

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROZ HASTALARINDA STRONSİYUM  
RANELAT TEDAVİSİNİN SERUM VE SİNOVYAL  
SIVIDA KEMİK YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Uğur ÖZKANLI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHİOĞLU**

Bu Tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
Başkanlığı'nın 879 numaralı projesiyle desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA  
2011**

## 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 Prof. Dr. U. Erdem IŞIKAN ve eğitim sürem büyük bir bölümünde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Cemil ERTÜRK, Yrd. Doç. Dr. M. Akif ALTAY hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin tamamlanmasında katkılarından dolayı başta Dr. İ. Aşşin ÖZTÜRK ve Dr. Felat ÖNCEL olmak üzere tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim

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

Her konuda bana destek olan ve her zaman yanımda olan sevgili eşime, canım oğluma ve minicik kızıma sonsuz teşekkürler.

**Dr. Uğur ÖZKANLI**

**2011**

**ŞANLIURFA**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR</b>	I
<b>İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	III
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	IV
<b>KISALTMALAR</b>	V
<b>ÖZET</b>	VIII
<b>ABSTRACT</b>	X
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Tanım	3
2.2. Kemiğin Yapısı ve Fizyolojisi	3
2.3. Sinoviyal Sıvı ve Sinovial Doku	12
2.4. Patogenez	13
2.5. Osteoporozun Sınıflandırılması	15
2.6. Epidemiyoloji	18
2.7. Klinik	22
2.8. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	23
2.9. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	24
2.10. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	32
2.11. Osteoporoz Tedavisi	42
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	52
3.1. İstatistiksel Analiz	54
<b>4.BULGULAR</b>	55
4.1. Hasta Özellikleri	55
4.2. Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Bulguları	55
4.3. Serum C-telopeptid-1 (Ctx-1) Bulguları	60
4.4. Serumda Kemik Siyaloprotein (BSP) Bulguları	61
4.5. Serum N-telopeptid-1 (Ntx-1) Bulguları	62
<b>5.TARTIŞMA</b>	66
<b>6.SONUÇ</b>	70
<b>7.KAYNAKLAR</b>	71

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Kollajen ve kemik dokusunun yapısı

**Şekil 2.** RANK, RANKL, OPG

**Şekil 3.** Stronsiyum ranelat'ın kemikteki etki mekanizması

**Şekil 4.** Grup 1 ve 2 ilaç kullanan hastaların vertebra KMY değerlerinin istatistiksel analizi.

**Şekil 5.** Grup 1 ve 2 ilaç kullanan hastaların femur KMY değerlerinin istatistiksel analizi.

**Şekil 6.** Grup 1 ve 2 hastaların serum Ctx-1 değerlerinin istatistiksel analizi.

**Şekil 7.** Grup 1 ve 2 hastaların serum Ctx-1 değerlerinin istatistiksel analizi.

**Şekil 8.** Grup 1 ve 2 hastaların serum Ntx-1 değerlerinin istatistiksel analizi.

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Osteoporoz sınıflaması
- Tablo 2.** Genant yöntemi
- Tablo 3.** Kimyasal belirteçler
- Tablo 4.** Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri
- Tablo 5.** Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri
- Tablo 6.** Grup 1 tedavi öncesi ve sonrası sinoviyal sıvı, serum ve KMY değerleri.
- Tablo 7.** Grup 2 tedavi öncesi ve sonrası sinoviyal sıvı, serum ve KMY değerleri.
- Tablo 8.** Grup 1 ve 2 tedavi öncesi sinoviyal sıvı ve serum değerleri ile dansitometri sonuçları.
- Tablo 9.** Grup 1 ve 2 tedavi sonrası sinoviyal sıvı ve serum değerleri ile dansitometre 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
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
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	İnterlökün 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
PTHrP	Paratiroid hormon ilişkili peptid
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
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
SPA	Single Photon Absorpsiyometri
SXA	Single enerji X-ray absorpsiyometri
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
TRACP	Tartarat Dirençli Asid Fosfataz
WHO	Dünya sağlık örgütü



## ÖZET

### **Osteoporoz Hastalarında Stronsiyum Ranelat Tedavisinin Serum ve Sinovyal Sıvıda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi**

Uğur ÖZKANLI, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi

**Amaç:** : Stronsiyum Ranelat, 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 31 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Stronsiyum Ranelat almayan Grup1'de 15 (E/K = 3 /12, ortalama yaş 67) ve Stronsiyum Ranelat alan Grup 2'de 16 (E/K=2/14, ortalama yaş 72) hasta değerlendirildi. Çalışma başlangıcında ve 1 yıl tedavi sonrasında kan ve sinovyal sıvıdaki fosfor, alkelen fosfataz, kalsiyum, kalsitonin, CTx, NTx, siyaloprotein ile birlikte kemik densitometre değerlerine bakıldı.

**Bulgular:** Stronsiyum Ranelat alan grupta tedavi sonrasında femur boyun ve vertebra kemik dansinometre değerlerinde artma olduğu görüldü. Stronsiyum Ranelat almayan grupta da femur boyun ve vertebra kemik dansinometre değerlerinde artma olduğu görüldü. Bu artışlardan yalnızca vertebra kemik densitometredeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi sonrası Stronsiyum Ranelat alan hastaların sinovyal sıvısında kalsitonin değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edilirken siyaloprotein, NTx, CTx değerlerinde değişim saptanmadı. Grup 1 hasta serumunda tedavi sonrası, kalsitonin, NTx CTx, Siyaloprotein değerlerinde değişim saptanmadı. Stronsiyum alan Grup 2 hastalarında tedavi sonrası sinovyal sıvısında, kalsitonin değerinde azalma, CTx, NTx, Siyaloprotein değerlerinde değişim saptanmadı. Grup 2 hasta serumunda 1 yıllık tedavi sonrası, kalsitonin, CTx, NTx ,Siyaloprotein değerlerinde değişim saptanmadı.

**Sonuç:** Stronsiyum Ranelat 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 kıkırdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz, Stronsiyum Ranelat, sinovyal sıvı, kalsitonin, CTx, NTx, dansitometre

## ABSTRACT

### **Effects of Strontium Ranelate Treatment on Serum and Synovial Fluid Bone Formation and Resorption Markers**

Uğur ÖZKANLI, Orthopedics and Traumatology Theses

**Introduction:** Evaluation of the effects of Strontium Ranelate, 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-one 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: Fifteen patients were included in Group 1 (M/F = 3 /12, average age 67) whom calcitonin treatment was given. Sixteen patients were included in Group 2 (M/F = 2/ 14, average age 72) whom only calcium and vitamin D treatment were given. Serum and synovial fluid calcium phosphorous, alkaline phosphatase, calcitonin, CTx, NTx and sialoprotein levels were determined at the beginning and at the end of one-year treatment. In addition, femoral neck and lumbar vertebra densitometries were detected at the end of one-year treatment.

**Results:** In strontium group, we saw an increase in femoral neck and vertebrae density after one-year treatment. Both of the score were also increased in non- strontium group. Only the increase in non strontium vertebrae density was significant statistically. After treatment, in Strontium group a statistically significant decrease in the level of synovial calcitonin was detected. The levels of sialoprotein, NTx and CTx were not changed significantly. In non-strontium group (group 1), we detected no significant change in the levels of calcitonin, NTx, CTx, and sialoprotein after treatment. In strontium group (Group 2), there was a decrease in synovial calcitonin level and no change in synovial CTx, NTx, and sialoprotein levels . In Strontium group, serum calcitonin, CTx, NTx and sialoprotein levels were not change significantly after 1 year treatment.

**Conclusion:** We did not find statistically significant correlation between synovial fluid bone formation and resorption parameters and strontium ranelate in osteoporosis patients. Advanced studies are needed to evaluate by which mechanisms it takes place and to explain the relationship between osteoporosis and articular cartilage metabolism

**Key Words:** Osteoporosis, Strontium Ranelate, synovial fluid, CTx, NTx, densitometry

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, kemik mikromimarisinin bozulması ve kemik kütlesinde azalmayla karakterize sık görülen bir iskelet sistemi hastalığıdır. Hem kadın hem de erkek populasyonunu etkilemesi yanında kadınlarda sıklığı daha fazladır (1). Bu hastalığın en önemli komplikasyonu; kemik kalitesinde azalma ve dolayısı ile kemiğin yük taşıma kapasitesinin azalması sonucu görülen kırık oluşumudur. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok kalça kırıkları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Hastalık kişiden kişiye değişmekle birlikte erken dönemde semptom vermediğinden hasta osteoporotik kırık veya kırıklarla başvurabilmektedir. Özellikle düşük sosyokültürel seviyedeki toplumlarda hastalığın tanısının geç konması uygun tedavi ve tedbirlerin geç alınması sonucu veya kişinin hastalığını önemsememesi hastalığın topluma olan maliyetini arttırmaktadır. Dünyada osteoporoz tanısı almış yaklaşık 200 milyon kadın mevcuttur (2).

Osteoporoz hastalığı, komplikasyon açısından, hastaya yarattığı morbidite ve mortalite nedeniyle ve ülkemize getirdiği ek maliyetler göz önüne alındığında, hastalığın erken tanınması, uygun tedbirlerin alınması, ve uygun tedavinin verilmesi ve takibinin sıkı yapılması gerekliliği bu hastalığın önemini daha da arttırmaktadır.

Özellikle kemik hastalıklarının hem cerrahi hemde medikal tedavisiyle uğraşan ortopedik cerrahların, bu hastalığın tanısından tedavisine ve takibine kadar tüm aşamalarıyla bire bir ilgilenmesi gerekliliği aşıkardır.

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinden kemik kütlesinin, 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 sıkça kullanılmaktadır. Ancak statik bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü dinamik bir yapı olan kemik hakkında tutarsız ve hata oranı yüksek sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca kemik yoğunluğundaki değişimler özellikle tedavi etkinliğini değerlendirmede ölçümlere çok geç sürede yansımaktadır. Son zamanlarda yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümü ile ilaç etkinliği daha hızlı ve kesin olarak değerlendirilmektedir. Serum ve idrarda kemik yapım ve yıkım belirteç ölçümleri ile ilaca uyum ve ilacın biyoyararlanımı ile ilgili

daha sistemik ve dinamik bir sonuç elde edilir. Kemik metabolizmasındaki değişimlerin hızlı bir şekilde gösterilmesi, kemikteki yoğunluk azalmasını kırık oluşmadan önce belirlenmesini sağlayarak etkili bir tedaviye biran önce başlanmasını sağlamaktadır.

Bu çalışmamızda osteoporoz tanısı konan ve önceden herhangi bir tedavi almamış hastalara kalsiyum ve vitamin D3 kombinasyonu (kontrol grubu) ve bu ilaçlara ek olarak stronsiyum ranelat (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 artış ile karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 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 (2). DSÖ, 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 (2).

### 2.2. Kemik 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 (3,4).

İskelet, kortikal (kompakt) ve trabeküler (kansellöz) olmak üzere iki tip kemik içerir. Erişkinlerde iskelet kütlelerinin yaklaşık %80'i kortikal, kalan kısmı trabeküler kemiktir. Trabeküler kemiğin yüzey hacim oranı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır (5). Kortikal kemik, kemik iliği kavitesini ve kansellöz kemiğin trabeküler plaklarını çevrelemektedir (3,5).

İskelet kütlelerinin %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. Hücresel aktiviteler başlıca kemik yüzeylerinde gerçekleştiği için, trabeküler kemik kortikal kemiğe göre metabolik olarak daha aktiftir (6).

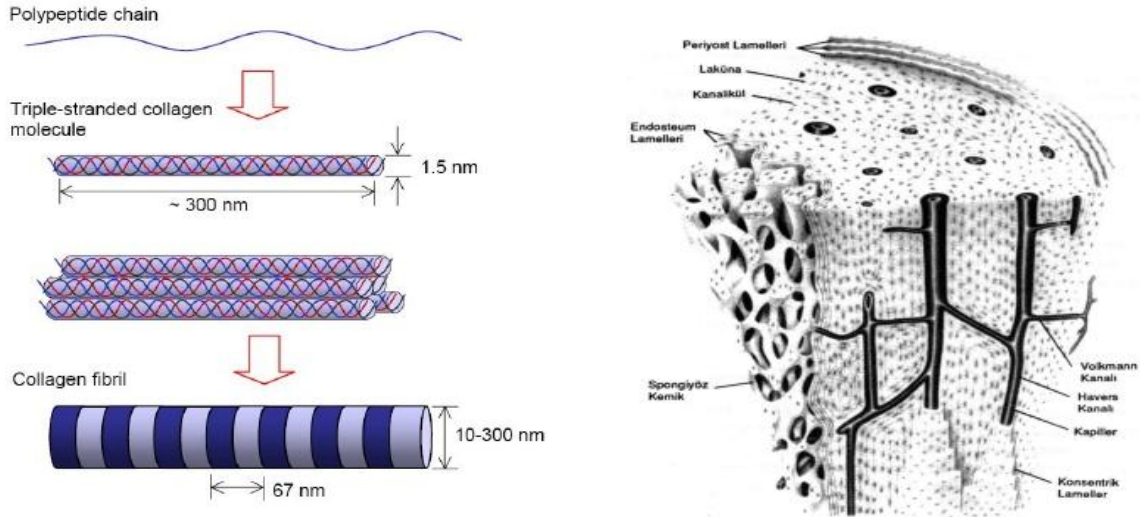
Kortikal kemik, başlıca uzun kemiklerin shaftını (diafiz) oluşturur. Uzun kemiklerin metafiz ve epifizleri ise ince kortikal duvara sahiptir. Tarsal ve karpal kemikler, vertebralar, kafatası ve pelvis kemikleri uzun kemiklerle karşılaştırıldığında daha fazla trabeküler kemik içermektedir. Bu kemikler ince kortikal bir duvara sahiptir (3).

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 (7). Uzun kemiklerin shaftını 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 (6). Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha fazla esneklik ve şok absorpsiyonu sağlamaktadır (3).

Mineralize iskelet, dışta periosteal yüzey, içte endokortikal, intrakortikal ve trabeküler komponentleri olan endosteal yüzeylere sahiptir. Bu yüzeylerdeki hücresel aktivite kemiğin dış boyutunu ve şeklini, iç yapısını, total kütlelerini ve böylece iskeletin yapısal gücünü belirler (8).

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 (3). 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 (3) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Kollajen ve kemik dokusunun yapısı

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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), plateletten derive olan büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri de bulunmaktadır (9).

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 (3,9).

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 (10). Osteoblastik hücrelerin, stromal hücreler tarafından sekrete edilen interlökin 6 (IL-6), interlökin 11 (IL-11), granülosit

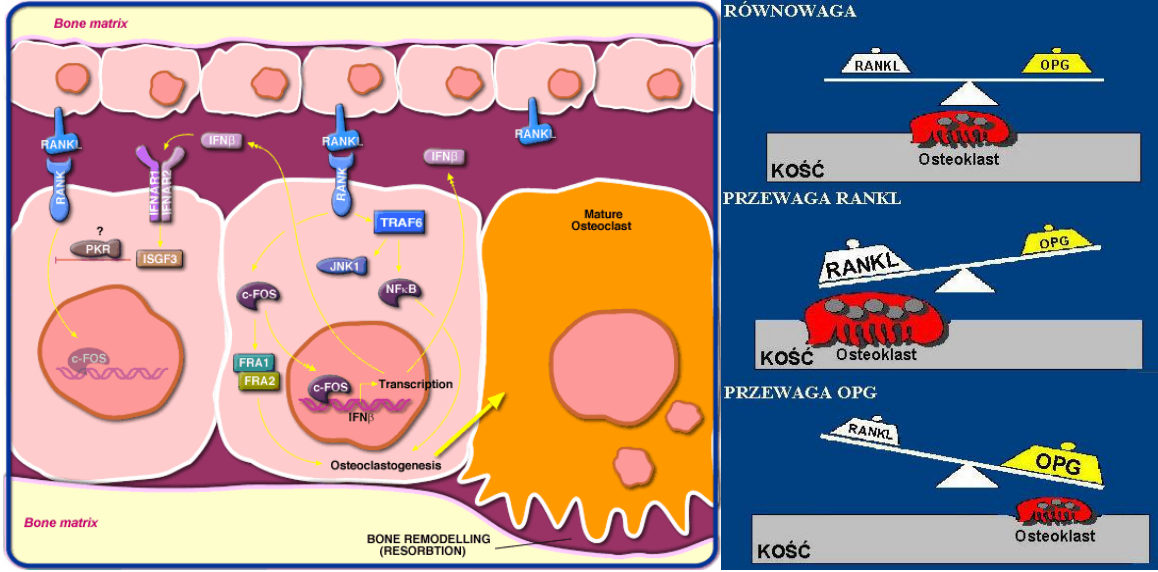


makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri sentezleme yeteneği vardır (11). Osteoblastlar, tip 1 kollajen, osteokalsin ve kemik yapısındaki diğer proteinleri sentezleme kapasitesine sahiptirler. Ayrıca osteoblastlar, osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenlerler (28). Yaşam süreleri 1-10 hafta olan osteoblastlar bu süre sonunda apoptoza uğrayabilir, kemik astar hücrelerine (inaktif osteoblastlar) veya osteositlere dönüşebilir. Kemik astar hücreleri uzun ve yassıdır. Kemik sialoprotein, osteopontin, osteonektin, alkalen fosfataz, paratitörid 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 (9). 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 (3). Osteositlerin, mekanik uyarıya osteojenik cevapta, fiziksel zorlanmaları algılamada, kimyasal mesaj üretimine cevap olarak modelling ve remodellingi başlatmada önemli rolleri vardır (12). 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 (13). Osteositlerin remodelling sürecini başlatabildikleri tahmin edilmektedir. Osteositler, oluşturdukları iletişim ağı ile mikrohasarın tanımlanması, tamirin başlatılması ve yaşlanan matriksin değiştirilmesi için gereken bilgiyi sağlamaktadır (6).

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 (5). Osteoklastlar, proteinlerin defosforilasyonuna yol açan tartrat rezistan asit fosfataz ve kalsitonin reseptörleri içerirler. Rezorpsiyonun gerçekleştiği katlantılı membrana ve matrikse bağlanmada rol oynayan mikrofilamanlardan zengin bir alana sahiptir (9). Osteoklastlar kemik yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar. Howship lakunası olarak adlandırılan bölgelerde, subosteoklastik alanda asit proteazların aktivitesi ile kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir (14). Osteoklastik prekürsörler kemik iliğinden osteoklast formasyonunun olduğu bölgelere

endotelial hücrelerle etkileşerek geçerler (15). 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 (16,17).

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) (18). RANKL (NF $\kappa$ B ligandı) reseptör aktivatörü ve ODF (osteoklast diferansiyasyon faktörü olarak da bilinmektedir), TNF (tümör nekrozis faktör) ailesine ait bir transmembran sitokinidir (19). RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. RANKL aktivitesi in vivo ve in vitro olarak OPG (TNF reseptör süperaillesine ait dolaşan bir protein) tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim ve osteoklastik farklılaşma inhibe olmaktadır (18). Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL hematopoietik hücreler üzerindeki RANK için ligandır ve osteoklast farklılaşmasını uyarmaktadır. Osteoblastlar, RANK/RANKL etkileşimini bloke edebilen tuzak reseptör olan osteoprotegerini (OPG) de üretmektedir (20,21) (şekil 2).



Şekil 2: RANK, RANKL, OPG

### 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 (22).

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 (23).

Erişkinlerde her yıl trabeküler kemiğin yaklaşık %25'i, kortikal kemiğin %3'ü rezorbe olarak değiştirilmektedir. Bu durum remodeling'in başlıca lokal faktörlerle kontrol edildiğini göstermektedir. Formasyon ve rezorpsiyonun yakından eşleşmesi, iskeletin anatomik ve yapısal bütünlüğünün sürdürülmesinden sorumludur (24).

Remodeling, bireysel, bağımsız kemik multiselüler üniteleri (BMU) denen alanlarda gerçekleşmektedir (25). 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 kütlelerini oluşturmak, erişkin dönemde ise kemik gücünü devam ettirmektir (13). BMU, trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları şeklinde, kortikal kemikte ise Haversian kanallar içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir (25). BMU'da sentez ve mineralizasyon birkaç ay sürerken, osteoklastik rezorpsiyon birkaç günde tamamlanmaktadır. Bu nedenle kemikte formasyon yüzeyleri rezorpsiyon yüzeylerinden daha fazladır (5). Kemik remodelinginde rezorpsiyon fazı kısa, formasyon fazı uzun olduğu için, remodeling oranında herhangi bir artış, kemik kütlelerinde kayıpla sonuçlanmaktadır (26). Normal koşullarda yapılan kemik miktarı yıkılan kemik miktarına eşit olduğu için her remodeling siklusunda kemiğin toplam miktarı sabit kalmaktadır (27). 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 (13). Hayat boyu devam eden remodeling sürecinde 40 yaşından sonra kemik formasyonu rezorpsiyonun gerisinde kalmaya başlar (6). 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 (7).

### 2.2.2.Kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu etkileyen faktörler

**Parathormon (PTH):** Kalsiyum homeostazını düzenleyen, paratiroid bezlerden salgılanan bir hormon olan PTH, kemikten kalsiyum salınımını ve böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırmaktadır (3). Başlıca osteoblastlar tarafından aracılık edilen indirekt bir mekanizma ile kemik rezorpsiyonunu artırır. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (28). Önceden varolan osteoklastları uyarmakta, aktif katlantılı kenara sahip osteoklast sayısını arttırmakta ve her bir osteoklastın katlantılı kenarını genişletmektedir. PTH'nın, kemik astar hücrelerinin mineralize osteoidden ayrılmasına neden olduğuna dair veriler vardır. Bu suretle osteoklastlara matrikse yapışacak fiziksel boşluklar oluşturmaktadır (3). İki tip PTH reseptörü tanımlanmıştır: Tip 2 PTH reseptörü, nöral, endokrin dokularda ve üreme dokularında bulunmaktadır. Tip 1 reseptörler ise iskeletle ilişkili metabolik olaylara katılır ve osteoblastlarda, böbrekte ve diğer mezenkimal hücrelerde bulunmaktadır. Özellikle osteoblastlar olmak üzere mezenkimal hücrelerdeki PTH reseptörleri, osteoklast formasyonuna neden olan sekonder sinyalleri düzenlemektedir. Bu şekilde PTH, osteoklastik farklılaşmayı ve aktiviteyi arttırmaktadır. PTH, direkt olarak kemik sentezini de artırır ama mineralizasyonu arttırmaz. Bu etki, serum kalsiyum düzeylerini devam ettirmek için kemik yıkıldığında iskelet matriksinin korunması açısından önemlidir (29). PTH'nın oluşturduğu osteoklastik etkiler başlıca osteoblastın ürettiği RANK ligandını içeren yüzey sitokinleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. PTH kemik formasyon ve degradasyonunu paralel olarak arttırmaktadır. PTH'nın uyardığı osteoblastların yeni yapılan kemiği mineralize etmemesi ile osteoidde artış meydana gelmektedir (30). Son zamanlarda tanımlanan paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP), normalde fetusta kartilaj ve kemik gelişimini düzenlemektedir, ama bazı tip kanserlere sahip bireylerde aşırı sentezlenmektedir ve aşırı kemik yıkımı ile malign hiperkalsemiye neden olmaktadır (31).

**Kalsitonin:** Tiroid bezinde sentezlenen polipeptid bir hormon olan kalsitonin, osteoklastlar üzerinde önemli inhibitör etkiye sahiptir. Bu nedenle serum kalsiyum seviyesini düşürmektedir. Düşük konsantrasyonlarda bile kalsitonin, osteoklast katlantılı kenarında kayıp ile osteoklastik kemik rezorpsiyonunda inhibisyon oluşturmaktadır (3).

**Vitamin D:** Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D, kartilaj ve kemik mineralizasyonu için gereklidir ve osteoklastların farklılaşmasını devam ettirmektedir (24). Fizyolojik miktarlardaki 1,25 dihidroksivitamin D, kemik yapımında gerekli olan kalsiyumun sağlanması için yeterli olmasına karşın, suprafizyolojik düzeyleri, kemik stromal hücrelerinin M-CSF ve RANKL sunumunu artırarak osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasını uyarmakta ve kemik yıkımını arttırmaktadır (4).

**Glukokortikoidler:** Kemik hücreleri, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Aşırı kortikosteroid aktivitesi, osteoblastların inhibisyonu, kalsiyum absorpsiyonunda azalma ile birlikte sekonder hiperparatiroidizmle sonuçlanmaktadır (32). Mezenkimal hücrelerin farklılaşması, yaşamı üzerinde önemli etkileri vardır. Farmakolojik konsantrasyonlarda, osteoblast ve osteosit apoptozunu arttırmaktadırlar (29). Glukokortikoidlerin, osteoblastların kemik matriksi sentezi üzerinde inhibitör etkileri vardır. Uzamış glukokortikoid kullanımı osteopeni ile sonuçlanmaktadır (3).

**Büyüme Hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF):** Puberte döneminde fazla salgılanan GH ve IGF-1, doruk kemik kütlelerinin kazanılmasında ve devam ettirilmesinde rol almaktadırlar. Yaşlanma ile GH sekresyonunda ve IGF-1 düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. IGF, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu uyarabilmektedir ama uzun dönem etkisi kemik formasyonunu arttırmaktır (33).

**Tiroid hormonları:** Tiroid hormonları kemik formasyon ve rezorpsiyon oranını arttırmaktadır. Tiroid hormonu eksikliği çocuklarda büyümeyi bozarken aşırı miktarları kemik yıkımına ve iskeletin gücünde azalmaya neden olmaktadır (34). Tiroid hormonları tiroksin ve triiyodotronin, kemikte osteoklastik rezorpsiyonu arttırmaktadır (3).

**Seks hormonları:** Puberte sırasında salgılanan seks hormonları kemik mineral dansitesini (KMD) ve doruk kemik kütlelerini arttırmaktadır. Menopozla birlikte endojen östrojen üretiminin kaybı, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır. Sonuçta oluşan negatif kalsiyum dengesi diyetdeki kalsiyumun artması ile

dengelenabilir. Diyetteki kalsiyum artmazsa kemik rezorpsiyonunu arttıran sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Kemik üzerinde direkt anabolik etkiye sahip olan testesteron'un eksikliği de osteoporoz patogenezinde rol oynayabilmektedir (35). İnsülin, kemik büyümesinde önemlidir ve insülin eksikliğinde kemik büyümesini uyaran diğer faktörlere cevap bozulmaktadır (36). Son zamanlarda yağ hücrelerinde bulunan bir hormon olan leptin in de kemik üzerinde etkileri olduğu bulunmuştur (37).

**Lokal ve sistemik büyüme faktörleri:** Lokal faktörler hücre-hücre, hücre-ekstraselüler matriks etkileşimi ile kemik gelişimi üzerinde etki göstermektedir. Sitokinler ve büyüme faktörleri, lokal seviyede etki gösteren çözünebilir moleküllerdir. Büyüme ve gelişme sırasında başlayan düzenleyici etkileri matur iskelette remodeling sürecinde devam etmektedir (3). Kemik remodelinginin iskelet üzerinde belirli bölgelerdeki mekanik kuvvetlerden etkilenmesi, lokal faktörlerin kemik rezorpsiyon ve formasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Bu faktörler, IL-1, IL-6, TNF gibi sitokinleri, TGF- $\beta$ , IGF-1 ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini içermektedir. Lokal faktörler, sistemik hormonlar tarafından etkilenebilmektedir (10). TGF- $\beta$ , osteoblastik seri hücrelerini ve bundan bağımsız olarak kollajen sentezini uyarmaktadır. IL-1, osteoklastik aktiviteyi arttırarak rezorpsiyonu uyarmaktadır. TNF- $\alpha$ , kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastik seri hücrelerinin kollajen sentezini uyarmaktadır (17).

### **2.3 Sinovyal Sıvı ve Sinovyal Doku**

Eklem boşluklarında bulunan sinovyal sıvı eklem kıkırdağının beslenmesini ve eklem yüzeyinin yağlanması sağlar. Bu sıvı sinovyal membran tarafından sağlanır. Miktarı eklemden 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(118).

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 molekülü 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(119).

Kıkırdak hücreleri, osteositler ve sinoviositler 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(118).

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(120).

Sinovyal dokuda; kan damarları, lenf damarları, sinir fiberleri vardır. Kapiler ve lenfatik ağı eklem boşluğuna yakındır. Eklem boşluğuna giren büyük partiküller fagositozla uzaklaşır. Bol damarlı sinovyal doku çok çabuk rejenere olma kabiliyetindedir(119).

## **2.4. Patogeneze**

İskeletteki kırılabilirliğe; büyüme sırasında optimal kütle ve gücün kazanılmasında yetersizlik, kemik kütlelerinde azalma ve iskeletin mikromimari yapısında bozulmaya yol açan aşırı kemik rezorpsiyonu, artmış rezorpsiyona yetersiz yapım cevabı neden olabilmektedir. Ayrıca düşme sıklığı ve yönü de fragilite kırıklarının oluşumunu etkilemektedir (26). Erişkin bir kişide kemik kütlelerini, intrauterin yaşam, çocukluk ve adölesan dönemlerde kazandığı doruk kemik kütleleri ve daha sonraki kemik kayıp hızı belirlemektedir (38). İkiz çalışmalarında doruk kemik kütlelerinin %50'den fazlasının genetik olarak belirlendiği bulunmuştur. Çeşitli çevresel (büyüme sırasında yeterli kalsiyum alımı gibi) ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler (egzersiz gibi) bu etkiyi değiştirebilmektedir (39). İskelet boyutlarının ve geometrisinin belirlenmesinde, kemik döngüsünün düzenlenmesinde genetik faktörler rol oynamaktadır (3).



Vitamin D reseptör geni, kollajen 1 $\alpha$ 1 geni, LDL reseptör ilişkili protein (LPR 5) geni ve östrojen reseptör geni kemik mineral dansitesi ile ilişkili genlerdir (38). Osteoporotik kırığı olan çoğu hasta, yaş uyumlu kırığı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kemik mineral dansitesine sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte düşük kemik mineral dansitesine sahip hastaların çoğu hiçbir zaman kırık geçirmemektedir. Bu nedenle kırık riski kemik mineral dansitesi dışındaki faktörlere de bağlıdır. İskelet dışı faktörlerden en önemlisi düşmeye yatkınlıktır. İskelete ait faktörler, kemiğin materyal ve geometrik özellikleridir (7). Düşük kemik mineral dansitesi (BMD) önemli bir risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda BMD ile ilişkili olmayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (düşük vücut ağırlığı, kırık hikayesi, sigara içme, aşırı alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı gibi) (26). Yüksek kemik döngüsü oranı, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kırık riskini arttırmaktadır (3). Tek başına femoral boyun uzunluğu da kemik kütesinden bağımsız olarak kırık için bir risk faktörüdür (14).

Doruk kemik kütesi 32-36 yaşlarına kadar kazanılmaktadır. Erkekler kızlara göre 2 yıl daha geç doruk kemik kütesine ulaşmaktadırlar. Puberte sırasında artan östrojen ve testosteron seviyeleri kemik kütesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Östrojen reseptör mutasyonu veya aromataz eksikliği olan erkeklerde, kemik kütesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Anoreksia nervosa veya kemoterapinin yol açtığı overian disfonksiyonda olduğu gibi kazanılmış östrojen eksikliği, düşük doruk kemik kütesi ve osteoporoz riskinde artış ile sonuçlanmaktadır (40). Longitudinal büyüme durduktan sonra kemik remodelingi endosteal yüzeylerde devam etmektedir. Üçüncü dekadtan itibaren kadın ve erkeklerde kemik multiselüler ünitelerindeki (BMU) denge negatifleşmektedir. Negatif denge fokal rezorpsiyon artışından çok yapımda azalmadan kaynaklanmaktadır (8). Genç erişkinlerde remodeling oranı düşük olduğu için kemik kaybı yavaştır. Kadınlarda menopozla birlikte kemik kaybı hızlanmaktadır. Çünkü östrojen çekilmesi, remodeling yoğunluğunda (aktivasyon frekansında) artışa yol açmaktadır. BMU dengesi daha da negatif hale gelmektedir. Östrojen eksikliği, osteoklast yaşam süresini uzatarak BMU'dan daha fazla kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (41). Sayıları artan rezorpsiyon kavitelerinde, normalde formasyonun geç başlaması ve yavaş devam etmesi sonucu BMU dengesi negatifleşmektedir (8). Yüksek remodeling oranı, eski, daha yoğun mineralize kemiğin, yeni ve daha az mineralize kemikle değiştirilmesi sonucu kemiğin mineral içeriğini azaltmaktadır (41). Östrojen eksikliği, IL-6 seviyelerinde artışa neden olarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini attırmaktadır (28).

Yaşlı erkeklerdeki osteoporoz, androjen seviyelerinde düşüklükten daha çok düşük östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (26). Hayatın ilerleyen dönemlerinde endokortikal, intrakortikal ve trabeküler yüzeylerde kemik rezorpsiyonu, periosteal kılıf içindeki kemik miktarını azaltmaktadır. Trabeküller incelmekte ve kaybolmakta, korteks incelmekte ve poröz hale gelmektedir. Aynı zamanda meydana gelen periosteal kemik yapımı, kemiğin iç yüzeylerindeki kaybı kısmen dengelemektedir (8). İntrakortikal porozitede artış nedeniyle kortikal yüzey artmıştır ve kemik kaybı başlıca kortikal kemikten olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kemik remodelingi için toplam yüzey azalmamakta ama trabeküler bölümden kortikal bölüme doğru yer değiştirmektedir (8,13). Trabeküler ağın her bir plağındaki kemik rezorpsiyonu, trabeküler incelmeye ve perforasyona neden olmaktadır. Trabeküllerin azalması sonucu trabeküllere binen yük göreceli olarak daha büyük hale gelmektedir. Vertikal trabeküller üzerinde birim alana düşen yükün artması bükülmeye yatkınlık sağlarken horizontal trabeküller üzerindeki makaslayıcı kuvvetler kırıklara yol açmaktadır. Yaşlanma sırasında net kemik kaybı, endosteal yüzeyden (endokortikal, trabeküler ve intrakortikal) kaybedilen kemik miktarı ve periosteal kemik yapımı ile belirlenmektedir. Erkeklerde periosteal kemik yapımı daha fazladır. Bu nedenle erkeklerde kortikal kemik kaybı daha az olmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde gelişen sekonder hiperparatiroidi, kemik remodelingini daha da arttırmaktadır. Erkeklerde kemik remodelinginde, kadınlarda menapozda olduğu gibi bir hızlanma görülmemektedir. BMU'da rezorbe edilen kemik hacminde artıştan çok yapılan kemik hacminde azalma ile kemik kaybı gelişmektedir. Trabeküler kemik kaybı, trabeküllerde incelmeye ile ilerlemekte ve böylelikle trabeküler bütünlük daha iyi korunmaktadır (41). Kırık, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Çünkü kadınlarda doruk kemik kütlesi daha küçüktür ve trabeküler kemik kaybı daha fazla yapısal hasar oluşturmaktadır. Ayrıca periosteal kemik yapımı daha azdır ve erkekler daha geniş vertebral cisimlere sahiptir (8).

## **2.5. Osteoporozun Sınıflandırılması**

Osteoporoz primer olabilir veya çeşitli hastalıklara sekonder gelişebilir. Primer osteoporoz yaşlanmaya ve gonadal fonksiyonlarda azalmaya bağlıdır (42). Kemik kaybı normalde yaşlanmaya eşlik etmekte ve her iki cinste de görülmektedir. Bir kadın hayatı boyunca

kortikal kemik kütlesinin %35'ini trabeküler kemik kütlesinin %50'sini kaybetmektedir (43). Menopozdan sonra kadınlarda geçici bir süre kemik kaybı hızlanmaktadır. Östrojen eksikliği sonucu kadınlarda her yıl %3-7 kemik kaybı olmaktadır. İlerleyen dönemlerde bu oran yılda %1-2'ye inmektedir. Yaşlanma ile kemik dansitesinde görülen azalmanın, kalsiyumun gastrointestinal emiliminde azalma sonucu PTH sekresyonunda bir artışa ve osteoblastik fonksiyonlarda azalmaya sekonder olduğu düşünülmektedir (44). Yaşlanmayla ilişkili iki tip osteoporoz tanımlanmıştır. Tip 1 osteoporoz direkt olarak gonadal fonksiyonlarda azalma ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda ve kastrasyon sonrası erkeklerde görülmektedir (14). Genellikle 65 yaş altında görülmektedir. Erken menopozal dönemdeki kadınların %5-25'ini etkilemektedir. Artan kemik kaybı oranı, menopozdan sonra yaklaşık 10 yıl devam etmektedir (45). Östrojen veya testosteron kaybı, osteoklastların aktivitesini arttırmaktadır. Bu hastalarda kırıklar trabeküler kemiğin fazla olduğu distal önkol ve vertebra cisimlerinde görülmektedir. Tip 2 osteoporoz yaşlanma ile ilişkilidir ve tipik olarak 60 yaştan sonra erkek ve kadınlarda görülmektedir. Normal yaşlanma osteoblast oluşumunda progresif azalma ile birlikte. Bu süreç trabeküler ve kortikal bölgelerden net kemik kaybına yol açmaktadır. Bu grupta femur, femur boynu, proksimal tibia ve pelvis kırıkları daha yaygın olarak görülmektedir (14). Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz sınıflaması tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Osteoporoz sınıflaması

	<b>TİP 1</b>	<b>TİP 2</b>
<b>Patogenez</b>	Östrojen azlığı	Yaşlanma, sekonder hiperparatiroidi
<b>Yaş</b>	50-75	75 yaş üstü
<b>K:E oranı</b>	6:1	2:1
<b>Tutulan Kemik</b>	Trabeküler	Kortikal+Trabeküler
<b>PTH</b>	Azalmış	Artmış
<b>Kemik kayıp hızı</b>	Hızlı	Yavaş
<b>Kırık yeri</b>	Vertebra, El bileği	Kalça, Pelvis, Tibia, Humerus

### **Sekonder osteoporoz nedenleri**

**-Endokrin hastalıklar:** Cushing sendromu, hipogonadizm, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm

**-Romatolojik hastalıklar:** Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, juvenil poliartiküler artrit

**-Malignensi:** Multipl myelom

**-Farmakoterapi:** Aşırı glukokortikoid, L-tiroksin overreplasmanı, antikonvülzanlar, lityum, alimünyum, sitotoksik ilaçlar, immüsupresanlar (siklosporin A, takrolimus), hipogonadizme

neden olan ilaçlar (aromataz inhibitörleri, metotreksat, antimetabolit kemoterapi, depo medroksiprogesteron asetat ve gonadotropin salgılayıcı hormon antagonistleri).

**-Gastrointestinal hastalıklar:** Kronik karaciğer hastalıkları (özellikle primer bilier siroz ve primer sklerozan kolanjit), inflamatuvar barsak hastalıkları (özellikle Crohn hastalığı), Çöliak hastalığı, gastrik bypass veya gastrektomi.

**-Renal yetmezlik**

**-Diğer nedenler:** Herhangi bir nedenle vit D eksikliği, alkol kötüye kullanımı, hareket bozuklukları (Parkinson hastalığı), amiloidoz, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler olay, multipl skleroz, uzamış yatak istirahati veya herhangi bir nedenle tekerlekli sandalyeye bağımlı olma (46).

## 2.6. Epidemiyoloji

Osteoporozda ortaya çıkan kemik kaybı, iskelet gücünde azalmaya ve kendiliğinden veya travma ile oluşan kırıklara neden olmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunun 1 standart deviasyon azalması ile kırık riski 1,5-2 kat artmaktadır (47).

Rochester, Minesota'dan elde edilen populasyon verileri, beyaz ırkta, 50 yaş ve üstü kadınların %40'ının, erkeklerin %13'ünün kalan yaşamlarında kalça, omurga veya distal ön kol kırığı geçireceğini bildirmektedir (48,49).

Osteoporotik kırıklar yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda daha yaygındır. En sık omurga kırıkları görülmektedir ve kadınların %20-40'ında hayat boyunca mutlaka bir veya daha fazla vertebra kırığı olacaktır. Vertebra kırığı olanlar, ağrıları için tedavi edilirken çoğu kez ağrı nedeni araştırılmadığı gibi bu hastalar bazen doktora bile gitmemektedirler. Vertebra kırığı sonrası kalça kırığı gelişme riski 3 kat daha fazladır (47). Bir kadının kalça kırığı riski, meme, uterus ve over kanseri risklerinin toplamına eşittir (48). Kalça kırığı olanların %10-20'si ilk 6 ay içinde ölmekte, %50'si ise hayat boyu bağımlı ve özürülü kalmaktadır.

Osteoporozun kesin tanı kriterleri olmadığı için osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz yetersiz kalmaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (47,50).

50 yaşında bir kadın için hayatının kalan döneminde kalça kırığı riski %17.5'dir. Erkekler için bu risk %6'dır. Bu kırıklardan sonra yaşam beklentisi azalmakta, uzamış tıbbi bakım ve bağımsızlık kaybının yaşlı popülasyonda çok büyük sosyoekonomik etkileri olmaktadır (51). Vertebra (omurga), proksimal femur (kalça) ve distal önkol (el bileği) kırıkları başlıca osteoporotik kırıklardır. Bununla birlikte geniş prospektif çalışmaların sonuçları, düşük kemik dansitesine sahip hastalarda hemen hemen tüm kırık tiplerinin arttığını göstermektedir (52).

### **Kalça kırıkları**

Düşük kemik dansitesi ile güçlü bir şekilde ilişkisi olan kalça kırıkları, osteoporozun uluslararası bir göstergesidir. Diğer osteoporotik kırıklara göre daha fazla harcama gerektirmekte ve daha fazla özürüllüğe neden olmaktadır. Hemen her zaman hastanede tedavi edilmektedir ve bu nedenle kalça kırıklarının ülkeler arası karşılaştırması yapılabilmektedir(52). Kalça kırıklarının yaklaşık %90'ı, bir duruş boyundan daha az olan yükseklikten düşme sonucu meydana gelmektedir. Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Dünyanın birçok bölgesinde, kadın ve erkeklerde kalça kırığı insidansı yaşlanma ile eksponansiyel olarak artmaktadır (52). Kalça kırıkları yüksek morbiditeye ve yaşam kalitesinde kayba neden olmaktadır. Kırık sonrası hastaların %50'sinde sakatlık oluşmaktadır (53). Kalça kırığı sonrası mortalite oranı da artmıştır. Hastaların %20-30'u kalça kırığı sonrası ilk bir yıl içinde ölmektedir. Bu ölümlerin büyük kısmı komorbiditelere bağlıdır. Çünkü kalça kırığı olan hastalar, genel popülasyonla

karşılaştırıldığında daha fazla diğer hastalıklara sahiptir. Kalça kırığını takip eden ölümlerin sadece %25'ine kalça kırığının neden olduğu düşünülmektedir (54).

Tüm dünyada kalça kırığı riski kadınlarda daha fazladır. Düşük riske sahip popülasyonlarda (Asyalılar ve Afrikalılar gibi), erkek ve kadınlardaki kalça kırığı oranları benzerdir. Populasyonun giderek yaşlanması yıllık kalça kırığı insidansını arttıracaktır. Avrupa'da 65 yaş ve üzeri bireylerin 1990'da 68 milyon olan sayısının 2050'de 133 milyon olacağı, Asya'da ise sayının 144 milyondan 894 milyona artacağı tahmin edilmektedir. TÜİK(Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre Türkiye nüfusu Aralık 2010 itibariyle 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. Gelecekteki kalça kırıklarının çoğu Asya'da meydana gelecektir (52). The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) çalışmasında yaşa standartlanmış kalça kırığı riski Türkiye'de diğer Güney Avrupa ülkelerine göre daha az bulunmuştur (56).

## **Vertebra kırıkları**

Vertebral kırıklarla ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir. Çünkü tüm dünyada kabul edilen radyografik bir tanımlaması yoktur ve önemli bir kısmına klinik tanı konulamamaktadır. Tüm vertebral kırıkların sadece üçte biri radyografilerde görülerek medikal yönden dikkat çekmektedir ve %10'dan azı hastaneye kabul edilmeyi gerektirmektedir. Vertebral kırık insidansı yaşla birlikte her iki cinsten hızla artmaktadır. Klinik olarak tanı konulan vertebral kırık riski, beyaz kadınlarda %16, erkeklerde %5'tir. Birçok çalışma 60 yaşından sonra erkeklerde vertebral kırık prevalansının kadınlara benzer olduğunu veya daha fazla olduğunu göstermektedir. Vertebra kırıklarının sadece dörtte biri düşmeler sonucu oluşmaktadır. Çoğu günlük rutin aktiviteler sırasında oluşmaktadır. Lomber omurga kemik mineral dansitesinde her standart sapma azalma, omurga kırık riskini 2 kat arttırmaktadır. Asemptomatik olsa bile rutin radyografide saptanan bir vertebral kırık varlığı sonraki kırık riskini en az 4 kat arttırmaktadır (52). Çoğu gözlemlenmiş beyaz kadınların %18-26'sında bir vertebral deformite olduğu gösterilmiştir. The European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) çalışmasında, her yıl 65 yaşındaki kadınların %1'inde, 75-79 yaşları arasındaki

kadınların %2,9'unda yeni bir vertebral kırık olduğu bulunmuştur (57). EVOS ve Study of Osteoporotic Fractures (SOF) çalışmalarında vertebral deformite sonrası mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Mortalite, hastanede yatmayı gerektiren veya klinik olarak tespit edilen vertebral kırıklarında daha fazladır. Klinik vertebral kırıkları, yaşam kalitesini kalça kırıkları kadar etkileyebilmektedir (49). Asya'lılarda kalça kırığı daha az görülmesine rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupa'lılara yakındır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda vertebral deformite prevalansı %40.5-45.3 arasında bulunmuştur. En sık T10, T11, T8, L2, L3'te vertebral kırıklara rastlanmıştır (56).

### **Distal ön kol kırıkları**

Perimenopozal kadınlarda en yaygın kırık, el bilek kırıklarıdır. El bilek kırıklarının insidansı, menopozdan sonra kadınlarda hızla artar ama 65 yaşından sonra platoya ulaşmaktadır. Erkeklerde el bilek kırıklarının insidansı düşüktür. Göreceli olarak sağlıklı olan yaşlı insanlarda en sık görülen kırık tipidir. Çoğu el bilek kırığı dışarıda meydana gelir ve insidansı kış aylarında artmaktadır (52). Genellikle distal ön kol kırıklarının büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Colles kırıkları kadınlarda 35-45 yaşlarında artış gösterir. Distal ön kol kırıklarının %85'i kadınlarda olur. Erkeklerde ise 50 yaş üzeri hafif bir artış gösterir. Asyalılarda ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlardan üç kat daha az görülmektedir (56). Yaşlı kadınlarda ve daha az oranda yaşlanan erkeklerde proksimal humerus, pelvis, proksimal tibia ve distal femur kırıklarının da insidansı artmaktadır (52).

### **Osteoporoz ve osteoporotik kırık için risk faktörleri**

**-Yaşlanma:** İntestinal kalsiyum emiliminde azalma, paratiroid hormonda yükselme, kalsitoninde azalma, kemik multiselüler ünitesinin yaşlanması -Cinsiyet

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



- Hormonal nedenler:** Erken menopoza (45 yaş altı), geç menarş, uzamış premenopozal amenore (bir yıldan fazla), nulliparite
- Beslenme:** Düşük kalsiyum alımı, düşük vitamin D alımı, aşırı protein alımı, yüksek miktarda sodyum içeren gıda tüketimi
- 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 için risk faktörleri:** Denge ve normal yürümenin bozulması, sedatif kullanımı, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar, kaygan yüzeyler, kötü hava, kötü aydınlatma (56,58).

## 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 (59). Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Vertebra kırıkları ve vertebra dışı kırıklar olmak üzere 2 grupta incelenir (60).

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 (59). 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 (14). 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 (59). Birçok hasta asemptomatik vertebral kırık nedeniyle boyda kısalma ile tanınmaktadır (14).

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 (59).

## **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 osteoporozla tanısal 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 osteoporozu neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (61).











## **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(62).

### **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 kütlesindeki yaygın veya lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20–40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Radyografilerin 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 2'de verilmiştir (63).

**Tablo 2.** Genant yöntemi

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

## 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(64,65,66).

### 2.9.2.2 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(64,67,68).

### 2.9.2.3 BMD( Bone Mineral Density)

Bölgesel yoğunluk ölçümüdür(g/cm<sup>2</sup>) ve tek enerjili metodlarda BMC(g/cm)<sup>3</sup>'nin taranan kemiğin genişliğine bölünmesiyle, çift enerji metodlarında ise BMC (g)<sup>3</sup>'nin taranan alana bölünmesiyle ortaya çıkar. Diğer bir ifadeyle ölçümü yapılan kemiğin birim alanının yoğunluğudur(g/cm<sup>2</sup>), kemiğin bir yüzeyinden karşı yüzeyine uzanan 1 cm<sup>2</sup> 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(61,69,70).

BMD, kemik 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 ölçüme daha düşük hata payı söz konusudur. BMC'den daha yüksek hassasiyeti vardır ve özellikle longitudinal çalışmalar için olumlu bir özelliktir(30,31,38). 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<sup>2</sup> 'nin altında ise ya da femur BMD'si 0,8 g/cm<sup>2</sup> '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 g/cm<sup>2</sup>'nin altına düşmesi ise 'yüksek fraktür riski'dir, minimal travma ile fraktür olabilir (64).

#### **2.9.2.4 Genç Erişkin Yüzdesi (Young Adult %)**

Hasta BMD'sinin aynı ırk ve cinsiyetten olan 20-40 yaşları arasındaki kişilerin beklenen ortalama doruk kemik kütlelerine 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(64).

#### **2.9.2.5 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 (64).

#### **2.9.2.6 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(72,73).

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 (64).

### 2.9.2.7 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

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

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 (72,74)

### 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(76,77).

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 (78).

#### 2.9.3.1 Tek Foton Absorbsiyometrisi (Single Photon Absorpsiyometri "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 ayrımı sağlıklı şekilde yapılamaz. SPA, ölçümü yumuşak dokunun kısmen az olduğu kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapılabilmektedir. Ölçülen kemik bölümü kortikal kemiktir. SPA ile kortikal alan yoğunluğu "gr/cm<sup>2</sup>" olarak verilmektedir. Buradaki alan terimi kemiğin bir uçtan öteki ucuna kadar olan 1 cm<sup>2</sup> 'lik alanı



temsil etmektedir. Ekonomik olması az radyasyon maruziyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle halen kullanan merkezler mevcuttur (79,80).

### **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(35,48).

### **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 yanığya 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 (82).

### **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/cm<sup>2</sup> olarak BMD (Bone Mineral Density) veya eşanlamlısı KMY(Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir(83,84,85).

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları(86).

- 65 yaş üzeri kadınlar
- Birden fazla riski olan genç postmenapozal kadınlar
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (üç aydan fazla >7,5 mg/gün)
- Prematür menopoz (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<19kg/m<sup>2</sup>)
- Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı
- Boyda kısalma (≥4 cm), dorsal kifozda artış

#### **2.9.4 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/cm<sup>2</sup> cinsinden KMY vermesine karşın KBT ile hacimsel ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve KMY gr/cm<sup>3</sup> 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(82).

### **2.9.5 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 (82).

### **2.9.6 Kemik Sintigrafisi**

Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin osteoporoz tanısında fazla bir tanısal değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında <sup>99m</sup>Tc-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 faktörler ve sitokinler rol alırlar. Kemik yıkımı, osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinin bölgesel olarak asiditesinin

arttırılması 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(87).

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(88).

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 alkalin fosfataz ise osteoblastlara ait bir enzimdir. Bu yan ürünlerin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlamaktadır(89).

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(89). Tablo 3'te kemik yapım ve yıkım belirteçleri özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Kimyasal belirteçler

İsim	Kısaltma	Kaynak
<b><u>Kemik Yapımı Göstergeleri</u></b>		
Kemik spesifik Alkalen Fosfat	BSAP	Osteoblast
Osteokalsin	OC	Osteoblast
Tip I kollajen amino-terminal propeptidi	PINP	Kollajen
Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi	PICP	Kollajen
<b><u>Kemik Yıkımı Göstergeleri</u></b>		
Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağlan	NTx	Kollajen
Tip I kollajen C-telopeptid çapraz bağlan	CTX	Kollajen
Tartarata dirençli asid fosfat	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(88).

### **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(54). 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(88,97).

### **2.10.2.2 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(88,90).

### **2.10.2.3 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 (88).

### 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 etkilenebilir. 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 gözlenmektedir, 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- Telopektid (NTx-1) ve Tip 1 Kollajen C- Telopektid (CTx-1)

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(88,91).

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 düşünülmektedir (92).

### **2.10.3.2 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(88).

### **2.10.3.3 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 amino asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Kollajen yapısındaki amino asitlerin 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(93).

#### **2.10.3.4 Hidroksiprolin**

Hidroksiprolin (Hyp), vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasid olup, olgun kollajen molekülündeki aminoasidi eriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin post-translasyonel hidroksilasyon 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 diyetinde etkilenir. Günümüzde, kollajen döngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar hidroksiprolini kolorimetrik yöntemle ile ölçülebilmektedir(88,79).

### 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(88,94).

### 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'unda aort, diş, tendon ve diğer bağ dokularından da açığa çıkmaktadır. Olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadır. İdrar ile atılımları 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(88,95).

### **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 immünassay yöntemleri geliştirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (88).

### **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 ulaşılammıştır(96). Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri ve ölçüm yöntemleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri(88)

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 yapması önerilmelidir. Eğer sigara içiyorsa acil olarak bırakması, 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
- Östrojenler
- Kalsitonin
- Bifosfonatlar
- Anabolik steroidler
- Parathormon

### **Kemik yapımını arttıran ilaçlar**

- Parathormon
- Stronsiyum ranelat
- 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 kütlesinin 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 biridir. 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(66).

Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinsine göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinsine 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 ilgili 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. D<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub> vitaminleri aktif değildir. Karaciğer ve böbrekte aktive edilir. Aktif vitamin D<sub>3</sub> 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 arttırlar. 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 OP 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 (104). Sentetik somon kalsitonini şeklinde parenteral veya nazal olarak kullanılmaktadır. Kalsitoninin özellikle vertebra üzerinde etkisi vardır (103,104).

Postmenopozal dönemde kalsitonin şiddetli osteoporozu olan ve başka tedavi kullanamayan hastalarda uygulanmaktadır. Önemli yan etkisi hipokalsemidir (104).



### **2.11.5. Bifosfonatlar**

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(105).

Bifosfonatların etki mekanizmaları;

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

Değişik bifosfonatların yıkım karşıtı etkilerindeki farklılıklar, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde farklı noktalara etki etmesiyle açıklanmaktadır. Histomorfometrik çalışmalar, bifosfonatların yeni kemik yapılanma birimleri oluşum hızını azalttığı gösterilmiştir(105).

#### **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.

Klinikte kullanılan diğer bifosfonatlar ayda bir kez 150 mg kullanılan ibandronat ve zolendronattır. İbandronat osteoporoz tedavisinde etkinliği kanıtlanmış en yeni aminobifosfonattır. Ağızdan aylık doz şeklinde alınabilmektedir.

Zolendronat, 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 Ranelat**

Stronsiyum ranelat bir organik molekül (ranelik asit) ve iki radyoaktif olmayan stabil stronsiyum atomundan oluşmaktadır (106). İnsan vücudunda stronsiyum eser miktardadır ve kalsiyumla aynı özelliklere sahiptir (107). Birçok fizyolojik süreçte stronsiyum kalsiyumla aynı rolü oynayabilmektedir.

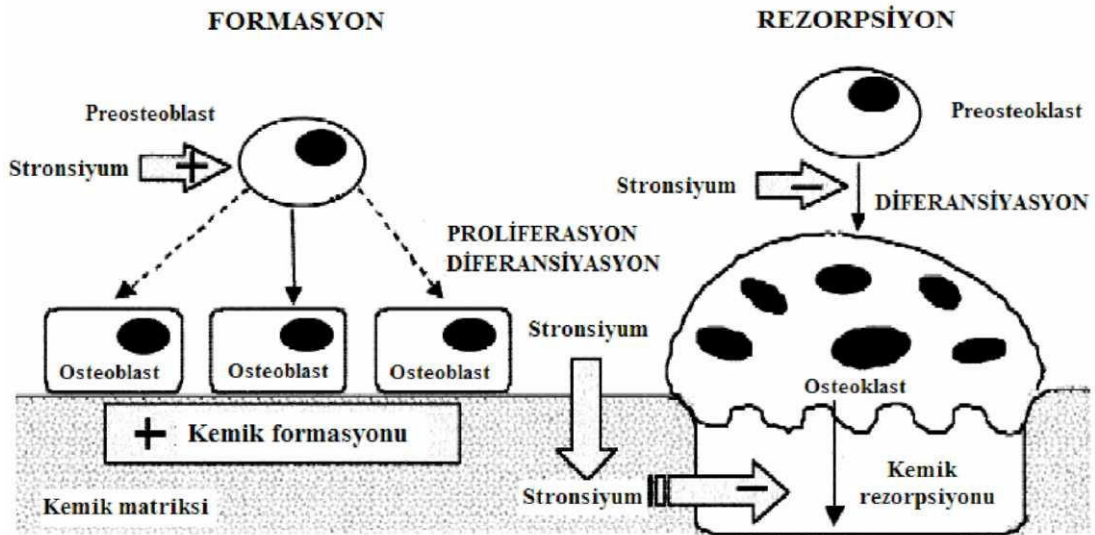
Genelde önerilen doz günde 2gr şeklinde oral yolla alınır. Gastrointestinal sistemde, kalsiyum gibi stronsiyumun emilimi de iki yolla gerçekleşmektedir: Aktif transport ve pasif difüzyon. Kalsiyum ve stronsiyum aynı taşıyıcı sistemi paylaşmaktadır bu sistemin kalsiyuma olan afinitesi daha fazladır (106). Diyetteki kalsiyum oranı yüksek ise aktif stronsiyum emilimi azalmaktadır (106).

Gastrointestinal sistemde emilen stronsiyum, vücutta üç kompartmanda bulunmaktadır: Plazma ve ekstrasellüler sıvılar, yumuşak doku ve iskelet. En büyük kısmı ise kalsifiye dokularda bulunmaktadır (108). Stronsiyum'un herhangi bir metabolite olmayıp, atılımı böbrek ve gaita yolu ile olur. Yarılanma ömrü 60 saattir.

Stronsiyumun kemikteki total miktarı kalsiyuma göre daha azdır. Stronsiyum kemiğe absorbe olduktan sonra, iki element aynı özellikleri sergilemektedir (107).

Anatomik bölgeye göre kemikteki stronsiyum miktarı fark göstermektedir farklı kemiklerdeki stronsiyum oranı arasında korelasyon vardır (109). Stronsiyumun trabeküler kemikteki miktarı kortikal kemiğe göre daha fazladır. Stronsiyum genellikle yeni oluşan kemik kristallerin dış yüzeyine, kalsiyum iyonları ile yer değiştirerek absorbe olmaktadır. (107,109). Stronsiyumun kemikteki içeriği, serumdaki konsantrasyonuna bağlıdır. Stronsiyum ranelatın kemikteki etki mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir.

Stronsiyum ranelat osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe etmektedir (110). Aynı zamanda preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen üretimini de stimüle etmektedir (111). Dolayısıyla kemik formasyonunu arttırırken kemik resorpsiyonunu baskılamaktadır (112). Bu çift yönlü etki mekanizması kemik döngüsünü kemik yapımı lehine dengelemektedir (112,113).



Şekil 3. Stronsiyum ranelat'ın kemikteki etki mekanizması (107).

Stronsiyum ranelat kemikteki etkilerini kalsiyum reseptörüne bağlanarak göstermektedir (114). Stronsiyumun reseptöre afinitesi kalsiyuma göre daha azdır. Kemiğin mikroortamında osteoklastik rezorpsiyonda kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu yüksektir. Ekstrasellüler kalsiyum yüksek olduğunda kalsiyum reseptörünün etkileri daha güçlüdür (114).

Erken postmenopozal dönemde osteoporotik olmayan hastalarda, stronsiyum ranelat kullanımı kemik kaybını önlemektedir. PREVOS (PREvention Osteoporosis) çalışmasında 2 yıl süreyle 1gr/gün stronsiyum ranelat kullanımı femur boynu ve toplam femur KMD'sinde plaseboya göre anlamlı artışa neden olmuştur (115). Kemik formasyonu belirteçleri yüksek bulunmuştur kemik rezorpsiyonu belirteçlerinde eş zamanlı yükselme kaydedilmemiştir (115).

TROPOS (The Treatment Of Peripheral Osteoporosis) çalışmasına göre üç yıl süreyle günde 2 gr stronsiyum ranelat kullanımı femur boynu KMD'sini %8.2, total femur KMD'sini ise %9.8 olarak arttırmaktadır (116). Aynı çalışmada, üçüncü yılın sonunda femur kırığı riski yüksek rizikolu grupta bile %36 olarak azalmıştır.

SOTI çalışması (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) stronsiyum ranelatın vertebral kırık önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmektedir. Üçüncü yılın sonunda, günde 2 gr stronsiyum ranelat kullanan hastalarda yeni vertebral kırık riski %41 azalmıştır (117). Aynı çalışmada üç yıllık tedavi sonucunda vertebra'nın KMD'si %14.4, femur boynu KMD'si ise %8.3 artmış olarak bulunmuştur (117).

En sık görülen yan etkiler; hafif bulantı, ishal, baş ağrısı ve deri döküntüsüdür. Her iki çalışmada stronsiyum ranelat iyi tolere edilmiştir. Yan etkiler olarak kaydedilen bulantı ve diyare, tedavinin üçüncü ayından sonra kaybolmuştur (116,117).

### **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 OP hastalarında, lomber vertebra kemik kütlesinde %13,5, femur boynunda ise %2,9 artış saptamışlardır(106).

### 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- $\beta$  ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik yapımı üzerine yardımcı etki sağlar (76).

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 (80,81).Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40–60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır(93).

### **2.11.8.1 Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri (SERM)**

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

#### **Raloksifen**

Raloksifen ikinci kuşak bir SERM olup, östrojen reseptörüne bağlanır. Bazı dokularda östrojen aktivitesini taklit ederken (östrojen agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (östrojen antagonistik 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 (93).

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Mayıs 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran 50 –85 yaş arasındaki, herhangi bir tedavi görmemiş 134 gönüllü osteoporoz hastası 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 çalışmaya dahil edilmedi.

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 D<sub>3</sub> 880 İU/gün verildi. Tedavide sadece vitamin D3 ve kalsiyum kombinasyonu alan hastalar Grup 1 (n=15); tedaviye stronsiyum ranelat (Protelos® 2 gr oral süspansiyon için granül 1x1) eklenen hastalar Grup 2 (n=16) olarak ayrıldı.

Tedavi öncesinde hastalara bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı. BKİ(Beden Kitle İndeksi)(Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup>) ölçümü için kilo ve boy ölçümü yapıldı. Olguların sinovyal sıvı örnekleri için diz eklemi batikonla steril boyaması yapıldıktan sonra steril şartlarda uygun portallerden enjektör yardımıyla diz eklem sinovyal sıvısı alındı. Kan örnekleri antekubital bölgeden venöz kandan alındı. Hastaların başlangıç, kan ve sinovyal sıvı örneklerinde kalsiyum, fosfor, alkelenfosfataz, kalsitonin, C-telopeptit-1, N-telopeptit-1, kemik siyaloprotein, değer ölçümlerinin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Her iki gruptaki hastalar 3. ve 6. aylarda poliklinik kontrolüne çağrıldı 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 15 hasta ve Grup 2'den 16 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 çalışılincaya kadar  $-80\text{ C}^0$  '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 yararlanılmıştır

- Santrifuj (HettichR Universal 30 RF)
- Spektroflorometre (ShimadzuR RF-1501 MODEL, Japon)
- Derin dondurucu (New Brunswick ScientifiR, 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 İntegra 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, Sialoprotein 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 değişiklikleri ve bazı ev içi modifikasyonlar önerildi.



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

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Danışma ve İzleme Kurulundan 15.06.2009 tarih 8 nolu oturum 25 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

### **3.1 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± IQR olarak gösterildi.  $P<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Hasta özellikleri

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan toplam 134 hastadan, 31 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Bu hastalardan kalsiyum ve vitamin D3 alan (Grup 1) 3 erkek 12 kadın olmak üzere toplam 15 hasta, kalsiyum ve vitamin D3 tedavisi yanında Stronsiyum ranelat alan (grup 2) 2 erkek 14 kadın olmak üzere 16 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Grup 1 ilaç başlanan hastaların yaş aralığı 56- 76 olup, ortalama yaşı 67 idi. Grup 2 ilaç başlanan hastaların yaş aralığı 58- 76 olup, ortalama yaşı 72 idi. Grup 1 ilaç alan hastaların hesaplanan ortalama BKİ (Beden Kitle İndeksi)  $28.9\pm 4.56$  iken, Grup 2 ilaç alan hastaların ortalama BKİ  $26.0\pm 4.42$  olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri tablo 5 de gösterilmiştir.

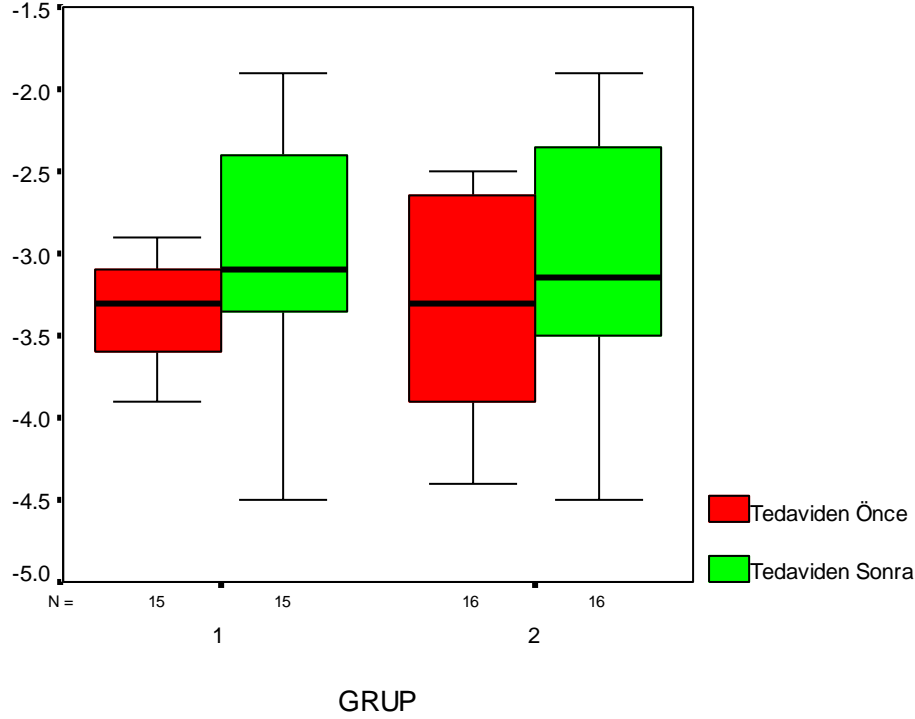
**Tablo 5:** Grup 1 ve Grup 2 ilaç kullanan hastaların demografik özellikleri

	<b>Grup 1 (n:15)</b>	<b>Grup 2 (n:16)</b>
<b>Yaş</b>	67±6.3	72±9.0
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	3/12	2/14
<b>BKİ</b>	28.9±4.56	26.0±4.42

### 4.2 Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Bulguları

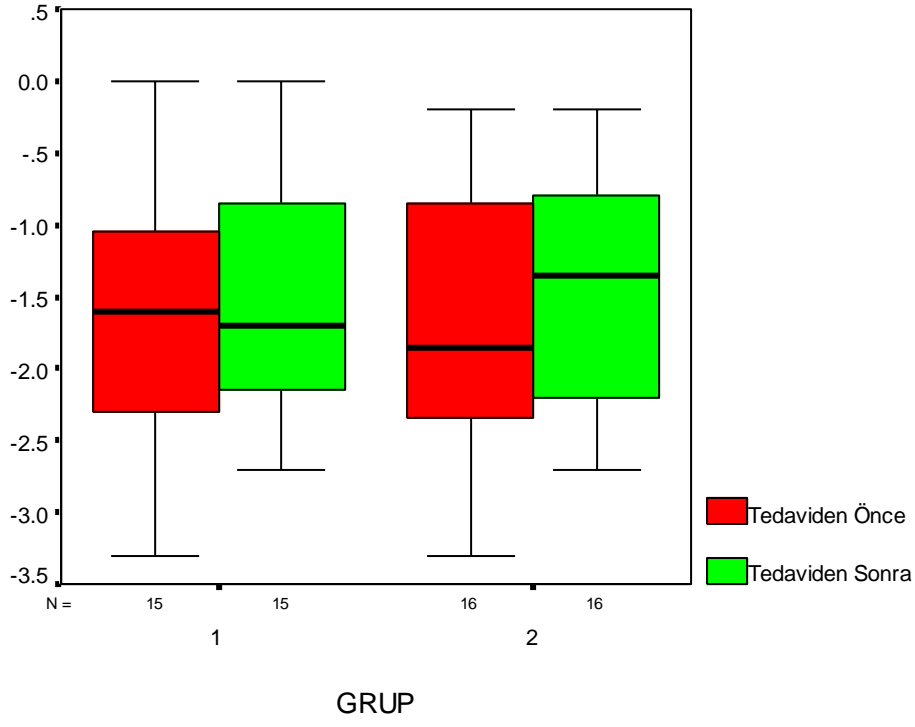
Grup 1 ilaç tedavisi verilen hastaların başlangıç L1-L4 vertebra KMY ölçümlerinin ortalaması  $-3.37\pm 0.32$  iken 12 aylık takip sonunda aynı bölgenin KMY ortalaması  $-2.9\pm 0.75$  bulundu. Bu %11.9 luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.021$ ) (Tablo 8). Grup 2 ilaç tedavisi verilen hastaların başlangıç L1-L4 vertebra KMY ölçümlerinin ortalaması

-3.3±0.68 iken 12 aylık takip sonunda aynı bölgenin KMY ortalaması -3.06±0.76 bulundu. Bu %7.2 lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004) (Tablo 6) (Şekil 4).



**Şekil 4:** 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±0.90 iken 12 aylık izlem sonunda aynı bölgenin KMY değer ortalaması -1.50±0.84 olarak bulundu. Bu %11,8' lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.197). Grup 2 ilaç alan hastaların başlangıç total femur KMY değerlerinin ortalaması -1.69±0.91 iken 12 aylık izlem sonunda aynı bölgenin KMY değer ortalaması -1.51±0.81 olarak bulundu. Bu %10' luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.038) (Tablo 7) (Şekil 5).



Şekil 5: Grup 1 ve 2 ilaç kullanan hastaların femur KMY değerlerinin istatistiksel analizi.

**Tablo 6:** Grup 1 tedavi öncesi ve sonrası sinovial sıvı, serum ve KMY değerleri.

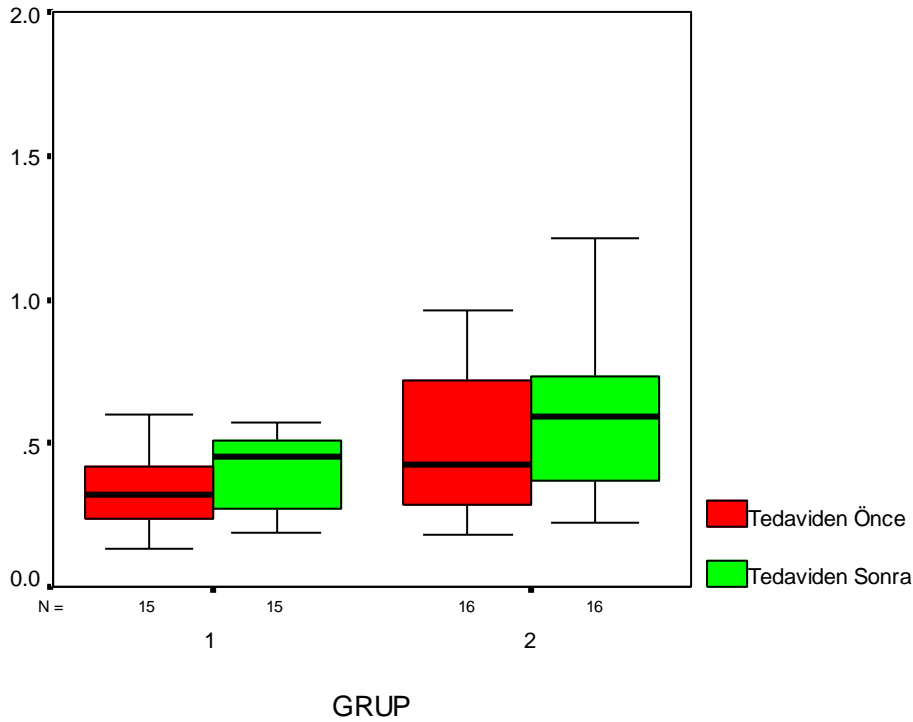
<b>Grup 1</b>	<b>Öncesi Mean ± SD</b>	<b>Sonrası Mean ± SD</b>	<b>P değeri</b>
Serum Ca(mg/dl)	10±0.9	10±1	0.754
Sıvı fosfor(mg/dl)	3.4±1.1	3.2±1.1	0.182
Serum fosfor(mg/dl)	3.3±0.6	3.3±0.38	0.469
Sıvı Alp(U/L)	25.6±8.8	27±9.8	0.637
Serum Alp(U/L)	84.5±31.6	83.9±24.2	0.281
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	7.5±2.25	7.3±1.8	0.932
Serum Ntx-1(nM BCE)	15.9±3.35	15.2±3.2	0.083
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.44±0.36	0.45±0.25	0.495
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.44±0.39	0.38±0.30	0.691
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.71±2.14	3.87±1.51	0.052
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	1.80±0.58	1.67±0.58	0.284
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	7.65±7.60	6.15±4.48	0.320
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.6±0.87	2.7±0.95	0.589
Femur danst.(gr/cm <sup>2</sup> )	-1.70±0.90	-1.50±0.84	0.197
Vertebra danst. (gr/cm <sup>2</sup> )	-3.37±0.32	-2.9±0.75	0.021

**Tablo 7:** Grup 2 tedavi öncesi ve sonrası sinovial sıvı, serum ve KMY değerleri.

<b>Grup 2</b>	<b>Öncesi Mean ± SD</b>	<b>Sonrası Mean ± SD</b>	<b>P değeri</b>
Serum Ca(mg/dl)	8.78±0.64	8.63±0.79	0.150
Sıvı fosfor(mg/dl)	2.40±0.60	2.13±0.52	0.116
Serum fosfor(mg/dl)	3.78±0.77	3.38±0.96	0.025
Sıvı Alp(U/L)	18.8±6.8	17.6±5.6	0.733
Serum Alp(U/L)	69.6±20.3	72.6±21.0	0.258
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	10.1±3.2	11.3±3.4	0.205
Serum Ntx-1(nM BCE)	15.9±3.3	15.9±3.2	0.660
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.55±0.36	0.61±0.34	0.155
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.54±0.39	0.57±0.34	0.551
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	5.1±1.48	4.88±2.04	0.660
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	1.0±0.85	1.87±0.80	0.313
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	7.8±3.5	6.7±2.6	0.026
Serum kalsitonin(pg/ml)	3.2±1.2	2.8±1	0.052
Femur danst.(gr/cm <sup>2</sup> )	-1.69±0.91	-1.51±0.81	0.038
Vertebra danst. .(gr/cm <sup>2</sup> )	-3.3±0.68	-3.06±0.76	0.004

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

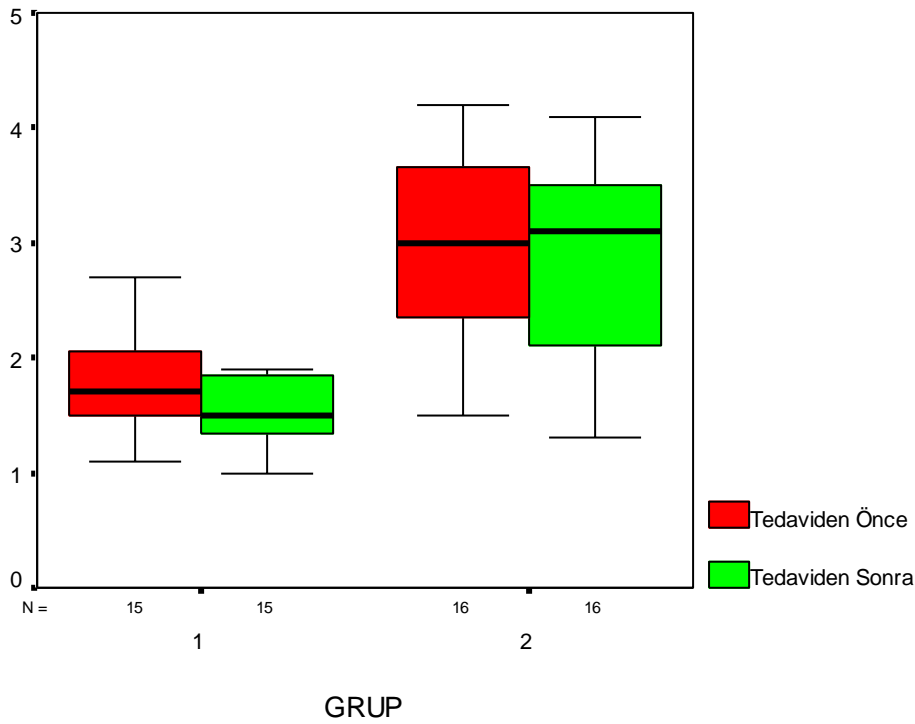
Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ctx-1 değerlerinin ortalaması  $0.44 \pm 0.39$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ctx-1 ölçümlerinde ortalamanın  $0.38 \pm 0.30$  olarak azaldığı görüldü. Bu %11,4'lük azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,691$ ) (Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ctx-1 değerlerinin ortalaması  $0.54 \pm 0.39$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ctx-1 ölçümlerinde ortalamanın  $0.57 \pm 0.34$  olarak arttığı izlendi. Bu % 5.5' lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,551$ ) (Tablo 7) (Şekil 6).



Şekil 6: 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  $1.80 \pm 0.58$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum BSP ölçümlerinde ortalamasının  $1.67 \pm 0.58$  olarak azaldığı görüldü. Bu %7.2'lik azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,284$ )(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum BSP değerlerinin ortalaması  $2.0 \pm 0.85$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum BSP ölçümlerinde ortalamasının  $1.87 \pm 0.80$  olarak azaldığı görüldü. Bu % 6,5'lik azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,313$ )(Tablo 7)(Şekil 7).

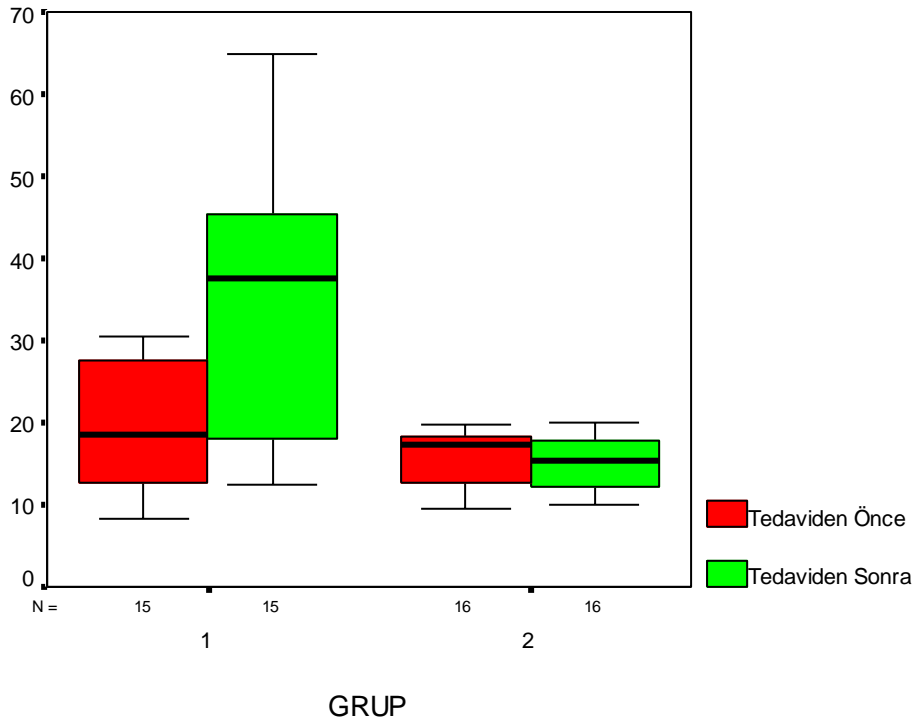


Şekil 7: Grup 1 ve 2 hastaların serum BSP değerlerinin istatistiksel analizi.



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

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ntx-1 değerlerinin ortalaması  $15.9 \pm 3.35$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ntx-1 ölçümlerinde ortalamanın  $15.2 \pm 3.2$  olarak azaldığı görüldü. Bu %4,4'lük azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.083$ )(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum Ntx-1 değerlerinin ortalaması  $15.9 \pm 3.3$  iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum Ntx-1 ölçümlerinde ortalamanın  $15.9 \pm 3.2$  değişmediği görüldü ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.660$ ) (Tablo 7)(Şekil 8).



Şekil 8: 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 vertebra KMY (gr/cm<sup>2</sup>) 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), femur KMY (gr/cm<sup>2</sup>), değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı(Tablo 6).

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 serum fosfor (mg/dl), sıvı kalsitonin (pg/ml), femur KMY (gr/cm<sup>2</sup>), vertebra KMY (gr/cm<sup>2</sup>) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkarken; sinovyal sıvı fosfor (mg/dl), sinovyal sıvı Alp (U/L), serum Alp (U/L), serum Ca (mg/dl), 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) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(Tablo 7).

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 serum Ca(mg/dl), sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen; serum Alp (U/L), sinovyal sıvı kalsitonin (pg/ml), serum kalsitonin (pg/ml), sinovyal sıvı Ctx-1 (ng/ml), serum Ctx-1 (ng/ml), sinovyal sıvı siyaloprotein (ng/ml), serum siyaloprotein(ng/ml), sinovyal sıvı Ntx-1 (nM BCE), serum Ntx-1 (nM BCE), femur KMY (gr/cm<sup>2</sup>), vertebra KMY (gr/cm<sup>2</sup>) arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8). Bir yıllık tedavi sonrası istatistiksel analiz sonucunda; serum Ca(mg/dl), sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), arasında anlamlı fark bulundu. Bir yıllık tedavi sonrası sinovyal sıvı ve serum değerlerinde; sinovyal sıvı kalsitonin serum kalsitonin(pg/ml), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L), 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/cm<sup>2</sup>) değerlerinde anlamlı fark bulunmadı(Tablo 9). Her iki grupta da sinovyal sıvı kalsiyum değerleri ölçülemeyecek kadar az olduğundan değerlendirilemedi.

**Tablo 8:** Grup 1 ve 2 tedavi öncesi sinovial sıvı ve serum değerleri ile dansitometri sonuçları.

<b>Tedaviden Önce</b>	<b>Grup 1 (n:15)</b>	<b>Grup 2 (n:16)</b>	<b>P değeri</b>
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	
Serum Ca(mg/dl)	10±0.9	8.78±0.64	0.000
Sıvı fosfor(mg/dl)	3.4±1.1	2.40±0.60	0.007
Serum fosfor(mg/dl)	3.3±0.6	3.78±0.77	0.041
Sıvı Alp(U/L)	25.6±8.8	18.8±6.8	0.021
Serum Alp(U/L)	84.5±31.6	69.6±20.3	0.110
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	7.5±2.2	10.1±3.2	0.012
Serum Ntx-1(nM BCE)	19.7±11.9	15.9±3.3	0.318
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.44±0.36	0.55±0.36	0.140
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.44±0.39	0.57±0.34	0.299
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	4.71±2.14	5.1±1.48	0.545
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	1.80±0.58	2.0±0.85	0.365
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	7.65±7.60	7.8±3.5	0.264
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.6±0.87	3.2±1.2	0.202
Femur danst.(gr/cm <sup>2</sup> )	-1.70±0.90	-1.69±0.91	0.984
Vertebra danst. .(gr/cm <sup>2</sup> )	-3.37±0.32	-3.3±0.68	0.830

**Tablo 9:** Grup 1 ve 2 tedavi sonrası sinovyal sıvı ve serum değerleri ile dansitometre sonuçları.

<b>Tedaviden Sonra</b>	<b>Grup 1 (n:15)</b>	<b>Grup 2 (n:16)</b>	<b>P değeri</b>
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	
Serum Ca(mg/dl)	10±1	8.63±0.79	0.000
Sıvı fosfor(mg/dl)	3.2±1.1	2.13±0.52	0.001
Serum fosfor(mg/dl)	3.3±0.38	3.38±0.96	0.626
Sıvı Alp(U/L)	27±9.8	17.6±5.6	0.005
Serum Alp(U/L)	83.9±24.2	72.6±21.0	0.140
Sıvı Ntx-1(nM BCE)	7.4±1.8	9.0±2.8	0.093
Serum Ntx-1(nM BCE)	34.9±17.0	15.9±3.2	0.151
Sıvı Ctx-1(ng/ml)	0.45±0.25	0.61±0.34	0.140
Serum Ctx-1(ng/ml)	0.38±0.30	0.57±0.34	0.051
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	3.87±1.51	4.88±2.04	0.299
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	1.67±0.58	1.87±0.80	0.052
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	6.15±4.48	6.7±2.6	0.281
Serum kalsitonin(pg/ml)	2.7±0.95	2.8±1	0.922
Femur danst.(gr/cm <sup>2</sup> )	-1.50±0.84	-1.51±0.81	1.000
Vertebra danst. .(gr/cm <sup>2</sup> )	-2.9±0.75	-3.06±0.76	0.740

## 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 (121). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve artan yaşlı nüfus nedeniyle osteoporoz tanısı alan hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır (122). Hastalık belirtileri sessiz olduğundan dolayı genellikle KMY taraması ile veya daha ciddi olarak osteoporotik kırık (özellikle vertebra) sonrası tanı konabilmektedir. Özellikle sosyokültürel düzeyi düşük toplumlarda klinik belirtilerin sessizliğinden dolayı hekime başvuramama veya tanı konulduktan sonra hasta tarafından hastalığın ciddiye alınmaması nedeniyle bu hastalığa bağlı komplikasyonların oluşması kaçınılmaz olmaktadır. Çalışmalar osteoporoz tedavisi başlanan hastaların % 50 kadarının bir yıl içinde tedaviye devam etmediklerini göstermektedir (125). Nitekim osteoporoz tanısı erken konulduğunda bu tür komplikasyonlar önlenmektedir (123).

Osteoporoz tanısı günümüzde sık kullanılan bir tetkik olan kemik mineral yoğunluğu ölçümüne dayanan DEXA yöntemiyle konulmaktadır (124). Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan kıymetli bir veri olarak kabul edilmektedir (124). Kırık riski en iyi KMY ölçümü ile birlikte kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Bu belirleyiciler hastalığa özgü değildir ve alttaki sebebe bakılmaksızın iskelet metabolizmasının bozulmasını yansıtır (125).

Osteoporozda, kemik yapım ve yıkım dengesinin yıkım lehine kayması patogenez de suçlanan ana nedendir. Bu nedenle osteoporozun ilaç tedavisinde kemik yapımını arttıran ve/veya kemik yıkımını azaltan ilaçlar kullanılmaktadır. İlaç tedavisinin yanında basit düşmeleri azaltan ev içi modifikasyonlar, egzersiz, alkol ve sigaranın bırakılması, kemik yıkımına katkıda bulunan ilaçlardan vazgeçilmesi ve diyetle kalsiyumdan zengin beslenme gibi önerilerde önem taşımaktadır. Osteoporozda kullanılan ilaçlar kemik yapımını arttıran (anabolik etkili), kemik yıkımını azaltan (antikatabolik etkili) ilaçlar olarak 2 ana gruba

ayrılır. Bu ilaçlar tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir. Bu amaçla verilen stronsiyum ranelat osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe edip, preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen üretimini de stimüle ederek hem kemik yıkımını azaltan hem de kemik yapımını arttıran çift yönlü mekanizması ile osteoporoz tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır (126).

STRATOS (Strontium ranelate for treatment of osteoporosis) adlı bir çalışmada; çalışmaya alınan 272 postmenoposal (yaş aralığı 45-78) osteoporozlu hastaların 2 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre lomber KMY ölçümlerinde 2 yıllık tedavi sonrası çalışma grubundaki hastalarda anlamlı artış olmasına karşı plasebo hastalarında lomber KMY ölçümlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş (127). Yine çift-kör plasebo kontrollü TROPOS (The Treatment Of Peripheral Osteoporosis study) adlı çalışmada toplam 5091 postmenoposal osteoporozlu hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 3 yıllık tedavi sonrasında femur boyun KMY ölçümlerinde %8,2'lik anlamlı artış ve total femur KMY ölçümlerinde %9,8'lik anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlarla çalışma hastalarında kontrol grubuna göre non-vertebral kırık riskinde %19 azalma olduğu rapor edilmiştir (128). Benzer şekilde yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü SOTİ (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) çalışmasında 50 yaş üstü 1649 postmenoposal osteoporozlu hastalar çalışmaya alınmış ve 1 yıl boyunca 2gr stronsiyum ranelat + 1000mg kalsiyum + 800 IU vitamin D3 tedavisi lomber KMY ölçümleri kontrol grubuyla kıyaslanmış. Çalışma neticesinde çalışma hastaları kontrol grubuna göre lomber KMY değerleri %14,4'lük artış sağlarken kırık riski de %41 azaldığı raporlanmış (129). Bizim yaptığımız çalışmada ise Grup 1 hastaların (yalnızca günde 2500 mg kalsiyum + 880 IU vitamin D3 alan hastalar) tedavi öncesi ve sonrası lomber KMY değerlerinde % 11,9'lik istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı görüldü (p=0.021), aynı şekilde Grup 1 hastalarının tedavi öncesi ve sonrası total femur KMY ölçümlerinde %11,8'lik artış sağlandığı görüldü, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.197). Grup 2 hastaları (günde 2 gr stronsiyum ranelat ile kombine 2500 mg kalsiyum + 880 IU vitamin D3 alan hastalar) tek başına değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası lomber KMY ölçümleri kıyaslandığında %7,2'lik anlamlı artış sağlandığı görüldü (p=0,004) ve total femur KMY ölçümlerinde %10'luk istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı görüldü. Grup 1 hastaları ile Grup 2 hastaları lomber KMY değerlerindeki artış oranı tedavi sonrası

kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük ( $p=0.740$ ), aynı şekilde femur KMY değerlerindeki artış kıyaslandığında Grup 1 ve Grup 2 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=1.000$ ).

Osteoporoz kemik yapım, yıkım döngüsünün yıkım lehine kaymasıyla oluşan bir hastalıktır. Tedavide kullanılan ajanlardan stronsiyum ranelat hem yapımı arttırması hemde yıkımı azaltması nedeniyle osteoporoz tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinden olan Ctx-1, Ntx-1, BSP hem idrarda hem de serumda ölçülebilen bir parametredir. Ctx-1, Ntx-1, BSP gibi belirteçler kemik yıkımının fazla olduğu durumlarda artması beklenirken, kemik yıkımının azalmasıyla bu parametrelerin değerlerinin düşmesi beklenir (130). Bu sebepten dolayı tedavinin etkinliğini değerlendirmek için çalışmamızda bu parametrelere yer verdik. Yine STRATOS (Strontium ranelate for treatment of osteoporosis) çalışmasında stronsiyum ranelat kullanan hastalarda Ntx değerlerinde anlamlı düşme olduğu raporlanmıştır (127). Benzer şekilde SOTİ (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) çalışmasında da stronsiyum alan hastalarda Ctx düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüş (129). Quesada-Gómez ve ark.'nın yaptığı çalışmada 81 postmenopozal osteoporozlu hastalarda PTH ve stronsiyum ranelat'ın BSP ve CTX-1 üzerine etkileri 24 ay boyunca değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda PTH verilen grupta BSP ve CTX-1 anlamlı artarken, stronsiyum ranelat verilen grupta BSP'de değişiklik olmazken, CTX-1'de çok az azalma olduğu gösterilmiş (133). Kemik 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(131). Vücutta sınırlı bir alanda sentezlenmesi kemik metabolizmasını değerlendirmede özgün bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Störk, hormon replasman tedavisi alan 82 osteoporoz hastasında siyaloproteinini değişimlerini incelediği çalışmasında % 52 oranında düşme saptayarak siyaloproteinini niceliksel değerlendirmede kullanılabilceğini bildirmiştir(132). Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir(130). Bizim çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 hastalarında tedavi öncesi ve sonrası hem serum hem de sinoviyal sıvı Ntx-1, Ctx-1 ve BSP değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Ayrıca Grup 1 ve Grup 2 hastalarının

tedavi sonrası serum ve sinoviyal sıvı Ntx-1, Ctx-1 ve BSP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Kalsitonin tiroid bezinde sentezlenen polipeptid yapıda bir endokrin hormondur. Osteoklastlar üzerinde inhibitör etki yaparak kemik yıkımını azaltıp serum kalsiyum seviyesini düşürür (134). Yaptığımız çalışmada serum kalsitonin düzeyleri Grup 1 ve Grup 2’de tedavi öncesi ve sonrası değerlerde değişiklik görülmedi, aynı şekilde tedavi sonrası her iki grup arasında da serum kalsitonin değerleri açısından değişiklik olmadı. Yalnızca Grup 2 hastaların tedavi öncesi ve sonrası sinoviyal sıvı kalsitonin değerlerinde anlamlı azalma görüldü. Bilindięi üzere sinoviyal sıvı değerleri inflamatuvar durumlardan (özellikle Osteoartrit, Romatoid artrit, septik artrit gibi) etkileneneğinden bu azalmanın Grup 2’deki bir hastanın kalsitonin seviyesinin anormal düşüşüne bağlı olabileceği düşünölmektedir.

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), stronsiyum ranelat + kalsiyum + D vitamini kombinasyonu (Grup 2) kadar osteoporoz tedavisinde etkinliği olduğunu düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada hasta sayısının az olması (toplam n=31) 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.



## 6. SONUÇ

Osteoporozun önlenmesi, erken tanı konması, uygun tedavinin düzenlenmesi, 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. KMY'ye oranla pahalı olmasına rağmen daha erken değerlendirme nedeniyle hastaların tedaviye uyumu ve inancının artırılması gibi avantajları vardır. Sinovyal sıvıda ölçülebilir olması da hem teknik hem akademik yönden farklılık yaratabileceği düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada kalsiyum+vitamin D<sub>3</sub>(Grup 1) kullanan 15 hasta ile stronsiyum+kalsiyum+vitamin D<sub>3</sub>(Grup 2) kullanan 16 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 Stronsiyum Ranelat tedavisi alan grupta lomber vertebra ve femur boyun KMY değerlerinde artış görülürken, Stronsiyum Ranelat almayan grupta femur boyun KMY değerinde değişiklik olmadığı, fakat vertebra KMY değerinde artış olduğu 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. Siyaloprotein 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.

## 7. KAYNAKLAR

1. Concensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am Med J*, 1993; 94: 646-650.
2. World health organization. Assesment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO technical report series 843. Genova: WHO, 1994.
3. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006; 88:77-91.
4. Lane N, Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. *Rheumatology*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Mosby; 2003: 2029-2041
5. Kanis JA, McCloskey EV. Bone Turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer*. 1997; 80(8):1538-1545.
6. 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.
7. Marcus R. Understanding osteoporosis. *West J Med*. 1991;155:53-60.
8. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-1850.
9. Hernandez-Gil I, Gracia M, Pingarron M, Jerez L. Phsiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: 47-51.
10. Monolagas SC, Jilka RL. Bone marrow; cytokines, and bone remodeling. *New England Journal of Medicine*. 332 (5): 305-311.
11. Girasole G, Passori G, Jilka RL, Monolagas SC. interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest*. 1994; 93: 1516-1524.
12. Lanyon LE. The success and failure of the adaptive response to functional load bearing in averting vertebral fracture. *Bone*. 1992; 13 (2): 17-21.
13. Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength ang fragility. *New Englang Journal of Medicine*. 2006; 354: 2250-2261.

14. Simon LS. Osteoporosis: etiology and pathogenesis. [www. rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)
15. Tanayaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Current drug targets. inflammation and Allergy*. 2005; 4 (3): 324-328.
16. Suda T, Takahoshi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*. 1992; 13: 66-80,
17. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med*. 1991; 42:17-24.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 349-367.
23. Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone*. 2002; 30: 781-786.41.
24. 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.
25. Marcus R. Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med*. 1987; 38: 129-141.
26. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3318-3325.
27. 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.
28. Roux S, Orcel P. Bone loss: factors that regulate osteoclasts differentiation- an update. *Arthritis Res*. 2000; 2 (6): 451-456.

29. Blair HC, Zaid M, Schlesinger PH. Mechanism balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J.* 2002; 364: 329-341.
30. Morgan SL, Saog KG, Julian BA, Blair H. Osteopenia Bone Diseases. In: *Arthritis and Allied Conditions: Koopman WJ (editor), A Textbook of Rheumatology.* 14<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2449-2513.
31. Stewart AF. Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (5): 758-762.
32. Chopra A. Impact and pathogenesis of osteoporosis. *Annals of Long-Term Care and Aging: Clinical Care and Aging.* 2002; 10 (3): 27-33.
33. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (10): 801-809.
34. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid.* 2002; 12 (5): 411-419.
35. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model of involution osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal woman and contributes to bone loss in aging men. *J Miner Res.* 1998; 13 (5): 763-773.
36. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by effecting the expression of transcription factors that regulate osteoblasts differentiation. *Endocrinology.* 2003; 144 (1): 346-352.
37. Cornish J, Callón KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002; 175 (2); 405-415.
38. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006; 367: 2010-1018.
39. Russell G, Espine B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18 (1): 3-10.
40. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism.* 2000; 14 (2): 181-193.

41. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(3):2-8.
42. South-Paul JE. Osteoporosis: Part I. Evaluation and assesment. *Am Fam Physician*. 2001; 63: 897-904.
43. Hunter DJ, Sambrook PN. Epidemiology of bone loss. *Arthritis Res*. 2000; 2: 441-445.
44. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral dansity of the appendicular and axial skeleton with aging: Realtionship to spinal osteoprosis. *J Clin Invest*. 1981; 67 (2): 328-335.
45. Hunter DJ, Sambrook PN. Epidemiology of bone loss. *Arthritis Res*. 2000; 2: 441-445.
46. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of osteoporosis. 4<sup>th</sup> ed. Bloomington, Minn: Institute for clinical systems improvement (ICSI). 2005. [www.icsi.org](http://www.icsi.org)).
47. Dilşen G. Osteoporotik kırıkların epidemiyolojisi ve ülkemizin Avrupa ülkeleriyle karşılaştırılması. Editör. Turgut Göksoy, Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul 2000: 107-136
48. Lewiecki EM. Management of osteoporosis. *Clinical and Molecular Allergy*. 2004; 2: 9.
49. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteop İnt*. 2004; 15 (2): 113-119.
50. Walker-Bone K, Dennison E, Cooper C, Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001; 27 (1): 1-18.
51. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. 1997; 103: 12-19.
52. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-1767.
53. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int*. 1993; 3: 148-153.
54. Kanis JA, Oden A, De Laet C, Jönsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003; 32: 468-473.
55. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jönsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for assesment guidelines. *J Bone Miner Res*. 2002; 17 (7): 1237-1244.

56. Sarıdoğan M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Editör. Kutsal Y. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitapevi, 2005: 5-36
57. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002; 17 (4): 716.
58. Nas K, Çevik R. Osteoporozda risk faktörleri. Turgut Göksoy. Osteoporozda tanı ve tedavi. 69-94. 2000 İstanbul.
59. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular Kutsal Y. Osteoporoz. 95-101 Güneş Kitapevi 2005 Ankara.
60. Sarıdoğan M. Osteoporozda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri. Hatemi H, Tüzün F. Osteoporoz sempozyum kitabı, İstanbul: 2005,
61. Oztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Osteoporoz. Galenus yayınevi, İstanbul 1999, pp. 71-75.
62. Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 2005, pp. 103-124.
63. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J 2003;12(2):104-112.
64. Lunar News. Lunar Corporation , ABD
65. Kelley W N, Harris E D, Ruddy S, Sledge C B. Textbook of Rheumatology. 1993; vol.2: 1593-1609
66. Nevitt M C. Epidemiology of Osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of North America.1994; 20:535-561
67. Faulkner KG: Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(1): 81-99
68. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1994; 20:3, 535
69. Glen M B, Ignac F , FRCP: Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.1998; 6:27-2
70. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. European Congress on Osteoporosis. 1998, Berlin. Osteoporosis Int. 1999;9 supp 2
71. Jhon A Kanis :Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk .The Lancet vol 359 June 1 ,2002 :1929-1936

72. Lane J M. Pathologic fractures in metabolic bone disease. *The Orthopedic Clinics of North America*. 1990; 51-61, 143-150
73. 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
74. Glen M Blake, Ignac Fogelman M D, FRCP: Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.1998; 6:27-2
75. Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass,Quality and Architecture. *Osteoporosis Int.* 1999 suppl 2:24-28
76. 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.
77. The WHO Study Group. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenauposal osteoporosis. 1994, Geneva: World Health Organization.
78. Mirsky Eric C, Einhorn Thomas A. Bone densitometry in orthopedic Surgery. *The Journal OF Bone And Joint Practise* 1998; 80:1687-1698.
79. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Publik Health Nutr* 2004; 7(IA): 227-43
80. 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.
81. Kanis JA, Gluer CC. An Update on The Diagnosis And Assesment of Osteoporosis with Dansitometry. *Osteoporosis International* 2000; 11: 192-202
82. Akkurt A. Osteoporotik kırığı olan hastalarda osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006
83. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997;7(2):20-31.
84. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288 (15):1889-1897.
85. Tüzün S. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri,Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999, pp. 41-50.
86. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1-34.

87. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3): 385-400.
88. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83
89. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10-5.
90. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; Suppl. 6: S2-17.
91. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, et al. A spesific immunoassay for 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.
92. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comperative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
93. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of intermadiates in the action of pig kidney prolidase. *Biochemistry*. 30: 4160-4164, 1991.
94. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.
95. Eyre D. The spesifity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-170.
96. 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.
97. 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.
98. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca<sup>+2</sup> 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. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:251-8.
104. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Kişnişçi 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.
105. Atik OS. Osteoporoz. 1. baskı. Meteksan AŞ. Ankara; 1998
106. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 2003;39(2):89-101.
107. Nielsen SP. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583-8.
108. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.
109. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Ammann P, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446-53.
110. Baron R, Tsouderos Y. in vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11-7.
111. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(7):857-64.
112. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38:10-4.
113. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour J-P, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):2012-20.
114. Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *BBRC* 2004;323:1184-90.
115. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention or early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925-31.

116. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (tropos) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
117. Meunier JM, Roox C, Seeman E, Ortolani S, Budurski J, Spencor T, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
118. 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.
119. Sodeman and Sodeman: *Pathologic Physiology*. S.423-33, Saunders Kitapevi, 1974
120. 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.
121. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:664-650.
122. Kanis JA, Delmas PD, Burchardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 390-406.
123. Meunier PJ, Delmas PD et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: Clinical guidelines. *Clin Ther*. 1999; 21:1025-1044.
124. Ataoğlu M.B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik yıkım ürünleri ve kemi mineral yoğunluğu ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi Ankara: Gazi Üniversitesi 2009.
125. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM et al. Clinical use of serum and urin bone markers in the management of osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21 (7): 1015-1026.
126. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38:10-4.
127. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD et al. Strontium ranelate: dosedependent effects in established post-menopausal vertebral osteoporosis— a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060–2066.

128. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in post-menopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–2822.
129. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–468.
130. Tekin Y, Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83
131. 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.
132. 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.
133. J. M. Quesada-Gómez & C. Muschitz & J. Gómez-Reino & H. Greisen & H. S. Andersen & H. P. Dimai. The effect of PTH(1–84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. *Osteoporos Int*. 2010 Oct 30.
134. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006; 88:77-91.