

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ferda ERDOĞAN

70616

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
KALSİTONİN TEDAVİSİNİN SERUM OSTEOKALSİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ferda ERDOĞAN

(UZMANLIK TEZİ)
Dr. Remzi ÇEVİK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

70616

DIYARBAKIR - 1998

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	52
BULGULAR	54
TARTIŞMA	61
ÖZET	65
KAYNAKLAR	67

ÖNSÖZ

Osteoporoz, günümüzde tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır. Özellikle ortalama yaşam süresinin uzaması ve modern yaşam tarzı bu hastalığın görülme oranını arttırmaktadır.

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinin yönlendirilmesi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon dalında çalışan doktorların önemli bir uğraşı alanını oluşturmaktadır. Özellikle tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından çeşitli laboratuvar parametreleri üzerinde çalışılmaktadır. Osteokalsinin kemiğe özgül bir marker gibi gözükmesi, bu konudaki çalışmaları arttırmakta ve hız kazandırmaktadır. Ben bu çalışmamda, kalsitonin kullanan postmenapozal osteoporozlu hastalarda serum osteokalsin düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri ve bu markerin tedavinin yönlendirilmesinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladım.

Bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan ve yol gösteren; tüm uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan ve her zaman desteğini gördüğüm, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ferda ERDOĞAN'a, çok değerli katkılarından dolayı hocam Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Remzi ÇEVİK

Diyarbakır – 1998

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz ve osteoporoza bağlı olarak artan kırık insidansı yaşıllarda ve özellikle kadınlarda önemli bir sağlık problemidir. Kronik ağrı , iş gücü kaybı ve önemli psiko-sosyal sorunlara neden olduğundan tedavi yaklaşımları büyük önem kazanmaktadır. Günümüzde osteoporoz tedavisinde pek çok yöntem geliştirilmiş olup birçok yöntem de deneme aşamasındadır.

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve sedanter karakterli modern yaşam tarzı osteoporozun insidansını arttırmakta ve önemli bir klinik antite olarak karşımıza çıkarmaktadır. Osteoporozun bu denli önemli bir hastalık olması, hem hastalıktan korunma ve hem de tedavisinde çok yönlü çalışmaları gerektirmektedir.

Kalsitonin postmenapozal osteoporozun tedavisinde geniş olarak kullanılmaktadır. Hormon replasman tedavisi, mevcut en iyi tedavi olduğu halde, uzun süreli kullanımda yan etkilerinin ortaya çıkması, kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle kalsitonin alternatif bir tedavi modalitesi olarak postmenapozal osteoporozda yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Osteoporozun tedavisinde doğru seçimin yapılması kadar, tedavi etkinliğinin izlenmesi de büyük önem taşır. Osteoporozun tanı ve izleme yöntemlerinden biri, son yıllarda önem kazanmış olan "serum osteokalsin" tayinidir. Bu proteinin, kemik remodellingi sürecinin kemik formasyonu aşamasında rol aldığı bilinmektedir.

Kalsitonin tedavisi alan postmenapozal osteoporozlu hastalarda; serum osteokalsin düzeylerinin, tedavi yaklaşımının doğru seçilmesinde diyagnostik bir parametre olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır.

Biz bu çalışmamızda postmenapozal osteoporozlu hastalarda kalsitonin tedavisi sonucunda serum osteokalsin ve diğer bazı parametrelerde meydana gelen değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KEMİĞİN NORMAL YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Kemik, vücuda destek veren, ağırlığı taşıyan, vital organları koruyan kasların yapışmasıyla hareketi sağlayan bir dokudur. Aynı zamanda kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum gibi iyonlar için de iyi bir depo görevi yapar.

Kemik organik ve inorganik bileşiklerden meydana gelmiş bir bağ dokusudur. Organik bölüm kemiğin %30'unu oluştururken; kollajen ve kollajen dışı proteinlerin oluşturduğu matriks ve kemik hücreleri bu bölümün parçalarıdır. Organik bölümün %98'ini matriks %2'sini hücreler oluşturur. Bu hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Matriksin %95'ini tendon ve derinin de major yapısal proteini olan Tip-I kollajen oluşturur. Kemiğin inorganik bölümü ise bütün kemik dokusunun %70'ini oluşturur ve büyük çoğunluğunu kalsiyum hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalleri oluşturur(1-3).

Kemiğin ana görevi;

1. Bütün vücut için bir iskelet oluşturmak
2. Beyin ve spinal kanal gibi hassas yapıları korumak
3. Kaslara bir yapışma yeri sağlayarak kaldıraç görevi yapmak
4. Başta kalsiyum olmak üzere birçok mineral için depo görevi yapmak
5. Kan hücrelerinin üretildiği ortamı sağlamaktır (4).

Kemik kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendisini tamamen yenileyebilen, metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Fetal hayattan başlayarak iskelette tam bir matürasyon sağlanıncaya kadar kemik doku devamlı bir büyüme gösterir. Embriyoda kemiklerin çoğu kıkırdaktan oluşmuştur. Kemik yapımı embriyonik hayatın 2.-3. ayında başlar. Bu dönemde kemik yapımından sorumlu osteoblastlar oldukça aktifleşirler (5).

Bütün iskeleti oluşturan kemikler iki sisteme ayrılır. Bunlar; aksiyal ve apendiküler iskelet sistemidir. Aksiyal iskelet sistemini kafatası kemikleri, vertebralar, kotlar ve sternum oluşturur. Apendiküler sistemi ise; ekstremiteler, skapula, klavikula ve pelvis oluşturur.

Kemik yapım ve yıkım olayı hayat boyunca devam eder. İskelet dokusunun büyüme sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyüme metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Maturasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan değişik mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda rezorpsiyon (yıkım) ve formasyon (yapım) olayları dengeli bir biçimde devam eder ki, buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denilir.

Kemik rezorpsiyonu matriks yıkımı ve minerallerin çözülmesidir. Formasyon ise matriksin yeniden sentezi ve mineralizasyonudur. Buna "Coupling" olayı denir. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan, osteoblastlar ise formasyonundan sorumludur. Her iki olay da denge halindedir. Her zaman rezorpsiyonun formasyon ile takip edilmesi esastır. En sık karşılaşılan metabolik kemik hastalıklarından biri olan osteoporozda bu denge bozulmuştur. Osteoporoz değişik nedenlerle

kemik yoğunluğunun azaldığı, buna bağlı olarak da kemikte kırık riskinin arttığı en sık rastlanılan metabolik bir kemik hastalığıdır.

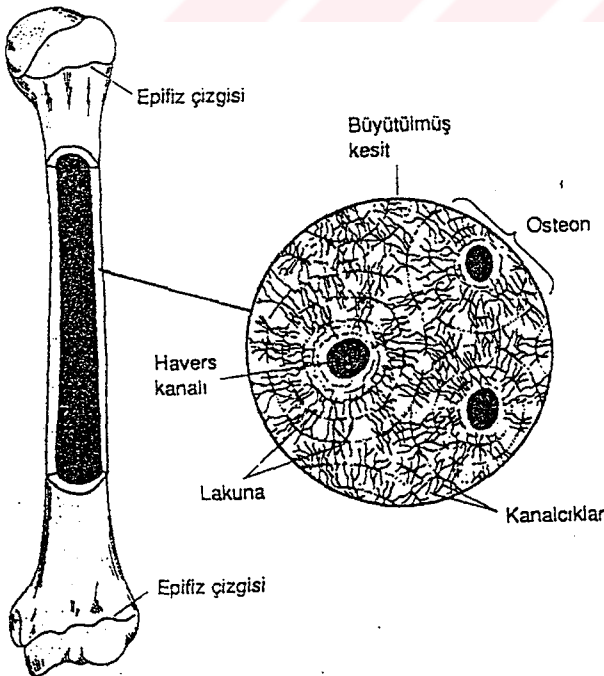
Kemik ağırlığının 2/3'ü mineral, geri kalan kısmı ise kollajen matrikstir. Az miktardaki organik komponentleri ise proteoglikan, lipid, kollajen olmayan proteinler ve gama-karboksiglutamiasit kapsayan proteinler oluşturur. Kemik doku mikroskobik olarak da kompakt veya kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere iki kısma ayrılabilir(2).

Uzun kemiklerin dış yüzeyleri (korteks) kompakt kemikle kaplıdır. Korteks ekseriya uzun kemiklerin diafizlerinin orta kısmında en kalındır. İç kısmı ise kemiğe maksimum güç sağlamak için trabeküler kemik, yağ ve kemik iliğinden oluşmuştur. Her kemik için trabeküler/kompakt kemik oranı değişiktir. En iç kısımdaki kemik iliği nedeniyle kemik ve hematopoetik sistemin ana hücreleri yakın temas halindedir. Çocuklarda kemik iliği kırmızıdır. Yetişkinlerde ise ilik kemik uçlarında yerleşmiş ve sarı renkli yağlı ilik görünümündedir. Tipik bir uzun kemik orta kısmında diafiz, uçlarda metafiz ve epifizden oluşur. Bu kemikler intramembranöz kemik formasyonundan çok endokondral ossifikasyonla büyürler. Kemikleşme merkezleri santralden periferik doğru ilerler. Epifizlerde sekonder kemikleşme odakları vardır. Büyüme devam ettiği sürece bu kemikleşme merkezleri arasında kıkırdaktan oluşan büyüme plakları vardır(6).

Yassı kemikler ise dış kısımlarında kompakt kemik bulundurmalarına rağmen trabeküler kemik yapısındadırlar. Kompakt kemik uzun kemiklerin shaftında, diğer kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kompakt kemikte lameller oldukça sıkı bir biçimde boşluk miktarı çok az olacak şekilde, trabeküler kemikte ise kemik lamelleri çok daha aralıklı ve boşluklu olarak düzenlenmiştir. Aksiyal iskelet sisteminde trabeküler; appendiküler iskelet sisteminde ise kompakt kemik yapısı hakimdir.

Kompakt kemik tüm iskelet kitlesinin %80'ini oluşturur. Bu yapı kemiğe sertlik kazandırır. Küçük bir santral kanal etrafında konsantrik lameller şeklinde yerleşerek haversian sistem veya osteon denilen yapıyı yaparlar. Haversian sistemler uzun kemik boyunca paralel uzanırlar ve tüm yapı kanalcıklar aracılığıyla birbiriyle ilişkilidirler (Şekil-1).

Trabeküler kemik ise tüm kemik kitlesinin %20'sini oluşturur. Sünger görünümündedir. Kompakt kemiğe güç ve elastisite sağlar. Vertebral korpusun büyük kısmı, uzun kemiklerin epifiz ve metafizleri trabeküler kemik yapısındadır. Trabekülalar oldukça geniş bir yüzeye sahiptir ve metabolik olarak kemiğin en aktif kısmıdır. Yüksek metabolik hızdan



Şekil-1: Kemiğin Yapısı (9)

dolayı, kemik metabolizma bozukluklarına bağlı kırıklar, en fazla trabeküler kemikten zengin olan vertebralar ve distal radiusta görülür. Büyüme, osteid tabaka ile örtülmüş olan yüzeyde oluşur. Yüzeyleri üzerindeki Howship laküna denilen boşluklarda osteoklastlar bulunur ve bu hücreler vasküler stroma ile devamlı temas halindedir(7). Kemikler eklem yüzeyleri dışında, dış yüzeyleri periost adı verilen bir membran ile kaplıdır. Periosteumdaki kan ve lenf damarları kemik dokunun beslenmesinde önemli rol oynar. Kemiğin ilik boşluklarını döşeyen ince membrana endosteum denir. Her iki membran da kemik dokunun büyümesi ve tamirinde rol alan hücrelerini içermektedir.

Kemik sellülerdir, iyi damarlanmıştır. İnsanda total kemik kan akımı dakikada 200-400 ml olarak hesaplanmıştır. Yaşam boyunca iskeletteki mineraller aktif olarak dönüşüme uğrar ve bu kemik sürekli olarak rezorbe olur ve yeniden oluşur. Kemiklerdeki kalsiyumun infantlarda %100'ü , erişkinde %18'i bir yılda turnover girer. Bu kemik yapımı ve yıkımı üç tip major kemik hücresine bağlıdır: osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir (7,8)

KEMİK HÜCRELERİ:

Kemik dokusunun esas hücreleri osteoblast ve osteoklastlar mineralize olmuş kemik matriksteki lakünaların içerisinde bulunurlar. Diğer hücreler ise osteositler, makrofajlar, kemik dokunun öncül hücreleri ve hematopoetik serinin esas hücreleridir.

Osteoblastlar:Kemik iliği ve endosteal tabakadaki prekürsör hücrelerden oluşurlar. Kemik formasyonunu sağlayan, kemik matriksini sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Kemik yüzeyinde kümeler halinde bulunan bu hücreler metabolik olarak çok aktiftirler. Osteoblastlar önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Ekstrasellüler matriks için kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalin fosfatı sentezlerler.

Osteoblastlar kemiğin matrix komponentinin sentezinde aktif olarak rol alırlar ve olasılıkla ekstrasellüler sıvılar ile kemik yüzeyleri arasında mineral hareketini kolaylaştırırlar. Osteoblast kaynaklı Ca^{+} ve P^{+} birikimi, kemik yapımında çok önemli olan kollajen mineralizasyonunda rol oynamaktadır. Kemik yapım olayında, osteoblastlar oluşturdukları kemik matriks içinde derece derece örtülmeye başlarlar. Osteoblastlar stromal hücrelerden köken alır, kemiğin iç yüzeyinde tek sıra küboidal hücreler olarak uzanırlar. Kemik formasyonunda en önemli olay periostal ve endosteal yüzeye bitişik kemik iliğinde bulunan osteoblastların mezenseyal ön hücrelerinin çoğalması ve değişimlerinin düzenlenmesidir. Bu olayda lokal ve sistemik faktörlerin etkisi vardır. Paratroid hormon osteoblastlar üzerine küçük dozlarda direkt etkiyle çoğalmayı sağlar (10-12).

Kalsitriol etki ettiği hücrelerde proliferasyonu inhibe eder. Fakat çok küçük dozda D-vitamini hücrenin differansiyasyon durumuna bağlı olmak koşuluyla osteoblastların çoğalmasını sağlar. Kemik matrixte bulunan insüline benzer büyüme faktörleri (IGF I ve II) platelet kökenli büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü (EDGF) , TGF- β (Transforming growth factor) gibi büyüme faktörleri osteoblast proliferasyonunu uyarırlar(1,13).

Osteoblastlar kemik matrixin esas yapısı olan Tip-I kollajen ile birlikte prostoglandinE₂ (PGE₂), kemikle ilgili kollajen olmayan proteinler, büyüme faktörleri ve diğerlerini sentezlerler.

PTH, vitamin-D, PGE₂, glükokortikoidler ve östrojen için reseptörler içerirler. Ancak kalsitonin için reseptör bulunmadığı gösterilmiştir(14).

Osteoblastlar, geniş golgi cisimcikleri , çok miktardaki endoplazmik retikulumları ile sekresyon yapan hücre görünümündedirler. Mitokondrilerinde mineral depolanmış küçük granülleri aracılığıyla, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düzenlerler. Mikrotübüler sistemleri sıvı ve elektrolit değişiminde rol oynar. Mineralizasyondan sonra bazı osteoblastlar kemik yüzeyinde kalır dinlenen (resting) osteoblast veya bone-lining cell olarak adlandırılan hücelere veya osteosite dönüşür. Osteoblastlar kemiğin enine büyümesini sağlarlar ve bu etkilerini periost seviyesinde oluştururlar (Şekil-2).

Osteoklastlar:Mineralize olmuş kemikte rezorpsiyonu sağlayan hücrelerdir. Çok çekirdekli dev hücreler olup monosit yoluyla hematopoetik stem cell'den köken alırlar. Endosteal kemik yüzeylerinde ve haversian kanallarında genellikle tek tek bulunurlar. Kemik yüzeylerine yapışırlar; hidrojen iyonları ve lizozomal enzimleri salgılayarak mineralize olmuş kemiği yıkarlar. Matrix çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir. Mineraller serbestleşince osteoklastlar tarafından extrasellüler sıvıya ve kana taşınırlar(15).

Osteoklastlar tek nükleuslu hücrelerin birleşmesinden meydana gelirler. Pluripotent hematopoetik seri ana hücreleri osteoklastların da ana hücreleridir. Erken devrede monosit ve makrofajlar da aynı ana hücreden gelişmektedirler.

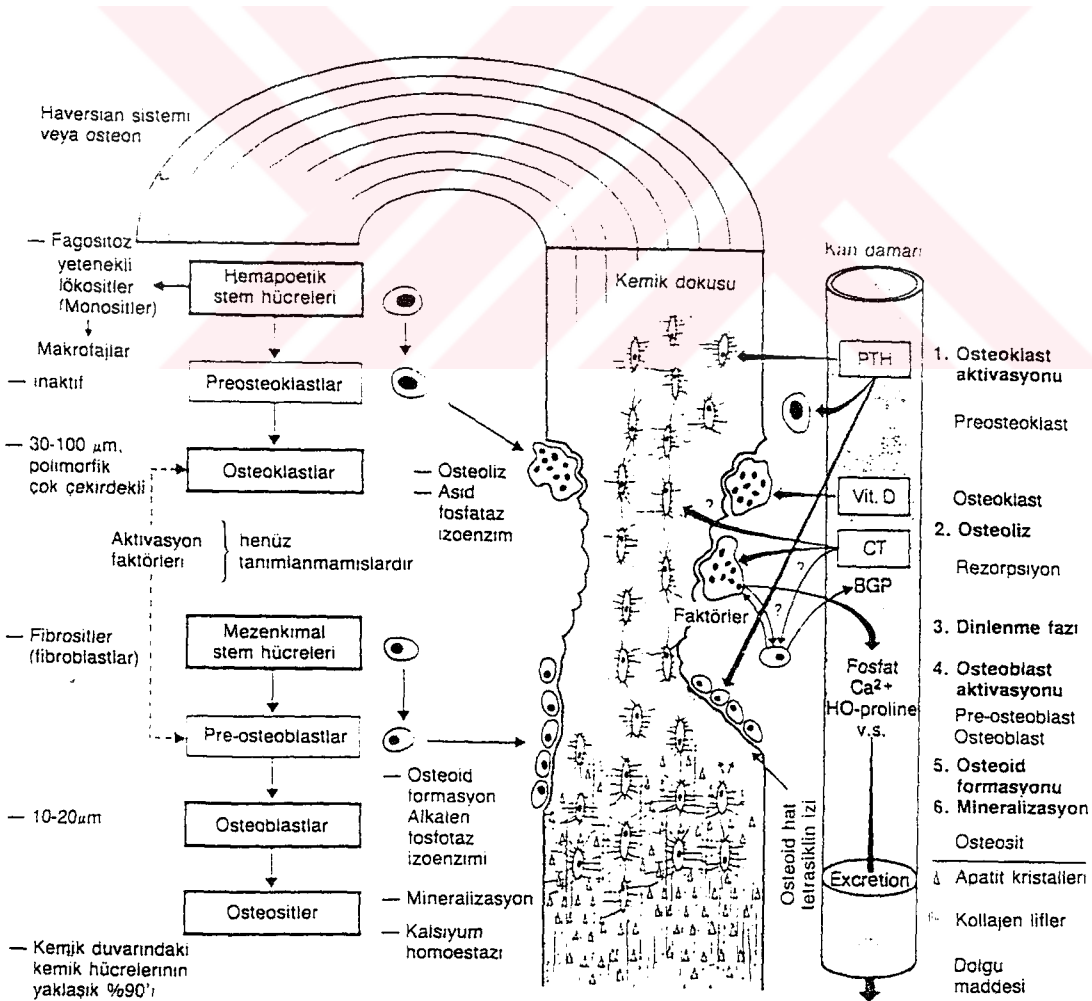
Osteoklast hücre serisi kemik iliği ana hücrelerinden köken almakla beraber immunolojik, histokimyasal ve fonksiyonel özellikleri makrofajlarınkinden farklıdır. Makrofajlar ve monositler ancak ölü kemiğin yıkımından sorumlu olabilirler. Kemik dokuda laküna yapmazlar ve kalsitonin reseptörleri yoktur. Kalsitonin reseptörleri, osteoklast differansiyasyonunun en iyi göstergesidir ve differansiyasyon evreleri sırasında kazanılır. Differansiyasyonda PTH, PGE₂ ve kalsitriolün etkileri yanısıra son yıllarda interleukin-3 (IL-3)'ün aktivasyonunun da önemli olduğu gösterilmiştir. Osteoklastlar nükleer östrojen reseptörleri de içerirler.

Osteoklastlar, kalsifiye kemik yüzeyi ile temas halinde veya rezorbe ettiği kemiğin bulunduğu Howship laküna denilen boşluklarda bulunurlar. Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) sentezlerler. TRAP osteoklastın karakteristik enzimatik belirleyicisi (marker)dir. Çok miktarda vaküol ve veziküllere sahiptir.

Lizozomal enzimler; osteoklastlar tarafından aktif olarak sentez edilirler ve endoplazmik retikulumda, golgi cisimciğinde ve transport veziküllerinde bulunurlar. Bu lizozomal enzimler extrasellüler kemik rezorpsiyon bölgesine sekrete edilirler ve burada yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Bu enzimlerin başlıcaları; kollajenaz, asit hidrolaz ve nötral peptidazlardır. Kollajenazın asıl rolü, yüzey proteinini açığa çıkarıp osteoklastın rezorpsiyon bölgesine yapışmasını sağlamaktır. Rezorpsiyon olayını nasıl başlattıkları halen kesin olarak bilinmemektedir. Muhtemelen kemikteki mikrofraktürlerin ve osteoblastlardan salgılanan bir faktörün (growth faktör) varlığı söz konusu olabilir. Osteoklast aktivitesini düzenleyen faktörlerin üzerinde en çok çalışılan kalsitonindir. Kemik dokudaki sitokinler, direkt olarak osteoblastlar yoluyla osteoklast aktivitesinin düzenlenmesinde etkilidir. Sistemik hormonlardan paratroid hormonu ve 1,25 dihidroksi vit.D kemik

rezorpsiyonu için osteoklastı aktive ederken, kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Fizyolojik kemik rezorpsiyonu ve normal kemik remodellinginin başlatılmasında lokal hormonların rolünün sistemik hormonlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir. A vitamini, osteoklast üzerine direkt stimulan etkisinin olduğu kesin bilinen tek faktördür. Ortamdaki kalsiyum osteoklast fonksiyonunu direkt olarak etkileyebilir. Endotel hücreleri ile osteoklastlar yakın komşuluktadırlar. Transforming growth factor- α_1 , prostoglandinler, lökotrienler ve troid hormonlarının osteoklastik aktiviteyi stimüle ettiği invivo ve invitro çalışmalarla gösterilmesine rağmen fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonundaki kesin rolleri halen araştırılmaktadır. Endotelin, nitrik oksit, reaktif oksijen derivelere osteoklast fonksiyonun düzenleyicisi olabilirler(16).

Osteositler : Kemik formasyonu süresince yeni doku depolanırken bu yüzey üzerindeki osteoblastların bir kısmı daha az sekresyon yapmaya başlarlar ve ilerleyen dokunun gerisinde kalırlar. Daha sonra da bu doku içinde görülmeye başlarlar. Osteoblastlar, mineralize matrix içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişir ve osteosit adını alır. Protein sentez aktivitesi belirgin olarak azalır ve hücreler multipl protoplazmik uzantılar geliştirir. Bu uzantılar kemik dokusundaki lakünalar boyunca osteon içindeki diğer osteositlerin uzantıları ve yüzey osteoblastlarının uzantıları ile bağlantılar oluşturur.



Şekil-2. Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde kemik hücrelerinin orijini ve fonksiyonları (17)

Osteositlerin fizyolojik önemi tam bilinmemekle birlikte içeri ve dışarı translokasyonuna müsaade eden bir sınıtım görevi yaptığına inanılmaktadır. Osteositler sadece kemik dokuda yer işgal eden bir eleman olarak düşünülürken, 1970'li yılların sonlarına doğru osteolitik osteolizis kavramı ortaya atılmıştır(18). Ancak bu olayı gerçekleştirebilecek enzim aktivitelerinin osteosit içinde varlıkları tam olarak gösterilememiştir. Gerçekte osteositte osteolizis süresince morfolojik değişiklikler olmaktadır. Osteositler PTH ve $1,25(OH)_2 D_3$ 'e cevap verebilmektedir (19). Osteositlerin protein sentezleme aktiviteleri yoktur. Osteonal yeniden yapılanma için en önemli uyarı kemiğin harabiyetidir. Bu tip bir harabiyet genellikle fizik strese maruz kalan kemikte ortaya çıkar. Bu bölgenin tamiri için osteoklastların buraya göçü ve bir rezorpsiyon alanı oluşturmaları gerekir. Osteoklastların osteoblastlar tarafından aktive edildiği de bilinmektedir. Osteositler bu hücrelerle devamlı temasta olduklarından ve harabiyette ilk etkilenen hücreler olabileceklerinden belki de osteoblastı uyatarak rezorpsiyon için tetiği ilk çeken hücreler olabilirler. Bu son yıllarda en çok taraftar toplayan görüş olmasına rağmen bunu ispatlayabilecek direkt bilgi halen mevcut değildir(6,20,21).

KEMİĞİN BİYOKİMYASI

Kemik organik ve inorganik bileşiklerden meydana gelen mineralize olmuş konnektif bir dokudur. Hücresel elemanların yanısıra organik bir matriks ve mineralizasyona sahiptir. Kemiğin mineral kısmı kemiğe sertlik ve güç verirken, organik matriks kemik üzerine etkili olan çekici ve döndürücü güçlere karşı dayanıklılık sağlar.

Organik Matriks:

Kemiğin %25'ten daha fazlası organik matriks ve organik matriksin %90'ı kollajendir. Organik matriksi yapan diğer elemanlar; hücreler, proteoglikanlar, lipidler ve diğer proteinlerdir.

Kollajen: Osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Kemikteki kollajen deri ve tendondaki gibi tip-I kollajendir. Kemikteki tip-I kollajen galaktozil-hidroksi-lizin kapsarken, derideki tip-I kollajen glukozil-galaktozil-hidroksi-lizin kapsar. Tip-I kollajen üç polipeptit zincirinden oluşur (iki α_1 ve bir α_2). Herbir α zinciri spesifik bir genle ilgilidir. Tekrarlayan trimerlerde her zincirin peptit dizilişi X-Y glisinden meydana gelir. X ve Y sıklıkla hidroksiprolin veya hidroksiglisindir. Hidroksiprolin hidrojen bağlarının iç yapısındaki heliksi stabilize eder.

Osteoblastlar tarafından önce protokollajen molekülü olarak sentezlenir. Moleküldeki prolin ve lizinin hidroksilasyonundan sonra α zincirler üçlü heliks yapıya dönüşüp glikolize olurlar. Bu molekül prokollajendir. Hücreden salgılandıktan sonra N ve C terminallerindeki peptitlerini kaybederek tropokollajene dönüşür. Tropokollajen molekülüleri çapraz bağlarla bağlanarak kollajen lifler yapar. Yeni oluşan kemikte düzenli bir şekilde yerleşirler. Bu yapı fizyolojik koşullar altında son derece dayanıklıdır. Sadece kemik dokuda mineralize olma özelliğindedir(22). Kemik içinde kollajenin yıkımı için kollajenazlar, proteazlar ve demineralizasyon gereklidir. Kollajen yıkımı ile ortaya çıkan aminoasitler hidroksiprolin ve hidroksilizindir. Bunların idrarla atılım miktarları kemik dönüşüm hızının iyi bir göstergesidir(23).

Non-kollajen Proteinler: Kemiğin major non-kollajen proteinleri; proteoglikanlar, gama-karboksi glutamik asit (Gla) içeren proteinler, glikoproteinler, fosfoproteinler, osteonektin, ve plazma proteinleridir. Bunlar normal kemik remodellingi için esansiyel rol oynarlar(24,25).

Proteoglikanlar:

Tüm non-kollajen proteinlerin %10'unu teşkil eder. Mineralize matrikste bulunur. Kemikte iki proteoglikan tanımlanmıştır. 1)Proteoglikan-I(PG-I). Buna artık "biglikan" da denmektedir. 2)Proteoglikan-II(PG-II). Buna kollajen lifleri dekore ettiği düşünülürken "dekorin" de denmektedir(26). Proteoglikanların henüz hiçbirinin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir; fakat in vitro ve in vivo birçok çalışma proteoglikanların kollajen liflerle yakın ilişki içinde bulundukları ve hem liflerin büyüme hızına, hem de kollajen liflerin çapına etki ettiklerini göstermiştir. Kollajen çatının kurulmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Glikoproteinler:

Fonksiyonları çok iyi bilinmeyen glikoproteinler; kollajen olmayan matriksin %8'ini oluştururlar. İnsan kemiğinin glikoproteinleri; osteonektin, kemik sialoproteini (BSP), osteopontin, asidik glikoproteinler ve kemik büyüme faktörleri (kemik morfogenetik proteini-BMP ve insülin benzeri büyüme faktörü-IGF) sayılabilir. Osteopontinin (BSP-I) kemik metabolizmasındaki rolü mineralize matrikse hücre yapışmasıyla ilgilidir. Kemik sialoproteini (BSP) de hücre yapıştırma aktivitesine sahiptir. Kemiğe spesifik asidik glikoprotein (BAG-75) rolü ise bilinmemektedir.

Sialoproteinler(BSP): Önceleri sialoprotein I ve II olarak adlandırılan osteopontin ve kemik sialoproteini (BSP); hücre adezyon molekülleridir. Sialoproteinler hidroksiapatite sıkıca bağlanırlar. Her iki protein in vitro olarak farklı davranırlar. İn vivo da muhtemelen farklı fonksiyonları vardır. BSP'nin sentezi 1,25 dihidroksi kolekalsiferol tarafından inhibe edilir. Buna karşılık osteoblast kültürüne eklenen deksametazon ile stimüle olur. 1,25 dihidroksi D₂ ise osteopontin sentezini uyarır.

Osteonektin, osteopontin, kemik sialoproteini ve kemiğin diğer birçok glikoproteini; kollajene, proteoglikanlara ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, düzenli bir supramoleküler kompleks yaparlar. Bu glikokonjugatlar ekstrasellüler matriksin yapısını korur ve buradaki hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesine yardım ederler.

Alkalen Fosfataz(ALP):

Organik matriksin bir komponenti, osteoblastların karakteristik bir ürünüdür. Bu glikoprotein primer olarak plazma membranında bulunur ve bir taşıyıcı ya da sinyal aktarıcı fonksiyonu üstlenir. Kemik yapımı boyunca yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Dokuya spesifik olan ve aynı genler tarafından kodlanan üç izoenzimi vardır. Plasental, intestinal ve nonspesifik. Nonspesifik ALP kemikte, karaciğerde ve böbrekte yüksek konsantrasyondadır. Aynı gen tarafından kodlanmalarına rağmen, nonspesifik formlar sentezlendiği dokuya bağlı yapısal farklılıklar gösterir. Karaciğer ve kemik dokuya spesifik olanlar bu nedenle gel elektroforezle ayrılabilirler.

Alkalen fosfataz hücre zarına fosfatidil inositol bağı ile bağlıdır. Alkalen fosfatazin osteoblastlardan başka genç osteositlerde, kemik iliğindeki osteoblast öncül hücrelerinde de sentezlendiği gösterilmiştir. Bioaktivitesi aktif vitamin-D ve tiroid hormonları tarafından artırılır.

Glukokortikoidler ve PTH'nın ise inhibe edici etkileri vardır. ALP aktivitesi biomineralizasyonda önemlidir. ALP; matriks içinde hücreden köken alan küçük veziküllerde bulunur. Bunlar hidroksiapatit presipitasyonunun başlangıç yerleridir. Matriks vezikülleri içinde kalsiyum artarken ALP aktivitesinin azaldığı görülür. ALP'nin hidroksiapatit depolanmadan hemen önce fosforun lokal konsantrasyonunu artırarak veya mineralizasyonun lokal fosforile inhibitörlerini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. ALP'nin biomineralizasyonda birçok rolü olduğu düşünülmektedir (tablo-1).

Tablo-1: ALP'nin biyomineralizasyondaki rolleri

- İnorganik fosfatın lokal konsantrasyonunun artırılması
- Mineral kristal büyüme inhibitörlerinin lokal yıkımı
- İnorganik fosfatın taşıyıcısı olarak rol alma
- Bir kalsiyum bağlayıcı protein olarak rol alma
- Kalsiyum pompası (Ca^{++} -ATP'ase) rolü üstlenme
- Hücre bölünmesinde veya farklılaşmasında trozine spesifik fosfoprotein fosfataz gibi davranıp regülatör görevi üstlenme

Bütün bu fonksiyonlar için destekleyici veriler olmakla birlikte hiçbir tek başına enzimin esas fonksiyonu olarak görülmemektedir.

Kemiğin Diğer Proteinleri:

Kemiğin morfojenetik proteinlerinin (BMP), endokral kemik yapımının ilk basamaklarında aktif olarak bulundukları gösterilmiştir. Kemik içindeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenirler. Kemik büyürken şeklinin korunmasında, kırık iyileşirken şeklinin düzenlenmesinde etkili oldukları sanılmaktadır. Fibronektin hücrenin migrasyonu, yapışması ve matriks organizasyonu gibi çok sayıda fonksiyona sahiptir. Kemik gelişimi süresince osteoblastlar tarafından yapıldığı gösterilmiştir. Trombospondin, plateletlerde ve çok sayıda dokuda gösterilmiştir. Kemik dokuda kalsiyum, hidroksiapatit ve osteonektine bağlanabilir. Transferrin, IgG, IgE, α_1 asit glikoprotein, Apo A-I lipoprotein, hemoglobin, albumin ve α_2 -H5 glikoprotein kemik dokuda yerleşebilir. Bunlardan albumin; kollajen olmayan matriks proteinlerinin %3'ünü ve α_2 -H5 glikoprotein ise %20 kadarını teşkil eder. α_2 -H5 glikoprotein opsonik bir proteindir. Kemik yapılanması sırasında osteoklastik prekürsörlerin hareketinde rol oynar(27).

OSTEOKALSİN (KEMİK GLA PROTEİNİ-BGP):

Osteokalsin, diğer adıyla GLA proteini (BGP); kemik matriksini oluşturan non kollajen bir proteindir. Molekül kütlesi 5200-5900 dalton dolaylarında olup gama karboksi glutamik asitten kalan üç aminoasitle birlikte toplam 49 aminoasitten meydana gelir. Molekülünde üç adet, kalsiyum bağlayıcı bir aminoasit olan gama-karboksi glutamik asit (Gla) kalıntısı vardır. Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Osteokalsin, kemik matriksinin belli başlı non-kollajen proteinleri arasında sayıca en fazla ve kemikte en yaygın molekül durumundadır (14). Osteokalsin ismi bu proteinin kemik dokusunda bol miktarda bulunmasından (non-kollajen proteinlerin %10-20'si) ve kalsiyuma

olan affinitesinden ileri gelir. Osteokalsine, aynı zamanda "kemiğin K vitaminine bağımlı proteini" de denir. İnsan vücudunda en çok bulunan proteinler içinde ilk on sırada yer alır (28).

Osteokalsindeki "Gla" kalıntıları translokasyon sırasında glutamik asit kalıntılarının K vitamini ve CO₂'ye bağımlı bir karboksilaz enzim kompleksi tarafından karboksillenmesi ile oluşmaktadır. "Gla" kalıntıları Ca⁺ varlığında molekülün yapısında bazı değişimlere yol açarak osteokalsinin hidroksiapatite bağlanmasını sağlar. Bu olay sonucunda kemik matriksinde birikim sağlanır (29). İnsanlarda 1. kromozom üzerinde yerleşmiş olan geni dört ekzon kapsar. Kemik için önemli olan alkalen fosfataz geni de aynı kromozom üzerindedir. Translokasyonun ilk ürünlerinin osteokalsinin daha büyük molekül kütteli öncül formları olduğu yolunda bulgular mevcuttur. Önce olgun osteokalsinin yaklaşık iki katı büyüklüğünde bir "preproosteokalsin" molekülü sentezlenmektedir (30). Daha sonra 23 kalıntılık hidrofob "propeptid" sinyal peptidaz enzimi etkisiyle ayrılır. İntrasellüler proosteokalsin üç Gla kalıntısının K vitamini ve CO₂ 'ye bağımlı sentezi ile "post-translasyonel" modifikasyona uğrar (31).

K vitamininin osteokalsinin Gla rezidülerinin oluşumunda gerekli olduğu biliniyorsa da, K vitamininin antagonisti dikumarol ve warfarinin kullanıldığı deneysel bir çalışmada kemik histolojisi ve mineral metabolizmasında hiçbir aşikar değişiklik saptanmamıştır (32). K vitamini eksikliği oluşturarak Gla kalıntısız ve düşük sayıda Gla kalıntılı osteokalsin oluşumuna yol açmaktadır. Diğer taraftan kronik olarak sekiz ay Na⁺ warfarin uygulanmış sıçanlarda, epifizin kapanması şeklinde ileri mineralizasyon bulguları saptanmıştır. Bu bulgular, osteokalsinin hidroksiapatit birikimini engelleyici fonksiyonu olduğunu düşündürmüştür (33). Yine büyüme durumunda olan deney hayvanlarına Na⁺ warfarin akut olarak verildiğinde, osteokalsin düzeyleri düşmekte fakat mineralizasyon devam etmektedir. Osteokalsinin kalsiyum ve hidroksiapatit bağlama dışında diğer önemli bir özelliği membran fosfolipitleriyle etkileşimidir (34). Mineralize dokularda bu tür protein-lipid etkileşimlerinin, mineral birikiminin bağlanmasında veya sonlanmasında görev alan bileşikler lokalize etme, konsantre etme veya yönlendirme yönünde fonksiyon görebileceği yönünde görüşler vardır. Karaciğer ve böbrek, osteokalsini süratle küçük molekül ağırlıklı komponentlere yıkar. Fakat osteokalsin dolaşımında çok az yıkılır. Bunun sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolaşımdaki osteokalsinin son ürünleri daha ileri metabolize edilmeden idrarla çıkarılan Gla kalıntılarıdır. Ancak idrardaki Gla kalıntıları yalnızca osteokalsinden değil, tüm K vitaminine bağımlı pıhtılaşma proteinlerinden, özellikle protrombinden kaynaklanmaktadır. Gla içeren osteokalsine analog proteinler, kıkırdak dokusunda da bulunmuştur. Bunlara matriks Gla proteinleri denir.

Serum osteokalsin seviyeleri ve Gla kalıntılarının idrarla atılımı üzerine klinik ve laboratuvar çalışmaları yapılarak, bunlar kemik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarının diagnostik parametreleri olarak ortaya konmaya çalışılmıştır. Hayvan deneyleri, dolaşımdaki osteokalsinin kemik rezorpsiyonundan kaynaklanmadığını, yani kemiğin matriksinden salgılanmadığını ortaya koymuştur. Dolaşımdaki osteokalsinin kaynağı yeni protein sentezidir (35). Yeni sentezlenen osteokalsinin bir kısmı kemiğin mineral fazına bağlanmadan direkt dolaşıma verilir. Bu serum osteokalsin konsantrasyonunu belirler. Erişkinlerde normalde sentezlenen osteokalsinin yaklaşık üçte biri dolaşıma verilir (36). Serum osteokalsin düzeyinde normalden

sapmalar, protein sentez ya da yıkımındaki değişikliklerden kaynaklanır. Osteokalsinin glomerül filtrasyon hızı veya renal katabolizma hızı dolaşımdaki osteokalsinin düzeyini belirler.

Serum osteokalsin düzeyi; yaş, cinsiyet, sirkadien ritm, diyet, bölgesel farklılıklar, gebelik ve süt verme, menstruel siklus ve egzersiz gibi fizyolojik faktör ve durumlardan etkilenir (37,38). Serum osteokalsin düzeylerinde yaşa bağlı oluşan değişiklikler oldukça çelişkilidir. Bu çelişkiler, incelenen populasyonlar arasında kemik "turnover"ı konusundaki farklılığı yansıtabildiği gibi, çeşitli osteokalsin ölçüm yöntemlerinde kullanılan "ab"ların spesifite ve sensitivitesi ile de ilgili olabilir.

Bazı hormonlar serum osteokalsin düzeylerini etkiler. Troid hormonları, östrojenler, PTH, kalsitriol ve cAMP; osteokalsin geninin transkripsiyonunu ve mRNA düzeylerini direkt olarak etkiler(39-41). Kalsitonin osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu azaltır. Bunun aynı zamanda serum osteokalsin seviyesini azalttığı kabul edilmektedir(41-43). Kalsitriol'ün osteokalsin düzeyini arttırdığı ve klinikte osteokalsinin kalsitriol tedavisini izlemede yararlı olduğu kabul edilmektedir (42,43).

PTH'nın başlangıç etkisi osteoblastların aktivitesini azaltmak yoluyla serum osteokalsinini düşürmektir. Ancak kronik hiperparatroidizm gibi durumlarda kemik turnoverinin artışına paralel olarak osteokalsin seviyesi 2-4 kez artmaktadır(44). Eksojen kortikosteroidlerin, osteoblastları suprese ederek serum osteokalsinini azalttığı gösterilmiştir(45). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve serum testosteronunun 10-14 yaşlarındaki erkek çocuklarla 9-12 yaşlarındaki kız çocuklarında serum BGP ile anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği Johansen ve ark. tarafından gösterilmiştir(46).

KEMİĞİN MİNERAL YAPISI

Matür bir kemiğin kemik minerali hidroksiapatittir. Kemik matriksinin mineralizasyonu amorf kalsiyum fosfat veya oktakalsiyum fosfatın kemik matriksi içine yerleşmesiyle başlar, daha sonra hidroksiapatite dönüşürler. Kemik mineral yapısındaki en önemli katyon Ca^{++} 'dır. Mg^{+} , Ca^{++} 'dan sonra yoğun bulunan katyondur. Sodyum, florid, stronsiyum, radyum ve kurşun kemikte az miktarda depolanırlar. Kronik kurşun zehirlenmelerinde kandan kemiğe kurşun çekilerek diğer dokularda kurşunun toksik etkisi önlenir(47).

Kalsiyum:Tüm vücut kalsiyumunun(≈1400gr) %99,9'u kemikte depolanmıştır. Kemikte kalsiyum; hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Kemik kalsiyumu ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum arasında dinamik bir denge vardır. Yaşayan bir hücrenin devamlılığı için kalsiyum iyonuna ihtiyaç vardır. Dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi PTH ve 1,25 dihidroksi D₃'dir. Kalsiyumun tek kaynağı ise gıdalarla alınmasıdır. Alınan kalsiyumun önemli bir kısmı barsaklardan vitamin-D etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1 gr kalsiyum feçesle kaybedilir. İdrar kaybı ise 150-300 mgr'dır. Bu kayıp miktarları kişinin kalsiyum ihtiyacına ve alınan kalsiyuma göre değişir.

Fosfor: Kemiğin kalsiyumdan sonra en fazla bulunan minerali fosfordur ve organizmadaki fosfat ile denge halindedir. Fosfat besinlerde bolca bulunur. Bunun %50-80 kadarı PTH'nın kontrolü altında idrarla atılır. PTH aktivitesi arttığında rezorpsiyonun hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfor açığa çıkar. İdrarla fosfor atılımı artar. Feçeste kalsiyum ve fosfor benzer miktarlarda atılırken, fosfatın idrarla atılımı kalsiyumun 4-5 katı kadardır(48).

Hidroksiapatit: Hidroksiapatitin kimyasal yapısı $3\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'dir. Vücuttaki hidroksiapatit kristallerinin hidrasyonu hafif değişiklikler gösterebilir. Özellikle kemik yüzeylerinin etraflarındaki hidrasyon kılıfı dikkati çeker. Işık mikroskobu altında amorf bir yapı göstermelerine karşın elektron mikroskobu altında hidroksiapatit kristalleri farkedilebilir. Kemik yüzeyinde kristalizasyonun kollajen lif boyunca düzenli bir şekilde başladığı görülür. Benzer kristaller damar duvarları, supraspinatus tendonunda kollajene bağlı olmaksızın bulunabilir. Kurşun, radyum, florid ve plutonyum kemik tarafından tutulur, serbest bırakılır.

MINERALİZASYON:

Mineralizasyon, plazma ve ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonuna bağlı olup vitamin-D ve PTH önemli rol oynar(1). Osteoskleroz artmış miktarda kalsifiye kemiğin bulunmasıdır. Metastatik tümör, kurşun zehirlenmesi ve hipotroidizm gibi durumlarda ortaya çıkar. Osteomalazi kemik matriksinde mineral eklenmesinin yetersiz olduğu bir durumdur. En iyi bilinen örneği riketstir. Osteomalazi etyolojisinde; D vitamini eksikliği, fosfat eksikliği, sistemik asidoz, bazı ilaçlar-toksinler ve primer mineralizasyon defekti rol oynar. Osteoporoz; normal mineral/matriks oranının korunduğu kemik kütlesinde bir azalmadır. Bu yaygın bir anormallik ve önemli bir klinik problemdir. Artmış kemik rezorpsiyonu veya azalmış kemik yapımı nedeniyle oluşur.

Menapozda seks hormon fonksiyonundaki azalma normal düzeydeki PTH'nın kemik üzerine etki göstermesine ve yapımla karşılaştırıldığında daha fazla bir kemik rezorpsiyonuna neden olur. Negatif kalsiyum dengesi ortaya çıkar. Kemikten kalsiyum serbestleşmesindeki artış sonucu serum kalsiyum seviyesi artar buna karşılık PTH'nın serum seviyesinde azalma oluşur. PTH'ya bağlı fosfat atılımında azalma sonucu serum fosfat konsantrasyonu artar. PTH sekresyonundaki azalma ve serum fosfatında artma, 1,25 dihidroksi kolekalsiferol üretimi ve barsaktan kalsiyum emiliminde azalmaya neden olur. Aynı biçimde PTH'ya bağlı renal tübüler reabsorbsiyondaki azalma nedeniyle üriner kalsiyum atılımı artar.

KEMİĞİN GELİŞİMİ : Büyüme ve Modelling

Enkondral Ossifikasyon (İntrakartilajinöz Kemik Gelişimi):

Uzun kemikler tamamen değilse de büyük ölçüde enkondral ossifikasyonla büyürler. Kıkırdığın kemiğe dönüşümü ilk olarak perikondriumda ve kıkırdak yapı içindeki kemikleşme merkezlerinde meydana gelir. Boyuna büyüme oluşurken, büyüme plağı dört farklı anatomik bölgeyi içerecek şekilde oluşur. Dinlenme kıkırdığı bölgesi, epifizel kemik yüzeyine sıkı bir şekilde bağlıdır. Proliferasyon bölgesi kondrositlerin vertikal kolonlar yapmasıyla karakterizedir. Bu kolonlar, plağı hipertrofik bölgeye ulaşıncaya kadar interstisyel olarak genişletirler. Daha sonra burada genişleyip polarize olurlar. Bu bölgede hücrel metabolizma tamamen aneorobiktir. ALP metafize en yakın hipertrofik hücreler tarafından üretilir ve muhtemelen kalsifiye kıkırdak bölgesinin oluşmasına yardımcı olur.

Kıkırdakta mineralizasyonun oluşması enkondral büyümenin önemli bir basamağı ve dayanak noktasıdır. Çünkü bu kalsifiye matriks, kemiğin primer spongiyozada oluşması için bir kafes rolü oynar (14). Bu mineralize kıkırdak kompleksi, sonunda rezorbe olur ve sekonder spongiyoza veya metafiz trabekülleri oluşturacak şekilde yerini lameller(trabeküler) kemiğe bırakır.

Böylece büyüme plağı, proliferatif bölgenin interstisyel büyümesi ile gelişirken, bunun yerini metafiz tarafındaki kemik alır ve kemik diafizi uzamış olur.

Kemiğin boyuna büyümesi devam ederken, adult oranlarına uygun bir şekil değişimi ve genişlemesi de gerekir. Fetal hayattan puberteye kadar devam eden bu dönemdeki kemik gelişimine "modelling" denir. Modellinge subperiosteal ve endosteal yüzeylerin uygun bölgelerinde meydana gelen ve yapım-yıkımla devam eden intramembranöz kemikleşme olayı eşlik eder. Büyüme ve modelling, büyüme plağı kapanıncaya kadar devam eder.

Intramembranöz Ossifikasyon:

Aksiyel iskeletin önemli bir bölümünün gelişmesinden sorumlu olan süreçtir. Burada büyüme kıkırdağının fonksiyonu yoktur. Intramembranöz ossifikasyon kemiğin gelişeceği yerdeki mezenşimal hücrelerin damarlar çevresinde toplanarak çoğalması ve yoğunlaşması ile başlar. Hücrelerin bir kısmı osteoprogenitör hücrelere farklılaşırlar. Osteoprogenitör hücreler de osteoblastlara dönüşerek kollajen matriksi ve temel maddeyi yaparlar. Alkalen fosfatazın sekresyonu ile mineralizasyon meydana gelir. Osteoblastların oluşturduğu bu ilk trabekül, daha sonra da dallanmaya başlar. Kemiğin enine kalınlığının artması, periost altında meydana gelen ve hayat boyunca devam eden yeni membranöz kemik yapımı ile olur.

Kemiğin İç Yapısının Yeniden Düzenlenmesi(Remodelling)-Sekonder Kemik Yapımı ve Tamir:

Kemik sürekli olarak yıkım ve ardından yeni kemik oluşumu şeklinde yeni yapılanma gösteren bir destek dokusudur. Bu olaya "kemik demodernizasyonu" denmektedir. Canlı kemik dokusu mekanik zorlanma çizgileri boyunca matriksi ile mineral depolarını devamlı yeniler ve adapte eder. Remodelling; tamirde olduğu gibi hayat boyu devam eden bir olaydır. Bu olay mineral homeostazisi ile ilgili ve iskelete ait bir süreçtir. Muhtemelen gerekli kemik bölgesinin giderilip yeniden yapılmasına yardım eder. Büyüme modelling ve tamirden farklı olarak remodellingte osteoklastların ve osteoblastların aktivitelerinin bir arada bulunması sözkonusudur. Bu olay her zaman insan iskeletinin binlerce farklı yerinde senkron olmayan bir şekilde oluşur ve osteoklastların kemik yüzeyinde hedef bir bölgeyi rezorpsiyonu ile başlar. Yüzey alanı daha geniş olduğundan, trabeküler kemikte kortikal kemikten daha fazla remodelling bölgesi vardır. Böylece mesela osteoporozda remodelling bozukluğu, spongiyöz kemikte daha fazla görülür (14).

Kemikte bulunan osteoklastlar yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluştururlar. Daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur(49). Bu latent periyottan sonra matriks kalsiyum tuzları ile hidroksiapatit şeklinde kristalize edilir. Eski kemikte rezorpsiyon olmaksızın yeni kemik yapımı olmamaktadır. Osteoklastların aktivasyonuna sekonder olarak osteoblastlar aktive olmakta ve bunun aksine osteoblastik kemik yapımında azalma olduğunda osteoklastik aktivite de azalmaktadır (50).

Normal şartlarda, rezorbe olan kemik ve yenilenen kemik miktarı sabittir ve erişkinde bu süreç arasında bir denge vardır. Ancak yaşlılık ve hipertroidizm gibi bazı durumlarda rezorpsiyon hızı artar (51). Kemikler daha fazla porotik hale gelerek "osteoporoz" oluşur, böylece kemiklerde

kırılma kolaylaşır. İskeletin binlerce remodelling odağında meydana gelen bu net kemik kaybı, yaşlanma ile birlikte yaygın kemik kaybına neden olur. Kemik yaşlanması ile oluşan mikrofraktürlerin tamiri için veya değişen mekanik stresle bağlı olarak kemik gücünü arttırmak için kemiğin yeniden yapılanması zorunludur. Kemiğin yeniden yapılanma yerleri; 1)periostal kılıf 2)Haversian kılıf 3)Endosteal kılıf. Fizyolojik gereksinimlere cevap olarak bu üç kılıfta değişik cevaplar ortaya çıkabilir.

Kompakt kemikte yeniden yapılanma yaşlı kemiğe doğru progressif olarak ilerleyip korteks boyunca bir kanal açan osteoklastlar tarafından başlatılır. Bu alana “cutting cone” kesik koni denilir. Bu açılan alanın hemen gerisinden başlayarak vasküler stroma ve az differansiye hücreler kaviteye doğru ilerler. Ortama eklenen aktif osteoblastlar ise bu bölgede yeni bir haversian sistemin oluşmasını sağlarlar. Trabeküler kemikte ise osteoklast aktivasyonu Howship laküna denilen kemik iliği duvar yüzeyindeki boşluklarda oluşur. Buraları daha sonra aktif osteoblastlar tarafından doldurulur(19).

Osteoklastın aktive olması için ortamda aktif osteoblast varlığı gereklidir. Rezorpsiyonu başlatan uyarıcının osteoblast kökenli bir ürün olduğu düşünülmektedir. Osteoklast aktivasyonundan hemen sonra yapışma yüzeyi tırtıklı bir görünüm alır ve bu yüzeyinden proteolitik enzimler salınır. Osteoklastlar ortamın PH'sını, devamlı H^+ salgılayarak asidik yaparlar. Kemiğin rezorpsiyon ortamındaki proteolitik enzimler ve düşük PH, kemiğin organik kısmının ve mineralin sindirimi için gereklidir. Rezorpsiyon aktivitesi belli bir derinliğe ulaştıktan sonra osteoklastlar buradan ayrılıp ve başka rezorpsiyon kavitesi yapmadan önce kemik boyunca yer değiştirirler.

Osteoklastların matriks sindirimi için sentezlediği enzimler; fosfatazlar, sulfatazlar, β -glukoronidaz ve metalloproteinazlardır. Ortamın asidifikasyonu osteoklast hücre zarındaki H^+ -ATP'az enzimi ile sağlanır. Apikal yüzeydeki H^+ iyonunun konsantrasyonu, hücre içi PH ve hücre zar potansiyeli tarafından kontrol edilir. Ortamın asidifikasyonu aynı zamanda kemiğin yeniden yapılanmasında önemli rol oynayan TGF- β 'nın aktivasyonu için de gereklidir. Halen osteoporoz patogeneğinde bu H^+ iyon miktarının artmasının rolü araştırılmaktadır (5,52).

Basic Multicellular Unit (BMU) veya Bone Remodelling Unit (BRU) kemiğin yeniden yapılanma sürecine katılan hücrelerin tümünü ifade eder. Bu birimin lokal devamlılığı kemik kütlelerinin korunmasında son derece önemlidir. İskelette aktif remodelling ünitelerinin sayısı yaklaşık bir milyon kadardır. Kemiğin yeniden yapılanmasının son ürünü yeni bir kemik üründür ki buna “Bone Structural Unit” (BSU) adı verilir. Kortikal kemikte tek bir BSU, bir haversian sistem veya bir osteondur. Trabeküler kemikte ise BSU, kalsifiye çizgilerle ayrılan semilunar yapılı duvarlar, trabeküler osteonları kapsar (6).

Kemik dönüşüm hızı (kemik turn-over), birim zamanda, bir birim kemik volümündeki rezorbe olan ve daha sonra yapılan kemik miktarını tanımlar. Trabeküler kemikte, kompakt kemikten çok daha hızlı olan kemik dönüşüm hızında belirgin bir sirkadiyen ritm gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde özellikle rezorpsiyon göstergesi olan kemik matriksin yıkım ürünlerinin atılımında geniş amplitütlü sirkadian değişiklikler olmaktadır. Bu ürünler sabah 07.00'de en yüksek iken, 17.00'de en düşük seviyelere düşmektedirler. Buna karşılık formasyondaki sirkadian ritm daha

düşük amplitütlüdür. Sirkadian ritmi düzenleyen endojen ve eksojen faktörler sözkonusu olabilir. Kortizol, PTH ve kalsitonin gibi kemik dönüşüm hızını düzenleyen hormonların sekresyonunda da belirli bir sirkadian ritm vardır.

Kemikte büyümeyi ve yeniden yapılanmayı kontrol eden mekanizmalar moleküler, hücresele, doku ve organ seviyesinde olabilir. Moleküler seviyedeki kontrol genler, hücresele seviyede kontrol osteoblastik ve osteoklastik proliferasyon, differansiasyon ve aktivitenin kontrolü ile mümkündür. Kemikte devamlı oluşan mikroskobik harabiyet kemiğin yeniden yapılanması ile onarılır. Kemiğin organ olarak makroskobik tamiri genellikle bir travmayı izler. Başlangıç olarak kırık yeri kapillerler, fibroblastlar ve öncül hücreleri kapsayan bir granülasyon dokusu ile dolar. Daha sonra öncül hücreler çoğalarak osteoblast yapmak üzere differansiye olurlar. Osteoblastlar matriksi sentezlerler ve mineralizasyonu başlatırlar. Buna kallus yapımı denir ve kemik normal fonksiyonunu yapmağa başlar. Kallus iyi düzenlenmiş bir doku değildir. Sonraki 2-3 yıl içerisinde lamellar kemik tarafından işgal edilir. Kırık tamiri osteoporotik hastalarda normal bir hızla oluşur. Buna karşılık osteomalazide tamir, zayıf mineralize kallus ile sonuçlanır (12).

Kemik Metabolizmasında Rol Oynayan Faktörler:

Kemiğin yeniden yapılanması "remodelling"; hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. İskelet büyümesinin lokal düzenleyicileri kemik ve kemikle ilişkili hücrelerden sentezlenen faktörlerdir. Bunlar ya etkilerini sentezledikleri hücreler üzerinde (otokrin etki) veya bitişik hücrelerde (parakrin etki) gösterirler. Lokal büyüme faktörlerinin primer etkisi, kemik dokunun büyümesinin ve yeniden yapılanmasının kontrolünü sağlamaktır. Bazı sistemik hormonlar etkilerini bu lokal büyüme faktörleri üzerinden gösterebilirler(53). Kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu etkileyen faktörler tablo-2'de gösterilmiştir.

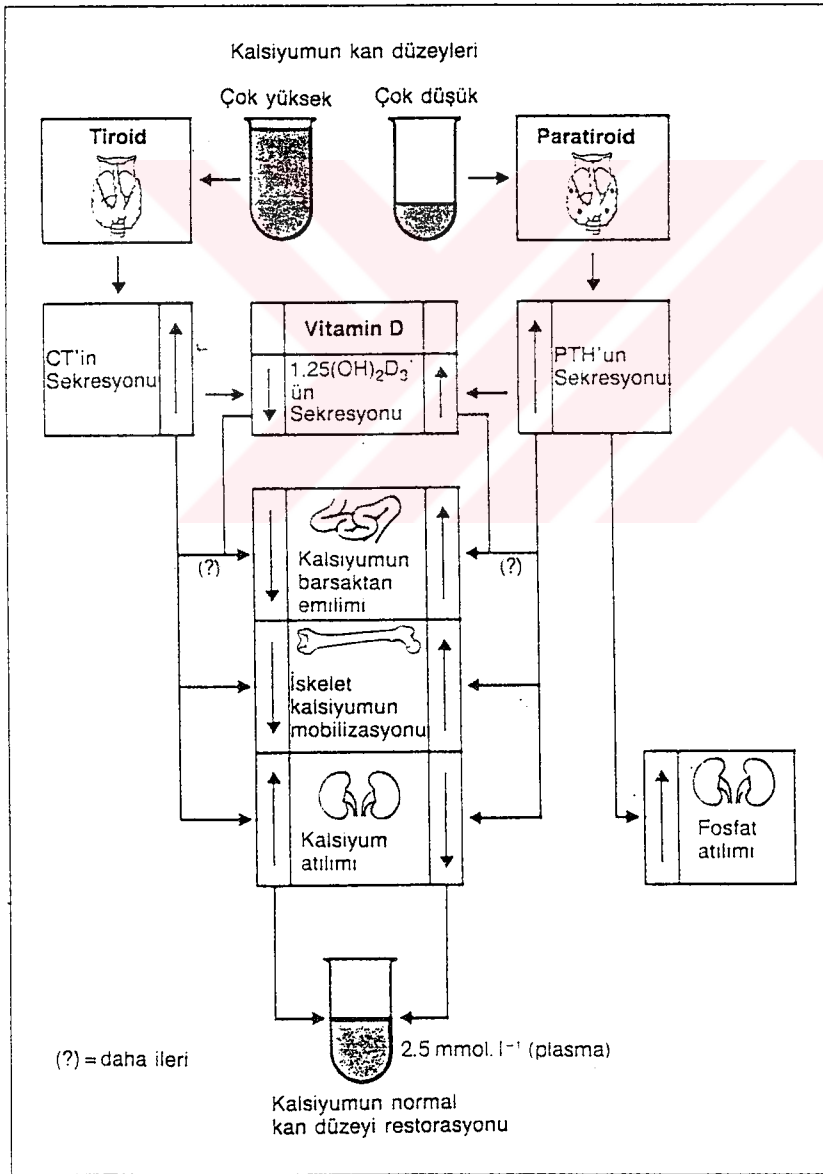
Tablo-2:Kemik Rezorpsiyonunu ve Formasyonunu Etkileyen Faktörler

<i>1.Kalsiyum seviyesini düzenleyenler;</i>
-Paratroid hormon (PTH)
-1,25(OH) ₂ D ₃
-Kalsitonin
<i>2.Sistemik Hormonlar;</i>
-Glukokortikoidler
-İnsülin
-Büyüme hormonu (GH)
-Seks hormonları
-Troid hormonları (T ₃ -T ₄)
-Dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF I-II)
<i>3.Lokal Faktörler;</i>
-PGE ₂
-Kemik kökenli büyüme faktörü (TGF)
-Sitokinler
-Kemikle ilgili proteinler
-Osteokalsin
-Osteonektin
-Kemik morfogenetik proteinleri

Paratroid Hormon(PTH): PTH; 84 aminoasitli polipeptit bir hormondur.Troid bezinin hemen arkasında yerleşmiş olan dört paratroid bezi tarafından yapılır. PTH, fizyolojik olarak

ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Bunu kemik, ince barsak ve böbrek üzerindeki etkileriyle sağlar. PTH'nın kemik doku üzerinde birden fazla etkisi vardır. PTH ile kemiğin en fazla etkilenen hücreleri osteoklastlardır. Fakat osteoklastlar üzerinde PTH için reseptör gösterilememiştir. PTH için kemik dokudaki hedef hücreler osteoblastlardır. Osteoblastlar PTH reseptörüne ve PTH'nın uyardığı adenilat siklaz cevabına sahiptirler. PTH, osteoklast üzerinde ise indirekt etkiye sahiptir.

PTH'nın uyarılmasıyla osteoklastların tırtıklı yüzeyi hızla artar ve buna lizozomal hidrosilazların, kollajenazın açığa çıkması, asit fosfatazın, karbonik anhidrazın ve H^+-K^+ ATPaz'ın (proton pompası) aktivasyonu, sitrat ve laktatın birikimi, hyoluronat ve sülfatlı mukopolisakkaritlerin artmış sentezi eşlik eder. Bunların hepsi rezorpsiyonun hızlanmasını sağlar. PTH, Na^+/Ca^{++} değiştirme mekanizması ile kemikten kalsiyumun mobilizasyonunu sağlar. PTH; adenilat siklaz, hücre içi kalsiyum ve cAMP'de artma ile kollajen sentezinde azalmaya neden olur.



Osteoblast üzerindeki etki doza bağlıdır. Yüksek konsantrasyonda formasyonu inhibe ettiği halde, düşük konsantrasyonda PTH'nın kemik formasyonunu aktive ettiği bilinmektedir. Osteoblast sayısını, formasyonun iyi bir göstergesi olan alkalen fosfataz konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu iki zıt etki osteoblastların en az iki farklı sinyal iletim yoluna sahip olmalarıyla açıklanabilir. Bunlar cAMP'ye bağımlı protein kinaz A ve kalsiyum/protein kinaz C iletim yollarıdır. Kemik formasyonunu uyarıcı etkisinden dolayı düşük dönüşüm hızlı osteoporozun tedavisinde bir tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. PTH ayrıca kıkırdak dokuda kondrositlerin üzerine etki ederek büyüme ve gelişmeyi sağlar(19).

PTH ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyumun

Şekil-3. Ca^{++} homeostazını düzenleyen temel mekanizmalar(17)

balansını sağlar. PTH salgısı Hiperkalsemi durumunda azalırken, hipokalsemi durumunda artar. Böbrekte Ca^{++} atılımını azaltıp, P^{+} un atılımını artırır. Bunun sonucunda serum kalsiyumu yükselip fosforu düşer. PTH, kalsiyum metabolizmasındaki etkileri için D vitaminine ihtiyaç duyar. Öte yandan PTH proksimal tubüldeki 1- α hidroksilazı aktive ederek 1,25 (OH) $_2$ vit-D $_3$ yapımını sağlar. Aktif vitamin-D'nin primer fonksiyonu ise kalsiyumun intestinal emilimini artırıp serum kalsiyumunu yükseltmektir. PTH'nin barsaktaki etkisi 1,25 (OH) $_2$ vit-D $_3$ üzerinden indirekt olup direkt etkisi yoktur(1) (Şekil-3).

Kalsitonin(CT):

Troid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından yapılan 32 aminoasitli bir polipeptiddir. Kalsitonin; escherischia coli, c. albicans gibi tek hücreli organizmalar kadar, memeliler, kuşlar, balıklar ve hem suda hem de karada yaşayan amfibianslarda bulunur. CT daha büyük bir molekül olarak sentezlenir ve etkinliği için parçalanıp kalsitonin ayrıldığında, geri kalan kısmı (katakalsin) kuvvetli bir kalsiyum düşürücü etkiye sahiptir.

CT, paratroid hormonu ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol ile birlikte; büyüme, hamilelik, süt verme ve yemekten sonra oluşan "kalsiyum stres" ine karşı iskeleti korumaktadır. Ayrıca iyonik dengeyi sağlamada fosfat ve magnezyum gibi iyon hareketlerinin kontrolünde de rol oynadığı bilinmektedir. Kalsitonin direkt veya dolaylı olarak kemikte, böbrekte, kalsiyum hemostazında, gastrointestinal organlarda, merkezi sinir sisteminde ve endokrin sistemde etkisini gösterir.

Sağlıklı kişilerde CT'nin kan kalsiyumunu düşürme etkisi hafiftir ve düzey normal sınırların altına inmez. Kemik turnoverinin yüksek olduğu durumlarda, hipokalsemi belirtileri oluşmaksızın kan kalsiyumunu düşürür. CT ayrıca kemik rezorpsiyonunu yavaşlatarak akut hipofosfatem ve hiperfosfatürik etki oluşturur. Uzun süre kullanımında idrarda hidroksiprolin ve dezoksipridinolin gibi kemik yıkım belirleyicileri de azalır. CT, elektrolit ve su ekskresyonu ile normal böbrek fonksiyonu üzerinde direkt bir rol oynar. Yüksek dozlarda renal 1- α hidroksilazı aktive ederek 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ 'in kan düzeyini ve cAMP'nin düzeyini yükseltir (Şekil-4).

CT'nin in vivo kemik rezorpsiyonu üzerine inhibisyon etkisini, in vitro osteoklast aktivitesini azaltması destekler. In vivo ve in vitro veriler CT'nin kemik üzerine "anabolik osteoblastik etkisi" olduğunu göstermektedir. Bu, kemik kalitesini yükselttiği ve kemik kırılgı oluşumunu azalttığı anlamına gelmektedir(54).

CT'nin özellikle de salmon kalsitoninin; antienflamatuar aktivite, antihistaminik etki, prostoglandinlerle ilişki, antistres etki, analjezik ve gastrointestinal etki gibi birçok farmakolojik etkisi vardır. CT'nin gastrointestinal fonksiyonlara etkisi gastrik ve pankreatik sekresyonu azaltmasıdır. Bu nedenle peptik ülser ve korunma tedavisinde, akut pankreatitte kullanılmaktadır. Akut olarak CT; su, sodyum, potasyum klorid ve diğer iyonların barsak sekresyonunu artırarak diareye neden olur.

CT, analjezik etkisi nedeniyle tümör metastazı, paget hastalığı veya fraktür oluşmuş osteoporozlu hastalardaki kemik ağrısını ve akut pankreatit, posthisterektomi ağrısı gibi kemik dışı ağrıları azaltır. Bu etkinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, sirküle eden β -endorfinlerde artış, PGE $_2$ sentezi inhibisyonu, kolinerjik veya serotinerjik sistemlerin ilişkisi, merkezi sinir sistemi

Glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerinde konsantrasyona bağılı direkt ve indirekt etkileri vardır. Fizyolojik konsantrasyonları kemik yapım ve yıkım oranlarını korumada ve devam ettirmede etkilidirler. İn vitro düşük konsantrasyonlarda kemik kollajen sentezini arttırabilirler. Bunu muhtemelen somatomedin reseptörlerinin sayısını ve affinitesini arttırarak yaparlar. Aynı zamanda rezorpsiyon arttırıcı etkisi olan prostoglandinlerin sentezini de inhibe ederler.

Tedavi dozlarında kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunu, prekürsör hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini ve osteoid yapımını azaltırlar (56). Böylece kemik rezorpsiyonuna sebep olurlar. Büyüme çağında epifizlerin kapanmasından önce tedavi dozlarında verilirse epifizlerin erken kapanmasına ve büyüme-gelişmenin durmasına neden olurlar. Çünkü büyüme kıkırdığına daha fazla kalsiyumun çökmesine sebep olurlar (57).

Büyüme Hormonu(GH): Büyüme hormonu(GH), 191 aminoasitten yapılmış peptid yapılı bir hormondur. İskelet dokusunda formasyonu arttırıcı etkisi vardır. Sekresyonu; hipotalamik hormonlar, growth hormon releasing hormon ve somatostatinin kontrolü altındadır. GH sekresyonu iskeletin matürasyonundan sonra da yaşa bağılı azalmakla beraber devam eder. Yetişkinde GH sekresyonu küçük ve seyrek pulzasyonlarla karakterizedir.

GH; etkisini insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 aracılığıyla gösterir. GH'nin çocukluk ve adolesanda, lineer büyüme üzerine etkisi açıktır (58). Kemik üzerindeki etkisini direkt ve indirekt yoldan gösterebilir (59). GH, protein metabolizmasında anabolik bir etkiye sahiptir ve bu etki sonucu kas kitlesi ve gücü artar. Böylece egzersiz kapasitesi artarak kemik kütlesinin artmasına neden olur.

GH, büyüme kıkırdığının major düzenleyicisidir. IGF-1 aracılığıyla kıkırdak tabakalarının proliferasyonunu sağlar (60,61). İntrauterin hayatta büyüme üzerine etkili hormonlar; insülin, GH, human plasental laktojen ve troid hormonudur. Çocukluk çağında büyüme ve gelişmeyi etkileyen iki ana hormon GH ve troid hormonudur. Puberte döneminde ise büyümeyi, GH ve seks hormonları sağlar. GH aynı zamanda gonadal steroidlerin sekresyonunu potansiyalize eder. Akut kullanımda 1,25 D₃ seviyelerini arttırır. Fakat kronik kullanımda aktif D vitamini seviyesinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Kemiklerin uzunlamasına büyümesinde GH direkt olarak etkilidir. GH, IGF-1'in lokal yapımını ve kemik dokunun bu faktöre cevabını arttırır. Kemik formasyonunda belirgin, rezorpsiyonda ise az miktarda artmaya neden olur (62).

İnsülin: İnsülin anabolik bir etkiye sahiptir. Diabetik hastalarda kemik kütlesinde azalma olabilir. Beslenme bozukluğu, 1,25 D₃ azalması veya kemik formasyonu üzerinde insülinin direkt etkilerinin kaybolmasına bağılı olabilir. İn vitro fizyolojik konsantrasyonlarda insülinin kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda somatomedin reseptörleri üzerinden indirekt yolla, kemik formasyonunu arttırıcı etki gösterir (15,53).

Troid Hormonları: Troid hormonu kemiğin normal gelişimi ve modellingi için gerekli hormonlardan biridir. Yüksek konsantrasyonda kemik dönüşüm hızını arttırır, hiperkalsemiye neden olur. Çocukluk döneminde büyüme ve gelişmeyi etkileyen iki temel hormondan growth hormon, özellikle kemiğin büyümesini etkilerken diğer esas hormon olan troid hormonu ise kemiğin gelişme

ve olgunlaşmasını sağlar. Troid hormonları direkt olarak somatomedinlerin ve diğer kartilaj büyümesini düzenleyen faktörlerin sentezini artırır. Troid hormonunun aynı zamanda kıkırdak büyümesini uyarıcı etkisi de dengeli bir büyüme için gereklidir (19).

Östrojen Progesteron ve Androjen içeren Cinsiyet Hormonları: İskelet üzerine belirgin etkileri olan hormonlardır (63). İskelet büyüme ve matürasyon süresince; kızlarda östrojenin, erkeklerde androjenlerin diğer hormonlarla birlikte kemik fizyolojisinde önemli etkileri vardır. Ergenlik çağında kemiklerin gelişmesinde erişkin yaşlarda ise kemik kaybının önlenmesinde rol oynarlar. Östrojenin, osteoblastlar üzerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla direkt etkileri vardır. Bu etki kemik rezorpsiyonunun önlenmesidir.

Östrojen eksikliğinde plazma kalsiyumu düşer, PTH aktive olur, osteoklastik rezorpsiyon artar. D-vitamini sentezi baskılanır. Kalsitonin sekresyonu azalır. Tedavi amaçlı verilen östrojen, kemik rezorpsiyonunu azaltır, fakat yıkılan kemiği restore edemez. Androjenler ise hem kemik rezorpsiyonunu önlerler hem de kemik üzerinde anabolik etkiye sahiptirler (63).

Lokal ve Sistemik Büyüme Faktörleri: Kemik remodellingi üzerinde etkili olan lokal ve sistemik büyüme faktörleri; osteoblast, kan hücresi ve kıkırdak hücresi kökenlidir. İskelet matriksi büyüme faktörleri ya kemik dokuda sentezlenir ya da dolaşımdan kemik dokuya geçerler. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I ve II), TGF- β 1,2, ve 3 ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) gibi faktörlerin sentezleri primer etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenir (64).

Osteoblastlarda yapılan PDGF, kemiğin yeniden yapılanmasında ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar (53). FGF; kemik matrikste DNA sentezini uyarır, osteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırır. Kemik kollajenini ve kollajen olmayan proteinlerin sentezini artırır. Mitojenik etkileri sonucu osteokalsin artar. IGF'ler (somatomedinler), kıkırdak büyümesini stimüle eden GH'ye bağımlı faktörlerdir. Kemik matrikste IGF-I ve IGF-II bulunmaktadır. IGF-II sistemik bir düzenleyicidir. IGF-I hücre replikasyonunu etkilemeksizin tip-I kollajen osteokalsin ve matriks sentezini artırır. Yaşlanma ile bu büyüme faktörlerinin serum seviyelerinde azalma gösterilmiştir.

TGF- β osteoblastlar tarafından sentezlenip hücreden inaktif formda salgılanır. Kemik matriksine yerleşir. Osteoblastlarda yüksek affiniteli TGF- β reseptörlere vardır. TGF- β ; osteoblast öncül hücrelerinin replikasyonunu uyarır, mitojenik aktiviteye sahiptir ve kollajen sentezini artırır

Prostaglandinler: Prostaglandin E₂ (PGE₂) kemik rezorpsiyonunun ve cAMP yapımının güçlü uyarıcısıdır. PTH sistemik etkili, PGE₂ lokal etkili kemik rezorpsiyonunu sağlayan ajandır. PGE₂ ve PTH her ikisi de kemikte cAMP sentezini arttırmakla beraber kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerindeki etkileri farklıdır. PGE₂ osteoklastik aktivitenin geçici inhibisyonuna neden olur. Kemik rezorpsiyonunu yapabildikleri konsantrasyonlarda PTH kollajen sentezini inhibe ederken, PGE₂ artırır. PGE₂, yüksek konsantrasyonlarda ise osteoblastik kollajen sentezini inhibe edebilir. Sitokinler, büyüme faktörleri, trombin, bradikinin ve PTH PGE₂ yapımını stimüle ederler. Glukokortikoidlerin kemik üzerindeki etkilerinin bir kısmı PG sentezini inhibe etmeleriyledir(21).

Sitokinler: Kemiğin remodellingi; osteoklast ve kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, makrofajlar, T-lenfositleri ve kemik iliği fibroblastları arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu hücreler

hücrelerarası mediatör fonksiyonuna sahip sitokinleri yapma yeteneğindedirler. Bunlardan IL-1, tümör nekrozis faktör α ve β (TNF) , koloni stimüle edici faktör (CSF) ve interferonun kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir. IL-1 , monosit-makrofaj ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından yapılır. Organ kültürlerinde kemik rezorpsiyonunu stimüle etme yeteneğindedirler. Bu etki PG sentezini inhibe eden ilaçlar tarafından ortadan kaldırılamaz. Direkt etkilerinin yanısıra PTH üzerinden indirekt rezorpsiyonu etkileyebilir. Düşük konsantrasyonda kollajen sentezini artırıcı etkileri vardır.

TNF- α monositlerden açığa çıkan sitotoksik bir faktördür. TNF- β (lenfotoksin) lenfositler ve myeloma hücreleri tarafından yapılır. Hem osteoblastların replikasyonunu, hem de osteoklastların kemik rezorpsiyonunu stimüle eder, fakat kollajen üretiminin inhibe olmasına neden olur. Koloni stimüle edici faktör (CSF), makrofajlar ve stroma hücreleri, endotelyal hücreler veya T-lenfositleri tarafından yapılır. Osteoklast formasyonunu artırırken 1,25 D₃ gibi diğer faktörler gereklidir.

Mekanik Stimuluslar ve Elektriksel Uyarılar: Normal kemik gelişimi ve remodellinginde önem taşırlar. Uygun egzersiz kemik kütlelerinin artmasına neden olurken, aşırı egzersiz ve inaktivite azalmasına neden olur. Kemik yapımını arttıran küçük elektriksel akımların oluşturulmasıyla kemiğin mekanik stimülasyonu düzenlenir.

Metabolik Kemik Hastalıklarında Biyokimyasal Araştırmalar:

Serum Kalsiyum:Metabolik kemik hastalığı düşünülen hastalarda en az bir defa serum kalsiyum konsantrasyonuna bakılmalıdır. Kalsiyum değerinin normal oluşu bir kemik hastalığının varlığını ekarte etmezken , anormal kalsiyum düzeyi genellikle anlamlıdır. Hiperkalsemi genellikle hiperparatroidizm veya malignitenin varlığını gösterirken, hipokalsemi hipoparatroidizm veya azalmış cevabı gösterir. Serum kalsiyum değerleri serum protein değerleriyle birlikte değerlendirilmelidir (65). Hiper ve hipoproteinemi, hiper ve hipokalsemiye neden olabilir.

Serum İnorganik Fosfat: Serum inorganik fosfat düzeyleri serum kalsiyumundan farklı olarak protein konsantrasyonundan pek az etkilenir. Bununla birlikte %30'a varan değişimlere sebep olan serum inorganik fosfat değerlerindeki diüurnal değişimler, günler arasında karşılaştırma yapıldığında veya beklenmedik sonuçlar elde edildiğinde akılda tutulmalıdır. Düzeyi çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir (65). Hipofosfatem, primer hiperparatroidili hastaların çoğunda görülür. Hipofosfatem hereditör ve akkiz osteomalazinin varlığının yegane biyokimyasal göstergesi olabilir. Öyleki diffüz ağrısı olan ve özellikle yürümekle artan ağrıya sahip her hastanın serum inorganik fosfat değerine bakılmalıdır (66). Düşük saptanırsa daima ileri tetkiklere başvurulmalıdır.

Serum Alkalen Fosfataz(ALP): Alkalen fosfatazın dört izoenzimi vardır. Bunlar; plasental, germinal, intestinal ve karaciğer/kemik/böbrek izoenzimleridir(67). Karaciğer/kemik/böbrek izoenzimi serumda predominant formda bulunur. Serumda kemik ALP aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır.

Normal insanlarda serumdaki ALP'nin %50'si kemik orjinlidir. Serum kemik alkalen fosfatazındaki bir yükselme genellikle hücre membranına bağlı bu enzimin, osteoblast veya

osteoblast benzeri hücrelerden salınım hızının artışına bağlıdır. Paget'li hastaların %95'inde normal sınırların üzerinde değerler bulunur(68). Paget hastalığı kemik ALP'nin yükselmesinin en sık sebebidir. Hastada anormal ALP'nin bulunuşu, bazı metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde önemli bir adımdır. Osteoporoz düşünölen bir hastada normal değerin üst sınırının 1.5 katından daha yüksek bir ALP değeri, daha başka veya ek rahatsızlıkları akla getirir. Buna karşılık hiperparatroidizm veya osteomalazi düşünölen hastalarda serum ALP'nin yüksek olmaması bu hastalıkları ekarte ettirmez. Hipofosfatazyada serum ALP'nin düşük oluşu tek biyokimyasal gösterge olabilir. Burada kemiğin mineralizasyonu azalmıştır. İskelet deformiteleri ve yumuşak doku kalsifikasyonları görölür.

Serum Osteokalsin(BGP): Osteokalsin kemik ALP'si gibi osteoblastlardan açığa çıkan kemik yapımını gösteren başlıca markerlerden biridir. Osteokalsin osteoblastlarda sentezlendikten sonra büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alır, kalan kısmı kan dolaşımına katılır (69,70). Osteokalsinin kan dolaşımına katılan kısmı kemik yapımını bize yansıtmaktadır.

ALP'den farklı olarak serum osteokalsini böbrek tarafından metabolize edilir ve/veya itrah edilir. Böylece renal yetmezlikli hastalarda serum osteokalsini hemen her zaman yükselmektedir (38). Osteoblastik aktivite ile serum osteokalsin konsantrasyonları arasında istatistiksel korelasyon vardır. Örneğin, Podenphat ve ark.'nın bir grup osteoporozlu kadın üzerindeki çalışmasında, kemik yapım hızının histomorfometrik parametreleri ile serum osteokalsini arasında kuvvetli bir istatistiksel korelasyon vardı (71). Johansen ve ark.'nın, growth hormon(GH) ile tedavi edilen GH eksikliği olan çocuklarla ilgili bir çalışmada, GH'ye bağlı ani büyüme ile serum osteokalsindeki yükselme arasında anlamlı bir korelasyon vardı (72).

Paget'li hastalarda serum osteokalsin seviyeleri, serum ALP aktiviteleri ile korelasyon göstermekle beraber hassasiyet açısından daha az faydalıdır (73). Paget'li hastaların %95'inde yükselmiş serum ALP düzeylerine rastlanırken, yalnızca %60 kadarında serum osteokalsin konsantrasyonu yükselmiş bulunur.

Kemik rezorpsiyon ve formasyonunun birlikteliği sebebiyle yüksek turnover'li kemik hastalıklarında negatif kemik balansı ile birlikte serum osteokalsin seviyeleri de yükselir. Mesela, postmenapozal osteoporoz ve romatoid artritte durum böyledir (74). Kortikosteroid tedavisinde muhtemelen osteoblastik aktivitenin inhibe olmasına bağlı olarak serum osteokalsin seviyeleri düşebilir.

Serum İmmunoreaktif Paratroid Hormon(IPTH): Hiperkalsemi durumunda serum IPTH değerleri, tanı açısından düğüm noktasını oluşturur. IPTH'ın yüksek oluşu hiperparatroidizmin güçlü bir kanıtı iken, düşük olması genellikle paratroid dışı bir hastalığı gösterir. Böyle bir durumda malignite ve sarkoidoz düşünölebilir. İatrojenik olmayan kronik hipokalsemi durumunda IPTH ölçölmesi, olayın sebebinin paratroid yetmezliği mi yoksa PTH rezistansı mı olduğunu ayırtetmeye yardım eder. İkincisinde PTH düzeyi yükselir. Endokrin dışı dokulara ait malign tümörler bazen kendilerinden ilgisiz peptidler üretirler. PTH bu peptidlerden birisi olabilir. Bu tür hormon üretiminde feed-back kontrolü yoktur ve hastalık ilk olarak, uygunsuz PTH üretime ait belirtilerle kendini gösterir. Temelde yatan hastalığın tabiatı nedeniyle olayın uzun süre devam etmesi enderdir ve

dolaşımdaki yüksek PTH'ya bağlı kemik lezyonları belirgin değildir. Buna karşılık ALP; gerek kemik, gerekse karaciğer metastazına bağlı veya her iki nedene bağlı olarak yükselir.

Serum Vitamin-D Metabolitleri: D vitamini eksikliği düşünülen hastalarda serum 25-hidroksikolekalsiferol konsantrasyonları ile kemik biyopsisi ile tanısı konmuş osteomalazi bulunması arasında bir korelasyon vardır. Ergokalsiferol veya 25-hidroksikolekalsiferolü farmakolojik dozlarda alan hastalarda, 25-hidroksikolekalsiferolün serum konsantrasyonları, hastanın uyumunu takip ve D-vitamini entoksikasyonu riskini önlemek açısından kullanılabilir. Serum 1,25(OH)₂D₃ seviyelerinin klinikte ölçülmesi nadiren gerekir. Hemodialize giren hastalarda bu değerler oldukça düşüktür. Kronik peritoneal dializ yapılan hastalarda serum 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri, hemodialize giren hastalardan daha düşüktür, ancak 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri her iki grupta da düşüktür. Bununla birlikte metabolitlerden hiçbirisi, bu gruptaki hastalarda osteomalazinin varlığı veya şiddeti ile korelasyon göstermez. Tanı ancak kemik biyopsisi ile konabilir (75). D hipovitaminozunun teşhisinde serum 1,25-dihidroksikolekalsiferol seviyelerinin faydası oldukça azdır.

İdrar Kalsiyumu: İdrar kalsiyum atılımını etkileyen pekçok değişken vardır. Bunlar diyet kalsiyumu, sodyumu, proteini ile glomerül filtrasyon hızıdır. Tiazid grubu diüretiklerin de dahil olduğu pekçok ilaç, idrar kalsiyum atılımını etkiler. İdrar kalsiyum ölçümleri bu sebeple fizyolojik çalışmalarda kontrol altına alınmış şartlarda geniş şekilde kullanılırken klinik kullanımları oldukça nadirdir. Bunun birkaç istisnası vardır. Örneğin hiperkalsemi ve yükselmiş serum IPTH değerleri olan hastalarda primer hiperparatroidilerden farklı bir tedavi stratejisi gerektiren ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi bulunabilir (75).

Geleneksel olarak idrar kalsiyum ölçümleri için 24 saatlik örnek toplanması istenir. Kalsiyum/kreatinin oranları da spor idrar örneklerinde kullanılmaktadır.

İdrar Hidroksiprolini: Hidroksiprolin kollajen dokuda bulunur. %13 aminoasit ihtiva eder. Büyük bir bölümü kollajen yıkımından dolayı vücut sıvılarına geçer. Toplam vücut kollajenin %50'si kemiklerde bulunur ve üriner hidroksiprolin olarak atılır. Bu özelliğinden dolayı hidroksiprolin genel olarak bir kemik yıkım markeri olarak kabul edilmektedir. İdrarda total hidroksiprolinin %10'u bulunmaktadır. Hidroksiprolinin %90'ı karaciğerde metabolize olur ve aminoasitlere dönüşerek üriner yolla atılır(76,77). Kemik rezorpsiyonunun arttığı durumlarda, mesela paget hastalığında idrarda hidroksiprolin artar. Kemik yapımı ve yıkımı arasında sıkı bir birliktelik olduğundan dolayı yıkım sürecini yansıtan idrar hidroksiprolini ve kemik yapımını yansıtan serum ALP genellikle iyi bir korelasyon gösterir. Bifosfanat gibi antirezorbtif ajanlar paget'li hastalarda verildiğinde idrar hidroksiprolin atılımı serum ALP'den haftalar önce azalır. Klinik kullanımda idrar hidroksiprolini tanı amacıyla nadiren gerekir.

OSTEOPOROZ

Osteoporoz; kemik kütlesini oluşturan mineral ve matriksinin eşit oranlarda azalıp normal değerlerinin altına inmesi ve kırık riskinin artması veya spontan kırık meydana gelmesi ile karakterize bir hastalıktır(78). Bu hastalık, birçok faktöre bağlı kompleks ve kronik bir hastalık olup yıllarca sessizce ilerleyebilir. Kırıklar oluşuncaya kadar semptom vermediğinden dolayı, zamanında teşhis edilip etkin bir şekilde tedavi edilebilen hasta oranı çok düşüktür. Osteoporozda kemikte mekanik bir yetersizlik durumu mevcuttur. Bu mekanik yetersizlik; kemiğin normal aktiviteler sırasında ağrması, incinmesi ve kırılmasıdır. Osteoporozda mineralizasyon tam olmakla beraber, birim hacme düşen kemik kütlesi azalmıştır .

Osteopeni terimi; kemik yoğunluğunda azalmanın olduğu fakat henüz kırığın oluşmadığı bir durumu ifade etmek için kullanılır. Osteoporoz ise; genellikle omurlarda, kalça veya bilekte fraktür oluşmuş kemik kütlesinde bir azalmayı ifade eder. Osteoporozda mineral/matriks oranı korunmuştur. bu özellik osteoporozu osteomalaziden ayırır. Osteomalazide D vitaminin yetersizliği sonucu kemik mineralizasyonunda bir eksiklik oluşur.

Osteoporozda genellikle vertikal eksen boyunca trabeküler kemikte trabeküllerin aşırı incilmesi sözkonusudur. Kompakt kemiklerde osteoporoz, korteks kalınlığının azalması ve kompakt yapının trabeküler yapıya dönmesi şeklindedir. Kemiğin total kütlesi yeterince azalınca travma ile veya kendiliğinden kırıklar oluşur. Böylece semptomatik osteoporoz durumundan bahsedilir. Bazı yazarlar, osteoporozun yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğunu düşünmektedirler. Fakat bazı yaşlıların güçlü kalarak normal kemik yapısına sahip olmaya devam etmeleri bu durumla çelişir. Dolayısıyla kemiğin yapımında ve korunmasında hangi faktörlerin rol oynadığını, yine kemik yıkımında nelerin etkin olduğunu anlamamız gerekir. Bunlar anlaşıldığında osteoporozla mücadele daha kolay hale gelecektir.

Insidans: Kemik kütlesinde oluşabilecek kaybın oranı yaş, cinsiyet, ırk ve iskelet sisteminin bölgelerine göre değişkenlik gösterir. Kadın ve erkekte 40-50 yaşlarından sonra yılda ortalama %5 appendiküler kemik(ekstremité kemikleri) kaybı olur. Kadınlarda menapozdan sonraki on yıl için her yıl kemik kaybı %1 artar. Bu kayıp 60-65 yaşları dolayında azalarak yatay bir karakter kazanır(78). Appendiküler kemik kaybının artması 40 yaşından sonra ortaya çıkan negatif kalsiyum dengesindeki artışla doğru orantılıdır ve postmenapozal dönemde iki kat artış gösterir. Vertebral kemiklerde oluşan kayıplar 20 yaş gibi erken bir dönemde başlayabilir. Kadınlarda bu kayıp her on yılda bir %7, erkeklerde ise %2'nin altında daha yavaş bir oranda artarak devam eder(78)(Tablo-3).

Kemik kütlesinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olması ve kadınlarda postmenapozal dönemde erkeklere göre daha fazla kemik kaybının oluşu osteoporozla bağlı kırıkların kadınlarda daha fazla görülmesine yol açar. Osteoporozla kırıkları en fazla vertebra, kalça ve distal radiusta görülür (79). ABD'de yapılan geniş çaplı çalışmalarda osteoporozla bağlı olarak 45-65 yaşları arasında %1.7 , 65 yaşın üzeridekilerde %2 kırık görülmektedir. 65 yaşın üstündeki kadınların 1/3'ünde vertebra kırığı oluşmakta ve bunun görülme sıklığı erkeklerden on kat daha fazla olmaktadır. 80 yaşın üzerindeki kadınların 1/3'ünde kalça kırığı oluşurken, erkeklerde bu oran 1/62'dir (80).

Tablo-3: normal şahıslarda hayat boyu ortalama total kemik kütlesi kaybı oranları

Lokalizasyon	Kadınlarda total kemik kaybı(%)	Erkeklerde total kemik kaybı(%)
Lomber vertebra	42-47	13
Radius rotası	30	5
Distal radius	39	11
Femur boynu	58	36
Int.trokan. mesafe	53	35

Osteoporozda Risk Faktörleri:

Genetik faktörlerin osteoporoz gelişmesinde önemli rol oynadıkları, moleküler genetik alanındaki ilerlemeler sonucunda daha iyi anlaşılmaktadır. Ailesinde osteoporozu olanlarda bu hastalık daha fazla görülür. Cummings 65 yaşın üzerindeki kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada annesinde kalça kırığı olanlarda kalça kırığı riskinin iki kat artmış olduğunu bildirmiştir (81). Sarışın, mavi gözlü, ince ciltli minyon tiplerde osteoporoz daha sıktır. Açık ten renginde güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarını emmek güçleştüğinden bu kişilerde osteoporoz görülme riski artar. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha sıktır (82-84)

İrk, osteoporoz gelişiminde rol oynayan önemli bir risk faktörüdür. Siyah ırkta osteoporoz daha az sıklıkta görülmektedir. Bunun nedeni kemik kütlesinin daha fazla olmasıdır. Osteoporoz beyaz ırkta diğer ırklardan daha fazla görülür (85).

Pik kemik kütlesi ve onu izleyen kemik kütlesi kaybının hızı osteoporozun başlıca iki risk faktörüdür. Pik kemik kütlesinin az oluşu ileri yaşlarda osteoporoz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür (86,87). İleri yaşlardaki kemik kütlesi 20-35 yaşları arasında kişinin sahip olduğu maksimum kemik kütlesindeki kayıp oranına göre tayin edilmektedir. Düşük kemik dokusuna sahip bireylerde osteoporoz zayıflarla pozitif korelasyon, şişmanlarla negatif korelasyon gösterir(86,88). Zayıf kişilerde yağ depolarının yokluğu kadınlar için bir risk faktörüdür. Çünkü şişman kadınlarda lipositlerden endojen östrojen üretimi menapozdan sonra da devam eder.

Geç ve düzensiz menstruasyon, erken menapoz, nulliparite osteoporoz için risktir.

Sedanter yaşam (azalmış fiziksel aktivite) kemik mineral kaybını hızlandırır. Total immobilizasyonu izleyen ilk dört ay içinde %20 kemik kaybı saptanmıştır (89). Azalma yoğun olarak kortikal kemiktedir. Aşırı egzersiz de predispoze faktördür. Amenore yapacak kadar ağır egzersiz yapan kadınlarda ve uzun süreli ağır spor yapanlarda osteoporoz gelişmektedir(90). Bunun sebebi hipotalamik-hipofizer-gonadal aks üzerine etkiyle kan östrojen seviyesinde azalmaya yol açarak indirekt yoldan kemik dansitesini olumsuz yönden etkilemesidir. Egzersizin oluşturduğu fizik stres piezoelektrik etkisiyle hücrelere iletilir, osteoblastlar yeni kemik yapımı için uyanılır(91). Atletlerde kemik kütlesi artmıştır(92,93).

Beslenme Alışkanlıkları; osteoporoz gelişmesinde rol oynayan faktörlerdendir. Devamlı diyetle düşük kalsiyum alınımlı pik kemik kütlesinin düşük olmasına yol açmaktadır. Aşırı proteinli gıdalarla beslenme de olumsuz faktörlerdendir. Sigara, alkol ve kahve tüketimi de iskeletin mineral içeriğini olumsuz yönde etkiler(80).

Bazı ilaçlar osteoporoza yatkınlığı artırırlar.Özellikle uzun süreli steroid, troid hormonu, fenitoin, alimünyum içeren antasid, metotreksat, prostoglandin inhibitörü ilaç kullanımı osteoporoz açısından risk faktörleri arasındadır.

Sınıflandırma:

Klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak , ayrıca generalize osteoporoza neden olan sistemik hastalıklar da gözönünde bulundurularak osteoporozu sınıflandırmak mümkündür. Osteoporoz generalize ve lokalize olarak da sınıflandırılabilir. Generalize osteoporozun en önemli özelliği fraktürdür. Osteoporoz öncelikle primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir(Tablo-4).

Tablo4: Osteoporozun sınıflandırılması

1. Primer Osteoporoz

A-İdiyopatik osteoporoz

- 1)İdiyopatik juvenil osteoporoz
- 2)Gençte idiyopatik osteoporoz

B-Involusyonel osteoporoz

- 1)Tip I-Postmenopozal osteoporoz
- 2)Tip II-Senil osteoporoz

2.Sekonder osteoporoz

A.Endokrin nedenlere bağlı olanlar

- 1-Hiperkortizolizm
- 2-Hipertroidizm
- 3-Hipogonadizm
- 4-Hiperprolaktinemi
- 5-Diabetes mellitus
- 6-Hiperparatroidizm

B. Gastrointestinal bozukluklar

- 1-Gastrektomi
- 2-Malabsorbsiyon sendromları
- 3-Kronik karaciğer hastalıkları
- 4-Diğerleri

C. Romatoid artrit

D. Kronik nörolojik bozukluklar

E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

F. Malignansiler

Patogenez: Osteoporoz birden çok nedene bağlı olarak gelişen bir patoloji olduğundan patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır (94-97). Primer osteoporozun patogenezi üzerinde fikir birliği varken sekonder osteoporoz patogenezi ise daha iyi anlaşılmıştır.

Kemikte, remodelling üniteleri denen özel bölgelerde bir remodelling siklusu başlarken; aktivasyon fazı sırasında, remodellingin gerçekleşeceği kemik yüzeyinde sıralanmış olan hücreler, yerlerini osteoklastlara bırakırlar. Osteoklastlar yaklaşık iki haftalık bir süre içerisinde, rezorpsiyon etkisiyle trabeküler kemik yüzeyinde bir lakün veya kortikal kemik içinde bir kavite oluştururlar. Bundan sonra osteoklastların yerini yavaş yavaş osteoblastlar alır. Osteoblastların aktif hale geçmesi ile bu boşluklarda formasyon dönemi başlar ve osteoklastların açmış olduğu tüm kavite doldurulur. Bu sürecin hızı, kemik turnover hızı ve remodelling dengesi ile tayin edilir. Osteoklastların açmış olduğu kavite, osteoblastlar tarafından tam olarak doldurulamazsa veya osteoblastlar normal büyüklükte bir kaviteyi doldurabilecek aktiviteye

ulaşamazlarsa, bu durumda net kemik kaybı meydana gelmiş olur. Osteoporozlu hastalarda her ikisi birden bulunur. Kemik rezorpsiyonu kemik formasyonunu geçerse kemik turnoverindeki artış, kemik kaybı artışına sebep olur. Fakat bunu tersi olarak kemik formasyonu ağır basarsa bu durumda kemik turnoverindeki azalma kemik kaybını azaltır(98).

Kemik kütlesi 40-50 yaşlarından sonra azalmaya başlar. Bu durum kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gibi, iskeletin değişik bölgelerinde değişik hızlarda devam eder. Aşırı osteoklastik aktivite, trabeküler kemikte perforasyon ve tüm trabeküllerin kaybına yol açabilir. Osteoblastik aktivitenin azalması ise sadece trabeküllerde incelmeye neden olur(99).

Postmenapozal dönemde (tip I osteoporoz) kemik kaybının hızlandığı, erken menapozun osteoporoz sürecini hızlandırıp öne aldığı eskiden beri bilinmektedir. Menapoz sonrasındaki osteoporozun patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen faktörler arasında en çok östrojen üzerinde durulmuştur (100-104). Postmenapozal dönemde östrojenin kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisi ortadan kalkınca hızlı bir şekilde trabeküler kemik kaybı olur(82). Trabeküler kemik kaybının çok, kortikal kemik kaybının az olmasına bağlı olarak; postmenapozal osteoporozda daha çok vertebra korpus ve distal radius (colles) kırıkları görülür. Vertebra korpus kırıkları ezilme şeklindedir.

Postmenapozal osteoporozda kemiğin PTH'ya duyarlılığı artmıştır. Kemikten ayrılan kalsiyum kandaki PTH düzeylerini baskılar, daha fazla yıkımın olması engellenir. PTH sekresyonunun bu şekilde azalması, serum fosfatın artması, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün azalması ve barsaktan kalsiyum emiliminin azalması sonucuna götürür. Ayrıca PTH azalması böbrekten kalsiyum geri emilimini de azaltmaktadır. Aslında kan kalsiyumunu düzeltici olan bu mekanizmalar, kemik dengesinde bozulmaya yol açmaktadır. Tüm postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliği olmasına karşın kemik kaybı oranı aynı değildir. Bu da osteoporoz gelişiminde östrojen dışındaki faktörlerin rolünü düşündürmesi açısından anlamlıdır.

Senil osteoporoz (tip II) kadında ve erkekte 70 yaş ve üzerinde ortaya çıkar. Özellikle 40 yaşından sonra her iki cinsten de kemik turnover hızlarının devamlı olarak artması söz konusudur. Senil osteoporozda kemik yapımı kemik yıkımından biraz daha azdır. Burada olaya başka kolaylaştırıcı faktörler eklenir. Yaşla birlikte diyetle alınan kalsiyum miktarı azalmaktadır. Yaşlılıkta serum 25-hidroksikolekalsiferol seviyesi normaldir, fakat hidroksilasyondaki bozulmaya bağlı olarak $1,25$ -dihidroksikolekalsiferol seviyesi düşer. Barsaklardan kalsiyum emilimi azalır. Bu durum PTH sekresyonunu artırır. Bu olayların sonucunda kemik turnover uyarılır yani kemik yenilenme ünitesinde artış olur (Tablo-5).

Tablo-5: tip I ve tip II osteoporozun karşılaştırılması

	tip I osteoporoz	tip II osteoporoz
Yaş	71-75	>70
Kadın/erkek	6/1	2/1
Kemik kaybı	trabeküler	trabeküler, kortikal
Yapım/yıkım	osteoklast aktivitesi artar	osteoblast aktivitesi azalır
Kırıklar	vertebra, diş, radius	kalça, vertebra
Serum Ca^{++} , P	normal	normal
ALP	normal(kırık varsa artar)	normal (kırık varsa artar)
PTH	azalır	artar
D vit-böbrekte dönüşümü	sekonder azalma	primer azalma
İdrarda Ca^{++}	artar	normal
Ca^{++} absorpsiyonu	azalır	azalır
Neden	menapoza bağlı	yaşlanmaya bağlı

Diyet kalsiyumunun azlığı kemikten kalsiyum sökülerek yerine konacağından diyetle kalsiyum alımının azlığı sonuçta negatif kalsiyum dengesi oluşturacaktır. Bunun sonucunda osteoporoz riski artacaktır. Yaşın ilerlemesi ile kalsitonin seviyelerinin de azalmış bulunması, osteoporoz patogenezinde sorumlu bir faktör gibi görünmesine yol açmıştır (105-107).

Senil osteoporozda hem kortikal, hem de trabeküler kemik kaybı vardır. Yaşam süreleri boyunca kadınlar trabeküler kemiklerinin %50'sini, kortikal kemiklerinin %30'unu kaybederler. Erkeklerde ise bu oran sırasıyla %30 ve %20'dir(98). Senil osteoporozda ensık kalça kırıkları görülür(108)(Tablo-5).

Idyopatik jüvenil osteoporoz pubertedeki çocuklarda görülen jeneralize osteoporozun nadir bir formudur. Daha önce sağlıklı olan çocuklarda birdenbire sırt, kalça, ayaklarda ağrı, yürümede güçlük ortaya çıkabilir. Uzun kemiklerde patolojik kırıklar görülür. Sebebi bilinmeyen bu hastalık ortaya çıktıktan 3-5 yıl sonra pubertede kendiliğinden iyileşebilir(80).

Klinik: Osteoporoz çoğu zaman klinik semptomların veya komplikasyonların ortaya çıkmasından önce uzun süre sinsi bir şekilde gelişip hiç farkedilmeyebilir. Trabeküler kemik kaybı %30-40'a erişinceye kadar asemptomatik olabilir(109). Hastalığın farkedilmesinden önce hafif sırt ağrıları olabilir, bu ağrılar başlangıçta hareketle oluşur, dinlenmekle kaybolur, uzun süre aynı pozisyonda kalmak ağrıları arttırabilir. İlk klinik belirtiler genellikle sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklardır. Vertebra korpuslarındaki kompresyon kırıklarında ani, şiddetli ve saplayıcı karakterde akut sırt ağrıları olur. Paravertebral kas spazmı vardır. Medulla basısı gibi nörolojik semptomlar nadirdir. Oturmakla ve ayakta durmakla artan ağrı, yatmakla büyük ölçüde azalır. Öksürme, hapsirme ve ıkınma, ağrıyı arttırabilir (110-112). Kama tipi kırıklarda bel ağrısı geçici ise de bazen çok ağrılıdır ve dorsal kifoza nedeniyle kalıcı deformiteye ve sakarlığa neden olabilir. Omurga hareketleri, özellikle ekstansiyon kısıtlanmıştır.

Çökme kırıkları ağrılı olduğu kadar, boy kısalmasına da neden olur. Kompresyon fraktürleri en çok total-12 (T12) ve lomber-1(L1) vertebralarda yani dorso-lomber bileşkede görülür. Vertebra kırıkları kalça kırıkları kadar dramatik değilse de, hasta hayatının bağımlı hale gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca kalça kırıkları operasyonla düzeltilebilirken vertebra kırıklarına tedavi yaklaşımı daha azdır.

Osteoporozda kemik genel olarak kırılabilir bir karakter kazanmıştır. Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travmayla oluşabilmektedir. En sıklıkla vertebra, distal radius(colles), femur boynu, kotlar, pelvis, metakarplar, metatarslar, humerus ve tibia kırıkları görülür (113-115). Postmenapozal OP'da trabeküler, senil OP'da hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı ön plandadır. Bu nedenle postmenapozal OP'da korpus vertebra ve distal radius; senil OP'da ise korpus vertebra, pelvis, kalça ve uzun kemik kırıkları daha sık görülmektedir (116).

Vertebralarda sayıları giderek artan kompresyon kırıkları toraks ve karın boşluğunun küçülmesine neden olabilir. Göğüs kafesinin küçülmesi sonucu egzersiz toleransı azalır. Karın giderek sarkar. Gastrointestinal sisteme ait semptomlardan kabızlık, meteorizm ve hazımsızlık gelişir. Torakal vertebralardaki kompresyon kırıkları ilerleyici torakal kifoza neden olur. Buna "dul

kadın kamburluğu" denir. Boy kısalır ve iki kol arasındaki uzaklık ile boy arasındaki fark artar (117). OP'lu hastalardaki bir diğer bulgu ince deri yapısıdır (Mc Conkey bulgusu). Osteoporozda oluşan kırıkların en önemlileri femur boynu kırıklarıdır. Bunlarda mortalite oranı oldukça yüksektir. En sık intertrokanterik kırıklar görülür.

Osteoporozlu hastalarda fiziksel, emosyonel ve sosyal limitasyonlar açısından yaşam kalitesini değerlendiren "Nottingham Sağlık Profili" testi ile yapılan bazı çalışmalarda ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk, sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyon gibi parametrelerde, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (118). OP'lu hastalarda; uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi depresyon belirtileri görülebilir. Depresyon ve günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılık hastalarda sedanter yaşam tarzı oluşturur. Kronik ağrı, belirgin kifo ve boy kısalması depresyonu arttırabilir. Bu bir kısır döngü oluşmasına neden olur ve durumu daha da kötüleştirir.

Laboratuvar Bulguları: Primer osteoporozlu hastalarda laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak sekonder osteoporozda laboratuvar bulgularında önemli değişiklikler vardır. Bu nedenle osteoporozun tanısı ve ayırıcı tanısı için; tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, açlık kan kalsiyumu ve fosfatı (yemekten sonra serum kalsiyum ve fosforu yükselmektedir), ALP, PTH, tiroid hormonu, TSH, kalsitonin, plazma kortizol düzeyi, kalsitriol, osteonektin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, protein elektroforezi ve idrarda ise hidroksiprolin, bence-jones proteini, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranına bakılmalıdır.

Postmenapozal osteoporozda PTH fonksiyonunda, 1,25 dihidroksi D3'ün plazma seviyesinde azalma, üriner kalsiyumda artma görülür. Senil OP'da ise serum PTH'da artma ve D vitaminin böbrekteki dönüşümünde azalma görülebilir. Yüksek turnover'li osteoporotik hastalarda serum osteokalsin ve ALP'de, idrarda ise kalsiyum ve hidroksiprolinde artma görülür. Bu bulgular tedavinin düzenlenmesinde önem taşır.

Osteoporozda Biyokimyasal Markerler:

Biyokimyasal markerlerin osteoporozun teşhisi ve tedavisinin izlenmesinde büyük yararları vardır. Ayrıca osteoporoz tarama testleri olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Biyokimyasal markerler hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını yansıtmaktadırlar(119).

Osteoporozun değerlendirilmesinde calciotropik hormonlar da önemli yer alırlar. Calciotropik hormonlar; paratroid hormonu, calcitonin, vitamin D (25 OH ve 1,25 (OH)₂ formlarındakiler), glukokortikoidler, östrojenler, sitokinler, insülin, tiroid hormonları ve büyüme hormonudur(120). Calciotropik hormonların dışındaki biyokimyasal markerler başlıca iki grupta toplanırlar.

1. Kemik Yapımını (Osteoblastik aktiviteyi) Gösteren Markerler:

OSTEOCALCIN(OC): Osteocalcin(OC) diğer adıyla kemik Gla proteini (BGP) osteoblastlarca sentezlenen, küçük, gama-glutamik asitten zengin bir peptiddir. Aktif osteoblastlarca sekrete edildikten sonra osteokalsin ekstrasellüler matriksin yapısına girer. Yeni sentezlenen peptidin %15-30 'u genel dolaşıma katılır ve bazı yöntemlerle ölçülebilir. Serum OC

düzeyi kemik yapım hızıyla paralellik gösterir. OC 'nin serum konsantrasyonları mineralizasyon sürecinin aktivitesiyle birliktelik gösterir.

Sağlıklı kadınlarda erken menapoz döneminde, geçici olarak iki katına kadar çıkabilen OC düzeylerine rastlanabilir ve bu durum hastalardaki kemik kaybıyla paralellik gösterir. Bununla birlikte belirgin postmenapozal osteoporozu olanlarda OC düzeyleri geniş bir aralıkta değişkenlik gösterir. Bu durum hastalığın heterojenitesinden kaynaklanır. Düşük turnover'li OP'lularda serum OC normal veya düşük olabilir. Postmenapozal osteoporozluların %30'u yüksek turnover'li olup bu grupta serum OC düzeyi yüksek bulunabilir.

Senil osteoporozda ve yaşlılarda durum farklıdır (121-126). Bunlarda yaşlılığın etkisiyle ve muhtemelen D ve K vitaminlerinin eksiklikleri nedeniyle OC'nin gama-karboksilasyonunda bozukluk olur. OC 'nin karboksillenmemiş kısmı yaşlı kadınlardaki femoral kemik mineral dansitesinin önemli bir belirleyicisidir. Çünkü karboksillenmemiş osteokalsinin yüksek serum değerleri, kalçadaki kemik dansitesinde ve kalça kırığı riski artışı ile paralellik göstermektedir. Serum OC'nin osteoporozda tanısal bir parametre olarak klinik değeri hala tam olarak tanımlanamamıştır. Fakat hastaların tedaviye yanıtının izlenmesinde yardımcı olabilir.

Kemiğin paget hastalığında serum total alkalen fosfataz düzeylerindeki artışa karşın, serum OC düzeyleri artmamıştır(126,127). Buna karşılık primer hiperparatroidi ve hipertroidide serum OC düzeyleri artmıştır ve bu artış kemik tutulumunun yaygınlığıyla paralellik gösterir. Hipotroidizm ve hipoparatroidizmde OC düzeyleri düşük olabilir (124-128).

Tedavi edilmemiş osteomalazide, serum ALP ve OC düzeyleri artar. İlerlemiş böbrek yetersizliğinde ($GFR < 20-30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) anlamlı kemik hastalığı olmasa da "intact" OC birikir. Yetersiz böbrek atılımı ve artmış turnover nedeniyle renal osteodistrofi hastalarında serum OC düzeyleri artar (123-125,128-130). Metastatik kemik hastalığı olanlarda OC düzeyi artar ve tedavi yanıtı yönünden faydalı bir gösterge olarak kullanılabilir.

KEMİK ALKALEN FOSFATAZ (BALP): Alkalen fosfataz; kemik, karaciğer, osteoblastlar, barsaklar, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim ailesidir. Osteoporoz açısından osteoblastlardan kaynaklanan enzim fraksiyonunu ölçmek gereklidir.

Serum alkalen fosfataz(ALP) kemik büyümesi ve kemik yapımının duyarlı bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Çoğu vakada serum total ALP düzeyinin ölçülmesi yeterlidir. Fakat sağlıklı erişkinlerde total ALP aktivitesinin yaklaşık %50'si safra-karaciğer kaynaklıdır ve total ALP artışı olan vakaların çoğunda bu artıştan kemik hastalıkları değil, kemik dışı hastalıklar sorumludur. Serum ALP düzeyleri; eğer karaciğer ve safra yolları bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Buna karşılık ALP 'nin kemik spesifik izoenzimi (BALP), osteoblast membranına yerleşiktir ve ancak osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. BALP kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir. Düşük doku spesifitesi nedeniyle serum total ALP düzeyleri genellikle normaldir.

Prokollajen Tip I Propeptidleri (PICP,PINP): Serum prokollajen peptidlerinin yeni kollajen sentezini yansıttığı düşünülmektedir. Kemik yapım hızı ile serum PICP ve PINP düzeyleri arasında

anlamalı bir paralellik bulunmasına karşın, bu komponentin serum konsantrasyonlarına kemik dışı dokuların da katkısı vardır.

Serum PICP düzeylerinin yüksek olması genellikle somatik büyümeye ve kemik turnover artışına bağlıdır. Serum PICP immunoreaktivitesi kemiğin paget hastalığı olanlarda çok artar ve etkin bir tedaviden sonra düşer. Normal menapozda serum PICP düzeylerinde hafif bir artış olur. Postmenapozal sağlıklı ve osteoporotik kadınlarda uzun süreli hormon replasman tedavisi PICP düzeyleriyle izlenebilir. Fakat bu etki kemik metabolizmasının diğer göstergelerine göre daha azdır(125,126).

2. Kemik Yıkımını(Osteoklastik aktiviteyi) Gösteren Markerler

A) Pyridinium Bileşikleri: 3-hydroxypyridinium bağları (pyridinolin-PYD ve deoxypyridinolin-DPD) kemik kollajenlerinin hücre dışı olgunlaşmaları sırasında oluşurlar. Sağlık ve hastalıkta kemik yıkım hızı ile, idrarla atılan pyridinium bileşikleri arasında yakın ilişki saptanmıştır. Bu bileşikler kemik yıkımının en duyarlı ve özgül göstergeleridir (121,122,125,127,129,131,132).

PYD kemik, kıkırdak, tendon ve damar dokusunda bulunur. DPD ise sadece kemik ve dentinde bulunur. İdrar hidroksiprolininden(immatür kollajende bulunur) farklı olarak, PYD ve DPD'nin idrarla atılımları yeni sentezlenen proteinlerin parçalanmasından etkilenmez. Sadece matür kollajen yıkımını(örneğin kemik yıkımı) yansıtır. Bunların atılımındaki değişiklikler, bu bileşiklerin patemindeki değişikliklerden çok, kemik yıkım hızındaki kantitatif değişiklikleri yansıtır.

Total idrar pyridinium bileşiklerinin %40'ı serbest formda atılır. Geri kalan %60'ı değişik peptidlerin yapısına girer. Sağlıklı kişilerde PYD ve DPD atılımı nisbeten dar sınırlar içindedir. Menapozda ise idrar PYD ve DPD atılımı 2-3 katına çıkar. Bu değişiklikler sağlıklı, osteoporotik olmayan kadınlarda da görülür ve östrojen kesilmesinden kaynaklanan kemik turnover artışını yansıtır. Yüksek turnover'li postmenapozal osteoporozu olan tedavi edilmemiş kadınlarda veya osteoporozu olsun olmasın kırığı olan hastalarda serbest ve peptide bağlı pyridinium komponentlerinin düzeyinde yükselme olur. Östrojen ve kalsitonin tedavileri ile seviyeleri premenapozal düzeylere kadar düşürülebilen bu komponentler, tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. Osteoporozun daha sıklıkla düşük kemik turnover'i ile birlikte olması nedeniyle PYD ve DPD atılımı normal hatta düşük düzeylerde olabilir. Bu bileşiklerin normal düzeyde bulunması osteoporotik kemik hastalığını dışlamaz (121,122,125,133,134).

İdrar PYD ve DPD düzeyleri kemiğin paget hastalığında normalin 12 katına kadar çıkar. Asemptomatik veya hafif primer hiperparatroidili hastaların %60'ında, metastatik kemik hastalığı ve multiple myelomada her iki prdinium bileşiğinin idrar konsantrasyonları artar. Hipoparatroidide idrar PYD ve DPD atılımı azalır (125,126,132-134).

B)Hidroksiprolin(OHP) ve Hidroksilizin(OHL) Glikozidleri: Fibriler kollajenler, Hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinden zengindir. Kollajen yıkımından sonra ikisi de idrarla atılır ve kemik yıkımının göstergeleri olarak kabul edilirler.

İdrar OHP'i, total vücut kollajen turnoverinin özgül olmayan duyarsız bir indeksidir. Çünkü; OHP kollajen molekülünün en erken posttranslasyonel değişikliği olarak hücre içinde yapılır.

İdrardaki OHP düzeyleri, diyetteki protein alımından (özellikle et) ve diğer kollajenöz proteinlerin metabolizmasından (elastin ve kompleman komponenti C1q gibi) önemli ölçüde etkilenir (135).

Hidroksiprolinin idrarla atılımı yüksek turnover'li durumlarda artar. Bu durumlar arasında somatik büyüme, menapozun ilk dönemi, osteomalazi, kemiğin paget hastalığı, renal osteodistrofi, hipertroidi, multiple myeloma ve metastatik kemik hastalığı sayılabilir. Ayrıca cilt ve kıkırdak dokudaki kollajen turnover'lerinde ve akut enfeksiyonlarda da üriner hidroksiprolin artar (136).

Hidroksilizin(OHL) iki glikolize formda görülür: Beta-1-galaktozil-OHL veya Beta-1,2-glukozil-galaktozil-OHL. OHP'den farklı olarak lizin glikozidleri metabolize edilmezler ve OHP'ye göre kollajen metabolizmasının daha spesifik göstergeleridir. İdrardaki düzeyleri diyetten etkilenmez. Klinik bulgular, idrar OHL ölçümlerinin postmenapozal osteoporozda ve büyüme geriliği olan çocuklarda yardımcı incelemeler olarak kullanılabilceğini göstermiştir(126).

C) Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP): İnsan asit fosfatazları, en az 5 izoenzimi olan heterojen bir enzim grubudur. Prostat, kan hücreleri ve osteoklastlarda yaygın olarak asit fosfataz bulunur. 5. izoenzimi dışındaki bütün asit fosfatazlar (+) tartrat ile inhibe edilebilirler. 5. izoenzim osteoklastlarda bulunur ve kana salınır. Serum ve plazma TRAP aktivitesi, kemik yıkımında osteoklast aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı çocuklarda somatik büyüme sırasında, kemik yıkımında artışla seyreden metabolik kemik hastalıklarında (paget hastalığı, hiperparatroidizm, multiple myeloma ve metastatik kemik hastalığı) serum TRAP aktivitesi artar. Postmenapozal sağlıklı ve/veya osteoporotik kadınlarda serum TRAP aktivitesi artabilir ve bu dönemde kemik mineral dansitesi ölçümleriyle ters korelasyon gösterir. Kronik hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda serum TRAP aktivitesi osteoklastik aktiviteyi yansıtır(121,122,125,126).

Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri:

Radyoloji: Kemik yoğunluğundaki genel azalma osteopeni olarak ifade edilir. Osteopeninin asıl nedenleri osteoporoz, osteomalazi, hiperparatroidizmdir. Neoplazili bazı durumlarda da daha nadir olarak generalize osteopeniye rastlanabilir. Bununla birlikte radyolojik olarak osteopeni saptandığında ilk akla gelen hastalık osteoporoz olmalıdır. Çünkü osteoporoz diğerlerinden çok daha sık görülmektedir. Osteopeniye ek olarak generalize osteoporozun radyolojik özellikleri trabeküler yapıdaki anormallikler, kortikal kalınlıkta azalma ve fraktürlerin görülmesidir.

Osteoporoz tanısında konvansiyonel radyografiler en sık kullanılan en ucuz yöntemlerdir. Ancak bu yolla osteoporoz tanısında röntgen ışın kaynağının türü, yumuşak doku kalınlığı, film banyo tekniği gibi teknik faktörler radyotransperansı etkileyebilir. Otomatik banyo ve poz sistemi kullanan modern röntgen tetkikleri bu faktörleri dikkate alınmayacak düzeye indirmiştir.

Osteoporoz yönünden hastayı radyolojik olarak değerlendirmekte en sık kullanılan bölgeler, vertebral, kalça ve ellerdir. Osteoporoz tanısı için torasik ve lomber bölgenin anteroposterior ve lateral grafileri alınır, ayrıca pelvisin anteroposterior filmi de yararlı olmaktadır. Vertebralardaki kemik volümü azalmasını düz radyografilerle ortaya koymada bazı sorunlar vardır. Radyolojik olarak böyle bir azalmanın ortaya konması için (osteoporozun açıkça görülmesi için) kemik mineral içeriğinin en az %30 kaybolması gerekir. Bu nedenle bu yöntemlerin osteoporozun erken tanısında

yeri yoktur. Ancak yerleşmiş bir osteoporozun omurgalarda oluşturduğu harabiyeti göstermede yararlı bir yöntemdir(137-140).

Osteoporozda vertebralardaki karakteristik deformiteler; santral kompresyon kırıkları, ön kenar deformiteleri ve vertebra cisimlerinin tam kompresyonuna bağlı olarak gelişir. Bunlar osteoporoza spesifik değildir. Santral kompresyon kırıklarının ortaya konmasında oblik grafler yararlı olabilir. "Wedge fraktür" dendiğinde ön kenar yüksekliği azalmış, arka kenar yüksekliği normal olan vertebra lar anlaşılır. "Bikonkav veya santral fraktür" deyimi ise ortadaki yüksekliği azalmış, fakat ön-arka yüksekliği değişmemiş vertebraları ifade eder. Bir "kompresyon kırığı" oluştuğunda her üç boyutta da azalma olur.L4 ve L5'te rastlanan "Posterior Wedging" durumu ise osteoporoza uymaz ve daha çok travmaya , neoplaziye veya başka bir nedene bağlı olarak yorumlanmalıdır. Santral kompresyon kırıklarını izleyerek vertebra cisimlerinin bikonkav görünümü "balık (codfish) vertebra" olarak adlandırılır. Santral kompresyon fraktürleri özellikle orta torasik vertebralarda daha sık görülürken, anterior wedge kırıkları daha çok alt torasik vertebralarda görülür.

Meunier İndeksi: Torako-lomber vertebraların görünüşlerini değerlendirmeye yönelik bir indekstir. Meunier, normal omurgayı bir puanla değerlendirirken bikonkav omuru 2, kama ucu gibi ezilmiş vertebrayı ise 4 puanla kategorize etmektedir. Örneğin normalde T7 ile L4 arası Meunier indeksi 10'dur. Bunu üstündeki değerler ise patolojik olarak kabul edilmektedir(141).

Spinal Fraktür İndeksi: Torakolomber lateral graflerde vertebralara bir derecelendirmeye tabi tutulurlar. Kompresyon bulgularının olmayışı 0 olarak kabul edilirken; 1 hafif, 2 orta değer, 3 ise ciddi bir kompresyon olarak kabul edilir. Tüm vertebralara (T3-L5 arası) verilen 0-3 arası puanlar toplanır. İlave olarak yine 0-3 arası bir nümerik değer, saptanmış diğer değerlere eklenerek hasta hakkında genel bir değerlendirme yapılır.

Singh İndeksi: PA pelvis grafisi çekilerek femur boynundaki trabeküler yapının durumunu değerlendiren bir indekstir. Referans radyogramlar yardımıyla Singh indeksinde altı derece tanımlanmıştır. Kalça kırığı olanların çoğunda düşük skorlar tanımlanmıştır. Buna karşılık kalça kırığı olmayan birçok yaşlı kişide anormal skorlar bulunabilir(131,142). Grade 6-4 normal olarak kabul edilir. Büyük trokanter çevesinde üst ve çapraz trabeküler yapının kaybı grade 3 olarak kabul edilir. Grade 3 osteoporozun varlığını ve olası kalça ve proksimal femur kırığı riski taşıdığını akla getirir(126,143,144).

Korpus İndeksi: Vertebra korpusunun orta bölümü ile ön kenarının yüksekliği arasındaki oran ile konkavlığın derecesini gösteren bu indeksin %80'nin altına inmesi osteoporozu gösterir(145).

Metakarp İndeksi: Sol el 2. parmak diafizinin lateral ve medial korteks kalınlıkları toplamının, toplam diafiz çapına bölümü ve bunun da 100 ile çarpımıyla elde edilir. Bu indeksin %44'ün altına inmesi osteoporozu gösterir(146).

Calcaneum İndeksi:Osteoporozda calcaneumun trabeküllerinin gösterdiği değişiklikler beş grupta toplanmıştır. Osteoporozun derecesi bu trabeküler değişikliklere göre tayin edilmektedir.

Dansitometrik Yöntemler:

Kırıkla birlikte olmayan osteoporozu geleneksel radyolojik yöntemlerle saptamak zordur.

Bunu için kemik kaybının %30-50 arası olması gerekir. Bu orandaki bir kemik kütle kaybı önemli bir kırık riski oluşturur. Kemik kaybını henüz kırık oluşturmaya yetecek kadar bir azalma olmadan saptamak büyük önem taşır.

Günümüzde hastaların kemik mineral içeriğini ve yoğunluğunu daha duyarlı ölçebilecek yöntemler geliştirilmiştir (131,147-152). Böylelikle hem kemik kayıplarını erken dönemde saptayarak tedbir almak, hem de tedaviyi duyarlılıkla izleme olanağı ortaya çıkmıştır.

Kemik kütlesi ve yoğunluğu, kemik kuvvet ve dayanıklılığına katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Kemik dansitesindeki küçük değişiklikler kemik kuvvet ve dayanıklılığında büyük değişmelere neden olur(150)

Kemik kütlesi veya kemik mineral içeriğiyle dansitesini ölçmek için geliştirilmiş birkaç teknik vardır. Bunların hepsi benzer ilkelerle ölçüm yaparlar (150,153). Radyasyon kaynağından çıkan radyasyon demetini ölçüm yapılmak istenen bölgeden geçirmek temel ilkedir. Kaynaktan çıkan ve dedektöre ulaşan ışın miktarı arasındaki fark arada bulunan ve ölçüm yapılacak bölge tarafından soğurulur. Bu bölge içinde kemikler tarafından soğurulan radyasyon miktarı yumuşak dokularca soğurulandan fazladır ve mineral içeriğiyle ters orantılıdır. Böylece ilgilenilen bölgedeki mineral içeriği belirlenir. Kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı ön kol distali ve kalkaneus örneğinde olduğu gibi az ise kemik mineral içeriğini tekli enerji kaynağı ile ölçmek yeterlidir (Single Photon Absorptiometry). Eğer kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı vertebra, femur örneğindeki gibi fazla ise, yumuşak doku ve kemik tarafından soğurulan radyasyonu ayırmak için ikili enerji kaynağı kullanılır(Dual Photon Absorptiometry). Yumuşak doku ve kemik tarafından soğurulan enerji farkından kemiğin mineral içeriği hesaplanır.

Single Photon Absorptiometry (SPA): Etrafında yağ ve yumuşak dokunun az olduğu kemiklerin (ön kolda radius, topukta kalkaneus gibi) mineral içeriğini ölçmekte kullanılır. Foton olarak izotop radyoaktif madde (örneğin ^{125}I) kullanılır. SPA ile alınan sonuçlar total vücut kemik yoğunluğu ile uyum gösterdiği halde trabeküler vasfı daha belirgin olan vertebraların yoğunluğu ile korelasyonu yok denecek kadar azdır. Yine yumuşak doku katmanlarının fazlaca olduğu kalça bölgesinin kemik dansitesi hakkında ise hiçbir bilgi veremez. Oysa omurga ve kalça kırıkları osteoporozda en sık rastlanan fraktürler olup, erken tanı için özellikle bu bölgenin ayrıntılı olarak ölçülmesi şarttır(154,155). Bu yöntemin diğer bir dezavantajı kullanılan radyoizotop iyot ^{125}I 'in yarılanma süresinin kısa olmasıdır. Bütün bunlara rağmen cihazın ekonomik olması, alınan radyasyonun düşük olması(2,5 mrem), hata payının (%1-4) ve prezisyonun (%3-5) düşük olması nedeniyle halen bazı kliniklerde kullanılmaktadır.

Dual Photon Absorptiometry (DPA): Çift enerjili bir teknik olduğu için kemik iliğinde bulunan yağ dokusu sonuçları pek etkilemez. Tarama yapılan kemik bölgesindeki yumuşak dokunun değişik miktarları için ayarlama yapılarak derinde yerleşmiş kemiklerin (vertebra,femur) mineral içeriği de ölçülmüş olur. DPA ile kalça ve vertebraların kemik mineral içeriği ve dansitesi ölçülerek , yaş, cins ve ırk özelliklerine göre saptanmış standart eğrilerle kıyaslaması yapılabilir. Bu verilerden yola çıkılarak toplumun bireylerinin gelecekteki kırık riski için bir oranlama yapılabilir.

DPA, vertebradaki ve yakınındaki mineral içeriğini ölçer. Vertebra cismindeki mineral içeriğini spinal çıkıntılardakinden, osteofitlerden ve kemik dışı mineralden (kalsifik aorta, hipertrofik degeneratif artrit, kemik greftleri, myelografilerin omurilikteki kalıntıları, gastrointestinal incelemelerdeki kalıntılar gibi) ayıramaz. Yine trabeküler ve kortikal kemik arasında da ayırım yapamaz. DPA %1-3 hata ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapmaktadır. Radyasyon alımı lokal dokular için 5-15 mrad, gonadlar için 2 mrad kadardır. DPA ile tüm kemiklerin mineral içeriği kolayca hesaplanabilir.

Single Energy X-Ray Absorptiometry (SXA): SPA'dan farklı olarak radyoaktif iyot 125 yerine kaynak olarak X ışınları salan bir röntgen tüpü kullanılmıştır. Yumuşak doku kalınlığının sonuçları olumsuz yönde etkilemesi yüzünden SPA gibi yumuşak doku miktarının düşük olduğu topuk ve önkol gibi bölgelerden ölçüm yapılabilir. Bu özelliklerinden dolayı osteoporozun erken tanısında kullanım değeri olmayan bir yöntem olarak kalmıştır(139,156).

Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA): Radyoizotop kaynağı olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm yöntemi olup kalça, omurga ve tüm vücut bölgelerinde %1-2 gibi düşük bir yanılma payı ile ölçüm yapabilmektedir (148-152,157-159). Çift enerjili X ışınları kullanıldığından yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özellikleri bertaraf edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğu (Bone mineral density-BMD) 1 gr/cm² cinsinden tesbit edilmekte olup, ölçüm çekim yapılan bölgeye bağlı olarak 7-20 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanmaktadır. Cihazın ışın çıkaran tübünün değiştirilmesinin 5-7 yıl gibi uzun bir süre gerektirmesi önemli bir avantajdır(160-163). DEXA hem trabeküler hem de kortikal kemik yoğunluklarını hatta vücut kompozisyonunu belirleyebilen bir yöntemdir. Ölçüm sahasında bulunan aortik kalsifikasyon, osteofitik degenerasyon ve diğer kalsiyum birikintilerinin kemik yoğunluğunu olduğundan fazla göstermesi bir dezavantajdır(164). Yaşlı ve artrozik bünyeli hastalarda lateral spine çekimi yapılarak daha doğru kemik yoğunluğu neticeleri almak mümkün olmaktadır(165). Ölçümlerde radyasyon oranı yok denecek kadar azdır(<2mrad) ve günümüzde en gelişmiş yoğunluk ölçme yöntemi olduğu kabul edilmektedir.

DEXA ile vertebra , femur boynu , ön kol ve tüm vücut kemik mineral içeriği ölçümleri yapılabilir ve ayrıca her vertebra tek tek değerlendirilebilir. Genellikle L1-4 vertebralar seçilmektedir. Femurda ise femur boynu, büyük trokanter, trokanterler arasındaki bölge, Ward üçgeni seçilmektedir. Kemik yoğunluğu ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde iki önemli husus vardır;

a) Ölçüm sonucu bulunan hasta değerlerinin kendi yaş gruplarındaki normal kişilere göre kıyaslanması (age matched)

b) Hastaya ait BMD değerinin aynı ırk ve cinsiyetten 20-40 yaş arasındaki normal kişilerde bulunan ortalama kemik kütlelerine göre kıyaslanması (Young-Adult %)

BMD azaldıkça hastanın yaşına bakılmaksızın fraktür gelişme riski artar. BMD kişinin iskelet durumunun en değerli göstergesidir. BMD kemiğin dayanıklılığında %90, fraktür riskinde ise %80-90 oranda sorumludur. Genç-erişkin (young/adult %) ortalamasına göre hastada tesbit edilen BMD değerinin her basamak azalışı (bir standart deviasyon) fraktür oluşma riskinin iki kat artması anlamına gelir (166-168).

BMD değeri genç-erişkin ortalamasına göre 2 standart sapma nisbetinden daha düşük olan kişiler osteoporoz risk grubundadırlar. Fraktür riskinin kolay ve anlamlı olarak belirtilmesi için z-scor ve t-scor gibi istatistiksel kavramlar geliştirilmiştir. Fraktür riskinin gerçek göstergesi olarak genç-erişkin z-scoru değerlendirilir. Burada z-scor, -2'nin altına düştüğünde osteoporoz riski varken; -4'ün altına indiğinde minimal bir travma ile bile fraktür oluşma riskinin olduğu söylenir.

Quantitative Computed Tomography (QCT): QCT özellikle omurga korpusunun trabeküler kısmında doğru bir ölçüm yapılabilmesi için önerilmektedir. Seçilmiş bir vertebrada trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı ölçülebilir. Asıl avantajı, vertebra cismindeki mineral içeriğini, spinal çıkıntılardan, osteofitlerden ve ekstravertebral kalsifikasyondan ayırarak ölçebilmesidir. Kompresyon kırığı riskini en net olarak belirleyen yöntem QCT'dir. L1-L4 arasındaki vertebraların ölçülmesiyle bulunan kalsiyum hidroksiapatit değerlerini mg/ml veya gr/cm³ cinsinden gösterir. Çekim süresi 10-20 dakika olup radyasyon açısından (200 mrem) hafif düzeyde risk taşımaktadır. Tek enerjili radyografik kaynak kullanıldığından, kemik iliğindeki yağ içeriği nedeniyle trabeküler dansitede %10-30 gibi bir ölçüm hatası olabilir (139,175). Bu sakıncayı ortadan kaldırmak için dual enerjili kantitatif CT geliştirilmiştir. Ancak bunun da çekim keskinliğinin azalması ve radyasyon alımını artırması gibi sakıncaları vardır. QCT ölçümlerinde alınan imajlar radyografik karakterde imajlar olup, kemiklerin ve diğer komşu dokularla ilişkilerini ortaya koyacak niteliktedir. Ayrıca her vertebradaki yoğunluk değerleri de nümerik olarak hesaplanabilmektedir (154,156,171).

Quantitative Ultrasound (QUS): Kemik üzerine ultrason dalgaları gönderildikten sonra geri yansıyan ses dalgalarının ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Kemik dansitesini direkt olarak göstermemesine karşılık; kemik kütlesi, kemiğin mineral içeriği hakkında bilgi veren, non-invazif bir metod olarak lanse edilmektedir (168,171,172).

Ölçüm tekniği, BMD'si ölçülmek istenen bölgenin su dolu bir kabın içine yerleştirilmesi ve ses dalgalarının buradan geçirilmesi esasına dayanır. QUS'in geçiş hızı için, Trabeküler kemikte 1400-2300m/s, kortikal kemikte 3000-3600m/s 'lik sensitivite ve spesifiteden söz edilmektedir.

QUS; ölçümünün pratik oluşu, maliyetinin düşük olması ve radyasyonun hiç olmayışı nedeni ile geniş halk kitlelerinde kemik yoğunluğu taramasında kullanılabilir. Fakat ölçümün patella, parmakta, tibia veya topukta sınırlı olması yöntemin dezavantajlarını oluşturmaktadır (154,163).

Magnetic Resonance Imaging (MRI): QCT gibi özellikle kemiklerdeki trabeküler yapının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Kemik kırıklarını kemik sintigrafiden daha duyarlı olarak gösterebilir (sessiz kırıklar). Ölçümleri sırasında radyasyon olmamasına karşılık uygulamanın uzun süreli ve çok pahalı olması ve cihazın her yerde olmaması önemli handikaplardır. Ayrıca bu yöntemin acil vakalarda ve diğer hastalıklarda kullanıma zorunluluğu bu yöntemin yaygınlaşmasını sınırlayan faktörler olarak ileri sürülmektedir (154,173).

Neutron Activation Analysis (NAA): Genel kullanıma geçmesi oldukça zor olan bu yöntemde Ca 48 radyoizotopunun Ca 49'a dönüşmesi sırasında salınan yüksek enerjili nötronların oluşturduğu X-ray emisyonu sayesinde kemik yoğunluğu ölçümü yapılmaktadır. Total vücut kalsiyumunun büyük bir kısmı iskelet kemiklerinde olduğundan bu yöntemle total kemik kalsiyum

miktarı ölçülebilmektedir. Fakat ölçümler oldukça pahalı ve alınan radyasyon miktarı bir hayli yüksektir (200-300mrem) . Bu teknikle kansellöz yapıdaki kemik ölçülememektedir.

Scanning Slit Fluographie (SSF): X-ışınının kemiklerde video-absorbsiyonu yöntemiyle mineral içeriğini belirlemesi temeline dayanır. Çift enerjili SSF'nin kullanılması ile oluşabilecek yanılma paylarının minime indirilmesiyle bu yöntem yavaş yavaş ön plana geçmeye başlamıştır. Bugün sık sık kırılan ve diğer tekniklerle sağlıklı bir ölçüm yapılamadığı durumlarda başvurulacak bir metoddur (173).

Digital Image Proccessing (DIP): İkinci metakarpal kemiğin orta kısmının yatay çizgilerle milimetrik olarak kesitlenerek bu bölgenin ortalama yoğunluk değerlerinin hesaplandığı bir yöntemdir. (137). Görüntüleri çok net veren, son birkaç yıldır kullanılan radyografik ölçüm temellerine dayalı bu yöntemin kitle taramalarında kolay ve yararlı bir çözüm olacağı düşünülmektedir.

Kemik Sintigrafisi: Kemik sintigrafisinin osteoporozda önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında tanınasal bir değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında ^{99m}Tc-difosfonat ile çekilmiş kemik sintigrafisinin önemi vardır. Paget hastalığı ve çeşitli neoplastik patolojiler bu yöntemde bölgesel uptake artışı gösterirler(123). Şiddetli hiperparatroidizmde Brown tümörleri bölgesel olarak artmış uptake alanları şeklinde görülürler(174). Osteomalazinin erken dönemlerinde sintigrafide anormal bir bulgu saptanmayabilir. Geç dönemde ise Looser kırıkları bölgesinde fokal uptake artışı görülür(174).

Kemik Biyopsisi: Kemik yıkımı ve oluşumunun değişik düzeylerde olduğu metabolik kemik hastalıklarında kemik biyopsisinin önemli bir yeri vardır. Bu amaçla iliak kemik çıkıntısından alınan materyalin histomorfometrik incelenmesiyle doku düzeyinde hücrelerdeki kemik turnover'i hem nicel hem de nitel olarak kesin bir şekilde değerlendirilir(127,129,131,133,175). Osteoporozun histolojik özellikleri oldukça heterojendir, fakat bütün vakalarda; kemik volümü azalmış olup emik mineralizasyonu normaldir. Kemik biyopsisinin sadece osteoporozun tanısı için yapılmasının anlamı yoktur. Eğer diğer yöntemlerle osteopeni saptanmış fakat osteopeninin nedeni konusunda osteomalazi, paratroid kemik hastalığı, mastositozis, tirotoksik kemik hastalığı gibi hastalıklar açısından kuşku varsa yapılması önerilir (144). Osteoporozda; kemik biyopsisinde dikkati çeken özellik trabeküler kemik volümünün azalmış olmasıdır. Vertebral kompresyon fraktürü olan hastaların %80'inde trabeküler kemik volümü normalden daha küçük değerlere sahiptir.

Korunma :

Kemik kütlesinde bir kez kayıp olduğunda kemiği tekrar onarıp eski haline döndürmek güç, hatta imkansızdır. Bu nedenle aşikar hale gelen osteoporozu semptomatik olarak tedavi etmekten önce osteoporozu önleyici programlar geliştirip uygulamaya koymak çok daha önemlidir.

Kemik yoğunluğu ile ilgili olarak; iskelet maturasyonuna kadar genetik faktörlerin izin verdiği zirve kemik yoğunluğunun elde edilmesi, erişkin dönemde elde edilen bu kemik yoğunluğunun devam ettirilmesi ve postmenapozal dönemden başlayarak tüm yaşam boyunca kemik kaybının önlenmesi osteoporozun önlenmesinde önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun için

de yeterli kalsiyum alınmalı, egzersiz programları düzenlenmeli ve risk faktörlerinden kaçınılmalıdır.

Egzersizler, erişkin insanda elde edilmiş olan kemik kütlesini muhafaza etmekte yardımcı olmaktadır. Özellikle ağırlık taşıma pozisyonundaki egzersizler teşvik edilmelidir. Bu egzersizlerin, daha çok vertebralar ve kalça gibi yük binen kemiklerde yoğunluk artışına neden olduğu saptanmıştır (80).Yapılan bazı çalışmalarda düzenli olarak egzersiz yapan adolesan ve genç kadınların, düzenli egzersiz yapmayan kadınlara göre daha yüksek oranda bir kemik kütlesine sahip oldukları gösterilmiştir(89). Osteoporoz açısından yüksek risk taşıyan 50-70 yaşları arasındaki kadınlarda, haftada 3-4 kez 30-60 dk'lık yürüyüşün, kemik kütlesini koruduğu bildirilmektedir (78). Yapılan egzersizlerin sürekli olması gerekir. Çünkü egzersizlerin yapılması ile kemik kütlesinde sağlanan artış, egzersizlere son verilmesiyle ortadan kalkar.

Osteoporozun oluşmasını engellemede yaşam boyu süren yeterli ve dengeli beslenmenin önemi kabul edilir. Diyetle yüksek oranda alınan sodyum, fosfat, protein, sigara, kafein ve alkol alımı kemik kütlesi üzerine olumsuz etki gösterirken, kalsiyumun fazla alınması kemik kütlesi üzerine olumlu etki gösterir (87,176,177). Premenapozal dönemde alınan kalsiyum ile kemik kütlesi arasında pozitif bir korelasyon vardır (176). İskelet sisteminin gelişmesi ve kemik kütlesinin devamı için, hayat boyu devamlı ve yeterli kalsiyumun alınması gerekir. Pozitif kalsiyum dengesini devam ettirmek için; gelişme çağında günde 1500 mg, premenapozal kadınların ve erkeklerin 800-1000 mg, postmenapozal kadınların ve yaşları 55 'in üzerindeki erkeklerin ise günde 1500 mg kalsiyum almaları gerekmektedir (178). Nüfustaki düşük ve yüksek kalsiyum alımları arasındaki farklar, yaklaşık 40 yaşları civarında ortaya çıkar (87). Uzun yıllar kalsiyum alan postmenapozal osteoporozlu kadınlarda kırık görülme oranlarının azaldığı gösterilmiştir (87). Yaşlıların güneşte daha az kalmaları ve D vitaminin aktivasyonunun azalması nedeniyle ileri yaşlarda günde 800 U (20 mikrogram) D vitamini alınması gereklidir (99).

Her ne kadar kemik kütlesini korumada yüksek oranda kalsiyum alınması faydalı ise de postmenapozal dönemde azalmış olan seks hormonlarının yerine konması kadar etkili değildir (179,180). Bu nedenle menapoza girilmesi ile birlikte ilk beş yıl içerisinde östrojen vermenin kalsiyum alınmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Erken menapozlu (45 yaşından önce menapoza girmiş) kadınlarda östrojen verilmesi en azından 8-10 yıl daha yavaş kemik kaybına yol açar ve hızlı kemik kaybını önler (181,182).

Hafif bir travma sonucu bile oluşan kırık, osteoporozun belirgin klinik görünümüdür. Bu nedenle bu tür travmalardan koruyucu yöntemler günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi esasına dayanır. Bunun için çevresel kırık oluşmasına yol açabilecek durumlar (evde kaygan zeminler için tedbir almak, ayağa takılabilecek nesnelere engel olmak vb.) ortadan kaldırılmalıdır. Amaç risk faktörlerini azaltarak kişiyi kırıktan korumak ve sağlıklı kas-iskelet yapısı geliştirmektir. Osteopenisi olan hastaların ağırlık kaldırmaması ve biyomekanik yeterliliği aşmayan, omurgaları uygun miktarlarda baskı altına alan egzersizler yapmaları gerekir. Gövde öne eğilince, gerçek beden ağırlığını aşan kuvvetler lomber omurgalara basınç yapar. Bu yüzden osteoporozlu hastalara aşırı fleksiyon egzersizleri önerilmemelidir. Hastalar, pektoral kaslarını germeli, derin

solunum ve sırt ekstansiyon egzersizleri yapmalı ve meslekleri nedeniyle postürleri bozursa ağırlıklı ortez giyerek kifotik postürden kaçınmalıdır. Postmenapozal osteoporozlu kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ağırlık taşıma, postür, solunum, pektoral germe, torasik vertebra ekstansiyon, karın kuvvetlendirme egzersizlerini bir yıl süreyle yapan grupta kemik yoğunluğunda %4,76 artış, egzersiz yapmayan kontrol grubunda ise %2,7 azalma gözlenmiştir (183).

Tedavi:

Osteoporozun tedavisinde izlenecek yol hastalığın primer veya sekonder oluşuna göre değişkenlik gösterir. Sekonder osteoporozda genel olarak osteoporozla birlikte altta yatan hastalığın tedavi edilmesi esastır. Primer osteoporozun tedavisinde ise amaç; kemik kaybını önlemek, kemik kütlesini arttırmak ve kırık oluşmasını önlemektir. Bu esaslar çerçevesinde osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilaçlar, kemik rezorpsiyonunu engelleyenler ve kemik formasyonunu arttıranlar olarak iki ana gruba ayrılabilir (Tablo-6).

Tablo-6: Osteoporoz tedavisinde ilaçların sınıflandırılması

<i>Kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar</i>	<i>Kemik formasyonunu stimüle eden ilaçlar;</i>
•Kalsiyum •Vitamin D ve metabolitleri •Östrojenler •Kalsitonin •Bifosfonatlar •İpriflavone	•Anabolik steroidler •Floridler (sodyum florür) •Kalsitriol •Parathormon •Growth hormon •Stronsiyum, alüminyum, silikon(deneysel düzeydedir)

Hastanın medikal tedavisi düzenlenmeden önce kemik turnover hızı tespit edilmelidir. Bu ayırım biyokimyasal tetkikler veya kemik biyopsisi ile yapılır. Kemik turnover hızı yüksek ise antirezorptif ilaçlar, düşük ise kemik formasyonunu arttıran ilaçlar öncelikle tercih edilmelidir. Fakat genelde antirezorptif ilaçlara formasyonu arttırıcı olanlar eklenmeli ve bu şekilde tedavi uzun yıllar sürdürülmelidir.

Antirezorptif ilaçlar kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki dengesizliği veya kemik turnover hızını azaltarak veya her iki mekanizmayla etkili olurlar. Bu ilaçların en etkili oldukları durumlar kemik turnoverinin artmış olduğu durumlar olup etkileri kemik turnover hızının daha düşük olduğu kortikal kemikten çok kemik turnover hızının yüksek olduğu trabeküler kemikte görülür. Tedavi sırasında kemik kütlesi ya değişmez ya da orta dereceli bir artış gösterir. Tedavi başarılı olsa bile kemik kütlesi kırık eşiğinin altında kalır ve hastada azalmış olsa bile kırıklar hala devam edebilir. Bu ilaçlar büyük ihtimalle trabeküler plak rezorpsiyonunda azalma ile kemik yapısını stabilize etmekte ve fraktür riskini azaltmaktadır. Sonuç olarak, antirezorptif ilaçlar osteoporozun önlenmesi için uygun ilaçlar olmakla birlikte ideal ilaçlar değildir (99).

Kemik formasyonunu stimüle eden ilaçlar kemik kütlesinde sürekli bir artışa neden olurlar. Bu ilaçlar hem yeni remodelling ünitlerinin aktivasyon hızını ve hem de tek tek osteoblastların aktivitesini arttırırlar ve kemik kütlesini kırık eşiğinin üzerine çıkarma potansiyeline sahiptirler.

Östrojen: Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en etkili ilaçlardan biridir. Çünkü eksikliğin osteoporozun gelişmesinde önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalarda östrojen replasman tedavisinin (Hormon Replacement Therapy-HRT) postmenapozal kemik kaybı ve osteoporozu önlediği ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (184). HRT yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda kemik kaybını önlemede faydalı olduğu gibi, kemik dansitesinde artmaya bile yol açabilir(185).

Östrojenin koruyucu etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan biyokimyasal araştırmalar, östrojenin osteoporozu osteoklastlardaki östrojen reseptörlerinin varlığı ile açıklanan bir etkiyle engellediği(186), hatta postmenapozal kadınlarda kemik kütlesini arttırdığı da gösterilmiştir. Aynı zamanda dolaylı yoldan osteoklastların PTH'ya duyarlılığını azaltarak ve barsaktan Ca emilimini güçlendirerek kemiğin rezorpsiyonunu engellediği gösterilmiştir(195). Osteoblastlarda da östrojen reseptörlerine rastlanmıştır. Dolayısıyla osteoblastların dolaylı olarak osteoklastın rezorptif aktivitesini kontrol ettiği anlaşılmıştır. Ancak HRT'nin başlama yaşı burada önem kazanmaktadır(187). Menapozda kemik rezorpsiyonundaki artış, kemik formasyonundaki artıştan daha fazla olduğundan kemik turnoveri artar. Sonuç olarak hızlı kemik kaybı olduğundan, menopozdan hemen sonra östrojen başlanmasıyla kemik kaybının erken fazı önlenerek osteoporozla bağlı kırık insidansı %50 azaltılabilir (99,187). Bu tedavi menopozun ilk beş yılı içerisinde başlamasında daha etkili olmasına rağmen 60 yaşında osteoporozlu bir kadında da bu tedaviye başlama kemik kütlesinin azalmasını durdurmakta ve muhtemelen bir veya iki yıl süresince kemikte net kazanç sağlanmaktadır (188). Bu nedenle ileri yaşlarda da östrojen tedavisine başlanabilir.

Östrojenler oral (konjuge östrojenler, mikronize estradiol, estriol), vaginal (estriol), transdermal (17-beta estradiol) veya cilt altı (estradiol implant) olarak kullanılabilir. Kullanılan östrojen dozları çok çeşitlidir. Estradiolün kabul edilen kemik koruyucu etkisi 1-2mg, konjuge östrojenin ise 0,625 mg'dır. Eğer tedaviye kalsiyum eklenirse konjuge östrojenin bu dozunun yarısı yeterli olmaktadır. Etinil estradiol için tavsiye edilen doz ise 15-25 µg'dır.

Tedaviye başlarken ve tedavinin etkilerini izlerken BMD ölçümü yararlıdır. Ölçüm sonuçları östrojen kullanımı konusunda kuşku bulunan, kesin karar verilmemiş hastalar için de yararlı olacaktır (184,187). Östrojen tedavisi kesildiği zaman kemik kaybı yeniden başlayabilir. Genellikle 5-10 yıllık östrojen tedavisinin osteoporozla bağlı fraktür sıklığını azaltmada yeterli olduğuna inanılmaktadır (99). Bazı araştırmacılar replasmana ömür boyu devam edilebileceğini ileri sürmektedirler (189). Düşük kemik kütlesi olanlarda östrojene devam edilmesi önerilir, çünkü östrojenin kalsiyum emilimi üzerinde pozitif bir etkisi vardır. Östrojen tedavisinin kalsiyum tedavisiyle birleştirilmesinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır(186).

Klimakterium çağına gelmiş birçok kadın, birçok hastalığın risk artışı ile karşı karşıya olduğundan, mutlaka sistemik ve jinekolojik kontrolden geçirilmeli; gerekli biyokimyasal, hormonal, radyolojik ve patolojik analizler yapılarak risk faktörleri belirlenmelidir. Bu açıdan HRT tedavisine başlarken mutlaka kontrendikasyonları gözönünde bulundurulmalıdır(Tablo-7).

Tablo-7: Hormon Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları:

Kesin kontrendikasyonlar;	Rölatif kontrendikasyonları;
• Meme kanseri • Endometrial hiperplazi • Hamilelik • Tanı konmamış vaginal kanama • Ağır aktif karaciğer hastalıkları • Hiperprolaktinemi ile birlikte olan pituitar tümörler • Porfiriya, Dubin-Johnson sendromu, rotor sendromu	• Ailede meme kanseri • Uterusta miyom • Endometriozis • Kontrolsüz hipertansiyon • Myokard infarktüsü • Derin ven trombozu veya pulmoner embolizm • Diyabet • Ailede hiperlipidemi • Obesite • Malign melanom • Migren • Orta derecede karaciğer hastalıkları • Fazla sigara içenler

Östrojen tedavisi öncesi ve tedavi sırasında her yıl mutlaka meme ve pelvik muayene, altı ayda bir vajinal ve servikal sitolojik inceleme yapılmalıdır. Mamografi ise 2-3 yıl ara ile tekrarlanmalıdır.

Östrojene progestinlerin eklenmesi hem kemik dansitesi üzerine sinerjistik etki yapar, hem de östrojenlerin yan etkilerini azaltır. Histerektomili hastalarda progesteron ilavesine gerek yoktur. Daha önce progestin tedavisi östrojen tedavisinin son 7-10 gününü kapsadığı halde, son yıllarda bu süre 12-14 gün olmuştur.

HRT'nin temel öğeleri olan östrojen ve progesteron kesintili (siklik) veya kesintisiz (devamlı) olmak üzere iki şekilde uygulanır. Siklik kullanımında östrojen ayda ortalama 21-25 gün, progesteron ise 8-12 gün süre ile verilir. Kesintisiz şekilde ise hergün daimi hormon kullanımı söz konusudur. Siklik kullanımda, progesteron bitiminden sonra çekilme kanaması başlarken; devamlı kullanımda, çekilme kanamalarının ortadan kaldırılması amaçlanır. Fakat devamlı uygulamanın ilk altı ayında düzensiz kanamalar olabilir.

Histerektomi geçirmemiş kadınlarda kullanılan progesteronun endometriumdaki antiöstrojenik etkisi dozdan ziyade süreye bağlıdır. Bu nedenle siklik tedavi protokollerinde ayda en az 8 gün, ortalama 10-12 gün süreyle verilmelidir. Çünkü karşılanmamış östrojenle %20-30 oranında görülen endometrial hiperplazi, 7 günlük progesteron kullanımı ile % 4'e, 10 günlük kullanım ile % 2'ye 12 günlük kullanım ile % 0'a inmektedir (190).

Siklik hormon replasman protokolleri menstruasyonun tekrar geri dönmesi nedeniyle osteoporozun tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır. Grey ve arkadaşlarının bir çalışmada devamlı kombine (medroksiprogesteron asetat 5mg/gün ve 0,625mg/gün oral konjuge östrojen veya transdermal estradiol 0,05mg/gün) HRT 'nin postmenapozal kadınlarda kemik kütlesinin artırılmasında oldukça etkili olduğu saptanmıştır (191). Oral östrojen kullanılmayan kadınlarda, hipertansiflerde ve venöz tromboembolizm veya karaciğer hastalığı olanlarda transdermal estradiol kullanılması önerilmektedir. Stevenson ve ark.'nın yaptıkları bir

çalışmada transdermal HRT'nin postmenapozal osteoporozun önlenmesinde oral HRT kadar etkili olduğu gösterilmiştir(192).

Kalsiyum: Kemik-mineral dokusunun en önemli yapı taşlarından biri olan kalsiyum, osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir tutmaktır. Kalsiyum emiliminde kişisel farklılıklar çok belirgin olduğu için günlük kalsiyum ihtiyacı, premenapozal kadınlarda veya östrojen tedavisi almakta olan postmenapozal kadınlarda 1000 mg; hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda 1500mg civarındadır. Adolesan dönemde, postmenapozal ve yaşlılık dönemlerinde yapılan kalsiyum ilavesinin etkileri farklı olmaktadır.

Yeni gelişme çağında kalsiyum takviyesi yapılması, erişkinde kemik kütlesinin daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Çünkü erişkin kemik kütlesinin %37'si, daha adolesan dönemde oluşmaktadır. Çift kör plasebo kontrollü, 3 yıllık bir çalışmada 10 yaşındaki ikizler grubundan kalsiyum alan grupta BMD, kalsiyum almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur(193).

Perimenapozal dönemde ise kalsiyumun tedavideki yeri tartışmalıdır. Çünkü burada esas etken östrojen eksikliğidir. Trabeküler kemik üzerine kalsiyumun belirgin bir etkisi olmamasına rağmen, kortikal kemik kaybını azalttığı bilinmektedir. Ancak östrojen eksikliği olanlarda bu etki çok zayıftır. Dawson-Hughes ve ark. menapoza gireli henüz beş yıl olmamış kadınlarda kalsiyum ilavesinin etkili olmadığını; buna karşılık daha yaşlılarda, özellikle günde 400 mg ve daha az kalsiyum alanlarda, kalsiyum takviyesinin yararlı olduğunu bildirdiler(194). Menapozun başlaması ile birlikte kemikte hızlı bir kayıp olmakta, oldukça fazla miktarda kalsiyum açığa çıkmaktadır. Bu dönemde dışarıdan kalsiyum verilmesi fazla yarar sağlamamaktadır. Burada önemli olan menapozdan önce yüksek kalsiyum alımı ile menapoza daha yüksek kemik kütlesi ile girmektir. Böylece menapozun kemik kütlesi üzerine olan negatif etkisi daha hafif olarak geçirilmektedir.

Menapozdan sonraki ilk beş yılın ardından gelen dönemde tekrar diyet kalsiyumunun önemi artmaktadır. Yaşlılarda kalsiyum takviyesi kemik turnoverini azaltarak kemik kütlesini korumaktadır. Sağlıklı postmenapozal yaşlı kadınlarda kalsiyum desteğinin yararını gösteren çalışmalar vardır. Reid ve ark. diyetle 750 mg/gün gibi nisbeten daha yüksek kalsiyum alımı olan geç postmenapozal dönemdeki kadınlarda bile, kalsiyum suplementasyonunun 1000mg/gün seviyesine çıkarılmasıyla, femur ve vertebrada kemik kaybının önlenebileceğini gösterdiler (55).

Optimal kalsiyum alımı için tercih edilen yol diyetle alınmasıdır(195) Gıdalardaki kalsiyumun biyoyararlanımı $\approx$ %30'dur. Diyetteki en önemli kaynak süt ve süt ürünleridir (196). Bunun yanında küçük balıklar, soya fasulyesi, koyu yeşil yapraklı sebzeler, fındık, baklagiller Ca^{++} ihtiyacını karşılar. Bir bardak süt, bir kase yoğurt veya bir kalın dilim peynir $\approx$ 300mg Ca^{++} sağlar.

Günlük alınması gereken Ca^{++} gıdalarla karşılanmazsa Ca^{++} tuzları şeklinde ilave Ca^{++} verilmelidir. Kalsiyum tuzlarının içerdikleri elementer Ca^{++} miktarları birbirinden farklıdır. Ca-karbonat (% 40), Ca-sülfat (%36.1) , Ca- glukonat (%9.3) , Ca- askorbat (%10.3) , Ca-sitrat malat (%23.7) elementer Ca^{++} içermektedirler. Kemik tozu veya kaya tuzundan elde edilen Ca^{++} kaynakları kurşun ve civa gibi toksik maddeler içerdiklerinden tavsiye edilmemektedir (197,198). En çok kullanılan formu Ca-karbonat tuzudur ancak emilimi için gastrik asidite gerektirir, bu nedenle

yemeklerle birlikte alınması önerilir. Sitrat ve sitrat malat tuzu aklohidride önerilir. Bu formun emilimleri de daha iyidir (197,198).

Kalsiyum tedavisine başlamadan önce nefrolitiazis ve hiperkalsiüriye neden olan patolojik durumların bulunmamasına dikkat edilmelidir. Günlük önerilen dozlarda yan etki azdır. Ca-karbonat şişkinlik, konstipasyon yapabilir. Fazla Ca^{++} alınmasının potansiyel komplikasyonu böbrek taşı oluşumudur. Ancak yapılan çalışmalarda 2000 mg/gün'e kadar alımlarda etkisi gösterilememiştir (197,199). Ca-sitrat sitratürük cevaba yol açtığından ancak hiperkalsiüri olmayanlara verilebilir (200). Farmakolojik dozlarda D vitamini veya 1-hidroksi türevi ilaç alanlarda Ca^{++} dikkatli kullanılmalıdır (197,199,200).

D-Vitamini ve Metabolitleri: D vitamini gıdalarla alınır, ayrıca provitamin-D'den ultraviyole ışınlarının etkisiyle epidermiste sentezlenir. Kalsiyum homeostazının en önemli düzenleyicilerinden biridir. Fosfat metabolizmasını benzer şekilde regüle eder. Kalsiyum ve fosforun ince barsaklardan emilimini sağlar, böbrekten atılımlarını azaltır, PTH'nın etkisini artırarak kemikten bu minerallerin mobilizasyonlarını sağlar. D vitamini, Ca^{++} ve P^{+} 'un barsaktan emilimini düzenleyerek plazma konsantrasyonlarını indirekt olarak gerçekleştirir. Buna karşılık yüksek dozlarda D vitamini, kemik rezorpsiyonunu artırır. Kalsitriol, osteoblastlar aracılığıyla osteoklast prekürsörlerini rezorpsiyon bölgelerine göndermekte uygun osteoklast fonksiyonu kazanmalarını hızlandırmaktadır. Osteoblastlar kalsitriol reseptörleri içerirken, osteoklastlar içermezler. Kalsitriol, osteoblastlardan osteokalsin sentez ettirmekte, kemik rezorpsiyonunu sağlayan bir sitokin olan interlökin-1 salgılanmasına neden olmaktadır. Böylece kalsitriol kemik yapım ve yıkımını artıran bir etken olarak rol oynamaktadır.

Yaşlılarda daha az güneş ışınına maruz kalmaları, deride D vitamini sentezinin azalması, ve gıdayla alınan D vitamininin yetersizliği ile birlikte karaciğer ve böbrekte D vitamini hidroksillenmesinin azalması nedeniyle 25-hidroksivitamin D (25OHD) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamini preparatlarına ihtiyaç vardır.

Osteoporozun kalsitriol ile tedavisinde daha seçici olunmalıdır. Özellikle tip II osteoporozda (25OHD vitamininden 1,25 (OH)₂D₃ sentezinin bozulduğu vakalarda), kalsitriol tercih edilmelidir. Serum 25(OH) D vitamin düzeyleri normal/normal yüksek iken 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin düşük/düşük normal olması idrar kalsiyumunun 100mg/gün altında olması, PTH düzeylerinin hafif yükselmiş olması gibi kesin kriterlere dayanarak kalsitriol tedavisine başlanabilir. Renal osteodistrofinin eşlik ettiği osteoporozda da aynı patofizyoloji söz konusu olduğu için tedavide kalsitriolün yeri vardır. Kalsitriol genellikle günde 50-100 mikrogram dozlarda tavsiye edilmektedir. Diğer durumlarda konvansiyonel kolekalsiferolün 400-800 Ü/gün, dozunda kalsiyum ile birlikte verilmesi yeterli suplementasyonu sağlayacak ve ekonomik olacaktır (202).

D vitamini yüksek dozlarda uygulanırsa BUN kreatinin yükselebilir, hiperkalsemi, nefrolitiazis, nefrokalsinozis görülebilir. Kalsitriol tedavisinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri az görülür.

Kalsitonin(CT):

Kalsitonin klinikte çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk yıllardan beri CT'nin paget hastalığı, hiperkalsemi oluşturan kemik tümörleri, osteogenezis imperfekta,

refleks sempatetik distrofi(algodistrofi), romatid artrit, peptik ülser ve pankreatit tedavisinde yaygın olarak kullanıldığını biliyoruz (203). 1980'lerden sonra CT, postmenapozal osteoporozdan korunma ve tedavisinde, özellikle östrojen tedavisini kullanmak istemeyen ve sakıncalı durumu olan kadınlarda , ooferektomi gibi cerrahi menapoza girmiş kadınlarda, kemik turnover hızı olan (fast bone loser) kadınlarda, senil osteoporozda ve erkeklerde yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur.

İnsanlarda teropötik olarak kullanılan dört tür kalsitonin iki gruba ayrılabilir: Bir grupta, salmon (sCT) (sentetik) ve yılan balığı (eCT) (sentetik analogu); diğer grupta ise insan (hCT) (sentetik) ve domuz (pCT) (doğal) bulunur. Birinci grubun biyolojik aktivitesi ikinci grubunkinden 20-40 defa daha fazladır. Bunun nedenleri; metabolik klirens hızının 2-3 kez daha az olması nedeniyle metabolik yıkıma daha dirençli olmaları ve hedef reseptörlerde yüksek intrinsek aktivitelerinin olmasıdır. sCT'nin analjezik etkisi hCT ya da pCT'den daha fazladır. sCT, eCT ve pCT ile antikor oluşumu görülür. Fakat hem sCT'de hem de eCT'de antikorlar oluşmadan direnç geliştiği için bu bulgunun dirençle ilişkisi açık değildir.

Tekrarlan günlük CT enjeksiyonları PTH sekresyonunda artışa neden olur. CT verilince rezorpsiyon üzerine olan etkinin devamı sağlanır. Uzun süreli tedaviden sonra histolojik bulgular hem kemik rezorpsiyonunda hem de formasyonunda azalma olduğunu göstermektedir (204).

Postmenapozal osteoporoz, uzun süreli bir tedavi gerektirdiği için parenteral tedavi şekillerinde hasta uyumsuzluğu sorunu ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak enjeksiyonlar sonrasında ortaya çıkan çeşitli yan etkiler (enjeksiyon yerinde ağrı, ateş basması, bulantı, yüz kızarması) problem oluşturmaktadır. Bu tür nedenlerle CT nazal sprey ve rektal süpozituar formları geliştirilmiştir. İntranazal CT'den klinik ve biyolojik cevap alabilmek için parenteral uygulama dozunun iki katı kadar dozda verilmelidir(205). İntranazal kalsitoninde enjeksiyon yoluyla birçok yan etkinin görülebildiği hastalarda daha rahat tolere edilebilmektedir. CT klinikte hem osteoporozdan korunmak amacıyla hem de yerleşmiş osteoporozu tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Tabii her iki durum için kullanımı farklılık arz etmektedir.

Yapılan çalışmalar nazal sCT'in çeşitli dozlarının kemik kütlelerinde artma ve osteoporozlu veya normal vakalarda kemik kaybında azalma yaptığını göstermiştir (206-209). Osteoporozdan korunmak için kalsitonin tedavisinde kemik fraktür hızının azaltılması amaçlanır. Bunun için CT tedavisinin en az beş-on yıl devam etmesi gerekeceğinden, enjeksiyonla yapılan tedaviye uyum sorunu ortaya çıkabilecektir. Bir çalışmada kalsitonin 50 IU/gün dozunda haftada beş gün toplam iki yıl süre uygulanmasıyla östrojene eşit bir kemik kazancı elde edildiği bildirilmiştir (210). Ancak birçok hasta uzun bu süreli tedaviye devam edememiştir. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri de bu süre zarfında reseptör "down" regülasyonuna bağlı bir aktivite kaybının oluşmamasıdır. Bunun nedeni kullanılan dozun düşüklüğü ya da haftada 2 gün ara verilmesiyle reseptör desensitizasyonun ortadan kalkması olabilir.

Kalsitoninin nazal formu %10-25 biyoyararlılığa sahip olmasına rağmen postmenapozal osteoporozdan korunmada 50-100 IU/gün dozunda, östrojenle kıyaslanabilir bir etkinliğe sahiptir. Özellikle erken postmenapozal dönemde kalsitonin östrojene benzer şekilde kemik kaybını

durdurmaktadır (201) Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, kalsitoninin, tüm vücut kalsiyumunda küçük fakat anlamlı artışa yol açtığını; böylece postmenapozal kemik kaybını önlediğini, vertebral kırık riskini azalttığını düşündürmektedir (211 Nazal sCT'nin 100 IU/gün gibi daha yüksek dozda uygulandığı çift-kör bir çalışmada trabeküler kemik üzerine koruyucu etki görülmesine rağmen proksimal ve distal radiusa olumlu bir etki saptanmamıştır(206). Buna karşılık yapılan iki çalışmada 50-100 IU/gün nazal sCT'nin uygulanması ile hem radius hem de femurda anlamlı koruyucu etki sağlandığı bildirilmiştir(201,212). Bununla birlikte nazal sCT 'nin kortikal kemik üzerine koruyucu etkisi konusunda hala tam bir fikir birliği yoktur.

Yerleşmiş osteoporozda uygulanan kalsitonin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiş, bazı çalışmalarda CT 'in kemik kaybını durdurduğu ve hatta femur ve vertebrada kemik kazanımı yaptığı bildirilmiştir (213,214). Aynı araştırmacılar devamlı uygulamaya nazaran aralıklı CT uygulamasının ön kol kemik kütlelerinin korunmasında daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir. Osteoporoz tanısı konmuş, daha önce kırık geçirmiş hastalarda, 200 IU/gün intranasal kalsitonin üç yıl sürekli uygulanması ile %15 'lik kemik mineral artışı sağlandığı fakat kortikal kemik üzerindeki yararlı etkilerin ancak intermittant uygulama ile görüldüğü bildirilmektedir (55). Tedavi yapılan sürenin tedavi yapılmayan süreye oranı 1:2 veya 2:3 olması durumlarında kortikal kemik optimal düzeyde korunmaktadır (215). Yapılan bir diğer çalışmada kalsitonin 12 ay boyunca 50 IU subkutan gūnaşırı uygulanmış, kemik turnoverinin düşük olduğu vakalarda vertebral BMD değişmezken , femurda azalmış; buna karşılık yüksek turnoverli vakalarda vertebral BMD'de artma olurken, femur BMD'sinde azalma olmamıştır (213,216).

Yapılan yeni çalışmalarda nazal CT 'nin yüksek dozlarda ve aralıklı kullanılmasının daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Gennad ve ark. yerleşmiş osteoporozu olan yüz hastada, 100 IU nazal CT spreyn devamlı ve iki aylık aralarla sıklık kullanımını karşılaştırmışlardır (217). ilk yıl devamlı CT tedavisi yapılan grupta kemik kütle artışı daha belirgin olmuş ancak ikinci yılda sıklık tedavi yapılan grubun kemik kütle artışı , devamlı tedavi grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Kemik turnover parametreleri de sıklık tedavi grubunda daha iyi baskılanmıştır. Çeşitli yayınlarda bildirilen çelişkili sonuçlar, osteoporotik hasta gruplarının heterojenik karakterinden kaynaklanmaktadır. Çünkü kalsitonin yüksek turnovere sahip hasta gruplarında daha etkili olmaktadır. Bu grupta yapılan CT tedavisi hem aksiyal ve hem de apendiküler kemikte kazanım sağlamaktadır (216).

Kalsitoninin osteoporozla baēlı fraktürleri azaltması kullanım amaçlarından biridir. Christiansen ve ark. osteoporozlu hastalarda iki yıl boyunca kullanılan nazal sCT 'in fraktür sayısında 2/3 oranında bir azalma oluşturduēunu bildirmişlerdir (218). Bu çalışmada kalsitoninin erken postmenapozal dönem kadar geç postmenapozal dönemde de yararlı olduēu gösterilmiştir. Bu durum daha önceki kanının aksine kemik turnoverini ileri yaşlarda da (menapozdan 15-17,5 yıl sonra bile) büyük bir hızla devam ettiēini ve antiosteoklastik tedavinin bu yaşlarda da kullanılabileceēini gösteren diēer çalışmalarla (219) birleştiriildiēinde anlam kazanmaktadır. Kalsitoninin kemik fraktürleri üzerine olan etkisini inceleyen başka bir çalışmada posmenapozal

osteoporoza bağılı birden fazla vertebral fraktürü olan kadınlara iki yıl boyunca ayda on gün 100 IU sCT i.m. uygulanmış; yeni vertebra fraktürlerinin anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (220,221).

Kalsitoninin osteoporozlu hastalarda ağrı üzerine de önemli etkileri vardır. Özellikle vertebral fraktürü olan osteoporozlu hastalarda belirgin bir analjezik etkisi vardır. CT'nin bu etkisi β -endorfin sentezini artırması, prostoglandin sentezini inhibe etmesi ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun modülasyonu ile ilgili olabilir (55). Intranazal sCT 200 IU/gün dozu ile hem hareket hem de istirahat ağrılarını hafifletmekte, hastanın analjezik ihtiyacını azaltmaktadır.

Kalsitoninin yan etkileri; bulantı, el şişmesi, ürtiker ve karında kramplardır. Yüzde kızarma ve baş ağrısı genellikle hafif karakterde olurken, bulantı tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir. CT 'in birkaç ay ile birkaç yıl kullanılmasından sonra yararı giderek azalmakta çünkü kemik yapımında bir azalma ortaya çıkmaktadır. CT tedavisinin yararı iki ay kullanıp iki ay kesilmesi ile artırılabilir (217). Kalsitoninin uzun süreli kullanımından sonra birçok hastada antikorlar oluşmaktadır. Fakat bu antikorlar çok yüksek titrede değilse tedaviye büyük bir direnç oluşturmamaktadır. Bununla birlikte uzun süreli kullanımından sonra sCT 'e karşı direnç oluşursa insan kalsitonine geçilmesi önerilmektedir. CT 'nin uzun süreli kullanımından sonra etkinliğinin azalmasının bir başka açıklaması da reseptörlerde duyarsızlaşma (down regülasyon) oluşmasıdır (231). Bu durum, reseptörlerin sayı ve duyarlılığında değişme, reseptörlerin bağılı olması ve kalsitonine dirençli osteoklastların ortaya çıkışıyla açıklanmaktadır. Bu nedenle intranazal CT 'nin nispeten düşük dozlarda ve aralıklı uygulanması önerilmektedir.

Bifosfanatlar: Bifosfanatlar, kemik mineralizasyonun endojen fizyolojik inhibitörü olan pirofosfatın karbonlu analoglarıdır. İn vivo ve invitro olarak kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe ederler. Etki mekanizmaları kesin olarak açıklanamamakla birlikte genel konsensusa göre bifosfanatlar; hidroksiapatit kristallerine sıkıca bağlanarak uzun yıllar boyunca kemikte kalırlar. Osteoklastlar tarafından tutularak osteoklastların kemiği rezorbe etme kabiliyetini zayıflatırlar (184,223). Ancak yüksek dozlarda verildiklerinde in vivo olarak etkili bir şekilde mineralizasyonu inhibe ederek raşitizm ve osteomalazi gibi durumların ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Kemik üzerine etkileri ilgili olarak insanlarda en sık olarak kullanılan bifosfanatlar; etidronat, alendronat, pamidronat, tiludronat, ibandronat ve rizedronat'tır (223,224)

Bifosfanatlar; osteoporozlu hastalarda kemik kaybını önlerler, kemik kütlesini artırarak kemiklerin mekanik yapısını güçlendirirler ve kemik turnoverini azaltarak etki ederler (225,226).

Etidronat ; klinik olarak ilk kullanılan bifosfanattır. Sıklık dozlarında kemik kütlesini arttırmakta ve kırık riskini azaltmaktadır (227). Tedavi rejiminde etidronat iki hafta, günde 400 mg oral verilir. 10-13 hafta tedavi kesilir. Tedavinin kesildiği dönemlerde oral Ca^{++} preparatları uygulanır. Bu şekilde üç ayda bir tekrar edilerek iki yıl süreyle kullanılması önerilir (228).

Alendronat, son yıllarda yapılan çalışmalarla postmenapozal osteoporoz tedavisinde etkili olduğu gösterilen bir ilaçtır (229-231). Etkinlik açısından pamidronattan 10 kat, etidronat ve klodronattan 100 kat daha güçlüdür. Kemik rezorpsiyonunu maksimum olarak inhibe eden yüksek dozlarda bile kemik mineralizasyonunu bozmamaktadır. Tavsiye edilen günlük 10 mg doz günün ilk yiyecek ve içeceğiinden en az yarım saat önce bir bardak su ile alınmalıdır(231).

Özellikle maligniteye bağlı hiperkalsemilerde klodronat iv infüzyon veya oral kullanılmaktadır (232). Pamidronat steroid kullanımına bağlı osteoporozda ve postmenapozal osteoporozda kemik kütlesini arttırmakta etkilidir. Paget hastalığında kullanılan tiludronat, son yıllarda kemik kaybını önlemek amacıyla osteoporozda da kullanılmaktadır. Diğer bifosfanatlar ; ibandronat ve rizedronat da kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe ederler. Paget hastalığı, tümöral kemik hastalıkları, ossös metastazlar ve daha az oranda osteoporoz olmak üzere rezorpsiyonun arttığı kemik hastalıklarında kullanılmaktadır (223).

Oral bifosfanatların en sık rastlanan yan etkileri; abdominal ağrı, diyare, özofajit gibi gastrointestinal sistem bozukluklarıdır (225).

Florid Bileşikleri: Kemik formasyonunu uyaran en önemli ajandır. Florid, kemik oluşumunu güçlü bir şekilde uyarak, trabeküler kemik kütlesinde belirgin artışa neden olur. İnsanlarda yalnızca florid ve parathormonun kemik dansitesinde belirgin artış sağlayabilecek kadar kemik formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (233). Florid bileşikleri; sodyum florid ve sodyum mono fluorophosphate 'dır. Floridler mutlaka kalsiyum ve D-vitamini ile birlikte verilmelidir (234). Yoksa sekonder hiperparatroidi ve osteomalaziye benzer tablolar oluşabilir.

Floridin günde 15-30 mg dozlarında kemik kütlesini arttırmak için yeterli olduğu düşünülmektedir(235). Tedaviye başladıktan sonra özellikle ilk iki ay florid düzeylerinin dikkatli takibi gereklidir. İskelet yapıda yeterli saturasyon elde edildikten sonra 2-5 yıl idame tedavisi önerilmektedir (235). Tedavi rejiminin devamlı veya üç ay kullanıp bir ay ara verilen intermittant tedaviler şeklinde olması önerilmektedir (80). Floridin dozunun yüksek tutulması yan etki insidansını arttırmaktadır. Yüksek dozlarda floridin kortikal kemik yoğunluğunda azalma oluşturarak kalça kırığı riskini arttırabileceği ileri sürülmektedir (236).

Florid kullanımına bağlı yan etkiler oldukça çoktur. Uzun süre kullanıma bağlı yoğun bir osteosklerozis, ligaman kalsifikasyonları ve nörolojik komplikasyonlarla seyreden florozis gelişebilir. Hastaların %25 'inde epigastrik ağrı, bulantı, kusma, diyare, duodenal ülser ve kanama ile karakterize gastrointestinal irritasyon bulguları görülmektedir. Hastaların 1/3 'ünde "alt ekstremitte ağrı sendromu" oluşmaktadır. Plantar fasiit, sinovit, periartiküler hassasiyet , periferik ödem, alt ekstremitelerde stres kırıkları ve kalça kırıkları görülebilir.

Ipriflavone: Hormonal olmayan , mitokondrial oksidatif fosforilasyon uyancısı bitkisel kökenli bir isoflavone türevidir. Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekle birlikte kemik formasyonunu stimüle ettiği preklinik çalışmalarla gösterilmiş ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran metabolik kemik hastalıklarında kullanılabileceği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Düşük doz östrojenle kombine edildiğinde östrojenin etkisini arttırmaktadır. Kemik turnoverini yavaşlatır. Kortikal ve trabeküler BMD'yi arttırdığı kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Osteoporoz tedavisinde önerilen doz; 500 mg Ca⁺⁺ ile birlikte 600/gün ipriflavone verilmesidir. Ancak etkisinin aylar sonra ortaya çıkması, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda kan düzeyinin artıyor oluşu, rutin uygulamalar için daha çok çalışmayı gerektirmektedir (237).

Anabolik Steroidler: Kimyasal olarak hepsi testosteronun sentetik türevleri olup testosteronun anabolik etkisine sahip olmakla beraber virilizasyon yapıcı etkileri daha düşüktür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar osteoblastlar üzerinde androjen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Dihidrotestesteronun etkisiyle bu osteoblastlar prolifer olmakta ve alkalen fosfatazi sentezlemektedirler(238). Kemik yapımını arttırmak üzere osteoblastları uyardıkları gibi osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu önleyebilirler. Kortikal kemikte progressif bir artış oluştururlar. Total vücut yağ kitlesini ve kas kitlesini artırır. Dolayısıyla hastaların performansını artırarak indirekt olarak osteoporoz açısından bir risk faktörü elimine edilmiş olur. Osteoporoz erkekte ve hipogonadizme bağlı ise testosteron uygulanması ile çok iyi sonuçlar alınmaktadır.

Nandrolone deconoate üç-dört haftada bir 50 mg i.m. uygulanır. Kalsiyum ve D vitamini ile birlikte verilmesi daha yararlıdır. Ortalama altı ay tedavi önerilmektedir. Özellikle yaşlı kaşektik osteoporozlularda tercih edilmelidir. Kalsitonin ve bifosfanatla beraber kullanıldığında daha sonuçlar verir. Fakat oldukça yüksek oranda yan etkilerle karşılaşılması bu ilaçların uzun süreli kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Akne, hirsutism, ses kalınlaşması, sodyum retansiyonu, serum bilirubin, ALP ve diğer karaciğer enzimlerinde artma ve HDL kolesterolü azaltarak kardiovasküler hastalık riskini artırırlar(239).

Parathormon: Parathormon yüksek dozlarda kemik rezorpsiyonunu artırırken, düşük dozlarda intermittant olarak verildiğinde osteoblastları stimüle eder ve kemik üzerinde anabolik etki gösterir (240). Kalsitonin ve östrojen gibi antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanılır. Kemik formasyonunu stimüle edici etkisi, kemik hücrelerinde insülin-like growth faktör-1 'in artmasına bağlı olabilir. Trabeküler kemikte artış yapmaktadır. 50-100 µg /gün dozunda subkutan önerilmekte ise de klinik uygulamalar kısıtlıdır.

ADST (Aktivasyon, Depresyon, Serbest devre, Tekrar) Tedavisi: Kemik yoğunluğunu arttırmak için kullanılır(241). Kemikteki rezorpsiyon-formasyon olayının benzerinin ilaç kullanarak ardışık olarak yinelenmesidir. Teorik olarak mantıklı bir yöntem olarak görünmektedir. Birinci devrede aktive (A) edici ilaç olarak; fosfat, PTH, T₃ , kalsitriol ve growth hormon kullanılmaktadır. Depresyon(D) fazını oluşturmak için; kalsitonin ve bifosfanatlar önerilmektedir. Serbest devrede (S) hiç ilaç alınmaz veya kalsiyum kullanılabilir. Sonra aynı tedavi tekrarlanır (T). Sonuç alınincaya kadar bu tedavi ritmi sürdürülür. Bu tedavinin süresi ve etkinliği hakkında henüz tam bir fikir birliği sağlanamamıştır (242).

Thiazid grubu diüretiker(Klorthiazid): Kemik kütlesini artırırlar(243). Bu etkinin görülmesi için bu ilaçların uzun yıllar kullanılması gerekir. İlaç kesildiğinde bu kazanılan kemik kütlesi tekrar kaybedilir. Günlük 25-50 mg dozlarında verilir.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon:

Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları osteoporozun tedavi ve takibinde değerli tedavi yöntemleridir (244). Vertebral kırığa bağlı akut ağrısı olan osteoporozlu hastalarda ağrıyı kontrol altına alıp gidermenin en kolay ve etkin yolu yatak istirahatidir. Yatak istirahati 5-6 cm 'lik yumuşak bir süngerle kaplanmış sert bir yatakta olmalı ve iki haftayı geçmemelidir. Hasta sırtüstü yatırılmalı, başının altına ince bir yastık konmalıdır. Dizler ve kalçalar fleksiyona getirilip dizler arasına ince bir yastık konarak, kalça adduksiyonunun belde oluşturacağı gerilme önlenmelidir. Yüzeysel ısı uygulaması ağrıyı azaltabilir. Hasta mümkün olduğu kadar erken ayağa kaldırılmalı ve gerekirse

sert bir spinal korse kullanılmalıdır. Spinal destekler hastanın günlük aktivitelerinde öne eğilmesini, kifozun artmasını önleyerek postürü düzeltir. Ayrıca zayıflamış olan erektör spinal kasları kompanse eder. Fakat istirahat ve korseleme döneminde osteoporoza eğilim artacağından bu dönemde izometrik egzersizler yapılmalıdır (245). Ayrıca hem kifoza gidişi önlemek ve hem de kifoza bağlı oluşabilecek ağrıları gidermek için her gün düz bir zeminde havlu ve battaniye üzerinde yarım saat yatmak önerilir (246).

Osteoporozda çok çeşitli fizik tedavi yöntemleri kullanılır. Sırt ve bel ağrılarında en sık başvuru yöntem, sıcak uygulamadır. Bu amaçla infraruj ve sıcak su paketleri kullanılır. Sıcak uygulama hem doğrudan analjezik etki sağlar hem de kas spazmının çözülüp, gergin dokuların yumuşatılmasını ve kan dolaşımını ve yerel metabolizmayı artırarak rejenerasyonu hızlandırır (246,247). Alçak frekanslı elektrik akımları akut ve kronik ağrılarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu akımlardan son yıllarda en çok kullanılanı TENS'tir. Bunlar, pratik olarak evde de kullanılabilen, hastanın dayanabileceği dozda günde birkaç kez uygulanabilen, cihazlardır(245).

Ultraviole (UV) uygulaması osteoporoz açısından çok önemli fizik tedavi yöntemlerinden biridir. İnsan derisindeki 7-dehidrokolesterol, UV ışınlarını absorbe ederek vitamin-D₃'e dönüşür(248). Güneş ışınları içinde vitamin-D'nin sentezini sağlayan dalga boyuna sahip UV ışını oranı oldukça azdır. Bu nedenle osteoporozda ultraviole tedavisi özel cihazlarla (UV-B+UV-C) yapılmalıdır. UV tedavisi sırasında hasta yeterince Ca⁺⁺ almalıdır.

Osteoporozda kaplıca tedavisinin özel bir yeri vardır. Kaplıca tedavisinde hem sıcak tedavisi sağlanır, hem de kaplıca suyunun içerdiği iyonize Ca⁺⁺'un deriden vücuda girmesiyle osteoporozun temel medikal tedavilerinden biri gerçekleştirilmiş olur. Ayrıca kaplıca sularının ısı ve iyonizasyonundan nonspesifik etkisiyle genel metabolizma ve hormonal aktivite artmaktadır(249)

Osteoporoz tedavisinde egzersiz çok önemli bir yere sahiptir. Genç kadınlarda fiziksel aktivite düzeyinin kemik yoğunluğu ile direkt ilişkisi olmadığı halde, postmenapozal kadınlarda ağırlık taşıyıcı egzersizlerin omurgada kemik yoğunluğunu artırıcı etkisi olduğu görülmüştür (250). Çalışmalar, hem günlük enerji sarfıyatı ölçülerek, hem de aerobik kapasite ve maksimal oksijen uptake ölçülerek yapılan bu tür egzersizlerin kemik kütlesini artırdığını göstermektedir (251,252).

Osteoporozda izometrik sırt ekstansiyonu tavsiye edilir. Özellikle kronik sırt ağrısı olanlarda, kifoz ve skolyoz gibi deformiteler gelişenlerde sırt kaslarına ekstansiyon egzersizleri yaptırılmalı ve çevresindeki kaslar güçlendirilerek omurgalara destek verilmelidir. Aynı zamanda izometrik karın güçlendirme egzersizleri önerilmeli, karın kasları, pektoral ve interkostal gibi solunum kasları güçlendirilmelidir. Sırt fleksiyon egzersizleri osteoporotik kişilerde vertebral kompresyon fraktürü riskini artırır (253). Egzersizler için kesin bir protokol olmamakla beraber haftada üç gün 40-50 dakikalık kemiklere yük bindiren egzersizler yeterlidir.

Bunlara ek olarak sportif aktiviteler de programa eklenmelidir. En yararlı sonuçlar veren aktiviteler yürüme ve hafif intermittant jogging'dir. Bele yüksekliği ayarlanmış bisiklet ve yüzme sporları da tercih edilmesi gereken diğer seçeneklerdir. Yürüyüş sırasında vertebra sarsılmalarını önlemek için osteoporozlu hastaların yumuşak lastik tabanlı ayakkabı giymeleri daha uygundur.

Ayrıca dengelerin sağlanması, düşmeyi ve postür bozukluğunu önlemek ve bele binen yükü azaltmak açısından baston kullanmaları tavsiye edilir (254).

Özellikle kalça kırıklarında ortopedik cerrahi tedaviler önem kazanır. Bu tür hastalarda hem deformite gelişmesini engellemek hem de instabiliteyi önlenmek için stabil bir internal fiksasyon gerekir.



MATERYAL VE METOD

1996-1997 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalına başvuran; klinik ve radyolojik kriterlere göre postmenapozal osteoporoz tanısı konan; yaşları 48-74 arasında 82 kadın hasta çalışma kapsamına alındı.

Vakaların tümü, doğal menapoza giriş yaşlarının üzerinden en az beş yıl geçmiş ve lumbosakral x-ray grafilerinde en az bir düşük enerjili travmayla oluşmuş vertebral kompresyon fraktürü olan kişilerdi. Kemiksel frajilite dışında hiçbir ciddi hastalıkları yoktu.

Çalışma kapsamı dışında bırakma kriterleri olarak; sekonder osteoporozu olan hiper veya hipoparatroidi ve paget hastalığı gibi metabolik kemik hastalığına sahip olanlar, kalsitonin, bifosfonat, östrojen tedavisi gören veya kalsiyum metabolizmasını ve kemik turnoverini etkilediği bilinen ilaç kullanan ve geçen son iki yıl içerisinde kesintisiz olarak altı haftadan fazla immobilize durumda kalmış hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların hem lomber bölge(L2-L4) hem de femur boynu için kemik mineral dansiteleri(KMD) dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçüldü. KMD ölçümünde Lunar Radiation Corporation cihazı kullanıldı.

62 hastaya 100 IU kalsitonin; ilk hafta hergün , ikinci hafta gūnaşını ve daha sonra haftada üç gün 1x1 intramüsküler olarak uygulandı. 20 hastaya ise plasebo verildi. Bütün hastalara hergün 1000 mg effervessan kalsiyum tableti verildi. Tüm çalışma toplam altı ay sürdü.

Tedavi ve plasebo gruplarından; tedavi öncesi, tedavi sonrası birinci hafta, birinci ay, üçüncü ay ve altıncı ayda kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sabah aç kamına saat 9-10 arasında iki ayrı tüpe düz kan olarak alındı. Serum Ca⁺, P⁺ ve alkale fosfataz tayinleri, kan serumları ayrıldıktan sonra bir saat içinde Becman-Synchron CX-5 otoanalizörü ile ölçüldü. Alkale fosfatazın referans değeri; 36-92 IU/L , Ca⁺'un referans değeri: 8,6-10,4 mg/dl ve P⁺'un referans değeri ise; 2,4-4,7 mg/dl idi.

Serum osteokalsin tayini için, hastalardan alınan 5-10 cc 'lik kan örnekleri oda ısısında (20-25 °C 'de) serumları aynlana kadar bekletildi. Serumları ayrı bir tüpe alınarak -20 °C'de saklandı. Çalışma günü serumlar oda ısısında erimeye bırakıldı.

Osteokalsin tayini; Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalında, insan osteokalsinine karşı iki yüksek spesifitede monoklonal antikorun uygulanması prensibine dayanan ELIZA yöntemiyle gerçekleştirildi. Osteokalsin tayininde IBL (Immuno Biological Laboratories) firmasının OD 530 21 katalog numaralı hazır ticari kiti kullanıldı.

Osteokalsin tayini yapılırken; testte kullanılan bütün serumlar ve solüsyonlar oda ısısına denkleştirildi. Daha sonra uygun miktarlarda serum ve solusyonlar eklenerek oluşturulan karışımların bulunduğu kuyucuklar Microplate Strip Washer : ELP-40 cihazında yıkandı ve MICROPLATE BIO-KINETICS Reader : EL 312e cihazında 450 nm 'de okundu.

Osteokalsinin referans aralığı : 13,0 -19,5 ng /ml idi.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME: İstatiksel değerlendirmede İki grup arasında fark olup olmadığı iki bağımsız ortalamayı test eden; "student's-t testi" ve aynı grupta karşılaştırmayı amaçlayan "eşleştirilmiş-t testi" kullanıldı.



BULGULAR

Hasta gruplarından; kalsitonin kullanılan gruptan beş hastada kalsitonin intoleransı gelişti. Bir hasta kişisel sebeplerden dolayı çalışmayı devam ettiremedi. Bir hasta uzun süreli il dışına çıktığından çalışma tamamlanamadı. Toplam 55 hasta çalışmayı tamamladı.

Çalışmamızda osteokalsinin bir kemik turnover markeri olmasından hareketle tedavi verilen grubun başlangıç osteokalsin değerleri referans aralığına göre normal olanlar (normal turnover grubu) ve yüksek olanlar (yüksek turnover grubu) olarak iki gruba ayrıldı.

Serum osteokalsin değeri normal olanlar (Normal turnover grubu) Tablo-1'de, yüksek olanlar (Yüksek turnover grubu) Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1 : Normal turnover grubu serum osteokalsin düzeyleri

Sıra	Başlangıç	1. hafta	1. ay	3. ay	6. ay
1.	18,41	18,46	17,46	16,82	19,46
2.	15,16	16,47	14,22	13,24	14,25
3.	17,91	17,65	18,66	17,08	18,61
4.	15,26	14,86	15,30	16,76	17,35
5.	12,82	14,51	13,19	12,52	14,27
6.	13,17	14,64	15,30	13,48	14,56
7.	13,10	14,97	13,86	14,32	13,24
8.	14,06	15,86	16,42	15,54	14,94
9.	16,11	15,93	16,34	15,64	15,59
10.	14,24	15,61	16,85	15,97	15,77
11.	17,33	16,18	15,29	16,65	15,78
12.	16,17	16,95	17,82	15,77	17,89
13.	14,32	12,83	13,80	14,91	14,36
14.	13,83	12,95	13,30	12,69	13,25
15.	15,69	12,59	14,22	15,61	13,46
16.	14,57	14,48	15,26	14,25	13,94
17.	12,96	13,19	11,24	12,02	13,15
18.	16,69	15,48	14,96	15,72	14,66
19.	17,88	16,65	15,05	18,76	16,72
20.	12,98	13,61	13,44	12,53	12,45
21.	18,62	16,58	15,74	16,93	17,17
22.	14,18	12,22	13,48	13,15	14,49
23.	15,27	15,54	16,72	14,86	13,98
24.	14,56	13,58	14,34	14,25	14,36
25.	14,32	13,14	15,02	14,28	15,21
26.	14,25	13,84	14,52	13,77	13,46
27.	13,87	15,62	14,79	16,79	12,63
28.	16,33	14,82	15,64	13,21	15,86
29.	14,16	12,95	13,65	14,09	13,79
30.	13,46	13,59	15,47	16,31	14,61
31.	16,78	16,44	14,80	14,99	15,72
32.	13,94	12,74	12,61	14,06	13,26
33.	17,87	18,28	17,23	16,94	16,76
34.	16,36	15,89	17,46	16,84	17,21

Tablo-2 : Yüksek turnover grubu serum osteokalsin düzeyleri

Sıra	Başlangıç	1. hafta	1. ay	3. ay	6. ay
1.	19,84	19,94	19,05	20,34	18,89
2.	20,61	19,37	18,90	22,24	23,44
3.	20,73	21,46	20,89	19,97	19,74
4.	25,16	23,52	21,49	22,08	22,77
5.	19,62	20,78	19,87	18,57	19,01
6.	22,87	21,94	19,25	20,98	22,41
7.	25,04	23,16	22,68	24,17	25,12
8.	23,69	21,48	22,61	20,64	22,87
9.	19,66	18,99	19,65	21,35	20,43
10.	24,82	22,54	23,69	21,96	22,08
11.	19,68	20,94	18,26	19,85	18,57
12.	26,69	25,36	23,89	21,54	22,12
13.	22,82	22,93	21,84	23,08	22,64
14.	22,40	19,29	19,51	19,34	19,46
15.	19,98	18,67	19,06	17,91	16,78
16.	23,67	22,87	20,94	21,66	24,05
17.	19,89	20,32	18,96	17,78	17,31
18.	21,82	19,74	21,03	20,60	19,87
19.	19,57	18,98	20,46	19,83	21,42
20.	20,61	19,25	19,96	20,63	20,84
21.	19,69	20,16	19,62	21,37	20,74

Plasebo grubu isim, yaş, serum osteokalsin ve ALP düzeyleri Tablo-3 'de gösterilmiştir.

Tablo-3 :Plasebo grubu isim yaş, serum osteokalsin ve ALP düzeyleri

Sıra	İsim	Yaş	Ted Öncesi		1. hafta		1. ay		3. ay		6. ay	
			OC	ALP	OC	ALP	OC	ALP	OC	ALP	OC	ALP
1	Y.G.	60	15,27	51	15,79	56	15,83	64	16,28	59	13,81	46
2	M.B.	67	10,79	101	11,27	108	11,65	84	12,86	96	10,63	89
3	L.B.	60	13,99	70	14,46	77	12,29	84	11,62	76	13,11	69
4	B.G.	50	13,16	95	13,90	92	14,30	98	14,23	103	13,56	86
5	E.B.	60	11,14	53	12,32	64	11,49	51	14,27	66	12,11	62
6	S.Ş.	62	16,67	88	16,97	84	16,68	77	18,83	101	15,28	91
7	Z.C.	50	19,15	77	17,93	69	18,04	65	17,86	83	16,36	76
8	S.A.	53	14,77	97	13,17	88	13,44	91	12,73	73	15,46	85
9	E.K.	67	14,13	76	13,90	81	15,46	75	14,69	71	17,88	69
10	F.G.	65	13,50	110	12,10	102	16,82	98	15,13	105	13,99	114
11	N.T.	50	11,60	72	11,03	79	11,93	85	13,63	74	12,94	69
12	N.B.	48	13,37	60	14,98	55	13,65	73	14,23	69	13,54	58
13	A.D.	50	14,23	53	13,97	64	13,87	86	13,21	65	14,83	74
14	H.B.	59	18,16	108	16,06	105	19,42	101	15,13	97	17,17	99
15	N.B.	65	13,85	139	14,57	123	12,35	129	15,82	116	14,64	119
16	R.K.	55	14,51	112	12,32	102	12,42	116	13,95	108	12,32	105
17	Y.S.	58	18,96	76	19,08	81	17,92	85	19,28	74	16,26	79
18	A.D.	66	12,23	70	13,84	74	13,23	65	15,14	78	14,81	86
19	F.K.	62	14,77	67	13,38	73	13,81	79	15,46	76	14,48	84
20	A.A.	66	15,56	71	14,22	72	16,38	66	14,19	74	15,13	67

Tedavi grubu hasta isimleri, yaşları, kalsiyum ve fosfor değerleri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Tedavi grubu hasta isimleri, yaşları, serum kalsiyum ve fosfor değerleri

Sıra	İsim	Yaş	Ted. öncesi		1. hafta		1. ay		3. ay		6. ay	
			Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺
1.	Ş.A.	69	9,00	2,90	9,30	3,10	9,50	3,90	9,20	2,80	9,20	3,30
2.	M.K.	60	8,90	3,40	9,30	3,40	10,30	4,00	9,70	4,20	9,30	3,80
3.	F.K.	60	8,50	3,60	8,30	2,80	9,20	3,60	8,40	4,40	9,80	3,60
4.	N.M.	58	9,20	4,00	8,90	3,20	9,60	3,70	8,80	3,60	10,20	4,30
5.	K.E.	61	9,60	4,10	9,30	3,80	8,90	3,60	9,10	3,50	8,10	4,10
6.	H.E.	50	9,50	3,70	9,60	5,00	9,00	3,90	8,20	4,60	8,80	4,00
7.	C.C.	61	9,40	3,80	10,10	3,10	9,70	3,00	9,00	4,20	9,40	3,60
8.	F.T.	60	9,10	4,30	8,70	3,20	9,10	3,70	9,40	3,80	8,70	4,30
9.	F.F.	68	9,30	3,60	9,50	3,00	9,80	3,20	8,10	4,00	8,80	3,60
10.	S.K.	65	9,50	3,00	9,10	2,80	9,40	2,20	9,20	2,60	10,20	2,90
11.	A.B.	55	10,20	4,20	9,80	3,60	9,40	4,40	9,60	2,80	9,50	3,50
12.	N.B.	61	9,20	4,00	9,20	3,40	9,70	4,20	9,40	2,90	9,20	2,80
13.	N.K.	60	9,40	2,70	8,90	4,50	9,30	4,20	9,60	4,00	9,20	3,60
14.	S.E.	55	9,00	4,20	8,70	3,10	8,90	3,20	9,20	3,70	9,00	4,40
15.	İ.K.	58	10,50	3,80	10,30	3,20	8,70	3,70	9,50	3,50	10,50	3,90
16.	A.Ö.	60	9,30	3,50	8,80	4,00	9,00	3,60	9,60	3,20	9,50	3,80
17.	Z.A.	52	9,20	3,10	9,30	2,80	9,20	3,60	9,00	3,40	9,50	4,10
18.	Ş.C.	65	9,60	4,20	9,20	4,00	9,30	3,40	9,90	3,80	9,60	4,30
19.	Z.E.	55	9,50	3,90	9,20	3,80	9,60	4,00	9,10	3,40	9,00	3,60
20.	M.Ç.	74	9,10	3,30	9,80	3,20	10,60	3,30	10,20	3,80	9,60	3,50
21.	E.Ç.	66	9,90	3,80	10,30	3,40	9,90	3,60	9,50	4,20	9,40	3,80
22.	S.B.	70	9,90	3,20	9,50	3,30	9,60	3,10	9,70	3,80	10,00	3,60
23.	F.A.	67	8,60	3,80	8,10	4,40	8,50	3,30	8,60	3,60	10,90	3,80
24.	T.H.	60	10,50	3,80	10,20	3,30	9,60	3,50	9,80	3,40	10,10	4,00
25.	B.S.	66	9,40	3,70	9,20	3,50	9,30	3,60	9,70	3,80	9,60	2,90
26.	S.T.	57	9,00	3,90	9,30	3,10	8,90	3,60	9,20	3,30	9,40	4,10
27.	A.K.	62	8,80	4,20	9,20	3,80	9,10	3,70	8,90	3,90	8,60	4,00
28.	M.S.	64	9,00	3,60	9,40	3,90	9,50	3,30	9,20	4,00	9,70	3,80
29.	S.Ç.	68	9,30	3,80	9,40	4,00	9,60	3,60	9,20	3,70	9,10	3,90
30.	K.K.	56	9,90	4,10	9,50	3,50	9,40	4,30	9,80	3,90	9,60	3,60
31.	M.S.	71	10,10	2,70	9,80	2,90	9,60	3,10	9,40	3,30	9,50	2,80
32.	Ş.E.	66	10,00	3,50	9,60	3,10	9,80	3,60	9,20	3,50	8,80	3,20
33.	B.Y.	58	9,10	3,60	9,30	3,00	9,60	3,80	9,40	3,70	9,00	3,80
34.	Z.K.	63	8,80	3,90	9,10	3,60	9,50	3,80	8,70	3,30	9,20	3,20
35.	H.A.	69	9,20	3,10	9,50	3,50	9,30	3,30	9,60	3,60	10,20	3,20
36.	F.K.	65	10,30	3,20	9,80	3,60	9,60	3,30	10,10	4,20	9,40	3,80
37.	R.A.	56	9,00	4,40	9,60	4,00	9,30	4,20	9,40	3,60	9,10	3,40
38.	Ş.Ç.	61	9,60	3,80	10,20	3,70	9,80	4,60	9,40	4,30	9,50	4,20
39.	A.D.	67	10,10	4,50	10,30	4,20	9,70	3,90	9,40	3,30	9,60	3,40
40.	A.C.	60	9,30	3,10	9,20	3,50	9,00	3,00	8,80	3,80	9,10	2,90
41.	B.Ç.	56	8,80	2,90	9,20	3,40	8,90	3,10	10,10	4,20	9,60	3,50
42.	Ç.F.	63	9,40	4,40	9,20	3,80	9,70	3,70	8,70	3,90	8,90	4,20
43.	K.R.	55	8,90	3,70	9,40	3,30	10,20	4,10	10,10	4,70	9,30	3,80
44.	S.G.	63	9,70	3,50	8,90	3,80	9,30	2,90	10,40	4,00	9,50	3,70
45.	Y.D.	54	8,70	2,50	9,10	2,60	8,80	3,40	10,30	3,10	9,40	2,80
46.	A.D.	61	9,00	2,90	8,60	3,30	8,90	3,50	10,10	3,80	9,20	3,60
47.	Z.L.	59	10,30	4,30	9,80	3,80	9,90	3,70	9,40	2,60	10,10	4,10
48.	E.H.	55	9,50	3,60	9,80	3,20	9,20	3,90	8,60	2,70	10,40	2,90
49.	R.B.	61	10,60	4,20	10,30	3,60	9,90	3,10	10,40	3,80	10,10	3,50
50.	D.N.	64	10,50	4,10	9,70	3,30	10,10	3,50	10,40	2,90	8,90	4,20
51.	F.H.	70	8,90	2,30	8,50	2,80	9,40	3,10	9,10	2,90	9,70	3,40
52.	T.L.	57	10,70	3,70	9,90	3,10	10,20	3,60	8,90	4,00	9,60	3,20
53.	P.L.	65	9,30	2,60	9,70	3,00	10,60	2,80	8,70	3,40	8,90	3,10
54.	T.F.	62	8,50	3,60	8,90	3,90	8,80	2,70	9,30	4,50	9,70	4,10
55.	D.S.	57	9,80	4,30	10,10	4,10	9,40	3,70	8,70	4,40	8,90	3,90

Tedavi gören grubun serum Alkalen fosfataz düzeyleri Tablo-5 'da gösterilmiştir.

Tablo-5 Tedavi grubu serum ALP düzeyleri

Sıra	Ted. öncesi	1. hafta	1. ay	3. ay	6. ay
1.	44	56	53	66	41
2.	87	76	81	73	86
3.	56	44	36	40	61
4.	64	57	55	63	67
5.	52	45	39	43	45
6.	66	53	47	53	64
7.	143	128	137	133	142
8.	60	81	85	69	73
9.	85	94	97	89	101
10.	131	126	134	123	136
11.	63	52	63	74	65
12.	61	47	55	48	63
13.	57	59	60	59	73
14.	102	94	106	84	109
15.	115	111	117	108	105
16.	108	106	93	102	107
17.	78	83	74	71	88
18.	85	93	75	68	74
19.	61	52	46	41	64
20.	66	63	53	58	57
21.	77	78	85	87	73
22.	71	68	78	91	94
23.	66	74	68	65	72
24.	112	108	114	95	117
25.	63	44	56	53	62
26.	71	75	65	74	68
27.	122	116	121	112	106
28.	69	73	64	61	76
29.	74	68	72	66	59
30.	87	82	91	89	84
31.	83	78	84	86	75
32.	133	126	122	118	123
33.	82	69	67	71	65
34.	82	75	78	74	66
35.	84	81	86	91	76
36.	45	46	53	52	47
37.	79	83	77	80	84
38.	83	81	82	84	92
39.	61	59	64	76	77
40.	75	76	72	83	72
41.	36	44	38	61	44
42.	68	69	81	73	59
43.	108	106	102	96	89
44.	104	97	91	96	101
45.	49	53	59	67	61
46.	89	92	86	83	74
47.	97	93	104	88	86
48.	39	36	35	62	55
49.	64	70	53	58	65
50.	44	51	48	56	72
51.	101	103	99	95	86
52.	118	121	112	109	116
53.	74	83	79	76	65
54.	81	79	75	78	56
55.	75	82	76	72	75

Plasebo grubu serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri Tablo-6 'de gösterilmiştir.

Tablo-6 : Plasebo grubu serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri

Sıra	Ted. öncesi		1. hafta		1. ay		3. ay		6. ay	
	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺	Ca ⁺	P ⁺
1	9,3	4,6	9,6	4,8	8,6	4,4	9,3	4,1	9,8	3,8
2	9,3	3,0	9,5	2,8	10,1	3,7	9,6	3,6	9,1	3,3
3	8,5	3,2	9,2	3,5	8,8	2,9	9,5	3,3	8,6	3,7
4	9,4	3,9	9,1	4,2	9,5	3,8	9,2	3,5	8,9	4,0
5	10,1	4,0	9,8	2,9	9,5	3,3	8,7	3,1	9,0	4,3
6	9,5	4,6	10,0	4,2	9,4	3,8	9,3	3,3	9,7	4,5
7	8,8	3,9	8,6	4,3	9,1	4,0	9,4	3,6	9,3	4,6
8	9,4	2,9	9,3	3,3	9,6	3,6	9,1	3,1	8,9	2,6
9	9,5	3,8	9,9	3,6	10,3	3,3	10,1	2,6	9,6	3,7
10	9,7	2,7	9,3	2,6	10,0	2,3	10,2	3,1	9,8	2,9
11	9,2	2,4	8,9	2,8	8,6	2,8	9,3	3,5	9,9	3,1
12	9,5	3,2	9,8	3,0	9,4	3,6	10,1	3,4	10,4	3,9
13	9,6	3,7	9,3	3,9	9,8	3,4	10,2	4,6	8,7	4,1
14	10,1	4,7	9,6	4,1	9,5	4,8	10,0	4,6	10,2	4,4
15	9,8	3,7	8,9	3,9	9,1	3,6	9,4	4,2	9,3	3,5
16	9,8	3,1	9,5	2,9	9,6	3,6	8,6	3,2	9,1	2,8
17	10,2	2,7	10,3	2,6	9,8	3,1	9,9	2,3	10,1	2,9
18	9,4	3,7	8,6	3,5	9,1	3,6	10,2	3,2	9,5	2,8
19	9,3	2,9	9,8	2,8	9,6	3,4	8,9	3,3	8,6	2,6
20	9,1	2,7	9,5	2,9	9,4	3,0	8,8	2,8	9,2	3,2

Tedavi ve plasebo grubunun kemik dansitometre sonuçlarının ortalamaları tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Tedavi grubu ve plasebo grubu kemik dansitometre sonuç ortalamaları

	Yaş Ort.	L (BMD)	L(Z)	L(T)	FB(BMD)	FB(Z)	FB(T)
T-grubu	61,47±5,23	0,65±0,14	-2,90±1,13	-2,21±1,36	0,70±0,12	-1,70±1,08	-1,04±1,39
P-grubu	58,65±6,55	0,71±0,15	-2,58±1,10	-2,45±2,01	0,75±0,13	-1,44±1,19	-1,01±1,96
t	t:1,73	t: -1,538	t:1,105	t:-0,494	t: -1,502	t:0,852	t:0,629
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

T:tedavi, P:plasebo, L:lomber(L2-L4), FB:femur boynu

Tedavi ve plasebo grubunun osteokalsin ve diğer parametrelerinin ortalamaları Tablo-8'da gösterilmiştir.

Tablo-8: Tedavi ve plasebo grubunun osteokalsin ve diğer laboratuvar parametrelerinin ortalamaları

	Ted. öncesi	1. Hafta	1. Ay	3. Ay	6. Ay
OCt (n)	15,20±1,72	14,81±1,69	15,10±1,62	15,02±1,65	15,07±1,75
t ₁ , t ₂		t ₁ :1.03, t ₂ :0.31	t ₁ :0.36, t ₂ :0.12	t ₁ :0.76, t ₂ :0.37	t ₁ :0.62, t ₂ :0.13
OCt(y)	21,84±2,26	21,03±1,83 ^b	20,55±1,63 ^{cd}	20,76±1,60 ^a	20,98±2,21 ^a
t ₁ , t ₂		t ₁ :3.09, t ₂ :1.23	t ₁ :4.58, t ₂ :2.96	t ₁ :2.70, t ₂ :1.31	t ₁ :2.19, t ₂ :1.21
OCt(n+y)	17,73±3,78	17,29±3,44 ^a	17,18±3,12 ^b	17,21±3,24 ^a	17,33±3,47 ^a
t ₁ , t ₂		t ₁ :2.67, t ₂ :0.37	t ₁ :2.74, t ₂ :1.37	t ₁ :2.46, t ₂ :0.40	t ₁ :2.10, t ₂ :0.51
OGp	14,59±2,49	14,26±2,11	14,55±2,37	14,93±1,97	14,41±1,77
t ₁		t ₁ :1.20	t ₁ :0.13	t ₁ :0.86	t ₁ :0.48
ALP _t	78,73±24,61	77,44±23,66	76,42±25,08	77,15±20,61	76,42±22,46
t ₁ , t ₂		t ₁ :1.26, t ₂ :0.56	t ₁ :1.93, t ₂ :0.33	t ₁ :1.04, t ₂ :0.23	t ₁ :0.21, t ₂ :0.23
ALPp	82,30±23,35	82,45±18,25	83,60±18,63	83,20±16,67	81,35±18,48
t ₁		t ₁ :0.09	t ₁ :0.47	t ₁ :0.37	t ₁ :0.41
Ca ⁺⁺ t	9,44±0,57	9,40±0,52	9,46±0,46	9,35±0,56	9,44±0,52
t ₁ , t ₂		t ₁ :0.90, t ₂ :0.00	t ₁ :0.12, t ₂ :0.22	t ₁ :0.97, t ₂ :0.47	t ₁ :0.10, t ₂ :0.51
Ca ⁺⁺ p	9,48±0,42	9,43±0,46	9,44±0,46	9,49±0,53	9,39±0,54
t ₁		t ₁ :0.50	t ₁ :0.38	t ₁ :0.07	t ₁ :0.75
P ⁺ t	3,63±0,54	3,48±0,48	3,55±0,45	3,66±0,52	3,64±0,44
t ₁ , t ₂		t ₁ :1.99, t ₂ :0.96	t ₁ :1.10, t ₂ :0.40	t ₁ :0.31, t ₂ :0.11	t ₁ :0.15, t ₂ :0.40
P ⁺ p	3,47±0,69	3,43±0,66	3,50±0,55	3,42±0,59	3,54±0,66
t ₁		t ₁ :0.47	t ₁ :0.30	t ₁ :0.35	t ₁ :0.57

t: tedavi grubu, p: plasebo grubu, n: normal turnover grubu, y: yüksek turnover grubu, OC: osteokalsin,

ALP: Alkalen fosfataz, t₁: bazal değerle farka ait, t₂: plasebo grubuyla farka ait

bazal değerle fark anlamlılığı; ^a:p<0.05, ^b:p<0.01, ^c:p<0.001

plasebo grubuyla fark anlamlılığı; ^d:p<0.01

Tedavi grubunun yaş ortalaması: 61,47±5,23(min. 50, max.74) iken, plasebo grubunun yaş ortalaması: 58,65±6,55(min.48, max.67) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (t:1.73, p>0.05).

Tedavi grubuyla plasebo grubu lomber ve femur boynu kemik dansitesi (BMD) sonuç ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu(p>0.05).

Serum osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması :

Tedavi grubu serum osteokalsin değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Bir turnover markeri olan serum osteokalsin değeri normalin üzerinde olanlar *yüksek turnover'li grup* ve normal sınırlarda olanlar *normal turnover'li grup* olarak değerlendirildi.

Tüm tedavi grubunun osteokalsin değerlerinde, bazal değere göre 1. hafta, 3. ay ve 6. aylarda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). 1. ayda ise farklılık daha anlamlıydı ($p<0.01$). Buna karşılık plasebo grubuna göre farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

Normal turnover'li grupta hem bazal değere göre ve hem de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında osteokalsin değerlerindeki farklılık anlamlı değilken ($p>0.05$) ; yüksek turnover'li grupta bazal değere göre 3. ve 6. ayda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). 1. haftada farklılık daha anlamlıydı ($p<0.01$). 1. ayda ise ileri derecede anlamlı farklılık sözkonusuydu ($p<0.001$). Plasebo grubuna göre 1. ayda anlamlı farklılık mevcutken ($p<0.01$), diğer zaman periyodlarında farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

Serum alkalin fosfataz değerlerinde bazal değere göre azalma mevcuttu, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı($p>0.05$). Yine plasebo grubuyla karşılaştırıldığında aradaki farklılık anlamsızdı ($p>0.05$).

Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde; bazal değere göre hem tedavi ve hem de plasebo grubunda anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Aynı zamanda tedavi ve plasebo grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$):



TARTIşMA

Osteoporoz, özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda yaygın şikayetlerle karşımıza çıkmaktadır. Sebep olduğu kırıkların oluşturduğu iş-gücü kayıpları da hesaba katıldığında büyük bir toplumsal sorun olarak önemini korumaktadır. Özellikle erken tanı yöntemlerinin yetersiz olması, çoğu kez hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde geç kalınmasına neden olmaktadır. Bu konuda çalışmalar yapan araştırıcıların üzerinde durdukları en önemli husus ; sadece kemik dokusuna özgül nitelikte, erken teşhisi sağlayıp tedaviyi yönlendirebilecek ve rutine indirgenebilecek bir markerin bulunabilmesidir.

Mineralize kemik matriksinin non-kollajenöz bir proteini olan osteokalsin bu konuda ümit vermektedir. Kemik dokusundaki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri gösteren diğer biyokimyasal markerlerin diyagnostik değerı, hem kemik dokusuna spesifik olmamaları, hem de yeterince duyarlı olmamaları nedeniyle sınırlıdır. Oysa osteokalsin hem kemik dokusuna spesifik gibi gözükmesi hem de bu dokudaki değişikliklere çok hassas olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır.

Osteokalsin; osteoblastların bir ürünü olarak bugün kemik formasyonunun spesifik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar rezorpsiyonda da önemli rol oynadığını göstermektedir(255). Kalsitonin gibi kemik dönüşümü üzerine etkili bir ilaç kullanılarak osteokalsin düzeylerine bakılması, bir bakıma bu proteinin tedavinin yönlendirilmesinde etkili olup olmayacağı konusuna ışık tutacaktır.

Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kalsitonin(CT) geniş bir şekilde kullanılmaktadır(206,213,256,257). CT; osteoklastik aktivite üzerine direkt etki ile kemik rezorpsiyonunu inhibe eden polipeptid bir hormon olarak bilinir(258). CT'nin hem kısa süreli, kontrolsüz (259) ve hem de uzun süreli, plasebo kontrollü çalışmalarda(204,213,260) postmenapozal osteoporoz tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Bizim alışmamızda, kalsitonin tedavisi gören grupta; hem bazal değere göre ve hem de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve alkale fosfataz(ALP) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü($p>0.05$) (Tablo-8). Bu konuda literatürde değişik sonuçlar bildirilmiştir.

Gonnelli ve ark.(261) postmenapozal osteoporozlu 30 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 24 aylık siklik 50 IU/gün sCT tedavisi sonucunda serum kalsiyum, fosfor ve alkale fosfataz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Kraenzlin ve ark.(262); postmenapozal kadınlarda üç ay süre ile 200 IU nasal sCT uygulamaları, tedavi süresince serum kalsiyum ve alkale fosfataz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Tedavi kesildikten sonra da yine serum kalsiyum ve alkale fosfataz değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ljunghall ve ark.(263)'nın postmenapozal osteoporozlu 60 kadın ile yaptıkları bir çalışmada hastalara insan kalsitonini uygulanmış ve dört aylık bir tedavi sonunda serum alkale fosfataz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Kollerup ve ark.(264), postmenapozal osteoporozlu 54 kadın ile yaptıkları çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada sCT'nin suppozituar formunu 12 ay süre ile uygulamışlar, tedavi sonunda serum ALP'sinde anlamlı bir farklılık olmadığını görmüşlerdir.

Amala ve ark.(265), 120 perimenapozal kadın ile yaptıkları çift-kör bir çalışmada 36 ay süre ile bir gruba nasal sCT ve kalsiyum, diğer gruba ise sadece kalsiyum verilerek 12. ,24. ve 36. aylarda serum kalsiyum, fosfor ve ALP'sine bakmışlardır. Her iki grupta serum kalsiyumunda bazal değere göre anlamlı yükselme olmuş, fosfor değerlerinde sadece 24. ayda bazal değer ve plasebo grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuş, serum ALP'sinde ise plasebo grubunda 12. ayda bazal değere göre anlamlı değişiklik bildirilmiştir.

Çalışmamızda; serum osteokalsin değerlerinde tüm tedavi grubunda, plasebo grubuna göre ve plasebo grubunda bazal değere göre anlamlı düşme olmamasına($p>0.05$) karşılık, tüm tedavi grubunda bazal değere göre; 1. hafta ($p<0.05$) , 1. ay ($p<0.01$), 3. ay ($p<0.05$) ve 6. ayda anlamlı düşme tespit edildi. Literatürde bulduğumuz bu sonuçları destekleyen pekçok çalışma mevcuttur.

Thamsborg ve ark.(266) Colles kırıklı 62 postmenapozal hastaya nasal 200 IU/gün sCT ve nasal plasebo uygulamış, tedavi sonunda sCT grubunda hem bazal değere göre hem de plasebo grubuna göre serum osteokalsin değerlerinde anlamlı düşme görülürken, plasebo grubunda anlamsız bulunmuştur. Ljunghall ve ark. (263) vertebral fraktürü olan 60 postmenapozal osteoporozlu kadın ile yaptıkları çalışmada insan kalsitonini uygulamışlar, dört aylık bir tedavi sonunda serum osteokalsininde düşme görülmüştür. Kalsitonin tedavisi anlamlı, doza-bağımlı ve analjezik etkili bulunmuş, kemik turnover biyokimyasal markerlerinde doza bağımlı şekilde azalmaya sebep olduğu görülmüştür.

Bütün ve ark.(267) primer osteoporozlu hastalarda çeşitli tedavi şekillerinin serum osteokalsin düzeyleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada insan kalsitonini uygulanan grupta, osteokalsin değerlerinde 4. aydan sonra anlamlı düşme saptamışlardır.

Overgaard ve ark.(268), 3-6 aylık erken postmenapozal 134 sağlıklı kadın ile 2 yıllık çift-kör, randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir çalışma yaparak intranasal sCT'in doza-bağılı etkisini değerlendirmişlerdir. Nasal sCT'in 200 ve 400 IU'lık dozlarının menapozdan hemen sonra verilmesinin tedavinin ilk yılında kemik kaybını önlediği ve kemik turnoverini azalttığı sonucuna vararak, östrojenin kontrendike olduğu hormon replasman tedavisinde alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Amala ve ark.(265) , 120 perimenapozal kadın ile yaptıkları çift-kör bir çalışmada 36 ay süresince 100 IU/gün nasal sCT +1000 mg Ca^{+} uygulamışlar ve tedavi sonucunda serum osteokalsin değerlerinde düşme saptamışlardır. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerde farklılık bulunmamış, sonuçta 100 IU/günlük sCT'nin kemik kütlesi üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığı ve kemik metabolizmasını değiştirmedeği sonucuna varılmıştır.

Kraenzlin ve ark.(262), postmenapozal kadınlarda 3 ay süre ile 200 IU nasal sCT ve 500 mg/gün oral kalsiyum vermişler, serum osteokalsininde ve diğer kemik resorbsiyon markerlerinde anlamlı düşme saptamışlardır.

Tüm bu çalışmalar, sonuçlarımızı destekler mahiyette iken bazı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Gonelli ve ark.(261) postmenapozal osteoporozlu 30 hasta ile yaptıkları bir çalışmada (50 IU/gün) 24 aylık siklik sCT tedavisi sonunda serum osteokalsin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Kollerup ve ark.'nın (264) kalça kırığı olan 54 postmenapozal kadın ile yaptıkları çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 12 ay süreyle sCT'nin suppozituar formu uygulanmış, tedavi sonunda serum osteokalsin ve diğer biyokimyasal markerlerde anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Salmon kalsitoninin osteoklastik aktivitenin güçlü bir inhibitörü olduğu ve artmış kemik turnover ile karakterize metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmiş ve son çalışmaların postmenapozal kemik kaybının önlenmesindeki potansiyelini ortaya koyduğu vurgulanmıştır(210,260,263).

Biz çalışmamızda yüksek turnover sahip olan tedavi grubunda, serum osteokalsin değerlerinde; bazal değere göre 1. hafta($p<0.01$), 1. ay($p<0.001$), 3.ay ve 6. ayda ($p<0.05$) ve plasebo grubuna göre 1. ayda ($p<0.01$) anlamlı düşme tespit ettiğimiz halde, normal turnover sahip olan grupta; hem bazal değere göre hem de plasebo grubuna göre anlamlı düşme saptanmadı. Bu bulgular bize kalsitoninin yüksek turnover sahip olan osteoporozlu hastalarda daha etkin olduğunu göstermesi açısından anlamlıydı. Civitelli ve ark.'nın (216) yaptığı çalışma bu sonuçlarımızı desteklemektedir. Bu çalışmada 53 postmenapozal osteoporozlu hastaya 50 IU/gün sCT verilmiş, hastalar yüksek ve normal turnover olarak iki gruba ayrılmış, kalsitonin tedavisinin yüksek turnover osteoporozlu hastalarda osteokalsin değerlerinde daha belirgin bir düşmeye neden olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; postmenapozal osteoporozda osteokalsin ve diğer markerlerin terapötik yaklaşımın seçilmesinde diagnostik olarak yararlı olabileceğini vurgulamışlardır.

Yapılan çeşitli çalışmalar kalsitoninin artmış kemik turnoverine bağlı postmenapozal kemik kaybının önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir(204,206,,213,215,263). Osteokalsin kemik formasyonunun spesifik bir markeridir(269,270), bunun serum konsantrasyonları postmenapozal osteoporozdaki remodelling hızını tahminde değerlidir(269).

Bu çalışma sonuçları osteokalsinin kemik turnoverinin hassas bir markeri olduğunu göstermektedir. Osteoporoz tedavisi sırasında gözlenen değişimler tedaviyi yönlendirme açısından yol gösterici olabilir. Kemik biyopsisi ve kemiğin dansitometrik ölçümleri bu açıdan daha değerli olmakla birlikte verilen tedavinin yaranı konusunda bilgi verebilmesi uzun zaman gerektirdiğinden rutine indirgenebilmesi şimdilik zor görünmektedir. Tedavi seçeneği ve verilen tedavinin yaranı konusunda çabuk ve hassas bilgi verebilecek, bakılması kolay bir marker ihtiyacı, bu konuda ümit vadeden osteokalsin üzerindeki çalışmaları indüklemektedir.

Yüksek turnover sahip postmenapozal osteoporozlu hastalarda serum osteokalsin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu halde normal turnover grupta olmaması, hem kalsitonin

tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde hem de postmenapozal osteoporozda tedavi seçeneklerinin tercih edilmesinde yol gösterici olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, osteokalsin kemiğin spesifik hassas bir turnover markeridir ve postmenapozal osteoporozlu hastalarda osteoporozun metabolik karakterini göstermektedir. Kalsitonin tedavisi gibi antiresorptif tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri yararlı değilken, serum osteokalsini önemsenmesi gereken bir laboratuvar parametresidir. Yüksek serum osteokalsinine sahip postmenapozal osteoporozlu hastalar kalsitonin tedavisine daha iyi cevap vermektedir. Bu da artmış turnoverle karakterize postmenapozal osteoporozlu hastalarda kalsitonin uygulamasıyla daha etkin bir tedavi yapılabilieceğini göstermektedir.

ÖZET

Osteokalsin, kemiğin formasyonu sırasında oluşan osteoblastik aktivitenin oldukça spesifik bir göstergesi olduğu düşünülen; bir matriks Gla proteinidir, fakat bugün için biyolojik fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışma, postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan salmon kalsitonin(sCT)'in; serum osteokalsin, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

75 postmenapozal osteoporozlu kadın çalışma kapsamına alındı. Altı ay süreyle, 55 kadına (yaş ortalaması: $61,47 \pm 5,23$) i.m. 100 IU salmon kalsitonin (ilk hafta hergün, ikinci hafta gūnaşırı ve daha sonra haftada üç kez); ve 20 kadına (yaş ortalaması: $58,65 \pm 6,55$) plasebo verildi. Bütün hastalar, hergün; 1gr/gün eriyebilen kalsiyum tableti aldı.

Tedavi grubu, başlangıçta bazal osteokalsin değerlerine göre değerlendirildiğinde, 21 hasta (%38,18) yüksek ve 34 (%61,82) hasta normal turnover'li osteoporoz'a sahipti.

Serum osteokalsin değerleri, tüm tedavi grubunda anlamlı olarak bazal değerlerin altına düştüğü halde plasebo grubunda anlamlı değişme olmadı. Yüksek ve normal turnover'li gruplarda elde edilen osteokalsin düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, yalnızca yüksek turnover'li osteoporoz grubu, bazal değerlere göre; daha anlamlı düşmeler gösterdi. Ayrıca osteokalsin değeri, birinci ayda; yüksek turnover'li grupta, plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşmüştü. Serum alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor değerlerinde bütün gruplarda anlamlı değişiklik yoktu.

Elde ettiğimiz sonuçlar, osteokalsinin kemik turnover'nin özgöl bir markeri olduğu ve kalsitonin tedavisinin, özellikle yüksek turnover'li osteoporozlu hastalarda daha etkin olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

Osteocalcin is a matrix Gla protein which is thought to be a highly specific osteoblastic marker produced during bone formation although its precise biological function continues to be a subject of speculation.

This study was planned to investigate the effect of salmon calcitonin (sCT) treatment of postmenopausal osteoporosis on the levels of serum osteocalcin, alkaline phosphatase, calcium and phosphorous .

Seventy five women with postmenopausal osteoporosis were included in this study. Fifty five women (mean age: $61,47 \pm 5,23$) were given 100 IU salmon calcitonin i.m. (every day on the first week, other every day on the second week and then three times per week) and twenty women (mean age: $58,65 \pm 6,55$) were given placebo . All subjects took one soluble tablet of calcium (1000mg) per day. In the treatment group baseline evaluation revealed that 21 (38,18 %) patients had high turnover, and 34 (61,82 %) patients normal turnover osteoporosis as assessed by baseline osteocalcin levels.

Serum levels of osteocalcin decreased significantly below baseline in the whole sCT group, whereas they were unchanged in the placebo group. When osteocalcin levels were analyzed separately, only those with high turnover osteoporosis, showed a more significantly decreased levels below baseline values. At the first month, serum levels of osteocalcin were significantly lower in the high turnover sCT group than in the placebo group. There were not significant changes in serum alkaline phosphatase, calcium and phosphorous in all groups.

Our results demonstrate that, osteocalcin is a specific marker for bone turnover. Calcitonin therapy appears to be particularly more effective for patients with high-turnover osteoporosis.

KAYNAKLAR

- 1- Audran M, Kumar R: The physiology and pathophysiology of vit D. Mayo clin proc 60:851, 1985.
- 2- Martin TJ, Kong Wah NG, Suda T: Bone cell physiology. Endocrinol Metab Clin North Am 18(4):833-859, 1989.
- 3- Rosenberg AE: The pathology of metabolic bone disease. Radiol Clin North Am 29(1):19-36, 1991.
- 4- Robey PG: The biochemistry of bone. Endocrinol Metab Clin North Am 18 (4): 859-903, 1989.
- 5- Demulder A, Suggs SV, Zsebo KM, et al: Effects of stem cell factor (SCF) on osteoclast-like cell formation in longterm human marrow cultures. J Bone Miner Res 7:1337-1344, 1992.
- 6- Palumbo C, Palazzini S, Marotti G: Morphological study of intercellular junctions during osteocyte differentiation. Bone 11:401-406, 1990.
- 7- Bell NH: Acquired osteomalasia. In Bardin CW (ed): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, ed 4. Philadelphia. Decker pp428-432, 1991.
- 8- Eriksen EF: Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocr Rev 7:379-408, 1986.
- 9- Guyton AC, Hall JE: Paratroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat metabolizması; D vitamini, Kemik ve Dişler. Textbook of Medical Physiology, 9. Eds. Türkçe 1.baskı: 991, 1996.
- 10-Kitamura N, Shigeno C, Shiomi K, et al: Episodic fluctuation in serum intact parathyroid hormone concentration in men. J Clin Endocrinol Metab 70:252-263, 1990.
- 11-Nielsen HK, Laurberg P, Brixen K, Mosekilde L: Relations between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone, and ionized calcium in normal individuals . Acta Endocrinol 124:391-398, 1991.
- 12-Linkhart TA, Mohan S: Parathyroid hormone stimulates release of insulin like growth factor-I (IGF-I), IGF-II from neonatal mouse calvarian in organ culture. Endocrinology 125:1484-1491, 1989.
- 13-Roodman GD: Role of cytokines in the regulation of bone resorption. Calcif Tissue Int 53(Suppl1): 594-598, 1993.
- 14-Dequeker J: Bone structure and function. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby-Year Book Europe Ltd. 7,30:1-12, 1994.
- 15-Quinn JMW, McGee J O'D, Athanasiou NA: Cellular and hormonal factors influencing monocyte differentiation to osteoclastic bone resorbing cells. Endocrinology 134:2416 -2423 , 1994.
- 16-Sepici V: Kemik Remodelingi. Aktüel Tıp Dergisi cilt:1, sayı:5 ;312-316 , 1996.
- 17-Azria M: The calcitonins, physiology and pharmacology. Karger Basel, 1989.
- 18-Van deer Plas A, Nijweide PJ: Isolation and purification of osteocytic osteolysis. J Bone Miner Res 7:389-396, 1992.
- 19-Kutlu M: Kemik Dokusu ve Fizyolojisi, Tüm Yönleriyle Osteoporoz. syf: 5-29, 1997.
- 20-Canalis E, McCharty TL, Centrella M: The role of growth factors in skeletal remodeling. Endocrinol Metab Clin North Am 18(4):903-919, 1989.

- 21-Murray DW, Rushton N: The effect of strain on bone cell prostaglandin release a new experimental method. *Calcif Tissue Int* 47:35-39, 1990.
- 22-Hassager C, Risteli J, Risteli L, et al: Diurnal variation serum markers of type I collagen synthesis and degradation in healthy premenopausal women. *J Bone Min Res* 7:1307-1311, 1992.
- 23-Varghese S, Rydziel S, Jeffrey JJ, Canalis E: Regulation of interstitial collagenase expression and collagen degradation by retinoic acid in bone cells. *Endocrinology* 134(6):2438-2444, 1994.
- 24-Raisz LG, Rodan GA: Cellular basis for bone turnover. In *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. 2nd Ed. Edited by L.Avioli and S.Krane. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990.
- 25-Epstein S: Serum and urinary markers of bone remodeling: Assesment of bone turnover. *Endocr Rev* 9:437-449, 1988.
- 26-Fisher LW, Hawkins GR, Tuross N, Termine JD: Purification and partial characterization of small proteoglycans I and II, bone sialoproteins I and II, and osteonectin from the mineral compartment of developing human bone. *J Biol Chem* 262:9702-9708, 1987.
- 27-Fazzalari NL: Trabecular microfractures. *Calcif Tissue Int* 53(Suppl1):5143-5147, 1993.
- 28-Hauschka PV, Frenkel J, Demoth R, Gundberg CM: Presence of osteocalcin and related higher molecular weight 4- carboxyglumatic acid-containing proteins in developing bone. *J Biol Chem* 258:176-182, 1983.
- 29-Hauschka PV, Carr SA: Calcium dependent alphabetical structure in osteocalcin. *Biochemistry* 21:2538-2547, 1982.
- 30-Celeste AJ, Rosen V, Buecker JL, Kriz R, Wange EA, Wozney JM: Isolation of the human gene for bone gla protein utilizing mouse and rat cDNA clones. *EMBO J* 5:1885, 1986.
- 31-Pan LC, Williamson MK, Price PA: Sequence of the precursor to rat bone gamma-carboxyglumatic acid protein that accumulates in warfarin treated osreosarcoma cells. *J Biol Chem* 260:13398-13401, 1985.
- 32-Hauschka PV, Reid ML: Vitamin-K dependence of a calcium binding protein coltaining gamma-carboxyglumatic acid in developing chick bone. *J Biol Chem* 253:9063-9068, 1978.
- 33-Price PA, Williamson MK, Hla T, Dell RB, Jee WS: Excessive mineralization with growth plate in chronic warfarin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:7734-7738, 1982.
- 34-Gendreau MA, Krishnoswamy S, Mann KG: The interaction of bone Glaprotein (osteocalcin) with phospholipid vesicles. *J Biol Chem* 264/12: 6972-6978, 1989.
- 35- Price PA, Williamson MK, Lothringer JW: Origin of the vitamin K-dependent bone proteinfound plasma and its clearence by kidney and bone. *J Biol Chem* 256:12760-12766, 1981.
- 36-Melick RA, Farruga W, Quelch KJ: Plasma osteocalcin in man. *Aust N Z J Med* 15:410-416, 1985.
- 37-Catherwood BD, Marcus R, Madvig P, Cheung AK: Determinants of bone gamma-carboxyglumatic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone* 6:9-13, 1985.

- 38-Duda RJ, Obrien JF, Katzmann JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL: Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: Effects of sex, age and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol and Metab* 66:951, 1988.
- 39-Lian J, Stewart C, Pudzacz E, et al: Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:1143-1147, 1989.
- 40-Noda M, Yoon K, Rodan GA: Cyclic AMP-mediated stabilization of osteocalcin mRNA in rat osteoblast-like cells treated with parathyroid hormone. *J Biol Chem* 263:18574-18577, 1988.
- 41-Yoon K, Rutledge SJC, Burnogo RF, Rodan GA: Characterization of the rat osteocalcin gene: Stimulation of promoter activity by 1,25-dihydroxy-vitamin D₃. *Biochemistry* 27: 8521-8526, 1988.
- 42-Caniggia A, Nuti R, Galli M, et al: Effect of a longterm treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on osteocalcin in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 38:328, 1986.
- 43-Weintraub S, Price P, Reddi AH: The dictomy in the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ on bone alfa-carboxyglumatic acid-containing protein in serum and bone in vitamin D-deficient rats. *Calcil Tissue Int* 40:166-171, 1987.
- 44-Ricu II, Hernandez ER: Serum levels of osteocalcin in hypercalcemia of primary hyperparathyroidism and tumor-related hypercalcemia (letter). *Rev Clin Esp* 178:358-361, 1986.
- 45-Beresford JN, Gallanger JA, Poser JW, Russel RG: Production of osteocalcin by human bone cells in vitro: Effects of 1,25-(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃ parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis Rel Res* 5:229, 1984.
- 46-Johanse JS, Giwerdman A, Hartwell D, et al: Serum bone Gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: Correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serum testosterone. *J Clin Endoc Metab* 67(2):273-278, 1988.
- 47-Raisz LG: Therapeutic options for the patient with osteoporosis. *Endocrinologist* 1:11,1991.
- 48-Blumsohn A, Herrington K, Hannon Ra, et al: The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 79:730-735, 1994.
- 49-Lanyon LE: Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int* 53(Suppl1):5102-5107, 1993.
- 50-Shinar DM, Sato M, Rodan GA: The effect of hemopoietic growth factors on the generation of osteoclast-like cells in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 126:1728-1735, 1990.
- 51-Erskel EF: Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three dimensional recontruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone. *Diseases Endocrinol Rev* 7:379-408, 1986.
- 52-Ibbotson KJ, Twardzik DR, D'Souza SM, et al: Stimulation of bone resorbtion in vitro by synthetic transforming growth factor alpha. *Science* 228:1007-1009, 1985.
- 53-Bonewald LF, Mundy GR: Role of transorfming growth factor-β in bone remodeling. *Clin Orthop* 250: 261-276, 1990.
- 54-Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C: Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Brit Med J* 305:556-561, 1992.

- 55-Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al: Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *The N Eng J Med* 328:460, 1993.
- 56-Mitchell DR, Lyles KW: Glucocorticoid-induced osteoporosis: Mechanisms for bone loss; evaluation of strategies for prevention. *J Gerontol* 45:153-158, 1990.
- 57-Onel D: Normal kemiğin yapısı, meydana gelişi ve metabolizması, osteoporoz. *Romatizmal Hastalıklar* 1:3-28, 1987.
- 58-Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Sgaard J: Mechanism of stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 8:426-438, 1987.
- 59-Wüster C: Growth hormone and bone metabolism. *Acta Endocrinol* 128(Suppl2):14-18, 1993.
- 60-Isgaard A, Nilson AJ, Lindahl JO: Effects of local administration of GH and IGF-1 on longitudinal bone growth in rats. *Am J Physiol* 250:E367-E372, 1986.
- 61-Nilson AJ, Isgaard A, Lindahl L, et al: Effects of unilateral arterial infusion of GH and IGF-1 on tibial longitudinal bone growth in hypophysectomized rats. *Calc Tiss Int* 40:91-96, 1987.
- 62-Inzucchi SE, Robbins RJ: Effects of growth hormone on human biology. *J Clin Endocrinol Metab* 79(3):691-694, 1994.
- 63-Need AG, Horowitz M, Walker CJ, et al: Cross-over study of fat-corrected forearm mineral content during nandrolone decanoate therapy of osteoporosis. *Bone* 10:3-6, 1989.
- 64-Raisz LG: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 318:818-828, 1988.
- 65-Portale AA: Blood calcium, phosphorus and magnesium. In: Favus MJ ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. American Society for Bone and Mineral Research 62-4, 1990.
- 66-Cheng CL, Ma J, Wo PC, Mason RS, Posen S: Osteomalacia secondary to osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 71A:288-92, 1989.
- 67-Price CP: Multiple forms of human serum alkaline phosphatase, detection and quantitation. *Ann Clin Biochem* 30:355-372, 1993.
- 68-Meunier PJ, Salcon C, Mathieu L, et al: Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 217:37-44, 1987.
- 69-Gundberg CM, Husehka PV, Lian JB, et al: Osteocalcin, isolation, characterization and detection. *Meth Enzymol* 107: 517-543, 1984.
- 70-Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM. Measurements of gamma- carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children and adults. *Clin Chem Acta* 128:1-8, 1983.
- 71-Podephant J, Johansen JS, Thomson K, Riis BJ, Leth A, Christiansen C. Bone turnover in spinal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2:497-503, 1987.
- 72-Johansen JS, Jensen SB, Riis BJ, Rasmussen L, Zachmann M, Christiansen C: Serum bone Gla protein: A potential marker of growth hormone (GH) deficiency and the response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:122-6, 1990.
- 73-Wilkinson MR, Wagstaffe C, Delbridge L, Wiseman J, Posen S: Serum osteocalcin concentrations in Paget's disease of bone. *Arch Intern Med* 146:268-271, 1986.

- 74-Gevers G, Devos P, De Roo M, Dequeker J: Increased levels of osteocalcin (Serum Gla Protein) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 25:260-62, 1986.
- 75-Posen S, Gusens P: Metabolic bone diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London, Mosby-Year-Book Europe LTD 7.31:1-8, 1994.
- 76-Reeve J, The use of biochemical and isotopic studies in the investigation of bone disorders. In: Stevenson JC (ed.) *New techniques in metabolic bone disease*, 1990.
- 77-Delmas PD: Clinical use of biochemical markers of remodelling in osteoporosis. *Bone*13: 17-21, 1992.
- 78-Hanh BH: Osteopenic bone diseases. *Arthritis and Allied Conditions*. Edited by DJ McCarty and WJ Koopman 111:1927-1954, 1993.
- 79-Lane BL, Wahner HK: Osteoporosis and bone mineral assesment. *Arthritis and Allied Conditions*. Edited by DJ McCarty and WJ Koopman 7:133-149, 1993.
- 80-Tuna N.: Editör: Metabolik kemik hastalıkları: 1- Kemiğin yapısı ve fizyolojisi. 2- Osteoporoz. *Romatizmal Hastalıklar XVII*: 460-482, 1994.
- 81-Cummings SR, Nevitt MC, Browner MS, Stone K, Fox M, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 332:767-773, 1995.
- 82-Pocock NA., Eisman JA, Hopper JL, et al: Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest* 80:706-710, 1987.
- 83-Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, et al: Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: A twin study. *Bone* 8:207-209, 1987.
- 84-Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman JA: Changes in axial bone density with age: A twin study. *J Bone Min Res* 8:11-17, 1993.
- 85-Silverman AL and Madison RE: Decreased incidence of hip fracture in hispanics, blacks, and asians. *Am J Public Health* 78:1482-1483, 1988.
- 86-Ott SM: Editorial: Attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol. Metab* 71:1082A-1082C, 1990.
- 87-Matkovic V, Fontana D, Tominac C, et al: Factors that influence peak bone mass formation: A study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 52:878-888, 1990.
- 88-Liel Y, Edwards J, Shary J, et al: The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in pre menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1247-1250, 1988.
- 89-Birge SJ and Dalsky G: The role of exercise in preventing osteoporosis. *Public Health Rep* 104(suppl.):54-58, 1989.
- 90-Prior JC, Vigna YM, Schechter MT and Burgess AE: Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 323:1221-1227, 1990.
- 91-Remagen W: Osteoporosis. Sandoz Ltd pp.3-42, 1989.
- 92-Aloia JF, Cohn SH, Vaswani AS, Yeti JK, Yuen K, Ellis K: Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Ann J Med* 78:95-100, 1985.

- 93-Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM: Metabolic Bone Disease. In Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD (ed), WB Saunders Comp. 1993 pp.
- 94-Prevelic GM: Postmenopausal osteoporosis; definition, pathogenesis, prevention and therapy. *Srp Arh Celok Lek* 19(5-6):155-61, 1991.
- 95-Raisz LG, Smith JA: Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Ann Rev Med* 40:252-67, 1989.
- 96-Vaananen HK: Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 49(suppl):11-4, 1991.
- 97-Wark JD: Osteoporosis: Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Baillier's Clin Endoc Metab* 7(1):151-181, 1993.
- 98-Pietschmann P, Resch H, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R: Decreased serum osteocalcin levels in patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Med Austriaca* 18(5):114-116, 1991.
- 99-Riggs BL and Melton LJ: The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 327(9): 620-627, 1992.
- 100-Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* i:1105-1107, 1987.
- 101-Gallagher JC: The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Miner* 9(3):215-227, 1990.
- 102-Lindsay R: Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Baillier's Clin Rheumatol* 7(3): 499-513, 1993.
- 103-Vaananen HK: Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif tissue Int* 49(Suppl):11-4, 1991.
- 104-Wark JD: Osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Baillier's Clin Endoc Metab* 7(1):151-181, 1993.
- 105-Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90:107-110, 1991.
- 106-Gambert SR, Schultz BM, Handy RC: Osteoporosis clinical features, prevention and treatment. *Endoc Metab North Amer* 24(2):317-371, 1995.
- 107-Menkes CJ: Metabolic bone disease. *Current Opinion in Rheumatol* 6:319-320, 1994.
- 108-Lone NE, Genant HK. Osteoporosis and bone mineral assesment. *Arthritis and Allied Conditions*. Edited by DJ McCarty, WJ Koopman 7:133-149, 1993.
- 109-Restrick D, Miwayana G: Osteoporosis, In: Restnick D (ed). *Diagnosis of bone and joint disorders*, second ed. Philadelphia:WB Saunders, 2022-2081, 1988.
- 110-Bevra HH: Osteopenic bone disease, In: McCarty DJ, Koopman WJ(eds). *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1927-54, 1993.
- 111-Krane SM, Holick MF: Metabolic bone disease, *Harrisons Principles of Internal Medicine*. Twelfth edition. 1921-1926, 1991.
- 112-Sepici V: Osteoporoz, In: Tuna N (ed) *Romatizmal hastaliklar*. 3. Baskı Ankara: Hacetepe Taş Kitapçılık Ltd. 464-482, 1994.
- 113-Steiger P, Cummings SR, Black DM, et al: Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 7: 625-632, 1992.

- 114-Dilşen G, Eskişurt N, Sindel D, et al: 100 olguda fraktür osteoporoz ilişkisi. *Act Orth Trav Turc* 21: 170-173, 1987.
- 115-Nilson M, Johnel O, Johnson K, et al: Quantitative computed tomography in measurement of vertebral trabecular bone mass : A modified method. *Acta Radiologica* 29(6): 719-725, 1988.
- 116-Karamehmetoğlu Ş, Yılmaz H, Akgün K: Yaşlılarda osteoporozla bağlı kırıklar ve rehabilitasyonu. *Fizik Ted ve Rehabil Derg* 19(2) : 98-102, 1995.
- 117-Barth RW, Lane JM: Osteoporosis. *Orth Clin of North America* 19(4) : 845-856, 1988.
- 118-Sindel D, Dilşen G, Kubat A : Quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Rheum Med Rehab* 6(3): 144-148, 1995.
- 119-Price CP: Assessing the potential for biochemical markers. *Lab Medica International* 1 : 10-12 1996.
- 120-Price CP, Thompson PW: The role of biochemical tests in screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 32 : 244-260 , 1995.
- 121-Arch KT, Sandra AL, Cesar L, David JB: Biochemical markers of bone turnover for clinical assesment of bone metabolism. *Rheumatol Disease Clin North Amer*, Volume 20, number 3: 589-607, 1994.
- 122-Guerrero R, Diaz Martin M.A, Diaz Diego E.M, Disla Turbi, Rapado A, Piedra C. De la: New biochemical markers of bone resorption derived from collagen breakdown in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 6 : 297-302, 1996.
- 123-Heath H, Sizemore GW : Plasma calcitonin in normal man : differences between men and women. *J Clin Invest* 60 : 113-5, 1997.
- 124-Isaia G, Musetta M, Di Stefano M: Metabolic markers for the early diagnosis of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Endocrinology Investigation* 17(10) : 771-4, 1994.
- 125-Mona S. Calvo, David R. Eyre, Caren M. Gundberg : Molecular basis and clinical application os biological markers of bone turnover . *Endoc Reviews*, Vol 17, No:4 , p : 333-368, 1996.
- 126-Siebel Markus J, Robins Simon P, Bilezikian John P : Markers of bone metabolism: In *Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Ed: Becker Keneth L, Second Edition, Lippincott Company, pp:498-508, 1995.
- 127-Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic bone disease. *Endocrinol Clin North Amer* 19(1) : 1-18, 1990.
- 128-Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. *Am J Med* 30:95 (5A): 115-116, 1993.
- 129-Dempster David W, Shane Elizabeth : Bone quantification and dynamic of turnover : In *Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Ed:Becker Kenneth L, Second edition, Lippincott Company, pp : 491-498, 1995.
- 130-Taylor AK, Linkhart S, Mohan S, et all: Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a mid molecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endoc Metab* 70 : 467-472, 1990.
- 131-Kanis John A : Assesment of bone mass and osteoporosis. In *Osteoporosis*. Edt : Kanis John A , Blackwell Science, pp :114-147, 1994.

- 132-Siebel MJ, Woitge H, Scheidt Nave C : Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis : result of a pilot study. *J Bone Miner Res* 9(9): 1433-40, 1994.
- 133-Singer RF: Metabolic Bone Disease. In *Endocrinology and Metabolism* Eds : Felig Philip, Baxter John D, Lawrence A, Frohman, Third Edition, McGraw-Hill, pp:1530-41, 1995.
- 134-Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, et al: Effect of menopause and estrogen treatment on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Clin Endocrinol Metab* 12: 367-373, 1991.
- 135-Colwell A, Russel R, Eastel R : Factors affecting the assay of urinary 3 hydroxypyridinium crosslinks as markers of bone resorptions. *Eur J Clin Invest* 23: 341-343 , 1993.
- 136-Teerlink T, Tavernier P, et al : selective determination of hydroxyproline in urine by HPLC using precolumn derivatisation. *Clin Chim Acta* 183 : 309-316, 1989.
- 137-Dilşen G: Metabolik Kemik Hastalıklarının Değerlendirilmesinde Kemik Mineral Ölçümü Yöntemleri. *Klinik Gelişim* 5 ; sayfa:1952-1956 , 1992.
- 138-Genant HK, Steiger P, Block JE ; Radiology of osteoporosis , In: Riggs BL, Melton L J III , eds. *Osteoporosis : etiology , diagnosis and management*. New York Raven Press: 181-220, 1988.
- 139-Johnson CC, Melton LJ : *Bone Densitometry (Osteoporosis)* Sec. ed. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia pp: 275-296 , 1995.
- 140-Scane AC, Masud T, Johnson FJ, Francis RM: The reliability of diagnosing osteoporosis from spinal radiographs. *Age Ageing* 23: 283-286 ,1994.
- 141-Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C: Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis : 12 year study. *Br Med J* 303 : 961-964, 1991.
- 142-Wickham CAC, Walsh K, Cooper C, et al: Dietary calcium, physical activity and risk of hip fracture : a prospective study. *BMJ* 229, p:889-992 , 1989.
- 143-Claude D. Arnaud : *The Calcitropic Hormones & Metabolic Bone Disease*. In *Basic & Clinical Endocrinology*. Edt: Francis S. Greenspan, John D. Baxter. Fourth Edition, Appleton & Lange, p: 275-7, 1994.
- 144-Smith R:Investigation of osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 44:371-374, 1996.
- 145-Dayle FH, Gutteridge DH, Japlin GF, Froser R: An assesment of radiological criteria used in the study of spinal osteoporosis. *Br J Rad*, Vol 40, No 472: 241-255,1966.
- 146-Barnett E, Nordin BEC: Radiological assesment of bone density. *Br J Rad* 407 (34) : 683-698, 1986.
- 147-Cooper C, Aihie A: Osteoporosis : *Bailliers Clin Rheumatol* 9(3) : 555-64, 1995.
- 148-Cooper C: Rationale and clinical indications for bone density measurements. *Osteoporosis Int Suppl* 2: 56-58, 1996.
- 149-Eastell R : Assesment of bone density and bone loss. *Osteoporosis Int Suppl* 2: S3-S4, 1996.
- 150-Gambert SR, Shultz BM, Hamdy RC: Osteoporosis : Clinical Features, Prevention, and Treatment. *Endocrinol Clin North Amer* 24(2): 317-73, 1995.

- 151-Hagiwara S, Yang SO, Gliier CC, Bendavid E, Genant HK: Noninvasive bone mineral density measurement in the evaluation of osteoporosis. *Rheumat Disease Clin North Amer*, Vol 20 , Number 3 : 651-669;1994.
- 152-Sudhakar S: Workshop session 111. Approaches to monitoring treatment : *Osteoporosis Int Suppl 2: S32-S33*, 1996.
- 153-Wahner HW: Measurements of Bone Mass and Bone Density . *Endocrinol Metab North Amer*: 995-1012 , 1989.
- 154-Blirldwood G: Understanding Osteoporosis and its Treatment, The Pathenon Publishing group, New York, London, p 92, 44; 1996.
- 155-Ross PD, Davis JW, Wasnich RD, Vogel JM. The clinical application of serial bone mass measurements. *Bone Miner* 12 : 189-199 , 1991.
- 156-Sandor T, Wiessman B, Brown E, Effect of intervertebral changes of the spinal trabecular and cortical mineral content on the precision requirements in longitudinal single and dual energy computed tomography examinations. *Med Phys* 16 : 218-224 , 1989.
- 157-Alexandre C : Diagnosis and treatment of osteoporosis : *Curr Opin Rheumatol* 7 (3) : 240-2 , 1995.
- 158-Cormier C : Epidemiology, diagnosis and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 6 (3):329-35 , 1994.
- 159-Felsenberg D, Gowin W, Diessel E : Recent developments in DYA . *Eur J Radiol* 20(3):179-84, 1995.
- 160-Mazess RB, Barden H, Mautalen C, Vega E: Normalization of spine densitometry, *J Bone Miner Res* 9 : 541-548 , 1994.
- 161-Meema HE, Meindok H: Advantages of peripheral radiogrammetry over dual photon absorptiometry of in the spine in the assesment of prevalence of osteoporotic vertebral fracture in women. *J Bone Miner Res* 7: 897-903 , 1992.
- 162-Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C: Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DXA) for fractures in elderly postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 50: 30-35 , 1992.
- 163-Stewart A, Reid DM, Porter RW: Broadband Ultrasound Attenuation and dual energy x-ray absorptiometry in patients with hip fractures. *Calcif Tissue Int* 54: 466-9, 1994.
- 164-Orwoll ES, Owiatt SK, Mann T: The impact of osteophytic and vascular calcsifications on vertebral mineral density measurements in men. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1202-1207, 1990.
- 165-Mazess RB, Gifford CA, Bisek JP, Barden HS, Hanson JA: DEXA measurements of spine density in the lateral projection I: methodology. *Calcif Tissue Int* 49: 235-239 , 1991.
- 166-Cummings SR: Bone mineral densitometry. *Ann Intern Med* 107:932-936, 1987.
- 167-Holbrook TL, Barret-Connor E, Klauber M, Sartoris D: A population-based comparison of quantitative dual-energy x-ray absoptiometry with dual photon absorptiometry of the spine and hip. *Calcif Tissue Int* 49: 305-307 , 1991.

- 168-Kelly TL, Slovik DM, Neer RM: Calibration and standardization of bone mineral densitometers. *J Bone Miner Res* 4 : 663-669, 1989.
- 169-Lang P, Steiger P, Faulker K, Gluer C, Genant HK: Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Amer* 29 :49-76, 1991.
- 170-Louis O, Wilnecker J, Soykens S, et al: Cortical Thickness Assessed by Peripheral Quantitative CT. *Osteoporosis Int*:446-449 , 1995.
- 171-Agren M, Karellas A, Leahey D, Marks S, Baran D; Ultrasound attenuation of the calcaneus : a sensitive and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 48 :240-244 ,1991.
- 172-Kaufman JJ, Einhorn TA: Perspectives : Ultrasound assesment of bone. *J Bone Miner Res* 8: 517-525 , 1993.
- 173-Riggs L, Wahner HW : Bone Densitometry and Clinical Decision Making in Osteoporosis. *Ann Intern Med* 108(2) : 293 , 1988.
- 174-Clarke SEM, Fogelman I: Bone Scanning in Metabolic and Endocrin Bone Disease. *Endocrinol Clin North Amer* 18(4): 977-993 , 1989.
- 175-Recker R. Robert: Bone biopsi and histomorphometry in clinical practice. *Rheumatol Disease Clin North Amer*, Vol 20, Number 3: 609-627 , 1994.
- 176-Cumming RG: Calcium intake and bone mass : A quantitative review of evidence. *Calcif Tissue Intern* : 194-201 , 1990 .
- 177-Dawson HB, Dallal GE, Krall EA, et al: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Eng J Med* 323:878-883, 1990.
- 178-Heaney RP, Recker RR, Saville PD; Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 92 : 953-963 , 1978.
- 179-Ettinger B, Genant HK, Cann CE: Postmenopausal bone loss in prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 106: 40-45, 1987.
- 180-Recker RR, Saville PD, Heaney RP: Effect on estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 87 : 649-665 , 1987.
- 181-Aitken JM, Hart DM, Lindsay R: Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *Br J Med* 2 : 325-328 , 1973.
- 182-Lindsay R, Hart DM, Baird C: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 2: 1151- 1157 , 1980.
- 183-Dilşen G, Berker C, Oral A, Varan G: The role of physical exercise in prevention and management of osteoporosis. *Clinical Rheumatology* 8(S2) 70-75 , 1989.
- 184-Riggs BL, Melton LJ : The prevention and treatment of osteoporosis. *N Eng J Med* 327(9) : 620-627 , 1992.
- 185-Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Eng J Med* 329:1141-1146, 1993.

- 186-Lufkin EG, Ory SJ: Postmenopausal estrogen therapy 1995. Trends Endoc Metab 6: 50-54, 1995.
- 187-Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 117 : 1-9 ,1992.
- 188-Christiansen C, Riis BJ : 17-beta-estradiol and continuous nor ethisterone : A unique treatment of established osteoporosis in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 71 : 836-841 , 1990.
- 189-Runowicz CD, Goldberg GL, Smith HO : Cancer screening for women older than 40 years of age (In) Barad DH (ed) Perimenopausal Health Care. Obstet and Gynecol Clin North Amer 20 : 391 ,1993.
- 190-Paganini H, Ross K, Henderson BE: Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy : a cohort study . Br J Cancer 59 : 445 ,1989.
- 191-Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ : Hormone replacement therapy and risk. Am J Obstet Gynecol 168 : 1473-1479 , 1993.
- 192-Grey AB, Cundy TF, Reid IR: Continuous combined estrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine postmenopausal osteoporosis. Clin Endocrinol 40 : 671-677 , 1994.
- 193-Johnston CC, Miller JZ, Siemenza CW, et al : Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Eng J Med 237: 82 , 1992.
- 194-Dawson HB, Dallai GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannerbaum S: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Eng J Med 323 :878 , 1990.
- 195-Heaney R: Nutrition and Risk for Osteoporosis. In: Osteoporosis Marcus R. Feldman D Kelsey J eds 1 st ed. New York Academic Press: 483-509 , 1996.
- 196-Bhagavan NV : Medical Biochemistry. London, Jones and Barlett Publishers : 858-863 , 1992.
- 197-Dawson-Hughes B : The Role of Calcium in the Treatment of Osteoporosis. In: Osteoporosis Marcus R. Feldman D Kelsey J eds 1 st ed. New York Academic Press:1159-1166 , 1996.
- 198-Bikle D: Agents that Affect Bone Mineral Homeostasis. In Basic and Clinical Pharmacology, Katzung BG eds, California, Appleton and Large:497-499, 1987.
- 199-Avioli LV : Calcium and Bone Myths , Facts and Controversies. In The Osteoporotic Syndrome Avioli LV eds , New York Wiley-I iss :109-122 , 1993.
- 200-Breslau NA : Calcium estrogen and progestin in the treatment of osteoporosis, Rheumatic Disease Clinics North America 20 : 691-713 ,1994.
- 201-Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium . N Eng J Med 326 : 357 , 1992.
- 202-Neer RM: Osteoporosis. In: LJ DeGroot (ed) Endocrinology. W.B. Saunders Company, Philadelphia , London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo : 3 rd ed. p:1229 , 1995.
- 203-Azria M, Copp DH, Zanelli JM : 25 years of Salmon Calcitonin From Synthesis to Therapeutic Use. Calcif Tissue Int 57 : 405-408 , 1995.

- 204-Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al: Longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism Clin Exp* 33 : 295-303 , 1984.
- 205-Reginster JY : Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. *Am J Med* 91:Suppl 5B : 19S , 1991.
- 206-Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA: Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 299 : 477-9 , 1989.
- 207- Overgaard K: Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose response study. *Calcif Tissue Int* 55:82-86, 1994.
- 208- Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, de Longueville M, Zegels B, Sarlet N, Noirfalisse P, Franchimont P: Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 9:69-73, 1994.
- 209-Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, de Longueville M, Franchimont P: A double-blind placebo-controlled, dose finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 98: 452-458, 1995.
- 210-MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJR: Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* i: 900-902, 1988.
- 211-Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Chaumet R: Long term effect of nasal calcitonin on vertebral and femoral bone mass in early menopause: results of a controlled prospective 3-years-study. *J Bone Miner Res* 7 (suppl 1): 196, 1992.
- 212-Maunier PJ, Delmas PD, Chaumet-Riffaud PD, Gozzo I, Duboeuf F, Guignard M, Chapuy MC: Intranasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. A placebo controlled study in 109 women . In: *Osteoporosis 1990 Proceedings of the third international symposium on osteoporosis, Copenhagen, Denmark 1990*. Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteopress Ap5; 3* : 1861-1867, 1990.
- 213-Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervelin GF, Gonnelli S, Francini G: Effect of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis : a controlled double-blind study. *Calcif Tissue Inter* 38 :3-8 , 1986.
- 214-Overgaard K, Christiansen C, Riis BJ : The optimum regimens for usage intranasal salmon calcitonin in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: *Osteoporosis 1990 Proceedings of the third international symposium on osteoporosis, Copenhagen, Denmark 1990*. Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteopress Ap5 ; 3* : 1888-1891, 1990.
- 215-Overgard K, Hansen MA, Hers Nielsan VA, Riis BJ, Christiansen C: Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis. Effect of withdrawal of treatment. *Am J Med* 89: 1-6 , 1990.
- 216-Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C: Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment, *J Clin Invest* 82 : 1268 , 1988.
- 217-Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A : Long term treatment with calcitonin in osteoporosis , *Horm Metab Res* 25 : 484-485, 1993.

- 218-Christiansen C, Overgard K, Hansen MA: The effect of treatment with calcitonin on osteoporotic fracture rate. In: Calcitonin: new evidences in prevention and treatment of osteoporosis. Rodovre (Denmark). Osteopress: 45-51, 1993.
- 219-Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J En Metab* 79:1693-1700, 1994.
- 220-Kanis JA, Johnell O, Guliberg B, et all: Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 305 : 1124-8 , 1992.
- 221-Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez F: Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 16: 131-138 , 1992.
- 222-Riggs BL, Nelson KI: Effect of long term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 457 ,1985.
- 223-Fleish H: Bisphosphonates-preclinical-clinical. In Fleish H (ed). *Bisphosphonates in Bone Diseases. From the laboratory to the patient* 2nd Ed. The Parthenon Publishing Group. New York, pp. 31-66 , 1995.
- 224-Kanis JA: Treatment of generalized osteoporosis with inhibitors of bone resorption. In Kanis JA (ed). *Osteoporosis* 1 st ed Blackwell Science Ltd, Oxford, pp 168-195, 1994.
- 225-Francis RM: Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis : A review. *Curr Ther Res* 56 (9) : 831-851, 1995.
- 226-Sanbrook PN: The treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 30: 1495-1496, 1995.
- 227-Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 322: 1265-1271, 1990.
- 228-Kleerekoper M, Avioli LV; Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. In Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2nd ed. Raven Press, New York, pp 223-29, 1993.
- 229-Devogeleer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al: Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 18(2): 141-150, 1996.
- 230-Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al: Effect of oral alendronate an bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 333 : 1437-1443 , 1995.
- 231-Adami S, Baroni MC, Broggini M, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either plasebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 3 (Suppl.3):21-27, 1993.
- 232-Kanis JA, O'Rourke N, McClosky EV: Consequences of neoplasia induces bone resorption and the use of alendronate (Review). *Bone Depeche* 2(1): 4-21, 1996.

- 233-Reginster JY: Treatment of postmenopausal osteoporosis with sodium mono fluorophosphate: IV Int Symposium on osteoporosis and consensus Development Conference, Hong Kong 27 March-2 April, 1993.
- 234-Riggs BL, Hodgson SF, O'Falon M, et al: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 322: 802-809, 1990.
- 235-Woolf AD, Dixon ASJ: Medical treatment other than oestrogens. In: *Osteoporosis : A Clinical Guide*, Martin Dunitz, London, pp.181-196, 1990.
- 236-Libanati C, Lau W, Baylink D: Fluoride therapy for osteoporosis, In *Marcus, Osteoporosis*, pp. 1259-1277, 1996.
- 237-Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC: Osteoporosis, Clinical features, prevention and treatment . *Endocrinol Clin North Amer* 24(2): 317-371 , 1995.
- 238-Fukayama S, Tasciyan AH: Direct modulation by androgens of the response of human bone cells, to human parathyroid hormone. *Endocrinology* 125: 1789-94, 1989.
- 239-Hassager C, Podenphant J, Riis BJ, Johansen JS, Christiansen C: Changes in soft tissue body composition and plasma lipid metabolism during nandrolone decaonate therapy in postmenopausal osteoporotic women. *Metabolism* 38: 238-42 , 1989.
- 240-Gera I, Dobrolet N, Hock JM: Intermittent but not continuous PTH (hPTH 1-34) increases bone mass independently of resorption. *J Bone Miner Res* 4: 5303-8, 1989.
- 241-Shulman LE : Panel summary on prevention and treatment of osteoporosis, *Public Health Rep* 104(suppl.): 59-62, 1989.
- 242-Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N eng J Med* 323: 73-79 , 1990.
- 243-Wasnich RD, Benfante J, Yano K, et al: Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Eng J Med* 309: 344-347, 1983.
- 244-Sinaki M: Postmenopausal spinal osteoporosis, Physical therapy and rehabilitation principles. *Mayo Clin Proc* 57: 699-703, 1982.
- 245-Sinaki M: Osteoporosis, in DeLisa VA(ed): *Rehabilitation Medicine*, 2nd ed; JB Lippincot: 1018-1035, 1993.
- 246-Matkovic V, Jackson RO, Mysiw WJ: Osteoporosis, In Kottke FJ, Lehmann JF, (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation* 4th ed, WB Saunders Company, Philadelphia: 1169-1209, 1990.
- 247-Akşit R: Tedavide sıcak ve soğuk. Ed: Hasan Oğuz, *Tıbbi Rehabilitasyon*; Nobel Tıp Kitabevi, Ankara: 179-199, 1995.
- 248-Stillwell GK: Ultraviolet therapy, In: Kottke FJ, Stillwell GK, Lehman FJ (ed): *Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation* 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia:351-359, 1982.
- 249-Nohama H: Penetration of mineral water constituents. In: Licht S (ed). *Medical Hydrology*, Waverly Press, Baltimore, 117-130.

250-Petrie RS, Sinaki M, Squires RW, Bergstralh EJ: Physical activity, but not aerobic capacity, correlates with back strength in healthy premenopausal women from 29 to 40 age. Mayo Clin Proc 68: 738-742,1993.

251-Zhang J, Feldblum PJ, Fortney JA: Moderate physical activity and bone density among
J Gen Intern Med 1998;13:399-400

