



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OSTEOPOROZ OLUŞTURULAN RATLARDA
BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN
BİYOKİMYASAL MARKIRLAR, KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU VE PROGENİTÖR FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet UÇAR

KAYSERİ – 2009



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OSTEOPOROZ OLUŞTURULAN RATLARDA
BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN
BİYOKİMYASAL MARKIRLAR, KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU VE PROGENİTÖR FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet UÇAR

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Eğitimim boyunca bana yardımlarını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Kırnay'a, Prof. Dr. Hüseyin Demir'e, Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e, Doç. Dr. Mustafa Çalış'a dostluk ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım ve bölümümüzdeki tüm çalışma arkadaşlarıma ve beni yetiştiren aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KEMİK DOKUSU VE METABOLİZMASI	5
2.1.1. Normal Kemik Dokusu	5
2.1.2. Kemik Dokusunun Hücreleri	6
2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi	7
2.1.4. Doruk Kemik Kütlesi	8
2.1.5. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	8
2.1.5.1. Hormonlar	8
2.1.5.2. Sitokinler ve Progenitor Faktörler.....	10
2.2. OSTEOPOROZ	11
2.2.1. Osteoporozun Sınıflandırılması	12
2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi	12
2.2.3. Osteoporoz Patogenezi.....	13
2.2.4. Osteoporozda Klinik	14
2.2.5. Osteoporozda Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.6. Osteoporozda Laboratuvar Yöntemleri.....	15
2.2.6.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	16
2.6.1.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri	17
2.6.1.2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri	17
2.2.7. Osteoporozda Görüntülenme Yöntemleri	18
2.2.7.1. Konvansiyonel Radyografiler	18
2.2.7.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri	19
2.2.7.3.DEXA (Dual Energy X-ray Absorbtometry).....	20

2.2.8. Osteoporoz Tedavisi	25
2.2.9. Osteoporozda Korunma ve Rehabilitasyon.....	25
2.3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)	25
2.3.1. BNP'nin Yapısı	25
2.3.2. BNP Sekresyonu	27
2.3.3. Natriüretik Peptid Reseptörleri	28
2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri	28
2.3.5. BNP'nin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	29
3. MATERYAL ve METOD	31
3.1. Deney ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	31
3.2. Cerrahi işlem ve Deneysel Osteoporoz Oluşturma	32
3.2.1. Ovariectomize (OVX) Model Deneysel Osteoporoz	32
3.2.2. Orchiectomize (ORX) Model Deneysel Osteoporoz	32
3.2.3. Cerrahi İşlem.....	32
3.3. Deneysel Osteoporoz Gelişen Ratlarda Yapılan İşlemler ve Ölçümler	33
3.3.1. DEXA Ölçümü.....	34
3.3.2. Biyokimyasal Markır, Progenitör Sitokinler, BNP ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	56
KABUL ONAY	68

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen fosfataz
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
BNP	: Brain natriüretik peptid
Ca	: Kalsiyum
CNP	: C tipi natriüretik peptid
CTX	: TipI Kollajen C-Terminal Çapraz Bağlı Telo peptid
DEXA	: Dual enerji x-Ray absorbsiyometri
DK	: Dişi kontrol
DPD	: Deoksipiridinolin
EK	: Erkek kontrol
GH	: Growth hormon
IGF-II	: İnsülin benzeri growth faktör-II
IGF-I	: İnsülin benzeri growth faktör-I
IL	: İnterlökin
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
NPR	: Natriüretik peptid reseptörü
NTX	: TipI Kollajen N-Terminal Çapraz Bağlı Telo peptid
OK	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
OPG	: Osteoprotegerin
ORX	: Orşiektomi
OVX	: Ovariektomi
P	: Fosfor
PG	: Prostaglandin
PICP	: Prokollajen karboksi terminal propeptid
PTH	: Paratiroid hormon

RANKL	: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
TGF- α	: Transforming growth factor- α
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
TRAP	: Tartarat rezistan asit fosfataz
WHO	: Dünya Sağlık �rg�t�

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kemiğin yeniden yapılanmasında rol oynayan faktörler	7
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz değerlendirmesi.....	11
Tablo 3. Osteoporozun sınıflandırılması	12
Tablo 4. Osteoporoz risk faktörleri	13
Tablo 5. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri	16
Tablo 6. Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçlerin kullanım amaçları	16
Tablo 7. Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri.....	21
Tablo 8. Deney ve kontrol gruplarının KMY değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 9. Deney ve kontrol gruplarının kemik yapım ve yıkım markırları düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 10. Deney ve kontrol gruplarının BNP, IGF-I ve TGF- β 1 değerlerinin karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gennant radyolojik osteoporoz skoru sistemi.....	19
Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı.....	27
Şekil 3. BNP ve NT-proBNP'nin sentez ve sekresyonu	27
Şekil 4. Ratlarda cerrahi işleme hazırlık aşaması	33
Şekil 5. Dişi ratda ovariektomi işleminden bir görünüm.....	33
Şekil 6. Bir OVX ratdaki DEXA ile KMY ölçüm sonucu örneği	34
Şekil 7. Tüm deneklerin lumbal L1 – L4 KMY düzeyleri.....	37
Şekil 8. Tüm deneklerin femur total KMY düzeyleri	38
Şekil 9. Tüm deneklerin BNP, IGF-I ve TGF- β 1 düzeyleri	39
Şekil 10. OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon	40
Şekil 11. OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon	40
Şekil 12. ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon	41
Şekil 13. ORX ve EK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasındaki ilişki.	41

**DENEYSEL OSTEOPOROZ OLUŞTURULAN RATLARDA BRAİN
NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN BİYOKİMYASAL MARKIRLAR,
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE PROGENİTÖR FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Deneysel osteoporoz oluşturulan ratlarda kemik gelişiminde etkili olduğu bilinen brain natriüretik peptid düzeyinin kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsünün biyokimyasal markırları ve progenitör faktörler ile olan ilişkisinin araştırılması

Materyal Metod: Bu çalışmada 36 adet Wistar-Albino tipi rat ovariektomize (OVX) grup (n=9), diő kontrol (DK=sham) grup (n=9), orşiektomize (ORX) grup (n=9) ve erkek kontrol (EK=sham) grup (n=9) olmak üzere 4 grup olarak düzenlendi. Ratlarda cerrahi işlemden (osteoporoz oluşturmak için dişilerde ovariektomi ve erkeklerde orşiektomi) 4 ay sonra tüm ratların kemik yapım markırlarından serum Ca, P, ALP ve OK düzeyleri ve kemik yıkım markırlarından serum ve idrar CTX düzeyleri ve kemik üzerine progenitör etkili sitokinlerden IGF-I ve TGF-β1 düzeyleri, BNP düzeylerine bakmak için kan ve idrar örnekleri alındı. Ayrıca lumbal ve proksimal femur kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için DEXA çekimi yapıldı.

Bulgular: Osteoporoz oluşturulan OVX ve ORX gruplarında beklendiği gibi kontrol gruplarına göre lumbal ve femur bölgelerinde KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$).

OVX ile DK grupları arasında ve ORX ile EK grupları arasında ALP, OK, CTX serum ve CTX idrar değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarından istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ca ve P değerlerinde bir farklılık yoktu.

BNP ve TGF-β1 değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p<0.05$). IGF-I düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Osteoporotik gruplarda BNP değerleri ile KMY ve TGF-β1 değerleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($r=0,636$; $p=0,01$ ve $r=0,653$; $p=0,036$). BNP ile IGF-I ve biyokimyasal markırlar arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Sonuç: Deneysel osteoporoz oluşturulan ratlarda BNP düzeyleri daha düşük bulundu. Ayrıca ratların KMY ile BNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi. Bu bulgular osteoporoz etyopatogenezinde BNP'nin rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Brain natriüretik peptid (BNP), deneysel osteoporoz, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), kemik mineral yoğunluğu (KMY), orşiektomi (ORX), ovariektomi (OVX), rat, transforming growth faktör-β1 (TGF-β1).

**INVESTIGATION OF RELATIONS WITH THE BRAIN NATRIURETIC
PEPTIDE LEVELS AND BIOCHEMICAL MARKERS, BONE MINERAL
DENSITY AND PROGENITOR FACTORS ON EXPERIMENTAL CREATED
OSTEOPOROSIS IN RATS**

ABSTRACT

Aim: The aim of this experimental study is investigation of relations with the brain natriuretic peptide levels which is known to be effective in bone development and biochemical markers of bone turnover, bone mineral density and progenitor factors.

Materials and Methods: In this study, 36 Wistar-Albino type rats divided into four groups as ovariectomy (OVX) group (n = 9), female control (sham) group (n = 9), orchiectomy (ORX) group (n = 9) and male control (sham) group (n = 9). Surgical procedures (experimental osteoporosis created by orchiectomy in male rats and ovariectomy in female rats) has been performed and 4 months later blood and urine was taken from all rats and evaluated BNP levels, serum bone formation markers which were Ca, P, ALP, osteocalcine and bone resorption markers which were serum and urine CTX, bone progenitor effective cytokines which were IGF-I, TGF- β 1. In addition DEXA was used for measuring bone mineral density of lumbal and proximal femur in all rats.

Results: As expected, it was found that the femoral and lumbar BMD values were significantly statistically lower in the OVX and ORX groups, in which the experimental osteoporosis was created, than those of the control groups ($p < 0.05$).

In the OVX groups between FC groups and ORX between MC groups ALP, OC, CTX_{blood}, CTX_{urine} values were higher in osteoporosis groups than control groups ($p < 0.05$). Ca and P values did not differ.

BNP and TGF- β values were statistically significantly lower in the groups formed osteoporosis compared to control groups ($p < 0.05$). IGF-I levels did not significantly differ between groups ($p > 0.05$). In osteoporotic groups a positive correlation was determined between with BNP and BMD values and TGF- β values ($r=0,636$; $p=0,01$ and

$r = 0,653$; $p = 0,036$). There was not a significant correlation between BMD values and IGF-I values.

Conclusion: BNP levels are lower in experimental created osteoporosis in rats. In addition, a strong positive relationship was detected between with BMD and BNP levels in rats. These findings suggest that BNP may be had a role in the etiopathogenesis of osteoporosis.

Key words: Brain natriuretic peptide (BNP), experimental osteoporosis, insulin-like growth factor-I (IGF-I), bone mineral density (BMD), orchiectomy (ORX), ovariektomy (OVX), rat, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1).

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz (OP); düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimari yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Osteoporoz, kemiğin dayanıklılığını azaltmak suretiyle kırılabilirliğini arttırmakta ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında minimal travmalarla bile kırığa neden olabilmektedir. Osteoporoz, günümüzde yaşlı popülasyonda en sık kırık nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde OP nedeniyle her yıl yaklaşık 1,3-1,5 milyon kırık olgusuyla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu kırıkların büyük çoğunluğu omurgada, kalça ve el bileğinde görülmektedir. Elli yaşın üzerindeki kadınlarda hayat boyu OP'a bağlı kırık riski yaklaşık %40 civarında iken, erkeklerde bu oran % 13'lerde seyreder (2).

Osteoporozun tanısal yaklaşımında hastanın ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi yanında, kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri ve biyokimyasal incelemelerin de önemli yeri vardır. 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 kullanılmaktadır. Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), kemik mineral yoğunluğu ölçümünde en çok tercih edilen yöntemlerin başında gelir (3).

Biyokimyasal belirleyiciler, metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde tarama ya da tanısal amaçlı kullanılabildikleri gibi, tedavi rejimlerinin yararını değerlendirmek için de başvuru yöntemleridir. Kemik döngüsünü (turnover) ölçmede noninvaziv teknikler olarak geliştirilen bu belirleyiciler osteoporozda teşhis ve tedavinin takibinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bunlar idrar ve serum belirleyicileri olup,

osteoblast ya da osteoklastlar tarafından salgılanan enzimler veya kemik yapımı ya da yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan salgılanan enzimatik olmayan peptidlerdir (4-6).

Kemik; osteoklastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli tip hücrelerden oluşan kompleks bir dokudur. Bu hücreler kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denen ve sürekli devam eden bir yenilenme ve tamir kaskadının birincil aktörleridir. Bu kaskad sırasında her iki tip hücrenin aktiviteleri arasında bir denge vardır ve bu denge çeşitli hormonlar, lokal sitokinler ve progenitör faktörler tarafından dikkatli bir şekilde koordine edilir. Kemiğin yeniden yapılanmasında paratiroid hormon (PTH), growth hormon (GH), insülin, 1,25-dihidroksivitamin D3, östrojen ve testosteron gibi seks hormonları, tiroid hormonları ve lokal büyüme faktörlerinden insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü, osteoprotegerin ve prostoglandinler gibi bir çok faktör rol alır (7-9).

Brain natriüretik peptid (BNP) esas olarak kardiyak ventriküllerden salınan natriüretik peptidler ailesinin üyesidir. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine aracılık eder. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere biyolojik etkileri mevcuttur. Kardiyorenal etkileri sebebiyle kalp yetmezliği, sol ventrikül yetmezliği, pulmoner yetmezlik, renal yetmezlik ve elektrolit imbalansı gibi birçok hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkarılan BNP'nin fizyolojik etkileri arasında kemik metabolizması üzerine olan etkileri tibia hücre kültüründe NPR-B ve NPR-C reseptörlerinin üretilmesi ile ilk olarak gösterilmiştir (10). Yüksek BNP düzeyine sahip transgenik farelerde endokondral ossifikasyonun yüksek turnoverından kaynaklanan kemik anormallikleri, büyüme plağının aşırı büyümesiyle artmış kifoz, uzamış ekstremiteler, pençeler ve kuyrukla karakterize bir dizi fenotipik değişikliklerin gösterilmesi ile iskelet ve kemik metabolizması üzerine BNP'nin etkili olduğu gösterilmiştir (11).

1950'li yıllardan itibaren hayvan modellerinde osteoporoza bağlı kemik değişiklikleri gösterilmiş (12). Günümüze değin çalışmalarda; düşük kalsiyum diyeti, ovariektomi, orşiektomi (kastasyon), immobilizasyon, kullanmama ve glukokortikoid ile indüklenen osteoporoz gibi birçok modelle deneysel osteoporoz oluşturulmuştur (13,14).

Bu çalışmada; dişi ratlarda ovariektomi (OVX) ile ve erkek ratlarda orşiektomi(ORX) ile deneysel osteoporoz modeli oluşturularak, brain natriüretik peptid düzeyinin kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsünün biyokimyasal markırları ve progenitör faktörler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporozun ilk tarifi 1829 yılında histolojik olarak gözele kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında Strasbourg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapıldı.

1948 yılında Fuller Albright tarafından "too little bone in bone" (kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmış, OP klinik sendrom olarak tanımlanmış ve hastalığın iskeletteki kemik kaybına bağılı gelişen vertebral kırıklara neden olduğunu ortaya konulmuştur. Albright östrojen eksikliğinin OP'a neden olabileceğini vurgulamış ve östrojen tedavisi ile negatif kalsiyum dengesinin düzeldiğini göstermiştir. 1982 yılında Riggs ve arkadaşları, iki OP formu olduğunu, bunlardan birinin menapozda östrojen eksikliği ile ilgili, diğzerinin ise kalsiyum eksikliği ve iskeletin yaşlanmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu görüşler yerini daha sonra bugünkü OP kavramına bıraktı (1).

En son yapılan tanımlama ile osteoporoz; düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılğanlığının ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (2).

Osteoporoz patogeneğine yönelik çalışmalar; yapı değışiklikleri ile seyreden ilerleyici bir kemik kitlesi kaybının, kemik hücre fonksiyonlarının lokal ve sistemik düzenleyici faktörleri arasındaki kompleks etkileşimlerden etkilendiğini ortaya koymuştur. Osteoporoz patogeneğinde yer alan bu düzenleyici mekanizmaların aydınlatılması, tedavinin etkileri ve takibi ile yeni tedavi seçenekleri konusundaki gelişmeleri beraberinde getirmektedir.

2.1. KEMİK DOKUSU VE METABOLİZMASI

2.1.1. Normal Kemik Dokusu

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağdokusudur. Ana görevi normal postürün ve bedensel hareketlerin sağlanmasının yanı sıra, beyin ve spinal kord gibi önemli yapıları korumak ve başta kalsiyum ve fosfor olmak üzere birçok mineral için depo görevi görmektir. Dinamik bir süreç olan kemiğin yeniden yapılanması (bone remodeling), kemik rezorbsiyonu ve kemik yapımı süreçlerinden oluşmaktadır. Kemik yapısının histolojik özelliği kemik hücreleri ve hücreler arasında temel bağlantı ve dinamik yapıyı oluşturan kemik matriksten meydana gelir (4).

Kemik matriks, organik ve inorganik maddelerden oluşur. Ağırlığının %70'i inorganik madde, %5-8'i su, geri kalanı ise organik ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Organik matriksin %98'ini tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinler olarak adlandırılan proteoglikan, osteonektin, kemik siyaloproteini ve osteokalsin oluşturur. Kemik hücreleri organik matriksin geriye kalan %2 lik kısmını tamamlarlar (4)

Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Kemiğin inorganik kısmını ise başlıca kalsiyum fosfatın yer aldığı hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Kemik dokusunun %1'den azını temsil eden ve mineralize olmayan kemik matriksine osteoid adı verilir. Kemik matriksi kemik modeling ve remodelinginin regülasyonunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerini de içerir (5).

Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyöz) bölümlerden oluşmaktadır. Kortikal kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kortikal kemik sınırları dışta periostal tabaka ve içte trabeküler kemiğe ve kemik iliğine komşu endosteal yüzeyden oluşur. Trabeküler kemik ise, uzun kemiklerin uçlarında ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur ve kemik iliği içinde birbiriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşur.

Kemik trabekülleri, kompresif ve torsiyonel güçlere karşı direnci arttıracak şekilde dizilmiş olup dıştaki kortikal tabakaya dayanıklılık sağlar. Bunun sonucu olarak vertebra ve kalçada karakteristik trabekül dizilimleri izlenir. Kortikal kemik esas olarak mekanik ve koruyucu bir fonksiyon üstlenirken, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan, erişkinde trabeküler kemikte remodeling kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazla

olmaktadır (6).

2.1.2. Kemik Dokusunun Hücreleri

Kemik dokusu hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerden oluşmaktadır. Osteoblastlar kemik iliğinden (mezenşimal) köken alan, kemik matriksini sentezleyen, kemik formasyonu ve mineralizasyonundan sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler daha önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar.

Aktif osteoblastlar kemik oluşumunu gerçekleştirirken, inaktif olan osteoblastlar kemik yüzeyini örten hücreleri meydana getirir. Osteoblastlar, %90'ı kollajenden meydana gelen kemik matriksini sentezlerler. Osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks elemanları; tip 1 kollajen, osteokalsin, kemik sialoproteini, osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve alkalen fosfatazdan oluşur.

Osteoblastlar kemik metabolizmasında rol alan mediatörler (parathormon, seks steroidleri, glukokortikoidler, $1,25(\text{OH})_2$ vitaminD₃, insülin benzeri büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü gibi) için reseptörlere sahip olduklarından kemik döngüsünde önemli role sahiptirler. Osteoblastlar kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalen fosfatazın da sentezinden sorumludur (7).

Osteoklastlar hematopoetik sistemin monosit / makrofaj prekürsörlerinden orjin alan ve kemik yıkımından sorumlu olan çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastlar tartarat rezistan asit fosfataz, kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimlerden zengindir ve bu enzimler aracılığıyla kemik matriksini rezorbe ederler ve kalsiyum fosfat serbestleşmesi olur. Osteoklastlar mineralize kemiğin yüzeyine yakın bir yerde bulunurlar. Osteoklastik hücrelerin farklılaşması için osteoblastların, stromal hücrelerin ve ortamda $1,25(\text{OH})_2$ vitaminD₃ varlığı gerekmektedir. Osteoklast farklılaşmasında en önemli transkripsiyon faktörleri arasında RANKL sitokini bulunmaktadır (8).

Osteositler; osteoblastların mineralize matriks içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişen ve köprüleşme yapan matriksin tutunduğu, temel yapı taşları haline gelen hücrelerdir. Osteositler mekanik uyarıları algılayarak kemikte yeniden yapılanmaya neden olurlar (7).

2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

İskelet ileri derecede özelleşmiş hücreler, mineralize olmuş ve mineralize olmamış konnektif doku matriksi ile kemik iliği kavitesi ve lakünleri içeren ve sürekli değişime uğrayan dinamik bir organdır. İskelet, büyüme ve gelişme sürecinde ve henüz büyüme plaklarının açık olduğu dönemde, şeklini ve büyüklüğünü kazandığı bir yapılanma (modeling) süreci geçirir. İskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra eski kemiğin yenisiyle periyodik olarak yer değiştirdiği bir süreç olan yeniden yapılanma (remodeling), rezorpsiyon ve onu takip eden formasyon sürecinden oluşur. Kemiğin strese karşı adaptasyonu, mikrofraktürlerin tamiri ve mineral içeriğinin devamlılığı için kemiğin yeniden yapılanması önem taşımaktadır.

Kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde rol oynayan faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kemiğin yeniden yapılanmasında rol oynayan faktörler (7)

HORMONLAR	
I. Polipeptid hormonlar	Paratroid hormon Kalsitonin İnsülin Büyüme hormonu
II. Steroid hormonlar	1,25 -dihidroksivitamin D ₃ Glukokortikoid Seks steroidleri
III. Tiroid hormonlar	
LOKAL FAKTÖRLER	
I. Kemik hücre kaynaklı	İnsülin benzeri büyüme faktörü β_2 -mikroglobulin TGF - β
II. Kartilaj kaynaklı	İnsülin benzeri büyüme faktörü Fibroblast büyüme faktörü
III. Kan hücre kaynaklı	İnterlökin - 1 TNF- α
IV. Diğer	RANKL Osteoprotegerin Prostaglandin Nitrik oksit Makrofaj koloni uyarıcı faktör Mekanik yüklenme

2.1.4. Doruk Kemik Kütlesi

Doruk kemik kütlesi, normal büyüme sırasında kazanılan en yüksek kemik kütlesi düzeyidir. Doruk kemik kütlesinin bilinmesi daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tahmin etmek açısından önemlidir. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bilinmektedir. Kadınlarda menopoz dönemi ile birlikte daha hızlı bir kemik kütle kaybı gerçekleşmektedir. Menopoz öncesi kadınlarda yılda %0,25-1 oranında kayıp olurken perimenapozal-postmenapozal dönemde yılda %2-5, postmenapozal ilk 10 yıldaki toplam kayıp ise yaklaşık %15-20 (bu oranın %50'si ilk 5-6 yılda) olarak gerçekleşir. Kemik kütlesindeki her %10'luk kayıp kırık riskini iki katına çıkarmaktadır (15).

2.1.5. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

2.1.5.1. Hormonlar

a. Östrojen

Seks hormonlarının kas iskelet sistemi üzerinde belirgin derecede etkileri mevcuttur. İskelet büyüme ve maturasyonu süresince, kadınlarda östrojenin erkeklerde ise androjenlerin majör etki gösterdiği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada östrojen ve testosteronun kemik yoğunluğu ile direkt ilişkili olduğu ortaya konmuştur (16).

Östrojen eksikliğinde intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır. Ayrıca hipokalseminin paratroid bezi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle artan paratroid hormonu kemik rezorpsiyon artışına neden olur. Kemik matriks proteinlerinin sentezinde azalmayla birlikte, osteoblastların sayı ve fonksiyonlarında azalma nedeniyle kemik formasyonu bozulmaktadır (17).

b. D Vitamini

İnsanlarda D vitamini iki kaynaktan elde edilmektedir. Bunlar eksojen olarak diyetle ve endojen olarak da ciltte dönüşüm neticesinde elde edilmektedir. Vitamin D'nin en büyük kaynağı endojen üretilmesidir. Kolesterol ilk olarak güneşten elde edilen ultraviyole B ışınları ile deride oluşturulan 7-dehidrokolesterole çevrilir ve genel dolaşım yolu ile karaciğerde 25-hidroksilaz ile metabolize olarak 25-hidroksi- vitamin D'ye çevrilir. Daha sonraki basamakta böbreklerde 1.25(OH)₂ Vitamin D₃ olarak aktif hale getirilir ve bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder. Aktif vitamin D intestinal reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırır. Pozitif bir

kalsiyum dengesi sağlamaktadır. Fosfat emilimini artırması kalsiyum emilimindeki etkisinden ayrıdır. Diğer bir etkisi ise direkt ve indirekt olarak PTH sekresyonunu inhibe eder. Vitamin D'nin ve kalsiyum absorpsiyonunun azalması PTH düzeyini artırarak kemik dokusu üzerine olumsuz yan etkilere neden olmaktadır. İleri yaşlarda D vitamini desteğinin kırıkların önlenmesindeki önemi konusunda yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (18).

c. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir polipeptittir. Kemik yıkımını yavaşlatan en önemli hormon kalsitonindir. Kemik yıkımını engelleme mekanizması özellikle osteoklast aktivitesini azaltması yoluyla olmaktadır. Kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörü kalsitonindir (19).

d. Parathormon

Paratroid hormonu (PTH) 84 aminoasitli polipeptid yapısındaki bir hormondur. Fizyolojik olarak kalsiyum konsantrasyonun düzenlenmesinde en önemli görevi üstlenen hormondur. PTH'nın hem osteoklast hemde osteoblast hücrelerinde etkileri vardır. PTH'nın osteoklast üzerindeki etkileri indirekt olmaktadır. Osteoblast hücrelerin PTH tarafından uyarılması neticesinde osteoklast hücrelerin aktif hale gelmesi ve rezorpsiyon olayının başlaması bu iki kemik hücreleri arasındaki iyi bir iletişimin olduğunun açık bir göstergesidir. PTH'nın osteoblast hücreler üzerindeki etkileri doza bağımlı olarak değişir. Yüksek dozlarda formasyonu inhibe ettiği halde, düşük dozlarda ise kemik formasyonunu aktive ettiği bilinmektedir. PTH böbrek üzerindeki etkisiyle kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tübüler transportunu düzenler (20).

e. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları kemik dokusunu etkileyen tüm büyüme faktörlerinin düzenleyicisidir. Lokal faktörlerin aktivasyonunu, reseptörlere bağlanmasını ve bağlayıcı proteinlerin oluşumunu düzenler. Tiroid hormonların kemik dokusu üzerindeki yıkıcı etkisi PTH ve 1.25(OH)₂Vitamin D₃'de azalma yaparak bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, IL-1 salgısının artması ve osteoklastik aktivitenin hızlanması ile olabilmektedir (20).

f. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. En önemli komplikasyonlarından olan osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen kırıklar konusunda dikkatli olmak gerekmektedir. Direkt olarak, osteoblast replikasyon ve differansiasyonunda azalma, artmış kemik yıkımı, matriks proteinleri ve osteokalsin sentezinde azalma, IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin sentezinde azalma ve tip 1 kollajen gen ekspresyonunun baskılanması gibi etkileri bulunmaktadır. Glukokortikoidler ayrıca sistemik olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır ve sekonder hiperparatroidiye neden olur. Gonadal hormonların sekresyonunda azalma, ovaryum ve testislerden testosteron ve östradiol ile prekürsörlerinin sekresyonunda azalma yapar. (21).

2.1.5.2. Sitokinler ve Progenitör Faktörler

a. Kemik Yapımında Progenitör Etkili Faktörler ve Sitokinler

İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGF I-II): IGF kemik replikasyon hücrelerinde, kemik bağ dokusu sentezinde ve kemik yapımında artışa neden olur. IGF I-II'nin ikisi de kemik bağ dokusunda yapılan hücrelerde sentezlenir. IGF-I, IGF II'ye göre daha güçlü bir osteoblast aktifleyicisidir (22).

Transforming Growth faktör- β (TGF- β): TGF- β kemik yapımını uyarıcı ve kemik yıkımını baskılayıcı etkisi vardır. Prekürsör hücrelerden osteoblast farklılaşmasını artırıcı ve olgun osteoblastlardan kollajen sentezini stimüle edici etkileri vardır (22).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Asidik ve bazik olan FGF kartilajın gelişimi ve farklılaşması için klinik öneme sahiptir. FGF hücre kültürlerinde kollajen sentezini inhibe eder, ancak invivo kemik yapımını artırır (22).

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) : PDGF trombositlerde daha fazla bulunan sistemik bir büyüme faktörü olan polipeptittir. Hücre kültürlerinde osteoklast yapımını inhibe eder (22).

Tümör nekrozis faktör - α (TNF- α): Kaşektin olarak da bilinen bu faktör çift yönlü etkiye sahiptir. Hem osteoblast hücre proliferasyonunu hem de kemik yıkımını artırır (23).

b. Kemik Yıkımında Stimülatör Etkili Sitokinler

İnterlökin -1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekrozis faktör - α (TNF- α) :

IL-1, IL-6, TNF- α potent kemik yıkım stimülatörü ve kemik yapım inhibitörleri olup, östrojen eksikliğinde kemik kaybına neden olurlar (23).

Östrojen tarafından regüle edilen sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α olup; IL-1 ve TNF- α lokal üretilen ve hem kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü hem de kemik yapımında etkinliği iyi bilinen inhibitörlerdir. IL-1 ve TNF- α , osteoklastların osteoblastlar üzerine inhibitör etkisini aktive ederler ve osteoklast apoptozunu engellerler.

Transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α): TGF- α , osteoklastik kemik yıkımının güçlü bir stimülatörüdür (22).

c. Kemik Yıkımında Baskılayıcı Sitokinler

Gama interferon: T lenfositlerden sentezlenen multifonksiyonel bir lenfokindir. Potent olmamakla birlikte osteoklastik kemik yıkımını inhibe eder (22).

Transforming Growth faktör- β (TGF- β): İmmun sistem hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen multifonksiyonel bir polipeptiddir. Kemik yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan serbestleşir. Prekürsör hücrelerden osteoklast proliferasyon ve farklılaşmasını inhibe eder (22).

İnterlökin - 4: Hem osteoklast farklılaşmasını hem de aktivitesini inhibe eder (22).

2.2. OSTEOPOROZ

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemiğin mikro mimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır. Son yıllarda WHO konsensüsü ile OP tanısı için DEXA sonuçlarına göre bazı tanımlamalar bildirmiştir (Tablo 2)

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz değerlendirme

Normal	T skor > -1.0
Osteopeni	-1 > T skor > -2,5
Osteoporoz	T skor < -2,5
Yerleşik Osteoporoz	T skor < -2,5 ve bir veya daha fazla kırık

2.2.1. Osteoporozun Sınıflandırılması

Günümüzde OP ile ilgili birçok sınıflama kullanılmaktadır. Tablo 3'te ayrıntılı bir OP sınıflaması verilmiştir.

Tablo 3. Osteoporozun sınıflandırılması (24)

1- Etiyolojiye göre	- Primer osteoporoz - Sekonder osteoporoz
2- Yaşa göre	- Juvenil osteoporoz - Erişkin osteoporoz - Senil osteoporoz
3- Tutulan kemik dokuya göre	- Trabeküler osteoporoz - Kortikal osteoporoz
4- Lokalizasyona göre	- Genel osteoporoz - Bölgesel osteoporoz
5- Histolojik görünümüne göre	- Hızlı döngülü osteoporoz - Yavaş döngülü osteoporoz

2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz prevalansı, ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte (25) yükselme göstermekte ve buna bağlı olarak osteoporotik kırıklar önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir (26). Osteoporoz, 25 milyon ABD'li olmak üzere tüm dünyada 200 milyon kişiyi etkileyen ve en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. OP ve buna bağlı kırıklar gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle OP'a bağlı gelişen kırıklar maddi kayıplara ve hastaların yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde OP ve komplikasyonları için yılda yaklaşık 10 milyar dolar harcanmakta olup ve bu rakamın önümüzdeki 30 yıl içinde 3 kat artacağı tahmin edilmektedir (27).

Türkiye'de 1996 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada kalça kırığı insidansı İstanbul için %3.4, kırsal bölgeler için ise %2.3 bulunmuştur. Elli yaş üzeri kadınlarda vertebra kırık prevalansı Avrupa'nın 19 ülkesinde % 6-20 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde bu oran % 9'dur (28).

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerin belirlenmesi, bu hastalıktan korunmada ilk adımdır. Tablo 4’de osteoporoz açısından risk faktörleri bildirilmiştir (29).

Tablo 4. Osteoporoz risk faktörleri

• Yaş > 65	• Romatoid artrit
• Vertebral kompresyon kırığı	• Klinik hipertiroidizm öyküsü
• 40 yaş üzerinde kırık	• Antikonvülzan ilaç kullanımı
• Ailede osteoporoza bağlı kırık	• Diyetle az miktarda kalsiyum alımı
• Sistemik glukokortikoid kullanımı (>3 ay)	• Sigara kullanımı
• Malabsorbsiyon sendromu	• Aşırı alkol alımı
• Primer hiperparatroidizm	• Aşırı kafein tüketimi
• Direkt grafide osteopenik görünüm	• Düşük vücut ağırlığı (<57 kg)
• Hipogonadizm	• Kronik heparin tedavisi
• Erken Menapoz (<45 yaş)	• Fiziksel aktivite azlığı

2.2.3. Osteoporoz Patogenezi

Sekonder OP’da kemik kaybının patogenezi belirli iken, primer OP’un patogenezi belirlemek zordur. Doğumdan epifiz kapanmasına kadar geçen büyüme döneminde kemik hacminde progresif artış meydana gelir ve pik kemik kütlesinin %90-95’i bu dönemde kazanılır. Konsolidasyon döneminde ise %5-10’luk bir kemik kazancı söz konusudur. Kemik kitlesi 20-30 yaşına kadar artar, bu yaşlarda pik düzeye ulaşır. Erişkin dönemde yapım ve yıkımın birbirine denk olduğu bir plato dönemi vardır. Daha sonra denge negatif yönde değişerek kemik kütlesi kaybı başlar

Primer OP patogenetik açıdan Tip I ve Tip II OP olarak iki grupta incelenir.

Tip I OP (Postmenapozal OP): Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Tip I OP’da temel mekanizma östrojen yetmezliğine bağlı osteoklastik aktivitede artıştır. Bunun nedeninin ostoblastların PTH’ a duyarlılığın artmasının yanı sıra apoptozis azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun baskılanması da söz konusudur. Tip I OP’ da östrojen yetmezliğine bağlı olarak IL-I, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler artar ve kemik yıkımına neden olur. İntestinal D vitamini

reseptör yetmezliğinin nedeninin de östrojen eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Hormonal defisitın diğer önemli bir sonucu da IGF-I, IGF-II ve TGF- β büyüme faktörlerinin baskılanmasıdır. Ayrıca kalsitonin yapımı da azalmaktadır (30).

Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kitlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir (30).

Özetle postmenapozal OP patogeneğinde östrojen eksikliğinin neden olduğu bozukluklar sadece kalsiyum dengesi ile ilgili olan faktörlerle sınırlandırılmaz. Östrojen, osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu stimüle eden faktörleri inhibe etmekte, osteoklast apoptozisini hızlandırmakta olup östrojen eksikliği sonucu osteoklastogeneğinde artma, osteoklastların yaşam sürelerinin uzaması ile osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin azalması gibi çeşitli hücrel değişiklikler meydana gelmektedir.

Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların RANKL üretimi artmakta ayrıca osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan osteoprotegerin (OPG) üretimi de azalmaktadır. Östrojen eksikliği benzer mekanizmalarla osteoblastogeneğinin azalmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açarak postmenopozal OP patogeneğinde rol alırlar. (31)

Tip II OP (Senil OP) : Tip II OP patogeneğinde ortaya çıkan değişiklikler; kemik yapım yetersizliği ve kalsiyum emiliminde yetersizlik sonucu gelişen sekonder hiperparatroidinin kemiğın yıkımını artırması şeklinde özetlenebilir. Genellikle gıda ile yetersiz kalsiyum alımı söz konusudur. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu da azalmıştır. Yaşlılarda kalsiyum malabsorpsiyonunun daha çok D vitamini eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni güneşten yetersiz yararlanma, gıdada D vitamini eksikliği veya karaciğerde hidroksilasyonun azalması olabilir (32).

2.2.4. Osteoporozda Klinik

Osteoporoz, kırık oluşana kadar sessiz bir hastalıktır. Çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Genellikle ağrısız olup, ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformitelere neden olur. Ağrı hareketle veya yük kaldırmakla artmakta, kemiklere basmakla hassasiyet bulunmaktadır.

Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travma ile oluşur. Akut vertebra kırıklarında ise ani ve şiddetli ağrı yanında paravertebral kas spazmı vardır. Ağrı öksürük, ıkınma gibi durumlarda artar. Kronik ağrı, postür bozukluğuna, ligamentlerin uygun olmayan gerilmesine ve kompresyon kırıklarına bağlı olarak meydana gelir. Torakal vertebranın alt kısmı ile üst lomber omurga, kalça (proksimal femur) ve distal radius (colles kırığı) sık karşılaşılan osteoporotik fraktür bölgeleridir.

Osteoporotik kırık insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Beyaz ırkta zencilere göre ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Vertebra kırıkları büyük kısmı alt torakal ve üst lomber seviyelerde (T8-L3), en sık 12.torakal ve 1.lomber vertebralarda oluşmaktadır. Distal ön kol kırıklarının %80'den fazlası distal radiusta, çoğunlukla Colles kırığı şeklinde oluşmaktadır. Femur üst uç kırıkları ise en ciddi osteoporotik kırıklardır. Bu kırıklar tipik olarak ayaktaki pozisyonundan düşme sonucu oluşur. Mortalite yaklaşık %20 dir (33).

2.2.5. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda tanısız yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikâyesinde cinsi, yaşı ve ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporozda neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (34).

2.2.6. Osteoporozda Laboratuvar Yöntemleri

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içerisindedir. Kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalin fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrarda kalsiyum, idrar kreatinini sekonder osteoporoz olasılığını dışlamak için mutlaka yapılmalıdır. Belirtilen testler yapılarak sekonder osteoporoz

nedenlerinden diyabet, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik malignansiler, kemik metastazı yapmış tümörler dışlanabilir.

2.2.6.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, growth faktörler ve sitokinler rol alırlar (35).

Kemik döngüsü, osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriks elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir (36). Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçleri Tablo 8, kullanım amaçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri (37)

Kemik Yapımı	
Serum	Osteokalsin Alkalen fosfataz Prokollagen Tip I-C ve N Propeptidleri (PICP, PINP)
Kemik Yıkımı	
Serum	Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Aktivitesi TipI Kollajen N ve C-Terminal Çapraz Bağlı Telopeptidleri (NTX,CTX) Kemik Sialoproteini
İdrar	İdrar Hidroksiprolin ve Hidroksilizin Düzeyi Üriner Piridinolin ve Deoksipiridinolin Düzeyleri

Tablo 6. Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçlerinin kullanım amaçları (64)

- Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
- Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanması
- Bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
- Tedavi seçimine yardımcı olmak
- Tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek

2.6.1.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen ürünlerdir.

a. Serum Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP), kemiklerde osteoblastlarda, bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim grubundandır. Osteoporoz tanısı için osteoblastardan kaynaklanan enzim kısmını yani kemik kaynaklı alkalen fosfatazı ölçmek gereklidir. Alkalen fosfatazın başlıca rolü, pirofosfatı hidrolize etmek ve yeni sentez edilmiş mineralleşmekte olan osteoid dokuya, hidroksiapatit kristallerinin yerleşmesine olanak sağlamaktır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda osteoblast yapımının artışına bağlı olarak serum düzeyi artmaktadır (38).

b. Osteokalsin

Osteokalsin (OK), osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik Gla proteini (BGP) olarak adlandırılan osteoblast aktivitesinin spesifik belirleyicilerindendir. Osteokalsin, dış minesini ve kemik dokusu için özel olan kollajen yapısında olmayan küçük bir protein olup 49 aminoasitten oluşmaktadır(39). Serum osteokalsin puberte döneminde hızlı iskelet gelişimine bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca hiperparatroidizm, kırıklar, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün attığı hallerde çoğunlukla yüksek bulunur (40).

c. Prokollajen Peptidler

Tip I kollajen, kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Kollajen tip I'in hücreler dışında işlenmesi sırasında fibril yapımında önce aminoasit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) ekstansiyon peptidleri oluşur. Bu peptidler dolaşımda dolanarak kemik yapım belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler (41).

2.6.1.2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

a. Asit Fosfataz

Primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunur. Kemikteki asit fosfataz hem osteoblast ve hemda osteoklastlarda bulunur. Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) yalnızca osteoklastlardan salgılanır ve kan dolaşımında bulunur (42).

b. Tip I Kollajen Telopektid

Tip I kollajenin osteoklastlarca yıkılması neticesinde dolaşıma N-telopektid (NTX) ve C-telopektid (CTX) salınır. İdrar N-telopektid ölçümü postmenapozal antirezorptif tedavinin cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (41). Bu yöntemle yapılan çalışmalarda kemik yıkımı için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu görülmektedir. İdrar salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatroidide, hipertiroidide ve paget hastalığında belirgin şekilde artmaktadır. Antirezorptif tedavi alan hastalarda da telopeptidlerin idrar seviyelerinde belirgin bir şekilde azalma görülmüştür (42).

c. İdrar Piridinolini ve Deoksiptridinolini

Pridinolin ve deoksiptridinolin ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Pridinolin, esas olarak kemik ve kırıkta matrikste, daha az kısmı da diğer bağ dokularında bulunur. Bunlar kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkılması ile birlikte salınmaya başlarlar (43).

d. İdrar Hidroksiprolini

Hidroksiprolin kollajen yapısında bulunan ve kollajen aminoasit içeriğinin %13-14'lük kısmını oluşturmaktadır. Kemik yıkımında kollajenin parçalanması ile birlikte hidroksiprolin dolaşıma geçer.. Hidroksiprolin düzeyleri, diyetdeki protein alımından ve diğer kollajen yapısındaki proteinlerin metabolizmasından önemli ölçüde etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkımı belirleyicisidir (43).

2.2.7. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporoz'un tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri OP'un derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (44).

2.2.7.1. Konvansiyonel Radyografiler

Konvansiyonel radyografik tetkikler kemik kütlesi miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Osteopeninin en belirgin bulguları ışın geçirgenliğinde artış, trabeküler kemik kısmında azalma ve kortekste incelme gibi kemiğin mikro yapısında bozulma, vertebral deformite gibi kemiğin genel şeklinde değişiklikler ve kırıklardır. Kemik kütlesindeki yaygın veya lokal azalmanın

radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için %20-40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Konvansiyonel radyografilerin asıl kullanım alanı vertebra kompresyon kırıklarının saptanmasıdır.

Gennant ve arkadaşları geliştirdikleri yöntem ile torakal ve lomber bölgedeki vertebral yüksekliklerdeki azalmayı kullanmışlardır. Bu yöntemle göre T4 ile L4 arasındaki seviyedeki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebral cisimlerdeki değişiklik yoksa normal ya da grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde %20-25 azalma grade 1, vertebral cisim yüksekliği %26-40 oranında azalma var ise grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde %40'tan daha fazla azalmış ise grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Genant yöntemi Şekil 1’de verilmiştir (45).

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

Şekil 1. Gennant radyolojik osteoporoz skorum sistemi (76)

2.2.7.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri

Direkt radyografik incelemelerin, kemik yoğunluğu açısından yeterli olmadığı göz önüne alınarak 1963’de kemik mineral içeriğini değerlendirmeye yönelik ilk yöntem geliştirilmiştir. Bu teknik, Single Photon Absorbsiyometri olarak bilinir. Daha sonra aynı amaca yönelik pek çok yöntem geliştirilmiştir. Aslında elde edilen değer, taranan alandaki kemik mineral içeriğidir ve gr/cm^2 olarak ifade edilir. Kemik mineral yoğunluğu ; “radyasyonun incelenmesi ve zayıflaması ile bağlantılı olarak kemik içeriği” değerinin, “kemik alanı” değerine bölünerek elde edilir (46).

Bu sebeple: radyogrametri, fotodansitometri, kompüterize dijital absorbsiyometri (CDA), tek foton absorbsiyometri (SPA), çift foton absorbsiyometri (DPA), tek enerji

X-ray absorbsiyometri (SXA), çift enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA), kantitatif kompüterize tomografi (QCT), kantitatif ultrason (QUS), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi teknikler kullanılsa da altın standart dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)' dir (46).

2.2.7.3. DEXA (Dual Energy X-ray Absorbtometry):

Günümüzde altın standart kabul edilen DEXA, radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılan bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemidir. Böylece görüntülerde daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha düşük radyasyon dozu elde edilir. DEXA ile omurga, kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri yapılabilir. Ayrıca geliştirilen yazılımlarla özel amaçlı ölçümler yapılabilir (47).

DEXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametrelerden biri olan Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. Diğer bir karşılaştırma parametresi ise T skorudur. Belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir (48).

DEXA'nın tutarlılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. Bu sistem ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral neck, ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler gram olarak BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm^2 olarak BMD (Bone Mineral Density) veya eşanlamlısı KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir (49).

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir (50).

Tablo 7. Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri (50)

-
- 65 yaş üzeri kadınlar
 - Birden fazla riski olan genç postmenapozal kadınlar
 - Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (üç aydan fazla >7,5 mg/gün)
 - Prematür menopoz (45 yaş altı)
 - Düşük enerjili travma sonrası kırığı olanlar
 - Primer hipogonadizm
 - Osteoporoz ile ilişkili kronik hastalıklar
 - Annede kalça kırığı öyküsü
 - Vücut kütle indeksinin düşük olması ($VKI < 19 \text{ kg/m}^2$)
 - Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı
 - Boyda kısalma ($\geq 4 \text{ cm}$), dorsal kifozda artış
-

2.2.8. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır.

a. Kalsiyum

Kalsiyum kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerdendir. Kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir.

Kalsiyum tüm dünyada kolayca bulunabilen ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan kemik-mineral dokusunun en önemli yapıtaşlarından. Menapozun başlangıcı ile beraber kemik dokuda hızlı bir kayıp olmaktadır. Bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığı çıkar. Menapozdan önce kalsiyum alımı daha yüksek olan kadınlar, menapoza daha yüksek kemik kitlesi ile girmektedir. Yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporoza bağlı gelişen kırık riski de düşmektedir (51-52).

Yaşlılarda kalsiyum takviyesi kemik turnoverini azaltarak kemik kitlesini korumaktadır. İleriki yaşlarda organizmada total vücut kalsiyumu kaybına bağlı olarak negatif kalsiyum dengesi gelişir. Kalsiyum destek tedavisinin özellikle sağlıklı postmenapozal yaşlı kadınlarda yararını gösteren çalışmalar mevcuttur (52). Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Institutes of Health) yayınladığı klavuzda diyetle alınması

önerilen günlük kalsiyum miktarı, hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlar için 1000 mg ve diğer postmenapozal kadınlar ve 65yaş üzeri tüm bireyler için 1500 mg'dır (53).

b. D Vitamini

Kalsiyum hemostazının düzenleyicilerinden biri olan D vitamini, kalsiyum ve fosforun ince bağırsaktan emilimlerini sağlarken böbrekten atılımlarını da azaltır. Son yıllarda yayınlanan ve 18 ülkenin katıldığı bir çalışmada OP'li kadınların D vitamini yetersizliği araştırılmış. Bu çalışmada Türkiye'deki kadınların ortalama 25(OH) vitaminD değeri $21,8 \pm 1,0$ ng/ml (normal değeri 30 ng/ml) olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak risk faktörlerinden Asyalı olmak, vücut kütle indeksinin artmış olması, ekvator bölgesinin dışında yaşama, yeterli D vitamini alınmaması, D vitamini hakkında yeterli bilginin olmaması ve güneşten yeterince yararlanamamak suçlanmıştır (54).

c. Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu

Kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu OP tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, üç yıl boyunca, 1200 mg kalsiyum, 800 IU vitamin D verilen grupta yeni kalça kırık ve vertebra dışı kırık riskinin azaldığı gözlenmiştir (55). Sairinen ve arkadaşları, postmenapozal OP'u olan 55 hastaya 4 yıl boyunca 0,5 mcg kalsitriol ve 800 mg kalsiyum vermişler. Bu çalışmanın dördüncü yılında femur boynu KMY'de %3 artış, lomber omurga KMY'de %2,3 artış saptamışlar (56). OP'lu hastalarında günlük 1200-1500mg kalsiyum, 10-20µg (400-800 IU) vitamin D alınması önerilmektedir (57).

d. Kalsitonin

Kalsitonin insanlarda tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Osteoklastik aktiviteyi durdurarak kemik rezorpsiyonunu azaltıcı etkisinin gösterilmesi ile osteoporoz tedavisinde kullanılır hale gelmiştir (58). Kalsitoninin temel biyolojik etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Kalsitonin üretimi ve salınımı kan iyonize kalsiyum tarafından düzenlenir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin seviyesini artırmaktadır. Kalsitoninin postmenopozal kadınlardaki vertebra kırıkları üzerindeki etkilerini inceleyen, 5 yıllık, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışmada 200 IU

kalsitonin kullanan kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının meydana gelme riskinin plaseboya göre %33 oranında azaldığı saptanmış (59).

e. Bisfosfonatlar

Bifosfonatlar kemik yapısında bulunan pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Kemiğin yapısında bulunan hidroksiapatitlere bağlanıp pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltmaktadırlar. Kemik yıkımını azaltma özelliği yanında kemik yıkımından sorumlu osteoklastların sayı ve aktivitelerinde de azalmaya neden olmaktadır. Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak vertebral fraktürlerin yaklaşık % 50 civarında azaldığı gösterilmiştir.

Bifosfonatların aktivitesi ve etki mekanizmaları değişebilmekle beraber esas olarak etki mekanizmaları birbirine bağlı üç seviyede belirginleşmektedir. Dokuda, kemik mineral ünitesinin aktivitesini ve sayısını etkileyerek kemik döngü hızını azaltmaktadırlar. Hücresel düzeyde osteoklastların apoptozisini hızlandırır. Moleküler düzeyde ise özellikle nitrojen içeren bifosfonatlar ile gözlenen mevalonat pathway'ın engellenmesi etkisidir. İnsanlarda etidronat ile uzun süreli yüksek dozlarda, mineralizasyon defektine rastlanmıştır. Alendronat postmenapozal osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda 70mg/hafta dozlarda vertebra, femur boyun, trokanter ve total vücut KMY'nu plaseboya oranla önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Klinikte OP tedavisinde en yaygın kullanılan bifosfonatlar alendronat, risedronat, ibandronat, etidronat ve pamidronattır (60).

f. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki gösterirler. Raloksifen ikinci kuşak bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, östrojen reseptörüne bağlanmaktadır. Delmas ve arkadaşları postmenopozal OP'li kadında raloksifenin etkilerini yayınlamıştır . Bu çalışmada raloksifenin kemik yıkımını azalttığını ve kemik mineral dansitesini artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında, serum total kolesterol, LDL kolesterol, fibrinojen düzeylerinde belirgin azalmaya, fakat trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde herhangi bir değişime neden olmadığı rapor edilmiştir. Raloksifen kullanan postmenapozal 600 hasta plasebo kullanan grup ile karşılaştırılmış ve lomber KMY'da ortalama %2.4 artış, kemik döngüsü belirleyicilerinde ortalama CTX %34, osteokalsin %23, kemiğe özel ALP %15 azalma

tespit edilmiştir (61).

g. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Geçmiş yıllarda östrojen yetersizliği olan kadınlarda HRT'nin birinci basamak tedavi olarak önerilmesi konusunda görüş birliği vardı (62). Ancak ilacın meme kanseri, tromboembolik hastalık ve inme riskinde artma gibi yan etkilerinden dolayı bu görüş günümüzde değişmiştir (63). Progesteron ile birlikte ya da progesteron olmaksızın uzun süreli östrojen kullanımı, sağlıklı postmenapozal kadınlarda profilaktik tedavi olarak verilebileceği görüşü benimsenmiştir.

h. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini arttırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır. Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35, kalça kırığı riskinde ise %41 azalma bulunmuştur. KMY'da ise lomber vertebrada %14, femurda %8.3 artış sağlanmıştır (64).

ı. Paratroid hormon (PTH)

Parathormonun 1-34 fragmanı osteoporozda anabolik bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Yüksek plazma konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunu stimüle etmekle birlikte, düşük dozlarda intermitent verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Rekombinant human parathyroid hormone (rhPTH) 1-34 enjeksiyonları ile tedavide kemik mineral yoğunluğunun arttığı vertebral ve nonvertebral kırıklarda önemli derecede azalma hem kadın hemde erkeklerde tespit edilmiştir. Osteoporotik omurga kırığı olan ve hızlı kemik yapımı arzu edilen hastalarda en az 1-2 yıl süre ile kullanılması önerilmektedir. Kurland ve arkadaşlarının, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 18 ay süreyle intermitan PTH tedavisi alan OP hastalarında, lomber vertebra kemik kütlelerinde %13,5, femur boynunda ise %2,9 artış saptamışlardır (65). 1637 postmenopozal hasta ile yapılan 19 ay süre ile iki farklı dozda (20 mg, 40 mg/gün s.c.) verilen hastalarda tüm vücut KMY artışı gösterilmiştir. Omurga kırık riskinin %65, diğer kırıkların %39 oranında azaldığı gösterilmiştir (66).

j. Florid

Florid, kemik formasyonunun potent stimülatörüdür. Florid verilen hastaların spinal KMY değerlerinde artış sağlanmasına rağmen, vertebral kırık insidansını azalttığına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle postmenapozal OP tedavisinde vertebral ve nonvertebral kırıkları önlemede etkili olmadığı kabul edilmektedir (64).

k. Büyüme hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kemik kütlesinde artış sağlayan potansiyel anabolik ajanlar olarak kullanılmaktadır. IGF-1, osteoblastların farklılaşmasında ve longitudinal kemik büyümesinde etkilidir. Rubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IGF-1'in doza ve süreye bağlı olarak OPG ve RANKL üzerinden kemik metabolizmasını etkilediğini ortaya koymuşlardır (67).

2.2.9. Osteoporozda Korunma ve Rehabilitasyon

Günümüzde OP tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik kaybını yavaşlatabilir veya önleyebilirler. Ancak ilaç kesildikten sonra kemik kayıp hızı tedavi öncesi düzeyine yükselir. Bu nedenle OP'un önlenmesine yönelik yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini alımının artırılması, risk faktörlerinin azaltılması, diyetle ilgili diğer faktörler ve fiziksel aktivite-egzersizler osteoporozdan korunmada öncelikle yapılması gerekenlerdir (68).

Rehabilitasyon ile; osteoporoz hastalarında aktivitenin artırılması, postürün düzeltilmesi, ağrının giderilmesi veya azaltılması dengenin kontrolü ve düşmelerin engellenmesi ve ambulasyonun geliştirilmesi amaçlanır.

Osteoporotik hastaların postural bozukluklarının düzeltilmesi ve düşmelerin önüne geçilmesi amacıyla yürümeyi destekleyici cihazların kullanılması önerilebilir. Omurga ve femur üzerinde oluşabilecek aşırı stresleri engellemek için yumuşak tabanlıklar, bunun dışında yürümeyi desteklemek amacıyla baston, koltuk değneği ve walker hastanın gereksinimleri doğrultusunda kullanılmalıdır (69).

2.3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

2.3.1. BNP'nin Yapısı

Kalbin böbreklerden sodyum ve su atılmasına etkili (natriüretik) endokrin bir etkisi olduğu 50 yıl kadar önce gündeme gelmiş, hatta kalbin bir endokrin organ olduğu ifade

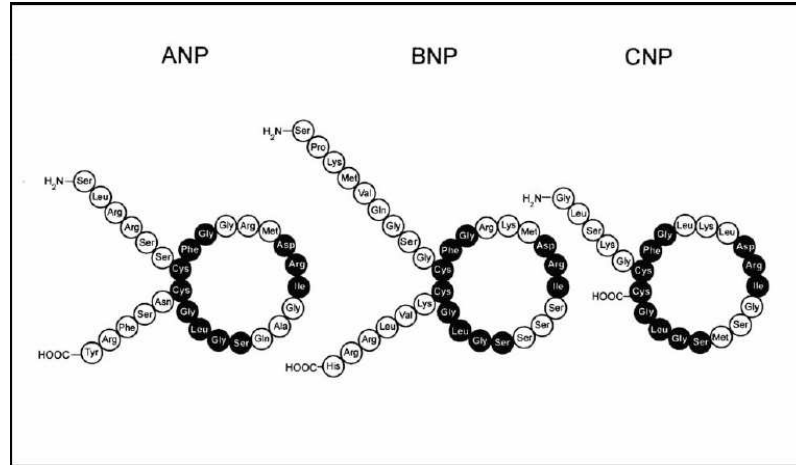
edilmiştir. Bu etkinin atriyumların gerilmesi ile ortaya çıktığına dikkat çekilmiş (70), elektron mikroskop ile atriyum duvarında endokrin hücrelerdekine benzer intrasellüler granüller olduğu, etkin maddenin bir peptid olduğu tespit edilmiş, hormon karakterinde olan bu madde “atriyal natriüretik peptid”(ANP) olarak isimlendirilmiştir (71).

Daha sonra domuz beyinde 1988 yılında Sudoh ve arkadaşları ANP benzeri bir natriüretik peptidin varlığını göstererek buna “brain (beyin) natriüretik peptid” (BNP) adını vermişlerdir (72). Takip eden çalışmalarda BNP’nin ANP’nin homoloğu olduğu ventrikül miyokard hücrelerinde sentez edildiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (73) .

ANP, esas olarak atriyal dokuda üretilmekle beraber, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerde salınmaktadır. Ayrıca fetal ve neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde de tespit edilmiştir. BNP ventrikül miyokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. CNP ise, vasküler endotel hücrelerinde, beyin, hipofiz anterior lobunda ve böbreklerde salınmaktadır (74,75).

B-tipi natriüretik peptit, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak ayrılmaktadır. Natriüretik peptitler, kan basıncı, elektrolit ve volüm homeostazisinde rol alarak kardiyorenal düzeni sağlarlar. Bunun yanında son yıllarda B-tipi natriüretik peptit, miyokard fonksiyonu ve yapısı ve dolayısıyla akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır (76-78).

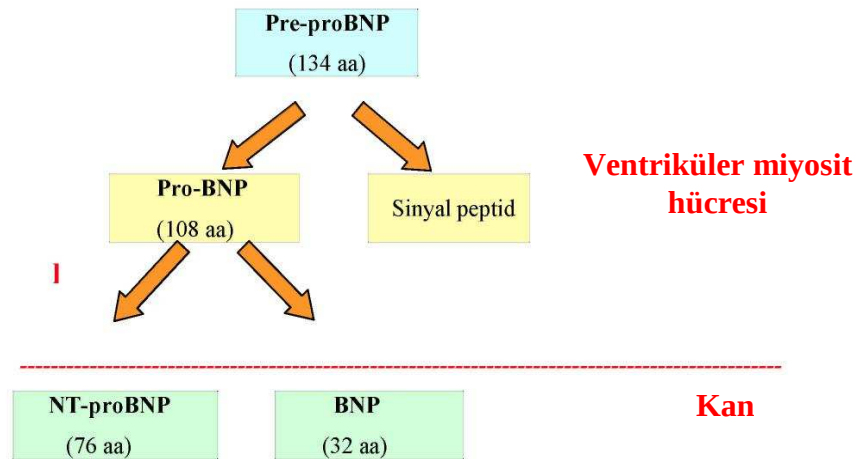
Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptidlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlar (Şekil 2) (75).



Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı. Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. ANP= Atriyal natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP= C tipi natriüretik peptid (75).

2.3.2. BNP'nin Sekresyonu

BNP'nin temel kökeni kardiyak ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasitden oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. BNP ve NT-proBNP'yi kodlayan gen bölgesi 1. kromozomdadır. Kromozomdaki yeri 1p36.2 olarak belirtilir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır. (Şekil 3).



Şekil 3. NT-proBNP ve BNP 'nin sentez ve sekresyonu (aa: aminoasit)

2.3.3. Natriüretik Peptid Reseptörleri

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörleri aracılık eder. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır. NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptid yıkımında rol alır. NPR-C, natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmamayan üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazmada natriüretik peptidlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir.

Natriüretik peptidlerin bağlanmasından sonra, ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve natriüretik peptidler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidleri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur (74). Bununla birlikte, nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP'nin baskın metabolik yolu olduğu görülmektedir. En kısa biyolojik yarı ömür, ANP için (yaklaşık 3 dakika) bildirilmiştir ve bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. N-terminali pro-ANP'nin yarı ömrü yaklaşık 1 saat, N-terminali pro-BNP'nin yarı ömrü 1-2 saattir (73).

2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri organizmaya BNP enjeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik fare modelleri ile araştırılmıştır. Bu çalışmalarda BNP'nin ANP'ye benzer şekilde natriüretik reseptör tip A ile bağlanarak intraselüler cGMP (guanozin monofosfat) yapımına neden olduğu bulunmuştur. Sonuçta biyolojik etkileri diürez, vazodilatasyon ve renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu şeklinde özetlenebilir. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik tonusu, RAA(renin-anjiyotensin-aldosteron) sistemini, katekolamin ve

endotelin gibi vazokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızını ve sodyum atılımını artırması sayılabilir (79,80).

Her üç hormonun da natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere biyolojik etkileri vardır. Pulmoner vasküler rezistans ve santral basıncı düşürürler. Miyokardiyal pre-ve afterload'ı düşürürler, koroner arterleri genişletirler ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye iyileştirirler (81). Dışarıdan BNP verilen hastalarda kreatinin seviyesinde anlamlı değişiklik olmadan idrar çıkışında, sodyum, potasyum ve klor atılımında artış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda glomerüler filtrasyon hızında ve kreatinin klirensinde artış saptanmıştır. Plazma renin aktivitesini değiştirmeden aldosteron seviyelerinde önemli azalma saptanmıştır. Muhtemelen periferik vazodilatasyon ve kan basıncındaki düşmeye cevaben baroreseptör kaynaklı sempatik deşarj sonucu plazma norepinefrin seviyelerinde de artış saptanmıştır. İnfüzyondan 30 dakika sonra etkisini göstermeye başlamış ve böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek olmadığı tespit edilmiştir (82). Konjestif kalp yetmezliğinde plazma düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; hipertrofik kardiyomiyopati, kronik obstruktif akciğer hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, diyetle sodyum alımında artış, “afterload” ve “preload”un arttığı durumlar, hipertansiyon, aort darlığı ve egzersiz ile de serum değerlerinin arttığı tesbit edilmiştir. İntrakardiyak basınç artışı ile plazma seviyesi korelasyon gösterir (81-83).

2.3.5. BNP'nin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

BNP'nin kemik metabolizması ve iskelet sistemi üzerine olan etkileri ilk olarak 1994 yılında Hagiwara ve arkadaşlarının yapmış olduğu hücre kültüründe elde edilmiş rat kondrositleri üzerinde NPR-B reseptörlerinin saptanması ile gösterildi (10). Yasoda ve arkadaşları 1998 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; tibia kültürlerinde endokondral ossifikasyon plakları üzerinde osteoblast ve kondrositlerde artmış şekilde NPR-B ve NPR-C reseptörlerini, BNP ve NTpro-BNP'yi izole etmeyi başardılar (84).

Suda ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yüksek BNP düzeyine sahip transgenik farelerde, (BNP salgılatan 1.kromozomdaki gen lokusunun birden fazla bulunmasını sağlayarak BNP düzeyinde artış sağlanması) artmış kifoza, uzamış ekstremitelere, uzamış pençelere, uzamış ve bükülmüş kuyrukla karakterize bir dizi fenotipik değişiklikler buldular. Endokondral ossifikasyonun yüksek turnover'ından kaynaklanan

kemik anormallikleri ve büyüme plağının aşırı büyümesiyle karakterize iskelet ve kemik değişiklikleri olduğunu buldular (11).

Matsukawa ve arkadaşları NPR-C geni knockout edilerek (kromozomal bir oynama ile genin yapımını uyardığı hormon veya reseptörün azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması) BNP'nin plazmadan temizlenmesinin azaltıldığı fareleri incelemiştir. Hücre kültürlerinde osteoblastlarda sayı ve yapıca artma, osteoid dokuda artma, enkondral ossifikasyonda artma, hiperosteozis, osteoid dokuda artış ve etrafında aşırı üretilmiş kollajen tip1 tesbit etmiştir. NPR-C nin tamamen eksik olduğu farelerde fenotip olarak sırtlarında kamburlaşma, kuyrukta uzama, uzamış femur, uzun ve s harfi şeklinde gelişmiş vertebra bütünlüğü olduğunu bildirmiştir (85).

Postmenopozal osteoporozu olan 381 Japon kadın kemik rezorpsiyonunun en yoğun olduğu postmenopozal dönemde 5 yıllık süre ile longitudinal bir çalışmada izlenmiş, BNP genindeki varyasyonlar ile radial KMY değerleri arasında korelasyon tesbit edilmiştir. BNP geni promotor bölgesindeki 381T/C varyasyonu varlığında T alleli homozigot taşıyıcıların KMY değerleri en düşük, C alleli homozigot taşıyıcıların ise en yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu tesbit ettiler. SNP olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizminin tesbit edilmesi osteoporoz ile BNP arasında direkt ya da dolaylı ilişkilerin olabileceğini düşündürdü (86).

3. MATERYAL ve METOD

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) Eylül 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesinde EÜTF Etik Kurulunun onayı alındı. (Etik Kurul Tarihi:27.03.2008 Karar No:08/03).

Çalışmada ağırlığı 240-280 gr (ortalama 255 gr) arasında değişen 11 aylık erişkin 18 adet Wistar-Albino tipi dişi sıçan ve 13 aylık erişkin ağırlığı 300-332 gr (ortalama 320 gr) arasında değişen 18 adet Wistar-Albino tipi erkek sıçan kullanıldı. Erkek sıçanlar ile randomize olarak 9'ar sıçanlık osteoporoz grubu ve kontrol (sham) grubu, dişi sıçanlar ile de randomize olarak 9'ar sıçanlık osteoporoz grubu ve kontrol (sham) grubu olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu.

3.1. Deney ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Grup 1 (OVX Grubu) (n=9): Ovariectomize edilerek osteoporoz oluşturulan grup

Grup 2 (Dişi Kontrol Grubu) (n=9): Cerrahi olarak cilt ve ciltaltı fasyası açılıp kapatılan dişi kontrol grubu

Grup 3 (ORX Grubu) (n=9): Orşiektomize edilerek osteoporoz oluşturulan grup

Grup 4 (Erkek kontrol Grubu) (n=9): Cerrahi olarak skrotum ve ciltaltı fasyası açılıp kapatılan erkek kontrol grubu

3.2. Cerrahi işlem ve Deneysel Osteoporoz Oluşturma

3.2.1. Ovariectomize (OVX) Model Deneysel Osteoporoz

Cerrahi olarak dişilerde bilateral overlerin çıkarılması sonucu oluşturulan osteoporoz modeli ovariectomize (OVX) model osteoporoz olarak adlandırılır. OVX model deneysel osteoporoz Danielsen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan modeli histolojik, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler sonucunda postmenopozal osteoporozun deneysel modeli olarak kabul edilmiştir. 9-11 aylık dişi ratlarda ovariectomize (OVX) edildikten 8-15 haftalık bir dönem sonrasında postmenopozal osteoporoz olduğu bildirilmiştir (87)

3.2.2. Orchiectomize (ORX) Model Deneysel Osteoporoz

Cerrahi olarak erkeklerde tek taraflı ya da bilateral testislerin çıkarılması (cerrahi kastrasyon) ile hipogonadizm sonrası oluşturulan osteoporoz modeli orchiectomize (ORX) model osteoporoz olarak isimlendirilir. Verhas ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel modelde; 13 aylık erkek ratlarda orchiectomi sonrası 4, 8, 12 ve 16. haftalardaki biyokimyasal parametreler, DEXA ve patolojik bulguları incelenmiş ve 4 ile 8 haftalık dönemlerde osteopeni, 12 haftalık dönemde ise osteoporoz olduğu bildirilmiştir (88).

3.2.3. Cerrahi İşlem

Ameliyat öncesi sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Anestezik ajan olarak Ketamin-HCL (10 mg/kg) intraperitoneal uygulandı. Anestezik madde sonrası dişi sıçanların karnı ve erkek sıçanların skrotal bölgesi traş makinası ile traş edildi ve povidon iodin ile boyandı. Dişi OVX grubu için steril şartlarda 3 cm'lik orta hat insizyon ile laparotomi ile bilateral ovariectomi yapılarak, erkek ORX grubu için ise skrotal 2cm insizyon ile bilateral orchiectomi yapılarak deneysel osteoporoz grupları oluşturuldu. Kontrol gruplarında ise dişilere sadece orta hat insizyonu ve erkeklere skrotal insizyon yapıldı ve tekrar cerrahi olarak kapatıldı .



Şekil 4. Ratlarda cerrahi işleme hazırlık aşaması



Şekil 5. Dişi ratda variektomi işleminden bir görünüm

3.3. Deneysel Osteoporoz Gelişen Ratlarda Yapılan İşlemler ve Ölçümler

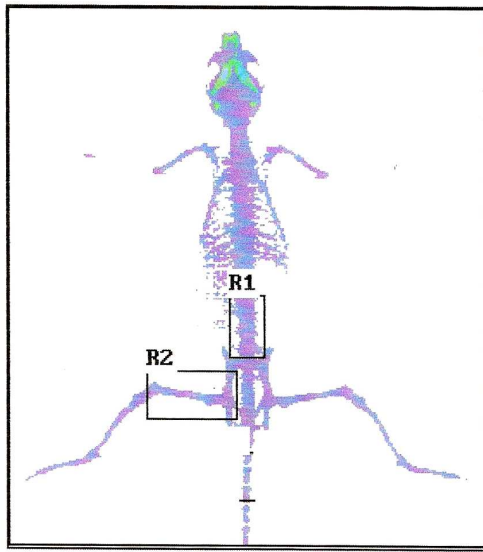
Deney hayvanları her kafeste 3 adet olacak şekilde düzenlendi, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendi. Cerrahi işlemler gerçekleştirildikten sonra 4 ay yaşatılan sıçanların kan ve idrar toplama işlemleri gerçekleştirildi. Kanları kuyruk veninden alındı ve idrar toplama işlemi metabolik kafeslerde sağlandı. 1 gün sonra genel anestezi altında DEXA çekimi yapıldı. Son olarak deney hayvanları yüksek doz pentotal verilerek sakrifiye edildi.

3.3.1. DEXA Ölçümü

DEXA çekimi intraperitoneal verilen ketaminle anestezi oluşturularak supin pozisyonunda yapıldı.

Tüm grupların KMY ölçümü için Hologic QDR 4500 A DEXA (Hologic INC 02154-USA) cihazı kullanıldı ve L1- L4 vertebralar ortalama ve sağ femur total yoğunluğu gr/cm^2 olarak ölçüldü.

Erciyes Uni. Nukleer TIP A.B.D.



020. Ocak. 2009 13:12 [277x158]
Hologic QDR – 4500A (S / N 45605)
Rat Whole Body V8. 26a

H1028001Y Tue 28.Oct.2008 16:31
Name: OVX1
Comment:
I.D.: Sex: F
S.S.#: - - Ethnic:
ZIPCode: Height: cm
Operator: Weight: 0,262 kg
BirthDate: / / Age:
Physician:
Image not for diagnostic use

C.F.	1.0000	0.9750	1.0000
Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
Global	50.50	6.02	0.119
R1	3.12	0.34	0.109
R2	3.13	0.37	0.121
NETAVG	8.04	1.09	0.136

HOLOGIC

Şekil 6. Bir OVX ratdaki DEXA ile KMY ölçüm sonucu örneği

3.3.2. Biyokimyasal Markır, Progenitör Sitokinler, BNP ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

Tüm grupların kemik yapım markırlarından serum Ca, P, ALP, OK ve kemik yıkım markırlarından serum ve idrarda CTX, BNP ve kemik üzerine progenitör etkili sitokinlerden IGF-I ve TGF- β 1 düzeylerine bakıldı.

EÜTF Araştırma Biyokimya Anabilim Dalı laboratuarlarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. Kalsiyum, fosfor ve alkale fosfat düzeyi ölçümleri; Symex XT 2000i -

Roche Diagnostik-İsviçre marka otoanalizör ile ECL (elektrochemilüminesans) yöntemi ile RATLAPS marka (Germany) rat kitleriyle çalışıldı. (Katolog no; sırasıyla kCArt1211, kPrt1751, kAPrt1261)

Enzimli immun deney (ELİSA=Enzim linked immunabsorbend assay) metodu:

Bilinen antijen plastik bir yüzeye yapıştırılmıştır. Üzerine antijene yanıt verecek antikor veya araştırmaya konu olan serum ilave edildiğinde plastikte antijen-antikor kompleksi birarada olduğundan yıkama sonrası antijen antikor kompleksi plastik çukurdan ayrılmaz. Bir dizi inkübasyon ve yıkama aşamasını takiben oluşan kolorimetrik değer 450-532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Bizim çalışmamızda ELİSA metodu ile çalışılan parametreler aşağıda belirtilen marka ve katalog numaralı kitlerle çalışıldı.

Rat BNP ELISA kit USCNLIFE marka (Nippon/Japane) ürün kodu=E0485R, CTX-I rat and Mouse ELISA kit RATLAPS marka (Germany) ürün kodu=1RTL4000, OK Rat Osteocalcin ELISA kit DRG marka (Germany) ürün kodu= EIA-2095-R, rat IGF-I ELISA kit BIOSOURCE marka (Belgium) ürün kodu= KAP158, TGF- β rat and Mouse ELISA kit İNVİTROGEN marka (U.S.A) ürün kodu=KAC1688/KAC1689.

3.4. İstatistiksel Analiz

Ölçülen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için independent-t testi uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Pearson Korelasyon katsayısı hesaplanarak gerçekleştirildi. İstatistik, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (15.0 version) programı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

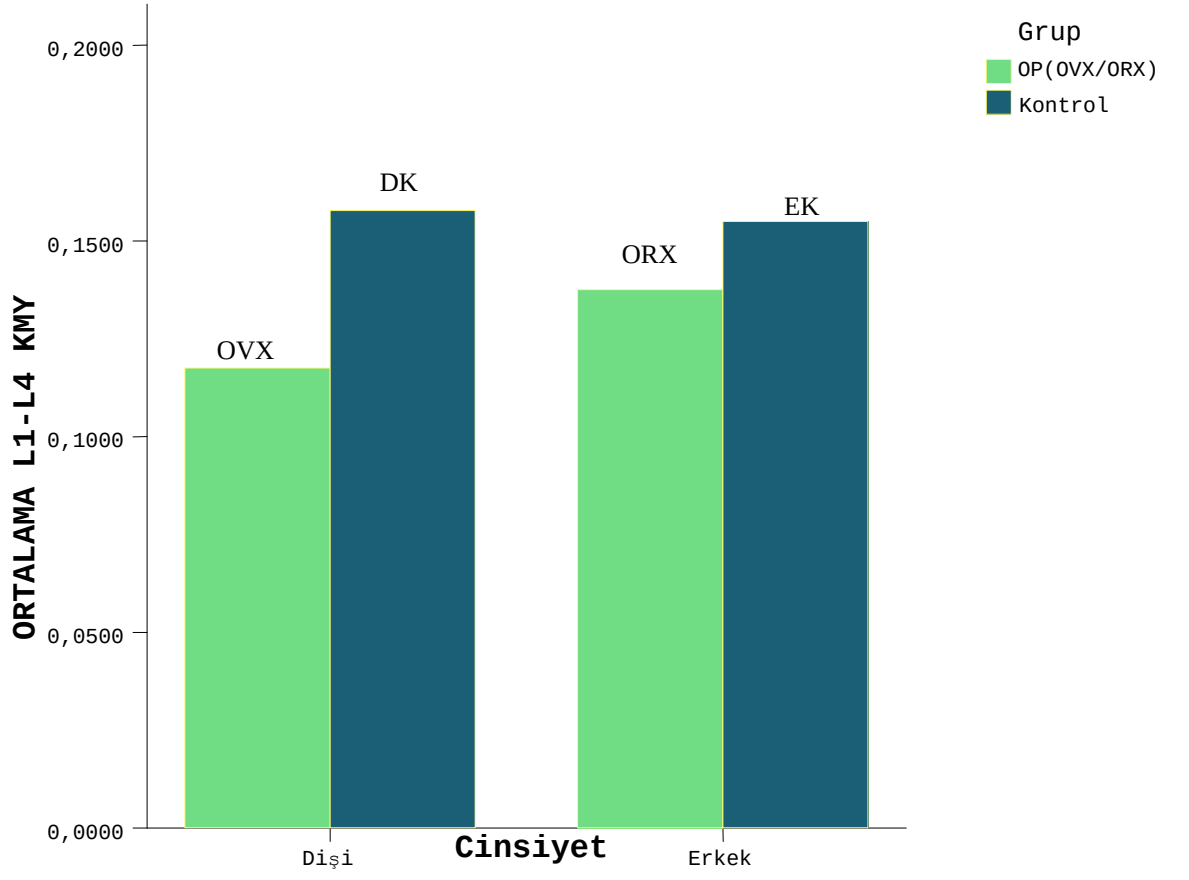
1–Deney ve kontrol gruplarının lumbal L1-L4 ortalama ve femur total KMY değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların lumbal L1-L4 ortalama ve femur total KMY değerlerinin karşılaştırılması

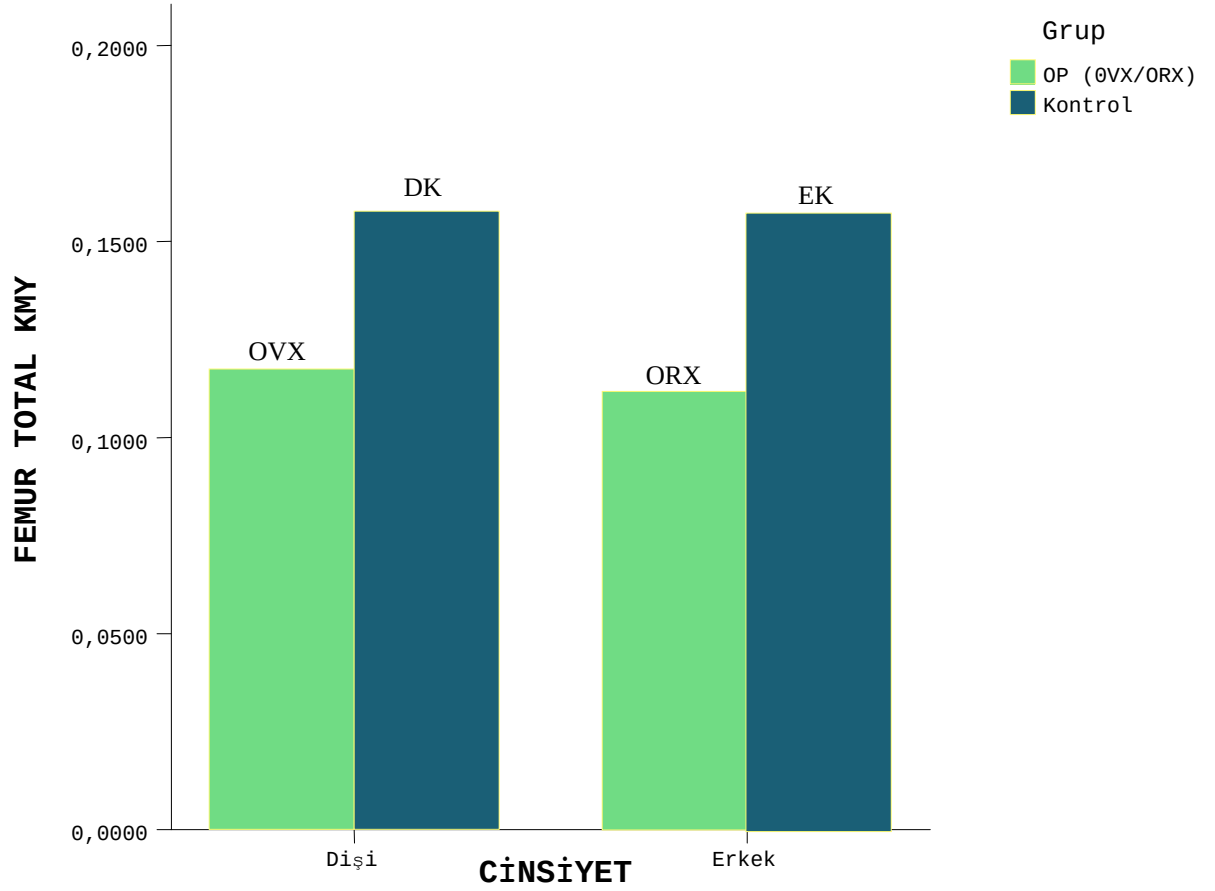
Parametreler	Gruplar			
	Dişi Denekler		Erkek Denekler	
	OVX n=9 (Ortalama ±SD)	DK n=9 (Ortalama±SD)	ORX n=9 (Ortalama±SD)	EK n=9 (Ortalama±SD)
Lumbal L1-L4 ortalama KMY (g/cm ²)	0,117±0,002*	0,150±0,002	0,137±0,002*	0,161±0,003
Femur Total KMY (g/cm ²)	0,126±0,002*	0,157±0,001	0,132±0,003*	0,157±0,003

* = İstatistiksel olarak anlamlı.

OVX ve ORX grupları, kendi kontrol grupları DK ve EK arasında femur total KMY ve Lumbal L₁ - L₄ ortalama KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Ovariectomize (OVX) ve orşiektomize (ORX) gruplarının KMY değerleri deney gruplarında osteoporoz geliştiğini gösterdi.



Şekil 7. Tüm deneklerin ortalama lumbal L1 – L4 KMY düzeyleri



Şekil 8. Tüm deneklerin femur total KMY düzeyleri

2– Deney ve kontrol gruplarının kemik yapım ve yıkım markırları düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo 9)

Tablo 9. Tüm deneklerin biyokimyasal kemik yapım ve yıkım markırı düzeylerinin karşılaştırması

	OVX n=9 (Ortalama ±SD)	DK n=9 (Ortalama ±SD)		ORX n=9 (Ortalama ±SD)	EK n=9 (Ortalama ±SD)	
Ca(mg/dl)	10,68±0,11	10,67±0,09	p>0.05	10,9±0,2	10,7±0,05	p>0.05
P (mg/dl)	4,34±0,10	4,46±0,17	p>0.05	4,48±0,18	4,76±0,13	p>0.05
ALP(U/l)	285±18	209±17	p<0.05*	263±16	236±21	p<0.05*
OK(ng/mL)	1,29±0,04	1,09±0,02	p<0.05*	1,23±0,02	1,11±0,03	p<0.05*
CTXserum(ng/mL)	0,78±0,04	0,66±0,03	p<0.05*	0,91±0,11	0,58±0,02	p<0.05*
CTXidrar(ng/mL)	0,94±0,04	0,67±0,03	p<0.05*	0,77±0,03	0,49±0,04	p<0.05*

* = İstatistiksel olarak anlamlı.

OVX ve DK grupları arasında ve ORX ve EK grupları arasında Ca,P değerleri açısından istatistiksel bir farklılık tesbit edilemezken, ALP, OK, CTXserum, CTXidrar değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti ($p<0.05$).

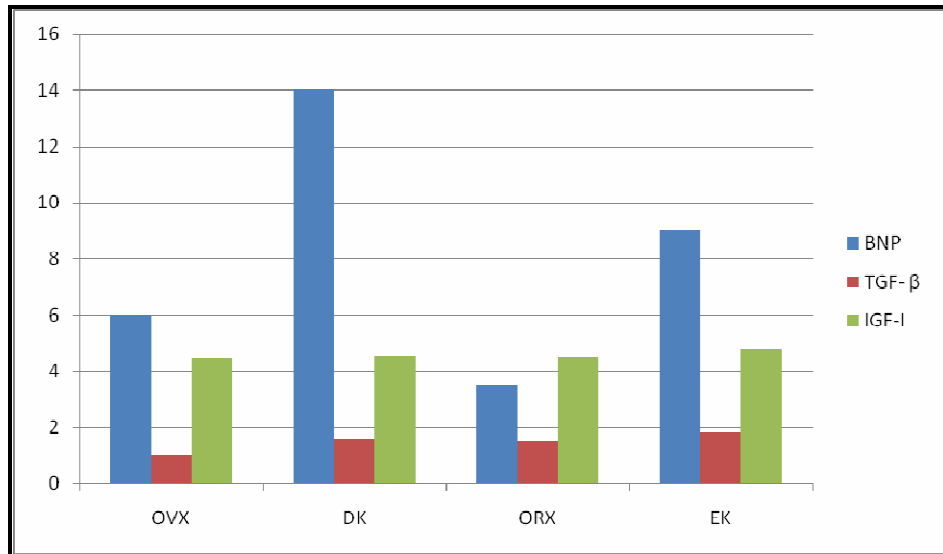
3– Deney ve kontrol gruplarının BNP, IGF-I ve TGF-β1 değerlerinin karşılaştırması (Tablo 10, Şekil 9)

Tablo 10. Tüm deneklerin BNP, IGF-I ve TGF-β1 düzeylerinin karşılaştırılması

	OVX n;9 (Ortalama ±SD)	DK n;9 (Ortalama ±SD)		ORX n;9 (Ortalama ±SD)	EK n;9 (Ortalama ±SD)	
BNP(ng/mL)	5,95±0,7	14,3±3,2	$p<0.05^*$	2,75±0,45	9,86±1,55	$p<0.05^*$
IGF-I(ng/mL)	0,47±0,14	0,52±0,043	$p>0.05$	0,48±0,18	0,76±0,13	$p>0.05$
TGF- β1 (ng/mL)	0,60±0,02	0,69±0,01	$p<0.05^*$	0,59±0,03	0,87±0,02	$p<0.05^*$

* = İstatistiksel olarak anlamlı.

OVX ve DK grupları arasında ve ORX ve EK grupları arasında IGF-I değerleri açısından osteoporoz oluşturulan OVX ve ORX gruplarında sayısal olarak daha düşük değerlerde iken istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0.05$). BNP ve TGF- β değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0.05$).

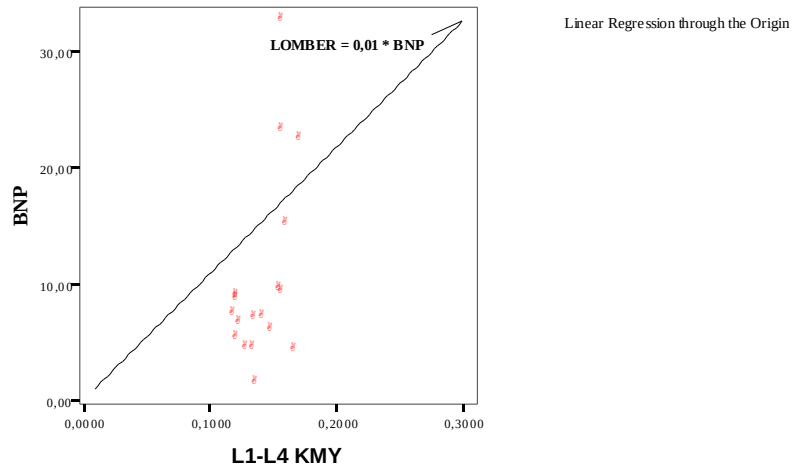


Şekil 9. Tüm deneklerin BNP, IGF-I ve TGF-β1 düzeyleri

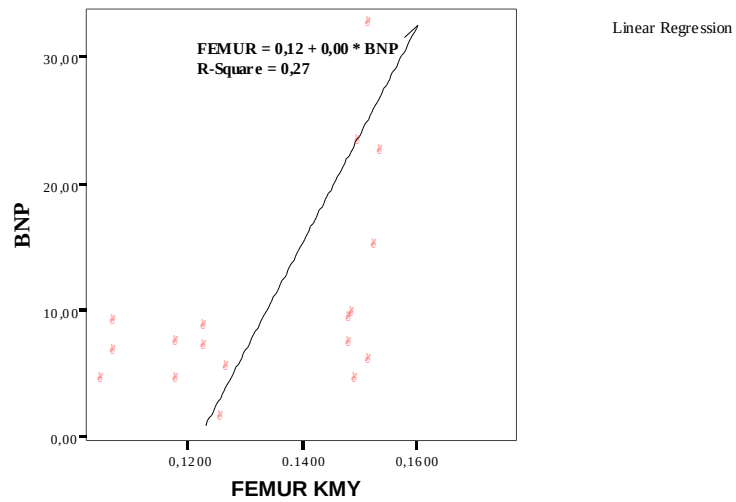
4– Deney ve kontrol gruplarında BNP’nin ve KMY değerleri ile korelasyonu:

OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,636$; $p=0,01$), OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,531$; $p=0,02$) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu (Şekil 10 ve 11).

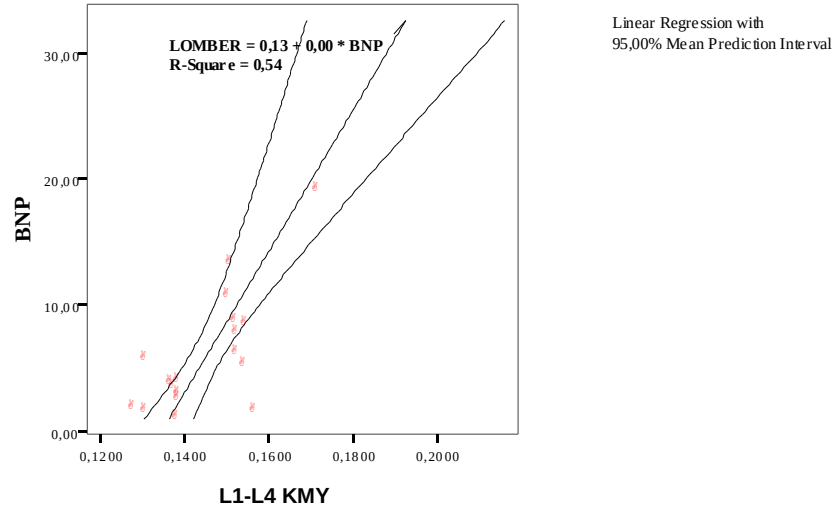
ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,603$; $p=0,008$), ORX ve EK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,735$; $p=0,01$) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu (Şekil 12 ve 13)



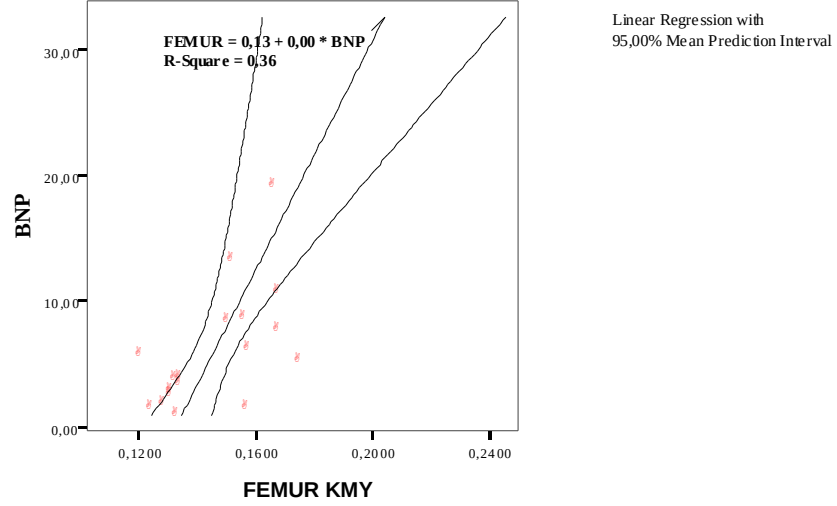
Şekil 10. OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 11. OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 12. ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 13. ORX ve EK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasındaki korelasyon

5- Deney ve kontrol gruplarında BNP'nin kemik yapım ve yıkım markırları düzeyleri ile korelasyonu:

BNP ile kemik yapım markırları Ca, P, ALP, OK ve kemik yıkım markırları CTXserum, CTXidrar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. ($p>0.05$).

6- Deney ve kontrol gruplarında BNP'nin progenitör faktörler IGF-I ve TGF- β 1 ile korelasyonu:

BNP ile TGF- β arasında OVX grupta ($r= 0,653$; $p=0,036$), ORX grupta ($r=0,552$; $p=0,038$) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki, DK grupta ($r= -0,450$; $p=0,04$), EK grup ta ($r= -0,375$; $p=0,04$) negatif yönde zayıf bir ilişki tesbit edildi. BNP ile IGF-I arasında OVX, ORX, DK, EK grupları arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, kalitesinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozun kısa ve uzun dönem sonuçları; ağrı, fiziksel yetersizlik, tedavi maliyetinde artış, yaşam kalitesinde bozulma, yeni kırık riskinde ve mortalitede artıştır (1). Osteoporotik kırık baş kemikleri dışında vücudun herhangi bir kemiğinde oluşmakla birlikte en sık görüldüğü bölgeler omurga, el bileği ve kalça bölgesidir. Osteoporotik kırıklar kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır (2). Sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmeler insan ömrünü uzatmaktadır. İleri yaşlarda ortaya çıkan hastalıklara göreceli olarak daha sık rastlanmaktadır, osteoporoz da bu hastalıklardan birisidir. Ayrıca mevcut sağlık koşullarındaki iyileşmeye bağlı olarak sağlıklı ve uzun yaşam beklentisindeki artış günümüzde osteoporoza bağlı kırık ve diğer komplikasyonlarını önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir (26,27).

Bu kadar yaygın ve ciddi sonuçlara yol açabilen bu hastalığın erken tanı ve tedavisi ancak etyopatogenezinin iyi anlaşılması ile mümkün olacaktır. Bu bağlamda OP'un etiyopatogenezine yönelik çalışmalara sıkça rastlanılmaktadır. Biz de yapmış olduğumuz deneysel çalışmada osteoporoz ile brain natriüretik peptid (BNP) arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Osteoporoz hastalığına yönelik deneysel çalışmalara bakıldığında önemli bir kısmının ratlar üzerinde çalışıldığını görmekteyiz. Araştırmacılar insan ve ratlarda normal büyüme, erişkin yaşam ve osteoporozda görülen ve temelde yatan biyolojik mekanizmaların benzer olduğunu; bu nedenle rat iskeletinin insandaki osteoporoza

yönelik çalışmalarda iyi bir model oluşturması gerektiğini savunmaktadır (12). Günümüze kadar düşük kalsiyum diyeti, ovariektomi, orşiektomi (kastrasyon), glukokortikoid ve heparin ile indüklenen osteoporoz gibi çeşitli yaygın (generalize) osteoporoz modelleri oluşturulmuştur. İmmobilizasyon ve kullanmama ya bağlı osteoporoz modelleriyle de bölgesel (lokalize) osteoporoz modelleri oluşturulmuştur (13,14). Bu çalışmada dişi ve erkek erişkin ratlarda deneysel osteoporoz modelleri ile yaygın (generalize) osteoporoz oluşturmayı ve etyopatogeneze yönelik araştırmalar yapmayı hedefledik.

Cerrahi olarak bilateral overlerin çıkarılması sonucu oluşturulan postmenopozal osteoporozun deneysel modeli ovariektomize (OVX) tip, testislerin çıkarılması (cerrahi kastrasyon) sonucu oluşturulan hipogonadizme bağlı osteoporozun deneysel modeli orşiektomize (ORX) tip deneysel osteoporoz olarak isimlendirilir (87,88).

Wistar-albino tipi sıçanlar için yaklaşık yaşam süresi 24-30 ay olarak bilinmektedir. Bu sıçanların yaşam sürelerindeki bazı dönemler insanın gelişim evreleriyle özdeşleştirilmekte olup 5-8 aylık dönemleri adölesan dönem, 9 ay ve üzerindeki dönem erişkin dönemi ve 20 aylık ve sonrası ise yaşlı dönem ya da geriatrik sıçanlar olarak adlandırılmaktadır (89,90). Bu çalışmada erkek ve dişi sıçanların erişkin döneme ulaştıktan sonra deneysel osteoporoz oluşturulması ile doruk kemik kitlesinin oluşumuna ve fizyolojik büyüme süreçlerinin tamamlanmasına imkan verilmiş oldu. Böylece hormonal gelişim ve doğal büyüme sürecinin korunması, endokondral büyüme plaklarının bundan etkilenmemesi ve büyüme plaklarının kapanmasına izin verilerek osteoporoz deneysel modeli erişkin erkek ve dişi sıçanlarda oluşturulmaya çalışıldı. Osteoporoz tanısına yönelik yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile OVX ve ORX gruplarında beklendiği gibi osteoporoz geliştiği ve her iki deneysel metodun dişi ve erkek deneklerde deneysel osteoporoz gelişmesinde başarılı yöntemler olduğu görülmüştür.

Sıklıkla “sessiz epidemi” olarak da adlandırılan osteoporoz, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptomsuz kalmakta ve bu açıdan erken tanı oldukça önem kazanmaktadır (3). Kemik mineral yoğunluğu (KMY) kemik dokunun temel kuvvetliliğinin %75-85’inden sorumludur; yani kemik kuvveti ile yüksek korelasyon gösterir. Tanıda ve kırık riskinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan KMY ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde en

güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir. Çoğunlukla vertebra ve kalçadan yapılan KMY ölçümleri, osteoporoz tanısının en önemli kısmını oluşturmaktadır.

KMY'nin ölçümünde son zamanların en önemli gelişmesi Dual Energy X-ray Absorbtiometry (DEXA) yöntemidir (81). DEXA ile elde edilen değer taranan alandaki kemik mineral içeriğidir ve gr/cm² olarak ifade edilir. KMY; radyasyonun incelenmesi ve zayıflaması ile bağlantılı olarak “kemiğin içeriği” değerinin, “kemik alanı” değerine bölünmesiyle elde edilir. Düşük hata payı, düşük radyasyon dozu ve kalibrasyonundaki kolaylıklar nedeniyle, DEXA osteoporozun hem tanısında hem de tedavinin takibinde uygun bir yöntemdir. KMY ölçümleri ile kırık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalar 1970’li yıllarda başlamıştır. 1980’li yıllarda yapılan daha sonraki çalışmalar, vertebradan yapılan DEXA ölçümlerinin kırık riskini belirleyebildiğini kanıtlamıştır (82). Osteoporoz sistemik bir hastalık olduğu için, iskelet sisteminin bir yerinden yapılan KMY ölçüm değeri, diğer yerlerdeki kırık riskini de belirler. Bununla beraber, vücudun herhangi bir kısmındaki kırık riskinin belirlenmesinde en iyi yöntem o bölgenin kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesidir (83).

KMY azalmış bireylerde her bölgedeki kırık riski, KMY normal bireylere göre artmıştır. KMY ölçümü kırık teşhisine yönelik bir test değildir, ancak gelecekteki kırık riskini öngörmeye kullanılabilir. Prospektif bir çalışmada, düşük KMY’ye sahip kadınlarda, yüksek olanlara göre, kırık riski 4 kez daha fazla bulunmuştur. Bu kadınlarda vertebral kırık görülme sıklığı ile radius ve lumbar vertebra KMY değerleri arasında ters bir korelasyon saptanmıştır (84).

Hayvan denekleri üzerinde yapılan çalışmalarda deneysel osteoporoz modelleri oluşturulmuş; her iki cinsten de proksimal femur ve vertebra KMY değerleri ile kırık riski arasında zıt ilişki olduğu bildirilmiştir (86-93).

Bu çalışmada osteoporoz oluşturmaya planlayarak ovariektomize edilen dişi ratlar ile orşiektomize edilen erkek ratların KMY ölçümleri DEXA ile değerlendirildi. Ovariektomize dişi ve orşiektomize erkek gruplarında kontrol gruplarına göre belirgin düşük KMY değerleri tespit edildi. Osteoporotik dişi grupta lomber ve femur KMY değerleri lomber bölgede daha belirgin olmak üzere hem lomber hem femur bölgesinde osteoporotik değerlerdedi. Erkeklerde ise femur bölgesinde lumbal bölgeye göre KMY değerleri daha düşük ve her iki bölgede de osteoporotik değerlerdedi.

Bizim bulgularımız Audran ve arkadaşlarının yapmış olduğu orşiektomize erkek sıçanların KMY değerleri ve kemik kırılabilirlik testlerinin incelendiği çalışmayla benzer sonuçları içermektedir. Audran ve arkadaşları; hipogonadal osteoporoz modelini erkek ratlarda oluşturmuş ve hipogonadizmi olan erkek hastaların KMY düzeyleri, femur kırık yüzdesi ve kırılabilirlik testleri arasındaki benzerlikleri göstermiştir. Orşiektomize erkek ratlarda her iki bölgede de osteoporoz gelişmekte ancak femur bölgesindeki osteoporoz daha belirgin ve kırık görülme insidansında belirgin bir ilişki tesbit edilmiştir (95).

Melhus ve arkadaşlarının yapmış olduğu ovariektomize tip deneysel postmenopozal osteoporoz modelinde; lumbal bölgede daha belirgin olmak üzere her iki bölgede osteoporoz gelişmiş ve kırık oluşturma testleri açısından her iki bölge de zayıf iken vertebralarda bu durumun daha belirgin olduğu sonucunu bildirmişlerdir (96).

Bizim çalışmamızdaki dişi ve erkek ratların bölgelere göre KMY düzeyleri ve kırık gelişme riski ile ilişkilendirildiğinde bulgularımız; Elffors ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmadaki kırık insidansı ve osteoporotik kırıkların erkek ve dişi cinsiyete göre kırık bölgesi ve dağılımı bulguları ile benzerlik göstermektedir. Elli yaş ve üzeri bayanlarda ilk sırada vertebra kırıkları ve ona yakın bir yüzdede kalça kırıklarının, erkeklerde ise ilk sırada kalça kırıkları ve sonra vertebra kırıklarının yer aldığı görülmektedir ve ayrıca her iki kırık sayısının erkeklerde bayanlara oranla daha az olduğu gösterilmiştir (97).

Kemik turnover kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik formasyonu, kemik rezorbsiyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir döngüdür. Kemik döngüsü kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağlı süreci önlemektedir. Turnover sürecindeki kemik formasyon ve rezorbsiyon hızlarını göstermek için serum ve idrardaki biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Osteoporozlu hastalarda bu belirteçler kemik kayıp hızını belirlemek ve verilen tedavinin etkinliğini saptamak için kullanılır. 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.

Kemik turnoverinde kemik yapım (formasyon) markırı olarak, sıklıkla ALP, kemiğe spesifik ALP ve OK düzeylerine bakılmaktadır. Kemik yıkımı (rezorpsiyon) göstergesi olarak ise CTX, NTX, PICP, DPD değerlerine bakılmaktadır.

Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen, kemik dışı kaynaklarının da olması dolayısıyla osteoporozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Kemiğe spesifik ALP düzeylerine bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir. 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 (98,99).

Tip I kollajenin osteoklastlarca yıkılması neticesinde dolaşıma N-telopeptid (NTX) ve C-telopeptid (CTX) salınır. Tip I kollajen telopeptidlerinin (NTX ve CTX) kemik yıkımı için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (41). Tip I kollajen telopeptidlerinin serum ve idrar değerleri arasında, idrar değerlerinin osteoporozda KMY ile korelasyonunun daha spesifik olduğu gösterilmiştir (42). Prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP) ve deoksipiridinolin (DPD) kemik yıkımının diğer göstergelerindendir.

Ohta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranı ile ALP ve osteokalsin serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir (100). Minura ve arkadaşları, premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), deoksipiridinolin (DPD) ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve PICP miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (101). Garnero ve arkadaşlarının menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada, en düşük KMY değerlerine sahip kadınlarda osteokalsin, NTX, CTX ve kemik ALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (102).

Menapoz sonrasında kemik döngüsündeki bu hızlanma özellikle antirezorptif ilaçlarla yapılan ve KMY ile kemik döngüsünün göstergelerinin değerlendirildiği çok sayıda ilaç

çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmaların tamamına yakınında antirezorptif tedavi ile kemik döngüsü göstergelerinin hemen hepsinde azalma gösterilmiştir. Özellikle Raisz ve ark.'larının çalışmalarında kısa süreli yüksek doz risedronat ile kemik göstergelerinin çok kısa süre içinde bile etkilendiği ve anlamlı düşüşler olduğu tespit edilmiştir (103).

Worsfold ve arkadaşları idrarda özellikle NTX'in osteoporoz tedavisini izlemede daha hassas olduğunu tespit etmişlerdir (104). Chaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise biyokimyasal göstergeler arasında gelecekteki kemik kaybını öngörmeye en duyarlı olanın başlangıç NTX seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir. Birçok kesitsel çalışmada menopoza sonrası kemik döngüsünün hızla arttığı, serum osteokalsin ve ALP değerlerinde, üriner telopeptid ekskresyonunda, plazma TRAP ve üriner hidroksiprolin seviyesinde anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Önceki varsayımların tersine kemik yapım ve yıkımındaki bu artışın menopoza sonra uzun süre devam ettiği bulunmuştur (105). Biyokimyasal markırlar osteoporozun takibinde kullanıldığı gibi tedavi etkinliğinin takibinde de kullanılmaktadır. Hansdottir ve arkadaşlarının yaş ortalaması 85 olan osteoporotik hastalarda raloksifenle yaptıkları çalışmada tedavi alan grupta almayan gruba göre kemik döngüsü belirteçlerinde %5-35 arasında azalmalar tespit etmişlerdir (106).

Literatürde kemik mineral yoğunluğu ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Peker ve ark.'ları 35 postmenapozal osteoporozlu ve 15 postmenapozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (107).

Gürer ve ark.'ları postmenapozal osteoporotik 23 ve osteopenik 44 ve premenapozal 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada osteoporoz ve osteopeni olan olgularda KMY ile ALP, osteokalsin, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit etmişlerdir (108).

Bizim çalışmamızda; osteoporoz oluşturulan ovariyektomize dişi sıçanlarda ve orşiektomize erkek sıçanlarda kontrol gruplarına göre daha yüksek osteokalsin (OK) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri tesbit ettik. Tip I kollajenin C-telopeptid (CTX) serum ve idrar düzeyleri ise yine osteoporotik gruplarda kontrol gruplarına göre daha yüksekti. KMY değerleri ile osteokalsin (OK), alkalen fosfataz (ALP) ve Tip I kollajenin C-telopeptid (CTX) serum ve idrar değerleri arasında zıt yönde kuvvetli bir ilişki tesbit ettik.

Kemik yıkım göstergelerinin osteoporotik hastalarda artması beklenen bir bulgu olmakla beraber kemik yapım göstergelerinin de osteoporotik hastalarda artmış bulunması paradoks gibi algılanabilir. 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 döngüsün düşük kemik kitlesi ile birlikteliği ve osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların kemik döngüsünü baskılayarak KMY'yi artırdığı çok sayıda klinik araştırmada gösterilmiştir (109,110).

Kemik yapım ve yıkım markırları aynı zamanda tedavilerin etkinliğinde sıkça başvuru alan güvenilir parametreler olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. Postmenopozal osteoporozu olan hastalarda bifosfonat tedavisinin izlendiği bir çalışmada, bifosfonat tedavisinin cevabını göstermede CTX serum seviyeleri spesifik ve yüksek sensiviteye sahip bir markırdır. Bifosfanat tedavisinden 3 ay sonra ölçülen CTX değerlerinde % 50-70 azalma rapor edilmiştir (111). Delmas ve arkadaşları 538 hasta ile yaptıkları bir çalışmada fragil kırıkları ve KMY değerleri tanımlanan yerleşmiş osteoporoz tanısı almış, postmenopozal osteoporozu bulunan hastalardan hangisinin tedaviden fayda göreceğini belirlemede CTX idrar değerlerinin yardımcı olduğunu bildirmişlerdir (112).

Brain natriüretik peptid (BNP) esas olarak kardiyak ventriküllerden salınan natriüretik peptidler ailesinin üyesidir. BNP'nin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere bilinen biyolojik etkilerinin yanında bugün itibari ile kemik gelişimi ve metabolizması üzerine olan etkisinden bahsedilmektedir. Suda ve arkadaşları yüksek BNP düzeyine sahip transgenik farelerde endokondral ossifikasyonun artmış turnoverinden kaynaklanan kemik anormallikleri, büyüme plağının aşırı büyümesiyle artmış kifoz, uzamış ekstremiteler, pençeler ve kuyrukla karakterize bir dizi fenotipik değişiklikleri göstermişlerdir. Bu bulgular sonucunda iskelet ve kemik metabolizması üzerine BNP'nin etkili olduğunu rapor etmişlerdir (11). Matsukawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada NPR-C geni knockout edilerek (kromozomal bir oynama ile genin yapımını uyardığı hormon veya reseptörün azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması hedeflenir) BNP'nin plazmadan temizlenmesinin azaltıldığı tibia kültürleri ve fareler fenotipik olarak incelenmiştir. Hücre kültürlerinde osteoblastlarda sayı ve yapıcı artma, osteoid dokuda artma, endokondral ossifikasyonda artma, hiperosteozis,

osteoid dokuda artış ve etrafında aşırı üretilmiş kollajen tip1 tesbit ettiler. NPR-C nin tamamen eksik olduğu farelerde fenotip olarak sırtlarında kamburlaşma, kuyrukta uzama, uzamış femur, uzun ve S harfi şeklinde gelişmiş vertebra yapısı ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (85).

Kajita ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; postmenopozal osteoporozu olan 381 Japon kadın kemik rezorpsiyonunun en yoğun olduğu postmenopozal dönemde 5 yıllık süre ile longitudüenal bir çalışmada izlenmiş, BNP genindeki varyasyonlar ile radial KMY değişiklikleri arasındaki korelasyon tesbit edilmiş. BNP geni promotor bölgesindeki 381T/C varyasyonu varlığında T alleli homozigot taşıyıcılarının radial KMY değerleri en düşük, C alleli homozigot taşıyıcılarında en yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu tesbit ettiler. SNP olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizminin tesbit edilmesi osteoporoz ile BNP arasında doğrudan ya da dolaylı ilişkilerin olabileceğini belirtmişlerdir (86).

Bizim çalışmamızda osteoporotik OVX ve ORX gruplarında BNP düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ovariyektomi yapılan postmenopozal osteoporoz oluşturduğumuz dişi grupta BNP değerlerinin azlığı, kajita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir. Ancak Kajita ve arkadaşları radial KMY değerlerini çalışmışlar biz ise yapmış olduğumuz deneysel çalışmada lumbal L1-L4 ortalama BMD ve femur total KMY düzeylerini ve BNP düzeyleri ile olan ilişkisini göstermek istedik. OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,636$; $p=0,01$), OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,531$; $p=0,02$) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu. Ovariyektomi ile deneysel osteoporoz oluşturulan dişi grupta BNP düzeyindeki düşüklük, BNP'nin direkt ya da dolaylı olarak osteoporoz etyopatogenezinde yer alabileceğini düşündürmüştür. Lomber bölgede daha düşük olan KMY değerleri ile BNP değerleri arasındaki korelasyonun daha belirgin olması osteoporoz ile olan kuvvetli ilişkisine de işaret ettiğini düşünmekteyiz.

Orşiektomi ile deneysel osteoporoz oluşturulan erkek grupta BNP düzeyleri kontrol gruplarına göre daha düşük düzeydedir. Bizim çalışmamız mevcut literatürde osteoporotik erkeklerdeki BNP düzeylerinin ve KMY ile ilişkisinin incelendiği ilk araştırmadır. ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ($r=0,603$; $p=0,008$), ORX ve EK gruplarının gruplarının femur total KMY ve

BNP değerleri arasında ($r=0,735$; $p=0,01$) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu. Yukardaki çalışmalarla benzer bir şekilde osteoporoz oluşturulan grupta BNP değerlerinin düşük olması ve femur total KMY değerlerinin daha düşük olduğu erkek osteoporotik grup ile BNP değerleri arasındaki kuvvetli ilişki osteoporoz etyopatogenezinde doğrudan ya da dolaylı olarak BNP’inde yer aldığını göstermiştir.

Kemik dokusu IGF-I, IGF-II, TGF- β gibi büyüme faktörlerinden zengindir (113,114). Kemikte IGF-I’ler, osteoblastlar tarafında yapırlar ve kemik matriksde depolanırlar. Büyüme faktörleri, spesifik proteinlere bağlanmış olarak, inaktif durumda, çok sayıda ve miktarda kemikte depolanmıştır. Bu maddelerin aktif formlarının, kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıktığı ve bölgeye spesifik olarak, formasyonun veya rezorpsiyonun bölgesel belirleyicisi rolünü oynadıkları ileri sürülmüştür. Böylece, formasyon ve rezorpsiyonu yönlendirdikleri düşünülebilir. In vitro çalışmalarda, IGF-I’in, kemik kökenli hücreler tarafından sentez edildiği ve bu olayın büyüme hormonu, strojen, PTH, 1-25 (OH) $_2$ Vitamin D3 ve kemik metabolizmasını etkileyen diğer ajanlar tarafındanda yönlendirildiği saptanmıştır (155). Önceleri IGF’nin sadece osteoblast fonksiyonunu düzenlediği sanılmışsa da, in vitro çalışmalar ile osteoblast proliferasyonunu ve matriks yapımını artırdığını bunlara ek olarak mitojenik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (115-116).

IGF-I’in serum miktarlarındaki yaşa bağımlı azalmalar IGF-1 ve IGF-II’nin iskelet miktarındaki yaşa bağlı azalma ile paralellik gösterir. Bu durum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini (IGF-BP) ve prostaglandinler gibi lokal büyüme faktörlerinin üretimindeki değişikler ile ilgilidir. Östrojenlerin IGF-I ve IGF-II üretimini uyarak kemik dokusu üzerine proliferatif etkilerinde rol oynadıkları bildirilmektedir (117).

TGF- β kemikte bol olarak bulunur, kemik yıkımını önler, kemik oluşumunu uyarır ve kemik üzerine çift etkili bir faktör olarak rol oynayabilir. TGF- β kemik hücrelerinden salınır ve yıkım süresince aktive edilmesi bu hücrelerin apoptozisini hızlandırarak osteoporozu neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP), transforming growth faktör- β 1, β 2, β 3 (TGF- β 1,2,3) büyüme faktörlerinden olup transforming growth faktör- β (TGF- β) süper ailesinin yapısal ve fonksiyonel ilişkili üyeleridir. BMP’ler çoğu organ sisteminin, özellikle hücresel fonksiyonlar yönünden gelişimini sağlayan kritik büyüme

faktörleridir. İskelet gelişiminde TGF- β 1 ve β 3, BMP-2,4,6 ve 7 önemli rollere sahiptirler (118). TGF- β 1'deki polimorfizmler osteoporozlu kadınlarda daha önemli olup, hem osteoporotik, hem de normal kadınlarda düşük kemik kitlesi ve azalmış kemik döngüsü ile ilişkilidir. IGF-1'in KMY ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar literatürde olmasına rağmen serum IGF-1 düzeylerinin kemik yapım markırı olarak kullanıldığını gösteren çalışma yoktur (119,120).

Literatürde her ne kadar osteoporozda progenitör sitokinlerden IGF-1 ve TGF- β 1 düzeyleri çalışılmış olsada; BNP ve progenitör sitokinler ve bunların birbiriyle ilişkileri araştırılmamıştır. Ayrıca hem dişi hem erkek ratlarda deneysel osteoporoz oluşturulması ve hem lomber hem femur KMY değerleriyle korelasyonunun incelenmiş olması yönüyle bizim çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır.

Vina ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 39 puberte ve 33 postpubertal dönemdeki Tip 1 diyabetiklerde KMY'nin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmış, ancak KMY ile HbA1c, IGF-1, kemik yapım markırı osteokalsin ve kemik yıkım markırı NTX değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (121).

Posacı ve arkadaşları postmenopozal osteoporozu olan 66 hastayla yaptıkları çalışmada; hormon replasman tedavisi alan ve hormon replasman tedavisi ile birlikte alendronat alan ve hiçbir tedavi almayan gruplar arasında Serum IGF-1 düzeyleri açısından herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir (122).

Franklin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; orşiektomi ile deneysel osteoporoz oluşturdukları erkek ratları kuru erik ile besledikleri grupta kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında KMY değerlerinin arttığını, IGF-I değerlerinde kontrol gruplarına kıyasla yüksek olduğunu ve KMY ile IGF-I değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (123).

Ammann ve arkadaşları yapmış oldukları ovariektomi ile deneysel osteoporoz oluşturdukları çalışmada; kas kitlesi ile IGF-I arasında korelasyon olduğunu, esansiyel aminoasit eklenen yemlerle beslenen osteoporozlu ratlarda KMY ve IGF-I değerlerinin kontrol gruplarına oranla yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ek besinsel gıda almayan osteoporotik ratlarla kontrol grupları arasında IGF-I düzeyleri açısından fark görülmediğini bildirmişlerdir (124)

Nicolas ve arkadaşları yaşları 50-59 arasında olan 46'sı erkek ve 20'si bayan 66 hastadan oluşan osteoporotik hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, IGF-I, TGF- β 1 ve femur boyun KMY değerlerini karşılaştırmışlar. Kontrol grupları olarak aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerin kan bankasındaki değerleri ve aynı hastaların KMY değerlerini kıyaslamışlar. Osteoporotik grupta TGF- β 1 düzeyleri düşük iken, IGF-I düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, femur boyun KMY değerleri ile TGF- β 1 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu bildirmişler (125).

Bu bulgular bizim çalışmamızdaki erkek ve dişi osteoporotik grupların TGF- β 1 ve IGF-I bulguları ile benzerlik göstermektedir. Osteoporotik gruplar ile kontrol gruplarının TGF- β 1 değerleri karşılaştırıldığında osteoporotik gruplarda TGF- β 1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. IGF-I değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Bizim çalışmamızda osteoporotik gruplarda lumbal L1-L4 ortalama KMY ve femur total KMY düzeyleri ile TGF- β 1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tesbit edilirken IGF-I düzeyleri ile arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Bizim çalışmamızdaki TGF- β 1 ile osteoporoz arasında tesbit edilen anlamlı ilişkiye zıt bir şekilde, Grainger ve arkadaşları 41 osteoporotik bayan hasta ile 154 sağlıklı kontrol hastasının TGF- β 1 düzeylerini karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark olmadığını tesbit etmişlerdir. Osteoporotik hastaların KMY düzeyleri ile TGF- β 1 düzeyleri arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (126).

Bizim çalışmamızda osteoporoz oluşturulan gruplar ve kontrol grupları arasında IGF-I değerleri açısından herhangi bir fark bulunmadı. Bu farklılık iskelet sistemindeki IGF-I'nin lokal ölçümü yapılmamış olup plazma düzeyinin ölçülmesinden, çalışmaya alınan deneklerin genetik özelliklerinden ve istatistiksel olarak fark olmaması denek sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Osteoporozda IGF-1 sisteminin rolünü değerlendirmek için daha geniş olgular içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada, osteoporoz oluşturulan dişi ve erkek ratlarda BNP düzeylerinin daha düşük saptanması ve KMY ile BNP düzeyleri arasında pozitif yöndeki kuvvetli ilişkinin varlığı osteoporoz ile BNP'nin ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. BNP'nin osteoporoz etyopatogenezine yönelik etkilerinin ortaya konması, neden-sonuç ilişkisi açısından rolünün aydınlatılması ve tanı, tedavi ve takipte BNP'nin yol gösterici olup olmayacağı bakımından daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Eylül 2008-Ocak 2009'da Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirilen 'Deneysel osteoporoz oluşturulan ratlarda brain natriüretik peptid düzeyinin kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsünün biyokimyasal markırları ve progenitör faktörler ile olan ilişkisinin araştırılması' adlı çalışmanın sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Deneysel osteoporoz oluşturmak amacıyla dişi denekler için bilateral ovariectomi ve erkek denekler için bilateral orşiektomiden 4 ay sonra beklenildiği gibi femur total KMY ve Lumbal L₁ - L₄ ortalama KMY değerleri osteoporotik gruplarda istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). KMY değerleri deney gruplarında osteoporoz geliştiğini göstermektedir.
2. Kemik döngüsünün biyokimyasal yapım markırları olan ALP, OK değerleri osteoporotik gruplarda kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamı olarak yükseldi fakat Ca, P değerlerinde fark yoktu; kemik yıkım markırlarından CTXserum ve CTXidrar değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek tesbit edilmiştir ($p<0.05$).
3. Kemik yapımı üzerine progenitör etkili sitokinlerden TGF- β 1 değerleri, osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.05$), IGF-I değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
4. BNP değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak düşük tesbit edildi ($p<0.05$).

5. Korelasyon testlerinde BNP ile KMY düzeyleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($r=0,636;p=0,01$). BNP ve TGF- β 1 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon vardı ($0,653;p=0,036$), ancak BNP ile IGF-I değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu. Yine BNP ile biyokimyasal markırlar arasında korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmada; osteoporoz oluşturulan diři ve erkek ratlarda BNP düzeylerinin daha dūřuk saptanması ve KMY ile BNP düzeyleri arasında pozitif yöndeki kuvvetli ilişkinin varlığı osteoporoz ile BNP'nin ilişkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması; In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 2005; 1-7.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-650.
3. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000;11:192-202.
4. Guyton AC. Textbook of Medikal Physiology (11 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore 2006; pp 979-995.
5. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285:785-795.
6. Nancy L, Dequeker J, Gregory R. Bone structure and function. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al. Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 2003:2029-2041.
7. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi; In: Yılmaz C (ed), Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, 5-29.
8. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. J Clin Densitom 2008 Apr;11(2):325-38.
9. Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. In: Favus (ed), Primer On the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Lippincott Raven, New York 1993; pp 16-31.
10. Hagiwara H, Sakaguchi H, Itakura M, et al. Autocrine regulation of rat chondrocyte proliferation by natriuretic peptide C and its receptor, natriuretic peptide receptor. J Biol Chem 1994 Apr 8;269(14):10729-33.
11. Suda M, Ogawa Y, Tanaka K, et al. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide. Proc Natl Acad 1998;95:2337-42.

12. Frost HM, Jee WS. On the rat model human osteopenias and osteoporosis. *Bone and Mineral* 1992;18:227-236.
13. Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J, et al. immobilization as the pathogenesis of osteoporosis; Experimental and klinical studies. *Osteoporosis Int* 1997;7:57-62.
14. Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research; Markus R, Feldman D, Kelsey J (ed), *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego 1996, pp. 671-690.
15. Recker R, Lappe J, Davies K et al. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1965-1973.
16. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, et al. Two polymorphisms in the vitamin D receptor gene--association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone-replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1535-1544.
17. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69: 189-192.
18. Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Moris HA. Determinants of circulating 1.25-dihydroxyvitamin D3 levels: the role of renal synthesis and catabolizm of vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004;89-90.
19. Gennari C. Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. *Osteoporosis Int* 1999;2:81-90.
20. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone. *Calcif Tissue Int* 2003;73:205-209.
21. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29(6):498-505.
22. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1998, pp1211-1239.
23. Ersler WB, Harman SM, Keller ET. Immunologic aspects of osteoporosis. *Dev Comp Immunol* 1997; 21: 487-499.

24. Joseph Melton L, Lawrence Riggs B. Epidemiology and classification. In: Marc CH, Alan JS, Smolen JS(ed). Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 2003, pp 2059-2066.
25. Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006;194:3-11.
26. O'Neill TW, Roy DK. The epidemiology and scale of the problem. Hosp Med 2003; 64:517-520.
27. Merly SL. Metabolic bone diseases. In: Kelley WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds), Textbook of Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 1997, pp 1563-1581.
28. Dilsen G. Osteoporoz. In: Karaaslan T (ed), Klinik Romatoloji. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996, pp. 210-221.
29. Lips P. epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am JMed 1997;103-108.
30. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002;23:90-119.
31. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000;11:905-913.
32. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 2002;23:279-302.
33. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular. In: Gökçe YK (ed). Osteoporoz. Güneş Yayınevi, İstanbul 1998, pp. 73-80.
34. Oztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Osteoporoz. Galenus yayınevi, İstanbul 1999, pp. 71-75.
35. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. Best Practices & Research Clinical Rheumatology 2001;15(3):385-400.

36. Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6:2-17.
37. Garnero P, Delmas PD. Investigation of bone: biochemical markers. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen, et al. (Ed). *Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 2003, pp. 2043-2057.
38. Ataman Ş. Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. In: Gökçe YK (ed). *Osteoporoz*. Güneş Kitabevi, Ankara 2001, pp. 57-65.
39. Szule P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2000; 69:229-234.
40. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59(1):2-9.
41. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry* 1999;30(8):573-593.
42. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Gökçe YK (ed). *Osteoporoz*. Güneş yayınevi, İstanbul 1998, pp. 104-118.
43. Swaminathan R. Biochemical markers for osteoporosis. Arden NK, Spector TD (eds). *Osteoporosis Illustrated*. London: Current Medical Literature Ltd. 1999, pp. 71-87.
44. Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. In: Kutsal Y.G. (Ed) *Osteoporoz*. Güneş yayınevi, İstanbul 2005, pp. 103-124.
45. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2003;12(2):104-112.
46. Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Hipokrat Lokomotor* 1997;4:19-15.
47. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997;7(2):20-31.
48. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288 (15):1889-1897.

49. Tüzün Ş. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999, pp. 41-50.
50. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167:1-34.
51. Bonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. Osteoporosis Int 2004; 15:511-519.
52. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca²⁺ and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. Pharmacology & Therapeutics 2002; 93: 37-49.
53. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003;452-456.
54. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308:1081-1082.
55. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 2006; 260:245-254.
56. Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) for four years. Calcif Tissue Int 2000;67:122-127.
57. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2005;16:239-254.
58. Woolf AD, Akesson K. Management of osteoporosis. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen, et al. (ed). Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 2003, pp. 2093-2108.

59. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276.
60. Fleisch H. Bisphosphonates in Osteoporosis: An introduction. *Osteoporosis Int* 1993;3:3-5.
61. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.
62. Rozenberg S, Vandromme J, Kroll M, et al. Osteoporosis prevention with sex hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:262-271.
63. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.
64. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007;61:324-328.
65. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-3076.
66. Neer RM, Arnaud CD, Zanechta JM, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
67. Rubin J, Cker-Bicknell CL, Zhu L, et al. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4273-4279.
68. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 1997;53(5)727-735.
69. Sinaki M. Osteoporosis. In: Delisa JA (ed), *Rehabilitation Medicine*. Lippincott Company, London 1993, pp. 1018-1036.

70. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85-90.
71. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-9.
72. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
73. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
74. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine* 1998;339:321-28.
75. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease *Am Heart J* 1998;135:914-23.
76. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-142.
77. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003;44:29-36.
78. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccoli C, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodelling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.
79. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77:828-31.
80. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8.

81. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:41-6.
82. Moazami N, Damiano RJ, Bailey MS, et al. Nestritide(BNP) in the management of postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1974-6.
83. Morison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid beta natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
84. Yasoda A, Ogawa Y, Tamura N, et al. Natriuretic peptide regulation of endochondral ossification. Evidence for possible roles of the B-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 1998 273:11695-11700.
85. Matsukawa N, Grzesik W, Tagahashi N, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide systems. *Proc Natl Acad* 1999;96:7403-7408.
86. Kajita M, Ezura Y, Iwasaki H, et al. Association of the -381T/C promoter variation of the brain natriuretic peptide gene with low bone-mineral density and rapid postmenopausal bone loss. *J Hum Genet* 2003;48(2):77-81.
87. Danielsen CC, Mosekilde L, Svenstrup B. Cortical bone mass, composition and mechanical properties in female rats in relation to age, long-term ovariectomy and estrogen substitution. *Calcif Tissue Int* 1993;52:26-33.
88. Verhas M, Schoutens A, L'hermitte-Baleriaux M, Dourov N, Verschueren A, Mone M. The effect of orchietomy on bone metabolism in aging rats. *Calcif Tissue Int* 1986;39: 74-7.
89. Konuk T. *Pratik Fizyoloji*, Ankara Üniversitesi Vet. Fak. Yayın: 314. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1995, pp. 76 – 80.
90. Russell T, Avudaiappan M, Sutada L, et al. Animal Models For Osteoporosis *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2001;2:117-127.
91. Wahner HW, Fogelman I. *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice*. Raven Press, London 1994, pp. 254-258.

92. Black D, Cummings SR, Genant HK, et al: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 2007;633-638.
93. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
94. Conrad J, Joseph M. Bone density measurement and management of osteoporosis; Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Second edition, Lippincott Raven Publishers London 1993, pp.137-145.
95. Audran M, Chappard D, Legrand E et all. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DEXA and histomorphometry in humans and in the orchidectomized rat model. *Calcif Tissue Int.* 2001 Oct;69(4):214-7.
96. Melhus G, Solberg LB, Dimmen S et all. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2007 Jun;78(3):393-403.
97. Elffors I, Allander E, Kanis JA, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study *Osteoporos Int* 1994 Sep;4(5):253-63.
98. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313 (1-2):95-105.
99. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.
100. Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, et al. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size atched premenopausal subjects. *Bone* 1993;14(2):111-6.
101. 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.
102. Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turneover. Applications for steoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23.

103. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2000;11(7):615-20.
104. Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, Davie MW. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. *Clin Chem* 2004;7:324-8.
105. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1537-44.
106. Hansdottir H, Franzson L, Prestwood K, Sigurdsson G. The effect of raloxifene on markers of bone turnover in older women living in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(5):779-83.
107. Peker O, Oncel S, Bahçeci O, Güner G. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. *Osteoporoz Dünyasından* 2008;14:1-6.
108. Gurer N, Basak R, Bahadır C. Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51(2):54-57.
109. Frost ML, Fogelman I, Blake GM, Marsden PK, Cook G Jr. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(11):1797-804.
110. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, et al. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporosis Int* 2003;14(3):225-34.
111. Sebban A, Broy S, Kohler JD, Weisman P. Rapid suppression of bone resorption marker levels with ibandronate therapy in a bisphosphonate-naïve population. *J Clin densitom* 2008; 11:417-423.
112. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone* 2008 Jan;42(1):36-42.

113. Centrella M, Horowitz MC, Wozney JM et al. Transforming growth factor B gene family members and bone. *Endocrine Reviews* 1994;15:27-39.
114. Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S: IGFs: Function and clinical importance 4 Growth hormone, insulin-like growth factors and bone: A clinical review. *J Inter Med* 1993; 234:553-560.
115. Boonen S, Broos P, Dequeker J, et al. The prevention or treatment of age related osteoporosis in the elderly by recombinant growth factor therapy (rhIGF-I or rhTGF β): A perspective. *J Inter Med* 1997;242:285-290.
116. Canalis E, Centrella M, Burch W, et al. Insulin like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83: 60-65.
117. Ebeling PR, Jones JD, O' fallon WM, et al. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on bone turnover in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1384-1387.
118. Reddi A. BMPs: from bone morphogenetic proteins to body morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:249-250.
119. Nasu M, Sugimoto T, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGFbinding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1997;136(6):608- 616.
120. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, et al. Association between insulin like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4257-62.
121. Vina Simon E, Bueno Lozana G, Armada Maresca MI, et al. Bone mineral density in juvenile-onset diabetes mellitus. *An Esp Pediatr* 2000; 52:507-515.
122. Posacı C,Altınyurt S, İşlekel H, et al. Postmenopozal hastalarda HRT'nin kemik metabolizmasına etkilerinin tespitinde idrarda NTX ve serum IGF-1 düzeylerinin saptanmasının değeri. *T Klin Jinekolo Obst* 2001;11:97-10.

123. Franklin M, Bu SY, Lerner MR, et al. Dried plum prevents bone loss in a male osteoporosis model via IGF-I and the RANK pathway. *Bone* 2006 Dec;39(6):1331-42.
124. Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R, et al. Essential amino acid supplements increase muscle weight, bone mass and bone strength in adult osteoporotic rats. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000;1:43-44.
125. Nicolas V, Prewett A, Bettica P, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *Clin Endocrinol Metab* 1994 May;78(5):1009-10.
126. Grainger DJ, Percival J, Chiano M, et al. The role of serum TGF-beta isoforms as potential markers of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):398-404.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet UÇAR'a ait, "Deneyisel Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Brain Natriüretik Peptid Düzeyinin Biyokimyasal Markırlar, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Progenitör Faktörlerle İlişkisinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

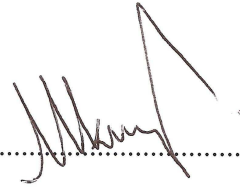
Tarih

: 23/11/09

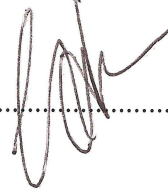
İmza



Başkan Prof. Dr. Mehmet KIRNAP İmza



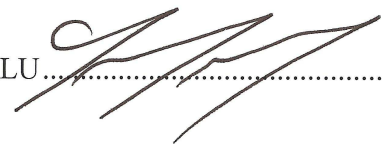
Üye Prof. Dr. Hüseyin DEMİR İmza



Üye Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN İmza



Üye Doç. Dr. Fuat DUYGULU İmza



Üye Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ İmza

