

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

**OSTEOPOROZLU HASTALARDA TEDAVİ AMAÇLI
VERİLEN SALMON KALSİTONİN'İN SERUM VE
SİNOVİAL SIVIDAKİ KEMİK YAPIM/YIKIM
MARKIRLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Hasan ATBİNİCİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHİOĞLU**

**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 süremın 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 ve hastalarımın kan ve sinovyal sıvı alımında başta Dr. İ. Avşın ÖZTÜRK, Dr Kemal YÜCE olmak üzere tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve personelimiz Mehmet DAĞ'a teşekkür ederim

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

Çalışmamın istatıksel analizinde değerli katkıları olan Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e ve Eşine teşekkür ederim.

Biyokimya çalışmalarında laboratuvarımızın demir başı olan, bütün çalışmalarda olduğu gibi benim tez çalışmamda da büyük emeği geçen Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a da her şey için teşekkür ederim.

Çalışmamda bana desteklerinden dolayı başta Bölge Müdür'ü Mehmet SEÇİNTİ ve saygıdeğer arkadaşım Mustafa GÜLŞEN olmak üzere Novartis ailesine teşekkür ederim.

Her konuda bana destek olan bu zor anımda bana yaşattığı psikolojik destek için sevgili eşim Uzm. Dr. Şükran ATBİNİCİ'ye ve kızıma, hayatım boyunca her konuda bize destek olan ailelerimize teşekkür ederim.

Dr. Hasan ATBİNİCİ

2011

ŞANLIURFA

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kemik Dokusu ve Metabolizması	3
2.2 Kemiğin Mineral Yapısı	5
2.3 Kemiğin Gelişimi ve Yeniden Yapılanması	6
2.4 Sinovyal Sıvı ve Sinovyal Doku	13
2.5 Osteoporoz Etiyopatogenezi	14
2.6 Osteoporoz Sınıflaması	15
2.7 Osteoporoz Epidemiyolojisi	20
2.8 Osteoporozda Tanı Yöntemleri	22
2.9 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	23
2.10 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	32
2.11 Osteoporoz Tedavisi	41
3.GEREÇ ve YÖNTEM	49
3.1 İstatiksel analiz	53
4.BULGULAR	54
4.1 Hasta özellikleri	54
4.2 KMY Bulguları	55
4.3 Sinovyal Sıvı Kalsitonin Bulguları	59
4.4 Sinovyal sıvı ve Serumda Siyaloprotein Bulguları	60
4.5 Serum NTx Bulguları	61
5.TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	72
7.KAYNAKLAR	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** D vitamin dengesi
- Şekil 2.** Kalsiyum dengesi
- Şekil 3.** Vertebra KMY İstatiksel analizi
- Şekil 4.** Femur boyun KMY İstatiksel analizi
- Şekil 5.** Sinovyal sıvı kalsitonin istatiksel analizi
- Şekil 6.** Sinovyal sıvı ve serum siyaloprotein istatiksel analizi
- Şekil 7.** Serum NTx istatiksel analizi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Osteoporoz risk faktörleri

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

Tablo 3. İkincil (sekonder) OP Nedenleri

Tablo 4. Genant yöntemi

Tablo 5. Kimyasal belirteçler

Tablo 6. Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri

Tablo 7. Grup-1 ilaç kullananlar ve Grup-2 ilaç kullananlar grubuna ait demografik bilgiler

Tablo 8. Grup 1 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansinometri değerleri.

Tablo 9. Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansinometri değerleri

Tablo 10. Grup1 ve Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansinometri değerleri

Tablo 11. Grup1 ve Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansinometri değerleri

KISALTMALAR

1,25(OH)2D ₃	1,25-Dihidroksivitamin D ₃
ALP	Alkalen Fosfataz
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BSP	Kemik Siyaloproteini
CTx	C- Telopeptid
DEXA	Dual enerji X-ray absorpsiyometri
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DPD	Deoksipiridinolin
Hyp	Hidroksiprolin
IGF-I	insülin benzeri growth faktör-I
IGF-II	insülin benzeri growth faktör-II
IL-6	interlökin-6
IL-1	interlökin-1
KBT	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KUS	Kantitatif Ultrason
KYB	Kemik Yapısal Birim
MEDOS	Mediterranean Osteoporosis Study
MRC	Medical Research Council
NTx	N- Telopeptid
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
PICP	Karboksi-terminal propeptid

PINP	Amino-terminal propeptid
PTH	Paratroid hormon
PYD	Piridinolin
RANKL	Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
SD	Standart dağılım
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri
SPA	Single Photon Absorpsiyometri
SXA	Single enerji X-ray absorpsiyometri
TÇB	Temel Çok Hücreli Birim
TGF- β	Transforming growth factor- β
TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
TRACP	Tartarat Dirençli Asid Fosfataz
WHO	Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Osteoporoz Hastalarında Salmon Kalsitonin Tedavisinin Serum ve Sinovyal Sıvıda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi

Dr Hasan ATBİNİCİ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı

Amaç: Salmon kalsitonin, 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 25 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Kalsitonin alan Grup 1’de 15(E/K = 1 /14, ortalama yaş 67) ve kalsitonin almayan Grup 2’de 10(E/K=3/7, ortalama yaş 68) hasta değerlendirildi. Çalışma başlangıcında ve 1 yıl tedavi sonrasında kan ve sinovyal sıvıdaki fosfor, alkalen fosfataz, kalsiyum, kalsitonin, CTx, NTx, siyaloprotein ile birlikte kemik densitometre değerlerine bakıldı.

Bulgular: Kalsitonin alan grupta tedavi sonrasında femur boyun kemik dansinometre değerinde azalma ve vertebra kemik dansinometre değerinde artma olduğu görüldü. Kalsitonin almayan grupta her iki değerinde artma vardı. Tedavi sonrası kalsitonin alan hastaların sinovyal sıvısında, kalsitonin, siyaloprotein ve NTx değerlerinde azalma, CTx değerinde değişim saptanmadı. Kalsitonin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 1 hasta serumunda tedavi sonrası, kalsitonin değerinde azalma, NTx değerinde artma saptandı. CTx, Siyaloprotein değerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kalsitonin almayan Grup 2’de tedavi sonrası sinovyal sıvısında, kalsitonin değerinde azalma, CTx değerinde artma, NTx, Siyaloprotein değerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 2 hasta serumunda 1 yıllık tedavi sonrası, kalsitonin, CTx, NTx değerlerinde artma saptandı. Siyaloprotein değerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Osteoporoz hastalarında sinovial sıvı kemik yapım ve yıkım belirteç düzeyleri kalsitonin tedavisinden etkilenmektedir. Bu etkileşimin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğini ve osteoporoz eklem kıkırdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, solmon kalsitonin, sinovyal sıvı, kalsitonin, CTx, NTx, dansitometre

ABSTRACT

Effects of Salmon Calcitonin Treatment on Serum and Synovial Fluid Bone Formation and Resorption Markers

Dr Hasan ATBİNİCİ

Harran University Medicine School Ortopedics and Traumatology Department

Introduction: Evaluation of the effects of salmon calcitonin, 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: Twenty-five 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 = 1 /14, average age 67) whom calcitonin treatment was given. Ten patients were included in Group 2 (M/F = 3/ 7, average age 68) 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 lomber vertebra densitometries were detected at the end of one-year treatment.

Results: In calcitonin group, we saw a decrease in femoral neck density score and an increase in vertebrae score after one-year treatment. Both of the score were increased in non-calcitonin group. The levels of calcitonin, sialoprotein and NTx in synovial fluid were decreased and CTx level in synovial fluid was not change in Calcitonin group. Only the decrease in calcitonin level was statistically significant. In serum calcitonin level was decreased and NTx level was increased in calcitonin group. There were no changes in CTx and sialoprotein level. These changes were not significant statistically. In non-calcitonin group synovial fluid evaluation, a decrease in calcitonin level, an increase CTx level and no change in NTx and sialoprotein level were detected. These changes were not significant statistically. In serum evaluation, an increase in calcitonin, CTx and NTx level were detected. Sialoprotein level was not change. These changes were not significant statistically.

Conclusion: In osteoporosis, salmon calcitonin treatment affects synovial fluid bone formation and absorption marker levels. 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, Salmon Calcitonin, synovial fluid, CTx, NTx, densitometry

1.GİRİŞ ve AMAÇ

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

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

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinden kemik 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 altın standart olarak kabul edilmektedir. Kemik yoğunluğunun ölçümü kemik gibi

sürekli yapım ve yıkımın devam ettiği dinamik bir yapı hakkında statik bilgi vermektedir. Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler oldukça yavaş ilerlemekte olup tutarlılık ve hata payı da göz önüne alındığında beklenmeyen sonuçlar verebilir.

Yıkımı yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır. Yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümü ilacın etkinliği hakkında kemik yoğunluğu ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir fikir verir, hastanın ilacı doğru kullanıp kullanmadığı veya ilacın uygulama yoluyla ilgili problem olup olmadığı hakkında da önemli bilgi verir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu ölçümü, sadece ölçülen bölgeyle ilgili lokal ve statik bir bilgi verirken, kemik yıkım belirteçlerinin ölçümü ile sistemik ve dinamik bir sonuç elde edilir. Bunun yanı sıra premenopozal dönemde ölçülen kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin, menopoz sonrası dönemde yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında menopoz sonrası bir artış saptanırsa kemik mineral yoğunluğunda değişiklikler başlamadan önce kemik yıkımının arttığını gösterir. Bu sayede kemik mineral yoğunluğu azalıp kırık riski artmadan önce tedavi başlanması gerekliliğini ortaya koyabiliriz.

Yaptığımız çalışmamızda osteoporoz tanısı konmuş ve daha önce bu konuda tedavi görmemiş hastalarda kalsiyum ve D vitamini(kontrol grubu) ve buna ek olarak salmon kalsitonin(deney grubu) verilerek birinci yıl sonunda serum ve sinovyal sıvıda kemik markırları ile dinamik, dansitometre ile statik ölçüm yapılarak tedavi değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu ve Metabolizması

Kemikler, hareket sistemine bir dayanıklılık kazandırdığı gibi, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve diğer iyonlar için bir depo görevi görürler. Kemik bileşimi yaşa ve bulunduğu yere göre değişmekle birlikte; % 30 organik madde, %70 mineralden oluşur. Organik maddenin % 2'sini hücreler oluşturur. Bunlar; osteoblast, osteosit ve osteoklast hücreleridir. Organik maddenin % 98'ini matriks oluşturur. Matriks yapısının % 95'ini kollajen, %5'ini diğer proteinler meydana getirir. Bu proteinler osteokalsin, osteonektin, kemik proteoglikanı, kemik siyaloproteini, kemik morfojen proteini, kemik proteolipidi ve kemik fosfoproteinidir. Kemik mineral içeriğinin % 95'i kalsiyum hidroksiapatit($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleridir. %5'lik bölümde ise yüksek yoğunlukta karbonat içeren, saf olmayan kemik apatiti ve az miktarda magnezyum, sodyum, potasyum, florür ve klorür içermektedir. Kemik, intrauterin ve postnatal dönemde gelişim sırasında çok çeşitli, metabolik olarak aktif hücreler tarafından oluşturulan özelleşmiş, organik ve inorganik kısımlardan oluşan mineralize bağ dokusu olup, vücudun en önemli kalsiyum ve inorganik fosfat deposudur(4,5,6).

İskelet sistemi 220 kemikten oluşur ve toplam vücut ağırlığının %15'ini oluşturur. Dört ana görevi bulunmaktadır.

- Destek ve hareket: Kaslara bir yapışma yeri sağlayarak kaldıraç görevi görürler.
- Koruma: Vücudu dışarıdan gelebilecek tehlikelere karşı korur. Kaburgalar akciğer ve kalbi, kafatası ise beyni dış tehlikelerden korur.
- Mineral deposu: Kemikler vücudun en önemli mineral deposudur. Kalsiyumun % 99'u, fosfatın % 85'i, magnezyumun % 50'si kemiklerde depolanır. Yaklaşık 1 - 1,5 kg kalsiyum hidroksiapatit formunda kemiklerde yer alır.
- Kemik matriks proteinleri için depo: Mineralize kemik % 50 oranında organik bileşiklerden oluşur. Bunun yarısı su yarısı ise matrikstir. Matriks ise %95 oranında tip 1 kollajen, % 5 ise glikoprotein, osteokalsin, osteonektin, kemik siyaloprotein, osteopontin, fibronektin gibi proteinlerden ve proteoglikanlardan oluşur(7,8).

Kemiğin esnekliği bileşenlerinin özel bir şekilde karışımı ile sağlanır. Kemik osteoblastlarca sentezlenen, aralarında kalsiyum ve fosfat kristallerinin yer aldığı kollajen tabakalarından oluşan matriksten oluşur. Bu pasif mineralizasyon, kemiğin yaşlandıkça daha çok mineralleşmesine, böylece kemik mineral yoğunluğunun artmasına yol açar. Yeni matriks, depolanmaya başladıktan 5 – 10 gün sonra mineralize olmaya başlar (birincil mineralizasyon). Kemiğin yeniden şekillenmesinden sonra ikincil mineralizasyon başlar. Bu süreç mineral komponentin yavaş yavaş olgunlaşmasını ve kristallerin sayı ve boyut olarak artmasını kapsar. Bu ikincil mineralizasyon giderek kemik matriksinin mineral içeriğini artırır. Birincil mineralizasyon sonunda, mineral içeriği, ikincil mineralizasyonun sonunda ulaşılan maksimum mineralizasyonun yarısı kadardır. Çeşitli elementler, su ve mukopolisakkaridler, protein ve mineralleri sıkıca birbirine bağlarlar. Mineraller kemiğe sertlik ve güç kazandırırken, kollajen esneklik sağlar. Kollajen lif demetleri matriks tabakalarına paralel düzenlenmiştir. Yetişkinde, mineralizasyon düzeyi kemik döngüsü hızına bağlıdır. Mineralizasyonun biyolojik belirleyicisi kemik dönüşüm hızıdır. Bu bağlamda genellikle eş anlamlı kullanılan kemik kütlesi ve kemik mineral yoğunluğu farklı kavramlardır(9).

Kemik kortikal ve kansellöz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kortikal kemik uzun kemiklerin dış tabakasını oluşturur. Çok yoğun, sert ve metabolik hızı yavaştır. Bu nedenle kansellöz kemiğe göre daha yavaş yıkılıp yenilenir. Uzun tübüler kemiklerin kortikal kemik tabakası 5–20 tabakadan oluşur ve 5 mm uzunluğuna yerleşimli osteonlar veya Havers sistemlerinden oluşur. Kansellöz kemik kafatası, omurga, toraks ve pelvis gibi kemiklerde ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur ve trabeküllerden oluşur. Trabeküller ilk bakışta düzensiz yerleşmiş gibi görünse de ağırlık taşıyıcı hat boyunca yerleşirler. %10 oranında gözenek oranına sahip olan kortikal kemiğe göre trabeküler kemik %50–90 oranında daha gözeneklidir. Trabeküler düğümler birbirine ne kadar yakınsa kemik o kadar dayanıklı ve güçlüdür(10). Bir yılda kansellöz kemiğin %25'i yeniden yapılırken bu oran kortikal kemikler için %2,5'dir. Bu nedenle kemik kaybı önce yüksek yüzey alanına sahip olan kansellöz kemiklerde belirginleşir.

Tip 1 kollajen diğer kollajen dışı birçok proteinin bağlanması için ana yapısal element olarak görev yapar. Tip 1 kollajenin yapısında iki adet alfa1 ve bir adet alfa2 zinciri vardır. Alfa1 ve alfa2 zincirleri ortak olarak Gliserin-X-Y aminoasit dizisi içerir. Burada X prolin artığını, Y ise daha sonra posttranslasyonel modifikasyon ile hidroksiprolin değişen

aminoasidi simgeler. Prokollajen molekülü üçlü helikal yapıyı oluşturmadan önce N ve C uçlarından propeptit kısmı uzaklaştırılır ve kemik yapımının simgeleri olan prokollajen 1 C ve N terminal peptidleri (PIPC ve PIPN) ortaya çıkar. Üçlü helikal yapıyı oluşturan zincirler kovalen çapraz bağlarla birleşirler(7).

2.2 Kemğin Mineral Yapısı

Kemik kalsiyum tuzlarının çökmesi ile güçlenen sert organik bir matriksten ibarettir. Kemğin organik matriksi %90–95 kollejen lifler, geri kalanı da ana madde denilen homojen jelatinöz bir ortamdandır ibarettir. Kollejen lifler başlıca kemğin kuvvet çizgileri boyunca uzanır. Bu lifler kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlar. Anamadde, ekstraselülersıvı ile proteoglikanlardan, özellikle kondroidin sülfat ve hiyalüronik asitten oluşur. Bunların kesin fonksiyonu bilinmemekle birlikte, kalsiyum tuzlarının depolanması kontrolüne yardımcı olurlar. Kalsiyum tuzları kemğin organik matriksinde depolanan kristal tuzları, kalsiyum ve fosfordan ibarettir. Kristal tuzlarının başlıcası hidroksiapatittir(11). Hidroksiapatite dönüşmeden önce kemik matriksin mineralizasyonu amorf kalsiyum fosfat veya oktakalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar. Kemğin mineral yapısındaki en önemli katyon kalsiyumdur. Magnezyum, kalsiyumdan sonra en yoğun bulunan katyondur. Sodyum florid ve stronsiyum, radyum, kurşun kemikte az miktarda depolanırlar.

2.2.1 Kalsiyum

Kalsiyum metabolizmasında en önemli depo olan kemikte tüm vücut kalsiyumunun % 99,9'u depolanmıştır. Kalsiyum, hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde kemikte bulunur. Kalsiyumun dolaşımdaki miktarı PTH ve vitaminD₃ tarafından kontrol edilir. Kalsiyum yalnızca diyet ile alınır. Alınan kalsiyumun önemli kısmı bağırsaklardan vitaminD₃ etkisiyle emilir. PTH'nin böbrek proksimal tübülüsle etkisiyle ayarlanarak idrarla ortalama günde 150–300 mg kalsiyum kaybedilir. Bu kayıp miktarları kişinin kalsiyum gereksinimine ve alınan kalsiyuma göre değişir.

2.2.2 Fosfor

Fosfor kalsiyumdan sonra en önemli ikinci mineraldir. Fosfor metabolizması sırasında fosfat ile dengededirler. Fosfat besinlerde bolca bulunur. PTH, fosfatın % 50-80'ini idrarla atılmasını kontrol eder. PTH faaliyeti arttığında yıkımın hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar, idrarla fosfat atılımı artar. Gastrointestinal sistemden kalsiyum ile yaklaşık olarak aynı miktarlarda kaybedilen fosfatın idrarla atılan miktarı kalsiyumun 4-5 katı kadardır.

2.3 Kemiğin Gelişimi ve Yeniden Yapılanması

Kemik damardan zengin, metabolik yönden çok aktif, dinamik bir organdır. Az sayıda kemik doğumda gelişimini tamamlamıştır, pek çoğu ise zaman içinde yavaş yavaş kırık ya da bağ dokusundan iskeletin sert, lameller bileşenlerine dönüşür. Kemiklerin büyümesi, pubertede büyüme plaklarının ossifikasyonu sonucu sona erer. Bu dönemdeki şekillenme özellikle önemlidir çünkü kemik hayatın diğer evrelerine göre en çok bu dönemde dıştan gelen yüklere karşı reaksiyon gösterme yeteneğine sahiptir. Yetişkindeki kemiğin %90'ı adölesan dönemi sonunda tamamlanmıştır, yetişkinlik döneminde buna çok az ekleme yapılır(12).

Yetişkinlik döneminde canlı kemik dokusu mekanik zorlanma çizgileri boyunca matriksini ve mineral depolarını sürekli olarak yeniler ve iskeletin değişen dış koşullara adapte olmasını sağlar. Erişkin iskeleti yaklaşık 10 yılda bir kendisini tamamen yeniler. Kemiğin yeniden yapılanması, kemiğin normal yapılanmasından farklı bir durumdur. Yeniden yapılanma eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesini sağlayan ve ömür boyu devam eden hücresel olaylar zinciridir.

4 ana amacı vardır:

- Kalsiyum dengesinin sağlanması için kalsiyum mobilizasyonu
- Eski kemik dokularının yenilerle değiştirilmesi
- İskeletin değişik stres, ağırlık ve yük taşıma koşullarına uyum sağlama
- Hasar gören kemiğin mikroskopik ve makroskopik tamiri.

Hasar gören tüm kemikte oluşan mikrokırık, mikrohasar ya da yorgunluk hasarı gibi sürekli oluşan ve kemiğin kalınlığı ile beraber kırık riskini belirleyen bir olaydır. Bu küçük

kırıklar biriktikçe yaşlı kemikleri zayıflatır ve zamanında ve uygun şekilde onarılmadıkları takdirde kırık riskini arttırmaktadır. Bu durum, trabeküllerde yapısal bütünlüğün bozulmasına ve sonuçta kuvvet kaybına yol açar. Kemğin yenilenmesi kemik yıkımı yapan osteoklastlar ile kemik yapımından sorumlu osteoblastların beraber koordine ettikleri bir işlemdir. Osteoblastlar ve osteoklastlar, “Temel Çok Hücreli Birim” (TÇB), (Basic Multicellular Unit) adı verilen fonksiyonel yapıda birbirleriyle etkileşim halinde çalışırlar. Her yıl 3-4 milyon TÇB başlatılır. Herhangi biranda 1 milyon TÇB çalışmaktadır. Tüm iskeletin yeniden şekillenme hızı yılda % 10’dur. TÇB 1–2 mm uzunluğunda, 0,2–0,4 mm genişliğindedir, ömürleri yaklaşık 6–9 aydır ve günde 25 mikrometre hızla çalışırlar(13). Bu süre osteoblast ve osteoklastların yaşam sürelerinden daha uzundur. Bu yüzden yaşlı hücrelerin yenileri ile yer değiştirmesi için öncül hücrelerinin tekrar farklılaşması gerekmektedir. Öncül hücrelerin potansiyel kaynağı, her bir TÇB’nin ortasındaki kapiller damarlardır. Osteoblastlar kapiller damarların dış yüzeyini kaplayan perisitlerden ve dolaşımdaki tek çekirdekli hücrelerin alt grubundan köken alırlar. Osteoklastlar ise endotelial hücreler tarafından sunulan adezyon moleküllerine özel alan kodu içeren, dolaşımdaki monositik seriden köken alırlar(10)

Yeniden yapılanma osteoklastların kortikal kemikte, yaşlı kemiğe doğru ilerleyen rezorpsiyon kanalları (cutting cone, kesik koni), trabeküler kemikte ise 50 mikrometre derinliğinde, kemik iliği-duvar yüzeyindeki “Howship lakuna” adı verilen boşluklar oluşturmasını kapsayan rezorpsiyon evresi ile başlar. Rezorpsiyon evresi yaklaşık 2–4 hafta sürmektedir. Kemik matriksi ve osteoklastlardan salınan büyüme faktörleri kapiller damarlar tarafından getirilen mezanşimal kök hücreleri etkileyerek osteoblastlara dönüşümü başlatırlar. Osteoblastlar oluşan kanal ya da boşlukları kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurur. Bir latent periyottan sonra matriks kalsiyum tuzları ve hidroksiapatit şeklinde kristalize edilir. Bu evrede yaklaşık 4–6 ay sürer. Eski kemikte rezorpsiyon olmadan yeni kemik yapımı olmamaktadır. Osteoklastların aktivasyonu sonrası osteoblastlar aktive olmakta ve buna zıt olarak osteoblastik kemik yapımında azalma halinde de osteoklastik aktivitede azalma olmaktadır(10)

Kemik yeniden yapılanmasının son ürünü yeni bir kemik birimidir ki buna “Kemik Yapısal Birim” (KYB) (Bone structural unit) denir. Kortikal kemikte tek bir KYB, ortasında kapiller damarlar bulunan tabakalar halinde lameller kemikten oluşan haversian sistem ve osteondan

oluşurken, trabeküler kemikte ise tek bir KYB, kalsifiye çizgilerle ayrılan semilunar duvarlar ve trabeküler osteondan oluşur(10).

2.3.1 Kemik Hücreleri

2.3.1.1 Osteoblastlar

Kemik yapısının organik bölümünü sentezleyen, inorganik kısmının oluşumuna aracılık eden ve yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Bunlar, kemik yüzeyinde, adeta basit bir epitel örtüsü meydana getirerek yanyana tek sıralı diziler yaparlar. Kemığın inaktif yüzeyleri(endosteal yüz), gevşek düzenlenmiş bir grup örtühücreleri(bone lining cells) ile kaplanmıştır. Bu hücreler, dinlenme halindeki ya da inaktif osteoblastlar olarak tanımlanmalarına karşın, uyarılmaları halinde kemik çatıyı oluşturabilirler. Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitor hücrelerden farklıdır. Bunlar, kırık iyileşmesi sırasında, osteojenik potansiyel taşıyan bağ dokusu hücrelerinden (periosteumun kambiyum tabakasındaki fibroblastlar) de farklılaşmış olabilirler.

Osteoblastlar, matriks sentezi süresince protein sentezleyen hücrelere özgü ince yapı özellikleri gösterirler. Matriks bileşenlerinin salgılanması hücrenin olgun kemik ile temas eden yüzeyinde gerçekleşir. Salgılanan bu ön matriks henüz kalsifiye olmamıştır ve osteoid olarak adlandırılır. Osteoid daha sonra, henüz çok iyi bilinmeyen bir mekanizmayla kalsifiye olur. Osteoblastlar, hormon ve sitokinlere bağlı fenotipik değişikliklere gelişimlerinin farklı aşamalarında farklı seçicilik ve duyarlılık gösterirler(14,15).

2.3.1.2 Osteositler

Osteositler lameller ve 'woven' kemik mineralize matriks içinde gömülü bir şekilde bulunan hücrelerdir. Osteoblast oluşumunun son evresinde ortaya çıkarlar ve mineralize matriks içinde hapis kalırlar. Osteositler olasılıkla Wolff kanununa göre kemiği fonksiyonel yüklenmelere adapte edecek kemik şekillenmesi ve kemik matriksinde oluşan mikroskopik hasarların tamirinde yeniden yapılanma için gerekli sinyalleri alan mekanoreseptör olarak rol oynarlar. Osteositler östrojen ve glukokortikoidler gibi yaşam sürelerini etkileyen hormonların seviyesinde ki değişiklikleri algılayabilirler. Osteositler iskelet sistemini saran

bir ağ oluşturdıkları için ve metabolik aktiviteleri nedeniyle kemik dönüşümünde de rol oynadıkları düşünülmektedir(10,12).

2.3.1.3 Osteoklastlar

Osteoklastlar büyük polikaryonik hücrelerdir ve 3 ila 30 çekirdek içerirler. Kemik yıkımı için özelleşmiş hücrelerdir. Bu hücreler çok sayıda lizozom, mitokondri ve özellikli golgi organı içerirler. Osteoklastlar, kemik yüzeyinde yıkım boşlukları (resorption lacunae) adı da verilen “Howship” lakunalarında bulunurlar. Normal şartlarda kemikte 2–3 mikrometre küp gibi az sayıda bulunurlar. Kemik dönüşüm hızının çok yüksek olduğu büyüyen kemiğin metafizel bölgesi, postmenopozal osteoporotik kemiğin trabeküler bölgesi gibi bölgelerde fazla bulunurlar. Osteoklastların pürüzlü yüzeylerindeki parmaksı çıkıntılardan hidrojen iyon ile beraber katepsin K ve matriks metalloproteinaz 9 gibi proteolitik enzimler salınır. PH'nın 4.5 civarında olması ortamdaki hidroksiapatitin uzaklaştırılması ve kemik matriksinin yıkılması için proteolitik enzimlere uygun koşullar sağlar. Osteoklastlar kendi membranları ile kemik arasındaki boşluğa proteolitik ve diğer enzimleri salgılar. Bu bileşikler mineralleri ve kemik matriksinin bir kısmını eritir. Kalanı ise fagosite edilerek osteoklastların sitoplazmasında metabolize edilir(10).

2.3.1.4 Endosteal Hücreler

Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştukları düşünülmektedir. Osteositler ve kanalikülleri ile birlikte koruyucu bir tabaka oluştururlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de yer alırlar.

2.3.2 Kemik Yeniden Yapılanmasında Rol Oynayan Faktörler

Kemiğin yeniden yapılanması, yapım ve yıkımın bir arada ilerleyen aktivasyon, rezorbsiyon ve yapım sırasının işleyişi ile ortaya çıkmaktadır. İskeletin gücünü kaybetmeden ortama kalsiyum verilmesini düzenleyen etkili mekanizmaların rol oynaması ile oluşmaktadır.

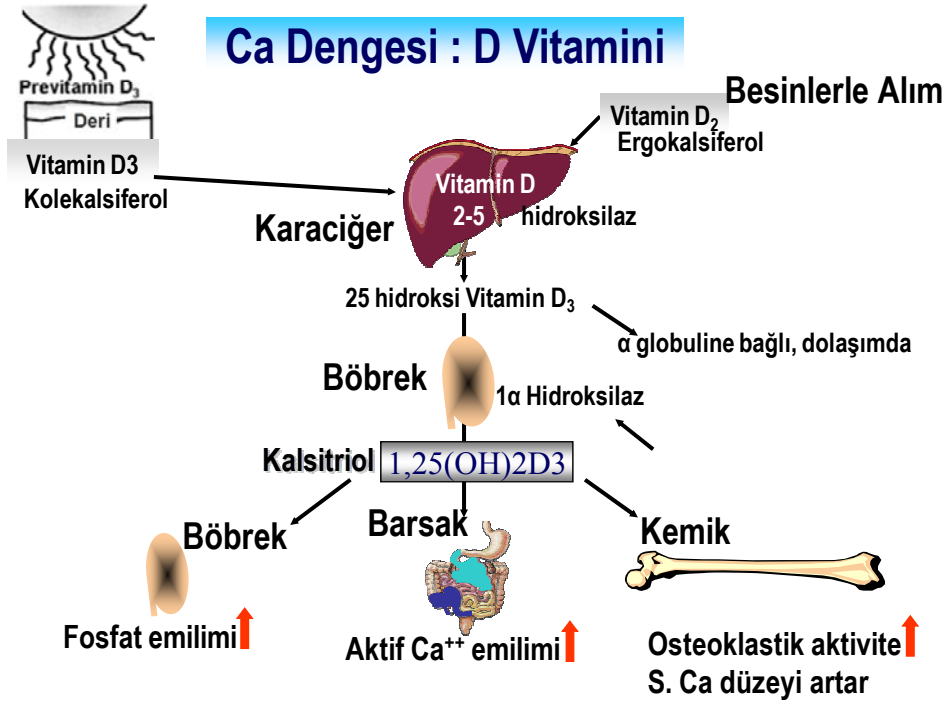
2.3.2.1 Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid hormonun (PTH) esas görevi kısa dönem kalsiyum dengesini korumak olup, ekstraselüler kalsiyum seviyesi PTH salınımı için en kuvvetli uyarandır. PTH böbreklerde kalsiyumun tübüler emilimini artırırken, fosfatın tübüler salınımını azaltır. PTH aynı zamanda böbreklerden 1,25- Dihidroksivitamin D₃ salınımını artırır, bu sayede intestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimi artırılır. PTH'nin kendisi ve N-terminal peptidleri ve analogları osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Kemik yeniden yapım oranını artırıp, sessizce bekleyen hücreleri aktive ederek ve TÇB'deki osteojenik hücreleri hareketlerini arttırarak etki etmektedir. PTH aynı zamanda osteoblastların apoptozunu engellemektedir(10).

2.3.2.2 1,25-Dihidroksivitamin D₃ “1,25(OH)₂D₃”

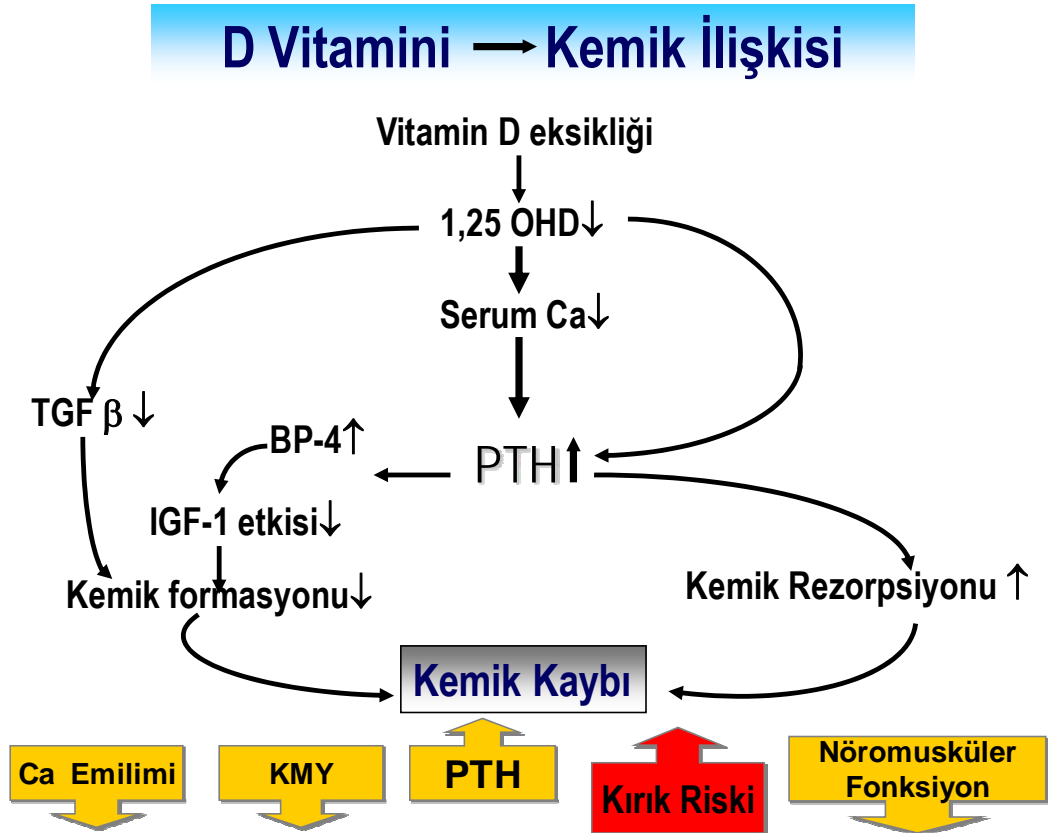
1,25 dihidroksikolekalsiferol deride oluşan kolekalsiferolun karaciğer ve böbrekte hidroksillenmesi ile oluşur. Bu hormonun böbrekteki sentezi hem parathormon ve kalsitonin, hem de ekstraselüler sıvının kalsiyum ve fosfat düzeyi ile düzenlenir(şekil 1). Kemikte aktif D vitamini metabolitleri osteoklast aktivitesini arttırırlar, aynı zamanda osteoblastlardan osteokalsin ve osteopontin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin salınımını uyarırlar. 1,25(OH)₂D₃'ün bağırsaklarda kalsiyum emilimini arttırarak ve kalsiyumun konsantrasyon farkının tersi yönde taşınmasına yardımcı olur.

Şekil 1. D vitamini dengesi



Yaşlanmanın D vitamini sistemi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Güneş ışığından az faydalanma, D vitamini ve kalsiyumdan fakir beslenme gibi yaşam tarzındaki değişiklikleri ile beraber yaşlanma ile ortaya çıkan D vitamini ve metabolitlerinin yetersiz sentezi, D vitamini yetersiz cevap oluşturulması negatif kalsiyum dengesi oluşmasına yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak da kalsiyum dengesinin sağlanması için kemik yapım ve yıkımının arasında ki kalsiyum-D vitamini - PTH yolağıyla sağlanmaya çalışılan denge bozulmaktadır(şekil 2). D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfat iyonu emilimini uyarır. Kemiğin osteoid dokusunda kalsiyum birikmesini yani mineralizasyonu sağlar(10,16).

Şekil 2. Kalsiyum dengesi



2.3.2.3 Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerince üretilen, 32 aminoasitli bir peptiddir ve kemik yıkımını önler. Osteoklastların kalsitonin reseptörleri vardır ve kalsitonin, osteoklastların faaliyetini hızla baskılar. Mineralize matriksten kalsiyum salınımını arttıran PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün aksine kalsitonin osteoklast aktivitesini inhibe etmektedir. Kalsitonin kan kalsiyum seviyesi 9,5mg/dl seviyesine gelmeden salgılanmaz. Beta adrenaljik agonistler, dopamin ve östradiol kalsitonin salınımını arttırır(10).

2.3.2.4 Östradiol

Östrojenler, kalsiyum regülasyonunda, özellikle fetal gelişme ve doğum sonrası laktasyon sırasında önemli rol oynarlar. Menopoz sonrası dönemde veya ooferektomi sonrası gelişen östrojen eksikliği, trabeküler kemik kaybına, kortikal kemikte de delikler açılmasına yol açar. Östrojen eksikliği artmış kemik yeniden yapım oranına neden olur. Ancak artmış kemik yıkımını kemik yapımı karşılayamamaktadır. Östrojen ve androjenler osteoklast apoptozunu uyarmaktadırlar. Steroid eksikliği kemik yıkımından sorumlu hücrelerin yaşam sürelerini arttırmaktadır. Östrodiol eksikliği osteoblast ve osteositlerin yaşam süresini azaltmaktadır(10).

2.3.2.5 Lokal Sitokin ve Sinyaller

Lokal sitokinler, hücrelerarası ağ boyunca iletilen sinyaller ile kemik yeniden yapılanmasında önemli rol oynarlar. Kemik morfojenik proteinleri, Wnt sinyal proteini, TGF-beta, PDGF, ILGF gibi büyüme faktörleri osteoblastogenezisin birçok basamağını etkilerler. Mezanşimal kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü, migrasyonunu, çoğalmasını ve olgunlaşmasını düzenlerler. Bunlara ek olarak lokal büyüme faktörleri de osteoklastların aktivasyonu ve inhibisyonunda rol oynarlar(10).

2.4 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 eklemde ekleme değişir. Sinovyal sıvı miktarı bazı eklem hastalıklarında artabilir. Albumin ve globulin türü proteinlerin ve çok sayıda hücrenin bulunduğu sinovyal sıvıda fibrinojen bulunmaz. Sinovyal sıvı bir plazma filtratı olmakla birlikte içinde fagositik makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve polimorf nüveli lökositler bulunur fakat trombositler bulunmaz(104).

Makrofaj ve fibroblastlardan türeyen çeşitli sitokinler de sinovyal sıvıda bulunabilmektedir. Sinovyal sıvıda bulunan hyalüronik asid buraya sinoviositlerden salınır. Sinovyal sıvıda glukoz, glikoproteinler, lipoproteinler bulunur. Protrombin küçük moleküllu

olmakla birlikte sinovyal sıvıda bulunmaz. Normalde dizden alınan sinovyal sıvının protein miktarı, plazmanın % 20'si kadardır. Normal dizden 1-3 ml sinovyal sıvı aspire edilebilir(105).

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(104).

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(106).

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(105).

2.5 Osteoporoz Etyopatogenezi

En son yapılan tanımlama ya göre osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır(Consensus Development Conference). Osteoporoz mineralize ve nonmineralize kemik oranında belirgin değişiklik olmaksızın kemik kütlesinin azalmasıyla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(17). Osteoporozla ilgili kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri tablo 1’ de sunulmuştur.

Tablo 1.Osteoporoz risk faktörleri

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

2.6 Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporozun değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır:

Yaşa göre : Juvenil, erişkin, senil

Lokalizasyona Göre: Genel, bölgesel

Tutulan Kemik Dokuya Göre: Trabekuler, kortikal

Etyolojiye Göre: Primer, sekonder(tablo 3)

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

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

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

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

Tip I ve Tip II Osteoporoz

	Tip I : Postmenop. OP	Tip II : Senil OP
Patogenez	Östrojen Azlığı	Yaşlanma , Sekon. Hiper paratroidi
Yaş	50 -75	75 Yaş Üstü
K/E Oranı	6:1	2:1 (K=E)
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal+trabeküler
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı Değil
Kırık Yeri	Vertebra, El Bileği	Kalça, Pelvis, Tibia, Humerus

2.6.1 Tip I Postmenopozal Osteoporoz

50–75 yaş arası kadınlarda ortaya çıkar. Menopoz sonrası östrojen eksikliği sonucu oluşur, kemik kaybı hızlanır, PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının sekonder süpresyonu 1,25(OH)₂D vitamini sentezinde azalma ve kalsiyum absorpsiyonunda bozukluk ile sonuçlanır; bu da kemik kaybını hızlandırır (18,20,78). Tip I OP'da temel mekanizma östrojen yetmezliğine bağlı osteoklastik aktivitede artıştır. Bunun nedeninin ostoblastların PTH'a duyarlılığın artmasının yanı sıra apoptozis azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun baskılanması da söz konusudur. Tip I OP' da östrojen yetmezliğine bağlı olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler artar ve kemik yıkımına neden olur. İntestinal D vitamini reseptör yetmezliğinin nedeninin de östrojen

eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Hormonal defisitinin diğer önemli bir sonucu da IGF-I, IGF-II ve TGF- β büyüme faktörlerinin baskılanmasıdır. Ayrıca kalsitonin yapımı da azalmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kitlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların RANKL üretimi artmakta ayrıca osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan osteoprotegerin (OPG) üretimi de azalmaktadır. Östrojen eksikliği benzer mekanizmalarla osteoblastogenezinin azalmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısılmasına yol açarak postmenopozal OP patogenezinde rol alırlar(63,64).

Tip I OP'de trabeküler kemik kaybı normale göre 3 kat artmış, kortikal kemik kaybı ise hafif yükselmiştir. Vertebra (genellikle crush-çökme) ve distal radius kırıkları en belirgin klinik bulgudur. İliak krest biopsileri kemik turnoverinin, vakaların % 30'unda düşük, % 45'inde normal, % 25'inde hızlı olduğunu göstermektedir.

2.6.2 Tip 2 Senil Osteoporoz

70 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde yavaş kemik kaybı ile seyreder. Kemik kaybindan sorumlu iki mekanizma bilinmektedir, bunlar: 1. Barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, 2.Osteoblastik aktivite azalması sonucu kemik formasyonunun bozulması. Hem trabeküler hem kortikal kemikte azalma görülür. En sık kalça ve vertebra (multiple-kama tipi) kırığı görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluşabilir(18,78,20).

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

- İdiopatik
 - Juvenil
 - Erişkin
- Postmenopozal
- Senil

İdiyopatik OP'nin nedeni bilinmemektedir. 30–50 yaş arası erkeklerde sıktır. Juvenil OP nadirdir. Prepubertal çocuklarda 8–14 yaşlar arasında görülür. Aile hikâyesi yoktur. Yüksek kemik döngüsü ile seyreder. Hastalarda kırıklardan dolayı sırtta ve ekstremitelerde ağrılar vardır. Radyolojik bulgu olarak vertebralarda kompresyon, bikonkavite gelişimi, uzun kemiklerde metafizyel kompresyon kırıkları görülebilir. Bilinen bir tedavisi yoktur(21). Erişkin idiyopatik OP nadirdir. Genç erkek ve premenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Birincil nedeni bulmak mümkün değildir. Kadınlarda doğumu takiben gelişebilir. Bu tablo bazı hastalarda idiyopatik juvenil osteoporozun devamı olarak tanımlanabilmektedir. Ayırıcı tanıda, geç başlayan osteogenesis imperfecta da akla getirilmelidir. Klinik görünüm ağrı ve kifoz olmaksızın yükseklik azalmasıdır.

Tablo 3.İkincil (sekonder) OP Nedenleri

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

2.7 Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıklar giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle, osteoporozla bağlı gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. OP hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon gelişmemiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır(22).

Osteoporozla bağlı kırıklarda genellikle travma bulunmaktadır. BMC, kemik kuvvetinin %75-90'ından sorumludur. Kalan % 10-25'inden ise kemik kalitesi sorumlu bulunmaktadır. Osteoporozda oluşan bir vertebra kırığı bağımsız olarak yeni kırıkların habercisidir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık % 20'si 1 yıl içinde, yeni bir vertebra kırığı geçirme ihtimali mevcuttur. Geçirilen bir vertebra kırığı, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat artırır. BMD'nin azalması ve kırık riski artması arasında kesin bir ilişki vardır. BMD'nin 1 SD azalması ile, kırık riski 1,5-3 kat artar. Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların %40'ının, erkeklerin % 13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. Osteoporozla bağlı olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebralar, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır(23).

2.7.1 Kalça Kırığı

Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığı olan hastalar çoğunlukla hastaneye yattıkları için her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar vardır. En sık İskandinav ülkelerinde görülürken Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. İnsidansı yaşla birlikte artar. % 90'ı 50 yaş ve üstündedir ve bunların da %80'i kadınlarda görülür. % 80'i oturma şeklinde düşme sonucu meydana gelir. Kışın daha sıktır; bunun nedeni düşük ısılarda anormal noromuskuler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D₃ eksikliği ile açıklanır. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşüktür. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda bile anlamlı farklılıklar olabilir(22).

Kalça kırıklarında intertorakanterik ve boyun kırıkları olmak üzere iki major anatomik tip vardır. Yaş, sigara, düşük sağlık profili, görme bozukluğu, artmış fonksiyonel yetersizlik ve düşük vucut ağırlığı gibi risk faktörleri her iki kırık tipinde de etkili olmaktadır. Yaşlanma ve trabeküler kemik dansitesinde azalma, intertrokanterik kırıklarda daha anlamlı bulunmuştur. Boyun kırıklarında ise kemik dansitesine bağlı olmaksızın herediter yatkınlık saptanmıştır(24). Başka bir çalışmada kalça eksen uzunluğu, kalça kırıklarında önemli bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Kalça eksen uzunluğu, her SD artışında kırık riski 1,8 kat artmaktadır(22,25).

MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) sonuçlarına göre düşük kemik kütle indeksi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Çay ve düşük mental skorla, negatif korelasyon saptanmıştır. Birçok çalışma sonuçlarına göre şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. MEDOS çalışmalarının Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyükşehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur(22).

2.7.2 Vertebra kırıkları

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

Kalça kırıklarının aksine omurga kırıklarının 1/3’ü düşmeye bağlı meydana gelir. Genelde ağırlık kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşup tesadüfen fark edilirler. Genellikle kama, bikonkav ve kompresyon tipi kırık olup minimal derecede ve birkaç omurda meydana gelir. En sık lokalizasyon T8, T12, L1 de görülür. Çünkü midtorasik bölge (T7–8), dorsal kifozun

en belirgin olduğu bölgedir ve fleksiyonda yükü artar. Torakolomber bileşkede (T12-L1) nispeten hareketsiz torasik omurga ile serbestce hareketli lomber segment karşılaşır ve kompresif güçleri artar. Düşük kalsiyum alınması, ağırlık verici aktivite eksikliği, vertebra kırıkları için önemli risk faktörleridir. Vertebra kırığı olan hastalarda kontrollere göre kas gücü ve vücut ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Orta ve ileri yaş kadınlarda düzenli yürüyüş vertebra kırığı riskini azaltmaktadır(18,22,25).

2.7.3 Distal ön kol kırıkları

Distal radius kırıkları 75 yaş üzeri beyaz kadınlarda en sık ortaya çıkan kırıklardır. Erkeklerde insidans 20–80 yaşları arasında sabit iken, kadında insidans hızları kademeli olarak 45–65 yaşlar arasında artar. Daha sonra bir plato değerine ulaşır. Uzak doğulu insanlarda bu kırıklar daha seyreklerdir. Bu kırıkların oluşumu için mevsimsel farklılıklar kalça kırıklarına göre daha fazladır, kış mevsiminde düşmelerin artması önemli bir nedendir. Bu bölge kırıklarının çoğu orta şiddette düşme sonucu ortaya çıkar. Bu da kış aylarında ki mevsimsel artışı açıklamaktadır(77).

2.7.4 Proksimal Humerus Kırıkları

Bu bölgenin kırıkları için insidans hızı proksimal tibia ve pelvis kırıklarına benzer. Erkeklerde insidans yaşın ilerlemesi ile artmazken, kadınlarda yaşın ilerlemesi ile hızla artar. Tüm proksimal humerus kırıklarının % 83'ü 35 yaş ve üzerinde; ayrıca% 74'ü kadınlarda olmaktadır. Bu kırıkların dörtte üçü orta derecede bir travma sonucu ortaya çıkar. Humerusun diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık gelişme riski daha fazladır(26).

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 tanısız yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikâyesinde cinsi, yaşı ve ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporozla neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir(27).











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(28).

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 4'de verilmiştir(29).

Tablo 4. Genant yöntemi

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

2.9.2 Kemik Yoğunluk Ölçüm Yöntemlerinde Kullanılan Terimler

2.9.2.1 Dansitometre

Radyasyonla çalışan cihazlardır; bir taraftan verilen ışın, kemiği geçtikten sonra karşı taraftaki dedektörle (sintilatör) kaydedilir. Işının absorpsiyonuna göre kemik yoğunluğu hesaplanır. Tüm absorpsiyometrik tetkikler istenilen bölgeye(Region of Interest: ROI) penetre olan gama veya X ışını fotonlarının burada yayılıp taranması sonucu ortaya çıkan enerjideki azalmaya bağlıdır. Belirli tarama mesafelerindeki değişiklik veya azalmaya dayanan software algoritmeleriyle kemik kenarları saptanır(30,31,32).

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(30,33,34).

2.9.2.3 BMD(Bone Mineral Density)

Bölgesel yoğunluk ölçümüdür(g/cm²) ve tek enerjili metodlarda BMC(g/cm)³'nin taranan kemiğin genişliğine bölünmesiyle, çift enerji metodlarında ise BMC (g)³'nin taranan alana bölünmesiyle ortaya çıkar. Diğer bir ifadeyle ölçümü yapılan kemiğin birim alanının yoğunluğudur(g/cm²), kemiğin bir yüzeyinden karşı yüzeyine uzanan 1 cm² 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(20,36,37).

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/cm² 'nin altında ise ya da femur BMD'si 0,8 g/cm² '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/cm²'nin altına düşmesi ise 'yüksek fraktür riski'dir, minimal travma ile fraktür olabilir(30).

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 kütlesine göre durumunu gösterir. Ortalama değer; çekimi yapılan kişinin kırık riskinin belirlenmesinde çok değerli bir referans olarak kullanılır. Buna göre 1 SD'lik azalmaya karşılık fraktür riski 2 katına çıkar(30).

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(30).

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(39.40).

$$Z \text{ skor} = \frac{\text{Hasta BMD'si} - \text{Yaş grubu ortalama BMD'si}}{\text{O yaşa ait populasyon SD'si}}$$

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(30).

2.9.2.7 T Skoru

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

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

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(39,41). Kanis ve arkadaşları T, Z skorları ve SD'ler dikkate alınarak osteoporoz kırık risklerinin belirlenmesi konusunda bir sınıflandırma yapmışlardır(42).

Buna göre;

- Normal: Genç erişkin ortalama değerinin 1 SD'nin fazla altında olmayan BMDdeğeri
($T > -1,0$)
- Osteopeni: Genç erişkin değerinin -1 ile -2,5 SD arasında bulunan BMD değeri
($-1,0 > T > -2,5$)

- Osteoporoz: Genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SD altındaki BMD değeri
($T < -2,5$)
- Yerleşmiş Osteoporoz: Bir veya daha fazla frajilite kırığının varlığında, genç erişkin ortalama değerinin 2,5 SD altındaki BMD değeridir.

2.9.3 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(43,44).

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(45).

2.9.3.1 Tek Foton Absorbsiyometrisi (Single Photon Absorpsiyometry “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 yapılabilir. Ölçülen kemik bölümü kortikal kemiktir. SPA ile kortikal alan yoğunluğu “gr/cm²” olarak verilmektedir. Buradaki alan terimi kemiğin bir uçtan öteki ucuna kadar olan 1 cm² 'lik alanı temsil etmektedir. Ekonomik olması az radyasyon maruziyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle halen kullanan merkezler mevcuttur(46,47).

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 yanılğıya 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(49).

2.9.3.4 Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)

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

Bu parametrelerden biri olan Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. Diğer bir karşılaştırma parametresi ise T skorudur. Belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir. DEXA'nın tutarlılığı % 1,3 olarak bildirilmiştir. Bu sistem ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral neck, ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler gram olarak BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm² olarak BMD (Bone Mineral Density) veya eşanlamlısı KMY(Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir(50,51,52).

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları(53).

- 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/m²)
- 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 absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve gr/cm² cinsinden KMY vermesine karşın KBT ile hacimsel ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve KMY gr/cm³ olarak verilmektedir. Çekim süresi 20–25 dakikadır, radyasyon alımı 200 mRem olup bu doz rutin BT çalışmalarının 1/10'u kadardır. Kısmen pahalı bir yöntemdir. BT'nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için engel oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır(49).

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(49).

2.9.6 Kemik Sintigrafisi

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

2.10 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, büyüme faktörler ve sitokinler rol alırlar. Kemik yıkımı, osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinin bölgesel olarak asiditesinin artırılması ve proteinazların salınması ile yürütülmektedir. Kemik yıkımında bir yandan kalsiyum ve fosfor açığa çıkarken bir yandan da osteoklastlar kemik tip 1 kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan peptid dizileri serum ve idrarda ölçülerek tüm iskelet sisteminin kemik yıkım hızı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Yeni kemik yapımı sırasında kollajen sentezi artmakta ve osteoblastik aktivite ile oluşan kemik matriks proteinleri açığa çıkmaktadır(54).

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(55).

Kemik yapımını belirleyen 4 gösterge vardır ve genellikle düzeyleri serumda ölçülmektedir. Tip I kollajen karboksi-terminal propeptid(PICP) ve Tip I kollajen amino-terminal propeptid (PINP), kollajen sentezinin yan ürünleridir. Osteokalsin, kemik matriks

proteini olup, kemik spesifik alkalen fosfataz ise osteoblastlara ait bir enzimdir. Bu yan ürünlerin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlamaktadır(56).

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(56). Tablo 5’de kemik yapım ve yıkım belirteçleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Kimyasal belirteçler

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

2.10.1 Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçlerinin kullanım amaçları(66)

- 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 PİCP yalnızca kemiğe özgü değildir(55).

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(55,65).

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 (PİCP) 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(55,57).

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(55).

2.10.3 Kemik Yıkım Bellirteçleri

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- Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C- Telopeptid (CTX)

Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip 1 kollajeninin 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 immunassay 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(55,58).

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(59).

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(55,19).

2.10.3.3 Prolidaz

Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağı 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(76).

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 diyetten etkilenir. Günümüzde, kollajen döngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar hidroksiprolini kolorimetrik yöntemle ile ölçülebilmektedir(55,46).

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(55,60).

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 matris dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. %10'unda aort, diş, tendon ve diğer bağ dokularından da açığa çıkmaktadır. Olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadırlar. İdrar ile atımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir. Her iki belirteç, idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin atılımı ile karşılaştırıldığında, kemik rezorpsiyonunun daha hassas göstergesidir. PYD kırıkta, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. Deokspiridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir. Pyd eklem kırıkta ve ligamentler ve tendonlar gibi yumuşak dokularda da bulunmaktadır. PYD ve DPD ters-faz iyon-eşli HPLC yöntemi ile ölçülmektedir. İdrarda PYD ve DPD'nin % 40'ı serbest formda % 60'ı ise peptide bağlı formda bulunur ve serbest formları doğrudan immunassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir. Kemik yıkımı paterni ile pyd ve dpd idrar düzeyleri benzer sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir. İdrar pyd ve dpd düzeylerinde gün içinde % 75'e varan değişiklikler görüldüğünden önemli tedavi değişikliği öncesinde ölçümleri tekrarlanmalıdır. Serum örneklerinde pyd ölçümü yapılacak ise kan örnekleri sabah saat 10:00'dan önce alınmasına dikkat edilmelidir. Pyd ve Dpd'nin menapoz sonrası atılımı artmakta ve hormon

replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Klinik uygulamada kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi, metabolik kemik kaybı hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadırlar(55,61).

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(55).

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(62). Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri ve ölçüm yöntemleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Biyokimyasal göstergeler ve ölçüm yöntemleri(55)

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 renelat
- 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 taşlarındandır. 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 cinsle göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinsle göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25–65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25–50 yaş arası 1000 mg/gün, postmenapozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye edilmiştir. Yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporozla bağlı gelişen kırık riski de düşmektedir(67).

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(68).

2.11.2 D Vitamini

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

İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruziyet, barsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir. D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu 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(69).

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(70).

2.11.4. Kalsitonin

Tiroidin parafolüküler hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. 32 aa'den oluşur; molekül ağırlığı yaklaşık 3000 daltondur. Kalsitoninin insanlarda fizyolojik öneminin olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun en başta gelen nedeni, vücutta kalsitonin eksikliğinin veya fazlalığının metabolik olayların fizyolojik düzeyinde belirgin bir değişme yapmaması ve bir klinik sendroma yol açmamasıdır. Nitekim troid bezi çıkartılıp kalsitonin salgılanması kesildikten sonra kalsiyum dengesinin düzeni bozulmaz. Troid medüller karsinomunda olduğu gibi aşırı kalsitonin salgılanması kemik dansitesini ve kalsiyum hemostazını pek etkilemez(79).

Salmo salar türü bir balığın (salmon veya somon) ultimobranşiyal bezinden somon kalsitonin elde edilmiş ve buna salkotonin adı verilmiştir. Halen sentetik salkotonin ilaç olarak kullanılır. Salkotonin de 32 aa'den oluşmaktadır ve insan kalsitonine göre on kat daha güçlüdür. Biyolojik metaryeldeki veya incelenen preparattaki hormon etkinliği,

MRC(Medical Research Council, İngiltere)ünitesi ile belirlenir.Saf domuz kalsitonin 10 mikrogram ve insan kalsitoni'nin 8,5 mikrogram yaklaşık olarak bir MRC ünitesine eşdeğerdir. Uluslararası ünite ile MCR ünitesi birbirine eşdeğer kabul edilir(79).

Hormon salgılanması esas olarak kan kalsiyum seviyesi ve gastrin başta olmak üzere gastrointestinal sistem hormonları ile olmaktadır. Midede gastrin salgılayan hücreler, besin içindeki kalsiyuma duyarlıdır. Besindeki kalsiyumla gastrin seviyesi artar böylece gastrin parafoküler hücreleri uyarak kalsitonin salımını artırır. Kan kalsiyum seviyesi yükseldiğinde hormon salgısı artar, kan kalsiyum seviyesi azaldığında hormon seviyesi azalır(79).

Plazma kalsitonin düzeyi erkeklerde, kadınlardakine göre belirgin derecede yüksektir. Kadınlarda menpoz sonrası östrojen düzeyinin azalması, kalsitonin düzeyinde azalmaya neden olur; bu durum dışarıdan östrojen verildiğinde düzelir. Parafoküler hücrelerden kaynak alan tiroid bezinin medüller kanserinde hormon salgısı çok fazla artmaktadır. İnsanda salgılanan hormonun plazmadaki yarılanma ömrü 5–10 dakikadır. Doğal veya sentetik yapılan salmon kalsitoninin(salkatonin) plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, insan veya diğer memelilerin hormonuna oranla daha uzundur(70–90 dakika). Hormon hidroliz ile inaktive edildiği sanılmaktadır. Metabolitleri ve kendisi böbrekten idrar içinde itrah edilir(79).

Kalsitoninin kemikler üzerinde etkisinin diğer bir özelliği, birkaç gün sürekli kalsitonin uygulandığında kemik hücrelerinde reseptör 'downregulationu oluşması' etkinliğinin azalması ve başka bir deyişle bu hücrelerin kalsitonin etkinliğinden kısmen kurtulmasıdır. Bu durumda etki tamamiyle ortadan kalkmaz. Bağırsaklardan kalsiyum Emilimi üzerine etkisi yoktur. Böbreklerde kalsiyum ve fosfor atılımını artırarak diürez yapmaktadır(79).

Santral sinir sisteminde reseptör varlığı gösterilmiştir; ayrıca santral analjezik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. İnsanda intratekal injeksiyonu analjezi yapmaktadır. İnsan dışı kaynaklı kalsitonine karşı, uzun süre kullanıldığında, kanda antikor oluşur; bu nedenle olguların yaklaşık % 20'sinde bir yıl içinde etkisine karşı kısmi tolerans gelişir(79).

Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki özel reseptörlere bağlanırlar, siklik AMP mekanizması aracılığı ile osteoklastların inhibisyonuna yol açarak yıkımın durdurulmasını sağlar ve osteoblastları aktive eder(68). PROOF (prevention of recurrent osteoporotic fracture) çalışması, 6 yıldır menopozda, ortalama yaşları 50 olan 1000 kadının katıldığı randomize, plasebo kontrollü, çift kör yapılan çalışmada 100, 200, 400 İU/gün nazal kalsitonin ve 1000

mg. kalsiyum hastalara verilmiştir. Yeni vertebra kırığı oluşumu %39'luk azalma görülmüştür. 200 İU ile 400 İU arasında fark saptanmamıştır. Özellikle trabeküler kemiklerde bu etkisini göstermektedir. 5 yıllık kalsitonin tedavisinin vertebra kırık riskini % 36 azalttığı görülmüş, ancak proksimal femurda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanamamıştır(71).

Kalsitonin etkilerinin kalıcı olduğu ve ilaca karşı zaman içerisinde direnç gelişmediği görülmüştür. Kalsitonin, gün aşırı veya haftada üç kez 50–100 İU parenteral yolla, intramüsküler veya subkutan enjeksiyon ya da burun spreyi şeklinde 200 İÜ kullanılabilir. Nazal mukozadan çok hızlı bir şekilde emilir ve uygulamadan sonraki 31 – 39 dakika içerisinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 43 dakika olarak hesaplanmıştır. Çoklu dozlamda herhangi bir akümülyasyon kanıtına rastlanmamıştır. Ancak kalsitonin kullanımın, sıcak basması, bulantı ve burun mukozası irritasyonu gibi yan etkileri olabilir. Ayrıca omurga kırıklarında ortaya çıkan ağrının da tedavisinde de oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Toksik etkisi olmaması nedeniyle çocuklarda, gebelikte ve emzirme sırasında da kullanılabilir(68).

2.11.5. Bifosfanatlar

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

Bifosfonatların hem in vivo hem de in vitro olarak kristal oluşumu üzerine doğrudan etkileri vardır. Yeni kristal oluşumunu engellerler, amorf kalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşümünü durdurur ve apatit kristallerinin agregasyonunu geciktirerek daha büyük kümeler oluşumunu engellerler. Bifosfonatlar, olgun osteoklastların etkilerini doğrudan inhibe ederler. Kemiğe bağlanma sonrasında bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonu sürecinde osteoklastlar tarafından oluşturulmuş asit ortama lokal olarak salınırlar. Daha sonra lokal etkileriyle veya hücre içine girerek veya ikisini birden gerçekleştirerek, hücreyi yok etmeden osteoklastların yıkıcı etkilerini durdururlar(72).

Bifosfonatların etki mekanizmaları;

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

Değişik bifosfontların yıkım karşıtı etkilerindeki farklılıklar, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde farklı noktalara etki etmesiyle açıklanmaktadır. Histomorfometrik çalışmalar, bifosfonatların yeni kemik yapılanma birimleri oluşum hızını azalttığı gösterilmiştir(72).

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 özağusta daha az irritasyona yol açtığı gösterilmiştir(68).

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 kullanılabilir bifosfonatlar ise klodronat, pamidronat ve neridronattır(68).

2.11.6 Stronsiyum Renalat

Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır. Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35, kalça kırığı riskinde ise %41 azalma bulunmuştur. KMY'da ise lomber vertebrada %14, femurda %8,3 artış sağlanmıştır(73).

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(74).

2.11.8 Östrojen

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

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

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

Prostaglandinler, özellikle E serisi prostaglandinler, düzeyleri artınca döngü hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, özellikle E(PGE2) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü hızının yavaşlamasına yardımcı olurlar. Östrojen, kemik ve hemopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik yıkımının potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik yıkımında azalma sağlar. Östrojen, kemik yapımının düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik yapımı üzerine yardımcı etki sağlar (43).

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 (47, 48).Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır(75).

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.

1.11.8.1.1 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(75).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Ocak 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında başvuran 50 –85 yaş arasındaki, herhangi bir tedavi görmemiş 103 gönüllü osteoporoz hastası çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri; malignite, akut enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kortikosteroid kullanımı, renal, hepatik, gastrointestinal hastalık ve travmatik kompresyon fraktürü öyküsü, 40 yaşından önce menapoza girmiş olma, diğer metabolik kemik hastalıkları ya da inflamatuvar hastalık tanısı, aktif alkol 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 nedenleri saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 1 yıl boyunca kalsiyum karbonat 2500 mg ve vitamin D₃ 880 İU verildi. Tedaviye salman kalsitonin 200 İU(Miacalcic 200 İÜ 2x14 Nazal Sprey 1x1 intranazal) eklenen hastalar Grup 1 (n=15); sadece kalsiyum ve vitamin D₃ alanlar Grup 2 (n=10) olarak ayrıldı.

Tedavi öncesinde hastalara bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı. BKİ(Beden Kitle İndeksi)(Ağırlık (kg) / Boy (m)²) ölçümü için kilo ve boy ölçümü yapıldı. Olguların sinovyal sıvı örnekleri için diz eklemi 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, N-telopeptit, 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 10 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 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

- Santrifüj (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 Integra 800 biyokimya otoanalizinde ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Kalsitonin ve CTx testi aynı Roche marka Elecsys E170 hormon otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı. NTx ve Siyaloprotein testleri ELİSA (Enzym Linked İmmüno Sorbent Assat) testi ile çalışıldı.

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

Çalışmamızda Salmon Kalsitonin'in 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 no 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

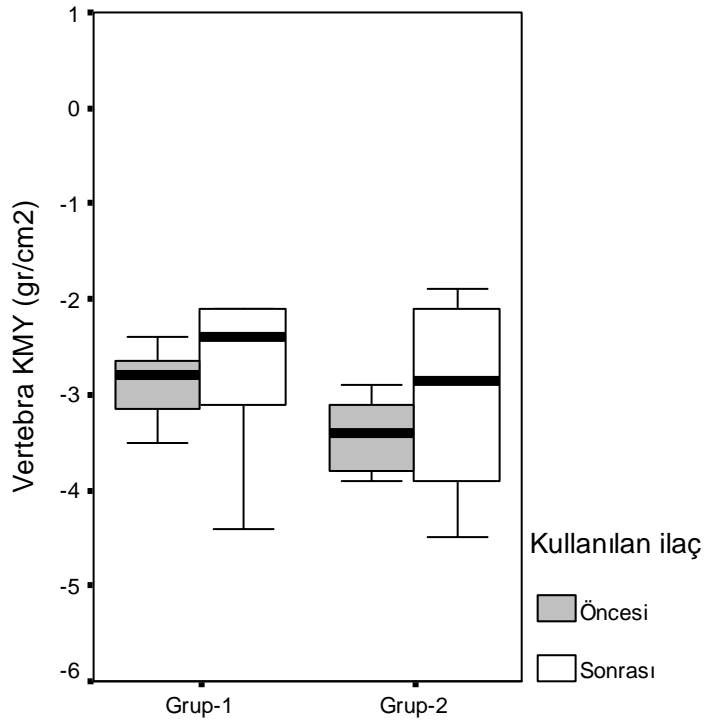
Çalışmayı, kalsitonin + kalsiyum + vitaminD₃(Grup-1) kullanan 14 kadın ve bir erkek olmak üzere toplam 15 hasta, kalsiyum + vitaminD₃(Grup-2) kullanan 7 kadın ve 3 erkek olmak üzere toplam 10 hasta tamamladı. Grup-1 ilaç kullananlarda yaş aralığı 52–83 olup, yaş ortalaması 67 idi. Grup-2 ilaç kullananlarda yaş aralığı 56–76 olup, yaş ortalaması 68 idi. Beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması Grup-1 ilaç kullananlarda $26,0 \pm 9,90$ ve Grup-2 ilaç kullananlarda $29,8 \pm 7,00$ olarak hesaplandı. Grup-1 ilaç kullananlar ve Grup-2 ilaç kullananlar grubuna ait demografik bilgiler tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7.Grup-1 ilaçkullananlar veGrup-2 ilaçkullananlargrubuna ait demografik bilgiler

	Kalsitonin+Ca(n=15)	Kalsiyum(n=10)
Yaş	$67,0 \pm 12,0$	$68,0 \pm 16,0$
Cinsiyet(E/K)	1/14	3/7
BKİ	$26,0 \pm 9,90$	$29,8 \pm 7,00$

4.2 KMY Bulguları

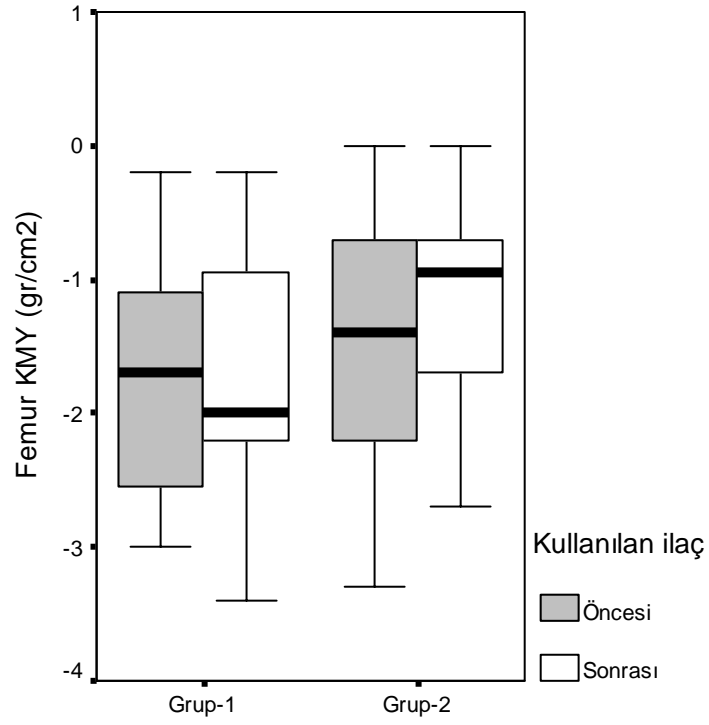
Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç L1–4 KMY değerlerinin ortalaması $-2,80 \pm 0,60$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan KMY ölçümlerinde ortalamanın $-2,40 \pm -1,10$ 'a yükseldiği izlendi. Bu %14,2'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,222$)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç L1–4 KMY değerlerinin ortalaması $-3,40 \pm 0,70$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan KMY ölçümlerinde ortalamanın $-2,85 \pm 1,82$ 'ye yükseldiği izlendi. Bu % 16,2' lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,052$)(Tablo 9)(şekil 3).



Şekil 3. Vertebra KMY İstatistiksel analizi

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç femur boyun KMY değerlerinin ortalaması $-1,70 \pm 1,60$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan KMY ölçümlerinde ortalamanın $-2,00 \pm -1,40$ olarak azaldığı izlendi. Bu %17,6'lik azalış, istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı(P=0,975)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç femur boyun KMY değerlerinin ortalaması $-1.40 \pm 1,62$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan KMY ölçümlerinde ortalamannın $-0,95 \pm 1,17$ 'ye yükseldiği izlendi. Bu % 32,1' lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(P=0,123)(Tablo 9)(şekil 4).



Şekil 4. Femur boyun KMY İstatistiksel analizi

Tablo 8. Grup 1 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansitometre değerleri.

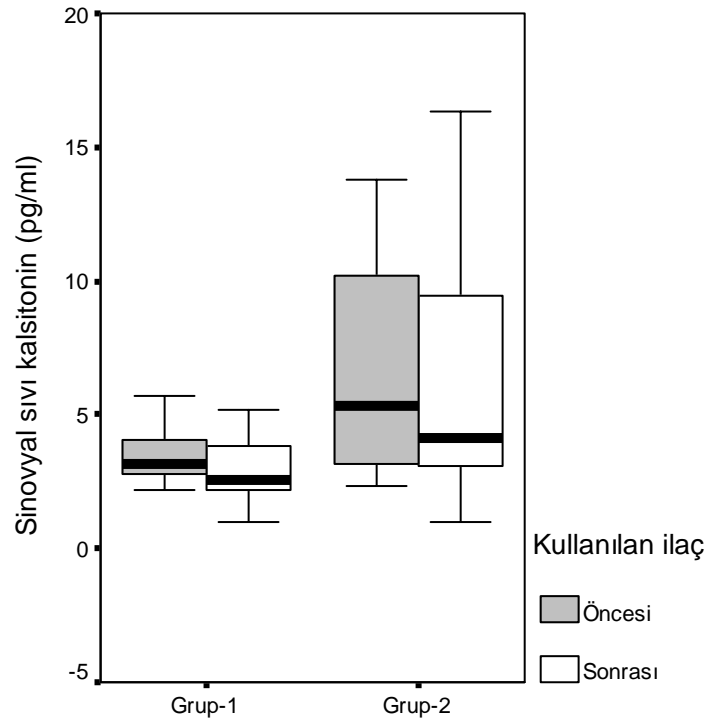
Grup1	Öncesi(1) Mean ± SD	Sonrası(2) Mean ± SD	P değeri
Sıvı fosfor(mg/dl)	4,00 ± 1,00	4,50 ± 0,50	0,608
Serum fosfor(mg/dl)	3,60 ± 0,70	3,60 ± 0,90	0,628
Sıvı Alp(U/L)	30,0 ± 27,0	30,0 ± 20,0	0,859
Serum Alp(U/L)	86,0 ± 50,0	96,0 ± 44,0	0,307
Serum Ca(mg/dl)	10,6 ± 0,80	10,4 ± 0,70	0,980
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	3,16 ± 1,30	2,60 ± 2,20	0,013
Serum kalsitonin(pg/ml)	2,60 ± 0,10	2,50 ± 1,50	0,629
Sıvı CTx(ng/ml)	0,50 ± 0,18	0,50 ± 0,34	0,932
Serum CTx(ng/ml)	0,23 ± 0,48	0,23 ± 0,31	0,932
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	5,00 ± 5,10	3,20 ± 3,30	0,233
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	3,10 ± 3,50	3,00 ± 2,10	0,532
Sıvı NTx(nM BCE)	6,60 ± 3,40	5,40 ± 4,40	0,955
Serum NTx(nM BCE)	11,3 ± 23,7	24,5 ± 27,4	0,061
Femur danst.(gr/cm ²)	-1,70 ± 1,60	-2,00 ± -1,40	0,975
Vertebra danst. .(gr/cm ²)	-2,80 ± 0,60	-2,40 ± -1,10	0,222

Tablo 9. Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansitometre değerleri.

Grup 2	Öncesi(1) Mean ± SD	Sonrası(2) Mean ± SD	P değeri
Sıvı fosfor(mg/dl)	4,25 ± 0,62	3,50 ± 1,50	0,201
Serum fosfor(mg/dl)	3,20 ± 0,47	3,25 ± 0,42	0,405
Sıvı Alp(U/L)	30,0 ± 13,5	30,0 ± 16,3	0,439
Serum Alp(U/L)	91,8 ± 31,9	91,5 ± 26,7	0,285
Serum Ca(mg/dl)	10,4 ± 0,80	10,6 ± 0,82	0,240
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	5,33 ± 8,06	4,12 ± 7,10	0,221
Serum kalsitonin(pg/ml)	2,50 ± 1,35	2,80 ± 1,80	0,221
Sıvı CTx(ng/ml)	0,34 ± 0,20	0,46 ± 0,28	0,541
Serum CTx(ng/ml)	0,21 ± 0,56	0,32 ± 0,25	0,799
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	3,85 ± 3,10	3,80 ± 2,17	0,441
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	1,65 ± 0,57	1,70 ± 0,57	0,905
Sıvı NTx(nM BCE)	6,55 ± 1,25	6,55 ± 2,07	0,760
Serum NTx(nM BCE)	26,3 ± 20,3	43,5 ± 16,4	0,014
Femur danst.(gr/cm ²)	-1.40 ± 1,62	-0,95 ± 1,17	0,123
Vertebra danst.(gr/cm ²)	-3,40 ± 0,70	-2,85 ± 1,82	0,052

4.3 Sinovyal Sıvı Kalsitonin Bulguları

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç sinovyal sıvı kalsitonin değerlerinin ortalaması $3,16 \pm 1,30$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan sinovyal sıvı kalsitonin ölçümlerinde ortalamanın $2,60 \pm 2,20$ olarak azaldığı görüldü. Bu %17,7'lik azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu($P=0,013$)(Tablo 8). Grup-2 kullanan hastaların başlangıç sinovyal sıvı kalsitonin değerlerinin ortalaması $5,33 \pm 8,06$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan sinovyal sıvı kalsitonin ölçümlerinde ortalamanın $4,12 \pm 7,10$ olarak azaldığı izlendi. Bu % 22,7' lik azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,221$)(Tablo 9)(Şekil 5)

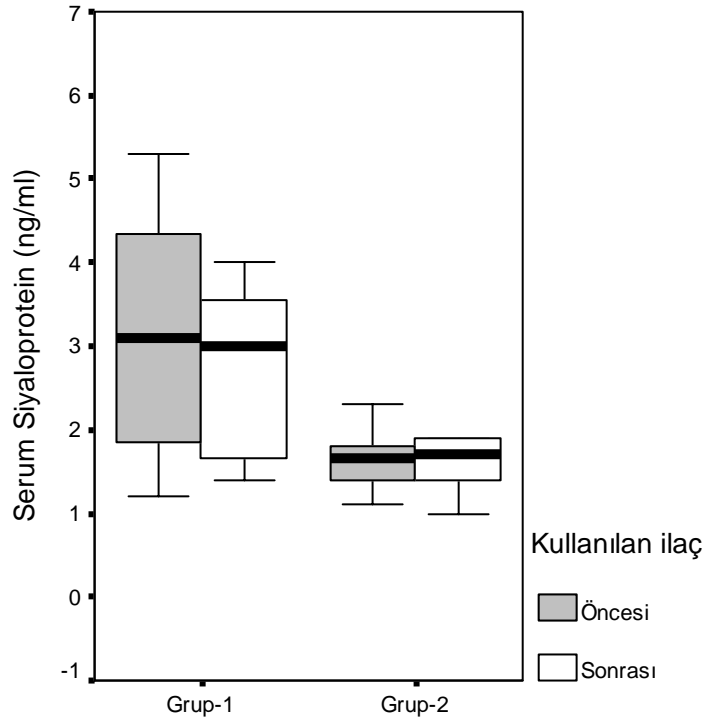


Şekil 5. Sinovyal sıvı kalsitonin istatistiksel analizi

4.4 Sinovyal sıvı ve Serumda Siyaloprotein Bulguları

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç sinovyal sıvı siyaloprotein değerlerinin ortalaması $5,00 \pm 5,10$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan sinovyal sıvı siyaloprotein ölçümlerinde ortalamanın $3,20 \pm 3,30$ olarak azaldığı görüldü. Bu %36'lık azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,233$)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç sinovyal sıvı siyaloprotein değerlerinin ortalaması $3,85 \pm 3,10$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan sinovyal sıvı siyaloprotein ölçümlerinde ortalamanın $3,80 \pm 2,17$ olarak azaldığı görüldü. Bu %2,7'lik azalış aynı kaldığı görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,441$)(Tablo 9).

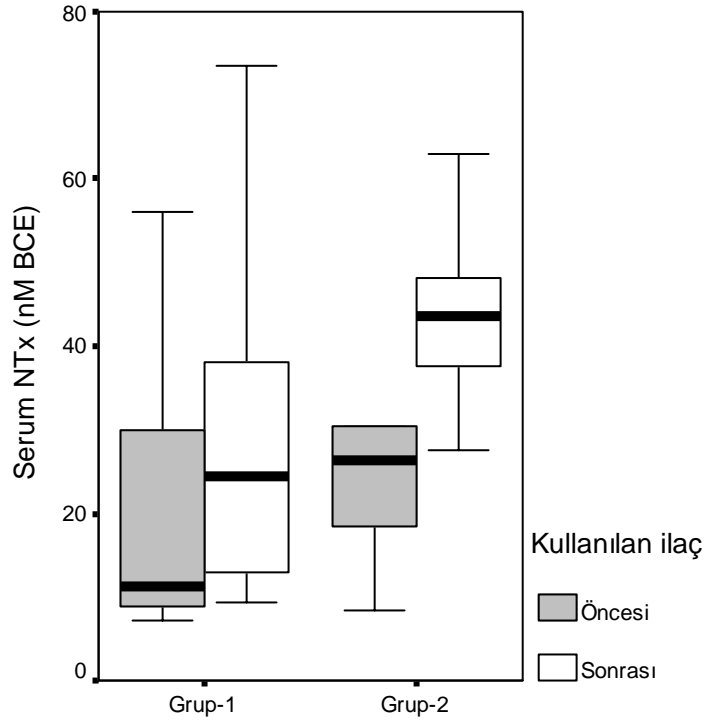
Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum siyaloprotein değerlerinin ortalaması $3,10 \pm 3,50$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum siyaloprotein ölçümlerinde ortalamanın $3,00 \pm 2,10$ olarak azaldığı görüldü. Bu %4'lük azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,532$)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum siyaloprotein değerlerinin ortalaması $1,65 \pm 0,57$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum siyaloprotein ölçümlerinde ortalamanın $1,70 \pm 0,57$ olarak arttığı görüldü. Bu %3'lük artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,905$)(Tablo 9)(Şekil 7).



Şekil 6. Serum siyaloprotein istatistiksel analizi

4.5 Serum NTx Bulguları

Grup-1 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum NTx değerlerinin ortalaması $11,3 \pm 23,7$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum NTx ölçümlerinde ortalamanın $24,5 \pm 27,4$ olarak arttığı görüldü. Bu %116,8'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,061$)(Tablo 8). Grup-2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum NTx değerlerinin ortalaması $26,3 \pm 20,3$ iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan serum NTx ölçümlerinde ortalamanın $43,5 \pm 16,4$ olarak arttığı görüldü. Bu % 65' lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu($P=0,014$)(Tablo 9)(Şekil 6)



Şekil 7. Serum NTx istatistiksel analizi

Grup 1 ilaç hastalarının tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda sinovyal sıvı ve serumda başlangıç sıvı kalsitonin(pg/ml) 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), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı CTx(ng/ml), serum CTx(ng/ml), sinovyal sıvı NTx(nM BCE), serum NTx(nM BCE), femur dansitometre(gr/cm²), vertebra dansitometre.(gr/cm²) arasında anlamlı fark bulunmadı(Tablo 8).

Grup 2 hastalarının tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda sinovyal sıvı ve serum değerlerinde serum NTx(nM BCE) anlamlı çıkarken; sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L),serum Alp(U/L),serum Ca(mg/dl), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı CTx(ng/ml), serum CTx(ng/ml), sinovyal sıvı NTx(nM BCE), femur dansitometre(gr/cm²), vertebra dansitometre(gr/cm²) arasında anlamlı fark bulunmadı(Tablo 9).

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının tedaviye başlamadan önce alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda sinovyal sıvı ve serum değerlerinde sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L), serum Ca(mg/dl), sinovyal sıvı kalsitonin(pg/ml), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı CTx(ng/ml), serum CTx(ng/ml), sinovyal sıvı siyaloprotein(ng/ml), serum siyaloprotein(ng/ml), sinovyal sıvı NTx(nM BCE), serum NTx(nM BCE), femur dansitometre(gr/cm²) arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). Bir yıllık tedavi sonrası istatistiksel analiz sonucunda sinovyal sıvı kalsitonin ve serum NTx'ler arasında anlamlı fark bulundu. Bir yıllık tedavi sonrası sinovyal sıvı ve serum değerlerinde sinovyal sıvı fosfor(mg/dl), serum fosfor(mg/dl), sinovyal sıvı Alp(U/L), serum Alp(U/L), serum Ca(mg/dl), serum kalsitonin(pg/ml), sinovyal sıvı CTx(ng/ml), serum CTx(ng/ml), sinovyal sıvı siyalopr(ng/ml), serum siyaloprotein(ng/ml), sinovyal sıvı NTx(nM BCE), femur ve vertebra dansitometre(gr/cm²) değerlerinde anlamlı fark bulunmadı(Tablo 11). Aynı grupların sinovyal sıvı ve kalsiyum değerleri ölçülemeyecek kadar az olduğundan değerlendirilemedi.

Tablo 10. Grup1 ve Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansitometre değerleri

Öncesi (1)	Kallsitonin+Ca(n=15)	Kalsiyum(n=10)	P değeri
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Sıvı fosfor(mg/dl)	4,00 ± 1,00	4,30 ± 0,62	0,765
Serum fosfor(mg/dl)	3,60 ± 0,70	3,20 ± 0,50	0,160
Sıvı Alp(U/L)	30,0 ± 27,0	30,0 ± 13,5	0,495
Serum Alp(U/L)	85,9 ± 49,5	91,8 ± 32,0	0,849
Serum Ca(mg/dl)	10,6 ± 0,80	10,4 ± 0,80	0,849
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	3,10 ± 1,30	5,40 ± 8,00	0,144
Serum kalsitonin(pg/ml)	2,50 ± 1,00	2,50 ± 1,40	0,807
Sıvı Ctx(ng/ml)	0,49 ± 0,18	0,34 ± 0,21	0,071
Serum Ctx(ng/ml)	0,23 ± 0,48	0,21 ± 0,56	0,531
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	5,00 ± 5,00	3,80 ± 3,10	0,062
SerumSiyaloprotein(ng/ml)	3,10 ± 3,50	1,63 ± 0,57	0,019
Sıvı Ntx(nM BCE)	6,60 ± 3,40	6,50 ± 1,20	0,765
Serum Ntx(nM BCE)	11,3 ± 23,7	26,3 ± 20,3	0,261
Femur danst.(gr/cm ²)	-1,70 ± 1,60	-1,40 ± 1,60	0,531
Vertebra danst.(gr/cm ²)	-2,80 ± 0,60	-3,40 ± 0,70	0,007

Tablo 11. Grup1 ve Grup 2 sinovyal sıvı ve serum seviyeleri, kemik dansitometre değerleri

Sonrası (1)	Kallsitonin+Ca(n=15)	Kalsiyum(n=10)	P değeri
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Sıvı fosfor(mg/dl)	4,50 ± 0,50	3,50 ± 1,50	0,103
Serum fosfor(mg/dl)	3,60 ± 0,90	3,30 ± 0,50	0,311
Sıvı Alp(U/L)	30,0 ± 20,0	30,0 ± 16,5	0,765
Serum Alp(U/L)	96,0 ± 44,0	91,5 ± 27,0	0,605
Serum Ca(mg/dl)	10,4 ± 0,70	10,7 ± 0,80	0,196
Sıvı kalsitonin(pg/ml)	2,60 ± 2,20	4,10 ± 7,10	0,048
Serum kalsitonin(pg/ml)	2,50 ± 1,50	2,8 ± 1,80	0,683
Sıvı Ctx(ng/ml)	0,47 ± 0,34	0,46 ± 0,27	0,723
Serum Ctx(ng/ml)	0,23 ± 0,31	0,32 ± 0,25	0,397
SıvıSiyaloprotein(ng/ml)	3,20 ± 3,30	3,80 ± 3,20	0,978
SerumSiyaloprtin(ng/ml)	3,00 ± 2,10	1,70 ± 0,57	0,071
Sıvı Ntx(nM BCE)	5,40 ± 4,40	6,50 ± 2,10	0,461
Serum Ntx(nM BCE)	24,5 ± 27,5	43,5 ± 16,5	0,023
Femur danst.(gr/cm ²)	-2,00 ± 1,40	-0,95 ± 1,20	0,196
Vertebra danst.(gr/cm ²)	-2,40 ± 1,1	-2,80 ± 1,80	0,531

TARTIŞMA

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, kalitesinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozun kısa ve uzun dönem sonuçları; ağrı, fiziksel yetersizlik, tedavi maliyetinde artış, yaşam kalitesinde bozulma, yeni kırık riskinde ve mortalitede artıştır (80). Osteoporotik kırık vücudun herhangi bir kemiğinde oluşmakla birlikte en sık görüldüğü bölgeler omurga, el bileği ve kalça bölgesidir. Osteoporotik kırıklar kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır(81). Sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmeler insan ömrünü uzatmaktadır. İleri yaşlarda ortaya çıkan hastalıklara göreceli olarak daha sık rastlanmaktadır, osteoporoz da bu hastalıklardan birisidir. Ayrıca mevcut sağlık koşullarındaki iyileşmeye bağlı olarak sağlıklı ve uzun yaşam beklentisindeki artış günümüzde osteoporozla bağlı kırık ve diğer komplikasyonlarını önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir(82,83).

Osteoporoz gelişimi önlenmeli, erken tanısı, uygun ve yeterli tedavisi mutlaka yapılmalı, toplum çok iyi bir şekilde bilgilendirilmeli ve kırık riski azaltılmalıdır. Kemik ile en fazla uğraşan, kemiğe dokunarak tedavi edebilen hekim grubu olan ortopedistlere, osteoporoz komplikasyonlarının tedavisinin yanı sıra, osteoporozun önlenmesi, erken tanı konması, uygun tedavinin düzenlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaların takibi olmak üzere tüm aşamalarda önemli görev düşmektedir(84). Tedavi maliyetleri, iş gücü kaybı, mortalite göz önüne alındığında, osteoporotik kemik erken tanı ve uygun tedavi ile önlenebilir olması, toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Osteoporotik kemiğin komplikasyonlarının yol açtığı ekonomik yük; dengeli beslenme, egzersiz, sigaradan uzak durma gibi önlemlerle, erken tanı ve uygun tedavi ile engellenebilir. Avrupa'da osteoporozun yıllık maliyeti yaklaşık 31,5 milyar Euro olarak hesaplanmış olup, ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak artan yaşlı nüfus nedeniyle 2050 yılında 76 milyar Euro olması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 1995 yılında osteoporotik kırık tedavisi maliyetinin 13,8 milyar dolar olmuştur ve bu maliyetin % 63'ü kalça kırığı nedeniyle(85). 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 yaşüzeri nüfus oranının da %7 den 10' a çıkacağı düşünülmektedir.

Osteoporoz kemik gücünün kaybıyla karakterize, kırık riskinin arttığı bir hastalıktır. Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinde kemik kütesinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin ölçüldüğü birçok yöntem bulunmaktadır. Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir(68). Bu nedenle, biz de bu çalışmada osteoporoz değerlendirilmesinde statik değerlendirme metodu olarak kabul edilen KMY'yi tedavi sonuçlarını değerlendirme parametrelerinden birisi olarak kullandık. Yıkım engelleyici tedavinin, KMY'yi artırıcı etkisi daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (43, 100, 101, 102). Yıkım önleyici ilaçlar içerisinde KMY üzerine en az etkili tedavinin salmon kalsitonin olduğu bilinmektedir(118). Benzer şekilde; kalsitonin kullanan hastalarda femur boyun KMY ölçümlerinde 1. yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir(68). Kalsitonin tedavisi alan potmenapozal osteoporoz hastalarında doza bağımlı KMY'de artış saptanmıştır. Bu artışın bifosfanat grubu ilaçlardan daha az oranda olduğu ve ağırlıklı olarak lomber vertebralarda olduğu gözlenmiştir(116,117). Hejdova ve arkadaşlarının, 50 hasta üzerinde yaptıkları, alendronat ve kalsitonin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında da, kalsitonin tedavisi alan grupta femur boyun KMY'sinde takiplerde anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir (98). PROOF(prevention of recurrent osteoporotic fracture) çalışmasında da kalsitoninin femur proksimal uç KMY' sinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiş, ek olarak kırık riskini azaltmada etkisiz olduğu da öne sürülmüştür (99). Bizim çalışmamızda da kalsitonin kullanan grup 1'de KMY artışının lomber vertebrada daha yüksek oranda olduğu görüldü ancak hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kalsiyum ve D vitamini kullanan grup 2' de de KMY değerlerinde artış izlendi ancak yapılan değerlendirmede özellikle femur boynundaki % 36'lık artışın bir hastadaki anormal değere bağlı olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

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. İlaç seçiminde, osteoporozun nedeni, hastanın yaşı, cinsiyeti, kemik kaybı oranı ve kemik kaybının yeri gibi etkenler etkili olmaktadır. Bu amaçla verilen Salmon kalsitonin osteoklastlar üzerindeki özel reseptörlere bağlanırlar, siklik AMP mekanizması

aracılığı ile osteoklastların inhibisyonuna yol açarak yıkımın durdurulmasını sağlar ve osteoblastları aktive eder. İlk defa Reginster ve ark. 1987 yılında düşük doz kalsitonin (50 IU/gün) tedavisinin erken dönem postmenapozal kemik kaybını önlediğini göstermiştir(114). Overgaard kalsitonin alan hastalarda yalnızca kalsiyum alan hastalara oranla üçte iki oranda daha düşük omurga kırığı görüldüğünü göstermiştir(115). Kalsitonin tedavisinin özellikle omurga kırık oranı üzerindeki azaltıcı etkisi PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) çalışmasında gösterilmiştir. Beş yıllık takiplerde lomber vertebra BMY'sindeki artış dozdan bağımsız olarak ılımlı olsada anlamlı oranda kırık riskinde azalma saptanmıştır(119). KMY ile kırık riski arasındaki uyumsuzluk QUEST (Quantitative Effects of Salmon Calcitonin Treatment) çalışmasında gösterilmiştir. İki yıl süre ile kalsitonin verilen hastalardan alınan kemik biyopsilerinde trabeküler mikroyapının korunduğunu görmüşlerdir. Bu çalışma aynı zamanda KMY ile kırık riski arasında doğrusal bir ilişki olmadığını gösteren bir çalışmadır(120). Kalsitoninin KMY üzerine etkisi diğer yıkım önleyici ilaçlardan daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Wells yaptığı meta analiz çalışmasında literatürdeki 57 prospektif randomize çalışma sonuçlarını değerlendirmiş ve kalsitoninin plaseboyla karşılaştırıldığında vertebra kırığı ve diğer osteoporotik kırıkları anlamlı oranda düşürdüğünü bildirmiştir(121). Çalışmamızın ağırlıklı olarak serum ve sinovyal sıvı kemik yapım ve yıkım parametreleri üzerine olması ve kalsitonininin KMY'den daha çok bu parametreleri etkilediği gösterilmesi nedeniyle bu çalışmada yıkımı önleyici tedavilerden kalsitonin tedavisini değerlendirdik.

Salmon kalsitonin yan etkileri yönünden tolere edilebilen bir tedavidir. En sık yan etkisi uygulandığı bölgede lokal epistaksis, rinit gibi şikayetlerdir. Yan etkilerinin diğer yıkımı önleyici ilaçlara oranla daha az olması özellikle ek hastalıkları bulunan yaşlı hastalarda önerilmesi gereken bir tedavi olarak değerlendirilmiştir(108). Bifosfanatların alkali özellikte olması ösefagus ve gastrik ülser gelişimine potansiyel bir ortam sağlayabileceği bildirilmiştir(107). Uzun süreli bifosfanat tedavisinin kemik dönüşüm hızını baskıladığı ve buna bağlı subtrokanterik femur kırığı ve mandibula osteonekrozu görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir(112,113). Yan etkilerinin düzeyi ve kullanım sıklığı osteoporoz tedavisine uyumu etkilemektedir. Osteoporoz tedavisine başlayan hastaların yaklaşık % 75'inin ilk bir yılda tedaviye uyumsuzluk gösterdikleri ve % 50'sinin bu dönem içinde tedaviyi tamamen bıraktıkları bildirilmiştir(111). Vytrisalova ve ark. kalsitonin tedavisini diğer yıkım önleyici ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmasında, kalsitonin grubunda hasta

uyumunun daha düşük oranda olduğunu bildirmiştir(108). Hasta bilgilenme düzeyinin artmasıyla tedaviye uyumun kalsiyum ve D vitamininde en yüksek düzeyde olduğunu görmüştür. Bizim çalışmamızda da çalışmanın 103 hastayla başlayıp 25 hastayla bitmesi osteoporoz tedavisine uyumun düşük düzeyde olduğunu destekler bir sonuçtur.

Yıkımı yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatarak etki göstermektedir. Yıkım belirteçlerinin seri ölçümü, ilacın etkinliği hakkında kemik yoğunluğu ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir bilgi verebilmektedir. Bu nedenle, tedavi öncesi ölçülen bir yıkım belirtecinin, 3. ay sonunda tekrar ölçümü, osteoporozda kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olarak öne sürülmüştür(86,87). Takiplerde, ölçülen değerlerin premenopozal dönemdeki düzeylere çıkmasının, tedavi gerekliliğini ortadan kaldırmadığı kabul edilmektedir(88). Sağlıklı bireylerdeki kemik yapım ve yıkım belirteç düzeylerinin bilinmesi, ileri dönemlerde yapılacak değerlendirmeler için yol gösterici olabilir. Bu amaçla bu çalışmada kalsitonin tedavisinin sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu üzerine değişimin etkisini belirlemek amaçlandı. Literatürde sinovyal sıvıda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin bildirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Osteoartrit, romatoid artrit ve septik artrit gibi durumlarda sinovyal sıvı parametreleri değiştiği bilindiğinden osteoporozdaki eklem kırkırdığı metabolizması ve kemik yapım yıkım parametreleri arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla salmon kalsitonin tedavisi sonrası sinovyal sıvı değerleri ölçüldü. Bu başlangıcın ilerideki çalışmalara önayak olması hedeflendi.

Kalsitonin kullanan ve kullanmayan her iki grupta da başlangıç serum NTx değerlerinin ortalaması ile bir yıl tedavi sonunda ölçülen serum NTx değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında medikal tedavi sonrası ortalamanın arttığı görüldü. Bu artış, kalsitonin kullanan grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı değil; kalsitonin kullanmayan grup 2'de anlamlı bulundu. Yıkım belirteci olan NTx'in tedavi sonrası düşmesi beklenirken yükselmesi literatür ile uyumlu bulunmadı. Ancak kalsitonin kullanan gruptaki NTx artışının kullanmayan gruba göre daha az oranda olması ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması kalsitoninin bir etkisi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca literatür değerlendirilmelerinin bizim değerlendirmemizde olduğu gibi serum değil idrar düzeyleri ile yapılması NTx'in metabolizması yönünden bir farklılık doğurabileceği düşünüldü. Colpan ve ark., kalsitonin tedavisi verdiği 50 hastalık çalışmasında 3. ay ve 6. ay idrar NTx değerlerinde ilerleyici bir

azalma bildirmişlerdir(89). Erken dönemde de anlamlı düşüşün olması erken dönemde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olarak kabul edilebilir. Srivastava, 6 ay kalsitonin tedavisi verdiği hastalarında ikinci, dördüncü ve altıncı aydaki idrar NTx değerlerinde yalnızca altıncı aydaki değerinde anlamlı bir azalma görmüştür(91). Trovas erkek idiopatik osteoporoz hastalarında bir yıllık kalsitonin tedavisi sonrası idrar NTx azalma görerek kalsitoninin erkeklerde de etkili bir tedavi olduğunu bildirmiştir(92). Bu çalışmada da yalnızca birinci yıl sonunda NTx değerine bakılması değişim ne yönde ve hangi oranda olduğunu vurgulamak yönünden kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu konuda yapılan çalışmaların idrar düzeyleri ile ilgili olması nedeniyle serum NTx düzeyi ile idrar düzeyleri arasında ilişkiyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Sinovyal sıvı NTx değerlerinin tedavi sonrası her iki grupta da değişmemesi tedaviden etkilenmediğini göstermektedir.

Kemik yıkım belirteci olarak kullanılan serum CTx değerlendirildiğinde kalsitonin grubunda serum değerlerinde anlamlı bir değişim olmazken kalsitonin kullanmayan grupta anlamlı bir artış görüldü. İlerleyici yıkımın beklendiği çalışmamız kapsamındaki osteoporoz hastalarında kalsitonin alan grupta CTx değerinin artmaması kalsitoninin yıkım üzerinde etkili olduğunu düşündürülebilir. Ofluoglu ve ark. 6 ay süreyle kalsitonin uyguladığı 78 hastada plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmiştir(95). Srivastava ve ark. kalsitonin alan hastalarında serum NTx düşüşünü ikinci aydan itibaren görülmeye başladığını ve altıncı ayda en yüksek düşüş seviyesine ulaştıklarını göstermişlerdir. Bu nedenle serum NTx seviyesi erken dönemde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir(91). Bruyere spinal deformite indeksi ile idrar CTx ve serum osteokalsin düzeyleri arasında ilerleyici bir ilişki olduğunu ve bu nedenle idrar CTx 'in olası omurga deformitelerinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini önermiştir(96). Serum CTx, erkeklerde görülen idiopatik osteoporozun tedavi değerlendirilmesinde de kullanılabilir bir parametre olduğu bildirilmiştir(97).

Kemik siyaloproteini kemik matriks yapısının kollajen dışı proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Siyaloprotein sentezinin mineralize dokuda osteoblastlarda, osteositlerde ve osteoklastlarda sentezlendiği ve bu nedenle hem kemik yapımı hem de kemik yıkımında görev alan bir protein olduğu gösterilmiştir(109). Vucutta sınırlı bir alanda sentezlenmesi kemik metabolizmasını değerlendirmede özgün bir belirteç olarak kullanılabilirliği

bildirilmiştir. Störk, hormon replasman tedavisi alan 82 osteoporoz hastasında siyaloproteinini değişimlerini incelediği çalışmasında % 52 oranında düşme saptayarak siyaloproteinini niceliksel değerlendirmede kullanılabileceğini bildirmiştir(110). Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir(55). Bizim çalışmamızda da siyaloprotein seviyesinin kalsitonin tedavisi alan grupta düştüğü görüldü ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Siyaloproteindeki düşüşün sinovial sıvıda daha yüksek oranda olduğu görüldü. Bu düşüşün hangi mekanizmalarla oluştuğunu tanımlayacak daha geniş hasta grubunda klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Kalsitonin tedavisi ile serum ve sinovyal sıvı kalsitonin seviyesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde görüldü. Kalsitonin tedavisi alan grup 1 hastalarda birinci yıl sonunda serum ve sinovyal sıvı kalsitonin değerleri düşük bulundu. Yalnızca sinovyal sıvı değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu düşüş kalsitonin tedavisinin tiroid kalsitonin salınımı üzerine bir etkisi olabileceği ve sinovyal sıvı değerlerinin daha yüksek oranda etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yalnız kalsiyum ve D vitamini alan grup 2’de de düşüşün saptanması bu etkinin kalsiyum veya D vitaminine de bağlı veya ortak bir etki ile mi olduğu açık değildir. Osteoporozun kalsitonin yetmezliği nedeniyle geliştiği ve bu nedenle tedavide kalsitonin verilmesi önerilmektedir. Ancak osteoporozla kalsitonin seviyesi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Leggate, bazal kalsitonin seviyesi ile hastaların yıllık kemik yoğunluk değerlerini karşılaştırdığı çalışmasında arada bir ilişki bulamamıştır ve osteoporoz gelişiminin kalsitonin eksikliği ile ilişkili olmadığını savunmuştur(103). Serum kalsitonin seviyesi diyet ile de değişebilmektedir. Kalu ve ark. aç bıraktıkları sıçanlarda serum kalsitonin seviyesinin düştüğünü ve bu düşüşün serum kalsiyum seviyesi ile orantılı olduğunu bildirmişlerdir(104). Özellikle kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenmede kalsitonin seviyeleri diyet ile etkilenmektedir. Bu çalışmada da serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde kalsitonin alan ve almayan iki grupta da tedavi boyunca anlamlı değişiklikler olmaması ve normal düzeylerde seyretmesi kalsitonindeki düşmede daha çok dışarıdan ilaç olarak verilen kalsitoninin etken olabileceğini düşündürmektedir. Sinovyal sıvının bu değişimlerden daha yüksek oranda etkilenmektedir ve bu etkinin hangi yollarla olduğunu açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Osteoporozun önlenmesi, erken tanı konması, uygun tedavinin düzenlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaların takibi olmak üzere tüm aşamalarda bizlere önemli görevler düşmektedir. 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. Ek olarak sinovyal sıvıda ölçülebilir olması da hem teknik hem akademik olarak farklılık getirir kanaatindeyiz.

Bu çalışmada kalsitonin+kalsiyum+vitamin D₃(Grup 1) kullanan 15 hasta ile kalsiyum+vitamin D₃(Grup 2) kullanan 10 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 kalsitonin tedavisi alan grupta lomber vertebra KMY değerlerinde artış görülürken, kalsitonin almayan grupta artışın daha az oranda olduğu görüldü. Serum ve sinovyal sıvı NTx değerlerinin kalsitonin kullanan grupta artmadığı, kalsitonin almayan grupta ise arttığı belirlendi. Serum CTx değerlerinin kalsitonin kullanan grupta artmadığı, kalsitonin almayan grupta ise arttığı görüldü. Sinovyal sıvı kalsitonin seviyesinin kalsitonin alan grupta anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi. Sinovyal sıvı siyaloprotein kalsitonin alan grupta azaldığı belirlendi.
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. Tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde yıkımı önleyici ilaçlar yanında yapımı artırıcı ilaçlarında değerlendirilmesi ve araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. Aventis Pharma Türkiye, İstanbul 2002: 9-13.
2. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. South Med J. 2000 Jan;93(1):2-18
3. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et. al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int.1999;10(2):150-60.
4. Baron R.Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineralmetabolism. In: Favus MJ editor. Anatomy and ultrastructure of bone.Raven, NewYork, 1993;3-9.
5. Boskey AL, Posner AS. Bone structure, composition, and mineralization. Orthop Clin North Am. 1984 Oct;15(4):597-612.
6. Kaplan F.S., Osteoporozis, Pathophysiology and Prevention, Clinical Symposia, 1987; 39:1-32
7. Rossert J, de Crombrughe B.Type 1 collagen: structure, synthesis andregulation. In: Bilezikian JP, Raisz CG, Rodan GA editors. Principles in bonebiology. Academic, San Diego,2002; 189-220.
8. Robey PG . Bone matrix proteoglycans and glycoproteins. In: Bilezikian JP,Raize LG, Rodan GA, editors. Principles in bone biology. Academic, San Diego2002; 35:225-237
9. Delmas P.D., MD. Update on Diagnosis, Evaluation and Treatment ofOsteoporosis. The 1st Joint Meeting of The International Bone and MineralSociety and The European Calcified Tissue Society Day1, 2001 June 5.
10. Gruber R, Prietschmann P, Peterlik M. Introduction to Bone Development,Remodelling and Repair. In: Grampp S, editor. Radiology of Osteoporosis. 2ndrevised ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008 ; 1-25.
11. Çavuşoğlu H, Paratroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması In: Guyton C, Hall E, Tıbbi fizyoloji(10. Baskı) Nobel tıp kitapevi 2001: 901.
12. Manolagas S. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms andimplications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev2000; 21:11137.

13. Delmas PD, Anderson M. Launch of The Bone and Joint Decade 2000-2010. *Osteoporosis International* 2000; 11:95-97.
14. Fawcett, D.W.:A text book of histology (12 th edition).Chapman Hall, New York USA, 194-233, 1994
15. Junquera, C. L.,Carneiro,J., Kelley, R. O. : Basic histology (8 th edition),Appleton Lange, Stanford,Connecticut,USA, 132-151, 1995
16. Gascon Barre M. Vitamin D metabolism. In: Henderson JE, Goltzman D editors.The *Osteoporosis Primer* 1st ed. Cambridge Universty Pres, 2004;88-102.
17. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi.*Romatoloji Bulteni* 1993; 1:73-7.
18. Cooper C. Epidemiyology Public Health Impact of Osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*.1993;7;3 459-477
19. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment(OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 203-11.
20. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997; 7:390-406
21. Norman ME. Juvenil osteoporosis. An official publication of the American Society for Bone and Mineral Metabolism Research, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*.New York:Raven Press Ltd. 1993:245-8
22. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed).Osteoporoz. Ank.2001
23. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-323
24. Fox K M, Cummings S R, Nevitt M C, Black D M. İntertrochanteric and femoral neck fractures have different risk factors. *J. Bone Miner Res*. 1995,10: suppl 15, 170
25. Cooper C, Oneill T W, Silman A. The Epidemiology in Vertebral Fractures.*Bone* 1993; suppl 589-597
26. Van Der V, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome fractures. *Osteoporosis International* 2001;12:630-638.

27. Oztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Osteoporoz. Galenus yayınevi, İstanbul 1999, pp. 71-75.
28. Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Günes yayınevi, İstanbul 2005, pp. 103-124.
29. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J 2003;12(2):104-112.
30. Lunar News. Lunar Corporation , ABD
31. Kelley W N, Harris E D, Ruddy S, Sledge C B. Textbook of Rheumatology. 1993; vol.2: 1593-1609
32. Nevitt M C. Epidemiology of Osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of North America.1994; 20:535-561
33. Faulkner KG: Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(1): 81-99
34. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1994; 20:3, 535
35. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jhonson B, Laet C, Dawson A. The Burden of Osteoporotic Fracture, A method for setting Intervention Thresholds. Osteoporosis International 2001; 12: 417-427
36. Glen M B, Ignac F , FRCP: Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.1998; 6:27-2
37. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. European Congress on Osteoporosis. 1998, Berlin. Osteoporosis Int. 1999;9 supp 2
38. Jhon A Kanis :Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk .The Lancet vol 359 June 1 ,2002 :1929-1936
39. Lane J M. Pathologic fractures in metabolic bone disease. The Orthopedic Clinics of North America. 1990; 51-61, 143-150
40. 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
41. 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
42. Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass,Quality and Architecture. Osteoporosis Int. 1999 suppl 2:24-28

43. Miller PD, Zapalovski C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson JE, Goltzman D editors. The Osteoporosis Primer 1st ed. Cambridge University Press, 2004; 262-277.
44. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994, Geneva: World Health Organization.
45. Mirsky Eric C, Einhorn Thomas A. Bone densitometry in orthopedic Surgery. The Journal OF Bone And Joint Practise 1998; 80:1687-1698.
46. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. Public Health Nutr 2004; 7(IA): 227-43
47. Ben Sedrine W., Broers P, Devogelaer JP, Depresseux G, Kaufman JM et. al. Interest of a Prescreening Questionnaire to Reduce the Cost of Bone Densitometry. Osteoporosis International 2002;13:434-442.
48. Kanis JA, Gluer CC. An Update on The Diagnosis And Assessment of Osteoporosis with Densitometry. Osteoporosis International 2000; 11: 192-202
49. Akkurt A. Osteoporotik kırığı olan hastalarda osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006
50. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. Eur Radiol 1997;7(2):20-31.
51. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. JAMA 2002;288 (15):1889-1897.
52. Tüzün S. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999, pp. 41-50.
53. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167:1-34.
54. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001;15(3): 385-400.
55. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. Türk Klinik Biyokimya Derg 2005; 3(2): 73-83
56. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. J Br Menopause Soc 2003; 9: 10-5.
57. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; Osteoporos Int 2000; Suppl. 6: S2-17.

58. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen crosslinked N-telopeptides in urine. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 1251-1258.
59. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
60. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.
61. Eyre D. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-170.
62. 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.
63. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
64. Aubin JE, Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11: 905-913.
65. 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.
66. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca^{+2} and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 93: 37-49.
67. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics*, 1998; 53: 22-40.
68. Ataoğlu M.B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik yıkım ürünleri ve kemi mineral yoğunluğu ölçümünün karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi* Ankara: Gazi Üniversitesi 2009.
69. Stevensen JC, Marsh MS. *An Atlas Of Osteoporosis*. 3rd ed. Informa Healthcare, London, UK; 2007.

70. 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.
71. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et. al. A randomised trias of nasal spray salmon calcitonin in postmenauposal women Edith established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109: 267-276.
72. Atik OS. Osteoporoz. 1.baskı. Meteksan AŞ. Ankara; 1998
73. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007;61:324-328.
74. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-3076.
75. Soran N. Postmenopozal Osteoporozda oksidatif stres, kemik mineral yoğunluğu, kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve yaşam kalitesi: Uzmanlık Tezi Şanlıurfa; Harran Üniversitesi 2009
76. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochemistry*. 30: 4160-4164, 1991.
77. Kanterawicz E, Yanez A, Perez PA, Codony I, Del RL, Diez PA. Assosiation between colles fracture and low bone mass: Age based differences in postmenauposal women *Osteoporosis International* 2002;13: 824-828.
78. Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. Osteopenic Bone Diseases. *Arthritis and Allied Conditions*. 14th Edition vol 2 p:2449-2496
79. Kayaalp O. kalsiyotropik ilaçlar In: Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. (8. Baskı) Hacettepe Taş, Ankara. II. Cilt: 1350-1351
80. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması; In: Kutsal Y.G. (Ed) *Osteoporoz*. Günes yayınevi, İstanbul 2005; 1-7.
81. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
82. O'Neill TW, Roy DK. The epidemiology and scale of the problem. *Hosp Med* 2003; 64:517-520.

83. Merly SL. Metabolic bone diseases. In: Kelley WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds), *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1997, pp 1563-1581
84. Brown JP, Josse RG. Clinical practise guidilines for diagnosis and management of osteoporosis society of Canada. *Osteoporosis Update* 2003;7:1-19.
85. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2006; 2: 19-24.
86. Delmas PD, Eastel R, Garnero P, Seibel MJ, Stephan J. The use of biochemical of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis International* 2000;6:2-17.
87. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos. Int.* 2000; 6:66-76.
88. Yaguchi T, Gorla I, Zhang G, Chaki O, Nakayama M. Differences in bone resorption after normal or low bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:395-399.
89. Colpan L, Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ. The effect of calcitonin on biochemical markers and zinc excretion in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2005 Jul 16;51(3):246-53.
90. Kaskani E, Lyritis GP, Kosmidis C, Galanos A, Andypas G, Chorianopoulos Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1alpha(OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2005 Jun;24(3):232-8. Epub 2005 Jan 13.
91. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTx)(NTx) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec;75(6):477-81. Epub 2004 Sep 16.
92. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2002 Mar;17(3):521-7.
93. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Pødenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Apr;30(4):435-42

94. Karsdal MA, Byrjalsen I, Azria M, Arnold M, Choi L, Riis BJ, Christiansen C. Influence of food intake on the bioavailability and efficacy of oral calcitonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;67(4):413-20
95. Ofluoglu D, Karadag-Saygi E, Canbulat C, Gunduz OH, Kul-Panza E, Akyuz G. Early effect of nasal salmon calcitonin on the bone marker Crosslaps. *Rheumatol Int*. 2006 Feb;26(4):288-91. Epub 2005 May 5.
96. Bruyere O, Collette J, Delmas P, Rouillon A, Roux C, Seidel L. Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas*. 2003 Apr 25;44(4):259-65.
97. Hejdova M., Palicka V., Kucera Z., Vlcek J. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharmacy World & Science*, 2005; 27(3): 149-153
98. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, Chesnut C, Genant HK et al. Calcitonin-Salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three years interim results of the PROOF study. *J Bone Miner Res* 1997;12:149
99. Arlot M.E., Sornay-Randu E, Garnero P, Vey Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in Women: the OLEFY cohort. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 683-690
100. Christiansen C, Lindsay R. Estrogens, bone loss and preservation. *Osteoporosis International*. 1990;1:7-12.
101. Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporos. Int*. 1995;5:218-227.
102. Leggate J, Farish E, Fletcher CD, McIntosh W, Hart DM, Sommerville JM. Calcitonin and postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Jan;20(1):85-92.
103. Kalu DN, Cockerham R, Yu BP, Roos BA. Lifelong dietary modulation of calcitonin levels in rats. *Endocrinology*. 1983 Dec;113(6):2010-6.
104. 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.

105. Sodeman and Sodeman: Pathologic Physiology. S.423-33, Saunders Kitapevi, 1974
106. 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.
107. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3112-3117.
108. Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, Vlcek J, Cejkova M, Hala T, Pavelka K, Koblihova H. Self-reported compliance with osteoporosis medication-qualitative aspects and correlates. *Maturitas*. 2008 Jul-Aug;60(3-4):223-9. Epub 2008 Sep 6.
109. 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.
110. 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.
111. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(11):1645-52. Epub 2006 Jul 22.
112. Odvina C, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005
113. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-329
114. Reginster, J. Y., Denis, D., Albert, A., Deroisy, R., Lecart, M. P., Fontaine, M. A., Lambelin, P., and Franchimont, P. 1-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*. 1481-1483; 1987

115. Overgaard, K., Hansen, M. A., Jensen, S. B., and Christiansen, C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 305:556–561; 1992
116. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS (1989) Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 30:435–442
117. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C (1992) Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 305:556–561
118. C. H. Chesnut III & M. Azria & S. Silverman & M. Engelhardt & M. Olson & L. Mindeholm. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int* (2008) 19:479–491
119. Chesnut, C. H. III, Silverman, S., Andriano, K., Genant, H., Gimona, A., Harris, S., Kiel, D., LeBoff, M., Maricic, M., Miller, P., Moniz, C., Peacock, M., Richardson, P., Watts, N., Baylink, D., for the PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 109:267–276; 2000
120. Chesnut CH III, Majumdar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: Results from the QUEST study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1548–1561.
121. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529–539