sentezleme kapasitesine sahiptirler. Ayrıca osteoblastlar, osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenlerler (17). Yaşam süreleri 1-10 hafta olan osteoblastlar bu süre sonunda apoptoza uğrayabilir, kemik astar hücrelerine veya osteositlere dönüşebilir. Kemik astar hücreleri uzun ve yassıdır. Kemik sialoprotein, osteopontin, osteonektin, alkalen fosfataz, paratitrid hormon reseptörü gibi osteoblastik belirleyicilere sahiptir. Endosteal yüzey boyunca uzanan astar hücreleri, kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır. Astar hücrelerinin oluşturduğu bu tabaka, kemik remodelinginin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (14). Kemik astar hücrelerinin, parathormon (PTH) varlığında, osteoklastik kemik yıkımından önce enzim salgılayarak osteoidi yıktığı söylenmektedir. Ayrıca kemik astar hücrelerinin, kemikte kristal büyümesini düzenlediği veya ekstraselüler sıvı ile kemik arasında bariyer fonksiyonu gördüğü de bildirilmektedir (8). Osteositlerin, mekanik uyarıya osteojenik cevapta, fiziksel zorlanmaları algılamada, kimyasal mesaj üretimine cevap olarak modelling ve remodellingi başlatmada önemli rolleri vardır (18). Osteositler, kemikte en çok bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir. Osteoblastların sentezledikleri matriks içindeki lakunalarda gömülü hale gelerek morfolojik değişiklik geçirmesi sonucu osteositler oluşmaktadır. Osteositler sitoplazmik uzantıları ile diğer osteositler ve yassı astar hücreleri ile bağlantı kurmaktadır. Osteositlerin oluşturdukları yoğun dantel benzeri iletişim ağı sayesinde kemiğin yapısal gücünü ve materyal bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir (19). Osteositlerin remodelling sürecini başlatabildikleri tahmin edilmektedir. Osteositler, oluşturdukları iletişim ağı ile mikrohasarın tanımlanması, tamirin başlatılması ve yaşlanan matriksin değiştirilmesi için gereken bilgiyi sağlamaktadır (11).

Osteoklastlar çok çekirdekli, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Kemik yüzeyine bağlanarak ve apikal yüzeyleri ve kemik yüzeyi arasındaki alana asid ve lizozomal enzimler sekrete ederek mineralize kemiği yıkarlar (10). Osteoklastlar, proteinlerin defosforilasyonuna yol açan tartarat rezistan asit fosfataz ve kalsitonin reseptörleri içerirler. Rezorpsiyonun gerçekleştiği katlantılı membrana ve matrikse

bağlanmada rol oynayan mikrofilamanlardan zengin bir alana sahiptir (14). Osteoklastlar kemik yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar. Howship lakunası olarak adlandırılan bölgelerde, subosteoklastik alanda asit proteazların aktivitesi ile kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir (20). Osteoklastik prekürsörler kemik iliğinden osteoklast formasyonunun olduğu bölgelere endotelial hücrelerle etkileşerek geçerler (21). Osteoklastlar, hematopoetik monosit-makrofaj serisi öncül hücrelerinden gelişmektedir. Hareketli hücreler olan osteoklastlar mineralize kemikte bir çukur açtıktan sonra başka bir bölgeye hareket edebilmektedirler. Osteoklastların gelişimi ve fonksiyonları, IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Osteoklast öncülleri kemik iliğinden dolaşıma geçerek veya direk göç ederek kemiğe hareket ederler (22,23).

Osteoblastların, osteoklast formasyonu için gerekli olduğu bilinmektedir. Osteoblastlar tarafından yapılan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), osteoklastogenezisin erken fazı olan çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumunu sağlamaktadır. Osteoklastogenezisin düzenlenmesinin temeli üç anahtar molükülün varlığına dayanmaktadır: OPG (osteoblast ve preosteoblastlar tarafından sentezlenen çözünebilir bir protein=osteoprotegerin), RANK (osteoklast ve preosteoklastların membranlarında yerleşen yüzey reseptörü), RANKL (osteoblast ve preosteoblastların yüzeyinde yerleşen bir ligand) (24). RANKL (NFκB ligandı reseptör aktivatörü ve ODF= osteoklast diferansiyasyon faktörü olarak da bilinmektedir), TNF (tümör nekrozis faktör) ailesine ait bir transmembran sitokinidir (25). RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. Keza, RANKL aktivitesi in vivo ve in vitro olarak OPG (TNF reseptör süperailisine ait dolaşan bir protein) tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim ve osteoklastik farklılaşma inhibe olmaktadır (24). Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL hematopoetik hücreler üzerindeki RANK için ligandır ve osteoklast farklılaşmasını uyarmaktadır. Osteoblastlar, RANK/RANKL etkileşimini bloke edebilen tuzak reseptör olan osteoprotegerini (OPG) de üretmektedir (26,27).

2.2.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemiğin yapılanması (modeling) çocuklukta ve adölesan devrede kemiklerin büyümesi ile seyreden bir durumdur. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. Modeling sadece gelişen iskelette olur ve büyüme plağı kapanınca durur. Kemik hayatın her döneminde metabolik olarak aktiftir (28).

Maturasyon sağlandıktan sonra yetişkinlerde kortikal ve trabeküler kemikte rezorpsiyon ve formasyon olayları dengeli bir şekilde devam eder ki buna da kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denir. Yeniden yapılanma, osteoklastların kemiği yıkımı ve osteoblastların yıkılan kemiği yerine koyması ile giden ardışık ve koordine faaliyetleri içeren bir süreçtir. Remodelingin amacı, mekanik güçlerin dağılımındaki değişikliklere kemiğin adaptasyonunu sağlamak, tekrarlayan yüklenmelerin neden olduğu mikrohasarları tamir etmektir (29).

Erişkinlerde her yıl trabeküler kemiğin yaklaşık %25'i, kortikal kemiğin %3'ü rezorbe olarak değiştirilmektedir. Bu durum remodelingin başlıca lokal faktörlerle kontrol edildiğini göstermektedir. Formasyon ve rezopsiyonun yakından eşleşmesi, iskeletin anatomik ve yapısal bütünlüğünün sürdürülmesinden sorumludur (30).

Remodeling, bireysel, bağımsız kemik multiselüler üniteleri (BMU) denen alanlarda gerçekleşmektedir (31). BMU, kemiğin endosteal yüzeyindeki üç komponentte (endokortikal, intrakortikal ve trabeküler) farklı lokalizasyonlarda, daha az boyutta da periosteal yüzeyde kemiği yeniden oluşturmaktadır. Kemik modeling ve remodelingi, kemik yüzeylerinden kemiği ayırarak ve yeni kemik oluşturarak kemiğin dış boyutunu ve kontürlerini ve içyapısını belirlemektedir. Amaç, büyüme sırasında doruk kemik kütleini oluşturmak, erişkin dönemde ise kemik gücünü devam ettirmektir

(32). BMU, trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları şeklinde, kortikal kemikte ise Haversian kanallar içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir (31). BMU'da sentez ve mineralizasyon birkaç ay sürerken, osteoklastik rezorpsiyon birkaç günde tamamlanmaktadır. Bu nedenle kemikte formasyon yüzeyleri rezorpsiyon yüzeylerinden daha fazladır (33). Kemik remodelinginde rezorpsiyon fazı kısa, formasyon fazı uzun olduğu için, remodeling oranında herhangi bir artış, kemik kütlelerinde kayıpla sonuçlanmaktadır (34). Normal koşullarda yapılan kemik miktarı yıkılan kemik miktarına eşit olduğu için her remodeling siklusunda kemiğin toplam miktarı sabit kalmaktadır (35). Tekrarlayan yüklenmeler sırasında kemikte mikrohasarlar meydana gelmektedir. Mikrohasar bölgelerinde gerçekleşen osteositlerin apoptozu, biyokimyasal ve kemotaktik sinyallerle hasar varlığını ve lokalizasyonunu belirlemektedir. Bu nedenle osteositler, remodelingin başlangıcını, osteoklastların yapımını, nereye gideceğini, ne kadar kemik rezorbe edeceğini belirlemektedir (32). Hayat boyu devam eden remodeling sürecinde 40 yaşından sonra kemik formasyonu rezorpsiyonun gerisinde kalmaya başlar (36). Her remodeling siklusunda gelişen küçük miktardaki defisitler sonucu yaşa bağlı kemik kaybı oluşmaktadır. Yorgunluk hasarı olan bölgeleri ortadan kaldırarak intakt lameller kemikle değiştiren remodeling süreci, kısa dönemde aşınmaya karşı korunma sağlarken uzun dönemde kemik kütlelerinde ve gücünde azalmaya neden olmaktadır (37).

2.2.2. Kemik Metabolizmasında Etkili Sistemik Hormonlar

Parathormon : Fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. PTH, klasik etkilerini böbrek ve kemikte spesifik reseptörleri üzerinden cAMP aracılığı ile oluştururlar. Kemiklerden kalsiyum ve fosfor serbestleşmesini sağlar, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve fosfor

reabsorbsiyonunu inhibe eder. Böbrek distal tubül hücrelerinde 1.25 (OH)₂D₃ sentezini artırır (38-40).

D vitamin: D vitamin hormonu olan 1.25 (OH)₂ D₃, intestinal kalsiyum-fosfor absorpsiyonu ve mineralizasyon için gereklidir. Ayrıca 1.25 (OH)₂ D₃ iskelet dokusunda da etkilidir (38).

Kalsitonin: Kalsitonin asıl olarak tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salınır. Ayrıca timus, adrenal ve hipofizden de salgılanır. Kemik yıkımını engelleyip, plazma kalsiyumunu düşürür (41,42).

Growth hormon (GH): GH, en iyi kartilaj büyümesi üzerindeki etkileri ile bilinir. Bu etki direkt ve indirekt olarak IGF-I'in hormon bağımlı üretimi ile gerçekleştirilir (42).

Tiroid hormonları: Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarının eksikliği kretenizmin çok iyi bilinen iskelet deformitelerine yol açar. İskelet maturitesinden önce tirotoksikoz longitudinal iskelet gelişimini artırır. Erişkinlerde tirotoksikoz, artmış kemik turnover'na, hiperkalsürüriye, ALP'da artışa ve hiperkalsemiye yol açar. Bu da PTH sekresyonunu ve kalsitriol sentezini azaltır. Hem tirotoksikoz hem de hipotiroidizm tedavisine OP eşlik edebilir (42).

Glukokortikoidler: Kemik yapımı ve yıkımında bifazik etki gösterirler. İn vivo olarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve sekonder hiperparatiroidizme yol açarak indirekt olarak kemik yıkımını artırır. Organ kültürlerinde düşük dozda glukokortikoidler osteoklastik aktiviteyi artırır, yüksek seviyelerde baskırlar.

Glukokortikoidler uzun vadede invivo ve invitro olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblast replikasyon ve diferensiasyonunu azaltırlar (38).

İnsülin: Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağlıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozar (38).

2.2.3. Kemik Yıkımında Uyarıcı Etkili Lokal Faktörler Prostaglandin (PG)

Osteoklast üzerindeki etkileri çalışılan denek türlerine göre farklı bulunmuştur. Bu nedenle etkileri tam bilinmemektedir. Ancak organ kültürlerinde E serisi PG'lerin kemik yıkımını uyardığı gösterilmiştir. Kemik yıkımını uyarıcı bir çok hormon, sitokinler ve büyüme faktörleri aynı zamanda PG üretimini de artırır (38,39).

2.3. Sinovyal Sıvı ve Sinovyal Doku

Eklem boşluklarında bulunan sinovyal sıvı eklem kıkırdağının beslenmesini ve eklem yüzeyinin yağlanmasını sağlar. Bu sıvı sinovyal membran tarafından sağlanır. Miktarı eklemde ekleme değişir. Sinovyal sıvı miktarı bazı eklem hastalıklarında artabilir. Albumin ve globulin türü proteinlerin ve çok sayıda hücrenin bulunduğu sinovyal sıvıda fibrinojen bulunmaz. Sinovyal sıvı bir plazma filtratı olmakla birlikte

içinde fagositik makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve polimorf nüveli lökositler bulunur fakat trombositler bulunmaz(43).

Makrofaj ve fibroblastlardan türeyen çeşitli sitokinler de sinovyal sıvıda bulunabilmektedir. Sinovyal sıvıda bulunan hyalüronik asid buraya sinovyositlerden salınır. Sinovyal sıvıda glukoz, glikoproteinler, lipoproteinler bulunur. Protrombin küçük moleküllu olmakla birlikte sinovyal sıvıda bulunmaz. Normalde dizden alınan sinovyal sıvının protein miktarı, plazmanın % 20'si kadardır. Normal dizden 1-3 ml sinovyal sıvı aspire edilebilir(44).

Kıkırdak hücreleri, osteositler ve sinovyositler fibroblastların özelleşmiş şekilleridir. Bunlar sırasıyla; kıkırdak, kemik ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludurlar. Bağ dokusunun hücresel ve fibriller komponentleri temel madde "ground substance" adı verilen amorf sol-jel yapıya gömülmüştür(43).

Sinovyal doku vasküler bir bağ dokusudur. Eklem kapsülünün iç kısmıdır. Artiküler kıkırdağı kaplamaz. Sinovyal doku bağ dokusu hücrelerinden, kollajen gibi fibriller proteinlerden ve temel maddeden meydana gelir(45)

Sinovyal dokuda; kan damarları, lenf damarları, sinir fiberleri vardır. Kapiller ve lenfatik ağı eklem boşluğuna yakındır. Eklem boşluğuna giren büyük partiküller fagositozla uzaklaşır. Bol damarlı sinovyal doku çok çabuk rejenere olma kabiliyetindedir(44).

2.4. Osteoporoz Etyopatogenezi

En son yapılan tanımlamaya göre osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır(Consensus Development Conference). Osteoporoz mineralize ve nonmineralize kemik oranında belirgin değişiklik olmaksızın kemik kütlesinin azalmasıyla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(46). Osteoporozla ilgili kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1.Osteoporoz risk faktörleri

Yapısal ve Genetik faktörler	Yaşam biçimi veya beslenme	Tıbbi Koşullar	Kişisel ve çevresel risk faktörleri
Yaşlanma Düşük kemik kitlesi Kadın cinsiyet Beyaz ırk Maternal geçmiş Erken menapoz Öyküde kırık varlığı Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)	İnaktif ve sedanter yaşam Kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet Alkol kullanımı Sigara	Kullanılan ilaçlar (kortizon,heparin) İmmobilizasyon Amenore	Denge ve normal yürümenin bozulması Sedatif kullanımı Kas zayıflığı Bilişsel bozukluklar

2.5. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporozun değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır:

Yaşa göre : Juvenil, erişkin, senil

Lokalizasyona Göre: Genel, bölgesel

Tutulan Kemik Dokuya Göre: Trabekuler, kortikal

Etyolojiye Göre: Primer, sekonder

Histolojik Görünüme Göre: Hızlı kemik yapım-yıkım döngülü, yavaş döngülü

En sık ve geçerli olan sınıflama ise, etyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflanmadır,

Riggs ve Melton, Tip I ve Tip II osteoporoz tanımlarını gündeme getirmiştir. Tip I osteoporoz, 65 yaş altında oluşur. El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip II osteoporoz, 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tip I (postmenopozal) ve Tip II(senil) osteoporozun farklı klinik görünümleri ve etyopatogenezleri vardır(tablo 2).

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

	Tip 1: Postmenopozal	Tip 2: Senil
Patogenez	Östrojen azlığı	Yaşlanma, sekon. Hiperparatroidi
Yaş	50-75	>75
K/E Oranı	6:1	2:1
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı değil
Kırık Yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia ve humerus

2.5.1. Tip I Postmenopozal Osteoporoz

50–75 yaş arası kadınlarda ortaya çıkar. Menopoz sonrası östrojen eksikliği sonucu oluşur, kemik kaybı hızlanır, PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının sekonder süpresyonu 1,25(OH)₂D vitamini sentezinde azalma ve kalsiyum absorpsiyonunda bozukluk ile sonuçlanır; bu da kemik kaybını hızlandırır(47,48,56). Tip I osteoporozda temel mekanizma östrojen yetmezliğine bağlı osteoklastik aktivitede artıştır. Bunun nedeninin ostoblastların PTH'a duyarlılığın artmasının yanı sıra apoptozis azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun baskılanması da söz konusudur. Tip I osteoporozda östrojen yetmezliğine bağlı olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler artar ve kemik yıkımına neden olur. İntestinal D vitamini reseptör yetmezliğinin nedeninin de östrojen eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Hormonal defisitın diğer önemli bir sonucu da IGF-I, IGF-II ve TGF- β büyüme faktörlerinin baskılanmasıdır. Ayrıca kalsitonin yapımı da azalmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kitlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların RANKL üretimi artmakta ayrıca osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan osteoprotegerin (OPG) üretimi de azalmaktadır. Östrojen eksikliği benzer mekanizmalarla osteoblastogenezisin azalmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açarak postmenopozal osteoporoz patogenezinde rol alırlar(57,58).

Tip I osteoporozda trabekuler kemik kaybı normale göre 3 kat artmış, kortikal kemik kaybı ise hafif yükselmiştir. Vertebra ve distal radius kırıkları en belirgin klinik bulgudur. İliak krest biopsileri kemik turnover'nın, vakaların % 30'unda düşük, % 45'inde normal, % 25'inde hızlı olduğunu göstermektedir.

2.5.2 Tip 2 Senil Osteoporoz

70 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde yavaş kemik kaybı ile seyreder. Kemik kaybindan sorumlu iki mekanizma bilinmektedir. Birincisi; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, ikincisi; osteoblastik aktivite azalması sonucu kemik formasyonunun bozulması. Hem trabeküler hem kortikal kemikte azalma görülür. En sık kalça ve vertebra kırığı görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluşabilir(47,56,48).

Osteoporoz, birincil ve ikincil olarak da sınıflandırılabilir. Birincil osteoporozda altta yatan hastalığa neden olabilecek bir osteoporoz yoktur. Birincil osteoporoz kendi içinde 3 grupta değerlendirilebilir:

- İdiopatik
 - Juvenil
 - Erişkin
- Postmenopozal
- Senil

İdiopatik osteoporozun nedeni bilinmemektedir. 30–50 yaş arası erkeklerde sıktır. Juvenil osteoporoz nadirdir. Prepubertal çocuklarda 8–14 yaşlar arasında görülür. Aile hikâyesi yoktur. Yüksek kemik döngüsü ile seyreder. Hastalarda kırıklardan dolayı sırtta ve ekstremitelerde ağrılar vardır. Radyolojik bulgu olarak vertebralarda kompresyon, bikonkavite gelişimi, uzun kemiklerde metafizyel kompresyon kırıkları görülebilir. Bilinen bir tedavisi yoktur(21). Erişkin idiyopatik osteoporoz nadirdir. Genç

erkek ve premenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Birincil nedeni bulmak mümkün değildir. Kadınlarda doğumu takiben gelişebilir. Bu tablo bazı hastalarda idiyopatik juvenil osteoporozun devamı olarak tanımlanabilmektedir. Ayırıcı tanıda, geç başlayan osteogenesis imperfecta da akla getirilmelidir. Klinik görünüm ağrı ve kifoz olmaksızın yükseklik azalmasıdır

Tablo 3.İkincil (sekonder) Osteoporoz Nedenleri

I. Endokrin nedenler	II.Gastrointestinalnedenler	III.Bağ doku hastalıkları	IV.Malign hastalıklar
Hipogonadizm Over agenezisi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı Diabetes mellitus	Subtotal gastrektomi Malabsorbsiyon Kr. obstruktif sarılık Malnutrisyon Primer bilier siroz	Romatoid artrit Ehler Danlos Sendromu Osteogenesis İmperfekta Marfan Sendromu	Multiple myelom Lösemi Lenfoma
V. İmmobilizasyon	VI. Diyet	VII. İlaçlar	VIII. Diğer
	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein tüketimi	Heparin Glukokortikoidler Antikonvulsanlar Methotreksat	Alkolizm Sigara KOAH Skorbut

--	--	--	--

2.6. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle, osteoporozla ilgili gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Osteoporoz hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon gelişmemiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır(50).

Osteoporozla ilgili kırıklarda genellikle travma bulunmaktadır. BMC, kemik kuvvetinin %75-90'ından sorumludur. Kalan % 10-25'inden ise kemik kalitesi sorumlu bulunmaktadır. Osteoporozda oluşan bir vertebra kırığı bağımsız olarak yeni kırıkların habercisidir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık % 20'si 1 yıl içinde, yeni bir vertebra kırığı geçirme ihtimali mevcuttur. Geçirilen bir vertebra kırığı, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat artırır. BMD'nin azalması ve kırık riski artması arasında kesin bir ilişki vardır. BMD'nin 1 SD azalması ile, kırık riski 1,5-3 kat artar. Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların %40'ının, erkeklerin % 13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. Osteoporozla ilgili olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebralar, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır(51).

2.6.1. Vertebral Kırıkları

Vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktir ve bazen tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında vertebra kırıkları için çok çeşitli tanımlar vardır ve tam bir standart ölçümü yoktur(22). ABD’de kadınlarda kalça kırığının üç katı kadar vertebra kırığı saptanmıştır. Vertebra deformiteleri erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir. Yaşla beraber sıklık giderek artmaktadır. Türkiye’de vertebral osteoporoz prevalansı erkeklerde % 54, kadınlarda % 46 olarak tespit edilmiş, kadınlarda kama tipi, erkeklerde ise bikonkav kırıklara daha sık rastlanmıştır(17).

Kalça kırıklarının aksine omurga kırıklarının 1/3’ü düşmeye bağlı meydana gelir. Genelde ağırlık kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşup tesadüfen fark edilirler. Genellikle kama, bikonkav ve kompresyon tipi kırık olup minimal derecede ve birkaç omurda meydana gelir. En sık lokalizasyon T8, T12, L1 de görülür. Çünkü midtorasik bölge (T7–8), dorsal kifozun en belirgin olduğu bölgedir ve fleksiyonda yükü artar. Torakolomber bileşkede (T12-L1) nispeten hareketsiz torasik omurga ile serbestce hareketli lomber segment karşılaşır ve kompresif güçleri artar. Düşük kalsiyum alınması, ağırlık verici aktivite eksikliği, vertebra kırıkları için önemli risk faktörleridir. Vertebra kırığı olan hastalarda kontrollere göre kas gücü ve vücut ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Orta ve ileri yaş kadınlarda düzenli yürüyüş vertebra kırığı riskini azaltmaktadır(47,50,53).

2.6.2. Kalça Kırığı

Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığı olan hastalar çoğunlukla hastaneye yattıkları için her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar vardır. En sık İskandinav ülkelerinde görülürken Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. İnsidansı yaşla birlikte artar. % 90'ı 50 yaş ve üstündedir ve bunların da %80'i kadınlarda görülür. % 80'i oturma şeklinde düşme sonucu meydana gelir. Kışın daha sıktır; bunun nedeni düşük ısılarda anormal noromuskuler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D₃ eksikliği ile açıklanır. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşüktür. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda bile anlamlı farklılıklar olabilir (50).

Kalça kırıklarında intertorakanterik ve boyun kırıkları olmak üzere iki major anatomik tip vardır. Yaş, sigara, düşük sağlık profili, görme bozukluğu, artmış fonksiyonel yetersizlik ve düşük vücut ağırlığı gibi risk faktörleri her iki kırık tipinde de etkili olmaktadır. Yaşlanma ve trabeküler kemik dansitesinde azalma, intertrokanterik kırıklarda daha anlamlı bulunmuştur. Boyun kırıklarında ise kemik dansitesine bağlı olmaksızın herediter yatkınlık saptanmıştır(52). Başka bir çalışmada kalça eksen uzunluğu, kalça kırıklarında önemli bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Kalça eksen uzunluğu, her SD artışında kırık riski 1,8 kat artmaktadır(50,53).

MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) sonuçlarına göre düşük kemik kütle indeksi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Çay ve düşük mental skorla, negatif korelasyon saptanmıştır. Birçok çalışma sonuçlarına göre şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. MEDOS çalışmalarının Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyükşehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur(50).

2.6.3. Proksimal Humerus Kırıkları

Bu bölgenin kırıkları için insidans hızı proksimal tibia ve pelvis kırıklarına benzer. Erkeklerde insidans yaşın ilerlemesi ile artmazken, kadınlarda yaşın ilerlemesi ile hızla artar. Tüm proksimal humerus kırıklarının % 83'ü 35 yaş ve üzerinde; ayrıca% 74'ü kadınlarda olmaktadır. Bu kırıkların dörtte üçü orta derecede bir travma sonucu ortaya çıkar. Humerusun diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık gelişme riski daha fazladır(54).

2.6.4. Distal Ön kol Kırıkları

Distal radius kırıkları 75 yaş üzeri beyaz kadınlarda en sık ortaya çıkan kırıklardır. Erkeklerde insidans 20–80 yaşları arasında sabit iken, kadında insidans hızları kademeli olarak 45–65 yaşlar arasında artar. Daha sonra bir plato değerine ulaşır. Uzak doğulu insanlarda bu kırıklar daha seyrek. Bu kırıkların oluşumu için mevsimsel farklılıklar kalça kırıklarına göre daha fazladır, kış mevsiminde düşmelerin artması önemli bir nedendir. Bu bölge kırıklarının çoğu orta şiddette düşme sonucu ortaya çıkar. Bu da kış aylarında ki mevsimsel artışı açıklamaktadır(55).

2.6.5. Osteoporoz ve osteoporotik kırık için risk faktörleri

Yaşlanma: İntesinal kalsiyum emiliminde azalma, paratiroid hormonda yükselme, kalsitoninde azalma, kemik multiselüler ünitesinin yaşlanması.

Beslenme: Düşük kalsiyum alımı, düşük vitamin D alımı, aşırı protein alımı, yüksek miktarda sodyum içeren gıda tüketim.

Hormonal nedenler: Erken menopoz (45 yaş altı), geç menarş, uzamış premenopozal amenore (bir yıldan fazla), nulliparite.

Genetik ve Irk: Ailesel osteoporotik fraktür hikayesi, düşük pik kemik kütlesi, beyaz ırk, küçük vücut yapısı.

Yaşam Biçimi: İnaktif ve sedanter yaşam, alkol ve sigara kullanımı, fazla kahve tüketimi, güneş ışığına az maruz kalma.

İlaçlar ve Hastalıklar: Kortikosteroid kullanımı (bir yıldan uzun süre 7,5 mg/gün'den yüksek dozda), tirotoksikoz, hiperparatiroidizm, tip 1 diabetes mellitus, romatizmal hastalıklar, heparin, antikonvulsanlar, metotreksat, diğer (KOA, postgastrektomi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, organ transplantasyonu).

Düşme İçin Risk Faktörleri: Denge ve normal yürümenin bozulması, sedatif kullanımı, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar, kaygan yüzeyler, kötü hava, kötü aydınlatma (59,60).

2.7. Klinik

Klinik belirtilerin ve komplikasyonların görülmesinden önce uzun süren asemptomatik bir dönem vardır. Osteoporoz, trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyreder (61). Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya fragilite kırıklarıdır. Vertebra kırıkları ve vertebra dışı kırıklar olmak üzere 2 grupta incelenir (62).

Osteoporozda ana klinik bulgu ve semptomlar sırt ağrısı, spinal deformiteler, boya kısalma ve kırıklardır. Osteoporozda ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile çoğu olguda ortaya çıktığı belirtilmektedir (61). Kırıkların sıklıkla orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda meydana gelmesi ile aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır. Kırıklar düşme, ani hareket, ağırlık kaldırma, zıplama ile oluşabilmektedir. Ağrı genellikle şiddetlidir ve tipik olarak kırık bölgesine lokalizedir ama karın veya bögürlere yayılabilmektedir. Valsalva manevrası, öksürme, eğilme veya uzun süre ayakta durma ve oturma vertebral ağrıyı arttırabilmektedir. Ağrıyı azaltan faktörler, dizler ve kalçalar fleksiyonda iken yan yatmaktır. Nadiren sakral yetmezlik kırığı nedeniyle sakral ağrı görülebilmektedir. Siyatik veya sinir kökü

basısına ait ağrı osteoporoz için tipik değildir. Fizik muayenede kırık bölgesi üzerinde palpasyonla hassasiyet, spinal deformite, boyda kısalma ve zamanla abdominal kaslarda zayıflık sonucu abdomende öne çıkıklık bulunabilmektedir. Progresif anterior vertebral kompresyon torasik omurgada artmış kifoza neden olmaktadır (20). Kronik ağrı, vertebra korpus kırıkları ve bunun sonucu vertebral kolonun statığının bozulması ile ligamentler ve küçük eklem kapüllerinin gerilmesiyle oluşur. Yanlış ve aşırı yüklenme nedeni ile paravertebral kaslarda spazm gelişebilir. Vertebral kolonun postürü bozulur, duruş bozuklukları ortaya çıkar. Dorsal kifoz ve lomber lordoz artar, omuzlar öne doğru çıkar. torakal kifozun ileri düzeyde artışı sonucu hasta boynunu hiperekstansiyona getirmek zorunda kalır. Böylece servikal lordoz artışı boyun kaslarında devamlı ağrı ve yorgunluğa neden olabilir (61). Birçok hasta asemptomatik vertebral kırık nedeniyle boyda kısalma ile tanınmaktadır (20).

Omurga çöktükçe göğüs ve karın boşluklarının hacmi küçülür. Zamanla akciğer kapasitesi azalır ve mevcut akciğer hastalığı, özellikle astım, bronşit ve pnömoni ileri osteoporotik kişiyi olumsuz yönde etkiler. Karın ön duvarında öne doğru protrüzyon gelişir. İleri dönemdeki osteoporotik kişilerde, alt kostalar iliak kanatlara değer, mekanik irritasyon ile ağrıya neden olur. Karın boşluğunun azalması sonucu iştah kaybı, çabuk doyma, hiatus hernisi, sırt üstü yatıldığında veya öne eğildiğinde asit reflü oluşabilir. Osteoporotik kırıkları olan hastalarda, uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, aile ve arkadaş ilişkilerinde bozukluk, ölüm korkusu şeklinde depresyon belirtileri olabilir (61).

2.8.Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır.

Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda tanısız yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikâyesinde cinsi, yaşı ve ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporozda neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma mevcut olup olmadığı dikkatle incelenmelidir(63).

2.9 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri











Osteoporoz'un tanı ve takibinde önemli bir yeri olan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır(64).

2.9.1. Radyografiler

Radyografik tetkikler kemik kütlesi miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Osteopeninin en belirgin bulguları ışın geçirgenliğinde artış,

trabeküler kemik kısmında azalma ve kortekste incelme gibi kemiğin mikro yapısında bozulma, vertebral deformite gibi kemiğin genel şeklinde değişiklikler ve kırıklardır. Kemik kütleindeki yaygın veya lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20–40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Radyograflerin asıl kullanım alanı vertebra kompresyon kırıklarının saptanmasıdır. Gennant ve arkadaşları geliştirdikleri yöntem ile torakal ve lomber bölgedeki vertebral yüksekliklerdeki azalmayı kullanmışlardır. Bu yöntemle göre T4 ile L4 arasındaki seviyedeki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebral cisimlerdeki değişiklik yoksa normal ya da grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20–25 azalma grade 1, vertebral cisim yüksekliği % 26–40 oranında azalma var ise grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde %40'tan daha fazla azalmış ise grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Genant yöntemi tablo 4'de verilmiştir(65).

Tablo 4. Genant yöntemi

	Normal (Grade 0)	Kamalaşma	Bikonkavite	Kompresyon
				
Hafif Deformite (Grade 1)				
Orta Derecede Deformite (Grade 2)				
Ciddi Deformite (Grade 3)				

2.9.2 Kemik Yoğunluk Ölçüm Yöntemlerinde Kullanılan Terimler

2.9.2.1 Dansitometre

Radyasyonla çalışan cihazlardır; bir taraftan verilen ışın, kemiği geçtikten sonra karşı taraftaki dedektörle (sintilatör) kaydedilir. Işının absorpsiyonuna göre kemik yoğunluğu hesaplanır. Tüm absorpsiyometrik tetkikler istenilen bölgeye (Region of Interest: ROI) penetre olan gama veya X ışını fotonlarının burada yayılıp taranması

sonucu ortaya çıkan enerjideki azalmaya bağlıdır. Belirli tarama mesafelerindeki değişiklik veya azalmaya dayanan software algoritmeleriyle kemik kenarları saptanır (66-68).

2.9.2.2. BMD (Bone Mineral Density)

Bölgesel yoğunluk ölçümüdür(g/cm^2) ve tek enerjili metodlarda BMC(g/cm)'nin taranan kemiğin genişliğine bölünmesiyle, çift enerji metodlarında ise BMC (g)'nin taranan alana bölünmesiyle ortaya çıkar. Diğer bir ifadeyle ölçümü yapılan kemiğin birim alanının yoğunluğudur(g/cm^2), kemiğin bir yüzeyinden karşı yüzeyine uzanan 1 cm^2 alanında bir kesittir. İri yapılı şahıslarda BMD bu yüzden daha yüksektir. Kemik çapı kalın olduğundan iki yüzey arasındaki mesafe büyür; daha fazla kemik dokusu ölçüme girerek daha yüksek yoğunluk elde edilir(48,72,73).

BMD, kemik kırık riskini tahminde ve osteoporozlu ile normal şahısların ayrımını yapmada en değerli göstergedir. Kemik kenarlarının saptanması ya da ufak hareketler hem BMC'yi hem de kemik genişliğini eşit derecede etkilemesi nedeniyle ölçümde daha düşük hata payı söz konusudur. BMC'den daha yüksek hassasiyeti vardır ve özellikle longitudinal çalışmalar için olumlu bir özelliktir(66,67,74). BMD'de meydana gelen her 1 SD'lik(Standart dağılım) düşüş kırık riskini 2 kat artırır. BMD ve genç erişkin ortalaması dikkate alınarak osteoporoz riski ve fraktür riski belirlenir. Ön-arka omurga BMD'si 1 g/cm^2 'nin altında ise ya da femur BMD'si $0,8\text{ g/cm}^2$ 'nin altında ise, hasta 'kırık riski' grubundadır (Fraktür eşiği). BMD değeri, genç erişkin ortalamasının 2 SD'den fazla altında ise 'osteoporoz risk' grubundadır. Femur BMD değerinin $0,6\text{ g/cm}^2$ 'nin altına düşmesi ise 'yüksek fraktür riski'dir, minimal travma ile fraktür olabilir(66).

2.9.2.3. BMC (Bone Mineral Content)

Tek enerji metodlarında sonuçlar, aksiyal yönde kemik uzunluğu başına düşen kemik mineral içeriği(g/cm) olarak verilir, çünkü kemiğin sadece küçük bir transvers kesiti taranır. Çift enerji metodlarında sonuçlar, anatomik bölge (örneğin vertebra, tüm vucut) başına kemik kütlesi olarak verilir. Burada da, BMC cinsindedir, ancak tek enerjili ölçümden farklı olarak birimi gram cinsindedir(66,69,70).

2.9.2.4. Yaş Grubu Yüzdesi (Age matched %)

Hastanın BMD değerinin aynı yaş ve cinsiyete mensup bir referans grubunun beklenen ortalama kemik yoğunluğuna karşı durumunu gösterir. Hastanın genç erişkin yüzdesine göre kaybı ne olursa olsun, kendi yaş grubunun normal değerinin düşmesi, yaşlanma dışında kemik kaybına neden olan sekonder faktörlerin katkısını telkin eder(66).

2.9.2.5. Genç Erişkin Yüzdesi (Young Adult %)

Hasta BMD'sinin aynı ırk ve cinsiyetten olan 20-40 yaşları arasındaki kişilerin beklenen ortalama doruk kemik kütlesine göre durumunu gösterir. Ortalama değer; çekimi yapılan kişinin kırık riskinin belirlenmesinde çok değerli bir referans olarak kullanılır. Buna göre 1 SD'lik azalmaya karşılık fraktür riski 2 katına çıkar(66).

2.9.2.6. T Skoru

Hastanın değerini, toplumun ortalama pik değeriyle kıyaslar ve SD'nin altında veya üstündeki değerini hesaplar.

Hasta BMD'si – Ortalama genç erişkin BMD'si

$$\text{T skoru} = \frac{\text{Hasta BMD'si} - \text{Ortalama genç erişkin BMD'si}}{\text{Genç erişkin SD'si}}$$

Genç erişkin ortalaması ve SD genellikle benzer cinsiyet ve ırktaki 20–35 yaşlarında sağlıklı gruplardan elde edilir. Bu yaş grubundaki kişilerin hayatta kazanılan maksimum BMD'ye ulaştıkları tahmin edilir. Son çalışmalarda bu skor, olası kırık riskinin en önemli göstergesi olarak ele alınmaktadır, çünkü hastanın şimdiki durumunu sağlıklı genç erişkin düzeylerine göre nispi olarak verir(72,75). Kanis ve arkadaşları T,

Z skorları ve SD'ler dikkate alınarak osteoporoz kırık risklerinin belirlenmesi konusunda bir sınıflandırma yapmışlardır(77).

Buna göre;

Normal: Genç erişkin ortalama değerinin 1 SD'nin fazla altında olmayan BMDdeğeri

$$(T > -1,0)$$

Osteopeni: Genç erişkin değerinin -1 ile -2,5 SD arasında bulunan BMD değeri

$$(-1,0 > T > -2,5)$$

Osteoporoz: Genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SD altındaki BMD değeri

$$(T < -2,5)$$

Yerleşmiş Osteoporoz: Bir veya daha fazla frajilite kırığının varlığında, genç erişkin ortalama değerinin 2,5 SD altındaki BMD değeridir.

2.9.2.7. Z Skoru

Hasta BMD'sinin kendi yaş grubu ortalamasına göre durumunu gösterir. Kemiklerde kortikal-trabeküler yapı oranlarının farklı olması, farklı kuvvetlere maruz kalmaları nedeniyle kemik yoğunlukları aynı olamaz. L1, L2, L3, L4 vertebraların ve femur boynunun çeşitli bölgelerinin de yoğunlukları farklıdır ve her kemiğe ait her bölgenin genç erişkin ortalamasının altına aynı miktar sapmanın eşdeğer bir kırık riski getireceği söylenemez. Tüm değerlerin akılda tutulması mümkün olmayacağına göre,

yol gösteren bir değerlendirme yöntemi olmalıdır. Z skoru bu amaçla ortaya konulmuştur(75,76).

Hasta BMD'si - Yaş grubu ortalama BMD'si

Z skor = _____

O yaşa ait populasyon SD'si

Aksiyal ölçümlerde normal Z skoru yaklaşık 1,5 apendiküler ölçümlerde ise 0,5-1,0'dır. Yaş grubu Z skoru > +1 ise, hasta yaş grubu normal aralığının üzerindedir. Bu durum, yanlış pozitifliğe neden olan osteoartritik değişikliklerle uyumludur. Yaş grubu Z skoru > -1 ise, hasta yaş grubu normal aralığının altındadır denir. Genç erişkin Z skoru daha değerlidir ve fraktür riskinin kolaylıkla değerlendirilmesinde kullanılır. Genç erişkin Z skoru -1 ile -2,5 arası ise osteopeni, -2,5'un altında ise osteoporoz, Z skoru -4'ün altına düştüğünde minimal travma ile fraktür riski düşünülür(66).

2.9.3. Kemik Yoğunluğu Ölçümü (KMY)

Kırık oluşmadan önce osteoporozun erken tanısı ve kırık riskinin belirlenmesi, ancak kemiğin mineral yoğunluğunun ölçümü ile yapılabilmektedir. Dünya sağlık örgütü de osteoporoz tanısını KMY ölçümüne göre yapmaktadır. Hastanın ölçülen KMY'sinin sağlıklı kişilerde zirve kemik kütlesi ile karşılaştırıldığında ortaya çıkan değerlerin standart sapması T skoru olarak adlandırılmakta ve bu değerlerin belli aralıklarda

olmasına göre tanı konmaktadır. Dünya sağlık örgütünün tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Osteopeni = T Skoru <-1 ve >-2,5
- Osteoporoz = T Skoru < -2,5

Kırık oluşmadan önce osteoporozu saptayan, gelişebilecek osteoporoz riskini gösteren, kemik kaybını seri ölçümlerle saptayan, tedavinin etkinliğini gösteren KMY ölçümündeki %10'luk azalma, vertebralarda kırık riskini 2 kat, kalçada ise 3 kat arttırmaktadır. Kalça ve lomber bölgede KMY ölçümü ile kalça kırığı arasındaki, kolesterol düzeyi ile kalp hastalığı arasındaki ilişkiden 3 kat daha güçlüdür(78,79).

Çeşitli yoğunluk ölçüm aletleri vardır. Eğer kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı, radius distali veya kalkaneusta olduğu gibi az ise mineral içeriğini tekli enerji kaynağı ile ölçmek yeterlidir. Eğer kemiğin etrafında vertebra ve kalçada olduğu gibi kalın bir yumuşak doku tabakası varsa, yumuşak doku ve kemik tarafından soğrulan radyasyonu ayırmak için ikili enerji kaynağı kullanılması gereklidir(80).

2.9.3.1. Tek Foton Absorbsiyometrisi (Single Photon Absorpsiometry “SPA”)

SPA çoğu yoğunluk cihazı gibi kemik tarafından soğrulan radyasyon miktarı ölçümünü temel alır. Radioiodin (I125) kaynağından çıkan fotonların enerji düzeyi sabittir. Bu nedenle de kemik yumuşak doku ayırımı sağlıklı şekilde yapılamaz. SPA ölçümü yumuşak dokunun kısmen az olduğu kalkaneus gibi periferik bölgelerden

yapılabilmektedir. Ölçülen kemik bölümü kortikal kemiktir. SPA ile kortikal alan yoğunluğu “gr/cm²” olarak verilmektedir. Buradaki alan terimi kemiğin bir uçtan öteki ucuna kadar olan 1 cm² 'lik alanı temsil etmektedir. Ekonomik olması az radyasyon maruziyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle halen kullanan merkezler mevcuttur(81,82).

2.9.3.2. Çift Foton Absorbsiyometrisi (Dual Photon Absorptiometry “DPA”)

Gd125 radyasyon kaynağı olarak kullanılır. Dokulardan geçen ışın miktarı bir dedektör tarafından sayılır; düşük enerji kanalına ait ölçümle yüksek enerjili fotonların ölçümü bilgisayar tarafından ayrılarak sadece kemiğe ait son bilgiler elde edilir, böylelikle kemik-yumuşak doku sınırları daha net bir şekilde belirlenir. Bu nedenle DPA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir(71,83).

2.9.3.3. Single enerji X-ray absorbsiyometri (SXA)

Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir sistemdir. SPA'dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpünün bulunmasıdır. Ancak SPA cihazları gibi bu sistemde de yumuşak dokunun yanığa yol açan etkisi değerlendirilmemektedir. Bu nedenle SXA cihazları da SPA gibi ancak yumuşak doku

miktarının minimal olduğu önkol veya kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapabilmektedir(84).

2.9.3.4. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA)

Günümüzde altın standart kabul edilen DEXA, radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılan bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemidir. Böylece görüntülerde daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha düşük radyasyon dozu elde edilir. DEXA ile omurga, kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri yapılabilir. Ayrıca geliştirilen yazılımlarla özel amaçlı ölçümler yapılabilir. DEXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametreleri kullanılmaktadır.

Bu parametrelerden biri olan Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. Diğer bir karşılaştırma parametresi ise T skorudur. Belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir. DEXA'nın tutarlılığı % 1,3 olarak bildirilmiştir. Bu sistem ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral neck,ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler gram olarak BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm² olarak BMD (Bone Mineral Density) veya eşanlamlısı KMY(Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir(85,86,87).

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları(88).

- 65 yaş üzeri kadınlar
- Birden fazla riski olan genç postmenapozal kadınlar
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (üç aydan fazla >7,5 mg/gün)
- Prematür menoz (45 yaş altı)
- Düşük enerjili travma sonrası kırığı olanlar
- Primer hipogonadizm
- Osteoporoz ile ilişkili kronik hastalıklar
- Annede kalça kırığı öyküsü
- Beden kitle indeksinin düşük olması ($BKİ < 19 \text{ kg/m}^2$)
- Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı
- Boyda kısalma ($\geq 4 \text{ cm}$), dorsal kifozda artış

2.9.4. Kantitatif Ultrason (KUS)

KUS kemik yoğunluğu ölçen bir yöntem olmamakla beraber, özellikle son birkaç yıldır bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. KUS ultrasonik dalgaların

katı cisimlerin içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. KUS radyasyon alımının olmaması, ekonomik olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle polikliniklerde, küçük yerleşim bölgelerinde, kadın doğum uzmanları tarafından hamilelerde ve menopoz dönemindeki kadınlarda risk durumunun tespitinde ve çok merkezli tarama çalışmaları için kullanılmaktadır(84).

2.9.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla kemik yoğunluğu ölçülmesi absorpsiyometri ile aynı temele dayanır. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve gr/cm² cinsinden KMY vermesine karşın KBT ile hacimsel ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve KMY gr/cm³ olarak verilmektedir. Çekim süresi 20–25 dakikadır, radyasyon alımı 200 mRem olup bu doz rutin BT çalışmalarının 1/10'u kadardır. Kısmen pahalı bir yöntemdir. BT'nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için engel oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır(84).

2.9.6. Kemik Sintigrafisi

Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin osteoporoz tanısında fazla bir tanısal değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında 99 mTc-difosfonat ile çekilmiş kemik sintigrafisinin önemi vardır.

2.10. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, büyüme faktörleri ve sitokinler rol alırlar. Kemik yıkımı, osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinin bölgesel olarak asiditesinin artırılması ve proteinazların salınması ile yürütülmektedir. Kemik yıkımında bir yandan kalsiyum ve fosfor açığa çıkarken bir yandan da osteoklastlar kemik tip 1 kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan peptid dizileri serum ve idrarda ölçülerek tüm iskelet sisteminin kemik yıkım hızı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Yeni kemik yapımı sırasında kollajen sentezi artmakta ve osteoblastik aktivite ile oluşan kemik matriks proteinleri açığa çıkmaktadır(89).

Osteoporoz tanısı kemik yoğunluğunun klinik olarak değerlendirilmesine, eşlik eden risk faktörlerine ve radyolojik ölçümlere dayanmaktadır. Tanının konmasından sonra hastaların seçimi ve tedaviye uyum ve cevabın değerlendirilmesi biyokimyasal göstergeler ile yapılmaktadır. Kemik yoğunluğu ölçümü ile kıyaslandığında, biyokimyasal parametreler kemik dönüşümünü daha hızlı yansıtmaktadırlar. Örneğin tedavinin etkisi biyokimyasal parametreler ile 4 haftada saptanmaya başlarken, kemik yoğunluğu ölçümü ile bu süre 6-12 aya kadar uzayabilmektedir(90).

Kemik yapımını belirleyen 4 gösterge vardır ve genellikle düzeyleri serumda ölçülmektedir. Tip I kollajen karboksi-terminal propeptid(PICP) ve Tip I kollajen amino-terminal propeptid (PINP), kollajen sentezinin yan ürünleridir. Osteokalsin, kemik matriks proteini olup, kemik spesifik alkalen fosfataz ise osteoblastlara ait bir enzimdir. Bu yan ürünlerin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlamaktadır(91).

Kemik yıkımını belirleyen 6 gösterge kullanılmaktadır. Hidroksiprolin, piridinolin ve deoksipiridinolin kollajen yıkım ürünleridir. Karboksi-terminal ve amino-terminal telopeptidler, tip I kollajenin çapraz bağlı telopeptidleridir, tartarata dirençli asid fosfataz ise osteoklastlara özgü bir enzimdir. Hidroksiprolin düzeyi idrarda, tartarata dirençli asid fosfataz ise serumda ölçülebilirken diğer göstergeler hem serumda hem de idrarda ölçülebilmektedir(91). Tablo 5’de kemik yapım ve yıkım belirteçleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Kimyasal belirteçler

İsim	Kısaltma	Kaynak
<u>Kemik Yapımı Göstergeleri</u>		
Kemik spesifik Alkalen Fosfataz	BSAP	Osteoblast
Osteokalsin	OC	Osteoblast
Tip I kollajen amino-terminal propeptidi	PINP	Kollajen
Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi	PICP	Kollajen
<u>Kemik Yıkımı Göstergeleri</u>		
Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağlan	NTx	Kollajen
Tip I kollajen C-telopeptid çapraz bağlan	CTX	Kollajen
Tartarata dirençli asid fosfataz	TRAP	Osteoklast
Hidroksiprolin ve Hidroksilizin	Hyp, Hyl	Kollajen
Serbest ve total Piridinolin	Pyr	Kollajen
Serbest ve total Deoksipiridinolin	DPD	Kollajen

2.10.1. Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Amaçları

- Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
- Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanması
- Bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
- Tedavi seçimine yardımcı olmak
- Tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek

2.10.2. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım göstergeleri, osteoblast gelişiminin değişik evrelerinde direkt veya indirekt olarak aktif osteoblastlardan üretilmektedir. Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden yapım göstergeleri ancak 12–16 hafta sonra artış göstermektedir. Tip I kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğu için PINP ve PICP yalnızca kemiğe özgü değildir(90).

2.10.2.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP, Osteoid formasyonu ve mineralizasyonunda önemli rolü olan bir enzimdir. Tüm serum ALP havuzu birkaç dimerik izoformdan oluşmakta ve bu izoformlar barsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken almaktadır. Normal karaciğer fonksiyonu olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir(89). Bu iki ana izoformu ayırt etmek için birçok yöntem (ısı denaturasyonu, presipitasyon, selektif inhibisyon, immunassay) geliştirilmiştir. Son zamanlarda geliştirilen immunoradyometrik ve enzim immunassay yöntemleri ile serumda kemik ALP ölçümü yaygınlaşmıştır. Klinik açıdan incelendiğinde, serum kemik ALP izoenziminin ELISA ile ölçümü daha yüksek özgüllüğe sahiptir ve osteoporoz için tanısal hassasiyeti arttırmıştır(90,121).

2.10.2.2. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen, küçük hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve kollajen kaynaklı olmayan bir protein olup sentezi K vitaminine bağımlıdır. Proteinin kalsiyum bağlama özelliğini sağlayan üç tane gamma-karboksiglutamik asid (Gla) kalıntısı mevcuttur. Osteokalsin sentezi 1,25-OH Vitamin D3 ile uyarılır. Serum osteokalsin değerinin pubertedeki hızlı iskelet büyümesi ile ilişkisi kuvvetlidir. Osteokalsinin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir. Serum osteokalsini menapozdan sonra kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Osteokalsin spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir, serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal parametredir(90).

2.10.2.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidler

Tip I kollajenin öncül formudur. Osteoblastlar tarafından tip 1 kollajen sentezi sırasında amino(-N) ve karboksi(-C) propeptidleri ekstrasellüler endopeptidazlar tarafından koparılmaktadır. Serum Tip 1 kollajen karboksi-terminalpropeptid (PICP) ve amino-terminal propeptid (PINP) düzeyleri, kemikte osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlarda sentezlenen yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtır. Plazma total ALP aktivitesi ile serum PICP konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Menapozda serum PICP düzeyi % 20 oranında artış göstermektedir. Ancak DEXA ile ölçülen sonraki kemik kayıp hızı ile ilişki göstermemektedir. PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve kemik karaciğer fonksiyon bozukluğu ile tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin değişimidir.

Her iki propeptid de (PICP, PINP) spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilir. Serum PICP düzeyleri ile kemik oluşumu arasında orta derecede bir korelasyon mevcuttur. PINP'in trimer yapısının ölçümü ise osteoporozda kemik yapımının belirlenmesinde daha duyarlı bir göstergedir(90,92).

2.10.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

Osteoporoz hastalarının tanısında kemik dansitometri ölçümünün yerini alamazlar ancak kemik yıkım göstergeleri tedaviye yanıtı belirlemede kemik dansitometrisine göre daha erken etkilenmektedir. Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olan olgularda tedavi başlangıcından sonra yıkım göstergeleri ile izlem, tedavi protokolünü takibi açısından değerlidir. Kemik yıkımını belirleyen testlerin düzeylerinde tedaviden 3-4 hafta sonra %40-50 oranında düşüş gözlenmekte, kemik dansitometrik ölçümler ise tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir. Kemik yıkım göstergelerinin birçoğu kemik kollajen yıkım ürünleridir ancak kemik siyaloproteini ve osteoklast kökenli enzim olan tartarat dirençli asid fosfataz gibi kollajen dışı bazı proteinler de keşfedilmiştir.

2.10.3.1. Tip 1 Kollajen N- Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C- Telopeptid (CTx)

Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip 1 kollajenin stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır. Çapraz bağlar tip 1 kollajenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki pridinolini birbirine bağlamaktadır. Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak isimlendirilen amino- ve karboksi-terminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır. NTx'in artmış konsantrasyonları, aşırı kemik yıkımını göstermektedir. Osteoporoz tedavisinin takibinde, düzeyleri erken evrede etkilendiğinden kullanımı artmıştır. NTx son zamanlarda başta osteoporoz olmak üzere geniş bir kemik hastalığı grubunda kemik yıkım oranını saptayan bir test olarak kabul edilmektedir. NTx'in klinikte kullanım alanları, kemik yıkımı fazla olan osteoporozlu bireylerin saptanarak tedavi planlanması, takibi ve tedavide kullanılan ilaçların doz ayarlanması olarak sıralanabilir. NTx osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi öncesi bazal değeri alınmakta ve sonra tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İdrar veya serumda NTx ve CTx immünassay yöntemi ile ölçülürler. Yapılan çalışmalarda, bifosfonat kullanan hastalarda idrar NTx düzeyi ölçümünün, kemik yıkımı için DPD'den daha iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir. NTx değerleri tedavi başlangıcında anormal ise 4–8 hafta sonra ölçümün tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Tedavi ile istenen etki sağlandığında NTx'in 6–12 ayda bir tekrar edilmesi önerilmektedir. Bunun sonucu olarak NTx peptidi, osteoklastik proteolizin son ürünüdür(90,93).

Hem NTx hem de CTx, serum ya da idrarda çalışmak, örnek toplanması, diyet, örneklerin saklanma koşulları gibi birçok nedenden etkilenebilmektedir. İdrar NTx ve CTx seviyeleri oda ısısında 3 gün değişmemektedir. -20 °C'de ise 6–12 ay saklanabilmektedir.

Serum NTx ve CTx seviyeleri gün içinde değişim gösterirler. Sabah erken saatlerde en yüksek, öğleden sonra ve akşamları en düşük olacak şekilde gün içinde değişik seviyelerde bulunurlar. En fazla günlük değişim gösteren parametre ise CTx'dir.

Bu gün içi değişimin nedeni tam olarak bilinmiyor olsa da, salınımı gün içinde değişim gösteren PTH, GH veya kortizol gibi hormonlara bağlı olduğu düşünölmektedir(94).

2.10.3.2. Prolidaz

Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyondaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz, C-terminalinde aminoasidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Kollajen yapısındaki aminoasitlerin yaklaşık % 25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz, hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup imminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır(107).

2.10.3.3. Tartarat Dirençli Asid Fosfataz (TRACP)

TRACP aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden yoğun dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Tartarat dirençli asid fosfataz TRACP- 5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRACP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Günümüzde TRACP-5b ölçümü için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir(90,108).

2.10.3.4. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin (Hyp), vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasid olup, olgun kollajen molekülündeki aminoasid içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin post-translasyonel hidrosilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Serbest hidroksiprolinin yaklaşık % 90 kadarı kemik kaynaklı olup karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Kemik yıkımı sırasında Hyp'nin sadece % 10'u idrara geçer. Böylelikle idrar hidroksiprolini toplam kollajen yıkımının sadece % 10'unu yansıtmaktadır. Ek olarak idrar Hyp'i kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan göstergelerden biridir, ancak idrar Hyp'i yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, kemik dışındaki dokulardan veya diyetende etkilenir. Günümüzde, kollajen düngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar hidroksiprolini kolorimetrik yöntemle ile ölçülebilmektedir(81,90).

2.10.3.5. Hidroksilizin

Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla tamamı atılmaktadır. Hidroksilizin, diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını hidroksiproline göre daha doğru olarak göstermektedir. Hidroksilizin glikozidleri, kemik kollajenin iç kısımlarını oluşturur ve iki formda bulunur: Deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin(Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl) Gal-Hyl, Glc-Gal-Hyl'in yaklaşık iki katıdır ve kemik kollajen yıkım göstergesidir. Bu iki komponent kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve kolorimetrik yöntemi ile idrarda ölçülebilir. Bu iki glikozidin oranı dokuya spesifiktir ancak bunların kemik yıkımında gösterge olarak kullanılmasındaki dezavantajlar, kolorimetrik yönteminin pahalı olması yanısıra uygun immunassay yönteminin bulunmamasıdır(90,95).

2.10.3.6. Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD)

Pyd ve Dpd, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matriks dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. %10'u aort, diş, tendon ve diğer bağ dokularından da açığa çıkmaktadır. Olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadır. İdrar ile atımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir. Her iki belirteç, idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin atılımı ile karşılaştırıldığında, kemik rezorpsiyonunun daha hassas göstergesidir. PYD kırıkta, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. Deokspiridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir. Pyd eklem kırıkta ve ligamentler ve tendonlar gibi yumuşak dokularda da bulunmaktadır. PYD ve DPD ters-faz iyon-eşli HPLC yöntemi ile ölçülmektedir. İdrarda PYD ve DPD'nin % 40'ı serbest formda % 60'ı ise peptide bağlı formda bulunur ve serbest formları doğrudan immunassay

yöntemleri ile ölçülebilmektedir. Kemik yıkımı paterni ile pyd ve dpd idrar düzeyleri benzer sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir. İdrar pyd ve dpd düzeylerinde gün içinde % 75'e varan değişiklikler görüldüğünden önemli tedavi değişikliği öncesinde ölçümleri tekrarlanmalıdır. Serum örneklerinde pyd ölçümü yapılacak ise kan örnekleri sabah saat 10:00'dan önce alınmasına dikkat edilmelidir. Pyd ve Dpd'nin menapoz sonrası atılımı artmakta ve hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Klinik uygulamada kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi, metabolik kemik kaybı hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadırlar(90,96).

2.10.3.7. Kemik Siyaloproteini (BSP)

Kemik nonkollajen matriksinin % 5-10'unu oluşturur. Aktif osteoblast ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir. BSP hücre-matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar. Serumda BSP ölçümleri için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir(90).

2.10.3.8. Osteoprotegerin (OPG)

Osteoklastogenezisi inhibe edici faktörü de denir. Sitokin ailesinin yeni bir üyesidir. 380 aa.'den meydana gelen bir glikoproteindir. OPG, osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için reseptör aktivatörü (RANK) ile yarışır. Böylece osteoklast olgunlaşmasını in vivo ve in vitro olarak inhibe eder. Yapılan çalışmalarda serum OPG düzeylerindeki değişimlerin yüzdesi, idrar DPD düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, dolaşımdaki OPG düzeylerindeki değişikliğin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak kadınlarda serum OPG'si hakkında ayrıntılı bilgiye henüz ulaşamamıştır(97). Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri ve ölçüm yöntemleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri(90)

Gösterge	Yöntem	Özgüllük	Kullanım Yaygınlığı
Total ALP	Kolorimeterik	(-)	(++++)
Kemik ALP	ELISA	(+++)	(++)
PICP/ PINP	RIA	(+++)	(++)
Osteokalsin	RIA, ELISA	(+++)	(+++)
Hyp	Kolorimetric	(+)	(++)
Total Piridinolin	HPLC	(++)	(+)
Serbest DPD	ELISA	(+++)	(+++)
NTx	ELISA	(+++)	(+++)
CTx	ELISA	(++)	(++)

2.11. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucun ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Osteoporotik hastalarda öncelikle komplikasyonların gelişimini önlemek ve kemik kaybını engellemek için çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri ve ev içi modifikasyonlar önerilmelidir. Öncelikle hastalara dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenme ve düzenli egzersiz yapılması önerilmelidir. Eğer sigara içiyorsa hemen bırakılması, alkol bağımlılığı varsa tedavi görmesi, güneş ışığından daha fazla yararlanması başlıca önerilecek değişikliklerdir. Kırık gelişen hastaların uygun tedavisi ve fizik tedavi yapılmalıdır.

Osteoporozda İlaç Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde amaç; hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymak, komplikasyonları azaltmak, geciktirmek, oluşan komplikasyonları tedavi etmek ve osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmek olmalıdır. İlaç seçiminde, osteoporozun nedeni, hastanın yaşı, cinsiyeti, kemik kaybı oranı ve kemik kaybının yeri gibi etkenler etkili olmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik yıkımını azaltanlar ve kemik yapımını arttıranlar olarak 2 gruba ayrılır. Bu ilaçlar tek tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar

- Kalsiyum
- D vitamini ve metabolitleri

Kemik yapımını arttıran ilaçlar

- Parathormon
- Stronsiyum renelat

- Östrojenler
 - Kalsitonin
 - Bifosfonatlar
 - Anabolik steroidler
 - Parathormon
- Sodyum florür

2.11.1. Kalsiyum

Kalsiyum kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerdendir. Ortalama diyet kalsiyumunun 1/4'ü gastrointestinal sistemden emilmektedir. Yeterli kalsiyum almanın en iyi yolu kalsiyumdan zengin gıdalar tüketmektir. Kalsiyum içeriği yüksek maden suları, yağı azaltılmış süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler ve kalsiyum açısından zenginleştirilmiş meyve suları bol miktarda kalsiyum alımını sağlamaktadır. Kalsiyum alımı, doruk kemik kütesinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Kalsiyum tüm dünyada kolayca bulunabilen ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan kemik-mineral dokusunun en önemli yapı taşlarından dır. Menapozun başlangıcı ile beraber kemik dokuda hızlı bir kayıp olmaktadır. Bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığı çıkar. Menapozdan önce kalsiyum alımı daha yüksek olan kadınlar, menapoza daha yüksek kemik kitlesi ile girmektedir(98).

Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25–65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25–50 yaş arası 1000 mg/gün, postmenapozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye edilmiştir. Yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporozla bağlı gelişen kırık riski de düşmektedir(99).

Kalsiyum tedavisi sırasında dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Kalsiyumun emilimi 4 saat içinde tamamlanır. Tek dozda 500 mg'dan fazla alınmamalı, gece kemik kaybını azaltmak için akşam alınmalıdır. Emilimlerini arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Lif ve yağdan zengin gıdalar, çinko, demir, ıspanak, kahve, alkol ve antiasitler gibi kalsiyum emilimini azaltan maddelerle beraber alınmamalıdır. Kalsiyum fosfor oranı 2:1 olacak şekilde beslenmeli, bunun için de kolalı içeceklerden ve fosfor eklenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla beraber alınmamalıdır. Hastalarda karında şişlik, gaz ve konstipasyona yol açabilmektedir(100).

2.11.2. D Vitamini

D vitamini kalsiyumu düzenleyen en önemli unsurlardan biridir. Ergokalsiferol (D2 vitamini) bitkilerde, kolekalsiferol (D3 vitamini) hayvansal kaynaklarda bulunur. D3 vitamini aynı zamanda ultraviyole (UV) ışığı etkisiyle 7- dehidrosikolesterolden sentezlenir ve insanlarda dermis ve epidermis de bulunur. D₃ ve D₂ vitaminleri aktif değildir. Karaciğer ve böbrekte aktive edilir. Aktif vitamin D₃ için esas hedef organlar barsak ve kemiklerdir. Bağırsaklarda villus oluşumunu artırır ve kalsiyum emilimini kalsiyum bağlayıcı protein yapımını arttırarak artırır. Kemiklerde ise osteoklast öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlarlar.

İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruziyet, barsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir. D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu arttırırlar. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı 200–400 İU olmakla beraber bu idame dozdur. Tedavi için 400–

1000 IU kullanılmalıdır. Tedaviye uyumsuzluk varsa 6 ayda bir 150000 İU kas içine uygulanabilir(101).

2.11.3. Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu

Kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu osteoporoz tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, üç yıl boyunca, 1200 mg kalsiyum, 800 IU vitamin D verilen grupta yeni kalça kırık ve vertebra dışı kırık riskinin azaldığı gözlenmiştir(102).

2.11.4. Kalsitonin

Kalsitonin tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından sentezlenen petit hormondur. Esas rolü kemik mineral metabolizmasını düzenlemektir. Kalsitonin osteoklastların proliferasyonunu ve matürasyonunu bloke ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır; ayrıca kalsitoninin santral analjezik etkisi de vardır (110). Sentetik somon kalsitonini şeklinde parenteral veya nazal olarak kullanılmaktadır. Kalsitoninin özellikle vertebra üzerinde etkisi vardır (109,110).

Postmenopozal dönemde kalsitonin şiddetli osteoporozu olan ve başka tedavi kullanamayan hastalarda uygulanmaktadır. Önemli yan etkisi hipokalsemidir (110).

2.11.5. Bifosfanatlar

Bifosfonatlar sentetik bileşikler olup, pirofosfat analoglarıdır. Biyolojik özellikleri, aktiviteleri, farmakodinamikleri ve toksisiteleri farklıdır. İki yan zincirden biri kemik mineraline bağlanırken, diğeri sınıf ve gücü belirler.

Bifosfonatların hem in vivo hem de in vitro olarak kristal oluşumu üzerine doğrudan etkileri vardır. Yeni kristal oluşumunu engellerler, amorf kalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşümünü durdurur ve apatit kristallerinin agregasyonunu geciktirerek daha büyük kümeler oluşumunu engellerler. Bifosfonatlar, olgun osteoklastların etkilerini doğrudan inhibe ederler. Kemiğe bağlanma sonrasında bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonu sürecinde osteoklastlar tarafından oluşturulmuş asit ortama lokal olarak salınırlar. Daha sonra lokal etkileriyle veya hücre içine girerek veya ikisini birden gerçekleştirerek, hücreyi yok etmeden osteoklastların yıkıcı etkilerini durdururlar(103).

Bifosfonatların etki mekanizmaları;

- Olgun osteoklastların doğrudan inhibisyonu
- Osteoklast apoptozunun uyarılması
- Osteoklast aracılı osteoklast olgunlaşmasının engellenmesi
- Osteoklast prokürsörlerinin inhibisyonudur.

Değişik bifosfontların yıkım karşıtı etkilerindeki farklılıklar, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde farklı noktalara etki etmesiyle açıklanmaktadır.

Histomorfometrik çalışmalar, bifosfonatların yeni kemik yapılanma birimleri oluşum hızını azalttığı gösterilmiştir(103).

2.11.5.1. Alendronat

Osteoklastların kemik yıkıcı etkisini güçlü bir şekilde inhibe eden bifosfonattır. Postmenopozal osteoporozda, steroide bağlı osteoporozda ve senil osteoporozda KMY'yi belirgin bir şekilde arttırıp, omurga ve kalça kırıklarını anlamlı bir şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Erkek osteoporozunda da güvenle kullanılmaktadır. Günde 10 mg ağızdan ya da haftada 70 mg ağızdan olmak üzere iki çeşit tedavi seçeneği vardır. Etkinlikleri arasında fark bulunmayan tedavi yöntemlerinden haftalık kullanımın özafagusta daha az irritasyona yol açtığı gösterilmiştir(100).

2.11.5.2. Risedronat

Güçlü bir aminobifosfonat olan risedronat, alendronata benzer etki göstermektedir. Gastrointestinal yan etkiler açısından daha kolay tolere edilebilmektedir. Günlük 5 mg ve haftalık 35 mg olmak üzere 2 farklı tedavi seçeneği vardır. Haftalık kullanım hasta uyumu açısından daha uygun bulunmuştur.

2.11.5.3. İbandronat (ibandronik asit)

İbandronat sodyum osteoklastla ilişkili kemik rezorpsiyonunu önleyen 3. jenerasyon nitrojen içeren bisfosfonattır. İbandronat sodyumun kimyasal ismi 3-(N-methyl-Npentyl) amino-1-hidroksipropan-1,1-dipfosfonik asit, monosodyum tuzu, monohidrattır. Moleküler formülü $C_9H_{22}NO_7P_2Na.H_2O$ dur(111).

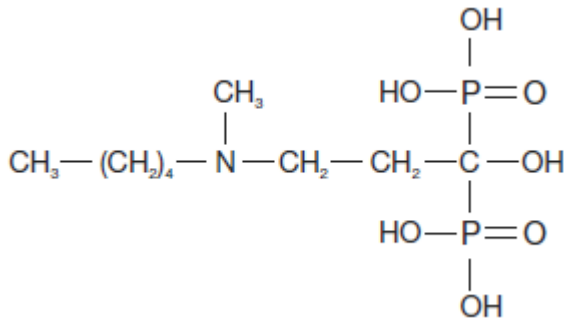
İbandronatın diğer bisfosfonatlarla karşılaştırıldığında yüksek bir anti rezorptif etkinliği olduğu görülmüştür. Bu etkinlik kemik rezorpsiyonun inhibisyonu için gerek duyulan dozun minimal olmasıyla açıklanır.

İbandronat R1 yan zincirinde iskeletsel yapışmanın kuvvetini arttıran ve hidroksiapatit kristal büyümesini önleyen hidroksil grubu içerir (112). R2 yan zinciri antirezorptif potansiyelin majör belirleyicisidir (113). R2 yan zincirinde ibandronatın en potent yan zincirlerinden biri olan tersiyer nitrojen grubu içerir. Yapısal özelliğinden dolayı ibandronat sırasıyla risedronat, alendronat, pamidronat ve klodronattan 2, 10, 50 ve 500 kat daha potent bulunmuştur (114), (Şekil 2.6).

İbandronat osteoklastla ilişkili kemik rezorpsiyonunu mevolonat yolundaki (HMGCoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A) olarak da bilinen) FPP sentetaz inhibisyonu ile sağlar (115,120). FPP sentetaz inhibisyonu normal osteoklast fonksiyonu için gerekli olan küçük GTP bağlayıcı proteinlerden olan rho, ras veya rab prenilasyonunu bozar. Bu inhibisyon osteoklast sitoiskeletsel düzenlemesini membran dalgalanmasını ve varlığını sürdürmesini etkiler.

İbandronatın farmakokinetiği incelendiğinde oral uygulamalardan sonra gastrointestinal sistem tarafından zayıf absorpsiyona uğradığı görülmüştür. Dolaşıma

girdikten sonra ilacın %40-%60'ı kemik yüzeyine sıkıca bağlanır ve geri kalan miktarı değişime uynamadan böbrekler yoluyla atılır. İbandronat metabolize edilmez ve sistemik dozlarda yumuşak dokuya bağlanması %2'den azdır. Protein bağlanması azdır ve major sitokrom p450 izoformlarının inhibisyonu veya indüksiyonuna neden olmaz. Bu sebeple ilaç etkileşimleri görülmesi olasılığı azdır (116).



Şekil 2.6 : İbandronat sodyumun yapısal formülü

İbandronatın meme kanserinde ve kemik metastazında iskeletsel olayları önlemede ve malignansilere bağlı hiperkalsemilerin tedavisinde kullanılması (Amerika Birleşik Devletleri dışında), Postmenapozal osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanımı Avrupa birliği ve Amerika Birleşik devletlerinde onaylanmıştır (117).

İbandronik asit onkolojik endikasyonda hem intravenöz (6 mg/kg her 3-4 haftada 1:60 dakika infüzyon zamanı), hem de oral formulasyon (50 mg günlük) olarak kullanılabilir. Bunların haricinde bir de yükleme dozu vardır;(6 mg 3 gün peşpeşe infüzyon) kreatin klerensi >50 mL/dakika olan hastalarda 15 dakika üstünde infüzyon gerektirir (117). Ayrıca vertebral ve vertebral olmayan kırıklara etkinliği, kalça ve omurgalardaki kemik mineral dansite kazanımları ve kemik rezorpsiyonunun premenapozal seviyelere redüksiyonu açısından karşılaştırıldığında günlük oral

ibandronata eşit hatta daha üstün terapotik etkinliği saptanmış olan postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek ilk aylık oral bisfosfonattır (116).

İbandronat tedavisinin metastatik kemik hastalığı bulunan hastalarda potansiyel yararlanımı multifaktöryeldir. Preklinik data, klinik denemeler, pazarlama sonrası gözetim gelecekte ibandronat reçete etme kararının sadece etkinlik değil birçok faktöre bağlı olacağını düşündürmektedir. İbandronat iskeletle ilişkili olayları ve kemik ağrılarını azaltmakta ve yaşam kalitesini arttırmakta etkilidir ve bu etkiler renal güvenliği riske etmeden edinilmektedir. Bunun yanı sıra ibandronatın uygulamaları kemik lezyonu gelişimini, tümörle ilişkili anjiogenezis ve tümör hücre proliferasyonunu azaltabilir (117).

3 adet faz 3 klinik denemede oral ve i.v ibandronatın karşılaştırılabilir etkinliği bulunmuştur. İskeletle ilgili olayların gelişmesinde ve kemik ağrısında kayda değer risk azalması oluşturmuştur. Bunun yanı sıra oral ibandronatın i.v zolendronik asite göre kemik turnover markerlarının azalmasındaki etkinliği istatistiksel olarak daha az bulunmamıştır. Standart doz ibandronatın uzun dönem denemelerde kemik ağrısını azalttığı ve ibandronatın yükleme dozunun infüzyondan sonraki birkaç günde kemik ağrısını hızlı ve anlamlı bir şekilde azalttığı bilinmektedir (117).

Preklinik çalışmalarda renal fonksiyonun ibandronat ile korunduğu, 4 yıllık takip süresi olan bir çalışmada ibandronatın daha önceden var olan renal yetersizliği olan hastalarda bile renal sağlığı koruduğu, hatta ibandronatın ciddi renal hasarı olan hastalarda kullanılabilecek tek bisfosfonat olduğu bildirilmektedir (118). Klinik çalışmaların yanı sıra ibandronatın klinik kullanımına ilişkin datalar artık oluşturulmaktadır. Retrospektif bir çalışmada i.v zolendronik asitin i.v ibandronik asite göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla renal hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir (119). Zolendronik asitle tedavi edilirken renal fonksiyonlarında

gerileme görülen hastaların ilacı ibandronik asite çevrildiğinde renal fonksiyonların artan bir trend yakaladığı görülmüştür (32).

Sonuç olarak ibandronat, metastatik kemik kanseri olan hastalarda iskeletsel bütünlüğü renal fonksiyonları korur, olumlu bir güvenlik profili vardır ve hızlı bir şekilde kemik ağrılarını azaltabilir. Fiyat-fayda analizi yapan iki çalışmada oral ibandronatın metastatik meme kanserli hastalarda fiyat etkinliğinin i.v zolendronik asite göre daha iyi olduğu bulunmuştur (33,37). İntravenöz ibandronik asit için fiyat-fayda dadası bulunmamaktadır; fakat infüzyon süresinin kısalmasının fiyatı etkileyeceği ve 15 dakikalık ibandronat infüzyonlarının infüzyon merkezlerindeki hasta akış hızını arttıracığı ve hastalar için çok daha kolay olacağı düşünülmektedir (117).

Klinikte kullanılan diğer bifosfonat zolendronattır. Hiperkalsemi ve bazı metabolik kemik hastalıklarında kullanılmakta olup, postmenopozal osteoporoz tedavisinde yılda bir kez 5mg i.v. infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Gelecekte kullanılacak bifosfonatlar ise klodronat, pamidronat ve nerdronattır(100).

2.11.6. Stronsiyum Renalat

Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır. Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35, kalça kırığı

riskinde ise %41 azalma bulunmuştur. KMY'da ise lomber vertebrada %14, femurda %8,3 artış sağlanmıştır(104).

2.11.7. Paratroid Hormon (PTH)

Parathormonun 1-34 fragmanı osteoporozda anabolik bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Yüksek plazma konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunu stimüle etmekle birlikte, düşük dozlarda intermitent verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Rekombinant human parathyroid hormone (rhPTH) 1-34 enjeksiyonları ile tedavide kemik mineral yoğunluğunun arttığı vertebral ve nonvertebral kırıklarda önemli derecede azalma hem kadın hemde erkeklerde tespit edilmiştir. Osteoporotik omurga kırığı olan ve hızlı kemik yapımı arzu edilen hastalarda 20 mg, 40 mg/gün s.c. en az 1-2 yıl süre ile kullanılması önerilmektedir. Kurland ve arkadaşlarının, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 18 ay süreyle intermitan PTH tedavisi alan osteoporoz hastalarında, lomber vertebra kemik kütlelerinde %13,5, femur boynunda ise %2,9 artış saptamışlardır(105).

2.11.8. Östrojen

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar kemik doku üzerinden de gerçekleşmektedir.

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

- Prostaglandin sentezinin inhibisyonu
- Sitokinlerin sentezinde yavaşlama
- Büyüme faktörlerinin sentezinde artış
- Kalsitonin üzerinde olumlu etki

Prostaglandinler, özellikle E serisi prostaglandinler, düzeyleri artınca döngü hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, özellikle E(PGE2) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü hızının yavaşlamasına yardımcı olurlar. Östrojen, kemik ve hemopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik yıkımının potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik yıkımında azalma sağlar. Östrojen, kemik yapımının düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik yapımı üzerine yardımcı etki sağlar (78).

Östrojene cevap kortikal kemik ile trabeküler kemik arasında farklılık gösterir. Trabeküler kemiklerde belirgin bir artış saptanırken on kol gibi kortikal kemiklerde, sadece kemik yapısı korunur. Östrojen tedavisi ile on kol ve kalça kırıkları % 50-60 oranında azalmaktadır. Östrojen tedavisine Ca eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının % 80 azaldığı gözlenmiştir. Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol (E2) ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir (82, 83). Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır(106).

2.11.8.1. Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri (SERM)

Günümüzde alfa ve beta olarak adlandırılan iki ayrı öströjen reseptörü olduğu bilinmektedir ve öströjenin ve SERM'lerin farklı dokularda farklı reseptörleri uyararak etki gösterdikleri düşünülmektedir

2.11.8.1.1. Raloksifen

Raloksifen ikinci kuşak bir SERM olup, öströjen reseptörüne bağlanır. Bazı dokularda öströjen aktivitesini taklit ederken (öströjen agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (öströjen antagönistik etki). Raloksifen oral uygulamadan sonra hızla emilir. Oral alınımı takiben büyük oranda ilk-geçiş metabolizmasına ve enterohepatik döngüye tabi olur. Raloksifenin kemik yıkımını azalttığı ve kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu bilinmektedir. Raloksifen kullanımında en sık görülen yan etki, ateş basmasıdır(106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Haziran 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran 50 – 85 yaş arasındaki, osteoporoz tanısı alan, fakat herhangi bir tedavi görmeyen 95 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi.

Malignite, akut enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kortikosteroid kullanımı, renal, hepatik, gastrointestinal hastalık, 40 yaşından önce menapoza girmiş olma, diğer metabolik kemik hastalıkları ya da inflamatuvar hastalık tanısı, aktif alkol alımı ve osteoporozu etkileyebilecek ilaç kullanımı düşünülen hastalar dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu lomber ve femur olmak üzere 2 bölgede DEXA (dual enerji X-ray absorpsiyometri) yöntemi ile gr/cm^2 cinsinden belirlendi, ayrıca T ve Z skorları kaydedildi. Osteoporoz tanısında, WHO tarafından belirlenmiş olan femur boyun ve lomber KMY 'da T-skoru: $-2,5$ standart sapmanın altında olması tanımı esas alındı. Sekonder osteoporoz düşünülen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 1 yıl boyunca kalsiyum karbonat 2500 mg/gün ve vitamin D₃ 880 İU/gün verildi. Tedaviye İbandronik asit (Bonviva 150 mg tb 1x1 aylık) eklenen hastalar Grup 1 (n=19); sadece vitamin D₃ ve kalsiyum kombinasyonu alan hastalar Grup 2 (n=20) olarak ayrıldı.

Tedavi öncesinde tüm hastalara bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı. BKİ(Beden Kitle İndeksi)(Ağırlık (kg) / Boy (m)²) ölçümü için kilo ve boy ölçümü yapıldı. Olguların sinovyal sıvı örnekleri için diz eklemi betadinle steril lokal saha temizliği yapıldıktan sonra steril şartlarda uygun portallerden enjektör yardımıyla diz eklem sinovyal sıvısı alındı. Kan örnekleri antekubital bölgeden intravenöz olarak alındı. Hastaların başlangıç, kan ve sinovyal sıvı örneklerinde kalsiyum, fosfor, alkelenfosfataz, kalsitonin, C-telopeptit-1, N-telopeptit-1, kemik siyaloprotein, ölçümlerinin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Her iki gruptaki hastalar 3. ve 6. aylarda polikliniğe çağrıldı ve ilaç kontrolleri yapıldı. 12. ayda poliklinik kontrolü yapılarak, yeniden venöz kan ve sinovyal sıvı örnekleri alındı yeni KMY ölçümü yapıldı. Takiplerde ölüm ya da başka nedenlerle kontrolleri tamamlanamayan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Grup 1'den 19 hasta ve Grup 2'den 20 hasta çalışmayı tamamlayabildi.

Tüm hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ve Balıklıgöl Devlet Hastanesi Radyoloji bölümü KMY ölçüm ünitesinde yapılarak standardizasyon sağlandı. Hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümlerinin aynı cihazda yapılmasına dikkat edildi.

Biyokimyasal parametreler ve kemik yapım ve yıkım belirteç değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Alınan kan ve sıvı örnekleri 4000 devirde 5 dakika santrifuj edildi ve serumları ayrıldı. Elde edilen örnekleri çalışılncaya kadar -80 C⁰ 'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum ve sinovyal sıvı örnekleri, biyokimyasal parametreler ve kemik yapım ve yıkım belirteç seviye durumları değerlendirmek üzere çözdürüldü. Sinovyal sıvı örnekleri çalışılmadan önce Brij 35 ve Triton X100 gibi organik çözücülerde çözülerek homojenize hale getirildi.

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanıldı.

- Santrifüj (HettichR Universal 30 RF)
- Spektroflorometre (ShimadzuR RF-1501 MODEL, Japon)
- Derin dondurucu (New Brunswick ScientificR, C54285 model)
- Hassas terazi (SartoriusR marka 0,0001 g'a duyarlı)
- Dijital pH-metre (HannaR, pH 211 model Japon)
- Otomatik biyokimya analizörü (AerosetR, USA)
- ELİSA Plate Reader (BİO-TEK ELx800, USA)
- ELİSA Plate Washer (DAS, İtaly)
- Horizontal Çalkalayıcı (Elektro-mag M200, Türkiye)

Biyokimyasal parametreler fosfor, alkelen fosfataz ve kalsiyum Roche marka Cobas Integra 800 biyokimya otoanalizinde ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Kalsitonin ve Ctx-1 testi aynı Roche marka Elecsys E170 hormon otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ntx-1, Siyaloprotein PGE2 testleri ELİSA (Enzym Linked İmmüno Sorbent Assat) testi ile çalışıldı.

Medikal tedaviye ek olarak tüm olgulara dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenme, düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması, güneş ışığından daha fazla yararlanılması gibi yaşam tarzı ve bazı ev içi değişiklikleri önerildi.

Çalışmamızda İbandronik asit'in osteoporoz tedavisinde etkinliğini değerlendirmek amacıyla KMY ölçümü yanında, kan ve sinovyal sıvıda kemik yapım ve yıkım belirteç değerlerinin değişimi incelenmiş ve birbiriyle karşılaştırılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc. USA) yapıldı. Grup-1 ve Grup-2 verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ilaç öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon test ve cinsiyetlerin gruplara göre dağılımında ise Chi-square testi kullanıldı. Sonuçlar medyan \pm IQR olarak gösterildi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hasta özellikleri

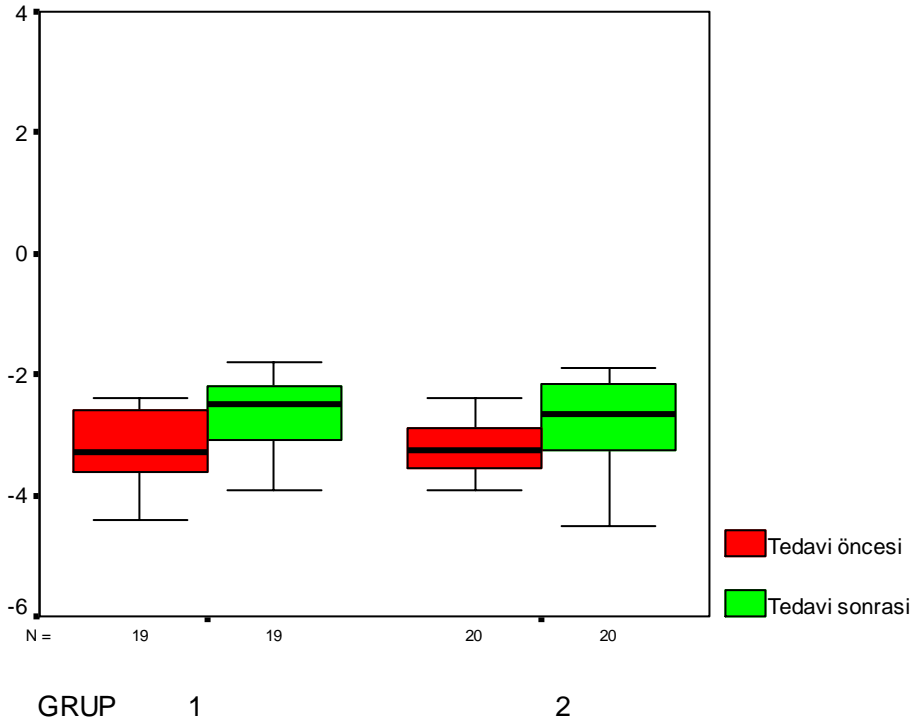
Çalışmamıza gönüllü olarak katılan toplam 95 hastadan, 39 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Bu hastalardan kalsiyum, vitamin D3 ve ibandronik asit tedavisi alan (Grup 1) 4 erkek 15 kadın olmak üzere toplam 19 hasta, sadece kalsiyum ve vitamin D3 tedavisi alan (grup 2) 4 erkek 16 kadın olmak üzere 20 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Grup 1 ilaç başlanan hastaların yaş aralığı 51- 80 olup, ortalama yaşı 67 idi. Grup 2 ilaç başlanan hastaların yaş aralığı 56- 78 olup, ortalama yaşı 66 idi. Grup 1 ilaç alan hastaların hesaplanan ortalama BKİ (Beden Kitle İndeksi) 28.1 ± 1.6 iken, Grup 2 ilaç alan hastaların ortalama BKİ 28.2 ± 4.1 olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n:19)	Grup 2 (n:20)
Yaş	67.6 ± 9.2	66.1 ± 6.7
Cinsiyet (E/K)	4/15	4/16
BKİ	28.1 ± 1.6	28.2 ± 4.1

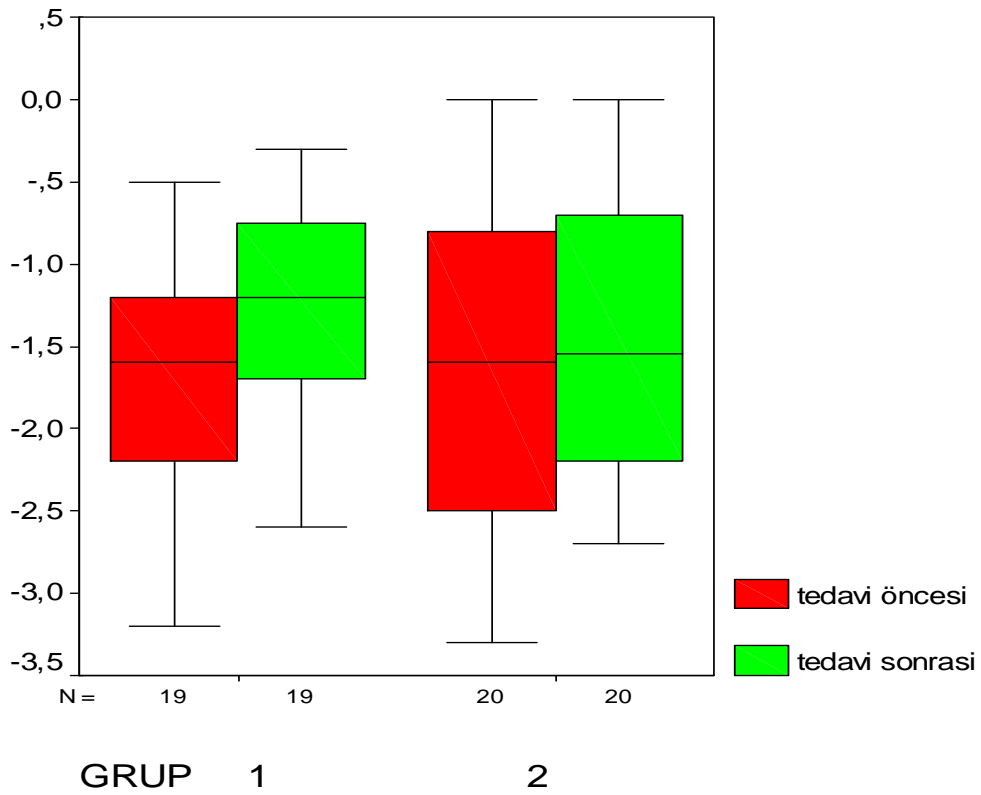
4.2 Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Bulguları

Grup 1 ilaç tedavisi verilen hastaların başlangıç L1-L4 vertebra KMY ölçümlerinin ortalaması -2.90 ± 1.40 iken 12 aylık takip sonunda aynı bölgenin KMY ortalaması -2.6 ± 0.63 bulundu. Bu %10.3 luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$) (Tablo 8). Grup 2 ilaç tedavisi verilen hastaların başlangıç L1-L4 vertebra KMY ölçümlerinin ortalaması -3.20 ± 0.40 iken 12 aylık takip sonunda aynı bölgenin KMY ortalaması -2.80 ± 0.7 bulundu. Bu %12.5 lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$) (Tablo 9) (Şekil 2).



Şekil 2: Grup 1 ve 2 ilaç kullanan hastaların vertebra KMY değerlerinin istatistiksel analizi.

Grup 1 ilaç alan hastaların başlangıç total femur KMY değerlerinin ortalaması -1.70 ± 0.76 iken 12 aylık izlem sonunda aynı bölgenin KMY değeri ortalaması -1.2 ± 0.63 olarak bulundu. Bu %29.5' lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Grup 2 ilaç alan hastaların başlangıç total femur KMY değerlerinin ortalaması -1.60 ± 0.94 iken 12 aylık izlem sonunda aynı bölgenin KMY değeri ortalaması -1.4 ± 0.90 olarak bulundu. Bu %12.5' luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.045$) (Tablo 9) (Şekil 3).



Şekil 3: Grup 1 ve 2 ilaç kullanan hastaların femur KMY değerlerinin istatistiksel analizi.

Tablo 8: Grup 1 tedavi öncesi ve sonrası sinovial sıvı, serum ve KMY değerleri.

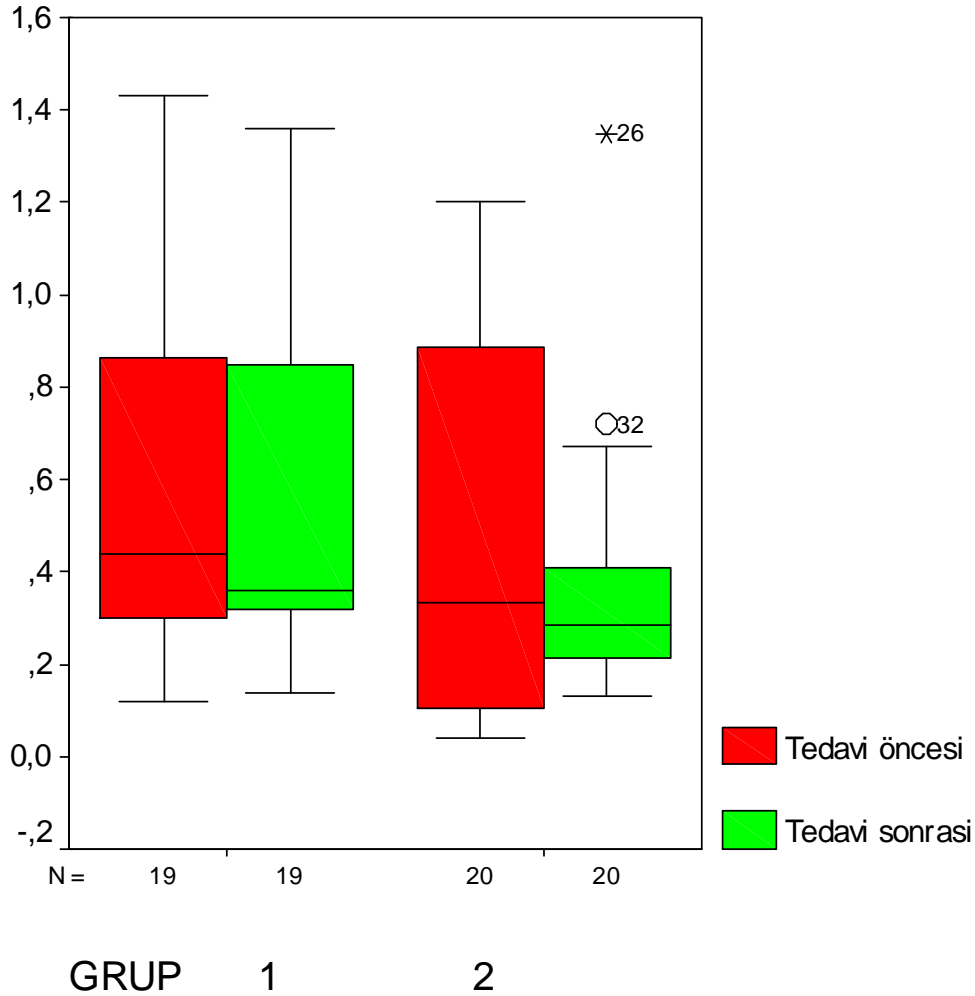
Grup 1	Mean ± SD tedavi öncesi	Mean ± SD tedavi sonrası	P değeri
Sıvı Alp(U/L)	7.2±2.8	7.9±3.4	0.126
Serum Alp(U/L)	81.2±30.1	69.7±19.5	0.123
Sıvı fosfor(mg/dl)	1.03±0.25	1.21±0.48	0.284
Serum fosfor(mg/dl)	3.9±1.6	4.0±2.5	0.887
Serum Ca(mg/dl)	9.7±0.96	9.6±1.3	0.658
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	10.5±9.3	11.5±10.9	0.601
Serum Ntx-1(nM BCE)	13.2±4.7	13.5±4.2	0.760
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.50±0.35	0.55±0.35	0.147
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.57±0.38	0.58±0.38	0.856
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.5±2.0	4.4±2.0	0.456
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	3.0±1.3	3.2±1.4	0.600
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	3.7±1.8	4.2±2.3	0.825
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.6±0.8	2.6±0.90	0.586
Femur danst.(gr/cm ²)	-1.70±0.76	-1.2±0.63	0.000
Vertebra danst. (gr/cm ²)	-2.90±1.40	-2.6±0.63	0.004

Tablo 9: Grup 2 tedavi öncesi ve sonrası sinovial sıvı, serum ve KMY değerleri.

Grup 2	Mean ± SD tedavi öncesi	Mean ± SD tedavi sonrası	P değeri
Sıvı Alp(U/L)	21.1±11.1	18.2±10.5	0.235
Serum Alp(U/L)	82.2±29.2	81.8±21.4	0.641
Sıvı fosfor(mg/dl)	2.8±1.4	3.4±1.2	0.360
Serum fosfor(mg/dl)	3.5±1.4	3.7±1.4	0.267
Serum Ca(mg/dl)	10.3±0.5	10.1±1.0	0.587
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	7.8±2.3	7.5±2.0	0.601
Serum Ntx-1(nM BCE)	17.4±6.8	18.2±8.4	0.322
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.51±0.41	0.49±0.29	0.823
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.49±0.41	0.37±0.27	0.218
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.8±1.9	4.7±2.2	0.334
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	2.2±0.92	2.2±0.91	0.888
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	8.1±6.6	6.6±4.0	0.073
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.8±1.1	2.8±1.0	0.837
Femur danst.(gr/cm ²)	-1.60±0.94	-1.4±0.90	0.045
Vertebra danst. (gr/cm ²)	-3.20±0.40	-2.80±0.7	0.003

4.3 Serum C-telopeptid-1 (Ctx-1) Bulguları

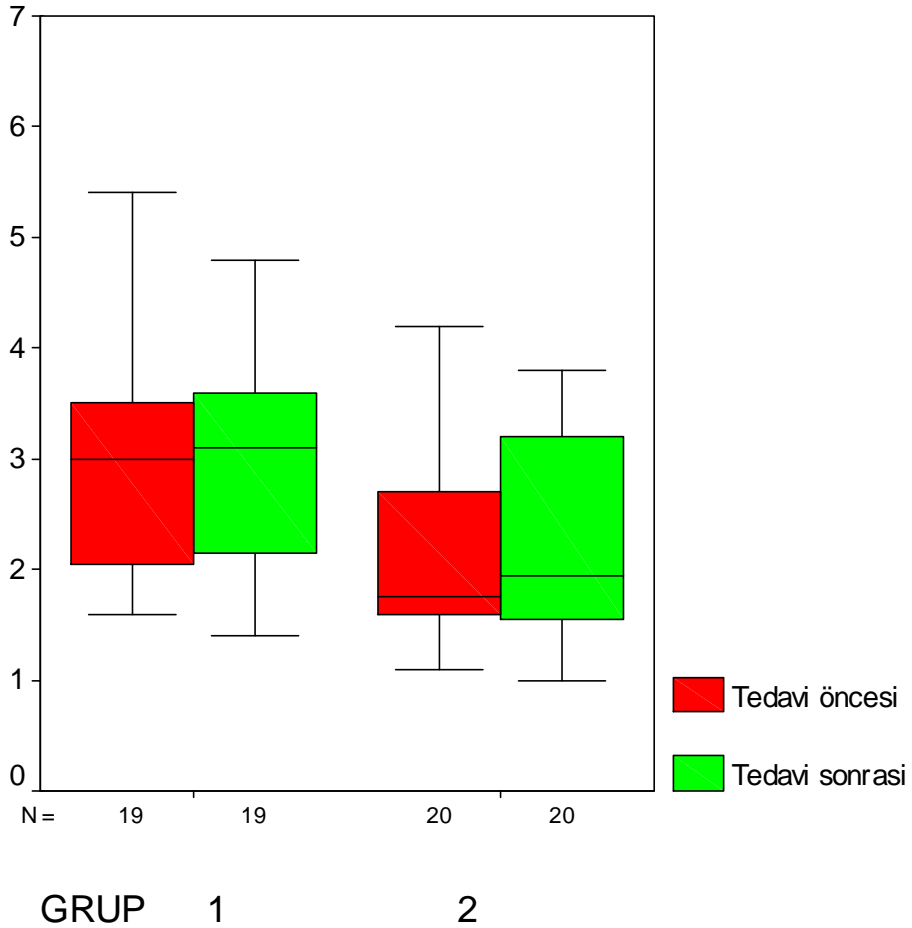
Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ctx-1 değerlerinin ortalaması 0.57 ± 0.38 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ctx-1 ölçümlerinde ortalamanın 0.58 ± 0.38 olarak arttığı görüldü. Bu %1,75'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,856$) (Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ctx-1 değerlerinin ortalaması 0.49 ± 0.41 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ctx-1 ölçümlerinde ortalamanın 0.37 ± 0.27 olarak azaldığı izlendi. Bu % 24' lük azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,218$) (Tablo 9) (Şekil 4).



Şekil4: Grup 1 ve 2 hastaların serum Ctx-1 değerlerinin istatistiksel analizi.

4.4 Serumda Kemik Siyaloprotein (BSP) Bulguları

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum BSP değerlerinin ortalaması 3.0 ± 1.3 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum BSP ölçümlerinde ortalamanın 3.2 ± 1.4 olarak arttığı görüldü. Bu % 6.6'lık artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,600$) (Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum BSP değerlerinin ortalaması 2.2 ± 0.92 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum BSP ölçümlerinde ortalamanın 2.2 ± 0.91 olarak değişmediği görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,888$) (Tablo 9) (Şekil 5).



Şekil 5: Grup 1 ve 2 hastaların serum BSP değerlerinin istatistiksel analizi.

4.5 Serum N-telopeptid-1 (Ntx-1) Bulguları

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ntx-1 değerlerinin ortalaması 13.2 ± 4.7 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ntx-1 ölçümlerinde ortalamanın 13.5 ± 4.2 olarak arttığı görüldü. Bu %2,2'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.760$)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ntx-1 değerlerinin ortalaması 17.4 ± 6.8 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ntx-1 ölçümlerinde ortalamanın 18.2 ± 8.4 arttığı görüldü. Bu %4,5 'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.322$) (Tablo 9)(Şekil 6).

Şekil 6: Grup 1 ve 2 hastaların serum Ntx-1 değerlerinin istatistiksel analizi.

Grup 1 ilaç başlanan hastaların tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda femur (gr/cm^2) ve vertebra KMY (gr/cm^2) değerleri arasındaki fark anlamlı çıkarken; sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L), serum Ca(mg/dl), sıvı kalsitonin(pg/ml), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı Ctx-1(ng/ml), serum Ctx-1(ng/ml), sinovyal sıvı Ntx-1(nM BCE), serum Ntx-1(nM BCE), sinovyal sıvı siyaloprotein(ng/ml) ve serum siyaloprotein(ng/ml) değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı(Tablo 8)

Grup 2 hastalarının tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda femur (gr/cm^2) ve vertebra KMY (gr/cm^2) değerleri arasındaki fark anlamlı çıkarken; sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L), serum Ca(mg/dl), sıvı

kalsitonin(pg/ml), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı Ctx-1(ng/ml), serum Ctx-1(ng/ml), sinovyal sıvı Ntx-1(nM BCE), serum Ntx-1(nM BCE), sinovyal sıvı siyaloprotein(ng/ml) ve serum siyaloprotein(ng/ml) değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı(Tablo 9).

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda sinovyal sıvı Alp(U/L), sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum Ntx-1(nM BCE), serum siyaloprotein(ng/ml), sinovyal sıvı kalsitonin(pg/ml) sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen; serum Alp (U/L), serum kalsitonin (pg/ml), sinovyal sıvı Ctx-1 (ng/ml), serum Ctx-1 (ng/ml), sinovyal sıvı siyaloprotein (ng/ml), sinovyal sıvı Ntx-1 (nM BCE), serum fosfor(mg/dl), serum Ca(mg/dl), femur KMY (gr/cm²), vertebra KMY (gr/cm²) arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). Bir yıllık tedavi sonrası istatistiksel analiz sonucunda; sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L) değerleri arasında anlamlı fark bulundu. Bir yıllık tedavi sonrası sinovyal sıvı ve serum değerlerinde; sinovyal sıvı kalsitonin, serum kalsitonin(pg/ml), serum Ca(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Ntx-1(nM BCE), serum Ntx-1 (nM BCE), sinovyal sıvı Ctx-1(ng/ml), serum Ctx-1(ng/ml), sinovyal sıvı siyaloprotein (ng/ml), serum siyaloprotein(ng/ml), femur ve vertebra KMY(gr/cm²) değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11). Her iki grupta da sinovyal sıvı kalsiyum değerleri ölçülemeyecek kadar az olduğundan değerlendirilemedi.

Tablo 10: Grup 1 ve 2 tedavi öncesi sinovial sıvı ve serum değerleri ile dansitometri sonuçları..

Tedavi öncesi	Mean ± SD	Mean ± SD	P değeri
	Grup 1 (n:19)	Grup 2 (n:20)	
Sıvı Alp(U/L)	7.2±2.8	21.1±11.1	0.000
Serum Alp(U/L)	81.2±30.1	82.2±29.2	0.550
Sıvı fosfor(mg/dl)	1.03±0.25	2.8±1.4	0.000
Serum fosfor(mg/dl)	3.9±1.6	3.5±1.4	0.411
Serum Ca(mg/dl)	9.7±0.96	10.3±0.5	0,070
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	10.5±9.3	7.8±2.3	0.945
Serum Ntx-1(nM BCE)	13.2±4.7	17.4±6.8	0.055
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.50±0.35	0.51±0.41	0.627
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.57±0.38	0.49±0.41	0.322
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.5±2.0	4.8±1.9	0.708
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	3.0±1.3	2.2±0.92	0.035
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	3.7±1.8	8.1±6.6	0.007
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.6±0.8	2.8±1.1	0.513
Femur danst.(gr/cm ²)	-1.70±0.76	-1.60±0.94	0.857
Vertebra danst. (gr/cm ²)	-2.90±1.40	-3.20±0.40	0.989

Tablo 11: Grup 1 ve 2 tedavi sonrası sinovial sıvı ve serum değerleri ile dansitometri sonuçları..

Tedavi sonrası	Mean ± SD	Mean ± SD	P değeri
	Grup 1 (n:19)	Grup 2 (n:20)	
Sıvı Alp(U/L)	7.9±3.4	18.2±10.5	0.001
Serum Alp(U/L)	69.7±19.5	81.8±21.4	0.018
Sıvı fosfor(mg/dl)	1.21±0.48	3.4±1.2	0.000
Serum fosfor(mg/dl)	4.0±2.5	3.7±1.4	0.813
Serum Ca(mg/dl)	9.6±1.3	10.1±1.0	0.141
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	11.5±10.9	7.5±2.0	0.749
Serum Ntx-1(nM BCE)	13.5±4.2	18.2±8.4	0.120
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.55±0.35	0.49±0.29	0.627
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.58±0.38	0.37±0.27	0.058
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.4±2.0	4.7±2.2	0.901
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	3.2±1.4	2.2±0.91	0.068
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	4.2±2.3	6.6±4.0	0.051
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.6±0.90	2.8±1.0	0.411
Femur danst.(gr/cm ²)	-1.2±0.63	-1.4±0.90	0.461
Vertebra danst. (gr/cm ²)	-2.6±0.63	-2.80±0.7	0.667

5. TARTIŞMA

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro-mimarisinde bozulmayla karakterize ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı sistemik bir iskelet hastalığıdır (122). Ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle yaşlı nüfus ve en sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporozun prevalansı artmaktadır (123,124). Osteoporoz, kronik, genellikle asemptomatik bir hastalık olup tüm dünyada 50 yaş üzeri kadınların üçte birini etkilemektedir (125). 60 (altmış) yaşındaki bir kadında hayat boyu kırık riski %56 iken aynı yaştaki erkekte bu risk %29 dur (126). Osteoporozla ilgili kırıklar, yüksek tedavi maliyetleri, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaları ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (127). Avrupa’da osteoporozun yıllık maliyeti yaklaşık 31,5 milyar Euro olarak hesaplanmış olup, ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak artan yaşlı nüfus nedeniyle 2050 yılında 76 milyar Euro olması beklenmektedir.(130). TÜİK(Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre Türkiye nüfusu Aralık 2010 itibarıyla 73.722.988 kişi olup 2025 yılı nüfusun 85.407.000 olacağı tahmin edilmektedir. 65 yaş üzeri nüfus oranının da %7 den 9’ a çıkacağı düşünülmektedir. Osteoporoz, sessiz ve sinsi başlamaktadır. Tanı genellikle geri dönülmez hasar (kırık) olduktan sonra konulmaktadır (124). Erken tanı ile komplikasyonlar önlenmektedir (128).

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinde kemik kütlesinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin ölçüldüğü birçok yöntem bulunmaktadır. Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (124). Bu nedenle, biz de bu çalışmada osteoporoz değerlendirilmesinde statik değerlendirme metodu olarak kabul edilen KMD’yi tedavi sonuçlarını değerlendirme parametrelerinden birisi olarak kullandık.

Kemik biyokimyası ve fizyolojisi hakkında artan bilgiler patogeneze önemli bakış açısı getirmiştir. Hem postmenopozal hem de yaşlanmaya bağlı osteoporoz, artmış remodelinge, kemik formasyon ve rezorpsiyonu arasındaki dengesizliğe bağlıdır (126). BMD kemik gücüne katkıda bulunan faktörlerden sadece biridir. Kemik gücünün diğer unsurları kemik kalitesi (kemik kütlesi, boyutu, mikro ve makro yapısı), materyal özellikleri ve kemik remodelingidir. Kırık riski en iyi BMD ile birlikte kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Bu belirleyiciler hastalığa özgü değildir ve alttaki sebebe bakılmaksızın iskelet metabolizmasının bozulmasını yansıtır (124).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri tedavi kararını vermede yararlıdır. Kadınlar menopoz sırasında ve sonrasında yılda kemiklerinin % 1-2'sini kaybederler. Ancak postmenopozal hastaların üçte biri yüksek kemik döngüsüne sahiptir ve kemik kaybı yılda %3-4 gibi daha fazladır. Bu yüksek döngülü kadınların tedaviden yararlanma ihtimalleri daha fazladır. Osteoporotik hastalarının tedavileri sırasında meydana gelen biyokimyasal gösterge değişikliği daha sonraki kırık riskindeki azalmayı öngörmemizi sağlamaktadır. Osteoporoz tedavisi sırasında BMD değişikliği genellikle iki yıl tedavi sonunda görülmektedir. Oysa biyokimyasal belirleyiciler 3-6 ayda terapötik ajanların etkinliği hakkında dinamik bir bilgi vermektedir. Birçok kronik hastalıkta görüldüğü gibi osteoporozda da tedaviye uyumsuzluk önemli bir sorundur. Çalışmalar osteoporoz tedavisi başlanan hastaların % 50 kadarının bir yıl içinde tedaviye devam etmediklerini göstermektedir. Sık hekim ziyareti ve biyokimyasal gösterge testleri ile tedavinin takibi tedaviye uyumu artırmaktadır. İlaç tedavisi ile birlikte sedanter hayattan uzaklaşılması, dengeli beslenme, kilo kontrolü, alkol ve sigaradan uzaklaşılması, ev kazalarını önlemeye yönelik tedbirler alınması ve kalsiyumdan zengin beslenme önemlidir. Biyokimyasal belirleyicilerde görülen biyolojik değişkenlik ve ölçüm tekniğinden kaynaklanan hataları azaltmak için mümkünse bazal değer olarak iki ardışık ölçüm yapılarak ortalamasının alınması önerilmektedir (124). Ayrıca yalancı pozitif vakaları azaltmak için birden fazla belirleyicinin birlikte kullanılması gerekmektedir (129).

Antikatabolik tedavi, artmış kemik remodelingini normale getirerek mikromimariyi korumakta, BMD'yi artırmakta böylece kırık riskini azaltmaktadır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinden özellikle rezorpsiyon belirleyicilerinin kemik kaybını ve kırık riskini değerlendirmede bağımsız belirleyici değeri vardır. Ayrıca tedavi etkinliğinin kısa sürede takibini, tedaviye cevap vermeyen ve uyum göstermeyenlerin saptanabilmesini sağlamaktadır (126). Bu amaçla verilen ibandronik asit, kemik mineral yüzeyine bağlanır, osteoklast tarafından hücre içine alınır. Osteoklast inhibe olur ve apoptoz gerçekleşir. Böylece kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki eden bir preparattır (143).

Sağlıklı bireylerdeki kemik yapım ve yıkım belirteç düzeylerinin bilinmesi, ileri dönemlerde yapılacak değerlendirmeler için yol gösterici olabilir. Bu amaçla bu çalışmada ibandronik asit tedavisinin sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu üzerine değişimin etkisini belirlemek amaçlandı. Literatürde osteoporoz tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde sinovial sıvı değişim parametrelerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Bu amaçla yapılan çalışmada hastalara tedavi öncesi alınan sinovyal sıvı, serum ve kemik dansitometri sonuçları ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı, serum ve kemik dansitometri sonuçları karşılaştırıldı. Eklem kırıkardağı metabolizması ile osteoporoz ve kemik yapım yıkım parametreleri arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışıldı ve bu konudaki çalışmalara önayak olunma hedeflendi.

İbandronik asitin antirezorbtif etki göstermesi nedeniyle tedavinin kemik yıkım belirteçleri düzeyinde düşüşe neden olması beklenmelidir. Thiebaud ibandronik asidin parenteral tedavi dozunu karşılaştırdığı çalışmasında tüm ibandronat verdiği tüm hastalarında doza ile orantılı olarak idrar Ntx ve Ctx düzeylerinde azalma olduğunu bildirmiştir (134). Riis aralıklı tedavi ile günlük dozu karşılaştırdığı çalışmasında her iki doz uygulamasında da kemik yıkım belirteçlerinde azalma, KMY'de artış olduğunu göstermiş ve etkinlik için önemli olan etkenin toplam uygulama dozu olduğunu belirtmiştir (135). Tanko çalışmasında, ibandronik asiti uyguladığı hastalarında serum Ctx düzeylerinin tedaviye uyumu ve yeterli ilaç dozunu değerlendirmede kullanılabilir

bir parametre olduğunu göstermiştir (136). Schimmer ibandronik asitin etkinliğini değerlendirdiği metaanaliz çalışmasında sürekli veya aralıklı tedavinin kemik yıkım belirteçlerini düşürdüğü, KMY arttırdığı ve hastalar tarafından tolere edilebilir bir tedavi olduğu sonucuna varmıştır (137). Kısaca BONE olarak adlandırılan ve ibandronik asitin kırıklar üzerine etkisini araştıran randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz3 bir çalışmada : çalışmaya 55-80 yaşları arasında olan ve 5 yılın üzerinde postmenopozal dönemde olan ve lomber veya femur T degeri -2.5 ile -5 arasında olan 2946 kadın dahil edilmiş ve günlük 2.5 mg ibandronat verilmiş. Sonuçta 3 yıl sonunda vertebra kırığı için rölatif risk azalması %62 ve vertebra dışı kırık için rölatif risk azalması % 69 bulunmuştur (144).

MOBILE isimli başka bir çalışmada: çalışmaya yine 55-80 yaş arası ve en az 5 yıldır post menopozal dönemde olan, lomber omurga T skoru -2.5 ile -5 arasında olan 1609 kadın hasta dahil edilmiş. Hastalara ayda bir kez 150 mg ibandronik asit verilmiş. 1. yıl takiplerinde KMY artışı % 4.9 ve 2. yıl takiplerinde KMY artışı % 6.6 olarak belirlenmiş. Aylık ibandronat ile 2 yıl boyunca serum CTX seviyelerinde düşme görülmüş. Sonuçta 2 yıllık takipler neticesinde hastaların % 93.5'inde lomber, % 93.4'ünde kalçada KMY artışı olduğu görülmüştür (145).

Aylık 150 mg oral ibandronat ile haftalık oral 70 mg alendronat verilerek yapılan ve 12 ay süren MOTION çalışmasında lomber ve total kalça KMY değerlerinde artış olduğu görülmüş. İbandronat verilen grupta lomber KMY değeri %5.1, kalça KMY değeri ise % 2.9 artış göstermiş. Alendronat verilen grupta ise lomber değeri KMY % 5.8, kalça KMY değerinin ise % 3.0 arttığı görülmüş (131).

Yine aylık oral 150 mg ibandronat verilen 887 hasta ve haftalık oral 70 mg alendronat verilen 873 hastanın 12 ay takip edildiği 1760 hastalık çalışmanın sonucunda ibandronat kullanan grupta serum CTX seviyesinin hastaların % 75.5'inde azaldığı alendronat kullanan grupta ise serum CTX seviyesinin hastaların % 81.2'sinde azaldığı görülmüş. İbandronat kullanan grupta hastaların %90'ında lomber, % 87'sinde kalça

KMY artışı, alendronat kullanan grupta hastaların % 92'sinde lomber, % 90'ında kalça KMY değeri artışı kaydedilmiştir(132).

ORPHEUM çalışmasında: çalışmaya katılan 184 hastaya 6 ay boyunca aylık 150 mg oral ibandronat verilmiş. Hastaların % 87'sinde çalışmaya başlamadan önce T değeri -3.1 ve üzerindedir. Hastaların % 24'ünde vertebral kompresyon kırığı, % 49'unda nonvertebral kırık ve % 4.9'unda her iki kırığın olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda oral ibandronat tedavisinin oldukça güvenli olduğu, iyi tolere edilebildiği ve yan etkilerinin fazla olmadığı tespit edilmiştir(133).

Bizim çalışmamızda ise Grup 1 hastaların (yalnızca günde 2500 mg kalsiyum + 880 IU vitamin D3 alan hastalar) tedavi öncesi ve sonrası lomber KMY değerlerinde % 10,3'lük istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı görüldü ($p=0.004$), aynı şekilde Grup 1 hastalarının tedavi öncesi ve sonrası total femur KMY ölçümlerinde %29.5'lik artış sağlandığı görüldü, bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Grup 2 hastaları (aylık 150 mg ibandronat ile kombine 2500 mg kalsiyum + 880 IU vitamin D3 alan hastalar) tek başına değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası lomber KMY ölçümleri kıyaslandığında %12,5'lik anlamlı artış sağlandığı görüldü ($p=0,003$) ve total femur KMY ölçümlerinde %12,5'lik istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı görüldü. ($p=0,045$) Grup 1 hastaları ile Grup 2 hastaları lomber KMY değerlerindeki artış oranı tedavi sonrası kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük ($p=0.667$), aynı şekilde femur KMY değerlerindeki artış kıyaslandığında Grup 1 ve Grup 2 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.461$). Çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 hastalarında tedavi öncesi ve sonrası hem serum Ntx-1 ve Ctx-1 değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Ayrıca Grup 1 ve Grup 2 hastalarının tedavi sonrası serum ve sinoviyal sıvı Ntx-1 ve Ctx-1 değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi

Kemik siyaloproteini kemik matriks yapısının kollajen dışı proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Siyaloprotein sentezinin mineralize dokuda osteoblastlarda, osteositlerde ve osteoklastlarda sentezlendiği ve bu nedenle hem kemik yapımı hem de kemik yıkımında görev alan bir protein olduğu gösterilmiştir (138). Vucutta sınırlı bir

alanda sentezlenmesi kemik metabolizmasını değerlendirmede özgün bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Störk, hormon replasman tedavisi alan 82 osteoporoz hastasında siyaloprotein değişimlerini incelediği çalışmasında % 52 oranında düşme saptayarak siyaloprotein niceliksel değerlendirmede kullanılabilceğini bildirmiştir (139). Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (140). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası serum sialoprotein seviyesi ibandronik asit alan grupta almayan gruba göre daha düşük seviyede olduğu görüldü ($p=0,068$). Tedavi sonrası sinovyal sıvı sialoprotein seviyesinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı.

Osteoporozun kalsitonin yetmezliği nedeniyle geliştiği ve bu nedenle tedavide kalsitonin verilmesi etkili olabileceği düşünölmektedir. Ancak osteoporozla kalsitonin seviyesi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Leggate, bazal kalsitonin seviyesi ile hastaların yıllık kemik yoğunluk değerlerini karşılaştırdığı çalışmasında arada bir ilişi bulamamıştır ve osteoporoz gelişiminin kalsitonin eksikliği ile ilişkili olmadığını savunmuştur (141). Serum kalsitonin seviyesi diyet ile de değişebilmektedir. Kalu ve ark. aç bıraktıkları sıçanlarda serum kalsitonin seviyesinin düştüğünü ve bu düşüşün serum kalsiyum seviyesi ile orantılı olduğunu bildirmişlerdir (142). Özellikle kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenmede kalsitonin seviyeleri diyet ile etkilenmektedir. Bizim çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2’de tedavi öncesi ve sonrası serum kalsitonin düzeylerinde değişiklik görölmedi, aynı şekilde tedavi sonrası her iki grup arasında da serum kalsitonin değerleri açısından değişiklik olmadı. Yalnızca tedavi sonrası ibandronik asit alan grup 2 hastaların sinovyal sıvı kalsitonin değerleri ibandronik asit almayan grup 1’den daha yüksek seviyede olduğu görüldü ($p=0,051$). Sinovyal sıvıdaki bu değişimlerin hangi yollarla olduğunu açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Grup 2 hastalarında elde ettiğimiz bulgular literatürle uyumlu bulundu, fakat Grup 1 ve Grup 2 hastalar arasında hem kemik yapım/yıkım belirteçleri

arasında hem de KMY değerleri arasında önemli fark olmaması, yalnızca kalsiyum + D vitamini kombinasyon tedavisinin (Grup 1), ibandronat + kalsiyum + D vitamini kombinasyonu (Grup 2) kadar osteoporoz tedavisinde etkinliği olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmanın ileride yapılacak olan daha yüksek hasta sayılı çalışmalar için ön ayak olabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca bu çalışmada kullanılan sinovial sıvı parametreleri daha sonra yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olması bakımından bu parametrelerin sinovial sıvı normal değerleri belirlenmiş oldu.

SONUÇ

Osteoporozun tanı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi ve hastaların takibi olmak üzere tüm aşamaları önemle ele alınması gereken bir kemik hastalığıdır. Osteoporoz ile ortaya çıkan sorunların önlenmesi erken tanı ve uygun tedavi ile mümkün olabilir. Bu nedenle osteoporozda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Kemik yapım-yıkım belirteçlerinin serum değerleri, osteoporozun tanısının konması yanında tedavinin değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcıdır. Hastaların tedaviye uyumu ve inancının artırılması gibi avantajları vardır. Sinovyal sıvıda ölçülebilir olması da hem teknik hem akademik yönden farklılık yaratabileceği düşüncesindedir.

Bu çalışmada kalsiyum+vitamin D₃(Grup 1) kullanan 19 hasta ile ibandronik asit+kalsiyum+vitamin D₃(Grup 2) kullanan 20 hastanın başlangıç ve bir yıl sonraki KMY ile sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri değerleri ölçüldü. Değerlendirme sonrası sonuçlar şu şekilde sıralanabilir.

1. Çalışma başlangıcında sinovyal sıvı CTx, NTx, kalsitonin, siyaloprotein değerlerine bakılarak daha önce bu parametrelerin sinovyal sıvı normal değerleri bilinmediğinden, bu parametrelerin normal sinovyal sıvı düzeyleri belirlendi.
2. Bir yıllık tedavi sonrası İbandronik asit tedavisi alan ve almayan olmak üzere her iki grupta da lomber vertebra ve femur boyun KMY değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı bir artış görüldü. Serum ve sinovyal sıvı NTx değerlerinin her iki grupta değişmediği görüldü. Her iki grupta da serum ve sinovyal sıvı CTx değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Sialoprotein serum ve sinovyal sıvı değerlerine bakıldığında her iki grupta da anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

3. Osteoporoz ile sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi değerlendirecek uzun dönem takipli daha yüksek sayıda hasta grupları ile yapılmış daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1.Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. Aventis Pharma Türkiye, İstanbul 2002: 9-13.

2.Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. South Med J. 2000 Jan;93(1):2-18.

3.Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et. al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int.1999;10(2):150-60.

4.Concensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am Med J, 1993; 94: 646-650.

5.World health organization. Assesment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO technical report series 843. Genova: WHO, 1994.

6.Russel G. Pathogenesis of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. Rheumatology. 3th ed. New York: Mosby; 2003: 2075-2080

7. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus statements 2000; 17(1):1-45.
8. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.* 2006; 88:77-91.
9. Lane N, Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. *Rheumatology*. 3th ed. New York: Mosby; 2003: 2029-2041
10. Kanis JA, McCloskey EV. Bone Turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer.* 1997; 80(8):1538-1545.
11. Bonen S, Haentjens D, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *Journal of Internal Medicine.* 2004; 255: 1-12.
12. Marcus R. Understanding osteoporosis. *West J Med.* 1991;155:53-60.
13. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002; 359: 1841-1850.

14.Hernandez-Gil I, Gracia M, Pingarron M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: 47-51.

15.Monolagas SC, Jilka RL. Bone marrow; cytokines, and bone remodeling. New England Journal of Medicine. 332 (5): 305-311.

16.Girasole G, Passori G, Jilka RL, Monolagas SC. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. J Clin Invest. 1994; 93: 1516-1524.

17.Malaval L, Mondrowski D, Gupta AK, Aubin JE. Cellular expression of bonerelated proteins during in vitro osteogenesis in rat bone marrow stromal cell cultures. J Cell Physiol. 1994; 158: 555-572.

18.Lanyon LE. The success and failure of the adaptive response to functional load bearing in averting vertebral fracture. Bone. 1992; 13 (2): 17-21.

19.Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. New England Journal of Medicine. 2006; 354: 2250-2261.

20.Simon LS. Osteoporosis: etiology and pathogenesis. [www. rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

21. Tanayaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Current drug targets. _nflammation and Allergy*. 2005; 4 (3): 324-328.

22. Suda T, Takahoshi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*. 1992; 13: 66-80,

23. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med*. 1991; 42:17-24.

24. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M-S, Luethy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997; 89: 309-319.

25. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess TL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93: 165-176.77

26. Suda T. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999; 20: 345-357.

27.Serke S, Sauberlich S, Abe Y, Huhn D. Analysis of CD-34 positive hemopoietic progenitor cells from normal human adult peripheral blood: flow-cytometrical studies and in-vitro colony assays. *Ann Hematol.* 1991; 62: 45-53.

28.Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 349-367.

29.Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone.* 2002; 30: 781-786.

30.Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994; 55: 273-286.

31.Marcus R. Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med.* 1987; 38: 129-141.

32.Diel IJ, Weide R, Köppler H, Antràs L, Smith M, Green J, Wintfeld N, Neary M, Duh MS. Renal impairment in cancer patients following zoledronic acid or ibandronate treatment. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 9): 78 (abstract 1002P).

33. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body JJ, Barrett-Lee P, Neary MP, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronate compared with intravenous (i.v.) zoledronic acid or i.v. generic pamidronate in breast cancer patients with metastatic bone disease undergoing i.v. chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 975-86.
34. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318-3325.
35. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purpose of remodelling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Zfeldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego, CA: Academic Press; 2001: 433-444.
36. Bonen S, Haentjens D, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *Journal of Internal Medicine.* 2004; 255: 1-12.
37. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body JJ, Barrett-Lee P, Neary MP, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronate versus IV zoledronic acid or IV pamidronate for bone metastases in patients receiving oral hormonal therapy for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005; 27: 1295-310.
38. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA,

Poster DW (eds). Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1211-1239.

39.Mundey GR. Bone resorbing cells. In: Favus MJ (ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, New York 1993, pp 25-32.

40.Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Yılmaz C (ed), Tüm yönleriyle osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, ss 5-29.

41.Yesil S. Kemik anatomi ve fizyolojisi. Osteoporoz etyopatogenezi. In: Alper S, Özaksoy D, Yesil S (eds), Osteoporoz, İzmir 1997, ss 5-15.

42.Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 56-80.

43.Hochberg M.C, Silman A.J., Smalen J.S., Weinblott M.E., Weisman M.H.: Rheumatology. 3. Baskı. Mosby, Nobel Kitabevi, s.1806-1808, 2003.

44.Sodeman and Sodeman: Pathologic Physiology. Saunders Kitapevi, 1974 S.423-33.

45.Doral M.N: Dejeneratif Eklem Hastalıkları :Ortopedi ve Travmatoloji Temel Bilimler ve Araştırma Okulu Kurs Kitabı. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Yayını.s.599-20, 2006

46. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bulteni 1993; 1:73-7.
47. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. Bailliere's Clinical Rheumatology. 1993;7;3 459-477
48. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1997; 7:390-406
49. Norman ME. Juvenil osteoporosis. An official publication of the American Society for Bone and Mineral Metabolism Research, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press Ltd. 1993:245-8
50. Eryavuz, Saridoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed). Osteoporoz. Ank. 2001
51. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320-323
52. Fox K M, Cummings S R, Nevitt M C, Black D M. İntertrochanteric and femoral neck fractures have different risk factors. J. Bone Miner Res. 1995,10: suppl 15, 170
53. Cooper C, Oneill T W, Silman A. The Epidemiology in Vertebral Fractures. Bone 1993; suppl 589-597
54. Van Der V, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome fractures. Osteoporosis International 2001;12:630-638.

55. Kanterawicz E, Yanez A, Perez PA, Codony I, Del RL, Diez PA. Assosiation between colles fracture and low bone mass: Age based differences in postmenauposal women Osteoporosis International 2002;13: 824-828.
56. Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. Osteopenic Bone Diseases. Arthritis and Allied Conditions. 14th Edition vol 2 p:2449-2496
57. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002;23:90-119
58. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000;11:905-913.
59. Sarıdoğan M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Editör. Kutsal Y. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitapevi, 2005: 5-36
60. Nas K, Çevik R. Osteoporozda risk faktörleri. Turgut Göksoy. Osteoporozda tanı ve tedavi. 69-94. 2000 İstanbul.
61. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular Kutsal Y. Osteoporoz. 95-101 Güneş Kitapevi 2005 Ankara.
62. Sarıdoğan M. Osteoporozda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri. Hatemi H, Tüzün F. Osteoporoz sempozyum kitabı, İstanbul: 2005,
63. Oztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Osteoporoz. Galenus yayınevi, İstanbul 1999, pp. 71-75.

64. Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 2005, pp. 103-124.
65. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2003;12(2):104-112.
66. Lunar News. Lunar Corporation , ABD
67. Kelley W N, Harris E D, Ruddy S, Sledge C B. *Textbook of Rheumatology*. 1993; vol.2: 1593-1609
68. Nevitt M C. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*.1994; 20:535-561
69. Faulkner KG: Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(1): 81-99
70. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20:3, 535
71. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jhonson B, Laet C, Dawson A. The Burden of Osteoporotic Fracture, A method for setting Intervention Thresholds.*Osteoporosis International* 2001; 12: 417-427
72. Glen M B, Ignac F , FRCP: Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.1998; 6:27-2
73. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. *European Congress on Osteoporosis*. 1998, Berlin. *Osteoporosis Int*. 1999;9 supp 2
74. Jhon A Kanis :Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk .*The Lancet* vol 359 June 1 ,2002 :1929-1936

75. Lane J M. Pathologic fractures in metabolic bone disease. *The Orthopedic Clinics of North America*. 1990; 51-61, 143-150
76. Ryan P J, Blake G M, Hard R, Parker J, Fogelman I. Spine and femur BMD by DXA in patients with varying severity spinal osteoporosis. *Calcified Tissue Int.*1993; 52:263-268
77. Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass,Quality and Architecture. *Osteoporosis Int.* 1999 suppl 2:24-28
78. Miller PD, Zapalovski C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson JE, Goltzman D editors.*The Osteoporosis Primer* 1st ed. Cambridge Universty Pres, 2004; 262-277.
79. The WHO Study Group. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenausal osteoporosis. 1994, Geneva: World Health Organization.
80. Mirsky Eric C, Einhorn Thomas A. Bone densitometry in orthopedic Surgery. *The Journal OF Bone And Joint Practise* 1998; 80:1687-1698.
81. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Publik Health Nutr* 2004; 7(IA): 227-43
82. Ben Sedrine W., Broers P, Devogelaer JP, Depresseux G, Kaufman JM et. al.Interest of a Prescreening Questionnaire to Reduce the Cost of Bone Dansitometry.*Osteoporosis International* 2002;13:434-442.
83. Kanis JA, Gluer CC. An Update on The Diagnosis And Assesment of Osteoporosis with Dansitometry. *Osteoporosis International* 2000; 11: 192-202

84. Akkurt A. Osteoporotik kırığı olan hastalarda osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006
85. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997;7(2):20-31.
86. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288 (15):1889-1897.
87. Tüzün S. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999, pp. 41-50.
88. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1-34.
89. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3): 385-400.
90. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83
91. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10-5.
92. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; Suppl. 6: S2-17.
93. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen crosslinked N-telopeptides in urine. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 1251-1258.

94. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
95. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.
96. Eyre D. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-170.
97. Erdoğan E, Aslan E. Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women; *Neurol Res* 2004; 26(6): 658-61.
98. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca^{+2} and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 93: 37-49.
99. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics*, 1998; 53: 22-40.
100. Ataoğlu M.B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik yıkım ürünleri ve kemi mineral yoğunluğu ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi Ankara: Gazi Üniversitesi 2009.
101. Stevensen JC, Marsh MS. *An Atlas Of Osteoporosis*. 3rd ed. Informa Healthcare, London, UK; 2007.
102. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.

103. Atik OS. Osteoporoz. 1.baskı. Meteksan AŞ. Ankara; 1998

104. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007;61:324-328.

105. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-3076.

106. Soran N. Postmenopozal Osteoporozda oksidatif stres, kemik mineral yoğunluğu, kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve yaşam kalitesi: Uzmanlık Tezi Şanlıurfa; Harran Üniversitesi 2009

107. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochemistry*. 30: 4160-4164, 1991.

108. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 203-11.

109. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:251-8.

110. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Kışnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (Editörler). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi'nde*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. s.1352-66.

111. <http://www.rxlist.com/boniva-injection-drug.htm>

112. Van Beek E, Hoekstra M, van de Ruit M, Löwik C, Papapoulos S. Structural

requirements for bisphosphonate actions in vitro. *J Bone Miner Res.* 1994 Dec;9(12):1875-82.

113. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*, 1998; 19: 80–100.

114. Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, Fleisch H. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res*, 1991; 6: 1003–11.

115. Zheng Y, Zhou H, Brennan K, Blair JM, Modzelewski JR, Seibel MJ, Dunstan CR. Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the antitumour actions of ibandronate and osteoprotegerin in a murine model of breast cancer bone metastasis. *Bone* 2007; 40: 471-8.

116. Bauss F, Schimmer RC. Ibandronate: the first once-monthly oral bisphosphonate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar;2(1):3-18.

117. Bauss F, Bergström B. Preclinical and clinical efficacy of the bisphosphonate ibandronate in cancer treatment. *Curr Clin Pharmacol.* 2008 Jan;3(1):1-10. Review.

71

118. Roche. Intravenous Bondronat® EU summary of product characteristics.

Available at: <http://www.emea.europa.eu/humardocs/PDFs/EPAR/Bondronat/H-101-Pl-en.pdf> (accessed 8 October 2007).

119. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.

Aust Fam Physician 2006; 35: 801-3.

120. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of

bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9:2643-58.

121. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of the bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1046-1053.

122. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:664-650.

123. Kanis JA, Delmas PD, Burchardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 390-406.

124. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM et al. Clinical use of serum and urin bone markers in the fmanagement of osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion.* 2005; 21 (7): 1015-1026.

125. Recker R, Stukkestad JA, Chesnut CH et al. Insufficiently dosed intravenous bandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2004; 24: 890-899.
126. Ebeling P. Update on the role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *The Year in Osteoporosis*. Oxford: Mar 2006; (2): 133-152.
127. Cummings R, Keley JI, Nevitt MC et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic Rev*. 1985; 7: 178-207.
128. Meunier PJ, Delmas PD et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: Clinical guidelines. *Clin Ther*. 1999; 21:1025-1044.
129. Garnero P, Mullemann D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in post-menopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 1789-94.
130. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2006; 2: 19-24.
131. Miller ve ark. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan; 24(1) 207-13
132. Emkey ve ark. *Clin Ther* 2009 Apr; 31(4) : 751-61)
133. Bumbasirević ve ark. Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia)

134. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1997; 103: 298-307.
135. Riis BJ, Ise J, von Stein T, et al. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2001; 16: 1871-1878.
136. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone*. 2003; 32: 687-693.
137. Schimmer RC, Bauss F. Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies. *Clinical therapeutics*. 2003; 25: 19-34.
138. Franzén A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J*. 1985 Dec 15;232(3):715-24.
139. Störk S, Störk C, Angerer P, Kothny W, Schmitt P, Wehr U, von Schacky C, Rambeck W. Bone sialoprotein is a specific biochemical marker of bone metabolism in postmenopausal women: a randomized 1-year study. *Osteoporos Int*. 2000;11(9):790-6.

140. Tekin Y, Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83

141. Leggate J, Farish E, Fletcher CD, McIntosh W, Hart DM, Sommerville JM. Calcitonin and postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Jan;20(1):85-92.

142. Kalu DN, Cockerham R, Yu BP, Roos BA. Lifelong dietary modulation of calcitonin levels in rats. *Endocrinology*. 1983 Dec;113(6):2010-6.

143. Chapurlat RD, *Treat Endocrinol* 2005;4(2): 115-125

144. Chesnut CH, et al. *J Bone Miner Res* 2004; 19 : 1241-9

145. Reginster JY, *Ann Rheum Dis* 2006; 65 : 654-61