

T.C.
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

+
POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ VE ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA
SERUM OSTEOCALCİN (GLA PROTEİN) DEĞERLERİ

T276/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Galip Gündoğar

Antalya, 1988

Bu çalışmamın gerçekleşmesi için her aşamada yardımlarını esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkısı olan hocam Sayın Prof.Dr. Aker Akyokuř'a, ihtisas süresince değerli katkılarından faydalandığım Sayın Doç.Dr. Mehmet İ. Arman'a, Klinięimizin değerli mensupları, Yrd.Doç.Dr. Tiraje Tuncer, Dr. Bülent Bütün, Dr. Mualla Mut, Dr. Neriman Torgay'a, çalışmamda büyük destek gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Doktorlarına sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ali Galip Gündoğar

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2-25
Materyal ve Metod	26-32
Bulgular	33-37
Tartışma	38-42
Sonuç	43-44
Özet	45
Kaynaklar	46-49

G İ R İ Ş V E A M A Ç

Osteoporoz, sık raslanan iskelet hastalığıdır. Total kemik doku miktarının veya birim hacime isabet eden kemik kitlesinin azalması (osteopeni) ile mekanik yetersizliğin birarada bulunmasıdır. Patogenezinde birçok faktörler rol oynamaktadır.

Osteoporozun kendine özgü klinik belirtisi yoktur. Günümüzde osteoporozun tanı ve tedavisine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak daha aydınlatılması gereken tartışmalı noktalar vardır. Etiyolojisi ve mekanizması halen tam olarak bilinmediğinden, kemik kaybına yol açan anormalliklerin ortaya konması, bu hastalığın da daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Bunun için, klinik yönden önem kazanan ve toplum sağlığı yönünden sonuçları önemli olan osteoporozu, postmenopozal osteoporoz ve romatoid artrit neticesinde osteoporoz olarak tetkik ettik. Bu çalışmada amacımız, kemik metabolizması için serumda bulunan ve spesifik bir madde olan, kemik GIa proteini adı verilen osteocalcin'in miktar tespiti, osteoporoz tanısında bir kimyasal gösterge olduğunu vurgulamaktır.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT:

Sinovyal membran ve periartriküler dokuların inflamasyonu, kemiklerde kartilaj harabiyeti ve deminerilizasyonla seyreden, kronik, bilateral simetrik, remisyon ve ekzaserbasyonlarla ilerleyen, esas tutulumu lökomotor sistemde yapan, iç organlarda hafif seyirli bir hastalıktır (3,18).

Tarihçe:

Literatürde romatoid artritin ilk olarak tanıtılması XIX. yüzyıla rastlamaktadır (27). Bu tarihten önceki tıbbi yazınlarda romatoid artrite hiç rastlanmaz. Bunun yanı sıra kutsal kitaplarda ve Shakespeare nin eserleri gibi klasik eserlerde de romatoid artrite benzer bir hastalıktan söz edilmez (27).

Hastalık  zerine ilk defa 1800 yılında tez veren Pariste Soltpetriere hastanesindeki hekim Augustin-Jacop Landr  Beouvais'dir. Hastalığın daha çok kadınlarda olduğu gözlenmiş ve "Goutle asthenique primitive" adı altında toplanmıştır. Bunları Weir, Mitchell ve Charcot, Sir Jonothan Hutchinson'un çalışmaları takip etmiştir (17). A.B. Garrod tarafından hastalığa "Rheumotoid Arthritis" ismi verilmiştir. 1896'da Bonnatyne, bu hastalığın patolojisi üzerine çalışmalar yapmış, osteoarthritis ile olan farklarını tanımlamıştır. Etiyolojisi hakkında 1901 yılında William Hunter ve 1935'de Sir William Willcox tarafından geniş bilgiler verilmiş fokal sepsis teorisi  ne sürülmüştür. Bunları

immunolojik çalışmalar takip etmiş ve yeni aşamalar, açıklamalar, yöntemler getirmiştir. 1940'da Wooles, romatoid faktör'ü ispat etmiştir. Antinükleer antikorların bulunmasından sonra, kollagen doku hastalıklarıyla beraber romatoid artritin patolojisinde de yeni boyutlara ulaşılmıştır (27). Etyopatolojideki çalışmalara paralel olarak tedavide de ilerlemeler olmuştur (27). Souvages, sülfür ve diğer banyolar önerirken, Haygarth buna duşu eklemiştir. Aspirin ve fizikoterapi son yüzyılın getirdiklerindendir. 1930'da Forestier, altın tozu ile tedaviyi önermiştir. 1948'de Hench ve Kendall tarafından kortizon tedaviye eklenmiştir. Daha sonra non-steroid sentetik ilaçlar bulunarak daha yararlı olmaya başlanmıştır. Antimalarial, penicilamin, immunsupressifler ve immunstimulanlar tedavi alanına sokulmuştur. Son yıllarda cerrahi alanında da tedavide önemli aşamalar kaydedilmiştir (27).

Epidemiyoloji:

Romatoid artrit'e her yaşta rastlanabilir. Başlangıcın daha çok 20-40 yaşları civarında olduğu bildirilmiştir. Toplumda yaygınlık oranı ortalama % 1-3'tür. Kadınlar erkeklerden daha fazla hastalığa yakalanırlar (18,33).

Romatoid artritin görülmediği bir ülke yeryüzünde yoktur. Ancak yeryüzünün batı yörelerinde romatoid artritin daha hafif formlarda görüldüğü kesin gibidir. Öyle ki Irak ve Güney Afrikadaki romatoid artrit, endüstrileşmiş Batı Ülkelerinde görülenlerle karışaltırıldığında çok daha hafif seyretmektedir.

İklim de romatoid artritin görülme sıklığını pek değiştirmemektedir. En soğuk ve en sıcak yörelerde, öbür etkenler eşit tutulduğunda, romatoid artrite benzer sıklıklarda rastlanır (6,33).

Genetik olarak hassasiyet esasına dayanılarak yapılan çalışmalar, romatoid artrit'te ailevi eğilim varlığını gösterir özelliktedir (27,36). Birinci derecede akrabalar arasında romatoid artrit görülme şansının % 3-8 arasında olduğu şeklinde bulgular vardır.

Etyoloji:

Romatoid artrit'in etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar ile bu konuda yeni aşamalara ulaşılmış, fakat henüz kesin sonuca varılamamıştır. Bellibaşlı görüşler şöyle sıralanabilir (18):

1. Enfeksiyon:

En eski teoridir. Romatoid artire sebep olan bir mikroorganizma henüz saptanmamıştır. Bazı hayvanlarda strep. mycoplasma ve myobakteri infeksiyonları ile romatoid sinoviti pannusuna benzer poliartrit oluşturulmuştur. Ancak insanlarda bu veya benzeri herhangi bir mikroorganizma saptanamamıştır. Romatoid artritli hastanın sıvısından alınan mayii, subkutan nodül ve yüksek titrede romatoid plazmanın normal kişilere enjekte edilmesi sonucu deneysel olarak romatoid artrit meydana getirilememiştir (18). Bununla beraber bu konuya ilgi halen devam etmektedir.

Viral etyoloji çok daha fazla tartışılan ve oldukça benimsenen teoridir. Virusun organizmada hücrelere girerek, nukleik asitlerin yapısını etkiliyerek antijen karakter oluşturduğu düşünülmektedir. Bunu 4 şekilde yaptığı ileri sürülmektedir (18,27):

a) Yeni antijenler oluşturarak (virusun kodlandığı veya virus nedeni ile organizmanın kodlandığı).

b) Virusun kodlandığı membran proteinleri immün-

kompleks formasyonunda antijen rolü oynayabilir.

c) Lenfosit ve makrofajlar virusla infekte olduğunda immunolojik fonksiyonlar bozulabilir ve lenfosit resirkülasyonu değişebilir.

d) Virusla sinovyal hücre değişimiyle, normal kontrol mekanizması ortadan kalkar ve selluler disfonksiyon olabilir.

2. Genetik Faktörler:

Önceleri pek genetik etyoloji düşünülmezken, son zamanlarda HLA-D lokusunda bazı determinantların bulunması bu konuyu gündeme getirmiştir. Romatoid artritte normallere göre 3-4 misli fazla HLA DW₄ bulunmuş, juvenil romatoid artritte HAL TW₀ 6 kez daha fazla görülmüştür (18,27).

Sellüler ve humoral immun ajanlar, major histokompatibilite kompleksi genlerinin etkisinde olduğu düşüncesi mevcuttur.

Sonuç olarak bu infeksiyöz ajana karşı, özel genetik yapısı olan kişilerde immun cevapta bozukluk olduğu ve hastalığın geliştiği doğrultusunda düşünenler mevcuttur.

3. Fizyolojik, Metabolik ve Biyoşimik Nedenler:

Romatoid eklemlerde anaerobik metabolizmaya ait klasik değişiklikler ortaya çıkar. Sonuçta, sinovyal sıvıda düşük oksijen konsantrasyonu, CO₂ birikimi, azalan pH ve artan laktik asit konsantrasyonu görülür. Bunun nedeni, normalin üstünde olduğu halde, karşılamaya yetmeyen kan akımıdır. Bu da, sirükanimmun kompleksler, virus infeksiyonu veya vasküler endotelial hücrelerin fonksiyonel bir hiperaktivitesi ile açıklanmaya çalışılır. Romatoid sinoviti len-

fositik infiltrasyon ile birlikte dir. Bunların orijini, artiküler dokuda birikimi tam olarak anlaşılamamaktadır.

Dummonds romatoidi, lenfosit - vasküler endotelial homeostasinin bir değişimi olarak kabul etmektedir. Normal lenf sirkülasyonu, lenf membranındaki glikoprotein ile kontrol edilir. Virus infeksiyonu lenf yüzeyini etkileyebilir. Aktive lenfositler, inflamatuvar odağa daha hızlı girerler. O halde daha önce membrandaki değişiklikler, lökositlerin sinavyumda birikmelerini açıklayabilir (18,27).

Hastalığın daha çok kadınlarda olması, gebelik sırasında değişmesi, kortikosteroidlerin non-purulan inflamatuvar hadiselerde dramatik iyileşme sağlaması, endokrin nedenlerin de rol oynayabileceği olasılığını düşünenlerin olmasına rağmen, bu konudaki ilgi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Romatoid artrit'te sinovya da bir dizi metabolik ve biyosimik olaylar olmakta, ancak bunları başlatan neden saptanamamaktadır. Romatoid sinovyanın eksplantasyonu ile latent olan spesifik kollagenozlar ve bunu açığa çıkaran bir enzim (plazminojen aktivator) saptanamamıştır. Ayrıca çok miktarda prostoglandin (PGE_2) ve immunglobulin sentezlendiği görülmüştür. Uzun süreli kültür çalışmalarında düzenleme defekti olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha çok çalışma gereklidir.

4. Otoimmunité:

Romatoid artrit'te serum ve sinoviyal sıvıda IgG, nukleoprotein ve kollagene karşı antikorlar saptanması otoimmunité teorisini ortaya çıkarmıştır (18,33). Normalde yabancı antijene cevap aşırıdır. Ancak, kendisinden oluşmuş

materyale cevap yok veya azdır. Kişinin kendi antijenlerine reaksiyonu otoimmünite olarak adlandırılır. Otoimmün cevapları önleyen mekanizmalar da immün tolerans olarak adlandırılır. Bu durum tam anlaşılamamıştır, ancak şunların kombinasyonlarından meydana geldiği düşünülmektedir:

- a) Otoreaktif lenfositlerin felci veya bozulması.
- b) Supresör hücreler olarak bilinen reglatuvar lenfositlerin kendi komponentlerine, immün cevabın aktif inhibisyonu.
- c) Antikor produksiyonu ve sellüler immüniteyi inhibe eden lenfositlerin yüzeyindeki spesifik ideotiplere karşı antikorlar.

Patogenez:

Bugünkü genel hipoteze göre, idantifiye edilmemiş bir stimulus (infeksiyon, travma, hipersensitivite olabilir) etkisiyle sinoviyadaki plazma hücreleri tarafından IgG yapısında antikor oluşmakta, antigen-antikor kompleksi sonucunda da sinovitis meydana gelmektedir (6,18,27). Ancak bu sinovitisin oluşmasında evsahibinin koşullarının uygunluğu da gerekir (33).

İlk sinovitis başladıktan sonra olayın devamına immünolojik olaylar neden olur. Bu, olayın ikinci basamağını içerir. Romatoid sinovyanın içinde T lenfositleri kümelenir. Aynı zamanda T hücre orijinli solubl mediatörler olan lenfokinaz varlığı da saptanmıştır (3,18). Romatoid sinovyanın kültürde antikor yapma yeteneği, fagositik sinovyal hücrelerde immünglobulin ve kompleman gösterilmesi, immün kompleksin idantifikasyonu ve sinovyal sıvıda kompleman harcanması, humoral immün mekanizmaların önemini gösterir. Kısaca,

ikinci basamakta hücrel ve humoral immunité etkilidir. IgG, IgM (Romatoid faktör) ve kompleman, immunolojik yetenekli sinovyal hücreler tarafından yapılır. Romatoid faktör, IgG ile sinovyal membranda ve sinovyal sıvıda insolubl immun kompleks meydana getirerek birleşir. Bu arada C_1 , C_2 , C_3 , C_4 'ün seviyelerinin azaldığı görülür (18,27,33).

Polimorf nüveli lökositler de bu immun kompleksleri fagosit ederek fagosit denen hücreleri oluştururlar.

Immun kompleksler hücreler yüzeyinde birikmeye meyillidir. İltihabi mediatörlerin salınmasına yol açarlar. Immun özellik, kemotaksis, permeabilite faktörler ve lysosomal enzimler bu işlev içinde yer alırlar. Bu noktadan sonra, iltihabi mediatörler, kartilaj üzerine direk etki ile yıkıcı olayların ortaya çıkmasına ve bağ dokusunun yapı taşlarının parçalanmasına yol açarlar. O_2 azlığı ve pH düşüklüğü hasarı kolaylaştırır (27,33). Fibrin seviyesi yükselmiştir. Romatoid artritli hastaların eklemlerinde fibrin parçalanma ürünleri bulunur bu da iltihabi artırıcı yönde etkiler (27).

Patoloji:

Romatoid artrit sinovyal sıvı, kartilaj, paraartiküller dokular ve tendonlarda sekonder değişiklikler ile karakterize, başlıca sinovyal membranın bir hastalığıdır. Eklemlerde sinovitis esas bulgudur. Başlangıçta vaskülit hali dikkati çeker (27,36). Daha sonra pannüs denilen fibroblastlar, kan damarları ve kronik iltihap hücrelerinin yer aldığı eklem kartilajının üzerine doğru uzanan ve eroziv özellik gösteren granülasyon dokusu oluşur (27). Sinovyal membran bozulunca, tarafından yapılan sinovyal sıvı yapısı da bozulur. Yapılan sıvı eskisi kadar koruyucu olmayıp,

kolayca alışkanlık gösterir. En sonunda tüm bu olayların varış yeri ilk adımda, tutulan eklem fibröz ankilozu ve ikinci adımda da kemik ankilozu şeklinde olmaktadır.

Sinovyumdaki patolojik değişiklikler yalnız başına diagnostik değildir. Ancak cilt altı nodüllerinin histolojik incelenmesi ile birlikte değer kazanır. Makroskopik olarak bunlar, ortada nekroz bölgesi ile birlikte genellikle lobule, kapsülü olmayan kitlelerdir. Histolojik olarak nodül üç bölgeden oluşan granülomdur. Santralde fibrinoid nekroz, bunun etrafında epiteloid hücreler, makrofajlar, en dışta da kronik iltihabi hücreler, lenfosit ve plazma hücreleri bulunur.

Klinik Bulgular:

Sistemik bir hastalık olan romatoid artritte başlangıçta genel durumda düşkünlük, yorgunluk, hafif bir ateş ve eklem ağrıları görülebilir. Genel bir infeksiyon tablosu hâkimdir. Bu özel olmayan genel infeksiyon belirtilerinden sonra veya bu belirtiler hiç görülmeden, sinsi bir şekilde, hastalığın lökomotor sistemde yerleşme bulguları ortaya çıkar.

Amerikan Romatizma Derneği, 1959'da ilk kez ortaya koyduğu birtakım kriterlerle romatoid artriti tanımlamıştır. O zamandan beri çeşitli kriterler saptanmıştır. 1968'de Lawrence tarafından tekrar ele alınmış ve son şekilde yayınlanmıştır (27). Buna göre:

1. Sabah sertliği,
2. En az bir eklemden hareketle ağrı veya hassasiyet,
3. Bir eklemden şişlik ve sıvı toplanması,
4. En azından bir eklemden daha şişlik,

5. Simetrik eklem şişliği (MCP ve PIP eklemlerinde tam bir simetri olması şart değildir. DIP eklemler bu değerlendirilmeye katılmaz),

6. Subkutan nodüller,

7. Tipik röntgen bulguları,

8. Romatoid faktörün pozitif olması,

9. Eklem sıvısında yumaksı mavin çökmesi,

10. Sinovyal zarda tipik histoloji,

11. Romatoid nodülde tipik histolojik bulgu.

1-5. kriterlerdeki bulgular en az altı haftadan uzun süredir mevcut olmalıdır.

Bulgulara göre romatoid artrit; Kesin romatoid artrit, klasik romatoid artrit, muhtemel romatoid artrit, şüpheli romatoid artrit olarak 4 grup altında toplanır. Buna göre:

- Kesin romatoid artrit için 5 kriter gereklidir.

- Klasik romatoid artrit için 7 kriter gereklidir.

- Muhtemel romatoid artrit için 3 kriter gereklidir.

- Şüpheli romatoid artrit için aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin 3 hafta devamlı olması halinde romatoid artrit-ten şüphe edilir.

1. Sabah sertliği,

2. Hareketle ağrı veya hassasiyetin olması (hastanın hikayesinde veya hekim tarafından gözetlenmiş olabilir),

3. Eklem şişliği (hikayesinde olabilir),

4. Subkutan nodülün hekim tarafından saptanması,

5. Eritrosit sedimentasyonunun yüksek olması veya

CRP'nin yüksek olması,

6. İritis.

Romatoid artritte artiküler bulgular kısaca şöyle özetlenebilir:

Hastalık genellikle küçük eklemleri tutar. Bazı hallerde diz eklemleri gibi büyük eklemlerden başladığı da bilinmektedir (8,27). Sıra ile en çok tutulan eklemler metrakarpofalanjial, proksimal interfalanjial, metatarsofalanjial, bilek, diz, omuz, kalça, dirsek, ayak bileği, mid-torsal servikal ve temporomandibüler eklemlerdir (8).

Simetri en önemli özelliklerindendir.

Çoğunlukla poliartropati şeklinde karşımıza çıkar.

Vertebral kolonda sadece servikal bölge olaya katılır. sakroiliak eklemler olaya katılmaz.

Deformitelere yol açar. Ellerde kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, ulnar deviasyon yapabilir (14, 18,27,34). Kalça ve dizlerde fleksiyon deformitesi, subto- lar eklemdede eversiyon deformitesi, dizlerde valgus ve varus deformiteleri görülebilir (6,19,33.34).

Genellikle üs ekstremitelerde olmak üzere generalize tenosinovitis hali vardır ve genellikle ağrısızdır.

Kas atrofileri özellikle elde interosseal kaslarda belirgindir.

Otonom disfonksiyon neticesi eritem palmar ve terli avuç oluşur.

Daha ileri safhada ankilozlar gelişir.

Hastalığın oluşturduğu artrit sonucunda hastaların

%10 kadar kısmı yatağa bağımlı hale gelirler. Yarısından fazlası genel gereksinmelerini normale yakın, çok az bir kısıtlılıkla sürdürürler.

Romatoid Artrit'te Ekstraartriküler Bulgular:

Romatoid artrit sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle çeşitli organları tutar ve hatta bazı hallerde eklem bulguları vermeden ekstraartriküler bulgular ortaya çıkabilir.

Dolaşım sisteminde vaskulit (%10) görülür. Bazı hallerde obliteratif endoteritler oluşabilir. Sonuçta nekrozlara yol açar. Bunlar, polinöropati ve deri ülserleri tarzında karşımıza çıkabilir. Fulminan seyirli tablolar olabilir. Ölüm ile sonuçlanabilir.

Romatoid artritte göz bulguları oldukça sıktır. %25 oranında keratokonjunktivitis sicca dikkati çeker. Episklerit en sık rastlanan bir diğer bulgudur. Nekrotizan nodüler sklerit ve özellikle kadınları tutan, eski olgularda karşımıza çıkan skleromolozia perforans da önemlidir (18,33).

Gastrointestinal sistemde, kanamalar olur. Ağız kuruluğu ve hepatomegaliye sık rastlanır.

Romatoid artritte % 5-40 oranında nekropside böbrek amiloidozu saptanmıştır (36).

Romatoid artritte, sinir sisteminde sensoryel nöropati, senseryo-motor nöropati, basınç nöropatisi, mononöritis multipleks, servikal myelopati ve ilaç nöropatileri oluşur.

Romatoid artritte akciğerlerde plorit, romatoid nodüller oluşabilir. İntertisyel fibrosis gelişebilir.

Osteoporoz:

Afete aktif olarak katılmış eklemlerin radyografiler-

rinde görülen kemik yoğunluğundaki lokalize kayıplardan farklı bir yaygın osteoporoz, ilerlemiş romatoid artrit bulunan olgularda daima görülür. Osteoporoz, temel olarak radyolojik bir tanı olduğundan ve tanımlanmasının veya doğru biçimde ölçülmesinin çok güç olmasından dolayı bu olayın artritlik olgulardaki prevalansı hakkında hiçbir kesin bilgi yoktur. Romatoid olgularda osteoporozun nedenleri muhtemelen çok sayıdadır: Aşırı genel protein katabolizması ve kötü beslenme, eklem hastalığının ilerlemesi ile fiziksel güç ve aktivitenin kaybı ve ileri yaş gruplarındaki olgularda androjenler ve östrojenlerin anabolik etkilerinin kaybı (7, 36).

Romatoid artritli hastalarda, hastalığın kendisinin neden olduğu osteoporozun dışında, tedavi için verilen kortizonun etkisi ile ikinci bir osteoporoz gelişebilir. Kemik dokusundaki bu azlık fraktürlere yol açabilir.

Romatoid artrit osteoporozu, küçük küçük açık renk alanlar biçimindedir ve kadınlarda daha belirgindir (15).

Laboratuvar Bulguları:

Hastada, çeşitli laboratuvar incelemeleri yapılır.

Hastalarda orta derecede, normokromik veya hipokromik normositik anemi vardır. Düşük plazma demiri, orta derecede azalmış kemik iliği Fe depoları mevcuttur. Plazma Fe'nin normal utilizasyonu, depolardan demirin yetersiz salınımı vardır. Serum transferrin düzeyi normaldir. Plazma volümünde artma vardır (18).

Romatoid artritli hastalarda, lökosit normaldir veya biraz yükselmiştir. Lökositozun şiddeti hastalığın durumu ile birlikte dir. Lökopeni nadirdir (Felty Sendromu) (18).

Hastalığın aktivasyonunda trombositoz, normal NB7 (Nitrobleu tetrozolum) testi, kemotaksi azalması, normal B-T hücre dağılımı blastojenik transformasyonunda azalma görülebilir (18,27).

Akut faz reaksiyonlarından, eritrosit sedimentasyon hızı orta veya yüksektir. C-reaktif protein birçok vakada pozitifdir. Serum proteinleri alfa-2, fibrinojen, gama-globulin yükselmiştir. Albumin azalmıştır (18,27).

İmmunglobulinlerden; IgG, IgA ve IgM düzeyleri yükselmiştir. IgD normal veya düşüktür. Kriyoglobulinler nadiren bulunur. Üriner gama globulinlerden IgG ile IgA ve serbest hafif zincirlerde yükselme olabilir.

LE faktörü %10 vakada mevcuttur.

ANA'ler, daha çok şiddetli hastalık ile birlikte ve romatoid faktör'ü pozitif olanlarda %15 oranında pozitifdir (18,27).

Romatoid faktör, çoğu adult vakada mevcuttur (18,27).

Sifiliz için testler yalancı mevcut olabilir.

Serum kompleman düzeyi normal veya hafif yükselmiş olabilir.

HLADW4 %50 vakada mevcuttur (8,27,32).

Eklem sıvısında hücre artışı gözlenir ($5000-50.000/\text{mm}^3$). Hücrelerin %90'a varan kısmı granülositlerdir.

Radyolojik Bulgular:

Radyolojik bulgular, çoğu kez zamana paralel olarak karşımıza çıkar. Az da olsa bazı hallerde tersi de görülebilir.

Romatoid artrit'te başlangıç bulgusu periartriküler dokularda şişliktir (15,27,33). Diğer bir bulgu da eklem çevresi kemiklerindeki osteoporozdur. Daha ileri safhada eklem mesafesinin önce genişlemesi, sonra daralması ve eklem kıkırdığındaki harabiyettir (15,27,33). Bundan sonra kemik erozyonları gözlenir. Daha ileri hallerde, lüksasyon ve subluksasyon görülür. En son radyolojik bulgu da onkiozlozlardır.

OSTEOPOROZ:

Osteoporoz, en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Total kemik doku miktarının veya birim hacime isabet eden kemik kitlesinin azalması (osteopeni) ile mekanik yetersizliğin birararada bulunmasıdır. Mekanik yetersizlik normal aktivite esnasında kemik ağrısı, kemik incinmesi ve kemik kırığının ayrı ayrı ve birlikte olması halidir (20,23).

Osteoporoz, oldukça önemli bir halk sağlığı problemi- dir. Amerika'da her yıl en azından 1-2 milyon fraktürün se- bebidir. A.B.D.'de 5-15 milyon bireyin vertebral kırık ge- çirdiği ve oranın 10/1 kadın lehine olduğu tahmin edilmekte- dir. Direkt veya indirekt osteoporozun Amerika'ya yıllık ma- liyeti tahminen 6.1 milyar dolardır (28).

Canlı bir doku olan kemikteki yıkım ve yapım, yani yenileme yaşam boyu sürer. Çeşitli faktörlerin etkisiyle iş- leyen yenilenme mekanizmasının aksamadan sürebilmesi için, kemik hücrelerinin (osteoblast, osteoklast, osteosit) yeter- li sayıda olması ve fonksiyonlarını eksiksiz yapabilmeleri gerekir. Bunun yanı sıra beslenme yeterli olmalı, böbrekler, sindirim ve endokrin sistemleri düzenli çalışmalı, kas ve kemiklere yeterli uyarı gelmelidir (13,17,23).

Kemikteki yenilenme, kemiğin içinden (endostal) ve dış yüzeyinden (periostal) olur. Bir düzen içinde gelişen bu olayda, önce çeşitli uyarılarla osteoklastlar aktive edilir ve bunu osteoblastların kemik yapımı izler. Yapım döneminin gençlerde üç ay kadar sürdüğü sanılmaktadır. Bu süre yaşın artmasıyla uzamaktadır. Yıkım, yapımdan çok ise kemik kitle-si azalır, yani osteoporoz başlar.

35 yaşına kadar her iki cinsten de kemik yapımı, yıkım-dan daha önce gider. Bu yaştan sonra yapımda gerileme başlar. Olgun yaşta iskelet dokusu her sene 15.6 g. kaybolur. Azalma kadınlarda erkeklere göre, beyaz ırkta zencilere göre ve hi-pogonadizm ve kötü beslenenlerde normallere göre daha hızlıdır (23,26,28).

Osteoporozun çeşitli ayırımları yapılmıştır. Genellikle primer ve sekonder olarak ayrılır. İlkine idiopatik osteoporoz da denilmektedir. Bu ayırıma senil ve menopozdan sonra oluşan osteoporozlar da eklenmektedir (28,33).

1. Primer Osteoporoz:

- İdiopatik: Etyolojisi bilinmiyor, adlandırma belirtilirleri çıkış zamanına bağlı; juvenil, postmenopozal, pre-senil, senil.

2. Sekonder Osteoporoz:

- Endokrin: Cushing hastalığı, hipertiroidizm, hipogonadizm.

- İlaça bağlı: Kortikosteroidler, heparin.

- Genetik: Osteogenesis imperfecta.

- Diğer: Diabetes mellitus, plasmaritoma, immobilizasyon, açlık osteopatisi, laktaz intoleransı (sigara içen osteopatisi), beslenme bozukluğuna bağlı.

Fizyopatoloji:

Osteoporoz kavramı, minimal travmalarla oluşan frak-türlere sebebiyet verecek seviyeye kadar azalmış mutlak kemik dokusu kaybını ifade eder (23,25).

Enkondrol büyüme plağının kapanmasından sonra bile kemik kitlesinin radial büyümesi yaklaşık 30 yaşlarına kadar devam eder. Bundan sonra, kemik metabolizmasındaki kısa süreli, geçici bir denge durumunu takiben "yaşa bağlı" kemik kaybı denilen durum başlar. Ömürleri boyunca kadınlar kortikal kemik yapısının yaklaşık %35'ini, trabeküler kemik yapısının ise yaklaşık %50'sini kaybederler. Oysa erkekler bu söylenen miktarlardan 1/3 daha az bir kayba maruz kalırlar. Uzun kemiklerin gövdelerinde kortikal yapı daha barizdir. Trabeküler yapı ise vertebrelarda, pelvis ve diğer yassı kemiklerde, uzun kemiklerin distalinde daha yoğun bir durumdadır. Trabeküler yapı, kortikal yapıya nazaran metabolik açıdan daha aktiftir ve mineral dengesindeki değişikliklerden daha çok etkilenir. Hem trabeküler, hem kortikal kemik kaybı için iki safha tespit edilmiştir. Uzun süreli yavaş safha ki her iki sekste oluşur, kısa süreli hızlı safha, bu da sadece menopoza sonrakı kadınlarda gözlenir (23,28,32).

Kortikal kemik kaybı açısından yavaş safha, her iki safhte yaklaşık 40 yaşları civarında başlar. Bu başlangıçta her yıl için % 0.3 - % 0.5 civarında olan kayıp yaşlanmayla birlikte artar ve ileri yaşlarda kendiliğinden yavaşlayıp duruncaya kadar devam eder. Postmenopozal dönemdeki kadınlar da, kısa süreli hızlı safhada bu safhaya ilave olur. Böylece her yıl için % 2-3'ü bulan kemik kaybı 8-10 yıllık bir dönemi takiben süratle sonlanır ve tekrar yavaş faza geçilir.

İlkin Frost tarafından ortaya atılan teoriye göre, kemiğin yeniden yapılanması, zaman ve yer olarak iskelette meydana gelen farklı aktiviteler şeklindedir. Farklı hücresel aktivitelerin olduğu bu bölgeler, genellikle temel multi selluler uniteler (BMU) olarak adlandırılır. Her bir yeniden yapılanma bölgesinde (yaklaşık kemiğin 0.1 mm^3 'ü) stereotipik sıralı olaylar bildirilmiştir. Başlangıç stimulusu yeniden yapılanma halkasını başlatır (23,28).

Osteokloslar kemik rezorbe edici hücreler olup, monosit - makrofaj zincirinden orijin alır. Belirli bir miktarda kemiği rezorbe eder. Bu görevi bitince osteokloslar kaybolur, yerini osteoklastlar alır. Bunlar osteoidle kaviteyi doldururlar. Osteosid mineralizasyonu onarma sürecini tamamlar.

Normalde rezorbsiyon ve formasyon birliktedir. Bu homeostaz için idealdir. Beklenen, yeniden yapılanma sürecinin başı ve sonundaki kemik miktarının hassas ölçüde aynı olmasıdır.

Primer problem, postmenopozal osteoporozda rezorbsiyon artışına ve osteoblastların onarma fonksiyonlarındaki defekte bağlı olarak, kemik kitlesindeki kayıptır (23,28,32).

İskeletin yalnızca %20'sini oluşturan trabeküler kemik vertebra korpuslarının ve femur ile boyunun çoğunluğunu oluşturan yapı olup, bu bölgeler fraktürlerin en çok görüldüğü yerlerdir. Trabeküler kemiğin geniş yüzeyi metabolik aktivitenin göstergesidir. Tüm trabeküler kemiğin yenilenme alanı yılda %25 iken, bu kortikal kemik için % 2-3'dür. Bu hızlı dönüşüm ve dolayısıyla trabeküler komponentteki kemik kaybı sonucu, trabeküler kemik kırıklarının kortikal kemik kırıklarından daha fazla ve erken dönemde görülmesi şaşırtıcı

değildir. Vertebral ya da femoral boyun, çeşitli kırık belirtilerinin, çeşitli patojenik mekanizmaların son ürünlerinin etkisiyle ortaya çıkabilen, ya saf trabeküler kemik kaybı veya hem trabeküler, hem kortikol kemik kaybının birlikte olduğu durumların sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu daha ileri araştırma ve bilgiyi gerektirmektedir. Bu teori, postmenopozal osteoporozun trabeküler kemik kaybı sonucu olduğunu ve kırık sendromuyla ortaya çıktığını iddia eder. Buna göre, yaşa bağlı GIS'den Ca^{++} absorpsiyon defekti olan kortikol kemik kaybına, seks hormonuna bağlı, trabeküler kemik kaybı eklenir ve sonuçta femoral boyun kırığı olur (23, 28,29).

Patogenez açısından, gerek parathormonun, gerekse kalsiyumun osteoporoz üzerinde kesin etkisi gösterilmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, ne yüksek doz kalsiyum verilmesinin osteoporozu engellediğini, ne de az kalsiyum alımının osteoporozu artırdığını göstermişlerdir (14).

Henüz aydınlatılmamış bir soru da, sigara içenler ve diyabetiklerdeki damar değişimlerinin ne oranda osteoporoz üzerinde etkili olduklarıdır (14).

Primer osteoporoz, muhtemelen hormonal faktörlerden etkilenmektedir. Burada, östrojen azlığı ya da eksikliğinin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Östrojenler, fizyolojik olarak parathormonun kalsiyum mobilize edici etkisini engellemektedir.

Hormonal faktörlerin etkisini gösteren bir olay da, genç kadınlarda ovarektomi sonrası görülen fraktür artışı ve kortikolis incelmesidir. Ancak, östrojen substitusyonu, her olguda osteoporozu engellemez. Bu da kadınlardaki primer osteoporozun mekanizmasının sanılandan da karmaşık bir olay

olduğunun göstergesidir (23,28).

Tek yönlü beslenme sonucu olarak D vitamini yetmezliği seyrektr. Buna karşın, D vitamini metabolizmasındaki herhangi bir bozukluk osteoporoz gelişimini olumsuz yönden etkileyebilir. Örneğin, antiepileptik ilaçların uzun süre alınması, D vitamini metabolizmasını etkileyerek osteoporoz ve osteomalazi oluşumuna neden olabilmektedir (14,25).

Bu sayılan etyolojik faktörler dışında, iskeletle kemik kitlesi kaybına yol açan nedenler vardır. Kas ve kemiklerin fizyolojik uyarılardan yoksun kalması (inaktivite), kortizon fazlalığı, akromegali, diyabet, açlık, skorbüt, zayıflatıcı kronik hastalıklar, kötü huylu tümörler, romatoid artrit, uzun süreli heparin uygulaması ve hipertiröidi bu arada sayılabilir. Bu nedenlerin etkisiyle oluşan kemik yıkamana, sekonder osteoporoz denilmektedir (33).

Klinik Bulgular:

Osteoporoz genellikle sırt ve bel ağrıları ile ortaya çıkar. Ağrılar başlangıçta yalnız hareketle oluşur ve dinlenmeyle kaybolur. Sonraları hiç eksik olmayan ağrılar, özellikle belli bir pozisyonda uzun süre kalmakla daha çok artarlar. Muayenede bel ve sırt kasları gergin ve ağrılı bulunur (20,32,33).

Akut ağrı ani başlar. Genellikle tek vertebra üzerine lokalize ve çok şiddetlidir. Hareketle artar. Tedavi edilme- se bile 3-4 haftada azalır. Akut ağrı, vertebra kompresyon kırıklarından meydana gelir.

Kronik ağrı, osteoporoz nedeni ile olan vertebra korpusu kırıkları ve bunların sonucu bozulan kolon vertebral statığı nedeniyle meydana gelir.

Kolon vertebralin postürü bozulur ve duruş bozuklukları ortaya çıkar. Dorsal kifo ve lomber lordoz artar, omuzlar öne doğru çıkar ve servikal lordoz da artar.

Radiküler tarzda ağrı osteoporozda çok nadirdir. Osteoporotik değişiklikler genellikle ağırlık taşıyan alt dorsal ve lomber vertebralarda görülür. Osteoporoz nedeniyle kemikler, özellikle radiusun distal ucu, kotlar, metakarpalar, metatarslar, femurun proksimal ucu ve pelvis küçük travmalarla kırılabilir (20,32,33).

Postmenopozal Osteoporoz:

Karakteristik olarak, menopozdan sonraki 5 yıl içinde kadınlarda görülen bir formdur. Vertebral fraktürler ve colles fraktürleri en önemli klinik görünümüdür ve aynı zamanda dişlerdeki kayıp da artmıştır. Metton ve Riggs'in henüz yayınlanmamış verilerine göre; vertebral fraktürler genellikle çökme tarzındadır, büyük deformasyon yaparlar ve çok ağrılıdırlar. Bu fraktürlerin oluştuğu iskelet kısımları büyük çapta trabeküler yapı ihtiva eden kısımlardır. Postmenopozal osteoporozda, trabeküler kemikteki kayıp normale göre 3 misli fazladır, kortikal kemik kaybı ise normalin biraz üzerindedir (23,28).

Yazarlara göre, postmenopozal osteoporozun sebebi, menopoz ile yakından alakalı faktörler veya başka bir deyişle menopozun etkisi ile osteoporozun şiddetlenmesidir. Sonuçta şu olaylar oluşmaktadır (28):

1. Kemik kaybı hızlanır (Daha çok trabeküler).
2. Paratiroid hormon salgısı azalır.
3. Calcitonin sekresyonu artar.
4. 25-OH.D 1-alfa-hydroxylose aktivitesinde azalma

olur, dolayısıyla $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ oluşumu azalır ve buna bağlı olarak Ca^{++} absorpsiyonu azalır.

5. Ca^{++} absorpsiyonundaki defekt kemik kaybını daha da artırır.

Menopozdan sonra bütün kadınlar östrojen eksikliğine girer. Lakin seks steroidlerinin post menopozal kadınlardaki serum seviyeleri, postmenopozal osteoporozu olan ve olmayan kadınlarda benzerdir. O halde postmenopozal osteoporozda östrojen eksikliği ile birlikte başka faktörler de rol oynamaktadır.

Laboratuvar Bulguları:

1. Kemik Mineral Kaybının Değerlendirilmesi (14,23):

a) Singh İndeksi: Radyolojik olarak, femur trabeküller yapısı, kantitatif osteoporoz derecesi açısından değerlendirilir.

b) Cameron-Sorenson foton absorpsiyon ölçümü.

c) Kantitatif Komputere Tomografi: Kemik yoğunluğu ölçülmekte ve kemiğin içindeki cm^3 'deki mineral içeriği hesaplanabilmektedir.

2. Radyoloji:

Radyolojik olarak tespit edildiğinde, kemik kitlesi kaybı %30'u aşmıştır. Daha sonraki devrelerde, kortikal kemik, endostal rezorpsiyon sonucu incelir. Hızlı gelişen osteoporozda, korteksin iç yüzü rezorpsiyonlarla ortaya çıkan boşluklar nedeniyle düzensizleşir. Korteks, incelmış olmasına rağmen, sparjioza dansitesinin azalmasına bağlı olarak daha yoğun görülür.

Kolon vertebralde osteoporoz sonucu görülen değişik-

likler, ya deformasyon olmaksızın ya da deformasyonla birlikte görülür.

Deformasyon olmaksızın görülen değişiklikler:

1. Dansite azalır.
2. Dikey trabeküller belirginleşir.
3. Korteks incelir ve relatif olarak daha sklerotik görünürler.

Deformasyonlu değişiklikler:

1. Konkavite oluşumu: Kemik mukavemetinin azalması sonucu, korpus eklem yüzleri bikonkav olur (Balık omur = Codfish). İntervertebral disk aralığı ise konveks hale geçer. Böylece Schmorl nodülleri meydana gelir.

2. İntervertebral disk, sağlamlığını kaybedip dejenere olması sonucu, vertebra yüzlerine olan bası her tarafta eşit olacak ve sonuçta omur gövdesi incelmesi meydana gelecektir.

3. Kompresyon kırıkları: Kırık sıklıkla alt dorsal ve üst lomber vertebralarda görülür (14,23,28,33).

Kan Tetkikleri : Tablo 1'de özetlenmiştir.

Histoloji: Kemik biyopsisi, çoğunlukla krista iliakalardan alınır ve mikroskopik incelemesi yapılır.

OSTEOCALCIN:

Kemik Gla (gamma-carboxyglutamic Acid) adı da verilen osteocalcin, 49 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 6000 olan tek zincirli bir proteindir (9,10).

Osteocalcin yetişkinlerde, non-kollagen matriksinin yaklaşık %25'idir. K vitaminine bağımlı bir amino asit olan, 3 (Gla) gamma carboxyglutamik asit ihtiva eder (5,9).

Tablo 1 : Başlıca kemik hastalıklarında laboratuvar bulguları

Hastalık	Serum Kalsiyumu	Serum Fosforu	Alkalen Fosfataz	Parathormon	Sintigrafi	Röntgen	Histoloji
Osteoporoz	Normal	Normal	Normal, /	Normal	+	Kalsiyum azalması Infraksiyon ve fraktürler Omurlarda kamalaşma	+
Osteomoloji	/ (n)	/ (n)	/	/	+	Loşer çizgileri Schmorl nodülleri Balık vertebra	+
Hiperparatiroidi	/	/ (n)	Normal, /	/	+	Supperiostal rezorbsiyon bölgeleri, kistler seyrek olarak dekalsifiye	+
Renal Osteodistrofi	/ (n)	/	Normal, /	/	+	Osteomyalji ve osteoskleroz belirtileri kombinasyonu, Damar kireçlenmeleri	
Morbus Paget	Normal	Normal	//	Normal	++	Odaklar halinde dekalsifiye ve sklerotik bölgeler Kaba kemik strüktürü	+
Metastazlar	Normal, /	Normal	/	Normal	++	Osteolitik ve osteoblastik odaklar	+

Gla'nın kalsiyuma yüksek affinitesi vardır. Bu da osteocalcin'in hidroksiopotide yüksek afinitesinden sorumludur (9).

Son zamanlarda, muhtemelen osteoblastlardan invitro sBGP sentezi yapılabileceği ortaya konmuştur. Yeni sentezlenen protein fraksiyonu, kemik oluşum hızıyla orantılı olarak, dolaşıma geçer. Osteocalcin böbrekler tarafından itrah edilir (5,9,10,11,35).

İnsan ve sıçanlarda sBGP sentezi, D vitamininin aktif metaboliti olan 1.25 dihidroxy vitamin D'ye bağlıdır (9).

Buna karşılık sBGP'nin kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki rolü tam bilinmemektedir. Spekülasyon olarak, kemik mineralizasyonunda rol oynadığı söylenmektedir (9,31,38).

sBGP, monositer bazı kanser hücrelerinde kemotaktik aktivite gösterdiğine göre, lokal kemik metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür. Yeni bazı çalışmalarda BGP'nin kemik rezorbsiyonunu başlatmada rol oynadığı ileri sürülmüştür (9).

Warfarin, 3 (alfa-acetonylbenzyl-4 hydroxycoumonn) yapısında olan bir maddedir. Karaciğer mikrozomlarından opoxide redüktaz enzimini inhibe ederek, K vitamene bağlı glutamik asidin, gamma-carboxyglutamik aside (Gla) çevrilmesini önler. Bu şekilde pıhtılaşma faktörlerinin (VI,VII,IX, X faktör), Gla (Osteocalcin) içeren proteinler sentezini önlediği gibi K vitaminin aktif formu olan hidrokinon şekline dönüşümünü de önler.

Sıçanlardaki deneyler, gama-karboksilasyonun inhibitorü olan warfarin'in enjeksiyonundan 3 saat sonra serumdaki BGP'nin tamamen dekarboksile olduğunu göstermiştir. Bu da

hepsi olmasa bile, serumdaki BGP'nin çoğunun kemik degradasyonundan değil, fakat yeni sellüler sentezden kaynaklandığını gösterir (5).

Serum BGP, kemik metabolizmasının spesifik marker'i olarak özel bir öneme sahiptir.

Osteocalcin Paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde, metastatik neoplastik kemik hastalığında, hipoparatiroidizm ve osteoporoza uğramış hastalarda kemik dönüşümünün hassas bir göstergesidir (2,4,5,9,11,37,38).

Spesifik bir radyoimmunoassay kullanılarak, plazma BGP düzeylerinin kemik dönüşümünün arttığı hastalarda yükseldiği ve bu hastalarda plazma alkali fosfatazla uyum gösterdiği gösterilmiştir (9,10,11,21,35,38).

Serum alkali fosfataz (s-AP), kemik, karaciğer, gastrointestinal traktus, akciğerler, tümörler ve diğer bazı dokulardan kaynaklanır. Ayrıca s-AP'in degradasyonunu etkileyen değişik faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Üriner hidroksi prolin (U-OHP)'in kemik rezorpsiyonunun indeksi olarak kabul edilmesini önleyen birçok problemleri vardır. U-OHP, gelatin'in diestel alınımlarını, kemik ve kemik dışı kollajenin dönüşümünü yansıtır. İdrardaki hidroksi prolinin bir kısmı, kollajen senteziyle ilişkili peptitlerden türer. Kollajenin degradasyonu sırasında açığa çıkan, hidroksi prolin içeren peptidlerin çoğu daha fazla metabolize olur ve U-OHP olarak belirlenir (5).

Serum alkali fosfataz ve üriner hidroksi prolin miktarı için olan sınırlamalara sahip olmaması nedeniyle sBGP, kemik mineralizasyon hızının değerlendirilmesinde faydalıdır.

M A T E R Y A L V E M E T O D

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran romatoid artritli hastalardan, kesin ve klasik romatoid artrit tanısı konmuş kadın hastalar ile postmenopozal sırt ve bel ağrısı yakınmaları olanlar çalışma kapsamına alındı. Romatoid artritli hastalarda yaş ayrımı yapılmadı.

Romatoid artritli hastaların özellikle kortizon alıp almadıkları üzerinde duruldu. Çalışma kapsamına en az altı aydan beri kortizon kullanmayan ve halen nonsteroidal anti-inflamatuvar ve baz tedavi alan (altın, klorokin) hastalar dahil edildi.

Postmenopozal ağrı yakınmaları olan hastalara osteoporozla yönelik muayene, radyolojik ve laboratuvar incelemeler uygulandı.

Ayrıca, lökomotor sisteme ait belirgin yakınmaları olmayan 19 kadın, kontrol deneği olarak çalışma kapsamına alındı. Kontrol denekleri, iltihabi olmayan romatizmal şikayetler için başvuran hastalar arasından seçildi. Hiçbir grupta endokrin, hepatik, renal belirti ya da kemik metabolizmasını etkilediği bilinen başka hastalıklar yoktu.

Tüm gruplardaki hastalar ayakta çalışmaya katıldı.

Postmenopozal osteoporoz yönünden araştırılan hastalara, sırt ve bel ağrısı olup olmadığı, özellikle ağrının zamanı, süresi ve niteliği soruldu. Sürekli bel ağrıları olan, özellikle belli bir pozisyonda uzun süre kalmakla

ağrı yakınmaları artan hastalar ele alındı.

Fizik muayene olarak hastalara, periferik eklem muayenesi ve omurga muayenesi yapıldı.

Tüm gruplardaki hastaların hepsinde serumda kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalen fosfataz değerlerine bakıldı. Bu tetkiklerin yanısıra hastaların idrar muayeneleri ve sedimentasyonları yapıldı.

Postmenopozal osteoporoz yönünden araştırılan hastalara 2 yönlü lumbo-sacral grafisi çektirildi. Grafilere, deformasyonsuz veya deformasyonlu olup olmadığına göre değerlendirildi. Değerlendirmede, deformasyonsuz olanlarda;

- a) Dansitenin azalması,
- b) Dikey trabeküllerin belirginleşmesi,
- c) Korteksin incelmesi ve relatif olarak skleroz gözlemlendi.

Deformasyonlu değişikliklerde ise;

- a) Konkavite oluşumu,
- b) Corpus yüksekliğinde artma, schmoorl nodülleri gözlemlendi.

Bütün serum ölçümleri, bir akşam açlıktan sonra sabahleyin alınan numunelerden yapıldı. Bütün numuneler 760xg' de onbeş dakika çevrilerek serumları ayrıldı ve -15°C ve altında saklandı.

RIA İle Osteocalcin Tayini:

Incstar Osteocalcin (GLA Protein) radioimmunoassay kiti kullanıldı (cat. #15065).

Kullanılan reaktifler, araç ve cam malzemeler:

Bütün reaktifler -15°C 'de saklandı.

1. O Standart:

Koruyucu olarak Merthiolate (liyofilize) içeren BSA borate tamponu kullanılır. Şişeye 20 ml distile veya deionize su konur, karıştırılır. İçindekiler tamamen çözünene kadar 15'-20' bekletilir. Hazırlanan reaktif -15°C veya altında saklanır. Kullanmadan önce iyice karıştırılır.

2. Osteocalcin Standart:

Nominal konsantrasyonu 25 ng/ml olan Bovine (dana) osteocalcin standartı, Merthiolate (liyofilize) içeren BSA tamponu ile dilue edilir.

Standartın asıl konsantrasyon değeri, her kitte belirtilmiştir. Şişeye 1.0 ml distile su veya deionize su konur, karıştırılır. İçindekiler tamamen çözünene kadar 15'-20' bekletilir. Kullanılmadan önce iyice karıştırılır.

Tam bir standart eğri elde etmek için, 250 μl iyice karıştırılmış standart, 250 μl 0 standartına eklenerek seri dilusyonlar yapılır. Standartın konsantrasyonu 25 ng/ml olduğundan 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 ve 0.78 ng/ml'lik standartlar aşağıdaki şekilde hazırlanır:

12.5 ng/ml'lik standart; 250 μl 25 ng/ml'lik standart, 250 μl 0 standartına eklenir ve hafifçe karıştırılır.

6.25 ng/ml'lik standart; 250 μl 12.5 ng/ml'lik standart, 250 μl 0 standartına eklenir ve hafifçe karıştırılır.

3.12 ng/ml'lik standart; 250 μl 6.25 ng/ml'lik standart, 250 μl 0 standartına eklenir ve hafifçe karıştırılır.

1.56 ng/ml'lik standart; 250 µl 3.12 ng/ml'lik standart, 250 µl 0 standartına eklenir ve hafifçe karıştırılır.

0.78 ng/ml'lik standart; 250 µl 1.56 ng/ml'lik standart, 250 µl 0 standartına eklenir ve hafifçe karıştırılır.

Bütün standartlar -15°C ve altında saklanır.

3. Tavşan Ani-Osteocalcin Serum:

Tavşan anti-osteocalcin serumu, merthiolate (iyofili-ze) içeren BSA-borate tamponu ile dilue edilir. Şişeye 14 ml distile veya deionize su konur, karıştırılır. İçindekiler tamamen çözünene kadar 15-20 dakika bekletilir. Kullanmadan önce karıştırılır. -15°C veya altında saklanır.

4. ¹²⁵I Osteocalcin:

Bovin osteocalcin, I¹²⁵ ile işaretlenir ve merthiolate (liyofilize) içeren BSA-borate tamponu ile dilue edilir. Şişeye 14 ml distile veya deionize su konur, karıştırılır. 15-20 dakika bekletilir. Kullanmadan önce iyice çalkalanır. -15°C veya altında saklanır.

5. Keçi Anti-Tavşan Presibite Edici Kompleks (GAR-PPT):

Normal tavşan serumu, keçi anti-tavşan serumu ve polietilen glikol (PEG) ile önceden çöktürülür ve merthiolate (liyofilize) ve diğer koruyucular eklenmiş BSA-borate tamponu ile dilue edilir. Şişeye 35 ml distile veya deionize su konur. Suspansiyon homogen oluncaya kadar karıştırılır. Oda ısısında minimum 30 dakika arasıra karıştırılarak bekletilir. -15°C veya altında saklanır.

6. Osteocalcin Kontrol Serumu:

İnsan serumuna belirli düzeyde osteocalcin değeri

elde etmek için, uygun miktarda osteocalcin eklenir. Şişeye 1.0 ml distile veya deionize su konur, karıştırılır. 15'-20' bekletilir. Bilinmeyen nümune gibi çalışılır. Her kitteki özel değer, kitin içindeki kalite kontrol grafiğinin sağ üst köşesinde bulunmaktadır.

Kontrol reaktifi -15°C veya altında saklanır.

Kullanılan Araçlar ve Cam Malzemeler:

1. Santrifüj (Heraeus Labsfuge 1),
2. Dipfiriz,
3. Gama Counter (Sesa Uniscoller 1/S),
4. Vortex,
5. Disposable borosilicate cam tüpler (12x75 mm),
6. 50, 200 mikrolitrelik otomatik pipetler.

Deneyin Yapılışı: Tablo 2'de özetlenmiştir.

Serum Osteocalcin Miktarının Belirlenmesi:

İşaretli antikora bağlanmanın derecesine karşı, kalibrasyon standartlarının konsantrasyonları kullanılarak, kalibrasyon grafiği çizilir.

1. Her standartın, kontrolün ve bilinmeyen nümunenin ortalama CPM'si hesaplanır.

2. Bütün sayımlarda NSB tüplerinin CPM'si çıkarılır.

3. Herbir standartın kontrol veya bilinmeyen nümunenin düzeltilmiş CPM'i 0 standartın düzeltilmiş CMP'ine bölünür.

4. Semi-log grafik kağıdı kullanarak, osteocalcin standartlarının $\% B/B_0$ (dikey eksen) $\% B/B_0$ konsantrasyona karşı (yatay eksen) çizilir.

5. Noktalar arası en iyi uyan çizgi çizilir.

6. Grafikten bilinmeyen nümunelerin % B/B₀ değerlerinden konsantrasyonları hesaplanır.

Normal Değerler: Ortalama+SD 4.2±1.2 ng/ml; sınırlar 1.8-6.6 ng/ml.

Total serum kalsiyumu ve fosforu standart tekniklerle ölçüldü (Laboratuvar normal sınır: S. Ca. 8.8-10.2 mg, S. I. Fosfor 2.5-45 mg). Serum alkalen fosfatazi substrak olarak paranitro fenil fosfat kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Laboratuvar normal sınır 21-92 İ.Ü. idi.

İstatistiksel olarak önemlilik saptanmasında Mann Whitney U testi ve korelasyon katsayısı kullanıldı.

Tablo 2 : Serumda osteocalcin miktarının tayininde yapılan deney.

	Total Sayım	NSB	Osteocalcin Standart							Kontrol ve Bilinmeyen Nümuneler			
			0	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	1	2	3	4
Tüp No'ları	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22	23-24	etc
O Standart		50	50										
Standartlar				50	50	50	50	50	50				
Kontrol ve Bilinmeyen Nümuneler										50	50	50	50
Tavyan anti-Sığır Osteocalcin Serumu			← 200 µl →										
¹²⁵ I Sığır-Osteocalcin	← 200 µl →												
	Hafifçe karıştırılır, 16-24 saat 2 ^o -8 ^o C'de inkube edilir.												
Keçi anti-Tavşan Presipite Kompleks		← 500 µl →											
Bütün Hacimler Mikrolitredir		Hafifçe karıştırılır, 2 saat (+15'), 2 ^o -8 ^o C'de inkube edilir.											
		760xg'de santrifüje edilir. Supernate, aspirate ve dekonte edilir.											
	Her tüp 60 saniye veya daha fazla sayılır.												

B U L G U L A R

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran, klasik ve kesin romatoid artrit tanısı konmuş 17 kadın hasta ile postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş 25 hasta çalışma kapsamına alındı. Romatoid artritli hastaların yaşları 24-70 arasındaydı (42.29 ± 14.11). Postmonopozal osteoporozlu hastalar ise 45-65 yaş arasındaydı (55.48 ± 6.13).

Ayrıca, lökomotor sisteme ait belirgin yakınınımları olmayan 24-60 yaş arası (43.68 ± 11.78) 19 kadın kontrol denegi olarak çalışma kapsamına alındı.

Romatoid artritli hastalarımızda, hastalığın süresi 1 yıl - 48 yıl arasında değişmektedir. 6 hastamız klasik romatoid artrit, 11 hastamız kesin romatoid artrit tanısı almış kişilerdi.

Hastalarımızın ikisinde altın tuzu ve indomethacin, 8'inde klorokin ve indomethacin, 7'sinde sadece non-steroidal antiinflatuvarlar kullanılmakta idi.

Hastalarımızın hemen hepsinde eklemlerde çeşitli deformiteler mevcuttur.

Romatoid artritli hastalarımızın hepsinde, çekilen eklem grafilerinde osteoporozla rastlanılmıştır.

Postmonopozal osteoporozlu hastalarımızdan 6'sında bel ağrısı yakınınımları, diğer 19 hastada bel, sırt ya da yaygın ağrılar mevcuttu. Hastaların tümünde, özellikle belli bir pozisyonda uzun müddet kalmakla artan ağrı yakınım-

ları vardı. Postmenopozal osteoporozlu hastalarımızın tümüne lumbo-sacral 2 yönlü grafi çekildi ve değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, tüm hastalarda dansite azalması ve dikey trabeküllerin belirginleşmesi gözlemlendi. 10 hastada (%49) bu bulgu yanında başka radyolojik bulguya rastlanmadı. Kalan 15 hastamızın 4'ünde (%16) bütün bunlara ilaveten corpus yüksekliğinde azalma, 2 hastamızda (% 8) Schmorl nodülleri ve 9 hastamızda da (%36) cortex'te incelme gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 3 : Osteoporozlu hastaların yaş grubu ve radyolojik bulguların tipine göre dağılımı

Radyolojik Bulgu Tipi	Yaş Grubu				Toplam	Yüzde
	45-50	51-55	56-60	61-65		
Dansite azalması + Dikey trabeküllerin belirlenmesi (DA+DTB)	4	2	3	1	10	%40
Cortex'te incelme ve DA+DTB	3	4	1	1	9	%36
Corpus yüksekliğinde azalma ve DA+DTB	1	1	-	2	4	%16
Schmorl Nodülleri ve DA+DTB	-	1	-	1	2	% 8
T o p l a m	8	8	4	5	25	

Tüm gruplarda endokrin, hepatik, renal belirti ya da kemik metabolizmasını etkilediği bilinen başka hastalıklar yoktu.

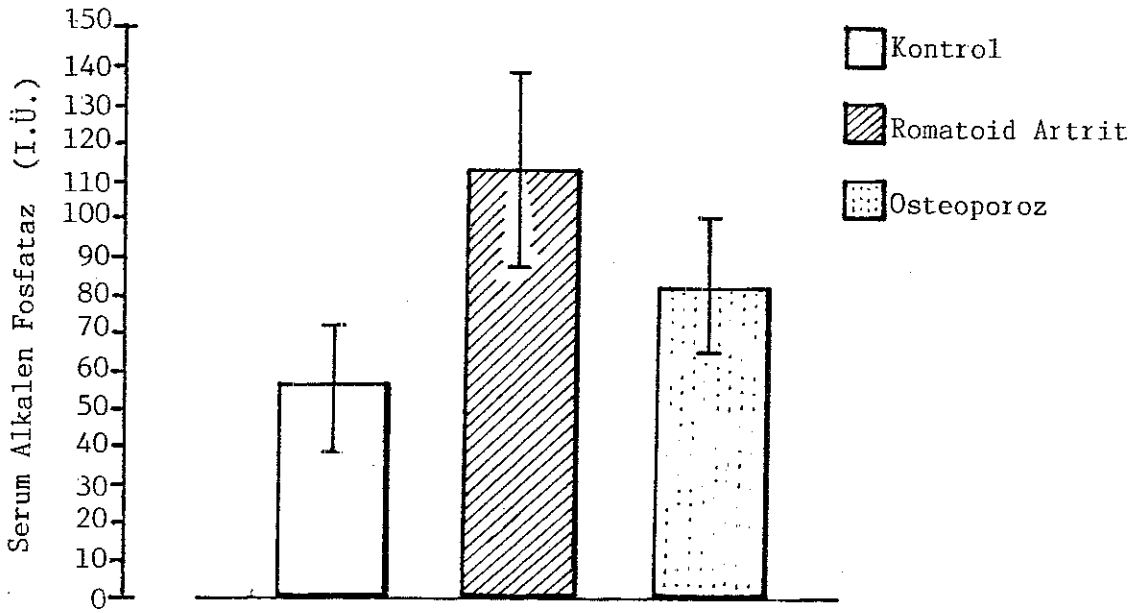
Romatoid artritli hastalarda ayrıca, serumda BUN, SGOT, SGPT ve kreatinin, sedimentasyon, idrar muayeneleri yapıldı.

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda ise, kanda sedimentasyon ve idrar muayeneleri yapıldı. Patoloji saptanmadı.

Kontrol deneklerinde, kemik metabolizmasını yansıtan parametreler haricinde sadece sedimentasyona bakıldı. Normal sınırlar içerisinde olanlar çalışma kapsamına alındı.

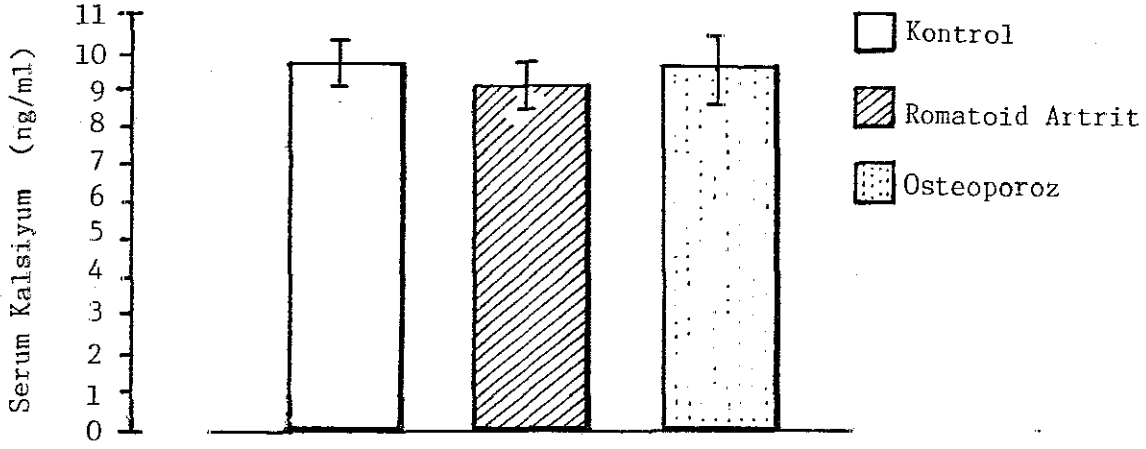
Bütün sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verildi.

Serum alkali fosfataz ortalama $\pm$ SD değerleri; kontrol deneklerinde 56.89 ± 15.38 I.Ü., Romatoid artritli hastalarda 115.82 ± 25.68 I.Ü., Osteoporozlu hastalarda 82.75 ± 18.46 I.Ü. olarak bulundu (Şekil 1).



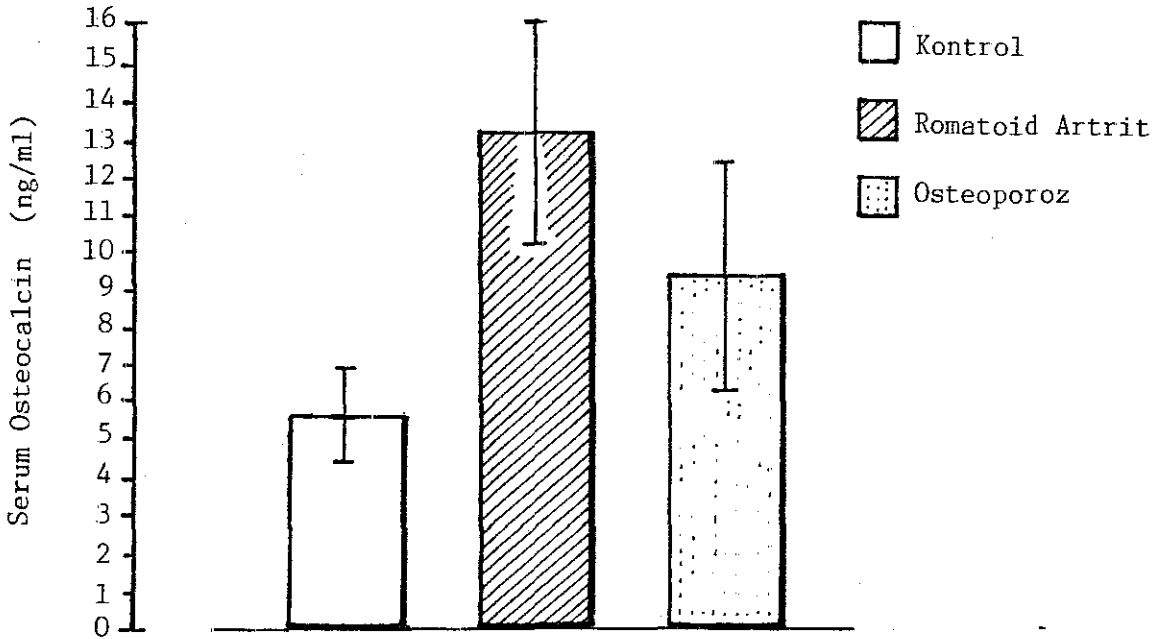
Şekil 1 : Kontrol ve hasta gruplarında serum alkali fosfataz (Ortalama $\pm$ SD) değerleri.

Serum kalsiyum ortalama $\pm$ SD değerleri; kontrol deneklerinde 9.58 ± 0.55 ng/ml, Romatoid artritli hastalarda 9.08 ± 0.56 ng/ml, osteoporozlu hastalarda 9.5 ± 0.87 ng/ml olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 2 : Kontrol ve hasta gruplarında serum kalsiyumu (Ortalama+SD) değerleri.

Serum osteocalcin ortalama+SD değerleri; kontrol deneklerinde 5.67 ± 1.2 ng/ml, Romatoid artritli hastalarda 13.05 ± 2.94 ng/ml, Osteoporozlu hastalarda 9.28 ± 3.1 ng/ml olarak bulundu. Bütün bu değerler şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3 : Kontrol ve hasta gruplarında serum osteocalcin (Ortalama+SD) değerleri.

Bu çalışmamızda, her grupta yaşla, serum alkale fosfataz, serum kalsiyum ve serum osteocalcin değerleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

Tüm gruplarda yaşla, serum alkale fosfataz miktarının arttığı gözlenmiştir ($P < 0.05$).

Yaşla, serum kalsiyum miktarı arasında, bizim çalışmamızda tüm gruplarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Serum osteocalcin miktarı ile yaş arasında, tüm gruplarda pozitif korelasyon bulunmuştur ($P < 0.05$).

Serum alkale fosfataz, kontrol deneklerine göre postmenopozal ve romatoid artritli hastalarda belirgin olarak artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$).

Serum osteocalcin miktarı da, çalışmamızda kontrol denekleriyle osteoporozlu ve romatoid artrit'li hastalar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($P < 0.05$).

Ayrıca serum alkale fosfataz, romatoid artritli ve osteoporozlu hastalarda karşılaştırılmış, her iki hastalıklı grupta da yüksek miktarlarda bulunmuş, anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Aynı şekilde serum osteocalcin miktarı, romatoid artritli ve osteoporozlu hastalarda karşılaştırılmış, her iki hastalık grubunda da yüksek bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

T A R T I Ş M A

Kemik kitlesi, erkek ve kadınlarda yaşla azalır. Bu azalış kadınlarda daha fazladır. Kadınlar osteoporoza daha yatkındırlar. Postmenopozal osteoporoz, etyolojisi ve mekanizması halen tam olarak bilinmediğinden, kemik kaybına yol açan anormalliklerin ortaya konması, bu hastalığın da daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Osteoporoz ve bununla ilişkili artmış fraktür insidansı, yaşlılıkta ve özellikle kadınlarda başlıca sağlık problemidir. İskelet kitesinin tayininde yeni metodların gelişmesi, fraktür riskinin belirtilmesinde daha iyi yöntemlere yol açmıştır (10,35,37).

Bununla birlikte, bu metodlar genel iskelet yapısında, uzun süreli değişikliklere yol açan kemik metabolizmasındaki spesifik değişikliklere hassas değildir. Bu anormallikleri belirlemek için yapılan çalışmaların çoğu, kemik biyopsilerinin kantitatif analizini kullanmışlardır. Bu metodları kullanan bazı araştırmacılar, yaşla kemik rezorbsiyonunda artış bulurken, diğerleri kemik oluşumunun azaldığını belirlemişlerdir (10,35,37,38). Fakat bu araştırmaların önemli farklılıkları vardır. Birçoğu postmortem nümuneler kullanmışlardır. Bu şekilde, kemik oluşumunun tetrasikline dayalı dinamik ölçümleri yerine, statik ölçüm yapmışlardır. Ayrıca, kemik rezorbsiyon hızları histomorfometri ile belirlenemez. Yalnız rezorbsiyon yüzeyleri ve osteoblastların sayısı gibi statik parametreler belirlenebilir. Son olarak, birçok çalışmada kemik biyopsi ölçümleri trabeküler kemikle sınırlandırılmıştır. Bu da iskelet kitlesinin sadece %20'sini temsil eder (37).

Serum alkalen fosfatazı ve üriner total hidroksipiro-
lin gibi kimyasal maddeler, kemik oluşumu ve rezorbsiyon hı-
zını belirlemek için rutin olarak kullanılmaktadır. Fakat
her ikisi de kemik dışındaki metabolizmada kuvvetle etkilen-
mektedir.

Yaşa bağlı kemik kaybının patogenezinin aydlatılması
için bu zıt görüşleri çözümlmek gereklidir. Kemik dayanık-
lılığının belirlenmesinde, hem kortikal, hem trabeküler ke-
mikler önemli olduğundan, bütün iskeletin kemik dönüşümünü
belirlemek zorunludur (9,11,37).

Romatoid artritli hastalarda, osteopeni ve kalsiyum
metabolizması bozukluğu vardır. Kemik kaybı, glukokortikoid-
lerle tedavi edilen hastalarda daha belirgin olmasına rağ-
men, sadece non-steroidal antiromatizmal ilaçlarla tedavi
edilen hastalarda da mevcuttur. Glukokortikoidlerin etkile-
mediği romatizmal artrit ile beraber görülen osteopeninin,
fonksiyonel bozukluğun derecesiyle mi veya hastalığın süre-
siyle mi ilgili olduğu belirlenememiştir. Yaş, seks, fizik-
sel aktivite, hormonal durum, hastalık aktivitesindeki de-
ğişiklikler, bu komplikasyonun gerçekci, kesin ve kantita-
tif olarak değerlendirilmesinde güçlük arzirmektedirler (11).

Kemik biyopsi nümunelerinin bu değerlendirme açısından
sınırlı uygulamaları vardır. Radyoloji ve nükleer tıp uygu-
lamaları hassas değildir. Tekrar tekrar uygulamaları sakın-
calıdır. Ayrıca bu teknikler, bazı kemiklerin incelenmesiyle
sınırlanmışlardır. Lokal artriküler destrüktive sürecin
katkısını belirlemek güçtür (21,35).

Yukarıda belirtildiği gibi, RIA ile ölçülmesinden do-
layı, metabolik kemik hastalıklarının göstergesi olarak, do-
laşımındaki osteocalcin üzerine büyük ilgi toplanmıştır (9,16,
37,38).

Osteocalcin Paget hastalığına, primer ve sekonder hiperparatiroidizme, metastatik neoplastik kemik hastalığına, hipoparatiroidizme ve osteoporoza uğramış hastalarda kemik dönüşümünün hassas bir göstergesidir.

Normal erkek ve kadınlarda serum osteocalcin konsantrasyonu yaş ilerledikçe artar. Premenopozal kadınlarda, serum osteocalcin'in yaşla az değişim gösterdiğini bulduk. Fakat menopozdan sonra osteocalcin miktarı artış göstermektedir. Menopozal osteoporetik kadınlarda, aynı yaştaki normal kadınlara göre osteocalcin düzeyi daha yüksekti. Epstein ve arkadaşları ile Price ve arkadaşları, postmenopozal osteoporotik kadınlarda serum osteocalcin'in yükseldiğini bulmuşlardır. Brown ve arkadaşları ile Gundberg ve arkadaşları, osteoporotik ve normal kadınlarda belirgin fark bulamamışlardır. Bu farklar, nümune hacminin büyüklüğüne veya karşılaştırılan gruplar arasında yaş uygunluğunun bulunmayışına bağlı olabilir (2,9,10,12).

Bazı araştırmacılar, serum alkalen fosfataz ve osteocalcin düzeyleri arasında ilişki bulmuşlardır. Epstein ve arkadaşları ile Delmas ve arkadaşları, normal kadınlarda alkalen fosfataz ve osteocalcin düzeyleri arasında belirgin uyum olduğunu bildirmişlerdir (2,9). Bununla birlikte Price ve arkadaşları normal kadınlarda böyle bir ilişki bulamamışlardır. Yine Gundberg ve arkadaşları, çeşitli metabolik kemik hastalıklı kişilerde böyle bir ilişki bulamamışlardır. Seiichi Yasumura ve arkadaşları, menopozdan sonra hem alkalen fosfatazın hem de osteocalcin'in belirgin olarak yükselmelerine rağmen uyumlu bir ilişki bulamamışlardır (11,37,38).

Biz de çalışmamızda, postmenopozal osteoporozda,

osteocalcin'in ve alkalen fosfatazın belirgin olarak yükselmesine rağmen böyle bir ilişki bulamadık. Korelasyon bulunmayışı, kısmen alkalen fosfataz düzeyinin osteoblastik aktivitenin kaba bir indeksi olmasına bağlı olabilir. Çünkü kemik dışı dokular bu enzimin serum düzeyine katkıda bulunurlar.

Meunier ve arkadaşları, primer osteoporozlu geniş bir hasta grubunda, vakaların %30'unda klasik tarifle trabeküler rezorbsiyon yüzeylerinin normale göre 2 S.D. üzerinde yüksek yapım hızlı osteoporoz, %20'sinde osteoblastik depresyonlu osteoporoz, %50'sinde ise kontrol grubu ile aynı kemik turnover hızı saptamışlardır.

Parfitt ve arkadaşları, primer osteoporozdaki histolojik heterogeniteyi dikkati çekmişler, Whyte ve arkadaşları ise, postmenopozal osteoporozu, aktif ve inaktif remodelling osteoporoz olarak iki gruba ayırmışlardır.

Görüldüğü gibi, osteoporozda kemik turnover'i normal ya da düşük olabilir. Bu heterojenitenin nedeni belli değildir, fakat hastalığın yaşı ve biyopsi alınan zaman ile ilişkilidir (9,11).

Kemik metabolizmasının spesifik göstergeleri olmadıkça histolojik profil tek bir yöntemle veya biyokimyasal ve klinik tetkik ile ortaya konamaz. Çünkü bunlar kemik dokusu için spesifik değildir. Kemik formasyonunu yansıtan alkalen fosfataz ise kemik turnoverindeki düşüş veya orta dereceli artışları gösterecek kadar hassas değildir (5,9,37).

Osteocalcin kemik dokusunun spesifik göstergesidir. Serum konsantrasyonu postmenopozal osteoporoz hızını belirler. Bizim çalışmamızda, postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum osteocalcin miktarı, kontrol deneklerine göre

anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kemik dönüşüm hızının artmasıyla, kemik kaybı arasında bir ilişkinin varlığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamız, osteoporotik kadınlarda yüksek osteocalcin düzeylerini göstererek bu gözlemleri doğrulamaktadır.

İncelenen romatoid artritli hastalarımızın serum osteocalcin miktarları kontrol deneklerine göre önemli ölçüde artmıştı. Alkalen fosfataz etkinliği de romatoid artritte önemli ölçüde artmıştı. Osteocalcin seviyeleri ile hastalık süresi ya da hastalık aktivitesi arasında karşılıklı bir ilişki yoktu. Biz romatoid artritte önemli ölçüde artmış bir osteocalcin seviyesi bulduk. Bu bulgu literatürde Gevers ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (11).

Romatoid artritli hastalarda, bu çalışmamızda bulunan alkalen fosfataz etkinliği başka araştırmacılarla uyum halindedir (5,11). Ancak burada, alkalen fosfataz yüksekliğine, romatoid artritli hastalarda çeşitli nedenlerle, karaciğer metabolizmasının etkisi de göz önüne alınmalıdır.

Orla ve Claus Christhansen ile arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada, osteopeni gelişme riskindeki hastaların tanımlanmasında plasma BGP düzeylerinin hassas bir gösterge olabileceğini vurgulamışlardır (21).

S O N U Ç

Genellikle hastaları malul bırakan ve özellikle yaşlılıkta hastalarda problemler yaratan osteoporoz, oldukça önemli bir halk sağlığı problemidir. Türk toplumunda, bu açıdan henüz yeterli çalışmalar mevcut değildir. Primer osteoporoz A.B.D.'de en azından 1.2 milyon fraktürün sebebidir. Bu kırıklardan 538.000'i vertebralarda, 227.000'i kalçada, 172.000'i ön kol distalinde ve 283.000'i de diğer ekstremitelerde olmaktadır. Melton ve Rigos'un henüz yayınlanmamış verilerine göre, 65 yaş üzerindeki kadınların 1/3'i vertebral fraktürlere maruz kalacaktır. Bu tür ciddi fraktürler %10-20 vakada fötaldir. Diğerlerinin yarısı ise evde uzun süreli, yardımlı bir yaşama mecbur kalırlar. Direk veya indirek, osteoporozun Amerika'ya yıllık maliyeti tahminen 6.1 milyon dolardır.

Yaşa bağlı kemik kaybının, artmış kemik rezorbsiyonu veya azalmış kemik oluşumu ya da her ikisinin de sonucu olup olmadığı belli olmadığı için, iskelet kitlesinin tayininde yeni metodların gelişmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu da fraktür riskinin belirtilmesinde daha iyi yöntemlere yol açmıştır.

Bununla birlikte, öne sürülen metodlar kemik metabolizmasındaki spesifik değişikliklere hassas değildir. Araştırmaların önemli farklılıkları vardır. Radyoloji ve nükleer tıp uygulamaları hassas değildir. Bu tip uygulamaları tekrar tekrar yapmak zordur. Ayrıca bu teknikler, bazı kemiklerin incelenmesiyle sınırlanmışlardır.

Romatoid artritli hastalarda yetmezlik osteopeni oluşturur. Yüksek fonksiyon bozukluğu, kemik mineral içeriğinin düşmesine yol açar. Disabilite, kemik dönüşümünü artırarak osteopeni oluşturur. Bu, rezorbsiyon oluşumundan daha fazladır. Bir takım değişiklikler, bu komplikasyonun gerçekci, kesin ve kantitatif olarak değerlendirilmesinde sorun yaratmaktadırlar.

Kemik Gla proteini adı da verilen osteocalcin, kemik metabolizması için spesifik olan ve muhtemelen kemik formasyonunu yansıtan yeni bir kimyasal göstergedir. RIA ile ölçülmesinden dolayı, kemik hastalıklarının göstergesi olarak, yukarıda belirtildiği gibi osteocalcin üzerine son günlerde araştırmacılar arasında büyük ilgi toplanmıştır.

Bu nedenle biz; yaşa bağlı kemik kaybı, kemik oluşumundaki azalmaya bağlı ise bu metodla belirlenebileceğini düşündük. Ayrıca romatoid artrit serum osteocalcin seviyeleri üzerindeki etkisini araştırdık.

Bu araştırmada, sağlıklı kişilerde, postmenopozal osteoporozlu ve romatoid artritli hastalarda, plasma BGP düzeylerinin, kemik dönüşümünün bir diğer göstergesi olan ve halen kliniklerde çok kullanılan alkalin fosfatazla arasındaki ilişkiyi inceledik.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışma ve araştırdığımız diğer çalışmaların ışığı altında; kemik turnover'inin geniş şekilde, postmenopozal osteoporoz ve romatoid artritli hastalarda arttığı ve serum osteocalcin'inin bu hastalıklarda, kemik metabolizmasına ilişkin yararlı bir madde olarak görülebileceği kanısındayız.

Ö Z E T

Serum osteocalcin, Akdeniz Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran, 17 romatoid artritli kadın, 25 postmenopozal osteoporozlu hasta ve lökomotor sisteme ait belirgin yakınımıları olmayan 19 kadın kontrol deneginde RIA metodu ile ölçüldü.

Ortalama serum osteocalcin seviyeleri, romatoid artritli ve postmenopozal osteoporozlu hastalarda, kontrol deneklerine göre önemli ölçüde daha yüksekti. Kemik oluşumu için daha az spesifik bir gösterge olan serum alkali fosfat miktarı da bu iki grupta artmıştı ve kontrol deneklerine göre pozitif bir karşılıklı ilişki vardı.

Bu veriler kemik dönüşümünün, romatoid artrit ve postmenopozal osteoporozda geniş ölçüde arttığını ve serum osteocalcin'inin bu hastalıklarda, kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için ek bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Beck, E.R., Hoffbraind, D.T.: Acute lung changes in romatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 1982, s.49,434.
2. Brown, J.P., Delmos, P.D., Malovol, L., Eduvard, C., Choppy, M.C., Meunier, P.J.: Serum bone Gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenoposal osteoporesis. The Lancet 1091-1093, 1984.
3. Boyle, A.J.W.W.: Clinical Rheumatology. Blackwell Scintific Publications. Oxford 1971, s.143-148.
4. Catherwood, B.D., Marcus, R., Madvig, P., Cheung, A.K.: Determinations of bone gamma-carboxyglutamic acid - containing protein in plesma of healthy aging subjects. Bone 6:9-13, 1985.
5. Charles, P., Poser, J.W., Mosekide, Jensen, F.T.: Estimation of bone turnover evalouted by Ca-kinetics. J.Clin.Invest. 76:2254-2258, 1985.
6. Currey, H.L.F.: Mason ve Currey'in Klinik Romatolojisi. Çeviren editörler: Akoğlu, T., Akoğlu, E., 4.baskı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1986, s.41-80.
7. Dahiliye Klinikleri, Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu. Güven Kitabevi, Ankara 1977, Sayı.2, s.205-217.
8. D'Ambrosia, R.D. MD.: Musculoskeletal Disorders. Lippincott Company, Philadelphia 1977, s.16,25,48.
9. Delmas, P.D.: Serum bone Gla protein (osteocalcin) - a new marker of osteoporosis: A. discussion on the diagnosis and treatment of osteoporosis. Hans Huber Publishers, 42-45, 1986.
10. Delmas, D.P., Stenner, D., Wahner, W.H., Mann, G.K., Riggs, L.B.: Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women. J.Clin.Invest. 71:1316-1321, 1983.
11. Gevers, G., Devos, P., Roo De, M., Dequeker, J.: Increased levels of osteocalcin (serum bone GLA-protein) in rheumatoid arthritis. Br.J.Rheumatology 25:260-262, 1986.

12. Gundberg, M.C., Lian, B.J., Gallop, M.P., Steinberg, J.J.:
Urinary gamma-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone
markers: Studies in osteoporosis and Paget's disease. J.Clin.
Endocrinol.Metab. 57:1221-1225, 1983.
13. Hall, M.F.: Bone mineral screening for osteoporosis. A.J.R.
(United States) 149(1):120-122, 1987.
14. Hettenkofer J.H.: Romatoloji Diagnostik-Klinik-Terapi. Çeviren
editör: Arman, M.İ. DR., Arkadaş Kitabevi, İstanbul 1986, s.55-74,
312-319.
15. Jutton, D.: Textbook of Radiology. 2nd. edition, Churchill-
Livingstone, london 1975, s.82-86.
16. Markowitz, E.M., Gundberg, M.C., Rosen, F.J.: The circadian
rhythm of serum osteocalcin concentrations: Effects of 1,25
Dihydroxy vitamin D administration. Calcif.Tissue Int. 40:179-183,
1987.
17. Martin, D.A., Stuart, C.: Osteoporosis, calcium and physical
activity. C.M.A.J., Vol.136:587-591, 1987.
18. Mc.Carty, J.D.: Arthritis and Allied Conditions. 9th Ed., Leo and
Fabriger, Philadelphia 1979, s.417-469.
19. Moskowitz, R.W.: Clinical Rheumatology. Lea and Fabriger,
Philadelphia 1975, s.78,79,183,200,224.
20. Onel, D. DR.: Romatizmal Hastalıklar. Atlas Ofset Matbaacılık,
İstanbul 1987, s.166-184.
21. Orla, S.A., Gotfredsen, A., Riis, J.B., Christiansen, C.: Are
disease duration and degree of functional impairment determinants
of bone loss in rheumatoid arthritis ? Ann.Rheum.Dis. 44:406-411,
1985.
22. Patricia, E., Richard, E., Grindelond, R., Christopher, E., Sara,
B.: Osteocalcin as an indicator of bone metabolism during space-
flight. The Physiologist 28:227-228, 1985.
23. Riggs, Lawrence, B., Melton, J.: Involutional osteophoresis. The
New England Journal of Medicine Vol.314, No.26, s.1677-1683, 1986.

24. Romberg, W.R., Werness, G.P., Riggs, L.B., Mann, G.K.: Inhibition of hydroxyapatite crystal growth by bone-specific and other calcium-binding proteins. *Biochemistry* 75:1176-1180, 1986.
25. Sanota, C. Arthur: Role of nutrition and exercise in osteoporosis: *The American Journal of Medicine*, 82:73-79, 1987.
26. Schoofsma, G., Berestrey von, E.C.H., Raymekers, J.A., Duursma, S.A.: Nutritional aspects of osteoporosis. *Wld.Rev.Nutr.Diet.* 49:121-159, 1987.
27. Scott, J.T.: *Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases*. 5th Ed. Churchill Livingstone, London 1978, s.8-10,41,261,303,304,342,344.
28. Silverberg, Shonni J., Lindsay, R.: Postmenoposal osteoporosis. *Med.Clin. of North Am. (United States)* 71(1):41-57, 1987.
29. Smith, R.: Osteoporosis: Cause and management. *British Medical Journal* 294:329-332, 1987.
30. Soesbergen, R.M., Lips, P., Van Der Ende, A., Von Der Korst, J.K.: Bone metabolism in rheumatoid arthritis compared with postmenoposal osteoporosis. *Am.Rheum.Dis.* 45:149-155, 1986.
31. Tanoka, H., Kuwado, M., Shiraki, M., Katayama, K.: An enzyme immunoassay for osteocalcin. *Journal of Immunological Methods*, 94:19-24, 1986.
32. *Textbook of Rheumatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985, s.879-950, 1657-1670.
33. Tuna, N. DR.: *Romatizmal Hastalıklar*. Ayyıldız Matbaası, Ankara 1982, s.49-142, 467-475.
34. Turek, L.S. MD.: *Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları*. Çeviren editör: Ege, R., Yayıncıoğlu Matbaası, Ankara 1980, Cilt I. s.370-373.
35. Weisman, H.M., Ruth, W., Caterwood, O.B., Manolagas, C.S., Deftos J.L.: Measures of bone loss in rheumatoid arthritis. *Arch.Intern. Med.* 146:701-704, 1986.
36. William, W.S. MD.: *Harrison, İç Hastalıklarında Temel Bilgiler*. Çeviri editörü: Menteş, N.K. DR., Menteş Matbaası 1979, Cilt.III, s.2511.

37. Yasumura, S., Alara, F.J., Gundberg, M.C., Yeh, J., Vasweni, N.A., Yuen, K., Lamonte, F.A., Ellis, J.K., Cohn, H.S.: Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre- and postmenoposal women and postmenoposal osteoporotic patients. J.C.End. and Met. 64(4):681-685, 1986.
38. Yoneda, M., Takotsuki, K., Oiso, Y., Takano, T., Kurokawa, M., Ota, A., Tomita, A., Ohna, T., Okano, K., Konazowa, T.: Clinical significance of serum bone Gla protein and urinary gamma-Gla as biochemical markers in primary hyperparathyroidism. Endocrinol. Japan 33(1):89-94, 1986.