

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KEMİK
METABOLİZMASI VE KLİNİK DEĞİŞKENLERLE
OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TÜLAY TERZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. BERNA TANDER

SAMSUN 2008

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman şükranla anacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ferhan CANTÜRK'e, Doç. Dr. Ömer KURU'ya, Doç. Dr. Ayhan BİLGİCİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Gamze ALAYLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Berna TANDER'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek DURMUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKYOL'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm yardımcı sağlık personelimize, her zaman desteğini ve sıcaklığını hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tülay TERZİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.HASTALAR VE METOD	39
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇLAR	61
7.KAYNAKLAR	63
8.KISALTMALAR	70
9.EKLER	72

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo I: MS hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo II: MS hasta grubu ve kontrol grubunun ekonomik durumunun karşılaştırılması	44
Tablo III: MS hasta grubu ve kontrol grubunun giyim tarzının karşılaştırılması	44
Tablo IV: MS hasta grubu ve kontrol grubunun gebelik sayısının karşılaştırılması	44
Tablo V: MS hasta grubu ve kontrol grubunun kemik döngüsü laboratuvar göstergelerinin karşılaştırılması	45
Tablo VI: MS hasta grubu ile kontrol grubu arasında DEXA ölçümlerinin karşılaştırılması	46
Tablo VII: Hastalık süresi ve EDSS ile FIM skorları arasındaki ilişki	47
Tablo VIII: MS hastalarının klinik demografik özellikleri ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişki	49

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

	sayfa no
Şekil 1: Tip 1 osteoporozun patogenezi	15
Şekil 2: Tip 2 osteoporozun patogenezi	16
Grafik 1: Hastalık süresi ile EDSS arasındaki ilişki	47
Grafik 2: 25- OH vit D3 ile PTH arasındaki ilişki	50

ÖZET

Amaç: Genç erişkinlerde özürlülüğe neden olan hastalıkların başında gelen multipl sklerozda (MS) kemik mineral yoğunluğu (KMY); immobilizasyon, steroid - immunsüpressan kullanımı ve sitokinler gibi birçok nedenden etkilenmektedir. MS'li hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı yetişkinlerden daha hızlı kemik kaybı olmaktadır. Biz çalışmamızda immobilizasyondan bağımsız olarak, hastalığın seyrinde ortaya çıkabilecek kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsü laboratuvar göstergelerindeki değişiklikleri göstermeyi amaçladık.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya üreme döneminde olan 52 kadın relapsing remitting MS (RRMS) hastası ve osteoporoz (OP) için bilinen bir risk faktörü ve yine üreme döneminde olan 41 kadın kontrol grubu olarak alındı. MS'li hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için genişletilmiş özürlülük skalası (EDSS) skoru ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FIM) kullanıldı. Hastaların dual energy X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemiyle lomber ve femur KMY ölçüldü. OP tanısı bu teknikle elde edilen değerlere göre konuldu. Kemik döngü hızını belirlemek amacıyla serum osteokalsin, serum 25 -OH vit D3, intakt paratroid hormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), total alkalin fosfataz (ALP) ve idrar pridinin (PRD) ile idrar deoksipridinin (DPD) düzeyi ölçüldü. Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS 13. 0 istatistik paket programına aktararak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 36.09 ± 7.42 yıl idi. Ortalama atak sayısı 3.51 ± 2.18 (min= 2, max= 9), ortalama EDSS skoru 2.24 ± 1.77 (min= 0, max= 5)'idi. 29 hasta (% 55.8) hastalık süresince en az bir kez pulse steroid kullanmıştı. Hastaların 22'si (% 44.8) immunmodülatör tedavi almaktaydı. Hastaların hiçbirisi hastalık süresince immunsüpressan tedavi, oral steroid ve son 3 ay içerisinde pulse steroid kullanmamıştı. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim süresi ve osteoporoz risk sorgulama skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda kontrol grubuna oranla 25-OH vit D3 ve osteokalsin düzeylerinin daha az, PTH, ALP, PYD ve DPD düzeylerinin ise daha yüksek olduğu görüldü. Hasta grubunda L 2 – 4 KMY, L 2 – 4 T skoru, L 2 – 4 Z skoru, Femur boyun ve trokanter KMY, Femur T skoru, Femur Z skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Hem pulse steroid hem de immunmodülatör tedavi kullanımı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ve KMY

ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Ortalama EDSS skoru ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu. Bununla birlikte ortalama EDSS skoru ile L 2 - 4 ve femurdan elde edilen tüm KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon vardı. FIM total ve motor skoru ile femurdan elde edilen KMY değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. Hastalık süresi arttıkça lomber ve femur boynundan elde edilen KMY değerlerinde azalma olduğu görüldü. Osteokalsin, pridinolin, deoksipiridinolin ve alkalen fosfataz düzeyleri ile L 2 - 4 ve femurdan elde edilen KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Bu çalışma hastalık süresi, atak sayısı ve fonksiyonel kapasitedeki azalmayı MS’de KMY’yi etkileyen ana faktörler olarak göstermekle birlikte, olgularımızın tümünün ambulatuvar olması fonksiyonel kapasitedeki azalma ile KMY arasındaki anlamlı ilişkinin kesin olarak yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Fonksiyonel kapasitelerindeki azalma dışında 25-OH Vit D3, PTH, immünolojik faktörler ve sitokinler (TNF- alfa, IL- 1, IL- 6, IL- 2 vb.) MS’de görülebilen KMY değişikliklerine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, Osteoporoz, Kemik mineral yoğunluğu, Kemik döngüsü biyokimyasal göstergesi

ABSTRACT

Aim: The bone mineral density in multiple sclerosis (MS); which leads the diseases causing disablement in young adults is affected by many reasons such as immobilization, taking steroids - immunosuppressants, cytokines. As a result of this; loss of bone is faster than their own age groups in the patients with MS. We aimed to show the changes as possible as independent from immobilization; in bone mineral density and bone circle laboratory indicators in our study.

Patients and method: A total 52 relapsing remitting MS (RRMS) female patient in reproductive period and 41 women reproductive period who had no known risk factor for osteoporosis are taken for our study. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional independence measurement (FIM) are used for assessing the functional situations of the patients with MS. With dual energy X- ray absorbsiyometri (DEXA) method the patients' lumbar and femur bone minerali density (BMD) are measured. The osteoporosis is diagnosed according to the results taken with that technique. To determine the speed of bone cycle serum osteocalcin, serum 25 - OH vit D3, intact PTH , calcium (Ca), phosporus (P), total alkalen phosphatase (ALP) and pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline (DPD) in urine levels are measured. At the end of the study the results are analysed by transferring to the statistics packet program SPSS 13.0.

Findings: The mean average of the patients' age was 36.09 ± 7.42 . The average of the attack numbers was 3.51 ± 2.18 (min=2, max=9), the average EDSS was 2.24 ± 1.77 (min=2, max=5). 29 patients (%55. 8) during the disease have used at least one time; pulse steroid. The 22 of the patients (%44,8) have been using immunomodilatory therapy. None of the patients have used immunosuppressant therapy, oral steroid or pulse steroid in the last 3 months. There were no meaning ful differences in the average age, height, kilogram, body mass index, period of training and the score of interrogating for osteoporosis risk between the patient and the control group($p>0,05$). It was seen that in the patient group 25-OH vit D3 and osteocalsin was lower, PTH, ALP, PYD and DPD was higher. In the patient group lumbar 2-4 BMD, lumbar 2-4 T-score, lumbar 2-4 Z-score, femur neck and trochantor BMD, T-score, Z-score were found considerably meaning ful lower than the contol group statistically ($p<0,05$). There was no statistically significant relationship between usage of pulse steroid and immunomodulatrly therapy; and the bone turnover markers and BMD results. There was no statistically significant

relationship between EDSS score and bone turnover markers. Nonetheless there were considerably meaning ful relations between average EDSS and BMD measurements achieved from L 2-4 and femur. There were statistically significant relationship between FIM total and motor score and BMD results achieved from neck of femur. As disease duration increased BMD results of lumbar vertebra and neck of femur decreased. There were no meaning ful statistical relation between osteocalcin, pyridinoline, deoxypyridinoline and alkalen phosphatase levels and the BMD measurements achieved from L 2-4 and femur.

Result: The duration of the disease and the decrease in functional capacity are the main factors that affect BMD in MS. Except the decrease in funtional capacity 25 OH Vit D3, PTH, immunologic factors and sitokins(TNF- alfa, IL- 1, IL- 6, IL- 2 vb.) can make a contribution in BMD changes that can be seen in MS.

Key words: Multiple sclerosis, osteoporosis, bone mineral density, biochemical results of bone cycle.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır (70). 2000 yılında yapılan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) toplantısında osteoporoz, kemik gücünde azalmaya bağlı olarak kırık riskinin arttığı iskelet bozukluğu olarak tarif edilmiştir. OP tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. En önemli komplikasyonu ise neden olduğu kırıklardır. Klinik olarak uzun dönem asemptomatik seyrettiği için, erken tanı ve ayırıcı tanı oldukça önemlidir. Primer ve sekonder olarak 2 ana gruba ayrılır. "Sekonder" terimi menopoza ve yaşlılık dışında saptanabilen sebepleri taşıyan tüm osteoporozlu hastalar için kullanılmaktadır (35). Kırık veya düşük kemik kütlesi için iyi tanımlanmış hastalığa bağımlı bir risk faktörü olduğunda sekonder OP tanısı konulmaktadır. Sistemik hastalıklar farklı nedenlerle kemik kalitesini bozarak OP ve ona bağlı komplikasyonların daha erken yaşlarda ve daha sık görülmesine yol açarlar.

Multiple skleroz (MS), etiyolojisi tam bilinmeyen ancak viral, genetik ve immünolojik faktörlerin etkisiyle oluştuğuna dair güçlü kanıtlar bulunan demiyelinizan, kronik, ilerleyici bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır (63). Relapsing-Remitting formu genç hasta grubunda daha fazla görülür ve ataklarla seyreder. Sık geçirilen ataklar, uzun dönemde nörolojik fonksiyon bozukluklarını artırabilir. Her hastayı farklı şiddetle etkilediği için kapsamlı bir değerlendirme yapılmasında, daha önce uygulanan tedavi programları hakkında da bilgi edinip multidisipliner yaklaşımda bulunulmasında yarar vardır. MS, kas yorgunluğu, kas güçsüzlüğü, spastisite, denge bozukluğu, yürüme bozukluğu ve immobilitateye yol açarak kişinin günlük aktivitelerini olumsuz etkiler. MS'nin, sekonder OP nedeni olduğunu gösteren çalışmalar vardır (13, 18, 24, 73). MS'li hastalar immobilitate, kortikosteroid kullanımı ve patogenezinde rol alan çeşitli sitokinler (TNF- alfa, IL- 1, IL- 6, IL- 2 vb.) nedeni ile OP için risk altındadırlar (24). Ayrıca MS'nin etiopatogenezinde suçlanan düşük vit D3 düzeyinin de MS'li hastalarda osteoporoza katkıda bulunduğu düşünülmektedir (56, 74). Vitamin D3 hem inflamatuvar olaylarda hem de kemik döngüsünde düzenleyici bir mediatör olarak etki yapmaktadır. Vitamin D3'nin endojen bir immün-modülatör olduğu ve inflamasyon sürecini hızlandırabileceği düşünülmektedir (82, 87). OP'un tanısı, tedavisi ve tedavisinin

izlenmesinde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri, biyokimyasal testler ve kemik biyopsisinden yararlanılmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı, MS'li olguların klinik durum ve almış oldukları tedaviler nedeniyle osteoporoz açısından sağlıklı kontrollere göre fark gösterip göstermediğinin osteokalsin, pridinolin, deoksipiridinolin gibi kemik metabolizmasından sorumlu bazı biyokimyasal parametreler, 25-OH vit D3 ve KMY ölçümleri ile belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİĞİN YAPISI

Kemik, kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Hayati organları korumak, kan hücrelerinin kaynağını oluşturan kemik iliğinin çatısını oluşturmak, vücut sıvılarında belli sınırlarda tutulması gereken iyonların kaynağı ve depo yeri olmak, normal postürün sağlanması ve bedensel hareketlerin oluşmasını sağlamak gibi önemli işlevleri vardır (42).

Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt, iç kısmına trabeküler veya spongiyöz kemik denilmektedir. Kortikal kemik, iskeletin % 80'ni oluşturur ve kemik iliğinin bulunduğu medüller kaviteyi çevreler. Kortikal ve trabeküler kemik aynı hücre ve matriks elemanlarını içerir. Ancak yapısal ve fonksiyonel farklılıklar vardır. Yapısal olarak kortikal kemiğin % 80-90'ı kalsifiye olurken, bu oran trabeküler kemikte % 15-25 arasındadır (62). Kortikal kemikte solid dokunun boşluklara oranı, trabeküler kemiğe kıyasla çok daha yüksektir. Fonksiyonel olarak kortikal kemik mekanik ve koruyucu görev yaparken, trabeküler kemik metabolik etki gösterir (2, 5,15, 44). Her kemik için trabeküler - kompakt kemik oranı farklıdır. Aksiyel iskelet sistemini oluşturan vertebralarda trabeküler, apendiküler iskelet sistemini oluşturan femur boynu, distal radius gibi uzun kemiklerde kompakt kemik yapısı baskındır (31, 42). Kortikal kemikte doku, osteon veya Haversiyan sistemleri şeklinde yapılır. Kortikal kemiğin temel yapısal birimi osteondur. Aralarında, osteositlerin bulunduğu konsantrik katmanlar içerir. Ortadaki katmanlarda ise, besin maddelerinin ulaşımını sağlayan kan damarları bulunur. Osteonlar birbirinden sement çizgileri ile ayrılır. Trabeküler kemikte alt birim, birbirinden sement çizgileri ile ayrılan trabeküla paketleridir. Yapısal birim kemik yüzeyinde ve henüz tamamlanmamışsa 'kemik multihücreli birimi' (Bone multicellular units=BMUs) ismini alır. Ancak BMU ve trabeküla paketleri, korteksin iç yüzeyinde de bulunabilir. Trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi, osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (31, 44).

Uzun kemiklerin her iki uç kısmına epifiz, orta kısmına diafiz, ikisi arasındaki geçiş bölgesine metafiz denir. Büyüme döneminde, epifiz ve metafiz bölgelerinin arasındaki büyüme plağında bulunan hücreler kıkırdak matriksinin artmasını ve kemiğin

boyuna büyümesini sağlar (2, 5, 42, 62). Kemikler eklem yüzeyleri dışında, kemik beslenmesinde önemli rol oynayan periost adında bir membranla kaplıdır. Kemiğin en iç kısmındaki kemik iliği boşluklarını endosteum adında bir membran döşer. Her iki membran kemik dokusunun büyümesi ve tamirinde rol alan hücreleri içermektedir (42, 62).

Kemik, organik ve inorganik yapılardan oluşur. Ağırlığının %70'ini minarellerin, %5-8'ini suyun, geri kalanını da organik ya da ekstrasellüler matriksin oluşturduğu bileşik yapıdadır. Kemiğin %30'unu oluşturan organik bölüm; kollajen, proteoglikanlar, glikoproteinler ve diğer proteinlerin oluşturduğu bir protein matriks (%98) ve kemik hücrelerinden (%2) (osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar, yüzey hücresi) meydana gelir. Protein matriksin %90'ı tip- 1 kollajenden, kalan %10'nu osteokalsin, osteopontin, osteonektin gibi proteinlerden oluşur. Kemiğin %70'ini oluşturan inorganik bölümün büyük çoğunluğunu ise hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum fosfat oluşturur (5, 42, 62).

2.2. KEMİK HÜCRELERİ

2.2.1. Osteoblastlar: Kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden (kök hücre=stem cell) üç aşamadan geçerek olgunlaşırlar. Prolifere olan fibroblastlara benzeyen preosteoblastlar, önce osteoblasta, daha sonra osteoblastların bir kısmı osteosit veya kemik yüzey hücresine dönüşür. Kalan osteoblast apoptozise uğrar. Osteoblastların temel işlevi Tip 1 kollajen başta olmak üzere kemik matriksinin tüm elemanlarının sentezi ve matriksin mineralizasyonudur. Ayrıca çeşitli büyüme faktörlerinin sentezi ile osteoklastların farklılaşmasında ve fonksiyonunda da önemli görevleri vardır. Osteoblastların birbirleriyle ve osteositlerle iletişimini sağlayan hücresel açıklıkları vardır. Bu açıklıklar çeşitli uyarıların algılanmasına yol açarak yeniden yapılanma döneminde hücrelerin koordineli çalışmasını sağlar (64). Osteoblast hücre membranı alkalen fosfatazdan (ALP) zengindir. Bu nedenle serum alkalen fosfatazı, osteoporoz tanı ve takibinde kemik formasyon indeksi olarak kullanılır. Osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörlerinin olduğu ama kalsitonin reseptörlerinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çekirdeklerinde vitamin D3 ve östrojen reseptörü de bulundurulur.

2.2.2. Osteositler: Osteoblastlardan köken alırlar. Kemik formasyonu sırasında, osteoblastların bir kısmı daha az sekresyon yapmaya başlar ve daha sonra rezorbsiyon

kavitesinin içinde gömülmeye başlarlar. Protein sentez aktivitesi belirgin azalır ve hücreler multipl protoplazmik uzantılar geliştirir. Bu uzantılar diğer osteositler ve yüzey osteoblastlarıyla bağlantılar oluşturarak iletişimi sağlar (42, 62). Osteositlerin fonksiyonunun ise mekanik uyarıları algılayarak kemik cevaplarını oluşturmak yönünde olduğu düşünülmektedir. Kemiğe binen fiziksel uyarının osteosit tarafından üretilen kimyasal haberciler yoluyla kemikte remodelinge neden olduğu ileri sürülmektedir.

2.2.3. Osteoklastlar: Hematopoetik sistemin mononükleer/fagositik hücreleri, (CFU-GM=granulocyte/macrophage-forming coloni units) kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak çok çekirdekli dev hücre olan osteoklastları oluşturur. Osteoklast gelişimi için, osteoklastların osteoblastik seri hücreleri ile hücre/hücre ve RANK/RANKL (osteoklast diferansiyon faktörü/NF-kappa B'in aktive edici reseptörü) aracılığı ile etkileşimi gereklidir. Osteoklastların temel görevi; kemik mineralini ve organik matriksi çözerek kemik yıkımını gerçekleştirmektir. Çok önemli işlevsel bir alan olan fırçamsı kenar ve organelsiz sitoplazmik bölge gibi özel yapısal nitelikler taşırlar. Kemik yıkımı fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir (62, 64). Yıkım sırasında fırçamsı kenardaki hidrojen pompası yardımıyla hidrojen iyonlarını ortama salarak kemik mineralinin eritilmesini sağlarlar. Bu asidik ortama lizozomal enzimlerin salınması ile kemik matriks parçalanır. Bu işlem sırasında osteoklastların kemik matrikse yapışması ise integrin denilen yüzey proteinleri tarafından sağlanır. İntegrinlerin yokluğunda osteoklast işlev göremez (80). Osteoklastlar, kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu Howship lakünası denilen boşluklarda bulunurlar. Sentezledikleri tartrata dirençli asit fosfataz osteoklastların karakteristik enzimatik belirtecidir (42).

2.2.4.Endosteal hücreler (yüzey hücreleri): Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünülmektedir. Osteositler ve kanalikülleri ile koruyucu bir tabaka oluştururlar. Son zamanlarda, osteoklastların aktivasyonunda da rol aldıkları gösterilmiştir. Paratiroid hormon (PTH) ve prostoglandin (PG) E2 reseptörleri vardır (42).

2.3. KEMİK MODELİNGİ VE REMODELİNGİ

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) halindedir. Fizyolojik koşullarda kemik yapım ve yıkım hızı arasında bir denge söz konusudur (64).

Modeling, büyüme sırasında kemiğin fonksiyonel amaçlı biçimlenmesinde ve kemik hücrelerinin organizasyonunda rol oynar. Büyük yüzeyler üzerinde meydana gelir, kemik dokuda subperiostal artışla sonuçlanır. Çocukluk döneminin bir özelliğidir. Yıkımın olduğu yerin dışında farklı anatomik bölgede gelişir.

Remodeling, iskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra oluşur. Hem kortikal hem de trabeküler kemikte mekanik açıdan yetersiz eski kemiğin yerini, güçlü yeni kemiğin almasıyla sonuçlanan ve hayat boyunca devam eden bir süreçtir. Kemikte şekil değişikliği ve büyümeye neden olmaz (64).

Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar: Aktivasyon, rezorbsiyon, formasyon (dönüş), mineralizasyon (yapım), dinlenme dönemidir (64).

Aktivasyon fazı; Osteositler, yüzey hücreleri ve preosteoblastları içerir. Yüzey hücreleri, şekil değiştirerek kemik yüzeyindeki protein tabakasını yıkan kollajenaz ve diğer enzimleri salgılar. Sağlıklı kişilerde her 10 dakikada bir aktivasyon oluşur. Preosteoblastlarda bulunan RANKL, osteoklast prekürsörlerindeki RANK reseptörüyle etkileşip yıkım sürecini başlatır.

Rezorbsiyon fazı; Osteoklastın kemik minarelini eritip organik matriksi hidrolize ettiği dönemdir. Bunun sonucu, trabeküler kemikte ve kortikal kemikte çukurlar oluşur. Osteolitik enzimlerin yanısıra ortamın asiditesinin devamlılığı için H⁺ iyonu salgılanır. Rezorbsiyon kavitesi belli bir derinliğe ulaştıktan sonra osteoklastlar buradan ayrılarak kemik boyunca yer değiştirirler (48).

Formasyon fazı; Osteoklastik yıkımdan sonra yıkım kavitelerinde monosit/makrofaj serisinden mononükleer hücreler gözlenir. Osteoblastların farklılaşp, osteoid (mineralize olmamış matriks) salgılayarak yeni temel yapısal ünite (BMU) oluşumunu başlattığı faz olup, mevcut osteoblast aktivitesi ve sayısına bağlıdır.

Mineralizasyon fazı; Matriks formasyonunun başlamasından birkaç gün sonra başlar. Bu fazda yeni oluşan osteoid mineralize olur.

Dinlenme dönemi; Kemik yapımı, yıkılan kemiğe eş miktarda kemik yapılarına ve yeni kemik yapısal ünitesi oluşana kadar devam eder. Yapım tamamlandığında, kemik yüzeyi yüzey hücrelerince kaplanır ve ikinci bir yeniden yapılanma siklusu başlayana kadar çok az hücresel aktivitenin gerçekleştiği dinlenme dönemi başlar.

Yeniden yapılanma siklusunun süresi, yaklaşık üç aydır (yıkım 3 gün, dönüş 14 gün, yapım yaklaşık 70 gün). Yeniden yapılanma oldukça karmaşık bir mekanizma

tarafından düzenlenir. Mekanik stres, sistemik hormonlar ve lokal büyüme faktörleri bu düzenlemede etkilidir (1). Kemiğin rezorpsiyon ve formasyonu her zaman bir eşleşme (coupling) şeklinde birbirini takip eder. Hiçbir zaman sadece biri söz konusu olamaz, böylece her bir siklus sonunda kemik kütlesinde farklılık olmaz.

2.3.1. Kemik formasyon ve rezorbsiyonunu etkileyen faktörler:

1. Kalsiyum seviyesini düzenleyenler: Parathormon (PTH), 1,25-(OH)₂ vit D3, Kalsitonin

2. Sistemik hormonlar: Glukokortikoidler, insülin, büyüme hormonu, seks hormonları, tiroid hormonları, dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF I-II)

3. Lokal faktörler: PG E2, kemik kökenli büyüme faktörü, TGF-beta, sitokinler (IL-1, IL-6), kemik ile ilgili proteinler (osteokalsin, osteonektin), kemik morfojenik proteinleri

Paratiroid Hormon (PTH): Paratiroid bezlerden salgılanan 84 amino asitli bir polipeptiddir. Serum kalsiyum düzeyinin düşmesi osteoblastların yüzeyindeki kalsiyum reseptörlerince algılanarak PTH'nın salgılanmasına yol açar. PTH, iskelet ve böbrekleri direkt, barsağı indirekt yolla etkileyerek serum kalsiyum düzeyini artırmakta, serum kalsiyum düzeyi de PTH seviyesini kontrol etmektedir. PTH osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlandığında, osteoklastlar aktive olur ve kemik rezorbsiyonu başlar. PTH'nın osteoblast üzerindeki etkisi doza bağlıdır. Yüksek konsantrasyonda formasyonu inhibe, düşük konsantrasyonda aktive ettiği bilinmektedir. Dolayısıyla PTH, kemik dokuda hem rezorpsiyonu hem de formasyonu uyaran hormon olarak görev yapmaktadır (44). Böbrek distal tübüllerinden kalsiyum (Ca) geri alınımını artırırken, fosfor (P) geri alınımını durdurur. Yine böbrekte, 1- α hidroksilazı aktive ederek 1,25-(OH)₂ vit D3 yapımını sağlar. Barsağa etkisi 1,25-(OH)₂ vit D3 üzerinden indirekt yolla Ca ve fosfor emilimini artırmak şeklindedir (22, 32, 33).

Kalsitonin: Tiroidin parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan 32 amino asitli polipeptiddir. Kalsitonin farmakolojik dozlarda osteoklastik kemik rezorbsiyonunun en güçlü inhibitörüdür. Direkt olarak osteoklastlara etki ederek kemik rezorbsiyonunu önler. Böbreklere etki ederek kalsiyum atılımını arttırır. Böylece plazma Ca düzeyini düşürür. Aşırı kemik yıkımına ikincil hiperkalsemi tedavisinde belirli bir süre etkilidir. Endojen kalsitonin salgısının, osteoklast aktivitesini doğrudan etkilediğine dair önemli

kanıt yoktur. Kalsitonin salınımını pek çok faktör etkiler. Bunlar arasında; Ca, gastrointestinal hormonlar (kolesistokinin, enteroglukagon, gastrin), beta adrenerjik ajanlar ve alkol bulunmaktadır. Beyin, gastrointestinal kanal, idrar kesesi, timus ve akciğerler gibi çeşitli ekstratiroidal organlarda da kalsitonin üretiminin olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D: Normal kalsiyum dengesi için gerekli steroid yapıda bir vitamindir. İnce barsak mukozasındaki dehidrogenazlar ile diyetdeki kolesterol, 7-dehidrokolesterole (provitamin D3) çevrilir. Dolaşıma girdikten sonra deriye ulaşan 7-dehidrokolesterolün C9-C10 arasındaki bağı ultraviyole ışınlarının etkisi ile kırılır ve bir dizi fotomerizasyon ile kolekalsiferol (vitamin D3) oluşur. Kolekalsiferol, vitamin D bağlayan proteine bağlanarak karaciğere taşınır, 25-hidroksilasyona uğrar ve 25-OH vitamin D3 (kalsidiol) oluşur. Bu bileşik böbrekte 1- α hidroksilasyona uğrayarak 1, 25-dihidroksi vitamin D3 veya 24-hidroksilasyona uğrayarak 24, 25-dihidroksi vitamin D3 oluşur. Vitamin D'nin en aktif metaboliti 1,25 dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol)'dir. Kalsitriol, intestinal reseptörlere bağlanarak Ca ve P'nin emilimini artırır. Pozitif bir Ca dengesi sağlar, PTH yapımını baskılar, böbrekte 1- α hidroksilaz aktivitesini baskılayarak kendi aktiflenmesini bloke eder (38, 60, 75).

Glukokortikoidler: Kemik metabolizması üzerinde konsantrasyona bağlı direkt ve indirekt etkileri vardır. Yüksek konsantrasyonları iskelet büyümesini bozar, kemik kütesini azaltır. Yüksek dozda uzun süre kullanıldığında, osteoblastik aktivite üzerine direkt inhibitör etki gösterir, kollajen sentezini azaltır. Ayrıca intestinal Ca emilimini azaltarak, hipokalsemiye cevap olarak artan PTH'nın etkisiyle osteoklastik aktivitenin artmasına neden olurlar (84). Kortikosteroidler, sekonder osteoporozun en önemli ve en yaygın nedenidir. Kortikal kemikten çok trabeküler kemik kaybına neden olurlar (49, 66).

Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF): GH'nin iskelet dokusunda formasyonu artırıcı etkisi vardır. Ayrıca gonadal steroidlerin sekresyonunu da potansiyalize eder. Periferik dokularda etkisini direkt yolla veya insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) üzerinden yapar (26). GH/ IGF-I sistemi ve IGF-II iskelet gelişmesinde, özellikle büyüme plağı düzeyinde ve encondral kemik gelişiminde çok önemlidir. IGF'lerin etkileri, kısmen çeşitli IGF bağlayıcı proteinlerle (IGF-BP) düzenlenir. IGF'lerin kemik yeniden yapımındaki tüm hücrelere (preosteoblast,

osteoblast, osteoklast) etkisi vardır. Osteoblast fonksiyonlarının gelişiminin her aşamasında etkilidir (26, 42). IGF-I'in interstisyel kollajenazı inhibe ederek kollajen yıkımını azalttığı ve matriksi koruduğu gösterilmiştir (42).

Tiroid hormonları: Hem kemik yıkımını hem de kemik yapımını uyarır. Kıkırdak gelişimi ve farklılaşması için şarttır. GH'a cevabı artırır. Hipertiroidide de kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir.

Seks hormonları: Estrojen, her iki cinsten de kemik gelişimini etkiler. Geç pubertede, kemik yıkımını inhibe ederek, kemik döngüsünü yavaşlatır. Androjenler ise ya doğrudan ya da kas kütesini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (65).

Lokal Faktörler: Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), osteoblast proliferasyonu ve kollajen sentezini artırır. Yapımı 1, 25 - dihidroksi vitamin D₃, PTH, seks steroidleri tarafından artırılmaktadır (42, 62).

Kemik morfogenik proteinleri (BMP), osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını artırır. TGF- β 'ye benzerlik gösterirler (59). Fibroblast büyüme faktörleri (FGF), FGF-I ve FGF-II olarak iki tipi vardır. Osteoblastlardan sekrete edilir (59). Kemik ve kıkırdak hücrelerinin gelişimini modüle ederler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılır. Bilinen en potent anjiyogenik faktörlerdir. Glukokortikoidler VEGF supresyonu yaparlar. FGF ve VEGF osteogenezde neovaskülarizasyonda rol alır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), osteoblast replikasyonunu artırır, osteoklast formasyonunu inhibe ederek etkilerini gösterirler (84).

IL-1, IL-6, IL-12 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler inflamatuvar kemik hastalıklarında ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kemik rezorbsiyonunu indüklerler (46). Özellikle TNF inflamasyon ve immünitinin yanı sıra apoptozisin de en önemli araçlarından birisidir. Osteoporozdan başka sepsis, romatoid artrit, diabet, kanser, multipl skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde rol oynar. Osteoblast apoptozisini artırır, kas gücünü azaltarak kemik formasyonu ile etkileşir. Prostaglandinler, immobilizasyon sonrası artmış kemik rezorbsiyonundan sorumlu tutulmaktadır. PG'lerin kemik rezorbsiyonunu artırıcı etkisi en güçlü E serisinde, kollajen sentez inhibisyonu ise F serisinde görülür (11, 69).

2.4. OSTEOPOROZ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu, kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize bir kas-iskelet hastalığıdır. 2000 yılının ilk Osteoporoz Konsensus Konferansı'nda ise kırık riskinin artışına predispozisyon oluşturan kemik gücü kaybı ile karakterize kas-iskelet sistemi bozukluğu denilmiştir. Kemik gücü, kemik yoğunluğu (miktarı) ve kemik kalitesinin bileşimini yansıtır (10, 15, 71).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan OP tanımına göre,

Normal: T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 standart sapmaya (SD) kadar olan KMY değeri ($T < -1$)

Osteopeni (düşük kemik kütlesi): T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 SD ile -2,5 SD arasında bulunan KMY değeri ($T: -1$ ile $-2,5$ arası)

Osteoporoz: T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2,5 SD'dan daha düşük bulunan KMY değeri ($T > -2,5$)

Ciddi Osteoporoz (yerleşmiş osteoporoz): T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2,5 SD'den daha düşük bulunan KMY değerleri ile bir veya daha fazla osteoporotik kırık varlığı ($T\text{skoru} > -2,5$)

T skor: Kemik kütlesinin genç yetişkin referans populasyonun ortalama kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

Z skor: Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

2.4.1. Osteoporoz için farklı sınıflandırma yöntemleri

Yaşa göre; Juvenil, erişkin, senil

Lokalizasyona göre; Genel, bölgesel

Tutulan kemik dokuya göre; Trabeküler, kortikal

Etiyolojiye göre; Primer, sekonder

Histolojik görünümüne göre; Hızlı döngülü (turnoverli), yavaş döngülü

2.4.2. Etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması

1- Primer osteoporoz

- a. İdiyopatik osteoporoz; juvenil, adult
- b. Postmenopozal osteoporoz (Tip 1)
- c. Senil osteoporoz (Tip 2)

2- Sekonder osteoporoz

a. Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezisi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, diabetes mellitus, Cushing hastalığı, akromegali, hiperprolaktinemi

b. Malign nedenler: Multipl miyelom, lösemi, lenfoma, sistemik mastositozis, amiloidoz, sarkoidoz, talasemi

c. İlaçlar: Heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, steroidler, kemoterapi ilaçları

d. Kollajen sentez bozuklukları: Osteogenesis imperfecta, Marfan sendromu, Ehler-Darlos Sendromu, homosistinüri

e. Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer biliyer siroz, hemokromatozis, subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon

f. Beslenme: Diyetle Ca azlığı, artmış protein tüketimi

g. İmmobilizasyon

h. Romatolojik nedenler: Romatoid artrit, Ankilozan spondilit vb.

i. Diğer: Alkolizm, skorbüt, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sigara, Multipl skleroz

2.5. OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

Osteoporozun patogenezinde bir tek faktörden söz etmek mümkün değildir. Osteoporozun patofizyolojisi çok heterojendir. Değişik etkenler, farklı lokal faktörleri harekete geçirerek aynı sonuca, yani kemik kaybına ve kemik yapının integre çalışan sistemlerinin bozulmasına yol açmaktadır (82).

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir. Bunlar:

1. Doruk kemik kütlesi
2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı
3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

Osteoporoz yeni kemik yapımında duraklama ya da kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar. Kırık riskini belirleyen faktörlerin en önemlisi kemik kütlesidir. Kemik kütlesinin düşük olması; ya doruk kemik kütlesinin düşüklüğüne ya da kemik kaybının fazla olmasına bağlıdır.

2.5.1. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler

1. Genetik yatkınlık
2. Olumlu aile öyküsü
3. Irksal farklılıklar
4. Mekanik yüklenme (egzersiz)
5. Beslenme (kalsiyum, protein)
6. Hormonal faktörler
7. Çevresel faktörler

Osteoporozu önlemenin en iyi yolu ulaşılabilen en yüksek kemik kütlesine sahip olmaktır. Doruk kemik kütlesinin belirlenmesinde temel etken genetik yatkınlıktır. Etkili olduğu düşünülen genler arasında; vit D reseptörü, kollajen tip 1 alfa 1, estrogen reseptörü alfa, TGF - beta, apolipoprotein E, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF - 1), IGF -1 bağlayıcı protein genleri ve LDL reseptörü ile ilişkili protein 5 (CLRP - 5) geni sayılabilir (3, 17). Ayrıca yeterli protein ve kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, normal pubertal gelişim ve sağlık durumu da doruk kemik kütlesinin belirleyicileridir (17). Doruk kemik kütlesine kadın ve erkekler 18-35 yaş arasında ulaşır. Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra, hem kadınlar hem de erkekler her yıl kemik kütlesinin % 0,25-1'ini kaybeder. Perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde kadınların kemik kayıp hızı % 2 – 5 / yıl'dır. Kadınlar, menopozdan sonra her 10 yılda kemik mineral yoğunluğunun % 15'ini, erkekler ise tüm yaşamları boyunca kemik mineral yoğunluğunun % 20-30'unu yitirirler. Kemik mineral yoğunluğunun her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar. Doruk kemik kütlesine erişmede puberte ve genç erişkinlik döneminde yeterli Ca alınması yanında özellikle kemik büyümesinin hızlı olduğu dönemde yapılan fizik aktivite ve egzersizin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (57, 80).

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler saptanabilir, böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenir.

2.5.2. Osteoporozda Risk Faktörleri

1. Yapısal ve genetik faktörler

Yaşlanma
Kadın cinsiyet
Beyaz ırk
Düşük kemik kütlesi
Maternal geçmiş
Erken menopoz
Narin vücut yapısı
Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)

2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme

İnaktif ve sedanter yaşam tarzı
Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet
Aşırı kahve tüketimi
Aşırı tuz, protein alımı
Alkol ve sigara kullanımı

3. Tıbbi koşullar

İlaç kullanımı (kortikosteroid, tiroid ekstreleri, antikonvülzan, heparin, kemoteropatikler)
Cerrahi menopoz
Malabsorpsiyona neden olacak gastrointestinal sorunları
Kronik böbrek yetmezliği
Hiperparatiroidizm, tirotoksikoz vb. hastalıklar

4. Düşme için risk faktörleri

a. Kişiyeye özel

Genel; azalmış postural kontrol, anormal yürüyüş paterni, güçsüzlük, görme bozukluğu, azalmış reaksiyon zamanı

Özel; Artrit, serebrovasküler hastalık, senkop, epilepsi, katarakt, parkinson, menier hastalığı, vertebrobaziler yetmezlik, ilaçlar alkol vb.

b. Çevresel

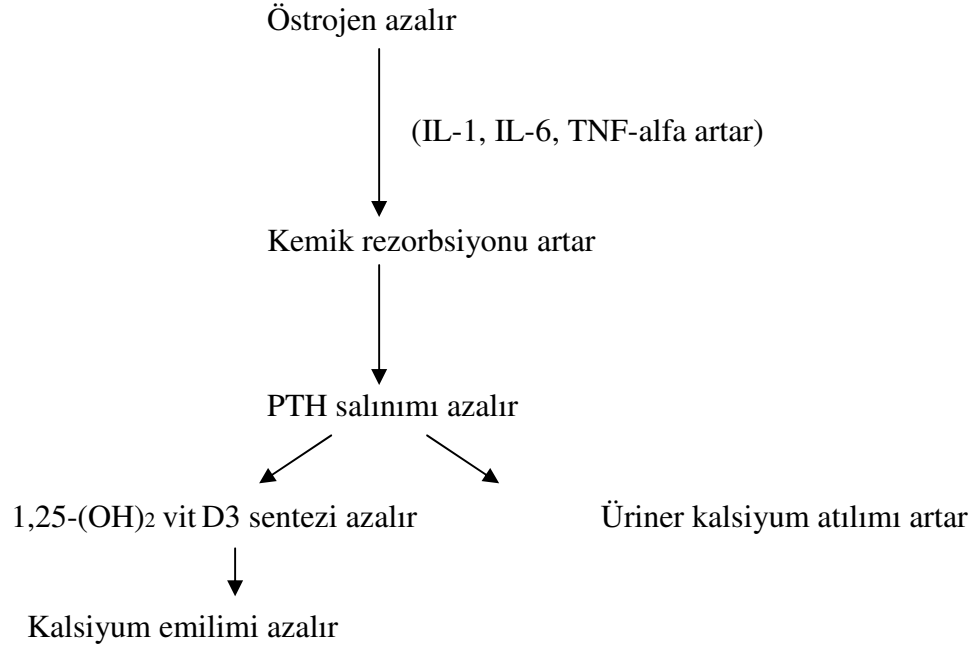
Kaygan yüzey, kötü hava, yetersiz aydınlatma, alışılmamış merdiven ve döşemeler.

Bu risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak da incelenebilir (55). Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında; cinsiyet, yaş, genetik faktörler, vücut şekli, ırk, erişkin dönemde kırık hikayesi ve genel sağlık durumunun bozukluğu sayılabilir. Değiştirilebilen risk faktörleri ise beslenme, yaşam tarzı, egzersiz ve hormon düzeyleridir.

2.6. PRİMER OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

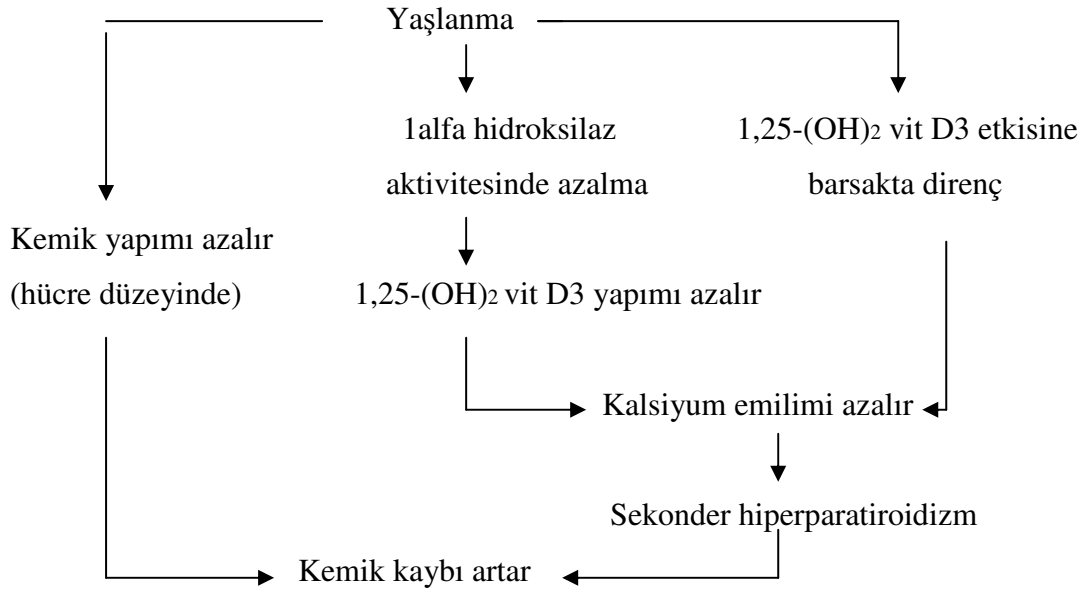
Primer osteoporozun en önemli formları Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz olup, bunlara involüsyonel osteoporoz da denilmektedir. Postmenopozal osteoporoz olarak başlayan kemik kaybına, yaştan ilerlemesi ile birlikte, senil osteoporoz da (Tip 2) eklenmektedir.

2.6.1. Tip 1 (postmenopozal osteoporoz): Erişkinlerde kemik kaybına yol açan en önemli faktör, gonadların işlev kaybıdır. Seks steroidleri, özellikle de östrojen kemikte yeniden yapılanma siklus sıklığını ve her siklustaki yapım-yıkım arasındaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Tip 1 OP erkeklerde androjen kaybı, kadınlarda menopoza sonucunda oluşan östrojen kaybı ile ilişkilidir. K/E= 6/2 şeklindedir. Karakteristik özelliği rezorbsiyon artışı ile kemik turnoverindeki artış ve hızlı kemik kaybının oluşumudur. Daha çok vertebra, kosta, pelvis, uzun kemik uçlarındaki trabeküler kemikler etkilenir (32, 70). Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde, ancak %20 kadında osteoporoz gelişir. Bu nedenle, osteoporozu bireysel yatkınlığı arttıran başka koşulların (aşırı sitokin yapımı, PTH'a aşırı duyarlılık, menopoza başında düşük kemik kütlesi, seks steroid yetersizliğinin daha belirgin olması, kemik yapım yetersizliği vb.) varlığı gereklidir. Postmenopozal osteoporozda kemiğin PTH'ya duyarlılığı artmıştır. Normal PTH düzeylerinde bile östrojen azalmasına bağlı olarak kemik yıkımı artar. Yıkılan kemikten ayrılan Ca kandaki PTH düzeyini baskılar. Bu da serum P'nın artması, 1.25-OH vit D3 azalması, bağırsaktan Ca emiliminin azalması, böbrek kalsiyum geri emiliminin azalmasına ve sonuçta kemik dengesinde bozulmaya yol açar.



Şekil 1: Tip 1 osteoporozun patogenezi (25)

2.6.2. Tip 2 (senil osteoporoz): Kemik yapımı 40 yaştan sonra yıkıma oranla daha azdır. Bu dengesizlik, yaş arttıkça giderek artar. Ayrıca yaş arttıkça barsakta 1,25-(OH)₂ vit D₃ 'nin etkisine direnç ve vit D reseptörlerinde sayıca azalma olur. Sonuçta, kalsiyum emilim yetersizliğinin gelişmesi sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Artan PTH, doku yüzeyinde yeniden yapılanma ünite sayısını arttırarak kemik döngüsünü arttırır. Yapım da azalmış olduğu için (osteoblast fonksiyon azalması), artan kemik döngüsü kemik kaybına yol açar. Senil osteoporozun kadın ve erkekte görülme sıklığı birbirine yakındır (K/E=2/1). Hem kortikal hem trabeküler kemiği etkiler. Genellikle 70 yaşından sonra görülür. Femur boynu, proksimal femur, pelvis kırıkları siktir. Multipl vertebra kırıkları olabilir (6, 32)



Şekil 2: Tip 2 osteoporozun patogenezi (25)

2.7. SEKONDER OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

Osteoporotik premenopozal kadın ve erkek bireylerde sekonder osteoporoz nedenleri daha sıktır. Osteoporotik erkeklerde osteoporoz sıklığı % 64 olup, nedenler arasında % 20 ile hipogonadizm önemli bir yer tutar. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda da % 20 oranında menopoz dışında sekonder osteoporoz nedeni vardır. Glukokortikoid osteoporozu sekonder osteoporoz nedenleri arasında en sık görülenidir (50, 88).

2.7.1. Glukokortikoid Osteoporozu (GKO): Glukokortikoid tedavi başladıktan sonra genellikle ilk 2- 6 ay içinde hızlı kemik kaybı gözlenir. Glukokortikoidler diffüz kemik kaybına yol açar, kortikal kemiğe oranla trabeküler kayıp daha belirgindir. Bazı çalışmalarda, birinci yıl sonunda trabeküler kemik kayıp oranı % 20-30'dur. Bireylerin %40-60'ında kemik yoğunluğu azalmıştır, % 16-67'sinde patolojik kırık gözlenir (11, 66, 83). En sık kosta ve vertebra kırığına rastlanır. Ancak kalça kırık riski de en az 2 kat yükselmiştir.

Kırık riski tedavi dozu yüksek, yarılanma ömrü uzun glukokortikoid kullanılmasına paralel olarak artar. 3 aydan daha uzun süre 7,5 mg/gün ve üzerinde prednisolon uygulaması belirgin kemik kaybı ve kırık riski oluşturur (83). 15 yaşın

altındaki ve 50 yaşın üstündeki bireyler, postmenopozal kadınlar ve zayıf bireyler GKO'su açısından yüksek risk grubunu oluşturur. Mekanizma çok açık olmasa da GKO'ya yatkınlık açısından önemli bireysel farklılıklar vardır.

Glukokortikoid, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini azaltarak ve idrarla kalsiyum kaybını arttırarak serum PTH düzeyinde orta derecede artışa yol açar. Ancak artış primer hiperparatiroidideki düzeye ulaşmaz. Bu nedenle GKO'u yalnızca PTH artışı ile açıklanamaz. GKO gelişiminde temel mekanizma osteoblast baskılanması, osteoklast aktivasyonudur (84). Osteoblast sayı ve aktivitesindeki azalma osteoblastogenezisin azalması yanında, olgun osteoblast ve osteosit apoptozundaki artmaya bağlıdır. Ayrıca glukokortikoidler kemik yapımını uyaran IGF-I ve IGF-BP-5'i (IGF- bağlayıcı protein -5) üzerine inhibitör etki yaparak da kemik yapımını azaltırlar. Glukokortikoidler osteoklastogenezisi uyaran RANKL ve CSF-I 'in ekspresyonunu arttırıp, OPG (osteoproteogerin) üretimini azaltarak ve kemik yıkımında çok önemli metaloproteinaz olan kollajenaz-3 ekspresyonunu arttırarak kemik yıkımına katkıda bulunurlar (84).

2.7.2. Hipertiroidizm: Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiğin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir (23). Hipertiroidi de kemik döngüsü hızlanmıştır, yeniden yapılanma ünite sayısı ve aktivasyonunun arttığı bilinmektedir. Tiroid hormonları muhtemelen sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile osteoklastların aktivitesini arttırarak yıkım-yapım yüzey oranını arttırır. Osteoblastik aktivite, mineralizasyon ve yapım hızlanır. Ancak yıkım yapımdan daha fazla arttığı için her bir yeniden yapılanma ünitesinde kemik dengesi negatiftir. Doza bağlı olarak kemik rezorbsiyonunu stimüle ederler. Artan kemik dönüşüm hızı ile hafif hiperkalsemi ve PTH'da baskılanma olur. Bağırsaktan Ca ve P emilimi azalırken, idrarla Ca atılımı artar, P'nin atılımı azalır. Hem düşük PTH seviyesi hem de yüksek serum fosfat seviyesi renal 1α hidroksilaz aktivitesinde azalmaya yol açarak $1,25 (OH)_2 D_3$ seviyesini azaltır. Mineralizasyon normaldir (83, 41, 47). Tirotoksikozda kortikal kemik trabeküler kemikten daha fazla etkilenmektedir (47).

2.7.3. Diabetes mellitus (DM): İnsüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1 DM)'un preklinik döneminde, yani otoimmün aktif inflamatuvar olay sırasında, aktive olan T hücreleri tarafından fazla miktarda yapılan sitokinlerin kemik metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. Tip 1 DM'de kemik mineral kaybı genellikle osteopeni

düzeyinde olup ilk 5 yıl içinde yavaş yavaş gelişir. Diabetik osteopeninin patogenezinde katkıda bulunan faktörler insülinopeni, hiperglisemi ve mikroanjiopatik değişiklikler, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, vitamin D metabolizma değişiklikleri ve osteoblast işlevlerindeki azalma olarak sıralanabilir. Tip 1 DM’de insülin eksikliği kollajen sentezini ve kemik yapımını azaltır, yıkımını artırır.

İnsüline bağımlı olmayan DM (Tip II DM)’da osteopeni daha az görülür. Hatta çalışma sonuçları olguların kemik mineral yoğunluklarının normal veya artmış olduğu yönündedir. Çünkü bu kişilerin çoğu şişmandır. Şişmanlık olasılıkla yağ dokusundaki testosteronun östrodiol, androstenodionun da östrona dönüşümünü hızlandırarak ve biyomekanik etkilerle osteoporoza karşı korumaktadır. Ayrıca Tip 2 DM ‘de insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin, kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi vardır. Hiperinsülinizmin varlığında seks hormonlarını bağlayıcı globulin (SHBG) sentezi azalır. Sonuçta, serbest östradiol ve testosteronun yükselmesi, her iki cinsten de kemik kaybını azaltan bir faktördür.

2.7.4. Hiperparatiroidizm: Primer ve sekonder olabilir. Primer hiperparatiroidi (PHP), 50-60 yaşlarında ve kadınlarda daha sıktır. PTH kemik döngüsünü hızlandırır, yapıma oranla yıkım daha çok artar ve sonuçta kemik kaybı gelişir. PHP’de hiperkalseminin nedeni kemik yıkımı sırasında kalsiyumun açığa çıkması ve PTH etkisi ile kalsiyumun böbreklerden geri emiliminin artmasıdır. Etiyoloji; olguların %80’inde adenom, %15-20’sinde hiperplazi, %1’inden azında ise karsinomdur. Adenomlu olgularda patofizyolojiden, PTH salgı kontrolünde ekstrasellüler kalsiyumun normal geri bildirim etkisinin yitirilmesi sorumludur. Kortikal kemik kaybı trabekülere göre daha belirgindir. Serum Ca, PTH, osteokalsin seviyesi artar, P seviyesi azalır. Serum alkalen fosfataz düzeyi ve üriner Ca atılımı yüksektir (42, 70).

Sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazide görülür. Paratiroid bezi reversibl olarak büyür. Kronik böbrek yetmezliğinde 1,25 (OH)₂ vit D3 yapımı azalır, P retansiyonu ve hipokalsemi olur. Bu duruma sekonder gelişen PTH’daki artışa bağlı olarak osteoklastik aktivite artar, kemik mineral yoğunluğu azalır (70, 42).

2.7.5. Hipogonadizm: Kadınlarda, doğal-cerrahi menopoza sonrası veya amenore ile ya da ovulatuvar bozukluk ile ilişkili olan östrojen eksikliği kemik kütlelerinde önemli kayba neden olur (23). Östrojen eksikliğinde, kemiğin PTH’ya duyarlılığı artar, kemik

formasyon hızında azalma, osteoklastik kemik rezorbsiyonunda artma olur. Erkek osteoporozunun çoğu sekonder osteoporozdur. Sekonder nedenler arasında da hipogonadizm ilk sıradadır. Erkeklerde androjen; puberte döneminde, doruk kemik kütlelerinin gelişiminde erişkinde kemik kütlelerinin korunmasında önemlidir. Primer ve sekonder testiküler yetmezlikte gelişen androjen eksikliği nedeni ile kemik döngüsü hızlanır, kemik mineral yoğunluğu azalır.

2.7.6. Romatizmal hastalıklar ve bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artirit (RA), Ankilozan spondilit (AS), Sistemik lupus eritematozus (SLE), Polimiyaljiya romatika (PMR) gibi romatolojik hastalıklarda düşük kemik kütlesi ve fraktür riskinde artış gösterilmiştir. Bu hastalıklarda fonksiyonel disabilite artışı, hastalık aktivitesi, artan proinflatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-alfa vb.), vitamin D düşüklüğü, lokal-jeneralize immobilitate, kullanılan ilaçlar, artmış kemik rezorbsiyonu ve azalmış kemik döngüsü osteoporoz gelişimine katkıda bulunur (42, 70). Osteoporoz, hasta yaşının ve hastalık süresinin artmasıyla artar.

2.7.7. Gastrointestinal hastalıklar: Çöliak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, jejuno-ileal bypass'lar, pankreas yetersizliği, gastrektomi, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve uzun süreli parenteral beslenme gibi Ca ve D vitamini emilim yetersizliğine neden olan tüm hastalıklarda belirgin veya çok hafif osteomalaziden osteoporoza kadar değişik derecelerde kemik kaybı görülebilir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler de osteoporoza katkıda bulunabilir (70, 88).

2.7.8. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: Kemik kütlelerini korumada, ağırlıktan çok kasın kasılma işlevi önemli olduğu için parazi, inme, kuadripleji, parapleji, kırık veya cerrahi girişimden sonra uzun süreli yatakta kalması zorunlu olan hastaların hepsi, osteoporoz açısından yüksek risk grubunu oluşturur (14, 20). Yapılan çalışmalar immobilizasyonun kemik yapımını azaltıp, yıkımını arttırarak hızlı ve diffüz şekilde kemik kaybına neden olduğu yönündedir (14).

2.7.9. Malign hastalıklar: Kemik harabiyeti, malign hücrelerden IL-6, IL-1, TNF- alfa gibi osteoklast aktive eden faktörlerin salgılanmasıyla gelişir. Lenfoblastik lösemi yaygın osteoporoz ve vertebra kırıklarına, meme kanseri özellikle vertebra, kaburgalar ve pelviste metastaz yaparak kırıklara neden olur (55, 70). Bunlarda da neden osteoklastik aktivite artışıdır.

2.7.10. İlaç kullanımı:

Heparin; yeniden yapılanma birimlerinde eşleşme bozulması, yani kemik yıkımında artma yapısında azalma yönünde etkisini gösterir. Renal 1,25 (OH)₂ vitamin D3 oluşumunu azaltır, PTH ile ilişkili kemik yıkımı ve kollajenaz aktivitesi artırır. Osteoporoz gelişim sıklığı kullanılan heparin dozu ve süresiyle ilgilidir. Spontan kemik kırıkları, 4 aydan uzun süre günde 15.000 IU'den fazla heparin kullananlarda gelişmektedir (55).

Warfarin; gama karboksilasyonu bozarak osteokalsin sentezini azaltır ve kemik kaybına neden olur. Tedavide K vitamini ile birlikte kullanımı önerilir (55).

Antikonvülzan ilaçlar (Difenilhidantoin, karbamezapin ve fenobarbital vb.); karaciğerde D vitamini yıkımını artırarak osteomalazi ile birlikte daha çok kortikal kemik kaybını hızlandırırlar. Ayrıca sekonder hiperparatiroidi ve hipoöstrojenemiye de yol açarlar (37).

Lityum; hiperparatiroidi, hiperkalsemi ve osteomalaziye yol açar (37).

L-Tiroksin ile PTH sentezi azalır ve 1,25 dihidroksi vitamin D3 yapımı azalır (38).

Metotreksat; uzun süreli ve yüksek dozda kullanılırsa osteoblastik aktivitede azalma ve kemik yıkımında artış yapar (38).

Antiasidler; barsaktan fosfat emilimini azaltır, kemik yıkımını artırır ve osteomalaziye neden olur. Özellikle aliminyum içeren antiasidlerde bu etki daha belirgindir (38).

2.8. OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR

Osteoporozda klinik belirtiler ve komplikasyonların gelişiminden uzun süre önce sessiz dönem izlenir, bu dönem ‘‘asemptomatik dansitometrik osteoporoz’’ olarak adlandırılır. Ancak tesadüfen ya da taramalar sırasında dansitometrik incelemeler yapılırsa bu asemptomatik dönem saptanabilir. Kısa bir süre öncesine kadar ilk semptomun kırık olduğu varsayılmaktaydı. Ancak günümüzde uzun süre ayakta durmakla ortaya çıkan bel ve sırt ağrısı ya da gece görülen ayak ve bacak krampları da ilk bulgu olarak kabul görmektedir. Kırık oluşmadığı sürece tamamen asemptomatiktir. En sık karşılaşılan osteoporotik fraktürler vertebra, el bileği ve kalça fraktürleridir.

Bunların içinde de en sık görüleni vertebra kırıkları olup bunlara bağlı vertebral deformiteler morbiditeyi arttırmaktadır (7).

Osteoporozda en sık görülen ikinci semptom sırt ağrısıdır. Daha sonra boy kısalması, spinal deformiteler, periodontal hastalıkların varlığı ve sonuçta depresyonla karşımıza gelebilirler (7). Ağrı sıklıkla hareketle ve ağırlık kaldırmakla belirginleşen künt karakterdedir. Kemiklerin palpasyon ve perküsyonu ağrılı olabilir. Ağrı genellikle postür bozukluğu, ligamanlarda gerilme veya kronik vertebra kırıkları nedeniyle ortaya çıkar. Akut vertebra kırıklarında ise ani ve daha şiddetli ağrı yanında paravertebral kas spazmı mevcuttur. Ağrı öksürük, ıkınma gibi durumlarda artar, en fazla 6 haftada kronikleşir. Kırıklar en sık olarak T₁₂ veya L₁'de lokalize olmaktadır. Kompresyon kırıkları boy kısalmasına neden olur ve multipl kırıklı olgularda alt kostaların kristalara yaklaşması ile torako-abdominal deformiteler intratorakal ve intraabdominal organlarda fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, konstipasyon, meteorizm ve nadir olarak sinir kökü basıları ortaya çıkar. Ağrıya sekonder gelişen psikolojik ve sosyoekonomik problemler kişinin yaşam kalitesini bozar. Bütün bunlara uyku bozuklukları, iştahsızlık, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi sorunlar da eklenebilir (7).

2.9. OSTEOPOROZDA TANI YÖNTEMLERİ

OP, etyolojisi multifaktöriyel olan, tüm toplumu ilgilendiren ve kişilerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Tedavisi kadar, önlenmesi ve erken tanısı da önem taşır. Erken tanı, osteoporozun en önemli sonucu olan kırıkların yol açtığı tıbbi, sosyal ve ağır ekonomik sorunları azaltır. Osteoporoz düşünülen her hastada yapılması gereken işlemlerin başında klinik öykü, fizik muayene ve tanıya yönelik testler yer alır. Kişiler osteoporoz risk faktörleri açısından sorgulanmalı, kırık riski taşıyan ana bölgeler ayrıntılı incelenmeli, kilo, boy veya kulaç mesafesi ölçümleri yapılmalıdır.

2.9.1. Osteoporoz Tanısında Yapılacak İşlemler

Rutin olarak yapılanlar;

- Öykü ve fizik muayene
- Torakal, lomber omurga ve pelvis radyografileri

- Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, serum kalsiyumu, fosfor, alkalen fosfataz, karaciğer enzimleri, serum protein elektroforezi, tam idrar tetkiki
- Kemik mineral yoğunluğu
- Testesteron ve gonodotropinler

Gerekli görüldüğünde yapılanlar;

- Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri
- İdrar kalsiyumu
- Serum PTH, 25-OH vit D3, TSH, tümör belirleyicileri
- Gonodotropinler
- İdrarda serbest kortizol
- Kemik iliğinin değerlendirilmesi
- Kemik biyopsisi ve histomorfometrik analizi

Artmış osteoporoz riski olan hastaların tanımlanmasında “Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation” (SCORE), “Osteoporosis Risk Assessment Index” (ORAI), “Osteoporosis Risk Assessment Tool for Asians” (OSTA), “Osteoporosis Index of Risk” (OSIRIS) ve “Study of Osteoporotic Fractures Simple, Useful Risk Factor System” (SOF SURF) gibi basit klinik risk indeksleri kullanılabilir. SCORE; risk belirleme gücü az ve yaygın kullanıma uygun değildir. Irk, Romatoid Artrit, 45 yaş sonrası travmaya bağlı olmayan kırık, yaş, östrojen tedavisi ve kilo sorgulanır. ORAI; Kanada’da geliştirilmiştir. Yaş, vücut ağırlığı ve güncel östrojen kullanımı sorgulanır. Dokuz ve üzerinde puan alanlara KMY ölçümü önerilir. OSTA; Asyalı kadınlar için geliştirilmiş, beyaz kadınlarda da validasyon çalışması yapılmıştır. Basittir, sadece yaş ve vücut ağırlığı değerlendirilir. OSIRIS; Batı Avrupalı beyaz kadınlarda uygulanan basit ve doğruluk derecesi yüksek bir indekstir. Vücut ağırlığı, yaş, düşük enerjili kırık öyküsü ve östrojen tedavisi sorgulanır. SOFSURF; Yaş, kilo, kırık hikayesi ve sigara içiminin sorgulandığı basit bir indekstir (25, 32, 38).

2.9.2. Osteoporoz Risk Faktörleri

Major

- 65 yaş üzerinde olma
- Vertebra kompresyon kırığı
- 40 yaş sonrası frajil kırık
- Aile hikayesinde osteoporotik kırık
- 3 aydan uzun süre sistemik glukokortikoid tedavisi
- Malabsorbsiyon sendromu
- Primer hiperparatiroidi
- Düşme eğilimi
- X-ray’de osteopeni
- Hipogonadizm
- Erken menopoz (45 yaş öncesi)

Minör

- Romatoid artrit
- Hipertiroidi hikayesi
- Kronik antikonvülzan kullanımı
- Kalsiyumdan fakir beslenme
- Sigara kullanımı
- Aşırı alkol alımı
- Aşırı kafein alımı
- 57 kg altında ağırlık
- Kilo kaybı (25 yaş sonrası > %10)
- Kronik heparin kullanımı

Sorgulama ve fizik muayenede; ana iskelet kırığı, kifoz, boy kısalması (>4cm), bir major iki minör risk faktörü varlığı ve düşük kemik yoğunluğu olanlar osteoporoz açısından yüksek risk taşıyan bireylerolarak kabul edilir. Osteoporoz tanısında major ve minör risk faktörleri dışında genel kas güçsüzlüğü, denge kurmada güçlük, görme kusuru, yavaş yürüyüş, topuk-parmak yürüyüşünün bozulması gibi risk faktörleri de önemlidir (25). Ayrıca kişilerin eğitim düzeyleri, yaşam tarzları ve alışkanlıkları da sorgulanmalıdır. Eğitim düzeyinin artması beraberinde düzenli spor alışkanlığı, aktif yaşam ve dengeli beslenmeyi getiriyorsa bu durumun olumlu sonuçlar doğurması mümkündür. OP’da mesleğe bağlı risk faktörleri oluşabilir. Bu durum kişinin çalışıp çalışmadığına, çalıştığı işin ağırlığına ve iş ortamına göre değişim gösterebilir.

Osteoporotik kırık risk faktörleri ve bölgesel farklılıklarını araştıran ve Türkiye’yi de içine alan MEDOS (Meditarrear Osteoporosis Study) çalışmasında; Türkiye için sık doğum, düşük KMY, güneş ışınlarından yararlanma azlığı ve diyetle yetersiz kalsiyum alımı kırık risk faktörleri arasında bulunmuştur (71). Avrupa’nın aksine Türkiye’de kırsal kesimde kalça kırığı sıklığının daha yüksek olmasının; kırsal kesimdeki ağır travmalar ve eğitim düzeyinin düşüklüğüne bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Kemik metabolizmasında büyük önemi olan D vitamini, ciltte güneş ışığı

etkisi ile sentezlenir. Gerek giyim şekli ve gerekse güneşlenme için ayrılan süre bu durumu etkileyebilir. OP patogenezinde fizik egzersizin rolü tartışmalıdır. Egzersizin oluşturduğu fizik stres, piezoelektrik etkisiyle hücrelere iletilir ve osteoblastlar yeni kemik yapımı için uyarılır. İmmobilizasyon ise OP riskini artıran bir durumdur (14).

Birincil osteoporozlu hastalarda biyokimyasal tetkikler genellikle normal bulunur. Rutin laboratuvar testlerindeki anormal sonuçlara göre sekonder OP nedenlerini belirlemek için daha ayrıntılı tetkikler istenebilir. Özellikle hızlı kemik kaybı ve tedaviye erken yanıtı belirlemede kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri de kullanılabilir (14).

2.10. KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

Kemik döngüsü, osteoblastlar ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım - yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçümüyle değerlendirilebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri, osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak, tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek için kullanılan noninvaziv, tekrarlanması kolay, pahalı olmayan tetkiklerdir. Biyokimyasal belirleyicilerin sadece yapım ve yıkımdaki net değişiklikleri yansıtmaları, trabeküler ve kortikal kemik gibi özel iskelet bölgelerindeki döngü değişikliklerini ayırt edememeleri, sensitivite ve spesifitelerinin eşit olmaması, enternasyonel standartların eksikliği ve diüurnal değişkenlik göstermeleri dezavantajlarıdır (19, 26).

Osteoporozda Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri

A. Kemik yapımı belirleyicileri

Serumda

- Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (TAP, BAP)
- Osteokalsin (Kemik gla proteini = BGP)
- Prokollajen tip 1 propeptitleri (PICP, PINP)
- Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri

B. Kemik yıkımı belirleyicileri

Serumda

- Tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP)
- Serbest pridinolin ve deoksidridinolin (PRD, DPD)
- Tip 1 kollajen Nve C –telo peptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)

İdrarda

- Pridinolin ve deoksidridinolin (PRD, DPD)
- Tip 1 kollajen N ve C telopeptit yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)
- Açlık Ca ve Hidroksiprolin(HYP)
- Hidroksilizin glikozidleri

2.10.1. Kemik yapım belirleyicileri:

2.10.1.1. Total ve Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (TAP, BAP): Total alkalen fosfataz (TAP) kemik yapımının tesbitinde en sık kullanılan belirleyicidir. Aktivitesinin yaklaşık yarısı sağlıklı kişilerde kemik kökenlidir. Kemik dışında karaciğer daha az miktarlarda böbrek, barsak ve plasentada bulunur. Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında da TAP aktivitesi yükselir. Bu nedenle serum TAP düzeyleri primer osteoporozun tanı ve takibi için hassas bir belirleyici değildir.

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BAP), osteoblastların hücre membranına lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır. Kimyasal inhibisyon, ısıyla inaktivasyon, jel elektroforezi, monoklonal antikor tekniği gibi yöntemlerle ölçülebilir. Kemiğin mineralizasyonu ve osteoblast metabolik durumunun izlenmesinde spesifiktir. BAP aktivitesi osteoporoz dışında Paget hastalığı, fraktürler, osteomalazi, primer hiperparatiroidi, osteodistrofi, osteoporoz ve kemik metastazlı hastalarda yüksek bulunabilir (19). Alkalen fosfataz uzun yarı ömrü nedeniyle günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

2.10.1.2. Serum Osteokalsin (kemik GLA proteini = BGP): Sadece osteoblastlar tarafından sentezlenir, kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinidir (26). Proteinin kalsiyuma bağlı özelliklerinden sorumlu olan üç gama-karboksiglutamik asit kalıntıları içerir. Kemik yapımı için oldukça spesifik bir belirleyicidir. Osteoporozun tanısından ziyade tedavinin etkinliğini takipte kullanılır. Total kemik proteinin %1-2'sini oluşturur. Bu kemik proteinin çok küçük kısmı plazmada dolanır. Radyoimmün

yöntem (RIA) ve iki yanlı enzim bağı immünosorbent yöntem (ELİSA) kullanılarak serumdaki miktarı belirlenir. Esas olarak böbrekte metabolize edilir, dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır. Osteokalsin üretimi, 1,25 Dihidroksi vit D3, vitamin K ve vitamin C'ye bağlıdır (53). Osteokalsinin sirkadiyen bir ritmi vardır, sabaha karşı saat 4 ve 5 sıralarında kanda en yüksek düzeydedir, daha sonra düşmeye başlar, öğleden sonra ise % 50' ye varan düşüşler kaydedilebilir. Bu nedenle kan örneklerinin alındığı saatlere dikkat edilmelidir, kontrollerde de aynı saatte alınmasına özen gösterilmelidir. İmmobilizasyon, renal yetmezlik, D vitamini tedavisi alanlarda kemik yapımında artış olmadan serum osteokalsin düzeyleri yüksek bulunabilir. Pubertede, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, osteomalazi, kemik metastazlarında serum düzeyi artar. Steroid tedavisinde, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve bazı multipl myelomalı hastalarda seviyeleri düşer (68). Yaşlılarda osteokalsinin gama karboksilasyonu bozulmuştur. Kronik renal yetmezlikte atılım azalması nedeniyle serum değeri yüksek bulunur.

2.10.1.3. Tip I prokollajenin karboksiterminal ve aminoterminal propeptidleri (PICP, PINP): Prokollajenin sentezinden sonra kollajen oluşurken, karboksi (C) ve amino (N) terminal polipeptidleri koparılır ve dolaşıma katılır. Bu durum kemiğin organik matriksinde bolca bulunan kollajene daha dayanıklı bir yapı ve daha az çözünürlük özelliği sağlar. Kopan peptidler kemik yapımı belirleyicileri olarak vücuttaki tip 1 kollajen sentez hızı hakkında fikir verirler (26).

2.10.1.4. Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri: Osteonektin ve kemik sialoprotein II = BSP, osteoblastlar tarafından salgılanan iki major kemik proteini olup kemik yapımı belirleyicisidirler. Ancak trombositler önemli miktarlarda osteonektin ve BSP içerdiklerinden serumda ölçülen seviyeyi etkilerler. Trombosit orjinli olmayan, kemik orijinli osteonektin ve BSP'i ayırt edebilen monoklonal antikorların kullanımı faydalı olabilir.

2.10.2. Kemik Yıkım Belirleyicileri:

2.10.2.1. Tartarata Rezistan Asit Fosfataz (TRAP): Asit fosfataz primer olarak kemikte, ayrıca prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemiğe ait olan izoenzimi, tartarat ile denatüre olmaz. Elektroforez veya immünessey yöntemleri ile ölçülür. Kan hemolize olmuş ise yanlış yüksek değerler saptanabilir. Plazma TRAP düzeyi, osteoklastik aktiviteyi yansıtır, fakat pridinolin /

deoksiipridinolin ve galaktozil hidroksilizin gibi diğer kemik yıkımı belirleyicileri kadar hassas değildir, bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.10.2.2. Üriner Pridinolin (PRD) ve Deoksipridinolin (DPD): Diğer isimleriyle Hidroksilizilpridinolin ve lizilpiridinolin, ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgenemeyen çapraz bağlardır. PRD kemik, kıkırdak, bağlar ve damarlarda bulunur, DPD ise sadece kemik ve dentinde bulunur. DPD ossöz dokular için PRD'e göre daha spesifiktir (26). Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden dolaşıma salınırlar. Kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. Vücutta metabolize edilmezler, idrarla serbest (%40) veya peptide bağlı (%60) olarak atılırlar. İdrardaki atılım miktarları, HPLC (high-preference liquid chromatography) ve ELİSA yöntemleri ile ölçülür. Gün ışığında kalan idrarda bozulur ve yanlış düşük değerler elde edilir. Oda ısısında 2 hafta bozulmadan kalabilir. PRD ve DPD'nin sirkadiyen bir ritmi vardır. Seviyeleri gece ve sabaha karşı en yüksek, öğleden sonra ise en düşük düzeydedir. Sabah saat 8-11 arasında salınımları %30 azalır. Ayrıca DPD / kreatinin oranı, aynı şahısta bile günler arası %20'ye varan oranlarda değişkenlik gösterebilir. PRD ve DPD ölçümlerinde bazı araştırmacılar 24 saatlik idrar toplanmasını bazıları ise sabah idrarını tercih etmektedir. Kemik yıkımının ölçümünde genellikle 24 saatlik idrar toplanması tercih edilmektedir. Sabah idrarından ölçüm yapılacaksa 2. idrardan yapılan ölçümler daha doğru sonuç verir. PRD ve DPD ölçümleri farklı vücut ölçüleri ve uygun zamanda toplanmamış idrarın etkisini önlemek için, her zaman kreatinin atılımına göre hesaplanmalıdır. Metabolize olmadıklarından diyetten etkilenmezler, herhangi bir diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Postmenopozal dönemde yüksek kemik döngüsüyle seyreden hastalarda idrarla atılımları % 50 ve % 100'e varan oranlarda artabilir. Ancak düşük döngülü hastalarda düzeyleri normal sınırlardadır. Östrojen, kalsitonin ve bifosfonatlarla tedavide seviyeleri düşer. Tedavilerin etkinliğinin izlenmesinde önemli belirleyicilerdendir. Ayrıca pubertede primer hiperparatiroidizmde, hipertiroide, multipl myelomda, kemik metastazlarında seviyeleri yüksektir. Sonuç olarak kemik yıkımının en iyi biyokimyasal belirleyicileri, tip - 1 kollajen piridinolin çapraz bağları ve bağlantılı peptidleridir (26, 86).

2.10.2.3. Serumda Pridinolin ve Deoksipridinolinler: Kemik yıkımı serumda saptanan belirleyicilerle de ölçülebilir. Serumdan yapılan ölçümlerde, biyolojik değişimlerin daha az olduğu düşünülmektedir. Serum örnekleri, hem kolay elde edilir,

hem de sonuçların kreatine göre ayarlanmasına gerek yoktur. Ayrıca kemik yapımı belirleyicileri serumda saptandığından, yapım ve yıkımın direkt olarak karşılaştırılmasına imkan verir. Pridinolin ve deoksipridinolinin serum konsantrasyonları idrardan oldukça düşük bulunur. Pridinolini, serumda HPLC yöntemi ile saptamak mümkündür, ancak halen bu yöntemle deoksipridinolini ölçmek çok güçtür. İmmün yöntemler daha kullanışlı olabilir ama henüz kullanıma girmemiştir.

2.10.2.4. Üriner Ca ve hidroksipirolin (HP): Açlık kalsiyumu sabah idrarından ölçülür, en ucuz kemik yıkım belirleyicisidir, ancak sensitivitesi düşüktür. Sabah alınan idrardaki Ca ölçümü, kreatin ölçümü ile doğrulanabilir. Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan HP, kollajen yıkımı sırasında serbestlenir. Serbest HP, kollajen sentezinde tekrar kullanılamaz ve idrara geçer. HP'nin % 90-95'i değişik dokulardan salgılanır, karaciğerde metabolize olur ve aminoasitlere dönüşerek küçük bir parçası üriner yola atılır. İdrarda total HP'nin yaklaşık % 10 kadarı bulunur. İdrar HP düzeyleri diyetteki protein alımından ve diğer kollajen yapısındaki proteinlerin metabolizmasından önemli ölçüde etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkımı belirleyicisidir (26). Ölçüm aç karnına alınan idrarda HP/kreatinin ölçümü ile özel bir diyeti takiben yapılmalıdır. Kemik yıkımını inhibe eden ilaçların kullanımında HP seviyesi azalır, bu nedenle tanıdan çok tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir belirleyicidir.

2.10.2.5. Tip I kollajenin Karboksiterminal ve Aminoterminal Çapraz Bağlı Telopeptidleri (NTX ve CTX): Kemiğin organik matriksini oluşturan Tip I kollajen, uçlarındaki N ve C terminalleri ile çapraz bağlantı yapar. Böylece kemik dokusunun tensil kuvvetini ve temel yapısını oluşturur. Kemik yıkılırken tip 1 kollajen, N ve C terminal parçaları üzerindeki çapraz bağlarla birlikte ortama salınır. Üzerlerine çapraz bağlar eklenmiş bu parçalara telopeptid denir (19). Tip 1 kollajenin telopeptitleri, kemik rezorbsiyon oranını gösterir. NTX ve CTX kemik yıkımını gösteren en hassas testler olarak kabul edilirler (19). Ölçümlerde diurnal varyasyon olup, bu durum kemik rezorbsiyonunun kendi diurnal varyasyonunun yansımasıdır. NTX ve CTX ölçüm düzeyleri böbrek fonksiyonundan etkilendiği için serum düzeylerinin saptanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bugün için idrarda kreatinine göre yapılan düzeltmeler yeterli gözükmemektedir (19).

2.10.2.6. Hidroksilizin (OHL) Glikozidleri: Hidroksilizin, primer olarak kollagen ve kollagen benzeri peptitlerde bulunan bir aminoasittir. Hidroksilizin glikozidler tüm kollagenlerde bulunmasına rağmen kemik dokusunda galaktozil-hidroksilizin oranı oldukça yüksektir. Galaktozil - OHL, kemik kollajenine oldukça spesifiktir. Metabolize olmadan atılır. Diyetteki hayvansal proteinlerden etkilenmez. Bu nedenle hidroksilizin glikozidlerinin HPCL yöntemi ile ölçümü, hidroksiprolin ölçümünden daha duyarlı olabilir (11, 19).

2.11. OSTEOPOROZ TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (43).

2.11.1. Konvansiyonel Radyografiler: İskelet sisteminde kolaylıkla uygulanabilir, metabolik kemik hastalıklarının özellikleri ve morfolojik değişiklikleri hakkında fikir verir ve fraktürlerin yerini belirler. Yumuşak doku görüntüsü, ışın sertliği ve film özellikleri gibi nedenlerle kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde hassasiyeti çok azdır. Kemik kaybı % 25-30'a ulaştıktan sonra ancak radyolojik olarak belirlenebilir. Kemik kaybının radyolojik bulgusu dansitede azalma ve morfolojik değişikliklerdir. Osteoporoza bağlı vertebra deformiteleri azalmış ön kenar, normal arka kenar yüksekliği şeklinde olan wedge (kama), vertebra orta kısım yüksekliğinde azalma şeklinde olan bikonkav (codfish), tüm vertebra yüksekliklerinde azalma şeklinde olan ezik (crush) vertebra olmak üzere üç şekilde görülmektedir (43).

2.11.2. Radiogrammetri: Apendiküler iskeletin kemik yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla, elin standart anteroposterior radyografisinden kortikal kalınlığın ölçüldüğü bir metoddur. Teknik, metakarpal shaft üzerinde uygulanır, ancak diğer uzun kemiklerden de değerlendirilebilir. Kortikal kemik kalınlığının ölçülmesine olanak tanıyan, kolay, radyasyon dozu az ve maliyeti düşük bir metoddur. Aksiyel iskeletin kemik mineral içeriğindeki değişiklikleri göstermemesi ise dezavantajıdır (43).

2.11.3. Radyografik Absorbsiyometri (RA)= Fotodansitometri: Standart el radyografilerindeki kemik dansitesinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alüminyum kama ile karşılaştırılması esasına dayanan bir yöntemdir. Hem kortikal hem de

trabeküler kemik değerlendirilir. Kolay uygulanır, el radyografisi alabilen her X-ışını cihazı ile yapılabilir. Çocuklarda kullanılabilir. Dezavantajları; aksiyel iskeleti ölçemez ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli değildir

2.11.4. Tek Foton Absorbsiyometri (SPA): Iyot 125 kaynağından yayılan tek enerjili foton ışınlarının kemikten geçerken ne oranda zayıfladığının bir dedektör yardımı ile ölçülmesi esasına dayanır. Kemik çevresindeki yumuşak doku kalınlığından etkilendiğinden yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu distal radius ve ulna gibi sınırlı vücut bölgelerinde kullanılabilir (43). Trabeküler kemikle kortikal kemik ayırımı yapamaz, sadece periferik ölçüm yapar. Femur ve vertebrayı ölçemez.

2.11.5. Çift Foton Absorbsiyometri (DPA): Tekniğin SPA'dan farkları radyasyon kaynağı olarak gadalinium 153 kullanımı ve çift foton göndermesidir. DPA'nın SPA'ya üstünlüğü, yumuşak doku kalınlığından etkilenmediği için tüm vücut, lumbal omurga ve proksimal femur KMY'sini ölçebilmesidir. Duyarlı ve özgül bir yöntem olmakla birlikte yalancı negatif sonuç verebilmesi, kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapamaması, radyoizotop madde maliyetinin yüksekliği, kaynağın yılda bir kez değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı olarak hata payının artması gibi dezavantajları vardır.

2.11.6. Tek Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SEXA): SPA ile büyük benzerlikleri vardır. Yumuşak doku ayırımını net olarak yapamadığından, ölçüm için kalkaneus ve ön kol gibi bölgeler kullanılır. SPA'dan farkları, enerji kaynağı olarak X ışını kullanılması ve radyasyon dozunun düşük olmasıdır (43).

2.11.7. Çift Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA=DXA): Yöntem klinik uygulamada KMY değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (43). DEXA sistemi DPA'ya benzer. DPA'dan farkı, radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X-Ray kullanılmasıdır. DEXA ile vertebra, femur, ön kol ve tüm vücut ölçümü yapılabilir (43). Kemik mineral içeriğini gram, kemik mineral yoğunluğunu gram/cm² olarak ölçer. **Avantajları;** alınan radyasyon dozunun az (< 2rad), çekim zamanının kısa (5- 15 dak), maliyetinin düşük ve duyarlılık oranının yüksek olmasıdır. **Dezavantajları** ise trabeküler kemikle kortikal kemik ayırımı yapamaz. 65 yaş üzeri kişilerde aortik kalsifikasyon ve dejeneratif osteoartritik değişiklikler KMY değerlerini arttırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ölçümler özellikle de yağ dokusunun miktarı ve dağılımından etkilenir. Yağ dokusundaki 2 cm'lik kalınlık farkının kemik yoğunluğu ölçümünde %10 oranında hataya yol açtığı gösterilmiştir.

Tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalır. Bazı durumlarda yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Hata kaynaklarının belirlenmesi açısından DEXA'nın direkt radyografilerle beraber değerlendirilmesi gereklidir. Rutin uygulamada çok yaygın olmamakla birlikte özellikle vertebra kırıklarının varlığında yanlış sonuçları en aza indirmek için lateral DEXA çekimi yapılabilir. Cihaz fazla yer kaplar ve orta derecede pahalı bir yöntemdir. Referans değerler ülkelere göre değişkenlik gösterebilir (43).

2.11.8. Kantitatif Ultrasound (QUS): Ultrason dalgalarının kemiğin içinden geçerken zayıflayarak ölçülmesi prensibine dayanır. Uygulaması basit, iyonize radyasyon içermeyen, ucuz, taşınabilir ve ölçüm süresi kısa bir yöntemdir. Kemiğin mikromimari yapısı ve elastisitesi hakkında bilgi verir. Ancak DEXA kadar hassas olmadığı için direkt kalça ve vertebra KMY ölçümü yapılamaz. Tedavinin etkinliğini takipte önerilmemektedir (29).

2.11.9. Kantitatif Kompüterize Tomografi (QCT): Standart kompüterize tomografi cihazlarına özel bir program ilave edilerek KMY ölçümünde kullanılabilir hale getirilmiştir. Noninvaziv, üç boyutlu, hacimsel (gr/cm^3) mineral yoğunluk ölçümü yapan bir tekniktir. Trabeküler ve kortikal kemiği bir bütün olarak değerlendirebildiği gibi, ayrı olarak da ölçülebilir. Gerçek KMY'yi yansıtır. Kemik dışındaki kalsifikasyonlardan etkilenmez. Güvenilirlik alanı yüksektir. Radyasyon oranı yüksek ve pahalı bir yöntemdir (43).

2.11.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Trabeküler kemik yapısını belirlemek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan yeni bir tekniktir. Sıvı ve yağ protonlarından gelen sinyalleri ölçerek kemiğin porozitesini kantitatif olarak değerlendirir. Kemik volümü, trabeküler sayı, trabeküler aralık ve trabeküler kalınlığı belirler. Özellikle kemiğin mikromimari yapısı hakkında fikir verir. Noninvazivdir ve radyasyon içermez. Rezolüsyonu kısıtlı, tarama zamanı uzun, pahalı bir yöntemdir. Uygulama sırasında hastayı tedirgin edebilir, kemik yoğunluğu konusunda bilgi vermez.

2.11.11. Kemik Biyopsisi: Diğer yöntemlerin sonuç vermediği bazı özel durumlarda başvurulmuş bu yöntem kemiğin histolojik yapısını ayrıntılı olarak ortaya koyar (43).

2.13. MULTİPL SKLEROZ

2.13.1.Tanım

Multipl skleroz (MS), genellikle genç erişkin yaşlarda başlayan, SSS’de genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, otoimmün karakterde inflamatuvar demyelinizan ve/veya nörodejeneratif bir hastalıktır (52). MS’de morbidite oldukça yüksektir ve gelişmiş ülkelerde genç yaş grubunda en sık görülen nörolojik özürlülük nedenidir (76).

2.13.2. Epidemiyoloji

MS beyaz ırkta, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda, ailesinde MS’li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görülmektedir (52). Hastalığın başlangıcı genellikle 20-30 yaşları arasında pik yapmaktadır. Olguların % 15’i 20 yaş altında ve % 10’u 50 yaş üzerindeki gruplarda yer almaktadır (21). MS kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekle birlikte (E/K: 1.4/3.1) ileri yaşlardaki olgularda kadın erkek oranı hemen hemen eşittir (21). Genç erişkinlerde, travma dışında özürlülüğün en sık nedeni olarak kabul edilen MS, dünyada bir milyondan fazla insanı etkilemektedir. MS insidansına ilişkin son çalışmalar, genel olarak MS sıklığının arttığını göstermektedir. Ancak bunun gerçek bir artış mı yoksa hastalığın daha iyi tanınmasıyla ilişkili bir yansıma mı olduğu konusu kesin değildir. Ülkemizde 30 bin civarında MS’li olduğu tahmin edilmektedir (40).

2.13.3. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde MS’nin etyopatogenezini açıklayacak tek bir etken saptanamamıştır. MS’de genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin, otoimmün mekanizmaların ve viral enfeksiyonların demyelinizasyon sürecinin açıklanmasındaki rolüne ilişkin çok sayıda çalışma vardır (21, 52). Genetik ve immünolojik olarak MS’ye yatkınlığı olan kişilerde, çocukluk çağında geçirilen viral bir enfeksiyonun ileriki yıllarda bu kişilerde MS’nin ortaya çıkmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Birçok çalışmada MS’li hastaların otopsilerinden elde edilen beyin dokusunda virüs izole edilmeye çalışılmış, ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Genellikle sporadik görülen MS, genetik bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte eldeki veriler, MS’ye yatkınlığın kalıtıldığını göstermektedir. MS’nin aile içinde tekrarlama oranı % 3-23 arasında bildirilmiştir. Monozigot ikizlerde MS’nin

birlikteliği %30 iken, dizigot ikizlerde % 4'dür (21). MS'de eşler arasında geçişe ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Yapılan çalışmalar üç sınıf olan HLA genleri içerisinde MS ile en güçlü birlikteliğin sınıf II alellerle, özellikle de DR ve DQ bölgeleriyle olduğunu göstermektedir (61). Bugün için kabul edilen MS'ye yatkınlığın poligenik kontrol altında olduğudur.

Aktive T lenfositler ve makrofajlardan salınan sitokinler, immün yanıtı ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Aktive T lenfositlerden proteolitik enzimler, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , B hücresi farklılaştırıcı faktör ve granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör sekrete edilir (47). Sitokinler; makrofajları aktive ederler, B lenfositler için büyüme faktörüdürler ve B hücre aktivasyonu ile immünglobulin oluşumunu arttırırlar, T lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasından sorumludurlar, NK hücrelerinin büyümesini uyarır ve sitolitik etkilerini arttırırlar, lenfositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri aracılığıyla daha yapışkan hale getirirler (54). Bu mekanizmalar sonucunda, makrofajlardan salınan litik enzimler ve B hücre aktivasyonu ile oluşan antikörlerin, aktive olan komplemanlarla birleşmesiyle oluşturduğu immün kompleksler hedef dokuda hasar oluşumuna neden olur (52).

Remisyon sırasında inflamatuvar olayların down-regülasyonunda değişik mekanizmalar yer alır. Relaps ve remisyonadaki hücrelere, ürünlerine ve birbirleriyle etkileşimlerine bakarak MS'nin patogeneğinde temel olarak T helper-1 ve T helper-2 dengesinin bozulduğu söylenebilir (47).

2.13. 4. Klinik Özellikler

MS'nin en önemli özelliklerinden biri ataklarla seyretmesi diğeri de SSS'yi değişik zamanda ve değişik lokalizasyonlarda etkilenmesidir (12). MS'nin klinik formları 5 tipe ayrılmaktadır:

2.13.4.1. Ataklarla – Düzelmelerle Seyreden MS (Relapsing Remitting, RRMS): Hastaların 2/3'ü bu grupta yer alır. Bu tipinde akut veya subakut başlangıçlı klinik disfonksiyon, günler veya haftalar içinde artar. Bu evreyi düzelmeye dönemi takip eder.

Ataklar en az 24 saat, en çok 4-8 hafta sürmektedir. İyileşme göstermeyen bulgular sekel olarak kalır. Aylar veya yıllar içinde bu ataklar tekrardan görülebilir. Her atakta genellikle farklı fonksiyonel sistemler etkilenir, bazen aynı semptomların tekrarlanması şeklinde de ataklar görülebilir. Ataklar arasında hastalık ilerlemez. Hastalık başlangıcında ataklar daha sıktır, atak sıklığı hastalığın kendi seyri içinde bir süre sonra azalma göstermektedir.

2.13.4.2. İkincil İlerleyici MS (Sekonder Progresif, SPMS): RRMS olarak başlayıp ataklarla ya da ataksız, minör iyileşme ya da platolarla giderek ilerleyen bir hastalık seyri ifade eder. RRMS'li hastaların % 40'ı 7-10 yılda SPMS halini alabilmektedir. Sekonder progresif faz nörolojik bozuklukların gittikçe arttığı ve akut iyileşme dönemi olan ya da olmayan bir dönemdir. Hastalığın birinci fazdan ikinci faza ilerlemesiyle birlikte tedaviye daha az cevap alınabilen ve sekonder progresif olarak tanımlanan bu hastaların prognozu daha kötüdür.

2.13.4.3. İlerleyici ve Ataklarla Seyreden MS (Progresif Relapsing, PRMS): Başlangıçta ilerleyici olup sonradan iyileşme gösteren ya da göstermeyen ataklarla seyreden hastalık tipidir. Ataklar arasındaki dönemde hastalık ilerlemeye devam eder.

2.13.4.4. Birincil İlerleyici MS (Primer Progresif, PPMS): Başlangıçtan itibaren atakların eşlik etmediği progresif bir durumdur. Seyrek platolar ya da minör iyileşmeler görülebilir. Bu form 40 yaş sonrası başlayan olgularda sık olup beklenen kadın baskınlığı izlenmez. Tüm hastaların % 10-15'ini oluşturmaktadır. Belirti ve bulgular genellikle spinaldir, kötüleşmeler sinsi ilerleyiş zemininde güçlkle fark edilir (12, 76).

2.13.4.5. Benign MS: Bu tipin açık bir tanımı yoktur. Genellikle 15 yılın sonunda özürllülüğün hiç olmadığı ya da çok az olduğu form olarak tanımlanır. İki atak arasında yıllarca süre geçebilir. Ancak bu grupta sınıflandırılan hastaların çoğunda daha sonra ilerleyici özürllük gelişmektedir.

2.13.5. Klinik Semptom ve Bulgular:

MS'de sıklıkla karşılaşılan başlangıç semptomlarından biri görme bozukluğudur. Unilateral retrobulber nevrit % 40-60 oranında bildirilmiştir (76). Çok sık olmamakla

beraber bilateral olarak da görülebilir. Diplopi sık görülen bir diğer semptomudur. Sıklıkla medial longitudinal fasikülüs tutulumuna bağlı olarak internükleer oftalmopleji (INO) gelişmesi ile ortaya çıkar.

MS’de çeşitli tiplerde nistagmus da sık görülen bir bulgudur. Genç bir erişkinde trigeminal nevralji ortaya çıkması MS’yi etiyolojik nedenler arasında düşündürmelidir. Bell paralizi ve fasiyal miyokimi de görülebilir. Vertigo % 30-50 oranında görülür. İşitme azlığı nadiren de olsa bildirilmiştir. Alt kranial sinir tutulumu oldukça enderdir (52, 76).

MS’de spinotalamik traktus ve arka kordondaki plaklara bağlı hissizlik, karıncalanma, soğukluk hissi sıkça görülür. Klinik bulgu olarak vibrasyon, pozisyon, dokunma, ağrı duyularında azalma veya kaybolma, seviye veren duyu kusuru veya hemihipoestezi saptanabilir. Diğer bir bulgu da Lhermitte belirtisidir. Boynun fleksiyonu ile daha belirgin olan elektriklenme hissi omurilik boyunca ilerleyip bazen ekstremitelere kadar yayılır. MS’de görülmesine karşın özgün bir bulgu değildir, servikal bölgenin diğer lezyonlarında da görülebilir (76).

Kortikospinal traktusun tutulumu da oldukça sık görülür. Paraparezi üst ekstremitelerden daha siktir. Kas tonusu artar, derin tendon refleksi hiperaktif olur, klonus ve patolojik refleksi ortaya çıkar. Bazen hemiparezi şeklinde klinik tablo oluşabilir (58).

Serebellar yol tutulumuna bağlı olmak üzere yürüme, konuşma ve koordinasyon bozuklukları görülebilir. Muayenede ataksi, patlayıcı tarzda konuşma ile karakterize serebellar dizartri, dismetri, disdiadokokinezi ve hipotoni saptanabilir. Postural ve kinetik tremora rastlanabilir (52).

Sfinkter bozuklukları ve cinsel işlevlerde bozulma, alt ekstremiteler tutulumu ile paraleldir. En sık mesane disfonksiyonuna bağlı idrar kaçırma, idrarı başlatmada zorluk, inkontinans veya idrar yapamama görülür. Konstipasyon fekal inkontinansdan daha siktir.

Olguların çoğunda depresyon görülebilir. Bazen kişilik değişiklikleri de oluşabilir. Ancak lisan fonksiyonları nadiren bozulur. Nöropsikolojik testler ile % 35-65 oranında kognitif fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. En sık yakın bellek bozukluğu görülür.

2.13.6. Prognoz ve Özürlülük

Bugüne kadar yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda MS’de prognozu etkileyen bazı faktörler belirlenmiştir. Bunlar arasında en belirgin olanları hastalığın başlangıç semptomları, başlangıç yaşı, klinik tip ve atak sıklığıdır (12). Hastalığın başlangıç semptomlarının monosemptomatik olması, izole optik nörit veya duyuşal semptomların olması, 40 yaşın altında başlaması, RRMS tipi olması ve ilk atakları tam düzelip daha sonraki atakların sıklığının ve şiddetinin az olması olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (12). Hastalığı geç yaşta başlaması, başlangıç semptomlarının motor ve serebellar semptomla birlikte olması, ilk ataklarında düzelmenin daha az olması kötü prognostik faktörlerdir (76). MS hastalarındaki özürlülüğün derecesini belirlemek için skalalar kullanılmaktadır. Bunların en önemlisi klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (Expanded Disability Status Scale / EDSS) veya Kurtzke skalasıdır (41). MS’de ilgili çalışmalarda uzun yıllar klinik özürlülük üzerinde durulmuş, EDSS gibi sadece bu açıdan prognoz tayini yapan bir skala kullanıla gelmiştir. Bu skala ilk kez Kurtzke tarafından 1955’de tanımlanan disabilite durum skalasının yeniden düzenlenmiş şeklidir. EDSS MS ile ilişkili sekiz fonksiyonel sistemdeki yetersizliği ölçer.

Farklı fonksiyonel sistemler için 0’dan 10’a kadar (0 ile 1 arası hariç) yarım puanlık artışlarla ölçülen skorlar özürlülük için toplam bir skor elde etmek için kullanılır. Bu sistemde 0 normal nörolojik muayeneyi temsil ederken, ambulasyon, günlük aktivitelerdeki yetersizlik açısından iyi tanımlanan her yarım puanlık artış ve fonksiyonel sistem skorları ile birlikte 10, MS’ye bağlı ölümü temsil eder. Özürlülükte kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1.0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skalanın nörolojik klinik araştırmacılar için alışılmış olmasının yanı sıra uygulama kolaylığı vardır. Hastalar arası karşılaştırmalara ya da tek bir hastanın zaman içindeki durumunun takibine olanak tanır. EDSS puanı, 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemlere dayanır: Piramidal, serebellar, beyin

sapı, duyuşal, görsel, barsak-mesane, mental ve diğler işlevsel sistemler olmak üzere sekiz işlevsel sistem vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değlerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğı en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0, tek taraflı desteğ; 6.5 ise iki taraflı desteğ gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağı bağımlılık söz konusudur.

Fiziksel özörlölüğün birikimi MS'li hastaların günlük hayatlarını etkiler. Başlangıçtaki özörlölük (genellikle EDSS'de 0-3.5) hastanın yaşam kalitesinde az etkili olurken, EDSS'nin 4.0'dan yukarı doğru ilerlemesi, çalışma yetisine yansıyan ve hatta yaşamını sürdürmek için başkalarının yardımına gereksinim duymaya neden olabilecek etki yapar. Genel olarak MS'nin başlangıcından beş yıl sonra hastaların yaklaşık % 20 ile % 30'u yardımsız yürüyemezler ya da normal iş aktivitelerini yürütemezler, bu 15 yılda % 50'ye ve 30 yılda % 80'e çıkabilmektedir. Hastaların sadece % 10 ile % 20'si semptomların başlangıcından 10 ya da daha fazla yıl sonra önemli özörlölük olmayan benign bir gidiş gösterirler (21). Türkiye'de MS'li hastalarda yapılan bir çalışmada 15 yılda hastaların % 66. 3'ünün EDSS>3'e, % 41.2'nin EDSS>6'ya ulaşırken, 25 yılda % 89.9'unun EDSS>3'e ve % 69.6'nın EDSS>6'ya ulaştığı bulunmuştur (42).

Fonksiyonel bağımsızlık ölçümü (FIM), tıbbi rehabilitasyon için standart veri sistemi oluşturmak üzere 'American Congress of Rehabilitation Medicine' ve 'American Academy of Physical Medicine and Task Force' tarafından geliştirilmiştir. FIM 6 temel bölümü kapsamaktadır. Kendine bakım, sfinkter kontrolü, mobilite, lökomotor fonksiyon, komünikasyon ve sosyal algı. Burada toplam 18 aktivite değlerlendirilmektedir. FIM uygulanırken hastalar her bir madde için tam bağımsızlıktan (değ=7) tam bağımlılığı (değ=1) kadar değışen 7 puanlı bir skala ile değlerlendirilir. Toplam skor 126'dır. Total FIM skoru, özürün boyutlarını ortaya koyar (62). Hem motor hem de kognitif fonksiyonu değlerlendirir. Ayrıca bu değlendirmelerin iki ayrı zaman diliminde sayısal olarak karşılaştırılmasını sağlar. Komünikasyon ve soysal algı bölümlerinin güvenilirliğı düşüktür.

2.13.7. Multipl Skleroz’da Tanı ve Ayırıcı Tanı

MS, teknolojik gelişmelerin sağladığı tüm katkılara rağmen tanısı zor konulan bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. Tanı, başka hastalıkların olmadığına gösterildiği durumda, klinisyenin bilgi ve deneyimlerine dayanmaktadır. Yeni tanı kriterleri yazara atfen “Mc Donalds Kriterleri” olarak adlandırılmıştır (51). Değerlendirme yaparken, objektif klinik belirtiler temel alınmaktadır. Öykü, subjektifliği nedeniyle dayanak olarak kullanılmamaktadır. Hastalığın santral sinir sisteminin farklı yerlerini farklı zamanlarda etkilediğinin kanıtlanması gerekmektedir. MRG, BOS ve GUP gibi incelemeler klinik olarak tanı koyma yetersizliği olduğunda değerlendirmeye alınmaktadır. Bireyler “MS” veya “MS değil” diye değerlendirilirken, klinik tablo kriterlerini doldurmadığında “Olası MS” denilmektedir. Ayırıcı tanıda gençlerde fosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus eritematozis, CADASIL, Takayasu hastalığı, meningovasküler sifiliz, karotis disseksiyonu, HTVL - 1 ve Lyme hastalığı gibi enfeksiyonlar, Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), postviral Devic hastalığı ve akut transvers myelit yer alır (51, 76).

MS tanısı her ne kadar klinik bulgulara dayanmakta ise de BOS bulguları, görsel (GUP), duyuşal (SUP), motor (MUP) ve beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri (BSUP), MRG, son yıllarda ortaya çıkan difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) ve MR spektroskopisi (MRS) gibi yöntemler tanıya önemli derecede yardımcı olmaktadır (52).

Klinik olarak kesin MS tanılı olgularda yöntemlerin duyarlılıkları GUP’nin % 80 - 85, SUP’nin % 65- 80, BSUP’nin % 50- 65 olarak belirlenmiştir (77). BOS analizlerinde özellikle oligoklonal bandların (OKB), myelin esaslı proteinlerin ve immünoglobulin G (Ig G) düzeylerinin spinal sıvıdaki ölçümleri MS tanısında son derece önemli tanısal verileri oluşturmaktadır (61). SSS patolojilerinde başvuru alan tıbbi görüntüleme yöntemleri içinde demyelinizan plakları kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek tanı yöntemi MRG’dir. Bu incelemenin amacı, hastalığın farklı zamanlarda farklı yerleri etkilediğini göstermektir.

3. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Ağustos 2006 – Nisan 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde izlenen Mc Donald kriterlerine (51) göre kesin MS tanısı almış, “relapsing remitting” klinik formda ve üreme döneminde olan 52 kadın hasta alındı. MS hastalarının tanısının konulması, klinik formunun belirlenmesi ve poliklinik izlemi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde yapıldı.

MS'li hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için genişletilmiş özürölülük skalası (EDSS) skoru ve FIM kullanıldı. Hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlangıcı ve klinik seyrinde etkilenen nörolojik sistemler, nörolojik muayene bulguları, takip süreleri, kullandıkları tedaviler, osteoporoz risk sorgulama skoru, EDSS, FIM skoru ve toplam atak sayıları belirlendi. En az 6 ay süresince immunmodölatör tedavi kullanan hastalar immunmodölatör kullanıyor kabul edildi.

Hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan üreme döneminde 41 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun ekonomik durumu zayıf, orta, iyi; giyim tarzı geleneksel, modern; gebelik sayısı ise yok, 2 ve az, 2'den çok olarak ayrıldı. Hasta ve kontrol grubudaki tüm bireylerden çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi yerel etik kurulundan etik onay ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi araştırma fonundan proje için maddi destek alındı (Proje no:2007/139).

Çalışma grubunda hariç tutma kriterleri:

1. Son 6 ay içinde osteoporoza yönelik önleyici ve tedavi edici ilaç alanlar
2. KMY ve kemik metabolizmasına etkili olduğu bilinen hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olanlar

- Metabolik ve endokrin kemik hastalığı olanlar (Paget, hiperparatiroidizm, hipertiroidi, Diabetes Mellitus,)
- Sistemik hastalığı olanlar (Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyona neden olan gastrointestinal hastalıklar, kronik akciğer hastalığı)
- Kanser hikayesi olanlar
- Kırık öyküsü olanlar
- Bağ dokusu hastalığı veya romatizmal hastalığı olanlar

- Kas-iskelet sistem hastalığı ve MS dışında diğer nörolojik hastalığı olanlar
- Osteoporoza yol açabilecek ilaçları kullananlar (tiroid ekstreleri, heparin, methotreksat, siklosporin, antikonvülzanlar)

3. İmmobil olan hastalar

4. Omurgada KMY ölçümünü yanıltabilecek anatomik deformitesi, lomber vertebra fraktürü olanlar

5. Relapsing remitting klinik form dışında klinik seyri olan hastalar (Primer progressif, sekonder progressif, relapsing progressif, klinik izole sendrom)

6. EDSS 5 ve üzerinde olan hastalar

7. İmmünsüpressan kullanmış hastalar

8. Son 3 ay içinde atak nedeniyle pulse steroid kullanmış hastalar

9. Hastalık süresince herhangi bir dönemde oral steroid kullanmış hastalar

10. Gönüllü olur formu doldurulmayan hastalar

11. Nöroloji MS polikliniğinde değerlendirilmeyen ve nörolojik muayenesi yapılmayan hastalar

12. Erkek cinsiyet

13. Menopozal dönemdeki kadınlar

Çalışmaya başlamadan önce hastaların öyküleri alındı, sistemik muayeneleri yapıldı. Her hastadan sekonder osteoporoz nedenlerini ekarte etmek, menopozal dönemde olmadıklarını hormon düzeyleri ile de göstermek amacıyla luteinizan hormon (LH), folikül stümülan hormon (FSH), prolaktin (PRL), östradiol, kortizol, tiroid fonksiyon testleri (serbest T3 ve T4, TSH), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler (BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, total kolesterol, trigliserid), istendi.

Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile KMY ölçüldü. Hastalarda DEXA ile KMY ölçümlerini yanıltabilecek belirgin anatomik deformasyon(osteofitler, disk dejenerasyonu, skolyoz, kifoz, diffüz idiopatik skleteal hiperosteozis vb.), vertebra ve kalça fraktürü bulunanları ekarte etmek amacıyla pelvis ön-arka grafisi, ön-arka ve yan torakal ve lumbosakral grafiler çekildi. Hastaların DEXA yöntemiyle lomber ve femur KMY ölçüldü. OP tanısı bu teknikle elde edilen değerlere göre konuldu. KMY (g/cm^2) ölçümleri, DEXA yöntemi ile (Norland Excell, USA) lumbal vertebralarda (L2-L4) antero-posterior ve sol kalçadan (femur boynu, intertrokanterik bölge, wards

üçgeni) yapıldı. Dansitometre, üretici firmanın önerilerine uygun şekilde günlük olarak kalibre edildi. Çalışma süresince lumbal vertebra fantomu ile KMY değerlerinin güvenilirliği test edildi. L2, L3, L4 vertebralardan ve femurdan (femur boyun, intertrokanterik, wards, total) elde edilen KMY değerleri ayrı ayrı kaydedildi. Sonuçları T ve Z skorları olarak ifade edildi. OP tanısı için DSÖ kriterleri esas alındı.

Kemik döngü hızını belirlemek amacıyla serum osteokalsin, serum 25–OH vit D3, intakt PTH, kalsiyum (Ca), fosfor (P), total alkalen fosfataz (ALP) ve idrar pridinin ile idrar deoksipridinin düzeyi ölçüldü. PTH ve osteokalsin sabah açken alınan serumda çalışıldı. Deoksipridinin ve pridinin ise sabah 10: 00’a kadarki ilk veya ikinci spot idrarda bakıldı. Alınan kan örnekleri 30 dakika içerisinde mikroskopik inceleme ve santrifuj işlemine tabi tutuldu ve gerekli işlemlerden sonra, –80 ° C’de bekletildi. Alınan kan örnekleri insolubl meteryallerin eliminasyonu için 10 dakika süreyle 2000g (devir)’de santrifuj edildi. Kemik döngüsü göstergelerinin kan ve idrar örneklerinde ölçülmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yapıldı.

Kemik döngü hızını tespit etmek amacıyla, kemik yapım markeri olan serum intakt osteokalsini ELISA yöntemi ile ölçüldü (8). Bu amaçla Immulite 1 autoanalyser cihazı (DPC, LosAngeles, USA) ve Osteocalcin kiti (DPC, LosAngeles, USA) kullanıldı. Bu yöntemin sağlıklı premenopozal referans aralığı 3.1- 13.7 ng/ml idi. Kemik yıkım markeri olarak, idrar pridinin ve deoksipridinin ELISA yöntemi ile tayin edildi. Bu amaçla Osteosal™ InstaQuant™ kemik yıkım marker (Crosslaps™) ölçüm testi kullanıldı. Kitin sağladığı imkan ile örnekten hem PRD hem de DPD aynı zamanda ölçüldü. Örneklerdeki total PRD ve DPD konsantrasyonu hesaplandı. İdrar kreatinin konsantrasyonuna oranlanarak sonuçlar mmol/nmol kreatinin cinsinden hesaplandı. Üriner kreatinin konsantrasyonu standart kolorimetrik metodla belirlendi (Kreatinin microalbustix test çubuğunu idrara daldırıp hemen çıkarıldıktan 60 saniye sonra oluşan renge göre).

ELISA yönteminde, yüzey olarak yüksek bağlanma kapasitesine sahip ‘polystyrene’ 96 kuyucuklu, kuyucukların iç yüzeylerinde osteokalsin, pridinin ve deoksipridinin antikoru tespit edilmiş her biri için ayrı düz tabanlı plaklar kullanıldı. Plaklardaki ilk beş kuyucuk standardizasyon için kullanıldı. Her teste 75 mikrolitre konjugat eklendi. Hepsine ayrı ayrı uygun spesmen 25 mikrolitre eklendi. Kan ve idrar

örnekleri testten önce vortex ile çevrildi. Her teste 25 mikrolitre Sample Diluent (SD-örnek çözelti) eklendi. Stripler yapışkan sealer ile kaplandı ve bir geceliğine 25 °C’de inkübe edildi. Daha sonra her biri dört sefer iyice yıkandı. Her birine 100 mikrolitre konjugat (yıkama solusyonu) eklendi. Stripler yeni bir yapışkan sealer ile kaplandı ve 30 dakikalığına 25 °C’de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her biri tekrar dört sefer yıkandı. Her birine hazırlanmış substrat solusyonundan 100 mikrolitre eklendi ve 30 dakikalığına 25 °C’de inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 100 mikrolitre sülfürik asid eklendi (2 N). Her solusyonun absorbens değeri, spektrofotometre ile 15 dakika içerisinde 450 nm’de okundu. Dual dalgaboyu analizi için, 620 nm referans dalga boyu olarak kullanıldı (8).

Vitamin D ışıktan etkilenen bir bileşik olduğu için, karbon kağıdına sarılı olarak kan alındı ve plazmaları ayrılıp, yine karbon kağıdına sarılı ependorf tüplerde -80 C’de ölçüm yapılana kadar saklandı. Yarılanma ömrü daha uzun olan ve daha stabil bir bileşik olan 25-OH vit D3 Chromsystems’in (Chromsystems Instruments and Chemical GmbH) hazır ticari kitini kullanarak HPLC (High Pressure Liquid Cromatography) cihazında plazmadan ölçüldü. Çalışma sırasında örnekler ile aynı işlemlerden geçirilen kalibratör kullanılarak örneklerdeki 25-OH vit D3 konsantrasyonu hesaplandı. Referans aralık kışın 10 - 60 mikrogram/L, yazın 20 -120 mikrogram/L olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 istatistik paket programına aktararak analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri ve tüm ölçüm sonuçları normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov Smirnov testi ve Ki-Kare testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlara logaritmik dönüşüm uygulandı. Normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında parametrik istatistik yöntemlerden Student t testi, normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında ise nonparametrik istatistik yöntemlerden Mann - Whitney U testi kullanıldı (34). KMY değerlerini bağımsız etkileyen değişkenleri saptamak için Multipl Regresyon Analizi yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. P değeri 0.05 ve üzeri ise anlamsız, 0.05’in altı ise anlamlı, 0.001’in altı çok anlamlı kabul edildi. Özellikler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi ve r değeri 0 – 0.24 zayıf, 0.25 – 0.49 orta, 0.5 – 0.74 güçlü, 0.75 – 1 çok güçlü ilişki olarak kabul edildi (34).

4. BULGULAR

Çalışmaya üreme döneminde olan toplam 52 kadın RRMS hastası ve OP için bilinen bir risk faktörü olmayan yine üreme döneminde olan 41 kişilik kadın kontrol grubu olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 36.09 ± 7.42 yıl (min= 21, max=50) idi. Ortalama atak sayısı 3.51 ± 2.18 (min=2, max= 9), ortalama EDSS 2.24 ± 1.77 (min=0, max=5) idi. Ortalama FIM total skoru 114.15 ± 7.54 (min=93, max=126), FIM motor skoru 81.38 ± 6.9 (min=69, max=89), FIM kognitif skoru 32.71 ± 2.07 (min=24, max=35) idi. Hastaların 23'ü (%44.2) hastalık süresince pulse steroid kullanmamıştı, 29 hasta (%55.8) hastalık süresince en az bir kez pulse steroid kullanmıştı. Pulse steroid kullanılan hastalara sadece atak dönemlerinde en fazla 7 gün olacak şekilde kısa süreli IV 1 gr/gün metilprednizolon verilmişti. Ortalama pulse steroid kullanma dozu 6.09 ± 2.4 (min=5, max=63) g/hastalık süresi idi. Hastalar hastalıkları süresince immünsüpressan tedavi, oral steroid ve son 3 ay içerisinde pulse steroid kullanmamıştı. Hastaların klinik seyrinde 8'inde (%15. 4) piramidal, 16'sında (%30. 8) duyusal, 11'inde (%21. 2) piramidal – serebellar, 3'ünde (%5. 8) piramidal - otonomik ve 14'ünde (%26. 9) piramidal - duyusal etkilenme vardı. Kontrol grubunun ortalama yaşı 36.41 ± 7.96 yıl (min= 21, max=50) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim süresi ve osteoporoz risk sorgulama skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo I).

Tablo I. MS grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=52)	Kontrol (n=41)	
	Ortalama değer $\pm$ SS	Ortalama değer $\pm$ SS	p
Yaş –yaş aralığı(yıl)	36.09 ± 7.42 (21-50)	36.41 ± 7.96 (21- 50)	0.783
Boy(cm)	159.65 ± 6.06	160.46 ± 6.01	0.523
Kilo (kg)	64.96 ± 12.14	66.21 ± 13.2	0.777
VKI (kg/cm^2)	26.11 ± 5.68	25.97 ± 6.02	0.615
Osteoporoz risk sorgu puanı	9.69 ± 2.25	9.04 ± 1.98	0.28
Eğitim Süresi (yıl)	10.05 ± 3.88	11.7 ± 4.8	0.36

p < 0.05 anlamlı

Hasta ve kontrol grubu arasında ekonomik durum, giyim tarzı ve gebelik sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo II, III, IV).

Tablo II. MS grubu ve kontrol grubunun ekonomik durumunun karşılaştırılması

Ekonomik durum	Zayıf (%)	Orta (%)	İyi (%)
Hasta (n)	8 (15.4)	36 (69.2)	8 (15.4)
Kontrol (n)	5 (12.1)	30 (73.1)	6 (14.8)
p	0.362	0.567	0.789

p < 0.05 anlamlı

Tablo III. MS grubu ve kontrol grubunun giyim tarzlarının karşılaştırılması

Giyim Tarzı	Geleneksel (%)	Modern (%)
Hasta (n)	32 (61. 5)	20 (38. 5)
Kontrol (n)	19 (46. 3)	22 (53. 7)
p	0.144	0.21

p < 0.05 anlamlı

Tablo IV. MS grubu ve kontrol grubunun gebelik sayısının karşılaştırılması

Gebelik sayısı	Yok (%)	2 ve az (%)	2'den çok (%)
Hasta (n)	11 (21. 2)	22 (42. 3)	19 (36. 5)
Kontrol (n)	13 (31. 7)	15 (36. 6)	13 (31. 7)
p	0.513	0.515	0.342

p < 0.05 anlamlı

Hasta ve kontrol grubu arasında kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri karşılaştırıldığında kan kalsiyum ve fosfor düzeyi açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında diğer tüm kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Hasta grubunda serum 25-OH vit D3 ve osteokalsin düzeylerinin düşük, PTH, ALP, pridinolin ve deoksidipridinolin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo V). Kan 25- OH vit D3 düzeyi hasta grubunda 12.23 ± 5.5 mikrogram/L, kontrol grubunda 15.44 ± 4.76 mikrogram/L idi ($p= 0.015$). Kan ALP düzeyi hasta grubunda 172.86 ± 38.93 U/L,

kontrol grubunda 146.53 ± 35.6 U/L ($p=0.001$); kan PTH düzeyi hasta grubunda 74.12 ± 39.04 pg/ml, kontrol grubunda 54.15 ± 19.95 pg/ml idi ($p=0.045$). Kan osteokalsin düzeyi hasta grubunda 1.95 ± 0.97 ng/ml, kontrol grubunda 2.79 ± 1.64 ng/ml di ($p=0.001$). İdrar pridinolin düzeyi hasta grubunda 53.5 ± 23.75 mmol/nmol kreatinin, kontrol grubunda 38.64 ± 23.85 mmol/nmol kreatinin ($p=0.003$), idrar deoksipridinolin düzeyi ise hasta grubunda 13.66 ± 9.18 mmol/nmol kreatinin, kontrol grubunda 10.45 ± 7.87 mmol/nmol kreatinin di ($p=0.031$) (Tablo V).

Tablo V. MS grubu ve kontrol grubunun kemik döngüsü laboratuvar göstergelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n =52)	Kontrol (n =41)	
	Ortalama değer $\pm$ SS	Ortalama değer $\pm$ SS	p
Kalsiyum (mg/dl)	9.51 ± 0.50	9.48 ± 0.35	0.55
Fosfor (mg/dl)	3.57 ± 0.52	3.55 ± 0.53	0.78
Alkalen fosfataz (U/L)	172.86 ± 38.93	146.53 ± 35.60	0.001
Parathormon (pg/ml)	74.12 ± 39.04	54.15 ± 19.95	0.045
25- OH vit D3 (mikrogram/L)	12.23 ± 5.50	15.44 ± 4.76	0.015
Osteokalsin (ng/ml)	1.95 ± 0.97	2.79 ± 1.64	0.0001
İdrar pridinolin (mmol/nmol kreatinin)	53.5 ± 23.75	38.64 ± 23.85	0.003
İdrar deoksipridinolin (mmol/nmol kreatinin)	13.66 ± 9.18	10.45 ± 7.87	0.031

$p < 0.05$ anlamlı

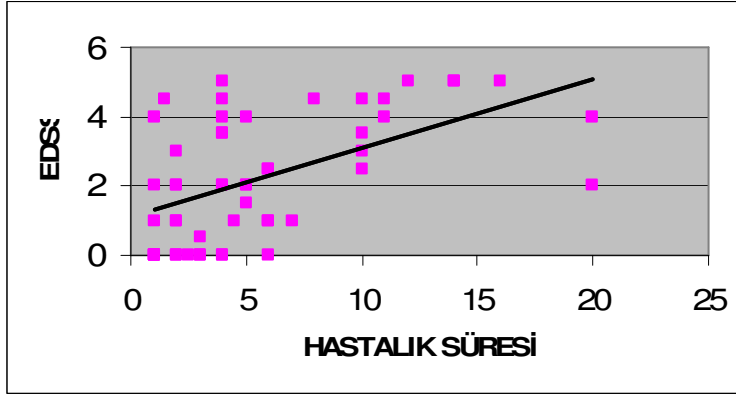
Hasta grubu ile kontrol grubu arasında DEXA ölçümleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda Lomber 2 -4 KMY, T skoru, Z skoru, Femur boyun ve trokanter KMY, T skoru, Z skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı oranda düşük bulundu ($p < 0.001$) (Tablo VI). DSÖ ölçütlerine göre hastaların 5'i (%9.6) osteoporotik, 20'si (%38.4) osteopenik, 27'si (%52) normal, kontrol grubundakilerin ise 11'i (%26.8) osteopenik, 30'u (%73.2) normal KMY değerlerine sahipti.

Tablo VI. MS grubu ile kontrol grubu arasında DEXA ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n= 52)	Kontrol (n=4 1)	
	Ortalama değer ± SS	Ortalama değer ± SS	p
Lomber 2-4 KMY (g /cm²)	0. 89 ± 0. 33	1. 10 ± 0. 12	<0.001
Lomber 2-4 T skoru	-1. 29 ± 1.00	0. 23 ± 1. 22	<0.001
Lomber 2-4 Z skoru	-0. 92 ± 0. 86	0. 56 ± 1. 1	<0.001
Femur boyun KMY (g /cm²)	0. 83 ± 0. 12	0. 95 ± 0. 12	<0.001
Femur boyun T skoru	-0. 55 ± 0. 98	0. 42 ± 0. 93	<0.001
Femur boyun Z skoru	-0. 20 ± 0. 91	0. 80 ± 1. 01	<0.001
Femur trok. KMY (g /cm²)	0. 66 ± 0. 10	0. 78 ± 0. 12	<0.001
Femur trok. T skoru	-0. 91 ± 0. 86	0.10 ± 1.09	<0.001
Femur trok. Z skoru	-0. 68 ± 0. 74	0. 35 ± 1. 18	<0.001

p< 0.05 anlamlı

Hastalık süresi ile EDSS skoru arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı pozitif bir ilişki vardı (p<0.001, r = 0,54) (Grafik 1). Hastalık süresi ile kemik döngüsü laboratuvar göstergelerinin hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05).



Grafik 1. Hastalık süresi ile EDSS arasındaki ilişki

Ortalama hastalık süresi ile FIM total skor ($p= 0.002$) ve FIM motor skor ($p= 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir ilişki vardı. Hastalık süresi ile FIM kognitif skor arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p= 0.255$). Hastaların ortalama EDSS'leri ile tüm FIM skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII. Hastalık süresi ve EDSS ile FIM skorları arasındaki ilişki

		FIM total	FIM motor	FIM kognitif
Hastalık süresi	p	0.002	0.001	0.255
	r	-0.43	-0.45	-0.19
EDSS	p	0.0001	0.0001	0.038
	r	-0.78	-0.78	-0.34

$p < 0.05$ anlamlı

$r = 0,25 - 0,49$ orta, $r = 0,5 - 0,74$ güçlü, $r = 0,75 - 1$ çok güçlü ilişki

Hastaların klinik seyrinde 8'inde piramidal, 16'sında duyusal, 11'inde piramidal ve serebellar, 3'ünde piramidal ve otonomik, 14'ünde piramidal ve duyusal etkilenme vardı. Hastaların EDSS'leri tutulan sistemlerin etkilenme derecesi ile artmaktaydı. Duyusal etkilenmesi olan 16 hasta ile karşılaştırıldığında piramidal, piramidal – serebellar, piramidal – otonomik, piramidal – duyusal etkilenmesi olanlarda EDSS istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p değeri sırası ile 0.006, 0.0001, 0.004, 0.0001). İzole duyusal etkilenme olmayan diğer gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında EDSS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ve DEXA ölçümleri ile klinikte tutulan sistemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Hastaların 29'u pulse steroid kullanmıştı. Pulse steroid kullanımı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında ve DEXA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Hastalık süresi ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresi ile L 2-4 KMY, T ve Z skoru ve femur boynu KMY, T ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki varken, Femur trokanter ölçümleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo VIII). Hastalık süresi ve hastaların atak sayısı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Atak sayısı ile L 2 -4 KMY, L 2-4 Z skoru arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı negatif bir ilişki varken ($r = 0,30$), diğer DEXA ölçümleri ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Hastaların 22'si en az 6 aydır immunmodülatör tedavi kullanmaktaydı. İmmunmodülatör tedavi kullanımı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo VIII).

FIM total, kognitif ve motor skoru ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). L 2-4 DEXA ölçümleri ile FIM total, FIM motor, FIM kognitif skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). FIM total skoru ile femur boynu ve femur trokanter KMY, T skoru, Z skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). FIM motor skoru ile DEXA ölçümleri arasında sadece femur boynu KMY ve femur trokanter KMY arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). FIM kognitif skoru ile DEXA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Hasta grubunda ortalama EDSS ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte ortalama EDSS ile L 2 - 4 ve femurdan elde edilen DEXA ölçümlerinin tamamı arasında istatistiksel olarak orta derecede negatif yönde bir ilişki vardı ($r =0,25 - 0,49$) (Tablo VIII).

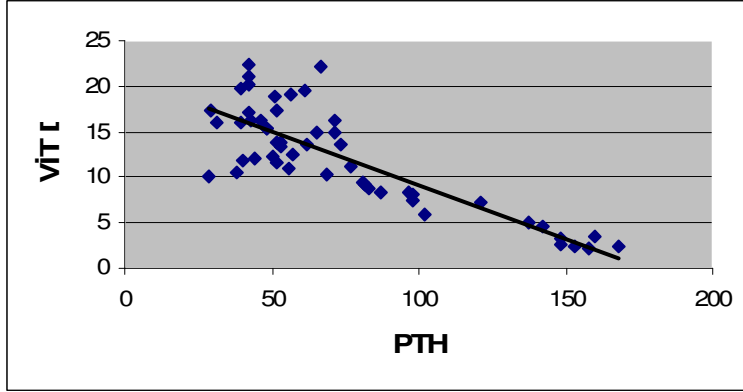
Tablo VIII. MS hastalarının klinik ve demografik özellikleri ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişki

Pearson n=51		L24 bmd	L24 T	L24 Z	Femn bmd	Femn T	Femn Z	Fem troch BMD	Fem troch T	Fem troch Z
Pulse p		0.655	0.704	0.732	0.313	0.135	0.16	0.703	0.458	0.441
Tadavi r		0.11	0.13	0.13	0.2	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Hastalık p		0.007	0.029	0.021	0.043	0.042	0.027	0.18	0.257	0.343
Süresi r		-0.39	-0.37	-0.37	-0.31	-0.31	-0.37	-0.12	-0.11	-0.11
Atak sayısı p		0.009	0.135	0.02	0.32	0.226	0.058	0.336	0.23	0.143
r		-0.36	-0.12	-0.34	-0.11	-0.11	-0.21	-0.11	-0.11	-0.12
İmmod p		0.749	0.2	0.173	0.227	0.137	0.26	0.51	0.31	0.34
Tdv r		0.11	0.12	0.12	0.13	0.13	0.12	0.11	0.12	0.12
FIMtotal p		0.164	0.403	0.363	0.01	0.02	0.034	0.004	0.046	0.047
r		0.18	0.12	0.13	0.35	0.34	0.32	0.37	0.31	0.31
FIMmotor p		0.191	0.632	0.424	0.046	0.098	0.179	0.016	0.147	0.13
r		0.18	0.12	0.13	0.24	0.21	0.18	0.32	0.18	0.18
FIMkogn p		0.619	0.35	0.592	0.158	0.093	0.101	0.112	0.142	0.151
r		0.12	0.11	0.12	0.16	0.19	0.18	0.18	0.17	0.17
EDSS p		0.004	0.023	0.04	0.001	0.001	0.002	0.001	0.008	0.009
r		-0.39	-0.37	-0.29	-0.45	-0.45	-0.43	-0.44	-0.36	-0.36
25-OH vit D3 p		0.384	0.032	0.021	0.669	0.749	0.962	0.685	0.59	0.65
r		0.14	0.32	0.34	0.12	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12
PTH p		0.101	0.023	0.007	0.77	0.657	0.597	0.36	0.397	0.386
r		0.18	-0.37	-0.39	0.11	0.12	0.11	0.14	0.14	0.14
Osteokalsin p		0.774	0.459	0.821	0.406	0.458	0.4	0.214	0.198	0.185
r		0.11	0.13	0.11	0.14	0.14	0.14	0.12	0.13	0.13
Pridinolin p		0.065	0.063	0.066	0.233	0.419	0.795	0.119	0.16	0.192
r		0.19	0.19	0.19	0.12	0.14	0.11	0.12	0.12	0.12
Deoksiprid p		0.96	0.428	0.978	0.217	0.288	0.117	0.906	0.88	0.632
r		0.11	0.14	0.11	0.15	0.15	0.16	0.11	0.11	0.12
ALP p		0.071	0.187	0.078	0.271	0.215	0.165	0.082	0.076	0.062
r		0.19	0.12	0.19	0.12	0.12	0.12	0.18	0.18	0.19
Tutulan Sistem p		0.559	0.563	0.927	0.408	0.406	0.41	0.186	0.334	0.256
r		0.15	0.15	0.11	0.16	0.16	0.16	0.18	0.17	0.18

p < 0.05 anlamlı

r = 0- 0,24 zayıf ilişki, r = 0,25 - 0,49 orta ilişki

25-OH vit D3 düzeyi ile diğer kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasındaki ilişki bakıldığında; 25-OH vit D3 ile PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişki vardı ($p<0.001$). 25-OH vit D3 düzeyi düştükçe PTH düzeyinin arttığı görüldü (Grafik 2).



Grafik 2. 25- OH vit D ile PTH arasındaki ilişki

25-OH vit D3 düzeyi ile; osteokalsin, pridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). 25- OH vit D3 düzeyi ile L 2- 4 ve femurdan elde edilen DEXA ölçümlerinden L 2- 4 T ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varken ($p<0.05$), diğer DEXA ölçümleri ile 25-OH vit D3 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII). PTH düzeyi ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişki bakıldığında; 25-OH vit D3 düzeyi ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişkiye benzer şekilde sadece L 2- 4 T ve Z skoru ile PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p< 0.05$) (Tablo VIII).

Kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ile DEXA ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; osteokalsin, pridinolin, deoksipiridinolin ve alkalen fosfataz düzeyleri ile L 2- 4 ve femurdan elde edilen tüm DEXA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

5. TARTIŞMA

Osteoporoz ve buna bağlı komplikasyonlar günümüzde gittikçe artan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Yaşlanma, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve özellikle de kadınlarda menopoz kemik kaybına yol açan ana sebeplerdir (55). Genç erişkinlerde özürllülüğe neden olan hastalıkların başında gelen MS’de de KMY; immobilizasyon, steroid - immunsüpressan kullanımı ve sitokinler gibi birçok nedenle etkilenmektedir (24, 50, 73, 87). Bunun sonucunda MS’li hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı yetişkinlerden daha hızlı kemik kaybı olmakta ve daha fazla kırık gözlenmektedir (73). Cosman ve ark. tarafından iki yılın üzerinde izleme yapılan prospektif bir çalışmada, kontrol grubunun kırık oranı % 2 iken MS’li hastalarda bu oran % 22 bulunmuştur (13). MS’in primer klinik görünümü relaps ve remisyon dönemleri ile giden bir süreç olmakla birlikte, ilerleyici immobilizasyon hastalığın her aşamasında görülebilmektedir. İmmobilizasyon ise KMY’yi azaltan, osteoporoz ve kırık riskini artıran en önemli nedenlerden birisidir (50).

Sağlıklı gençlerde 20- 30 haftalık yatak istirahatında günlük negatif kalsiyum dengesinin 150- 200 mg olduğu tespit edilmiştir (58). Bu kayıp paraplejik hastalarda daha fazladır. Burada osteoporozu neden olan en önemli faktörün iskelet üzerindeki biyomekanik stresin kaybı olduğu bilinmektedir. Mekanik yüklenme kemik turnoverini azaltıp, kortikal ve trabeküler kemikte yeni kemik yapımını aktive etmektedir. MS’de ambulasyonun etkilenme derecesine göre KMY’de azalma olabilir. Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS’li olgularda fonksiyonel kapasite azaldıkça, femoral KMY’nin azaldığı ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hastalarda, femur trokanter KMY’nin ambulator hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (81). Özgeçmen ve arkadaşları EDSS skoru ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (58). Daha önce yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer sonuçlar bildirilmektedir. Schwid ambulasyonu zayıf MS’li hastaların femur KMY’sindeki azalmanın inaktivite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (72). Fiziksel aktivite ile KMY arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda femur boyun ve trokanter KMY ile fiziksel aktivite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (85). MS’li hastalarda özellikle ambulasyonu olmayanlarda, femur üzerine binen aksiyal mekanik yük azaldığı için KMY kaybı olduğu söylenebilir. Biz EDSS skoru 5’in üzerinde olan hastaları çalışmaya almadık. Çalışmamıza alınan hastaların ve kontrol grubunun tümü

ambulator hastalardı ve EDSS'leri 5'in altında idi. EDSS 5'in üzerinde olanlarda ambulasyonun belirgin bozulduğu yardıma ihtiyacın ön planda olduğu bilinmektedir. İmmobilizasyon ise KMY'yi azaltan, osteoporoz ve kırık riskini artıran en önemli nedenlerden biridir (50, 57). Biz EDSS 5'in altında hasta grubunu araştırarak, mümkün olduğu kadar immobilizasyondan bağımsız olarak hastalıkta ortaya çıkabilecek KMY değışikliklerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda MS'li olguların lomber ve femur KMY değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca olgularımızın EDSS skorunun yüksekliğı ile tüm KMY parametreleri arasında anlamlı negatif bir ilişki bulduk. Bunun nedeni hastalarımızın EDSS'leri her ne kadar 5'in altında olsa da, EDSS'leri arttıkça ambulator durumda oluşan bozulma ile açıklanabilir. Hasta grubunda ayrıca FIM total skoru ile femurdan elde edilen KMY değerleri arasında ve FIM motor skoru ile femur boyun ve trokhanter KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. FIM kognitif skoru ile KMY değerleri arasında bir ilişki bulamadık. FIM total ve motor skoru ile KMY arasındaki ilişki, EDSS ile KMY arasındaki ilişkiye benzer şekilde ambulator durumdaki etkilenme ile açıklanabilir. FIM kognitif skoru ile KMY arasında anlamlı ilişki olmaması, KMY'deki azalmayı etkileyen ana unsurun hastaların ambulasyon durumu olduğunu desteklemektedir.

EDSS ve FIM skoru hastaların özörlölük derecelerinin takibi için sıklıkla kullanılmaktadır. Biz hasta grubumuzda EDSS değerleri ile tüm FIM skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Bu anlamlı ilişki her iki ölçeğin de özörlölüğü benzer şekilde yansıttığını düşöndörmektedir. Ayrıca hastalık süresi ile EDSS, FIM total ve FIM motor değerleri arasında da anlamlı bir ilişki vardı. MS'de hastalık süresi arttıkça klinik, radyolojik ve tedaviye alınan cevabın olumsuz yönde etkilendiğı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Hastalık süresi ile EDSS ve FIM değerleri arasındaki bu anlamlı ilişki, hastalık süresince ortaya çıkan özörlölüğün takibinde EDSS ve FIM değerlerinin kullanılabileceğini göstermektedir. EDSS ve FIM değerleri ile KMY değerleri arasındaki ilişkiye benzer şekilde, hastalık süresi ile KMY arasında da anlamlı ilişki vardı. Hastalık süresi arttıkça lomber ve femur boynundan elde edilen KMY değerlerinde azalma olduğunu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Hastalık süresi ile EDSS, FIM ve KMY değerleri arasındaki bu anlamlı ilişki,

MS’de hastalık süresi artışı ile ortaya çıkan ambulasyondaki bozulmaya paralel olarak, özellikle lomber ve femur boynu KMY değerlerinde azalma olduğunu göstermektedir.

Hastaların EDSS’leri tutulan sistemlerin etkilenme derecesi ile artmaktaydı. Duyusal etkilenmesi olan 16 hasta ile karşılaştırıldığında piramidal, piramidal – serebellar, piramidal – otonomik, piramidal – duyusal etkilenmesi olanlarda EDSS istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. İzole duyusal etkilenme olmayan diğer gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında EDSS açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bu da hasta grubunda özürüllülüğü belirleyen unsurun daha çok piramidal, serebellar ve otonomik etkilenme olduğunu düşündürmekteydi. Kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri (osteokalsin, pridinolin, deoksipridinolin) ve KMY değerleri ile klinikte tutulan sistemler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Tutulan nörolojik sistemler ile KMY arasında bire bir ilişki olmaması, MS’de görülen KMY değişikliklerinin, izole tek sistem tutuluşundan çok hastalığın seyrinde ortaya çıkan ve hastanın yaşam kalitesini bozabilen tüm sistemlerin ortak etkisiyle olduğunu düşündürmektedir (11,78).

Hastaların daha önceki atak sayısı ile lomber KMY ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. MS’de atak sayısı artışına bağlı olarak özürüllülükte artış olduğu ve her atakdan sonra sekel bir nörolojik defisit kalabileceği bilinmektedir (12). Yine atak döneminde proinflatuar sitokinlerde artış olduğu (İnterlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa, TGF-beta ve interferon gama vb) ve atak sayısı arttıkça bu sitokinlerin kronik etkilerinde artış olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (52). Atak sayısı ile lomber bölgedeki KMY arasındaki ilişkinin varlığı, ataklar sonrası gelişen ambulasyon bozukluğu ile açıklanabileceği gibi, kemik döngüsü ile yakın ilişkisi olduğu bilinen proinflatuvar sitokinlerdeki artış da KMY’deki değişikliklere yol açabilir. Atakların görülmediği ve klinikde progresyonun daha ön planda olduğu primer progresif, sekonder progresif gibi RRMS dışındaki MS klinik formlarında immobilité, tekerlekli sandalye veya desteğe olan ihtiyaç daha fazladır. Bu klinik formlarda KMY’de daha erken dönemlerde ve daha fazla etkilenme olması beklenen bir sonuçtur ve bu progresif formlarda KMY değişikliklerinin daha fazla olduğunu gösteren klinik çalışmalar vardır. Bizim hasta grubumuzun tamamı relapsing remitting klinik formda ve ortalama EDSS’leri 2.24 ± 1.77 olup, ambulator hastalardı. Bu nedenle hasta

grubumuzda görülen KMY değışikliklerinin progresyon ve immobilizasyondan bağımsız olarak hastalıkta ortaya çıkabilecek KMY değışiklikleri olduğunu düşündük.

MS'li olgularda KMY üzerine etkisi olabilecek faktörlerden biri de tedavide aralıklı veya devamlı olarak steroid kullanımıdır. MS'de steroid kullanımının kemik kütleğinde kayba neden olduğu bildirilmektedir (11, 78). Uzun süreli steroid kullanımında kemik yapımının azalması ve rezorpsiyonun artmasına bağılı olarak osteoporoz geliştiğı iyi bilinen bir konudur (11, 89). Glukokortikoid kullanan hastaların %30-50'sinde kemik kaybı görülür (11). Steroidler üç spesifik mekanizma üzerinden etki gösterirler; kalsiyum homeostazı, seks hormonları ve kemik yapımının inhibisyonunu (84). En önemli etkileri kemik yapımını inhibe etmeleridir. Bunu osteoblast genlerine direkt etki ya da büyüme faktörleri üzerinden etki ederek ve sonuçta matriks yapımını azaltarak sağlarlar (84). Sistemik steroid kullanımı neticesinde kortikal kemik hacim ve dansitesinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (79). Kortikosteroidler MS akut relapslarının tedavisinde, intravenöz (iv) yüksek doz kısa süreli pulsar şeklinde hastanın yaşamı boyunca birçok kez uygulanabilmektedir (4). Bu KS pulsalarının akut dönemde oldukça iyi bir şekilde tolere edilmelerine karşın, bu tür tedavilerin uzun dönemli sonuçları hakkında çok az şey bilinmektedir. Kronik KS kullanımının en ciddi ve belirgin yan etkisinin kemik kaybı ve osteoporoz olduğu bilinmektedir. İntermittan pulslardan sonra kemik yapısında benzer değışikliklerin, gelişip gelişmediğı tartışmalıdır. Uzun süreli KS kullanımı, kemik yapımını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak kemik kaybını hızlandırmaktadır (84). KS'lerin indüklediğı osteoporozda osteoblast apoptozisinin hızlandığı gösterilmiştir. Bunun sonucu kemik rezorpsiyonu artar. KS tedavisine başlandıktan 24 saat sonra, osteokalsin düzeylerinde hızla reversibl olabilen doza-bağımlı bir azalma gözlenmiştir (79, 89).

Bizim çalışmamızda MS'li hastaların hiçbirisi daha önce oral steroid kullanmamıştı. Hastaların 29'unda sadece atak dönemlerinde en fazla 7 gün olacak şekilde kısa süreli IV 1 g/gün metilprednizolon kullanılmıştı (5 - 20 g). Pulse steroid kümülatif dozu ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında ve KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Steroid kullanımı ile KMYdeğerleri arasında anlamlı ilişki olmaması MS'de steroid kullanımından bağımsız olarak KMY'da etkilenme olduğunu, kısa süreli KS pulsalarının kemik dansitesi üzerine uzun süreli kümülatif bir etkisinin bulunmadığını düşündürmektedir (79, 84).

Schwid ve ark. yaptığı bir çalışmada 30 MS hastasına 3 gün 1g/gün pulse KS verilmiş. Lomber ve femur boynu KMY'leri, pulse öncesi ve pulse tedaviden 2, 4 ve 6 ay sonra ölçülmüştür (72). İlk ölçümde KMYnin, lomber bölgede normal, ancak femur boynunda azalmış olduğu görülmüştür. Çalışmanın başlangıcındaki KMY'si ile yaş, hastalık süresi ve önceki 1, 3, 5 ve 10 yıl içindeki KS pulslarının sayısı arasındaki korelasyonlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış. En güçlü ilişki, femur boynu KMY'si ile başlangıçtaki disabilite durumu arasında tespit edilmiş. Ambulasyon durumu kötü olan (EDSS> 5,5) hastaların femur boynu KMY'sinde bir azalma eğilimi gösterdikleri halde daha ambulator olan hastaların femur boynunda KMY artışı gösterdikleri görülmüş. Bu çalışmaya ambulasyon durumu kötü olan hastalar alındığı için, bu sonuç beklenebilir. Biz çalışmamıza ambulator hastaları aldığımız için, kötü ambulasyonun osteoporoz üzerine olan olumsuz etkileri bizim sonuçlarımıza yansımamıştır.

Günlük KS dozu ile fraktür riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (24, 74). Fraktür riski, günlük 5mg'ın altındaki KS dozlarında %20 düzeyinde sabit kalmaktayken, daha yüksek dozda KS kullananlarda kontrol grubundan daha yüksek risk söz konusu idi. Kümülatif KS dozu da fraktür riski ile korelasyon göstermiştir; ancak bu korelasyon, günlük KS dozu ile fraktür riski arasında saptanan korelasyondan daha zayıf düzeydeydi. Diğer fraktür çalışmalarının meta-analizinde KS kullanımı artmış bir fraktür riskine eşlik etmekteydi, ancak fraktür riski ile günlük veya kümülatif KS dozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar söz konusu değildi(24, 74). KS'lerle indüklenen osteoporozun ve bu durumun yol açtığı sonuçların KS tedavisinin sonlandırılmasından sonra önemli biçimde reversibl olduğunu gösteren ciddi miktarda kanıtlar mevcuttur. Daha önceden yüksek doz KS kullanan hastalarda da KS tedavisinin kesilmesinden sonra riskin azaldığı bildirilmiştir. Küçük bir çapraz-kesit çalışmasında, geçmişte KS kullanmış olan hastalarla kontrol grubu arasında benzer düzeyde vertebral fraktür oranı bildirilmiştir (72, 74, 89). Bu çalışmalar, KS tedavisinin fraktür riski ve KMY kaybı artışıyla doza bağımlı bir ilişki gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu etkiler, tedavinin sonlandırılmasından sonra büyük ölçüde reversibldir ve yaştan, cinsiyetten ve altta yatan hastalıktan etkilenmemektedir. Bu sonuçlarına göre, kronik KS kullanımının kümülatif etkisi ile osteoporoz meydana gelmektedir, ancak aralıklı KS kullanımı ile kemik kaybı geriye dönüşlü olabilmektedir. MS hastaları üzerinde yapılan

KMY ölçüm çalışmaları, KMY’de bir azalma göstermekle birlikte, bu azalmanın kullanılan KS dozu ile korelasyon göstermediğini ancak hastaların disabilitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. MS’li erkek hastalarda yapılan bir çalışmada %80 oranında osteoporoz bulunmuş ancak bu hastalarda KMY’nin başlıca EDSS ve vücut kitle indeksinden etkilendiği, kümülatif steroid dozunun ise etkili olmadığı gösterilmiştir (85).

MS’de steroid kullanımı ve KMY ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda ise tam tersi sonuçlar bildirilmiştir. Schwid MS’li hastalarda altı aylık pulse steroid tedavisinin, lomber KMY’de anlamlı bir artışa neden olduğunu, femoral KMY’de ise bir değişikliğe neden olmadığını belirtmektedir (72). Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kümülatif steroid dozları ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır (81). Ancak kümülatif steroid dozları ile KMY arasında, tanı süresine göre parsiyel korelasyona bakıldığında, steroid dozu arttıkça trokanter KMY’nin arttığı belirtilmiştir. Bu etki iki olası mekanizma ile açıklanılmaya çalışılmaktadır. Birincisi steroidin özüllülüğü engellemesi ve böylece immobilizasyonu önlemesi, ikincisi de kortizonun immunosupressif etkisidir. MS’nin patogenezinde çeşitli sitokinlerin rol oynadığı (İnterlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa, TGF-beta ve interferon gama vb) bildirilmektedir. Bu sitokinlerin kemik rezorbsiyonuna ve dolayısı ile osteoporoza da neden olduğu gösterilmiştir (85). Steroidlerin ise bu maddelerin salınımını baskılayarak koruyucu etki oluşturduğu düşünülmektedir (72, 85).

Başka bir çalışmada KMY’yi etkileyecek başka bir hastalığı olmayan 13 genç MS hastasına 10 gün süreyle 15mg/kg gün dozda IV metilprednizolon verildikten önce ve 6 ay sonra kemik dansitometre ölçümü yapılmış herhangi bir fark bulunmamıştır (18). 10 günlük tedavi süresi boyunca yapılan çeşitli biokimyasal parametrelerde kemik üretiminde hızla azalma ve kemik kaybında hızla artma gözlenmiş ancak 3 ay sonrasında normal düzeyine eriştiği saptanmıştır. Bu da kısa süreli yüksek doz KS tedavisinin KMY üzerine geçici bir etkisi olduğu ancak uzun vadede kümülatif olarak bir etki göstermediğini desteklemektedir. Sonuç olarak sporadik KS pulslarının, ambulator durumdaki MS hastalarında KMY üzerinde olumsuz bir etki yaptığını gösteren kesin bir kanıt yoktur. Bu hastalarda kemik kaybının gerçek sebebi disabilitesi nedeniyle yeterli aktiviteyi yapamayan hastaların ağırlık taşımasının azalması olabilir. Elde edilen bu sonuçlar çerçevesinde, MS atağı sırasında kullanılan KS pulslarının, MS

atağı üzerine yararları yanında, hastanın ağırlık taşıma durumu ve enerji düzeyini düzeltmede ve muhtemelen, hastaların KMY'yi arttıracak aktiviteleri gerçekleştirmelerine katkıları olduğu düşünülebilir. Yüksek doz kısa süreli KS tedavisi, uzun süreli KS tedavisinden farklı olarak KMY üzerine kalıcı bir etki yaratmamaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde pulse steroid kullanımı ile KMY arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Steroid dışında azothioprine, methoteraxate, siklofosfamid, mitoxantrone gibi immünsüpressan ilaçlar da MS tedavisinde kullanılmakta olup bu ilaçların KMY'da değişiklik yapabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Bizim MS hasta grubumuzda hastaların hiçbiri daha önce immünsüpressan tedavi kullanmamıştı. Hastalarımızın 22'si immunmodülatör (İnterferon, glatiramer asetat) tedavi kullanmaktaydı. İmmunmodülatör tedavi kullanımının KMY üzerine olumlu veya olumsuz etkisini gösteren kapsamlı ve uzun süreli bir çalışma yoktur. Bizim hasta grubumuzda ise immunmodülatör tedavi kullanımı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Yapılan birkaç çalışmada MS'li hastalarda 25-OH vit D3 eksikliği saptanmıştır (56, 58, 60, 87). Bu da bu popülasyonda görülen KMY azalmasının bir diğer nedeni olabilir. Özgeçmen ve arkadaşları MS hastalarında 25-OH vit D3 düzeyini ve KMY skorlarını kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulmuşlar (58). Bununla birlikte 25-OH vit D3 düzeyi ile KMY değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar. Biz de çalışmamızda 25-OH vit D3 düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulduk. İki grup arasında kan Ca ve P değeri açısından anlamlı farklılık yokken, PTH ve ALP düzeyi hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti. 25-OH vit D3 ile PTH arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişki vardı. 25-OH vit D3 düzeyi düştükçe PTH'nın arttığı görüldü. 25-OH vit D3 ile lomber 2 - 4 T ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. PTH düzeyi ile KMY arasındaki ilişkiye bakıldığında, 25-OH vit D3 düzeyi ile KMY ölçümleri arasındaki ilişkiye benzer şekilde, sadece L 2-4 T ve Z skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Bu bulgular MS'de 25-OH vit D3 azlığına bağlı olarak sekonder bir hiperparatiroidizm ve buna sekonder olarak KMY'de değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hasta grubunda ölçülen tüm KMY değerlerinin kontrol grubuna oranla belirgin ölçüde düşük olmasına rağmen, 25-OH vit D3 ve PTH

ile KMY değerlerinden sadece lomber 2–4 T ve Z’den ölçülen değerler arasında ilişki olması, MS’de 25-OH vit D3 ve PTH’dan bağımsız olarak KMY’de değişiklik olabileceğini göstermektedir.

Kronik hastalık ve ilaç kullanımı dışında; yaş, kadınlarda menapoz, beslenme alışkanlıkları, yaşanan coğrafi ortam, giyinme tarzı, ekonomik durum ve gebelik sayısı kemik mineral yoğunluğunda kayba ve osteoporoza yatkınlıkta artışa neden olabilmektedir (6). Bizim hasta ve kontrol grubumuzdaki tüm bireyler premenopozal dönemdeydi. Hasta ve kontrol grubu arasında KMY açısından farklılık yaratabilecek giyinme tarzı, ekonomik durum, eğitim durumu, gebelik sayısı, VKI ve yaşanan coğrafi ortam açısından farklılık yoktu. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna beslenme alışkanlıkları, günlük Ca alımı ve yaşam tarzının sorgulandığı osteoporoz risk sorgulama anketi yapıldı. Her iki grup arasında osteoporoz risk sorgulama puanı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Bu nedenle hasta grubumuzda görülen KMY değişikliklerinin tüm bu yeme, giyinme ve yaşam alışkanlıkları gibi nedenlerden bağımsız olarak hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkabilecek KMY değişiklikleri olduğu söylenebilir.

Osteoporoz kemik kuvvetindeki azalmaya bağlı olarak kırık riskinin arttığı bir durumdur. Kemiğin kuvveti, kemiğin miktarı (kantitesi) ve kalitesi tarafından belirlenir. Osteoporozda kırık riskini ve tedavinin etkinliğini değerlendirirken kemik kantitesini gösteren KMY ölçümleri tek başına yetersiz kalmaktadır. Kemik kalitesinin KMY’den bağımsız olarak kırık riski üzerinde etkili olduğunu vurgulayan yayınlar bulunmaktadır (6, 84). Biyokimyasal parametrelerle ölçülen kemik döngü hızı da kırık riskini KMY’den bağımsız etkilemektedir (4). Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisi kemik kuvvetinin temel belirleyicileridir ve kemiğin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde esansiyel faktörlerdir. Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisini belirleyen temel etkiler arasında kemik döngüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur. Biyokimyasal göstergeler arasında kemik yapımı için sıklıkla osteokalsin ve ALP, kemik yıkımı için ise idrar pridinolin ve deoksiptridinolin kullanılabilmektedir.

Uzun yıllar boyunca ALP, kemik yapımını belirleyen bir gösterge olarak kullanılmıştır. Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen kemik dışı kaynaklarının olması dolayısıyla osteoporozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü

düşüktür. Kemiğe spesifik ALP'nin bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir. Çalışmamızda ALP değerleri hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak burada kemiğe özgü ALP ölçülememiştir. ALP hasta grubunda yüksek olmasına rağmen, kan ALP değerleri ile KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajen proteinlerden biridir. Osteokalsin kemik yapımı için spesifiktir. Serum osteokalsin düzeyleri postmenopozal dönemde farklılık göstermekle beraber yüksek döngülü hastalarda artmıştır. Günlük kan düzeyleri değişkenlik gösterdiği için sabahları alınan örneklerde ölçülmesi uygundur. Bizim çalışmamızda da sabahları alınan kandan ölçüm yapılmıştır ve hastalarımızın tümü premenopozal dönemdedir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen kemik matriksin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden olup kemik doku ve dentin için spesifiktir. Serum osteokalsin seviyesi kemik yapımının sensitif bir göstergesi olup histomorfometrik göstergelerle korelasyon gösterir. KMY düşük olan olgularda kemik yıkım ürünlerine ek olarak yapım göstergelerinin kan seviyelerinin yüksek olması hızlı kemik döngüsüne işaret etmektedir. Esas olarak artmış olan yıkımı karşılamak için yapım süreci de hızlanmıştır. Hızlı kemik döngüsünün düşük kemik kütlesi ile birlikteliği ve osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların kemik döngüsünü baskılayarak KMY'yi artırdığı çok sayıda klinik araştırmada gösterilmiştir (10). Deoksipiridinolin kemikteki tip 1 kollajende bulunan çapraz bağları oluşturmakta ve üriner DPD düzeyi kemik yıkımını direkt olarak yansıtmaktadır. DPD ve PRD düzeyi de osteokalsin gibi gün içi değişkenlik göstermektedir. Kemik yıkımının ölçülmesinde genellikle 24 saatlik idrar veya sabah 10: 00'a kadarki ilk veya ikinci spot idrar tercih edilir. Kreatinin atılımına göre hesaplanması diğer ek faktörlerin ölçümü etkilemesini en aza indirmek içindir. Biz de çalışmamızda idrar DPD ve PRD düzeyi için, sabah 10:00'a kadarki ilk veya ikinci spot idrarı kullandık ve kreatinin atılımına göre hesapladık.

Her iki biyokimyasal göstergenin KMY ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur (74, 85). Postmenopozal dönemde olan hastalarda osteokalsinin proksimal femur, DPD düzeylerinin ise lomber bölgelerden elde edilen KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Postmenopozal hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise DPD düzeylerinin proksimal femurdan yapılan KMY ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (27). Ayrıca çalışmalar postmenopozal OP tanısı konulurken kemik yıkım göstergelerinin

yapım göstergelerine göre daha belirleyici olduğunu göstermektedir (28, 53). Yıkım göstergeleri içerisinde de özellikle DPD/kreatinin oranının yüksek tanısal değeri olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kan osteokalsin düzeyinin hasta grubunda belirgin oranda düşük olduğu, idrar pridinolin ve deoksi pridinolin düzeyinin ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç MS hastalarında kemik yapımında azalma ve yıkımda artma olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte hem osteokalsin hem de pridinolin ve deoksi pridinolin ile KMY ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak MS hastalarında farklı mekanizmalarla kemik yıkım ve yapım göstergelerinde değişiklik olabilmektedir. Fakat kemik döngüsü göstergelerindeki bu değişiklik KMY ile direkt ilişkili değildir. Bununla birlikte osteoporozu veya osteoporozla yakınlığı olan MS hastaların takiplerinde bu göstergeler KMY ölçümlerine yardımcı olarak kullanılabilir.

KMY ölçümü kemik kütlesinin o anki durumu hakkında bilgi verirken kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri kemik döngüsünün hızı ve dolayısıyla gelecekteki kemik kütlesinin nasıl olabileceği hakkında bilgi vermektedir (74). Kemik dansitometrisi ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri birbirinin yerini tutacak yöntemler olmayıp ancak birbirlerinin tamamlayıcıları olabilirler. İdeal olan KMY ölçümünün biyokimyasal göstergelerle beraber değerlendirilmesi gibi görülmektedir. Aradaki korelasyonun daha geniş popülasyonlu MS hasta grubunda ve yeni göstergeler ile yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, hastalık süresi, atak sayısı ve fonksiyonel kapasitedeki azalmayı (özellikle EDSS'yi), MS'de KMY'yi etkileyen ana faktörler olarak göstermekle birlikte, olgularımızın tümünün ambulatuvar olması fonksiyonel kapasitedeki azalma ile KMY arasındaki anlamlı ilişkinin kesin olarak yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Fonksiyonel kapasitelerindeki azalma dışında 25-OH vit D3 eksikliği, sekonder PTH yüksekliği, immünolojik faktörler ve sitokinler (TNF- alfa, IL- 1, IL- 6, IL- 2 vb.) MS'de görülebilen KMY değişikliklerine katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- MS'li olguların L 2-4 ve femurdan ölçülen KMY değerlerinin tümü kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- 2- EDSS skorunun yüksekliği ile tüm KMY değerleri arasında orta derecede anlamlı negatif bir ilişki vardı. Bu ilişki EDSS artışına bağlı olarak ambulatuvar durumda oluşan bozulma ile açıklanabilir.
- 3- FIM total skoru ile femurdan elde edilen KMY değerleri arasında ve FIM motor skoru ile femur boyun ve trokanter KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Bu ilişki EDSS ile KMY arasındaki ilişkiye benzer şekilde ambulatuvar durumdaki etkilenme ile açıklanabilir.
- 4- EDSS değerleri ile tüm FIM skorları arasında anlamlı ilişki vardı. Ayrıca hastalık süresi ile EDSS, FIM total ve FIM motor değerleri arasında da anlamlı bir ilişki vardı. EDSS ve FIM değerleri ile KMY değerleri arasındaki ilişkiye benzer şekilde, hastalık süresi ile KMY arasında da anlamlı ilişki vardı. Hastalık süresi ile EDSS, FIM ve KMY değerleri arasındaki bu anlamlı ilişki, MS'de hastalık süresi artışı ile ortaya çıkan ambulasyondaki bozulmaya paralel olarak, özellikle lomber ve femur boynu KMY değerlerinde azalma olduğunu göstermektedir.
- 5- Tutulan nörolojik sistemler ile KMY değerleri arasında bire bir ilişki yoktu. Bu sonuç MS'de görülen KMY değişikliklerinin, izole tek sistem tutuluşundan çok hastalığın seyrinde ortaya çıkan ve hastanın yaşam kalitesini bozabilen tüm sistemlerin ortak etkisiyle olduğunu göstermektedir.
- 6- Hastaların daha önceki atak sayısı ile lomber KMY ve Z skoru arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı negatif bir ilişki vardı.
- 7- Pulse steroid kümülatif dozu ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri arasında ve KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.
- 8- İmmunmodülatör tedavi kullanımı ile kemik döngüsü laboratuvar göstergeleri ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.
- 9- 25-OH vit D3 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. İki grup arasında kan Ca ve P değeri açısından

istatistiksel anlamlı farklılık yokken, PTH ve ALP düzeyi hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti.

- 10- 25-OH vit D3 ve PTH düzeyi ile KMY değerlerinden sadece L 2 –4’den ölçülen değerler arasında ilişki vardı. Bu sonuç MS’de 25-OH vit D3 ve PTH’dan bağımsız olarak KMY’de değişiklikler olabileceğini göstermektedir.
- 11- Kan osteokalsin düzeyi hasta grubunda belirgin oranda düşük, idrar pridinolin ve deoksidridinolin düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek idi.
- 12- Hasta grubunda osteokalsin, pridinolin ve deoksidridinolin düzeyleri ile KMY ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

7. KAYNAKLAR

- 1- Ammann P, Rizoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14 (suppl 3) :13-18
- 2- Amling M, Herden S, Poesl M, Mahn M, Ritzel H, Delling G. Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur and the calcaneus. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 36 - 45
- 3- Amling M, Grote HJ, Poesl M, Hahn M, Delling G. Polyostatic heterogeneity of spine in osteoporosis: quantitative analysis and three-dimensional morphology. *Bone Miner* 1994; 27:193 - 208
- 4- Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *J Neurol Sciences* 1998 ;16: 160-250
- 5- Baron R. Anatomy and Ultrastructure of bone. In: Favus MJ ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2 nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1993; 1: 3 - 9
- 6- Bonner FJ, Chesnut CH, Fitzsimmons A and Lindsay R. Osteoporosis. In: De Lisa JA, Gans BM, eds. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practise*. 3 rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998; 58: 1453-1475
- 7- Cantürk F. Osteoporozda Klinik Bulgular. Kutsal YG (ed.). *Modern Tıp Seminerleri:19-Osteoporoz*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001; 9: 93-97
- 8- Carpenter AB. Enzyme-Linked Immunoassays. In: *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 4th ed. Rabin BS (section editor), American Society for Microbiology, Washington, DC, 1992;3: 6-8
- 9- Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara FI. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1537-1544
- 10- Chesnut CH, Rosen CJ, for The Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J. Bone Miner Res* 2001;16: 2163-2172
- 11- Ciccone A, Bretta S, Brusofferi F, Golea I, Protti A, Spreofica C. Corticosteroid for the long term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan; 23 (1): CD006264.

- 12- Confavreus C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438
- 13- Cosman F, Nieves J, Komar L, et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161-1165
- 14- DelPuente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scadpa R, Oriente P. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int.* 1996;6: 50-54
- 15- Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby, 1998; 8.34: 1-12
- 16- Dequeker J, Mundy GR. Management of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London, Mosby, 1998; 8. 39: 1-4
- 17- Dempster DW. The impact of bone turnover and bone active agents on bone quality: Focus on the hip. *Osteoporos Int* 2002; 13: 349-352
- 18- Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Milano E, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct;89(10):4923-8
- 19- Durmaz B. Biyokimyasal Göstergeler. Kutsal YG (ed.). *Osteoporozda kemik kalitesi*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004; 8: 175-189
- 20- Duppe H, Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringberg K. Bone mineral density, muscle strenght and physical activity. A population- based study of 332 subjects aged 15-42 years. *Acta Orthop Scand.* 1997; 68:2: 97-103
- 21- Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*, 2000; 5: 38- 42
- 22- Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund HL. Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thicness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1097-1101
- 23- Favus JM, Christakos S, Kleerekoper M, et al. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1993, pp. 83-152

- 24- Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:129-133
- 25- Forwood MR. Mechanical effects on the skeleton: Are there clinical implications?. *Osteoporosis Int* 2001;12: 77-83
- 26- Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23
- 27- Garnero P, Sornary- Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349
- 28- Garnero P, Sornary-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1614-1621
- 29- Gnudi S, Malavolta N, Ripamonti C, Caudarella R. Ultrasound in the evaluation of osteoporosis: a comparison with bone mineral density at distal radius. *Br J Radiol* 1995; 68: 476- 480
- 30- Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kitabı*. Güneş Kitabevi. Ankara 2000, pp. 1872- 1893
- 31- Grampp S, Majumdar S, Jergas M, Newitt D, Lang P, Genant HK. Distal radius: In-vivo assessment with quantitative MR imaging, peripheral quantitative CT and dual x-ray absorptiometry. *Radiology* 1996; 198: 213-218
- 32- Hahn TJ. Metabolic bone disease. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 4 th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 96: 1593-1627
- 33- Hamuryudan V. Kalsiyum ve D vitamini. Kutsal YG (ed.). *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004; 14: 307-315
- 34- Hayran M, Özdemir O. *Bilgisayar İstatistik ve Tıp*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara: 1995
- 35- Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss: epidemiology of bone loss. *Arthritis Res* 2000;2:441-5
- 36- Kabalak T. Osteoporozda bifosfonat tedavisi. Yılmaz C (ed.). *Osteoporoz*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997; 120-128

- 37- Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: Kanis JA, ed. Osteoporosis. Revised ed. Blackwell Healthcare Communications Ltd., London, 1998; 2: 22-55
- 38- Kanis JA. Causes of osteoporosis. In: Kanis JA, ed. Osteoporosis. Revised ed. Blackwell Healthcare Communications Ltd, London, 1998; 4: 81- 113
- 39- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporos Int 1997; 7(4): 390- 406
- 40- Kantarcı O, et al and the Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Neurology 1998;51:765-772
- 41- Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983;33: 1444- 1452
- 42- Kutlu M. Kemik dokusu ve fizyolojisi. Yılmaz C (ed.). Osteoporoz. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi,1997; 5-29
- 43- Kutsal YG. Görüntüleme Yöntemleri. Kutsal YG (ed.). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004; 9:193-212
- 44- Lappe JM. Pathophysiology of osteoporosis and fracture. In: Osteoporosis, Nursing Clinics of North America 2001; 36: 393- 399
- 45- Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Dudlick B, ed. Rheumatic Disease Clinics of North America (Osteoporosis). Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2001; 27: 235- 253
- 46- Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. Crit Rev Immunol 1991; 11: 195- 213
- 47- Lucas K, Hohfeld R. Differential aspects of cytokines in the immunopathology of MS. Neurology 1995, 45:4- 5
- 48- Majumdar S. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. In: Topics in Magnetic Resonance Imaging. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 13: 323- 334
- 49- Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind (editorial). J Bone Miner Res 2000;15: 1001–1005
- 50- Mazess RB and Whedon D. Immobilization and bone. Calcif Tissue Int. 1983; 35: 265- 267

- 51- McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50: 121-127
- 52- Miller AE. Clinical features. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker. 2001:231- 232
- 53- Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J* 1995;42(6):797-802
- 54- Mokhtarian F, Shi Y, Shiracian D et al. Defective production of anti-inflammatory cytokine, TGF-beta by T cell lines of patients with MS. *J Immunol* 1994;152: 6003-6010
- 55- Nancy E Lane. Risk factors for osteoporosis. *Metabolic bone diseases*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London, Mosby, 1998; 8.38: 1- 4
- 56- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(9): 1687-92
- 57- Nordström P, Petterson U, Lorentzon R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int* 1997, 60;4:332-337
- 58- Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Özkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 309-313
- 59- Öncel S. Bifosfonatlar. Kutsal YG (ed.). *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004;16: 331-354
- 60- Quesada- Gomez JM, Alonso J and Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporosis Int* 1996; Suppl. 3: 42- 47
- 61- Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Pathy DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis. 1997:48-134
- 62- Posen S, Geusens P. Investigations of bone. In: Klippel JH. Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby, 1998; 8.35 : 1-8
- 63- Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001;103:1-11

- 64- Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999;45: 1353- 1358
- 65- Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro, et al. Short - term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (7): 615 – 20
- 66- Reid IR. Glucocorticoid induced osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998 Jan 1(1): 65-73
- 67- Reid IR. Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Eng.J. Med* 1997; 337:420-421
- 68- Reid IR, Chapman GE, Fraser TRC. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrin Metab* 1986;62: 379–83
- 69- Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Witmann J. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin. Endocrin and Metab.* 1998;83: 415- 422
- 70- Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Osteoporosis. In: Klippel JH. Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2 nd ed. London, Mosby, 1998; 8.36: 1-10
- 71-Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Kutsal YG (ed.). *Modern Tıp Seminerleri*
- 72- Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic Corticosteroid Pulses and Osteoporosis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 753- 757
- 73- Sharts-Hopko NC, Smeltzer S. Perceptions of women with multiple sclerosis about osteoporosis follow-up. *J Neurosci Nurs.* 2004 Aug;36(4):189-94
- 74- Stepan JJ, Havrdova E, Tyblova M, Horakova D, Ticha V, Novakova I, Zikan V. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta.* 2004 Oct;348(1-2):147-54
- 75- Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313 (1-2):95-105
- 76- Terzi M, Onar M. Multipl sklerozda klinik ve demografik özellikler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004; 21(4): 149-155
- 77- Terzi M, Onar M. Multipl Sklerozda uyandırılmış potansiyeller. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005; 43(1): 13-18

- 78- Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis. Arch Neurol. 1987;44: 803- 807
- 79- Tsugeno H, Goto B, Fijita T, Okamoto M. Oral glucocorticoid-induced fall in cortical bone volume and density in postmenopausal asthmatic patients. Osteoporosis Int 2001; 12: 266-270
- 80- Turner CH. Biomechanics of bone. Determinants of skeletal fragility and bone quality. Osteoporosis Int 2002; 13: 97-104
- 81- Tüzün Ş, Altıtaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi 2000;3: 27- 33
- 82- Urist MR, Hudak RT, Huo YK, Rasmussen JK. Osteoporosis: a bone morphogenetic protein auto-immune disorder. Prog Clin Biol Res, 1985;187: 77- 96
- 83- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. Rheumatol, 2000;39: 1383-9
- 84- Weinstein RS, Jilka RL, Partt M. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest, 1998;102: 274-82
- 85- Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. Mult Scler. 2004 Apr;10(2): 170- 175
- 86- Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, Davie MW. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. Clin Chem. 2004;7: 324- 328
- 87- Yoshihiro S, Masahide K, Oizumi K. An alternative to vitamin D supplementation to prevent fractures in patients with MS. Neurology 1999; 53(2): 437
- 88- Yılmaz C. Osteoporozun etyopatogenezi. In: Yılmaz C (ed), Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997: pp.30-50
- 89- Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Toncic M, Bosco A, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, Rudick RA, Cazzato G. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2005 Jul;12(7): 550-6.

8. KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz
BAP: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
BMD: Kemik mineral yoğunluğu
BOS: Beyin omurilik sıvısı
Ca: Kalsiyum
DEXA: Dual energy x ray absorbsiyometri
DM: Diabetes mellitus
DPD: Deoksipridinolin
EDSS: Genişletilmiş özürlölük durumu skalası
ELISA: Enzim bağlı immünosorbent yöntem
FIM: Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği
GH: Growth hormon
GUP: Görsel uyandırılmış potansiyel
HP: Hidroksiprolin
HPCL: High pressure liquid chromatography
IGF:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL: İnterlökin
GKO: Glukokortikoid osteoporozu
KMY: kemik mineral yoğunluğu
MRG: Magnetik rezonans görüntölleme
MS: Multipl skleroz
OP: Osteoporoz
QUS: Kantitatif ultrason
P: Fosfor
PG: Prostoglandinler
PRD: Pridinolin
PTH: Paratiroid hormon
RANK: Osteoklast diferansiyon faktörü
RANKL: NF-kappa B aktive edici reseptörü

SS: Standart sapma

TAP: Total alkalen fosfataz

TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü beta

TNF: Tümör nekrozis faktör

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

9. EKLER

EK 1. Osteoporoz Risk Sorgulama Formu.

Bölüm 1: Her evet cevabı için 1 puan veriniz.

Dişeti hastalığı veya dişlerde çürüme, dökülme var mı?

Günde 5 bardak ve üzerinde kahve veya soda içiyor musunuz?

Günde 1 paket ve üzerinde sigara içer misiniz?

Günde 2 kadehten fazla alkol içiyor musunuz?

Egzersizizi seyrek olarak mı yaparsınız? Ya da hiç mi yapmazsınız?

Süt ve süt ürünleri tüketiminiz az mı?

Bölüm 2: Her evet cevabı için 2 puan veriniz.

Kadın:

Beyaz-sarı ırk:

Sarışın, kumral :

İnce yapılı:

45 yaş üzerinde ve kalça veya omuz kırığı geçiren akrabanız var mı?

Yaşlandıkça boyu kısalan akrabanız var mı?

Bölüm 3: Her evet cevabı için 3 puan veriniz.

Tiroid hastalığı, epilepsi, romatoid artrit, insüline bağımlı diabetes mellitus veya kronik karaciğer hastalığınız var mı?

Hiç uzun süreli kortikosteroid tedavisi gördünüz mü?

Cerahi veya doğal olarak menstruasyonunuz kesildi mi? Menstruasyonlarınız seyrek mi? Eğer menopozdaysanız hormon almaktan kaçındınız mı?

TOPLAM SKOR:

EK 2. Fonksiyonel sistemler ve EDSS

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Yetersizlik (Malüliyet olmaksızın anormal belirtiler)
2. Minimal özürlülük
3. Hafif yada orta derecede paraparezi yada hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi yada hemiparezi; orta derecede quadriparezi veya Monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi
6. Quadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde yada ekstremit ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kuvvetsizlik yada orta derecede diğer kraniyal sinirlerin yetersizliği
4. Belirgin dizatri yada diğer belirgin yetersizlikler
5. Yutma yada konuşmada becerisizlik
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir yada iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir yada iki ekstremitede dokunma veya ağrı yada pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç yada dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma veya ağrı yada pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremitenin 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir yada iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir yada iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Baş altında duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon
2. Barsak veya mesanede orta derece tutukluk, aciliyet, retansiyon, yada nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı içinde olma
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonları kaybı
7. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30 veya daha
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30 ile 20/59
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliği (düzeltilmiş) 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/100 ile 20/200 arasında üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği (düzeltilmiş) 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
 2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
 3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
 4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
 5. Demans yada şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
- ### 9. Bilinmeyen

Genişletilmiş zrllk Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale = EDSS)

- 0.0 Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) grade 0)
- 1.0 zrllk yok, bir FS’ de minimal belirtiler (grade 1)
- 1.5 zrllk durumu olmaksızın birden fazla FS’ de minimal bulgular (birden fazla FS grade 1)
- 2.0 Bir FS’ de minimal zrllk (Bir FS grade 2, diğerkleri 0 veya 1)
- 2.5 İki FS’ de minimal zrllk (İki FS grade 2 diğerkleri 0 veya 1)
- 3.0 Bir FS de orta derecede zrllk (bir FS grade 3 diğerkleri 0 veya 1) yada üç veya dört FS’ de hafif zrllk (/dört FS grade 2, diğerkleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar
- 3.5 Tam ambulatuvar hasta, bir FS de orta derecede zrllk (bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 3 veya beş grade FS grade 2 (diğerkleri 0 veya 1)
- 4.0 Tam ambulatuvar hasta. Bir FS’ de grade 4 (diğerkleri 0 veya 1)’den oluşan göreceli şiddetli zrllk. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğre gereksinim duyar. Veya nceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade’ lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4.5 Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli zrllk söz konusudur. Genellikle bir FS grade 4 (diğerkleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0 Yardımsız 200 metre yürüyebilir; zrllk tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (zel nlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). (genel olarak FS eşdeğerkleri tek başına bir FS’ de grade 5, diğerkleri 0 veya 1) yada genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük gradelerin kombinasyonları.
- 5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. zrllk tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerkleri bir FS’ de tek

başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) yada daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS' de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu).

6.5 Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 veya daha fazla grade' de bozukluk kombinasyonları).

7.0 Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal grade 5).

7.5 Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4).

8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı yada tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ grade' lerin kombinasyonları).

8.5 Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları).

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz yada yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağlı ölüm.

Ek 3. Fonksiyonel bağımsızlık Ölçümü (FIM)

7- Tam bağımsızlık (Belirlenen aktiviteyi yardımsız ve güvenli olarak yapar)	YARDIMCI	YOK
6- Modifiye bağımsızlık (Aktiviteyi cihaz yardımıyla veya riskli olarak yapar)	MODİFİYE BAĞIMLILIK	
5- Yardımcı Gözlemi (Fiziksel temas olmadan bir gözlemciye ihtiyaç duyar)	YARDIMCI	
4- Minimal Yardım (Hasta aktivitenin % 75'inden fazlasını gerçekleştirir)		
3- Orta Derecede Yardım (Hasta aktivitenin %75-%50'sini gerçekleştirir)		
TAM BAĞIMLI		
2- Maksimal Yardım (Hasta aktivitenin %50-%25'in gerçekleştirir)		
1- Tam Yardım		
	GİRİŞ	ÇIKIŞ
KENDİNE BAKIM		
A. Yeme	☐	☐
B. Kişisel bakım	☐	☐
C. Banyo	☐	☐
D. Vücudun üst yarısını giyinme	☐	☐
E. Vücudun alt yarısını giyinme	☐	☐
F. Tuvalet	☐	☐
SFİNKTER KONTROLÜ		
G. Mesane bakımı	☐	☐
H. Barsak bakımı	☐	☐

MOBİLİTE

Transfer:

I. Yatak, sandalye, tek.sandalye	☐	☐
J. Tuvalet	☐	☐
K. Banyo, duş	☐	☐

HAREKET

L. Yürüme/Tekerlekli
sandalye

(Y: Yardımsız veya yardımcı
araçla) Y ☐ ☐ Y ☐ ☐

(TS: Tekerlekli sandalye) TS ☐ TS ☐

M. Merdiven ☐ ☐

İLETİŞİM

N. Anlama (İ: İşitsel, G:
Görsel) İ ☐ ☐ İ ☐ ☐

G ☐ G ☐

O. İfade (S: Sözel) S ☐ ☐ S ☐ ☐

- ☐ - ☐

SOSYAL KAVRAMA

P. Sosyal iletişim ☐ ☐

R. Problem çözme ☐ ☐

S. Bellek ☐ ☐

TOPLAM

Risk nedeniyle test edilemeyen kriterlere 1 puan verin.