

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

**OSTEOPOROTİK KIRIKLI HASTALARDA OSTEOPOROZ  
TEDAVİSİ MONİTORİZASYONU ( NTx ve KMY  
KORELASYONU )**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALPASLAN AKKURT**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. O. ŞAHAP ATİK**

**ANKARA-2006**

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK KIRIKLI HASTALARDA  
OSTEOPOROZ TEDAVİSİ ETKİLERİNİN NT<sub>x</sub> VE  
KMY İLE TAKİPLERİ VE BİRBİRLERİYLE  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALPASLAN AKKURT**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. O. ŞAHAP ATİK**

**ANKARA-2006**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında bana yol gösteren ve eğitimime değerli katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. O. Şahap ATİK olmak üzere; Sayın Hocalarım Prof. Dr. Selçuk BÖLÜKBAŐI, Prof. Dr. Haluk YETKİN, Prof. Dr. Necdet ALTUN, Prof. Dr. Erdal CİLA, Prof. Dr. Ertuğrul ŐENER, Prof. Dr. Sacit TURANLI, Doç. Dr. Aykın ŐİMŐEK, Doç. Dr. Ulunay KANATLI, Yard. Doç. Dr. Alpaslan ŐENKÖYLÜ, Öğr. Gör. Dr.Hakan SELEK, Öğr. Gör. Dr. Hazma ÖZER ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince karşılaőtığım zorlukların aşılmasındaki ve tezin oluşumundaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Doç. Dr. Banu SANCAK Öğr. Gör. Dr. Özlem GÜLBAHAR 'a ve teknisyen Aynur hanıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA NO

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>2</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>47</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>52</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>64</b>

## GİRİŞ

Osteoporoz, kemik ve mineral yoğunluğunun azalması sonucu, küçük travmalarla kolayca kırık oluşmasıyla klinik olarak tanı konabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavisi pahalı olan bir metabolik kemik hastalığıdır.

Osteoporoz, çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Yüzyılımızda, insanların yaşam sürelerinin uzaması, gelişen teknolojinin getirdiği modern ve hareket yönünden kısıtlı olan yaşam biçimi, hastalıkların tanınması ve tedavisi konusundaki ilerlemeler bu hastalığa olan ilgiyi arttırmıştır. Osteoporozu toplumsal açıdan daha önemli kılan, oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranının artması ile bireylerin ekonomik iş gücündeki kayıpların büyüklüğüdür.

Bugün osteoporozun en önemli komplikasyonları olan kırıklarla karşılaşan hekim grubu ortopedistler olduğu halde; osteoporozun primer tedavisi ile enaz ilgilenen hekim grubunu da ortopedistler oluşturmaktadır. Oysaki ortopedistin diğer hekimlerden en önemli avantajı kemiği eli ile muayene edip değerlendirebilmesidir. Bundan dolayı Dünya Sağlık Örgütü ve uluslar arası Osteoporoz kuruluşları da ortopedistlerin bu konuya ilgisini çekmek için çalışmalar yürütmektedir. Ortopedistlerin önderliğini yapmış olduğu, 2000-2010 yıllarını kapsayan Bone and Joint Decade kas-iskelet sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisi yaygınlaştırmayı amaçlayan örnek bir topluluktur.

Bu çalışma; osteoporotik kırığı mevcut olan (femur, vertebra, humerus, ayakbileği ...) daha önce osteoporoz tedavisi almamış hastalara cerrahi veya konservatif tedavi sonrası hastanın genel durumuna ve kırık bölgesine uygun osteoporoz tedavisi verilmesi. Osteoporoz tedavisinin monitörizasyonu için başlangıç ve 1.yıl kemik mineral yoğunluğu ve 0., 3., 6., 12. aylarda idrarda kemik yıkım ürünü olan N-Telopeptid tip-I kollajenin (NTx) miktarları

değerlendirilerek tedavi etkinliğini ve kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre idrar NTx'sinin daha erken bir tedavi etkinliğinin belirteci olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır.

## GENEL BİLGİLER

Kemik organik ve inorganik kısımlardan oluşan iyi kalsifiye olmuş bir destek dokudur. Hücresel elemanların yanı sıra organik bir matriks ve mineralizasyona sahiptir. Kemik mineral kısmı kemiğe sertlik ve güç verirken organik matriks kemik üzerinde etkili olan çekici ve döndürücü güçlere karşı dayanıklılık sağlar. Organik bölüm kemiğin %30'unu oluştururken, kollajen ve kollajen dışı proteinlerin oluşturduğu matriks ve kemik hücreleri bu bölümün parçalarıdır. Organik bölümün %98'ini matriks, %2'sini hücreler oluşturur. Bu hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Matriksin %95'ini tendon ve derinin de major yapısal proteini olan tip I kollajen oluşturur. Kemiğin inorganik bölümü ise bütün kemik dokusunun %70'ini kaplar ve büyük çoğunluğunu kalsiyum hidroksiapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) kristalleri oluşturur.

Kemiğin ana görevi:

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

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendisini tamamen yenileyebilen metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Fetal hayattan başlayarak iskelette tam bir matürasyon sağlanıncaya dek kemik doku devamlı bir büyüme gösterir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder, iskelet dokusunun büyümesi sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyüme, metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Matürasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan değişik mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorbsiyon) ve yapım (formasyon) olayları dengeli bir şekilde devam eder ki buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denilir. Remodeling görüşü Frost tarafından 1964 yılında ileri sürülmüş ve kabul görmüştür.<sup>1,2</sup> Normal kemik yapısının devamı için remodeling işlemi dengede olmalıdır

Osteoklast aktivite ile belirli bir kemik dokusu temizlendiğinde osteoblastik aktivite ile matriks sentezi ve mineralizasyonu oluşur. Rezorbsiyonun aynı düzeyde formasyonla takibi çok önemlidir. Kemik rezorbsiyonu matriksin yıkımı ve minerallerin çözülmesidir. Formasyon ise matriksin yeniden sentezi ve mineralizasyonudur. Buna “Coupling olayı” denir, osteoklastlar kemik rezorbsiyonundan osteoblastlar ise formasyonundan sorumludur. Her iki olayda denge halindedir. Her zaman rezorbsiyonun formasyon ile takip edilmesi esastır. En sık karşılaşılan metabolik kemik hastalıklarından biri olan osteoporozda bu denge bozulmuştur. Osteoporoz, değişik nedenlerle kemik yoğunluğunun azalması, buna bağlı olarak da kemikte kırık riskinin arttığı metabolik bir kemik hastalığıdır. Burada lokal faktörler , hormonlar ve hücre diferansiyasyonu rol oynar. Kemik rezorbsiyonu osteoklast aktivitesine bağlıdır. Bu olay lokal, sistemik faktörler osteoklast formasyonu, mevcut osteoklastın aktivitesine bağlıdır. Osteoklastik rezorbsiyon hormonların direkt etkileri sonucunda oluşur.

Diğer hücreler parakrin faktörler ve kemik rezorpsiyonunu sağlayan primer stimuluslarla oluşur.

Kemikler eklem yüzleri dışında, dış yüzleri periost adı verilen bir membran ile kaplıdır. Periosteumdaki kan ve lenf damarları kemik dokunun beslenmesinde önemli bir rol oynar. Kemik ilik boşluklarını döşeyen ince bir membrana da endosteum denir. Bu her iki membranda kemik dokunun büyümesi ve tamirinde rol alan hücreleri içermektedir.

Kemik sellülerdir, iyi damarlanmıştır. İnsanlarda total kemik kan akımı 200-400 ml olarak hesaplanmıştır. Yaşam boyunca iskeletteki mineraller aktif olarak dönüşüme uğrar ve bu kemik sürekli olarak rezorbe olur ve yeniden oluşur. Kemiklerdeki kalsiyum infantlarda %100'ü , erişkinde %18'i bir yılda "turnover"a girer.

## **KEMİĞİN MİNERAL YAPISI**

Matür bir kemiğin kemik minerali hidroksiapatitdir. Kemik matriksin mineralizasyonu amorf kalsiyum fosfat veya oktakalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar daha sonra hidroksiapatite dönüşürler. Kemik mineral yapısındaki en önemli katyon kalsiyumdur. Magnezyum, kalsiyumdan sonra yoğun bulunan katyondur. Sodyum florid ve stronsiyum, radyum, kurşun kemikte az miktarda depolanırlar. Kronik kurşun zehirlenmelerinde kandan kemiğe kurşun çekilerek diğer dokularda kurşunun toksik etkisi önlenir.

## **Kalsiyum**

Tüm vücut kalsiyumunun (yaklaşık 1400 gr) %99.9'u kemikte depolanmıştır. Kemikte kalsiyum , hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Kemik kalsiyumu ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum arasında dinamik bir denge vardır. Yaşayan her hücrenin devamlılığı için kalsiyum iyonunun gereksinimi vardır.

Dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi PTH ve 1.25(OH)D 'dir. Kalsiyumun tek kaynağı ise gıdalarla alınmasıdır. Alınan kalsiyumun önemli kısmı barsaklardan vitamin D etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1 gr kalsiyum feçesle kaybedilir. İdrar kaybı ise 150-300 mg'dır. Bu kayıp miktarları kişinin kalsiyum gereksinimine ve alınan kalsiyuma göre değişir.

### **Fosfor**

Kemiğin ikinci en sık elemanı fosfordur ve her zaman organizmadaki fosfat ile bir denge içindedir. Fosfat besinlerde bolca bulunur. Bunun %50-80 kadarı PTH'un kontrolü altında idrarla atılır. PTH aktivitesi arttığında rezorbsiyonun hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar, idrarla fosfat atımı artar. Feçeste kalsiyum ve fosfat benzer miktarlarda atılırken fosfatın idrar atılımı kalsiyumun 4-5 katı kadardır.

### **Hidroksiapatit**

Hidroksiapatitin kimyasal yapısı  $3\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'dir. Vücuttaki hidroksiapatit kristallerinin hidrasyonu hafif değişiklikler gösterebilir. Özellikle kemik yüzeylerin etraflarındaki hidrasyon kılıfı dikkati çeker. Işık mikroskopu altında amorf bir yapı göstermelerine karşın elektron mikroskopu altında hidroksiapatit kristalleri fark edilebilir. Kemik yüzeyinde kristalizasyonun kollajen lif boyunca düzenli bir şekilde başladığı görülür. Benzer kristaller damar duvarları, supraspinatus tendonunda kollajene bağlı olmaksızın bulunabilirler.

Kurşun, radyum, florid ve plutonyum kemik tarafından tutulur ve serbest bırakılır.<sup>7,8</sup>

### **Kemiğin Yeniden Yapılanmasında Rol Oynayan Faktörler**

Kemiğin yeniden yapılanması "remodelling" , aktivasyon-rezorbsiyon ve formasyonun yer aldığı bir sıra takip eder. Kemik rezorbsiyonu , matriksin yıkımı ve mineral

komponentinin dissolüsyonu; kemik formasyonu ise, matriksin sentezi ve mineralizasyonu ile oluşur. Bu zincir hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir.

(Tablo 1)

**Tablo 1.** Kemik Formasyonu ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler

**1.** Kalsiyum seviyesini düzenleyenler

- Paratroid hormon (PTH)
- 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>
- Kalsitonin

**2.** Sistemik hormonlar

- Glukokortikoid
- İnsülin
- Büyüme hormonu (GH)
- Seks hormonları
- Troid hormonları (T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub>)
- Dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF I-II)

**3.** Lokal faktörler

- Prostaglandin E<sub>2</sub>
- Prostaglandin J<sub>2</sub>
- Sitokinler
- Kemik kökenli büyüme faktörü (TGF)

- Kemik ile ilgili proteinler
- Osteokalsin
- Osteonektin
- Kemik morfojenetik proteinleri

Bugün üzerinde en çok çalışma yapılan grubu Lokal ve Sistemik Büyüme faktörleri oluşturmaktadır.<sup>12</sup>

Kemik matriks büyüme faktörlerinden zengindir ve osteoblast, kan hüvresi, kırıkta hücre kökenlidir. İskelet matriksi büyüme faktörleri ya kemik dokuda sentezlenirler veya dolaşımdan kemik dokuya geçerler. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF I-II), TGF- $\beta$  1,2 ve 3 ve kemik morfojenetik proteinleri (BMP) gibi faktörlerin sentezleri, primer etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenirler.

Büyüme faktörleri farklı mekanizmalarla kemik hücre çoğalmasını uyarırlar. PDGF, trombositlerde daha fazla bulunan sistemik bir büyüme faktörü 30000 dalton ağırlığında bir polipeptiddir. Hücre büyümesinin otokrin ve parakrin bir düzenleyicisidir. Kemik dokuda da otokrin ve parakrin yolla etkili olduğu bilinmektedir. Osteoblast ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmesinin yanı sıra sistemik dolaşımdan da kemik matrikse geçebilirler. Osteoblastlarda yapılan PDGF, kemiğin yeniden yapılanmasında trombosit kökenli olanlar yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. FGF kemik matrikste DNA sentezini uyarır, osteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırır, kemik kollajeni ve kollajen olmayan proteinlerinin sentezini artırır. Mitojenik etkileri sonucu osteokalsin artar. FGF'nin rezorpsiyon ve kollajen yıkımı üzerinde etkileri yoktur. IGF'ler (somatomedinler) dak

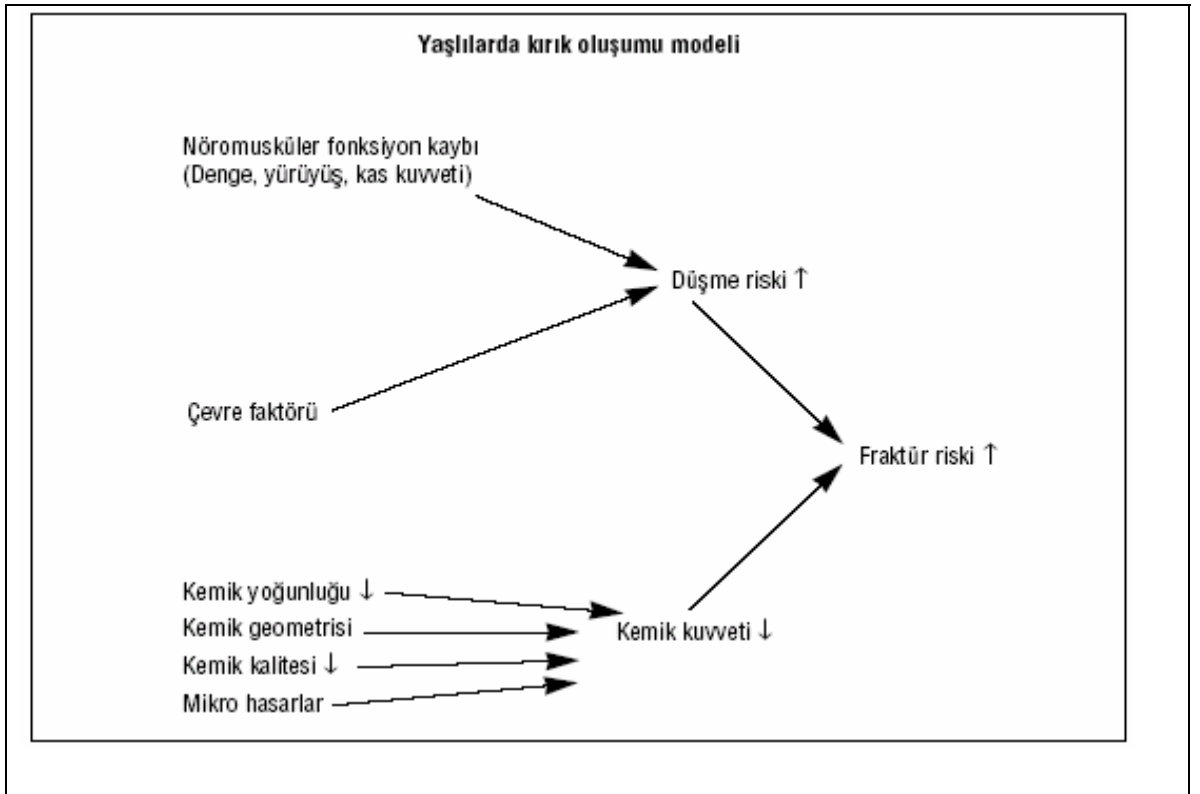
büyümesini stimüle eden büyüme hormonuna bağımlı faktörlerdir. Kemik matrikste IGF-I ve IGF-II bulunmaktadır. IGF-I, sistemik dolaşım ile kemik dokuya ulaşabileceği gibi kemik dokuda fibroblast ve osteoblastlar tarafından da sentezlenir. IGF-II ise sistemik bir düzenleyicidir. IGF-I sentezi PTH, büyüme hormonu ve estradiol tarafından artırılır. IGF-I hücre replikasyonunu etkilemeksizin tip I kollajen, osteokalsin ve matriks sentezini artırır. Kemik matrikste IGF'lere ek olarak bunları bağlayan proteinlerde (IGFBP) bulunabilir. Bağlayıcı proteinler kemik matrikste IGF-I ve II'nin depolanmasında önemli rol oynarlar. IGF-I'in dolaşımdaki fraksiyonunun sentezi karaciğerde olur ve büyüme hormonu tarafından kontrol edilir. Buna karşılık matrikste IGF-I sentezi kemik dokuda olur ve PTH, cAMP yapabile diğer faktörler tarafından kontrol edilir. Yaşlanma ile bu büyüme faktörlerinin serum seviyesinde azalma gösterilmiştir. IGF-I aktivitesi ve IGFBP'deki değişikliklerin kemik hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı görüşü ile bu hastalıkların tedavisindeki yerleri araştırılmaktadır.

TGF- $\beta$ , osteoblastlar tarafından sentezlenip hücreden inaktif, latent formda salgılanır. Kemik matriksine yerleşir. Osteoblastlar aynı zamanda TGF- $\beta$  için yüksek afiniteli reseptörlere sahiptirler. TGF- $\beta$ , osteoblast öncü hücrelerinin replikasyonunu stimüle eder, mitojenik aktiviteleri vardır ve kollajen sentezini artırır. Rezorpsiyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır. TGF- $\beta$ , osteoblast üzerindeki PTH reseptörlerinin sayısını artırabilir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bu faktörün kemiğin yeniden yapılanma hadisesinin başlangıcında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. PTH'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle etmede başlangıç etkisi, muhtemelen kemik matriksten TGF- $\beta$ 'nın önemli miktarlarının açığa çıkmasını sağlamasıdır .<sup>11,13,14</sup>

## OSTEOPOROZ ETYOPATOGENEZİ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Osteoporoz yaşlanmayla birlikte sık görülen bir hastalıktır. Klinik açıdan çok düşük travmalarla bile kırığın oluşması şeklinde tanımlanabilir. Osteoporoz ilk kez 1885’de Pommer tarafından tanımlanmıştır. Daha önceleride bu hastalık belirtileri ile ilgili raporlar yayınlanmıştır. Pommer’in tanımlamasında osteoporoz ve osteomalazi arasındaki farktan söz edilmemiştir. Ancak daha sonra 1940 yılında Fuller Albright tarafından ilk kez “çok az kemiğin varlığı” biçiminde tanımlanmıştır. Kemik kimyasal ve histolojik olarak normaldir. Osteopeni terimide kemik azalmasını tanımlayan bir terimdir. Bununla birlikte osteoporozda kırıkla birlikte giden bir kemik azalması olayı söz konusudur. (Şekil 1).

Şekil 1. Kemik kütlesi değişiklikleri ve sonuçları.



Osteoporozun patogenezi çok iyi anlaşılmamıştır. Çünkü heterojen ve birden çok nedene bağlı olarak gelişen bir patolojidir (Tablo 2).<sup>1,9,19</sup>

### **Risk faktörleri**

- 1.Yaş
- 2.Genetik
- 3.Irk
- 4.Cinsiyet
- 5.Östrojen ve androjenler, cerrahi ve erken menapoz
- 6.Vitamin D
- 7.PTH
- 8.Kalsitonin
- 9.Diyette alınan kalsiyum miktarı (800 mg/gün'den az)
- 10.Fiziksel aktivite azlığı
- 11.Vücut yapısı (ince, narin)
- 12.Hastalıklar (malabsorbsiyon yapacak ölçüde gastrointestinal sorunlar, kronik böbrek yetmezliği, romatolojik hastalıklar, hiperparatroidizm, tetroksikoz)
- 13.İlaçlar (uzun süreli olarak steroid, tiroid hormonu, fenitoin, aliminyum içeren antiasit kullanımı)

14.Diğerleri (diyette aşırı tuz ve protein alınımı; aşırı kahve günde 5 fincandan fazla ,sigara,alkol aşırılığı)

**Tablo 2.** Osteoporoz Oluşumundan Sorumlu Olan Risk Faktörleri

Osteoporoz için risk faktörleri

Genetik	Aile hikayesinde osteoporotik kırık Beyazlarda zencilere oranla daha fazla
Anthropometik	Ufak yapılı olmak Zayıf vucut yapısı
Hormonal	Erken menapoz Geç menarş Doğum yapmamış olmak Aşırı egzersize bağlı amenora
Diyete ait	Düşük kalsiyum alınması Fazla protein alımı
Yaşam biçimi	Sedanter Sigara, alkol
Birlikte bulunan hastalıklar	Gastrektomi, hiperparatroidizm Romatoid artrtrit Hipertroidizm

	Nörolojik hastalıklar Cushing sendromu
Kullanılan ilaçlar	Kortikosteroid, troid hormonu, fenitoin, aliminyum içeren antiasit

Osteoporozdaki asıl olay kemik kütlelerinin azalmasıdır; yani bir osteopeni söz konusudur.

Osteopeni birçok yoldan gelişebilir. Bazı önermeler şunlardır:

- a) Osteopeniyi kişinin özellikle pubertedeki kemik kütlesi belirler.
- b) Osteopeniyi yaş, menapoz, yaşam biçimi, alışkanlıklar gibi nedenlere bağlı olarak gelişen kemik kaybının hızı belirler.
- c) Osteopeni her iki patolojinin sonucunda gelişir.

#### **Osteoporozun sınıflaması:**

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil osteoporoz
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulmadığı idiyopatik osteoporoz

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır.

Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur, elbileği ve vertebra kırıkları ön plandadır.

Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir.

Osteoporoz etkilenen kemik yapısına göre trabeküler ve kortikal osteoporoz olarak da sınıflandırılabilir. Kortikal kemik kaybı genellikle uzun kemiklerde kırıklara yol açmakta buna karşılık trabeküler kemik kaybı ise vertebralarda kama vertebra, balık vertebra veya tüm yüksekliğin azaldığı ezik vertebra gibi kırıklara neden olmaktadır.

Osteoporoz kemiğin histolojik görünümüne göre de sınıflandırılabilir. İliak kristadan alınan biyopsiye dayanarak hızlı yapım-yıkım döngülü veya yavaş yapım-yıkım döngülü osteoporozdan sözedilebilir. Yüksek döngülü osteoporoz osteoid ve yıkım yüzeylerinin çokluğu ile karakterizedir; yavaş döngülü osteoporozda ise küçük osteoidler görülür.

Etyolojik nedene göre osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır . Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Primer osteoporoz postmenopozal, senil ve idiyopatik olarak üçe ayrılır. İdiyopatik osteoporozda menopoz ve yaşlılık söz konusu değildir. İdiyopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülür. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanmaktadır. Erişkin idiyopatik osteoporozu da oldukça seyrek görülür. Daha çok genç erkek ve menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda görülür. Osteoporoz lokalizasyona göre de genel ve bölgesel osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Bölgesel osteoporoz çoğunlukla immobilizasyon olmak üzere altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Immobilizasyon dışında kırıklar, romatoid artrit, osteomyelit, tümörler, refleks sempatik distrofi gibi nedenlere bağlı olarak bölgesel osteoporoz ortaya çıkabilir.

## **I.Primer osteoporoz**

### **A.İdyopatik osteoporoz**

- İdyopatik Juvenil osteoporoz
- İdyopatik Erişkin osteoporoz

### **B.İnvolyonel osteoporoz**

- Tip I- postmenapozal osteoporoz
- Tip II- Senil osteoporoz

## **II.Sekonder osteoporoz**

### **A.Endokrin nedenler**

- Hiperkortizolizm
- Hipertroidizm
- Hiperparatroidizm
- Diabetes mellitus
- Diğerleri

### **B. Gastrointestinal bozukluklar**

- Gastrektomi
- Malabsorbsiyon sendromu
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Diğerleri

C.Romatid artrit

D.Kronik nörolojik bozukluklar

E.Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

F.Malignensiler

Daha çok üzerinde durulması gereken bölümü primer osteoporoz oluşturmaktadır.

### **Primer Osteoporoz**

Postmenapozal osteoporoz (tip I) ve senil osteoporoz (tip II) ile juvenil osteoporoz ve nedeni tam aydınlatılamayanlar bu grupta toplanırlar. Tip I ve II osteoporoz arasında yaş, seks, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı, olayın fizyolojik özellikleri yönünden farklılıklar vardır .

Primer osteoporozun etyopatogenezinden sorumlu faktörlerin çokluğu gerçek patogenetik mekanizmanın hangisi olduğunu ayırt etmede sorunlara yol açar. Çünkü osteoporoz tanısı koyduracak ölçüde bir kemik kaybı uzun bir sürede gelişir. Başka bir deyişle, klinik olarak tanı konabilir düzeye gelmesi önemli derecede kemik kaybının olması sonucudur. Kemik mineral yoğunluğunun  $1\text{gr}/\text{cm}^2$ 'den daha az olması kırık olasılığını artırır. Kadınlarda vertebral kemik kaybı, femurdaki kayıp oranı ve aynı yaştaki erkeklere göre daha hızlıdır. Yaşam boyunca kadınlar trabeküler kemiğin %50'sini , kortikal kemiğin %35'ini kaybeder. Yaşlılığa bağlı osteoporozda trabeküler ve kortikal kemik kütlelerinin azalması daha uyumlu bir ilişki gösterirken, postmenapozal olanlarda trabeküler kemiğin kaybı abartılı olarak artmıştır. Osteoporozda kemik kütleindeki azalma, kemik yıkımının daha fazla olmasındandır. Ancak yıkımdaki artmada homojen değildir. Yapılan incelemelerde yaşa bağlı olarak osteokalsin, alkalen fosfataz, idrar hidroksiprolin düzeyleri (bunlar kemik turnover

göstergeleridir) kemik dansitometri sonuçları ile ters ilişki göstermiştir. Bunu anlamı osteoporozda, yıkımın aşırı olması yapımın az olmasındandır. Son yıllarda primer osteoporoz vakalarında kollajen gen defekti olduğuna ilişkin gözlemler yayınlanmıştır. Bu gözlemler, osteoporoz patogeneğinde kemik matriksinin tutulduğunu , yani kemik dönüşüm hızının genetik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir.<sup>2,19,20,21</sup>

**Tablo 3.** Tip I ve tip II Osteoporoz karşılaştırması

	TİP I OSTEOPOROZ	TİP II OSTEOPOROZ
Yaş	50-75	75 yaşından büyük
Patogene	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite Azalmış kemik formasyonu
Tutulan kemik	Trabeküler	Trabeküler + Kortikal
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur Humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
Esas neden	Menapoz	Yaşlanma

Senil osteoporoz etyolojisini araştırmak için yapılan bir çalışmada; osteoporoz patogeneğinde PGE<sub>2</sub>-benzeri aktivite, endojen heparin ve çinkonun rolü araştırılmış. 22 senil osteoporozlu erkek hastada çalışılmış. (Tablo 4, 5).<sup>22</sup>

**Tablo 4.** Kemik ve Serum Dokusundaki Çinko Düzeyleri

	Serum Çinko Düzeyi( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	Kemik Çinko Düzeyi( $\mu\text{g}/\text{gr}$ )
Kontrol hastaları (n=12)	75,9 $\pm$ 4,1	86,8 $\pm$ 4,5
Senil osteoporozlu hastalar (n=10)	53,5 $\pm$ 2,8	62,3 $\pm$ 4,3

Kontrol hastaları ve osteoporozlu hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıymış ( $p<0,01$ ).

**Tablo 5.** Kemik Dokusunda PGE<sub>2</sub>-Benzeri Aktivite ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ )

Kontrol hastaları (n=12)	0,38 $\pm$ 0,11	
Senil osteoporozlu hastalar (n=10)	0,63 $\pm$ 0,13	$p<0,05$

Kontrol hastaları ve osteoporozlu hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıymış ( $p<0,05$ ).

Birçok otör kemik metabolizmasında ve osteogenezde çinkonun rol oynadığını düşünmekte.<sup>55</sup> Prostaglandin E2 benzeri aktivite senil osteoporozlu popülasyonda senil osteoporozu olmayan popülasyona oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>13</sup> Heparin tedavisi alan ratlarda kemik mineral yoğunluğunun kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup>



yapılan birkaç çalışma sonucu erkeklerde femur boynu için kemik mineral yoğunluğunun en iyi belirleyicileri kilo ve yaş, lomber omurga kemik mineral yoğunluğunun ise en iyi belirleyicileri ise kilo olarak bulunmuş. Sonuçta yaşlı erkeklerde vücut kitlesi, kemik mineral dansitesinin en iyi göstergesi olarak kabul ediliyor.<sup>20</sup>

### **SPESİFİK OSTEOPOROTİK KIRIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı olarak osteoporoza bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu durumuna gelmiştir. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir ancak kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşıırken %15-20 oranında ölümlerle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir.

Osteoporoza ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla ekonomik yük, sakatlık ve ölüme neden olmaktadır. Osteoporoza yönelik epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak kalça kırıkları ile başlatılmıştır. Kalça kırığı kesin hospitalizasyon nedeni olduğundan bu kırıklara yönelik çalışmalarda gerçeğe en yakın verilerin alınması olasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu kırıkların 250.000'i kalça, 250.000'i el bileği ve 500.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı ise yaşamlarına özürlü olarak devam etmek zorunda kalmaktadır. Kalça kırığı insidansının en yüksek olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir.

## **Kalça Kırığı**

Kalça kırığı osteoporozun en dramatik sonucudur. Kalça kırık insidansı yaşın ilerlemesi ile belirgin bir artma gösterir. 45 yaş üzerindeki kadınlarda kalça kırık sıklığı aynı yaştaki erkekten 2 katı daha fazladır. Popülasyondaki yaşlı nüfusun artması ile kalça kırıklarının sıklığında her iki cinsiyette de belirgin bir artma ortaya çıkmaktadır. İngiltere’de yapılan çalışmalar 1985’de 46000 olan kalça kırık miktarının 1996’da 71000’e ve 2016 yılında 94000’e ulaşacağını göstermektedir. Kalça kırıklarının dağılımında etnik farklılıklarda yaş kadar önemli rol oynar. Siyahlarda kalça kırığının ortaya çıkma sıklığı beyazların 1/20’si kadardır. Siyah erkek ve kadında beyazların aksine sıklık benzerdir. Buna karşılık uzak doğuda kemik kütlesi beyazlara göre daha düşük olmakla birlikte kırık sıklığı her iki etnik grubun arasında bir yer almaktadır. Bu tamamen femur boynunun geometrisi ile ilgilidir.<sup>23,24,25,26</sup>

Kalça kırıklarının sıklığı mevsimsel bir değişiklik gösterir. Kış aylarında muhtemelen travmanın artması sonucu yaz aylarına göre kırık daha çok olmaktadır. Görülen proksimal femur kırıkları femur boyun, intertrokanterik veya subtrokanterik kırıklardır. Kalça kırığını takiben yıllık mortalite hızı %20’ye yaklaşır. Yaşayanların yarısında ise kalıcı bozukluklar ortaya çıkar. Kalça kırığının maliyetide diğer kırıklara göre oldukça yüksektir. Hastanede kalış süresi ortalama 30 gündür. İngilterede yıllık maliyetin 165 milyon sterlin kadar olduğu hesaplanmıştır. Bunlara hastane dışı rehabilitasyon ve hastanın bireysel harcamaları eklenirse bu rakam 500 milyona ulaşır.<sup>27,28,29,30</sup>

## **Vertebra Kırıkları**

Vertebra kırıklarının epidemiyolojisi kalça kırıklarına göre daha az bilinmektedir. Bunun önemli bir nedeni vertebra kırıklarının bazen ağrısız seyretmesi ve fark edilememesidir. Diğer bir neden ise lateral torakolomber grafilere tanının zor olmasıdır. Vertebral kırıklar en sık olarak iki bölgede bulunurlar; T 7-8 ve T12-L1 arasındadır. Vertebra kırıklarının sıklığının yaşın ilerlemesi ile devamlı artmaktadır. Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında 50 yaş üzerindeki kadınlarda vertebra kırıkları 3 kat daha fazladır. 50 yaştan önce bu kırıklar çok seyrekdir. İsrail’de 48-84 yaş arasındaki kişilerde vertebra kompresyon kırıklarının prevalansı kadınlarda erkeklerden 7 misli daha fazla olduğu saptanmıştır. Vertebra kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha erken görülmektedir

Amerikalı kadınlarda radyolojik taramalar 50-85 yaş arasındaki vertebra kırık sıklığında hızlı bir artış olduğunu göstermiştir. Menapozdan sonra oluşan vertebra kırıkları ise genellikle kompresyon veya kollaps şeklindedir. Zaman zaman şiddetli ağrıya neden olur. Siyah kadınlar beyaz kadınlara göre daha dens vertebra görünümüne sahiptirler. Fiziksel travmalar kalça ve distal radius kırıklarının oluşumu için önemli iken , vertebra kırıklarında belirgin bir rol oynamazlar. Bu tip kırıklarda daha çok ani postür değişiklikleri gibi durumlarda oluşma söz konusudur.<sup>31,32</sup>

Vertebra kırıkları taramak için arayışlara girilmiştir. Yapılan bir çalışmada anket soruları ile radyografik vertebral kırığı olan kadınların tesbit edilebilme olanağı araştırılmış. PVFI ( Prevalent Vertebral Fracture Index) denen , hastanın kendi ifadesine dayanan bir indeks kullanılmış. Sonuçta yüksek puan alanlarda vertebra kırığı riskinin yüksek olduğu tesbit edilmiş ve ayrıca bu çalışma ile radyolojik vertebra kırığı olan hastaların çoğuna klinik tanı konamadığı da anlaşılmış.<sup>33</sup>

Vertebra kırığı hastalarının çok azı hastane bakımı gerektirir. Bu nedenle maliyet hesaplamaları kalça kırıklarındaki kadar yüksek değildir. Tüm osteoporoz ile ilgili hastane yatışlarının ancak onda biri vertebra kırıkları ile ilgilidir.<sup>29,34</sup>

### **Distal Radius Kırıkları**

Distal radius kırıkları 75 yaş üzeri beyaz kadınlarda en sık ortaya çıkan kırıklardır. Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında yaşla insidansın farklı bir paterni ortaya çıkar. Kadında insidans hızları lineer olarak 45-65 yaşlar arasında artar. Daha sonra bir plato değerine ulaşır. Erkeklerde insidans 20-80 yaşları arasında stabil kalır.

Distal radius kırıklarının insidanslarında da etnik farklılıklar ortaya çıkabilir. Uzak doğulu insanlarda bu kırıklar daha seyrek. Bu kırıkların oluşumu için mevsimsel farklılıklar kalça kırıklarına göre daha fazladır. Kış mevsiminde düşmelerin artması önemli bir nedendir. Bu bölge kırıklarının yaklaşık %90'ı orta şiddette düşme sonucu ortaya çıkar. Mevsimsel artış için öne sürülen bir diğer görüş ise radius kemiğinin kütlelerinde mevsimsel farklılıkların olabileceği şeklindedir. Fakat bu görüş destek görmemiştir.<sup>35,36</sup>

### **Proksimal Humerus Kırıkları**

Bu bölgenin kırıkları için insidans hızı proksimal tibia ve pelvis kırıklarına benzer. Erkeklerde insidans yaşın ilerlemesi ile artmazken, kadınlarda yaşın ilerlemesi ile hızla artar. Tüm proksimal humerus kırıklarının %83'ü 35 yaş ve üzerinde ;ayrıca %74'ü kadınlarda olmaktadır.

Bu kırıkların  $\frac{3}{4}$ 'ü orta derecede bir travma sonucunda ortaya çıkar. Humerusun diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık olma riski daha fazladır.<sup>37</sup>

## **OSTEOPOROZDA TANI YÖNTEMLERİ**

### **1.Osteoporozun Biyokimyasal Göstergeleri**

Bu bölümün başlığı osteoporozun tanısında biyokimyasal belirteçlerin yeri olabilirdi, ancak WHO'nun 1994'deki raporunda belirttiği gibi osteoporozun tanısı dansitometrik yöntemlerle saptanan kemik mineral yoğunluğu değerlerine göre konulmaktadır.

Bu bağlamda osteoporozun tanısında birincil bir önemi olmadıkları anlaşılan biyokimyasal belirteçlerin osteoporozdaki kullanım amaçları nelerdir? Her şeyden önce osteoporoz tanımsal olarak kemik kütleindeki azalma ve bu kaybın bir sonucu olarak kırık riskindeki artmadır. Bununla birlikte bu tanımlama bütünüyle statiktir ve kemiğin dinamik yapısıyla örtüşmez. Konu osteoporoza bağlı kırıklar yönüyle ele alındığında ise gerek biyokimyasal belirteçler gerekse iliak biyopsi gibi direk ölçümlerle saptanan kemik kayıp hızının kırık riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle menopozdan sonraki ilk 15 yıl içinde hızlı kemik kaybeden kadınların kırık riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Osteoporoz tedavisinde çok çeşitli tedavi ajanları kullanılmaktadır. Osteoporozun medikal tedavisinde genellikle asemptomatik olan hastaların yıllarca sürececek bir ilaç tedavisini kabullenmeleri zor olmaktadır Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ise oldukça yavaş seyretmektedir ve tutarlılık hata payı da göz önüne alındığında beklenen sonuçları vermeyebilir.

Antirezorptif tedavi ajanlarının çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır ve rezorpsiyon formasyondan önce olduğuna göre tedavi öncesi ölçülen bir rezorpsiyon belirtecinin 3 ay sonra tekrarlanması postmenopozal osteoporozda kullanılan tedavi ajanlarının etkinliği hakkında bir fikir verir. Formasyon belirteçleri ise genellikle kortizona bağlı osteoporozda önem kazanmaktadır. Tedavi izlemede ise rezorpsiyon belirteçlerinden biraz daha geç (4-6 ay kadar sonra) tedaviye cevap verirler.

Bu anlamda biyokimyasal belirteçlerin klinik araştırmalarda oldukça yararlı veriler sağladığı, klinik pratikte ise tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastanın tedaviye toleransını arttırmada yararlı olduğu söylenebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin duyarlılık ve özgülüğü son yıllarda kullanılan tekniklerin geliştirilmesiyle (insan-monoklonal antikorlarının kullanılması gibi) artmakla beraber sonuçta ortaya konulan kemiğin ekstrasellüler matriksinin kompleks içeriği ve eldeki kitlerin çeşitliliği klinisyenleri pek çok problemle yüz yüze getirmektedir. Ayrıca farklı tedavi ajanları kemik belirteçlerini farklı, hatta birbirinin karşıtı yönde de etkileyebilmektedir.

Biyokimyasal belirteçlerinin klinik yararlanımında uzun süreli tutarlılık hata payı göz önüne alınmalıdır. Delmas'ın tedavi görmeyen osteoporozlu kadınlarda yaptığı bir çalışmasında, 15 ay içinde formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerinin 7 kez ölçülmesi sonucunda formasyon belirteçlerindeki tutarlılık hata payı %11-15, rezorpsiyon belirteçlerinde ise %25-30 gibi değerler bulunmuştur .<sup>65</sup> Biyokimyasal belirteçlerin bu değişkenliği güvenilirliklerini büyük oranda azaltabilmektedir.

Osteoporozda görülen kemik kaybı rezorpsiyon ve formasyon arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Menopoza kadar kemik döngüsünde kısmen küçük değişiklikler olurken menopozdan sonra rezorpsiyonun formasyonundan fazla olması nedeniyle kemik döngüsü premenopoz değerlerinin %60-80'inin üzerine çıkabilir.

**Total serum kalsiyum ve fosfat düzeyi ölçümü:** Osteoporoz vakalarının çoğunda normal veya düşük normal saptanır.

**İdrarda kalsiyum ölçümü:** Senil osteoporozlu hastalarda kalsiyum emiliminin bozulmuş olması nedeniyle hafif bir hipokalsüri bulunabilir.

**Serum PTH ve kalsitonin düzeyi ölçümü:** Osteoporotik hastaların değerlendirilmesinde bakılması gereken değerli bir testtir. Osteoporotik kadınlarda immünoaktif paratroid hormon (PTH) düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Kadınlarda kalsitonin düzeyi yaş ilerledikçe düşer; ama bunun osteoporoza olan katkısı tartışmalıdır.

**Serum 25(OH)D<sub>2</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> ölçümleri**

**Troid fonksiyon testler**

**Serum albumin, globulin, protein elektroforezi**

**KEMİK YAPIMINI GÖSTEREN (FORMASYON) BELİRTEÇLER**

Formasyon belirteçleri osteoblastik aktiviteyi gösterir.

**Osteokalsin**

Osteokalsin, diğer adıyla GLA proteini (BGP) kemik matriksini oluşturannon kollagen bir proteindir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilir ve sentezin tamamlanmasından sonra osteokalsinin büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alır, kalan kısmı da kan dolaşımına katılır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını bize yansıtmaktadır. Kalsitriol ve K vitaminin osteokalsin oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, glukokortikoidlerin, insulin ve östrojeninde osteokalsin miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Osteokalsin seviyelerinin osteoporozun yanı sıra Paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde, kemik metastaslarında ve böbrek yetersizliğinde arttığı bildirilmiştir.

**Prokollajen peptid (Tip I kollajen)**

Tip I kollajen üçlü heliksel bir moleküle sahiptir. Bütün bağ dokularında fibroz formu oluştururlar. Prokollajen I adı verilen öncü molekül olarak sentezedilirler. Prokollajen I kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biokimyasal bir belirteçtir. Serumda prokollajen I

karboksi peptid (CICP) olarak ölçülürler. Prokollajenler kollajen yapı tamamlanırken eklenen amino ve karboksiterminallerini oluşturan peptidleri içerirler. Kemik yapımı zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir, uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat gibi) yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir.

### **Prokollajen III peptid**

Prokollajen III peptid, fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bu peptid hem kemik yapısına hem de mineralize olmamış ve osteoblastik hücrelerle ilişkisi olmayan bağ dokusuna aittir. D vitamini ile yapılan osteoporoz tedavisi prokollajen III sentezini artırırken kemik dışı orijinli bağ dokusu proteini sentezini ise arttırmadığı bildirilmiştir. Karaciğer bağ dokusu proliferasyonunda prokollajen III konsantrasyonu artmaktadır. Prokollajen III peptid'in serum seviyesi yeni doğanda en yüksek değerlere ulaşmaktadır (yaklaşık 250 ng/ml). Daha sonraları yaş ilerledikçe prokollajen III'un ortalama değeri düşmekte ve 20 yaşından sonra sabit bir plato değerine ulaşmaktadır.

### **Kemik alkali fosfataz (BALP)**

Alkali fosfatazın 4 izoenzimi vardır. Bunlar plasental, intestinal, germinal ve karaciğer, kemik, böbrek izoenzimleridir. Karaciğer, kemik, böbrek izoenzimi predominant formda bulunur. Kemik alkali fosfataz izoformunun, diğer izoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklılık sayesinde olur. Serumda kemik alkali fosfataz aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır. Kemik demineralizasyonunda, kemik alkali fosfataz konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir. Ayrıca Paget hastalığında primer hiperparatiroidizmde, osteomalaside metastatik karsinomalarda BALP konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde BALP değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.

## **KEMİK YIKIMINI GÖSTEREN (REZORPSİYON) BELİRTEÇLER**

### **Hidroksiprolin**

Kollajen dokuda bulunur %13 aminoasit ihtiva eder. Hidroksiprolinin büyük bir bölümü kollajen yıkımından dolayı vücut sıvılarına geçer ve bol miktarda bulunur. Toplam vücut kollajenin yaklaşık olarak %50'si kemiklerde bulunur, üriner hidroksiprolin olarak atılır. Bu özelliğinden dolayı hidroksiprolin genel olarak bir kemik yıkım markeri olarak kabul edilir. İdrarda total hidroksiprolinin %10'u bulunmaktadır. Hidrosiprolin kemik yıkımı dışında renal ve hepatic fonksiyonların sonucu olarak da oluşabilir. Üriner hidroksiprolin konsantrasyonunun et ve balık diyetinde de arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, cilt ve kıkırdak dokudaki kolajen turnover'larda ve akut enfeksiyonlarda da üriner hidroksiprolin artar

### **Piridinolin ve Deoksipiridinolin**

Piridinolin ve deoksipiridinolin kemikteki Tip I kollajende bulunan çapraz bağları oluştururlar. Kollajen matriks yapı tamamlandıktan sonra kollajen fibrillerinin arasında bulunan bu moleküller, fibril yıkımı sonucu ortaya çıkarlar. Bu çapraz bağlardan piridinolin daha çok kıkırdaktaki olmak üzere hem kemik hem de kıkırdaktaki kollajende bulunurken deoksipiridinolin sadece kemikteki kollajen yıkımını yansıtır. Bununla birlikte üriner piridinolin ve deoksipiridinolin konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir.

Kollajen çapraz bağları da denilen bu iki üriner belirteç, kollajen yapısında önemli rol oynar. Deoksipiridinolin çapraz bağları, kollajen dokusundaki toplam çapraz bağların %21'ini teşkil eder. Kollajen çapraz bağları HP-LC, enzimimmunoassay, radyoimmunoassay metodlarıyla ölçülebilirler. Piridinolin ve deoksipiridinolinin üriner seviyeleri postmenopozal kadınlarda da artmaktadır. Ayrıca primer hiperparatiroidi de 3 kat, hipertiroidizmde 5 kat ve paget hastalığında ise 12 kat arttığı yayımlanmıştır. Kollajen çapraz bağları ile kemik yıkımı

ve kemik histomorfometrisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

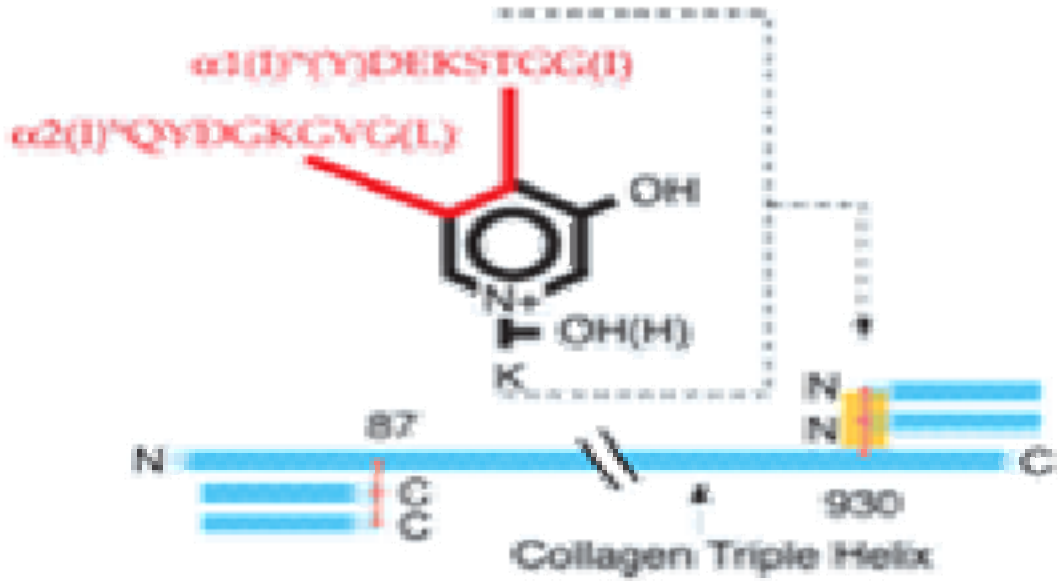
### **N-Telopeptid Cross links (NTX)**

N-Telopeptid Cross links, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan Tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılırlar. Deri gibi diğer Tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı osteoklastlar tarafından olmadığı için bu yıkım idrar NTx düzeyini etkilemez. NTx, kemik dokusuna spesifik bir parametre olup, kemik yıkımının stabil bir son ürünü olarak idrarda bulunur. Bu nedenle klinikte NTx, kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir göstere olarak kullanılmaktadır. NTx, postmenopozal dönemde hormonal antirezorptif tedaviye cevabın izlenmesinde faydalı bir parametredir.

Hormon replasman tedavisinde idrar NTx değerleri iki hafta içerisinde azalma gösterir ve üç ay sonra bir platoya ulaşır. İdrar NTx düzeylerindeki bu hızlı düşüş vertebral kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir artışla paralellik gösterir. İdrar NTx'i bifosfonat tedavisinin antirezorptif etkisinin gösterilmesinde değerli bir parametredir. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan, NTx değerleri sabah erken saatlerde en yüksek düzeylerde bulunur. Bu nedenle NTx sabah alınan ikinci idrarda ölçülür. Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlarda bir yıl sonra vertebral kemik mineral yoğunluğunda oluşacak değişikliklerin izlenmesi açısından bazal idrar N-telopeptid düzeyleri en değerli biyokimyasal parametrelerden biridir. Ölçülen NTx düzeyleri tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır. Sonucun premenopozal normal düzeylerde çıkması osteoporoz tedavi gerekliliğini ekarte ettirmez. Sağlıklı premenopozal kadınların bazal idrar NTx düzeylerinin bilinmesi, ileriki dönemde, örneğin menopoza girerken ölçülen NTx değerleriyle karşılaştırma açısından fayda sağlar. Henüz normal sınırlar içerisinde bulunsa da önceki saptanan düzeylere

göre bir artış söz konusu olduğunda tedaviye başlanılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda vertebral kemik mineral dansite kaybının relatif riskinin belirlenmesinde NTx güvenilir bir parametredir.

Şekil 3. NTx moleküler yapısı



### CTx

Beta-Crosslaps (Beta-CTx), Tip I kollajenle ilgili fragmanlardan biridir. C terminal telopeptidlerde bulunan alfa-aspartik asit kemiğin yaşlanması ile beta form aspartik asite dönüşür. Bu izomerize telopeptitler (Beta-CTx) kemikteki Tip I kollajen yıkımı için spesifiktir. Serum Beta-CTx düzeyleri güçlü bir sirkadiyen değişim gösterir. Serum CTx düzeylerine bir gece açlık sonrasında sabah saat 9:00'dan önce alınan kanda bakılmalıdır. Serum CTx düzeyleri, kemik kayıp hızının belirlenmesi, kalça kırık riskinin hesaplanması, hızlı kemik kaybeden bireylerin belirlenmesi ve tedavilerinin planlanması, hormon replasman

ve bifosfonat tedavilerinin takibi ile tedavi etkinliğinin izlenmesi, metabolik kemik hastalıkları tedavilerinin takibi, tedavide kullanılan ilaç dozlarının ayarlanması, en uygun tedavi biçiminin seçilmesi, kemik metastazlarının ve Paget's hastalığının tedavisinin takibinde kullanılır. Çeşitli çalışmalarda kemik rezorpsiyonunun arttığı hastalarda serumda Beta-CTx'in arttığı ve rezorpsiyon inhibisyon tedavisi sonrasında da normale döndüğü gösterilmiştir.

## **2.Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri**

### **KEMİK YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DANSİTOMETRİK YONTEMLERİ**

Günümüzde iskeletin değişik bölgelerinde kemik kütlelerinin, kemik dansitesinin ve kemik mineral içeriğinin saptanması için çeşitli metodlar bulunmaktadır. Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir. KMY'nin kırık riskinin tahmin edilmesindeki değeri kan basıncının serebrovasküler veya serum kolesterolünün koroner arter hastalık riskini belirlemedeki değerine benzemektedir. Kemik kaybının kişiyi kırıklara götürdüğü gerçeğinden yola çıkılarak osteoporoz tanısının kırık oluşmadan konulabilmesi risk altındaki bir çok kişiyi gelecekte oluşabilecek kırıklardan korumada rol oynayacaktır. KMY ölçümü klinikte, pratikte ve araştırmaların yürütülmesinde önemli bir adım olmuş ve osteoporoz tanısı, osteoporotik kırık riskinin tahmini ve tedavinin izlenmesine yeni bir boyut kazandırmıştır. Mineralize olmuş iskeletsel kemik kütlelerinde yaşla ilişkili bir kaybın olduğu kabul edilmiş bir olgudur. Bu durum özellikle 40-50 yaş arası kadınlarda açık bir şekilde görülmektedir. İlerlemiş kemik kaybı erkeklerde daha ileri yaşlarda gözlenir. Kortikal kemik ölçüldüğü zaman yıllık ortalama kemik kaybı oranı %1'dir. Bu oran trabeküler kemikte daha

yüksektir. Maksimum kemik kütlesi kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ve kemik kaybı daha belirgindir. Bu durum osteoporotik kırık riskinin kadınlarda erkeklere oranla neden daha yüksek olduğunu açıklamaktadır.

Kemik kaybı tüm iskelette ve üniform bir şekilde oluşmaz. Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte değişik derecelerde ve zamanlarda görülür. İskeletin %80'i kortikal kemik ve %20'si trabeküler kemikten oluşmuştur. Vertebralarda ise %35 kortikal, %65 trabeküler kemik bulunmaktadır. Trabeküler kemik özellikle aksiyel iskelette bulunurken, kortikal kemik apendiküler iskeleti oluşturmaktadır. Trabeküler kemik daha yüksek metabolik aktiviteye ve turnover oranına sahiptir. Özellikle postmenopozal ve trabeküler kemiğin değerlendirilmesi öncelikli olarak önem kazanmaktadır. Bazı araştırmacılar kortikal kemik kaybının femur boynu kırığı olan hastalarda, trabeküler kemik kaybının ise vertebral kırıklarda rol oynayan ana etken olduğunu söylemektedirler. Bu nedenle ölçümü yapılan kemiğin vücudun hangi bölgesinde olduğu önemlidir. Ayrıca trabeküler kemikte yapılan ölçümler kortikal kemikte meydana gelen değişimleri yansıtmayabilirler. Bu durum kemik kütlesi ölçümlerinde tek bir teknik kullanıldığı zaman osteoporotik hastalarla normal kişilerin ayırımının her zaman sağlıklı bir şekilde yapılamayacağını göstermektedir.

#### **Dansite ölçümleri:**

Kırıklarla birlikte olmayan osteoporozu geleneksel radyolojik yöntemlerle saptamak zordur. Bunun için kemik kaybının %30-50 arasında olması gerekir. Bu büyüklükteki bir kemik kütle kaybı ise önemli bir kırık riski oluşturur. Bu nedenle kemik kaybını kırık oluşturmaya yetecek kadar bir azalma olmadan saptamak büyük önem taşır. Günümüzde , hastaların kemik mineral içeriğini ve yoğunluğunu duyarlılıkla ölçebilecek daha duyarlı olan dansitometre denen aletler geliştirilmiştir. Çeşitli dansitometre aygıtları vardır. Eğer kemiğin

etrafındaki yumuşak doku miktarı önkol distali ve kalkaneus örneğinde olduğu gibi az ise kemik mineral içeriğini tekli enerji kaynağı ile ölçmek yeterlidir.(Single Photon Absorptiometry). Eğer kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı vertebra, femur örneğindeki gibi fazla ise, yumuşak doku ve kemik tarafından radyasyonu ayırmak için ikili enerji kaynağı kullanılır (Dual Photon Absorptiometry).<sup>9,38,39</sup>

### **1. Single foton absorbsiyometri (SPA)**

SPA çoğu dansitometre cihazı gibi kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır.

SPA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I125 kullanılmakta olup, kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle de kemik-yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılamaz. SPA cihazları ile yumuşak dokuların kısmen az olduğu kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapılabilmektedir. Ölçülen kemik bölümü “kortikal”dir. SPA ile kortikal alan dansitesi g/cm<sup>2</sup> olarak verilmektedir. Buradaki alan terimi ile kemiğin bir yüzünden karşı yüzüne kadar 1 cm<sup>2</sup>'lik bir kesit ifade edilmektedir. Radius shaftından ve metakarp ortasından yapılan ölçümler total vücut kemik miktarı ve kalsiyumu ile korelasyon gösterir ancak vertebral kemik kitlesi ile korelasyon göstermez.

SPA'nın tutarlılığı %1-2 olarak bildirilmiştir. SPA halen ekonomik olması radyasyon alımının az olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle birçok merkezde kullanılmaya devam edilmektedir.

### **2. Dual foton absorbsiyometri (DPA)**

DPA'da radyasyon kaynağı olarak Gd155 kullanılır. Kaynaktan çıkan ışın single fotondan farklı olarak gamma radyasyonunun iki ayrı enerji seviyesindeki fotonlardan meydana gelmiştir. Düşük enerjili fotonlar sadece kemiği çevreleyen yumuşak dokuları geçebilir. Buna karşın yüksek enerjili fotonlar hem kemiği hem de yumuşak dokuları

geçebilir. Dokulardan geçen ışın miktarı bir dedektör tarafından sayılır; düşük enerji kanalına ait ölçümle yüksekenerjili fotonların ölçümü bilgisayar tarafından ayrılarak sadece kemiğe ait son bilgiler elde edilir, böylelikle kemik-yumuşak doku sınırları daha net bir şekilde belirlenir. Bu nedenle DPA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir.

DPA ile trabeküler ve kortikal kemik ölçülür. Vertebra ölçümlerinde posterior arka kortikal kemiği ile vertebra gövdesinin trabeküler kemiği aynı anda ölçüldüğünden osteofitik gelişmelere bağlı olarak kemik yoğunluğu olduğundan yüksek bulunabilir.

### **3. Single enerji X-ray absorbsiyometri (SXA)**

Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir sistemdir. SPA'dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpünün bulunmasıdır. Ancak SPA cihazları gibi bu sistemde de yumuşak dokunun yanığa yol açan etkisi değerlendirilmemektedir. Bu nedenle SXA cihazları da SPA gibi ancak yumuşak doku miktarının minimal olduğu önkol veya kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapabilmektedir.

### **4. Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)**

DEXA özellikle son bir kaç yıldır yaygın olarak kullanım alanına giren en gelişmiş kemik dansitometri yöntemidir. Bu sistemde de radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Bu yönü ile SXA'ya benzer ancak ışın dual fotonludur. X ışınının küçük çapı ve daha yüksek yoğunluğu radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek rezolüsyon sağlamıştır.

DEXA'nın tutarlılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. DEXA sistemi 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 BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm<sup>2</sup> olarak BMD (Bone Mineral Density) verilmektedir.

DEXA sistemi ile lomber kolondaki dejeneratif değişiklikleri kısmen elimine eden lateral spine ölçümü yapılabilmektedir. Bu teknik özellikle lomber spondilozu olan olgularda önerilmektedir. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca kalça ve diz protezli hastalar için ortopedik çekim ve analizi de yapılabilmektedir.

##### **5. Kantitatif komputere tomografi (QCT)**

Bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla kemik dansitesinin ölçülmesi absorpsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınları almıştır. QCT ile trabeküler, kortikal veya integral kemik ölçümü santral ya da periferik olarak yapılmaktadır. Bu referans standartına göre yapılmaktadır. Bu işlem için doku eşdeğerli fantomlar kullanılmaktadır. QCT'de single-dual enerjili teknikler kullanılabilir. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve g/cm<sup>2</sup> cinsinden BMD vermesine karşın QCT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve BMD gr/cm<sup>3</sup> olarak verilmektedir. Çekim süresi 20-25 dakikadır, radyasyon alımı 200 m Rem olup bu doz rutin CT çalışmalarının 1/10'u kadardır. Kısmen pahalı bir yöntemdir. CT'nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için handikap oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır. Lomber vertebralarda laminalar, pediküler ve vertebral end plateler kortikal içeriklidir. Dolayısıyla bu bölgelerdeki dejeneratif değişiklikler integral ölçüm yapan DPA ve DEXA

gibi sistemlerde sonuçları etkileyebilmektedir. QCT'nin bu avantajına karşın özellikle ciddi osteoporozu ve kifozu olan kişilerde önceki ölçüm pozisyonunu yakalamak teknik olarak güç olabilmekte ve bu da ölçümlerdeki tutarlılığı etkileyebilmektedir. Bir başka hata kaynağı ise yaşlılarda kemik iliğinde artan yağ miktarı oluşmaktadır. Bu hata dual enerji CT ile elimine edilebilir. Ancak dual enerji CT'de hastanın aldığı radyasyon dozu daha yüksek, tutarlılık daha düşüktür.

## **6. Kantitatif ultrasound (KUS)**

KUS kemik dansitesini ölçen bir yöntem olmamakla beraber, özellikle son birkaç yıldır bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. KUS ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kemikten ultrason geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. KUS ile üç parametre ölçülmektedir. Bunlardan ilki SOS (Speed of sound-ses hızı)'dır. İkinci parametre BUA (Broadband Ultrasound Attenuation-ultrason zayıflaması)'dır. Üçüncü parametre ise bu ikisinin kombinasyonu olup "Stiffness" olarak adlandırılır.

KUS radyasyon alımının olmaması, ekonomik olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle polikliniklerde, küçük yerleşim bölgelerinde, kadın-doğum uzmanları tarafından hamilelerde ve menopoz dönemindeki kadınlarda risk durumunun tespitinde ve çok merkezli tarama çalışmaları için kullanılmaktadır.

**Kemik Sintigrafisi:** Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin osteoporoz tanısında fazla bir tanısal değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında <sup>99mTc</sup>-difosfonat ile çekilmiş kemik sintigrafisinin önemi vardır.<sup>11</sup>

## **Kemik Biyopsisi**

Osteoporozda histolojik özellikler oldukça heterojendir; fakat bütün vakalarda:

- Kemik volümü azalmıştır
- Kemiğin mineralizasyonu normaldir.

Biyopsi için seçilecek yer anterior iliak kresttir. Biopsi materyali %70'lik ethanol içinde fiske edilir. Önemli nicel bilgiler elde edilir. Histomorfometrik bulgular olarak iki gruba ayrılır:

1.Statik parametreler, kemiğin miktarı ve remodeling aktivitesinin belirli bir fazındaki kemik yüzeyin oranı hakkında bilgi verirken

2.Dinamik parametreler, yeniden şekillenmede hücre aracılıklı işleyen olayların hızı hakkında bilgi verir.

Osteoporozda en dikkati çeken bulgu trabeküler kemik volümünün azalmış olmasıdır. Kemik biyopsisi girişimsel bir inceleme olup sadece osteoporoz tanısı için yapılması gereksizdir. <sup>1,2,11,20</sup>

## **PRİMER OSTEOPOROZ TEDAVİSİ**

Osteoporozda, nedeni ne olursa olsun sonuçta, kemik dokusunda yıkım (rezorpsiyon) yapımın (formasyon) önüne geçmiştir. Başka bir deyişle, kemikte yapım olayı yıkımı izleyememekte ve kemiğin onarımı yetmezliği ile sonuçlanmaktadır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilaçlar , kemik rezorpsiyonunu engelleyenler ve kemik formasyonunu arttıranlar olarak sınıflandırılması anlamayı kolaylaştıracaktır.

### **Kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar:**

- Kalsiyum

- Vitamin D ve metabolitleri
- Östrojenler
- Kalsitonin
- Bifosfonatlar
- Anabolik steroidler

**Kemik formasyonunu arttıran ilaçlar:**

- Parathormon
- Anabolik steroidler
- Sodyum florür

Osteoporoz tedavisi yapılırken bu ilaçlar ayrı ayrı veya değişik birlikteliklerle kullanılırlar. Tedavi seçiminde; olayın nedeni, hastanın yaşı, cinsiyeti, kemik kaybının oranı, hasta ve yakınlarının konuya ilgisi, sosyal ve ekonomik durumu belirleyici rol oynamaktadır.

**Osteoporoz tedavisindeki amaç:**

1. Hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak
2. Kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak
3. Komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmek
4. Osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmektir.

Osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha öncelikli amaçtır.<sup>46,47,48,49,50,51</sup>

## **OSTEOPOROZDA İLAÇ TEDAVİSİ:**

Kimlere tedavi verilmeli?

The National Osteoporosis Foundation(NOF),

- T-skoru -2.00 ve daha düşük olan bütün hastalara spesifik osteoporoz tedavisi
- T-skoru -1.50 ve daha düşük + osteoporoz için risk faktörleri olan hastalarda tedavi önermektedir

### **1. KALSİYUM:**

Kalsiyum vucudda pek çok fizyolojik olaya katılan önemli bir esansiyel mineral ancak sadece iskelet sistemi , zirve kemik kütlesi üzerine olan etkisi ve osteoporoz tedavisindeki rolünden bahsedeceğim.

Ortalama diyet kalsiyumun sadece %25 i üst GIS tarafından absorbe edilmektedir.GİS kalsiyum emilimini azaltan faktörler; azalmış serum vitamin D değerleri, artmış diyet fosfat, yağ,oksalat oranları ,aklorhidri, kör loop sendromu, sprue hastalığı gibi GIS hastalıkları ve renal hastalıklar, fenitoin ,İNAH, kortikosteroid, heparin, tetrasiklin,ve furasemid benzeri ilaçların kronik kullanımı. Genç erişkinlerde vücut kalsiyum ihtiyacının başlıca temin yolu intestinal absorpsiyon iken daha yaşlı kimselerde 1,25(OH)2D3 ün barsaklardaki reseptörlerinde azalma sonucu GIS , ayrıca 25(OH) D1alfa hidroksilaz aktivitesinin azalması ile bobreklerden emilim azalmaktadır. Zaman icinde oluşan negatif kalsiyum dengesi, gerekli serum kalsiyum düzeylerinin sağlanması için , PTH artışı ve sonucunda kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır.

Kemik kutlesi 3. dekadın ortalarına kadar artmakta ve zirve kemik kütlesine ulaşılmaktadır, ilerleyen yaşla beraber kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge yıkım yönünde bozulmakta ve zirve kemik kütlesi erkeklerde yıllık %0.3 kadınlarda %0.5 hızında

azalmaya başlamaktadır. Menapozun başlangıcıyla beraber bu oran yıllık %2-3 gibi yüksek bir orana çıkmaktadır. Bu bilgiler ışığında anlaşılan, kemik gelişimi süresince alınan yeterli miktarda kalsiyumun ulaşılan zirve kemik kütlelerini artırarak rezorbsiyon dönemine girişinde bir avantaj sağladığı yönündedir.

## **2. VİTAMİN D:**

Vucutta çoğunluğu kemik ve dişde, %1'i intraselluler %0.1'i ekstraselluler olmak üzere ortalama 1 kg Ca vardır. Ergokalsiferol (Vit D2) bitkide, Kolekalsiferol (Vit D3) hayvansal kaynaklarda bulunur. Vitamin D3, UV ışığın direkt etkisiyle kolesterol sentezinde bir ara ürün olan ve insanda dermis ve epidermisde bulunan 7-dehidrokolesterolde sentezlenir.

Vit.D3 ve Vit.D2 biyolojik olarak aktif değildir, sırasıyla karaciğerde 25 hidroksilasyon, böbrekte ise PTH etkisiyle 1 hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan 1,25 dihidroksi Vitamin D3 (Calcitriol)' e dönüşür. 1,25(OH)2D3 için esas hedef organlara kemik ve barsaklardır. Bağırsaklarda intestinal villus maturasyonunu artırarak bu hücrelerde kalsiyum bağlayıcı protein sentezini stimule ederek GİS den net Ca emilimini artırır. Kemikte ise osteoklastların öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlayan ve dolayısıyla PTH aracılıklı rezorbsiyonu artıran bir maturasyon hormonu gibi davranır<sup>61</sup>

### **D vit. Analogları :**

1 alfa hidroksi vit. D3 osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir D vitamini analogudur. Özellikle kronik böbrek hastalıklarında aktif D vit. Oluşumu için gerekli olan 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin yetersiz olduğu durumlarda endikedir. Shiraki ve ark. 60 yaş üzeri 26 çift hastadan 1. gruba 5 yıl boyunca 1- alfa (OH) D3 tedavisi 2. gruba tedavi uygulamamıştır. Her 2 grubada Ca desteği verilmemiştir. Tedavi edilen grubun radius mineral yoğunluğunda ortalama %6 artış sağlanırken, kontrol grubunda ortalama %11 lik

düşüş bulunmuştur. Tedavi edilen grupta serum Ca değerlerinde orta derecede bir artış saptanmış ve böbrek fonksiyonlarında değişme gözlenmemiştir. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde yan etkiler 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> göre daha az sıklıkta görülmüştür.

### 3. KALSİTONİN:

Kalsitonin tiroid glandının C hücreleri tarafından salgılanan ve serum Ca düzeyini düşüren bir hormondur. Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak, siklik AMP mekanizması aracılığı ile osteoklastların kontrakte olması ve rezorbsiyonun durmasına yol açar<sup>68</sup>. Kalsitonin diğerlerinden farklı olarak beyindeki B endorfin miktarını artırarak ve PG E<sub>2</sub> seviyesini azaltarak etki gösteren bir analjezik etkisi bulunmaktadır. Bu etkisi özellikle akut vertebra kırıklarında bir avantaj teşkil etmektedir. Reginster ve ark. nın yaptığı 3 yıllık randomize, plasebo kontrollü çalışmada 6- 36 aydır menapozda olan kadınlardan 1. gruba sadece Ca 2. gruba Kalsitonin + Ca tedavisi uygulamışlar. Sadece Ca alan grubda lumbal BMD %5.8+4.8 oranında azalırken kalsitonin + Ca alan grupta %1.8+5.7 oranında bir artış meydana geldiği görülmüştür<sup>66</sup>.

Yakın zamanda PROOF (prevention of recurrent osteoporotic fracture) çalışması sonucu; Çalışma 6 yıldır menapozda olan ortalama yaşları 50, 1000 kadını kapsamaktadır. Randomize plasebo kontrollü, çift kör yapılan çalışmada 100,200,400 IU/gün nazal kalsitonin ve 1000mg Ca kullanıldı. Yeni kırık oluşumu, KMY, kemik yapımının biyokimyasal göstergeleri takip edildi. Yeni kırık oluşumunda %39 luk bir azalma görüldü. Bifosfanatlar ve östrojen ile kıyaslandığında, % 50 lik bir azalma ile bifosfanatlar ve östrojenin daha etkili olduğu görüldü. 200 ve 400IU dozlarında belirgin bir fark görülmedi, özellikle trabekuler kemiklerde kontrol grubuna kıyasla 1 yıllık kalsitonin tedavisinde 15g/cm<sup>3</sup> ün üzerinde bir artış meydana geldi. BMD de Yine Chestnut ve ark. 2000 yılında ortalama yaşları 68 olan, lumbal vertebra T skoru -2.0 altında olan veya bir ve birden fazla vertebra kompresyon fraktürü olan 1255 hasta

üzerinde yapılan çalışmada; 5 yıllık kalsitonin tedavisinin vertebra kırık riskini %36 oranında azalttığı görülmüş, ancak proksimal femurda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunamamış<sup>69</sup>. Kalsitonin etkilerinin kalıcı olduğu ve ilaca karşı zaman içerisinde direnç gelişmediği görüldü. Crenslin bir çalışmasında kalsitonin tedavisine cevabı değerlendirmede kemik markerlarını kullanmıştır. Kemik yapım markerları, total ALP, kollajen fragmanları (PIPC), osteokalsin, yıkım markerlarından; hidrokxyprolin, pridolinler ve deoksidridolinler ölçüldüğünde total ALP hariç diğer markerlarda düşüş tespit edilmiş. Sonuç olarak kalsitonin postmenapozal osteoporozda kemik mineral dansitesindeki kaybı azaltan ve kırık gelişimini önlediği kanıtlanmış, yan etkilerinden dolayı östrojen ve bifosfanat kullanamayan hastara iyi bir alternatif teşkil eden güvenilir bir ilaçtır.

Kalsitonin preparatları 1985 yılında ilk geliştirilen enjekteable formu ve 1995 de geliştirilen nazal sprey formudur. Günümüzde enjekteable form yerine daha güvenli olan nazal form kullanılmaktadır nazal form kullanılmaktadır.

#### **4. BİFOSFONATLAR**

Profosfatla yapılan öncü çalışmalar Ca-P'a (Kalsiyum fosfat) büyük oranda bağlandığını göstermiştir. Ca-P'a bağlandıktan sonra onun kristalizasyonunu bozmakta ve çözünürlüğünü azaltmaktadır (invitro). Ancak daha uzun süre kullanıldığında bu defa kalsifikasyon da inhibe olmaktadır (invivo). Parenteral verildiğinde ektopik kalsifikasyonların (CaCO<sub>3</sub> ve Ca-Oxalat) azaldığı gösterilmiştir. Çözünürlüğün azalmasına bağlı olarak kemik rezorpsiyonunda azaltma beklentisi olumsuz olmuştur. Bunun sebebi profosfatın organizmada hidrolize olmasıdır. Bu düşünceden giderek organizmada süratle hidrolize olmayan , kemik rezorpsiyonu üzerine etken bifosfanatlar üretilmiştir. Bifosfanatlar

osteoporozda yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkileri oldukça güçlüdür. Osteoporoz tedavisi yanı sıra osteoporozdan korunmada da yararlı olmaktadır.<sup>52,53</sup>

Bifosfanatların etkileri:

- Ca-P kristallerine bağlanır. Mineral fazla çözünmesini engeller.
- Osteoklast ana hücrelerinin dağılım ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılar.
- Osteoklastların olgunlaşmasını baskılar.
- Osteoklastların fonksiyonunu engeller.

Kimyasal Yapıları: Profosfat analogudurlar. Ancak temel farkları fosfat bağları arasındaki O köprüsünün C ile değişmiş olmasıdır. Bu temel çekirdeğe farklı ilavelerle değişik bifosfanatlar türetilmiştir.

Etkileri:

- a) Fiziko-kimyasal etki: Tc-99m ile işaretli bifosfonatlar insana verildiğinde süratle kemikte toplandığı görülmüştür. Kemikte Ca-P kristal yüzeyine bağlanırlar. İn vitro koşullarda bifosfanatların Ca-P üzerine etkisi araştırıldığında; kristalizasyonu engelledikleri, kristal birikimini azalttıkları ve kristalleşmişlerin de çözülmesini azalttıkları gösterilmiştir.
- b) Biyolojik etki: kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Yan zincirlerinde değişiklik yaparlar. Bu etki kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde önemlidir. Özellikle mineralizasyon bölgesinde yoğun toplanırlar, bu sebeple etki yeni kemikte daha ağırdır. Osteoklastlar aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Osteoklastlar

kemik yüzeyinde yapıştığı bölümde salgıladığı  $H^+$  iyonları ile mineral kemiği hidrolize etmekte, bunu takiben de lizozomal enzimleri salgılayarak organik rezorbsiyon yapmaktadır. Bifosfonatlarla bu etkilerin in vitro ve invivo baskılandığı gösterilmiştir. Bifosfonatlar , osteoklastların ana hücreden diferansiye olma ve olgunlaşmasında baskılamaktadır (Bu etkinin patogenezi açık değildir).

Bifosfonatların kemiğe afinitesi sebebiyle temelde etken olduğu alan kemiktir. Ancak, vücuttaki herhangi bir kalsifikasyonda bağlanabilir. Onun büyümesini önler, hatta zaman içinde küçülmesine sebep olur. Örneğin, aort kalsifikasyonları, kalp kapak kalsifikasyonları, böbrek taşları, diş tartarları üzerinde de bu tür etkiler görülür. Son olarak kemik hücre kültürlerinde , bifosfonatların çok düşük konsantrasyonlarda koloni sentezini, mineralizasyonu uyardığı ve buna bağlı olarak da osteokalsin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.

#### Farmakokinetiği:

Emilim mideden ve ince barsaklardan, büyük bölümü pasif difüzyonla olmaktadır. Bu sebeple de, yemekle alınması veya Ca, süt, süt ürünleri ve demirle verilmesi emilimini azaltmaktadır. Emildikten sonra yaklaşık %60'ı süratle kemiğe geçer kalan %40'lık bölümü ise idrarla atılır. Kemikte süratle ve yapım-yıkım gibi turnoveri yüksek alanlarda daha fazla olmak üzere birikir. Maksimum kemik birikimi veya platoya erişim yavaş olarak , ancak yıllar boyu kullanımla gerçekleşebilir. Buna karşın maksimum etki ve buna bağlı plato, doz-bağımlı olarak oldukça kısa sürede ortaya çıkar. Kemikten klirens ise son derece yavaştır. Bu sebeple etli oldukça kalıcıdır. <sup>54</sup>

#### Bifosfonatların klinikte kullanımı (enfazla olarak):

- Osteoporoz

- Hiperkalsemi sendromları (neoplastik olan veya olmayan)
- Paget hastalığı
- Kalsifikasyonlar ve ossifikasyonlar
- Osteogenez Imperfecta

Alendronat, osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu inhibe eden güçlü bir bifosfonattır. Postmenopozal kadınlarda ve steroid osteoporozunda, kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırdığı ve omurga ve kalça gibi majör osteoporotik kırıkların sıklığını diğer bifosfonatlara göre anlamlı biçimde azalttığı kanıtlanmıştır. Osteoporoz erkeklerde daha az sıklıkta görülmesine karşın tüm kalça kırıklarının %25-30'u erkeklerde görülmektedir. ABD'de halen erkeklerde osteoporoz için onaylanmış bir ilaç yoktur. Yapılan birkaç çalışma neticesinde ; Alendronatın osteoporozlu erkeklerde lomber, kalça ve tüm vücut kemik mineral dansitesini anlamlı şekilde arttırmış ve vertebral kırıkları azaltmıştır.<sup>55,56,57,58,59,60</sup>

Risendronat bir piridinil bifosfonattır ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve erken postmenopozal dönemde kemik kaybını önlemede etkilidir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda 5 mg / gün dozundaki risendronatın 3 yıl sonunda ciddi osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda yeni vertebra kırık riskini % 49, vertebra dışı kırıkları da % 33 azalttığı gösterilmiştir. Vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğundaki artış 6. ay gibi tedavinin erken döneminde ortaya çıkmıştır. Risendronatın hem kadın hem de erkekte glukokortikoid osteoporozundan korunmada ve tedavisinde etkili olduğu da gösterilmiştir

Postmenopozal osteoporoz tedavisi için günümüzde birçok seçenek mevcuttur. Östrojen, osteoporoz yanında menopozal semptomlar içinde kullanılmaktadır. Ancak, çok sayıda kadın meme kanseri ve diğer yan etkileri konusundaki endişeleri nedeniyle östrojen kullanmamaktadırlar. Bu gün için en çok tercih edilen iki ilaç intranasal kalsitonin ve

Bifosfonatlardır. Bu iki maddenin karşılaştırıldığı bir çalışmada; postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 12 aylık tedavi sonunda alendronat, plasebo ve intranasal kalsitonine göre kalça ve vertebra BMD (kemik mineral dansitesi)'de daha fazla bir artış oluşturmuş ve kemik döngüsü göstergelerini daha fazla azaltmıştır. <sup>61</sup>

## **5. SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODULATÖRLERİ (SERM)**

Etki mekanizmaları: 1995 de en az 2 östrojen reseptörü olduğu öğrenildi, şimdilik alfa ve beta reseptörleri iyi tanımlandı. SSS ve overlerde her iki reseptörde olmakla beraber kemik, damarlar, akciğerler ve urogenital sistemde beta reseptör dominansı olduğu görüldü. Meme, uterus ve karaciğerde ise alfa reseptör dominansı bulunmaktadır. Serin ilaçlar etkilerini bu reseptörlere bağlanarak gösterirler.

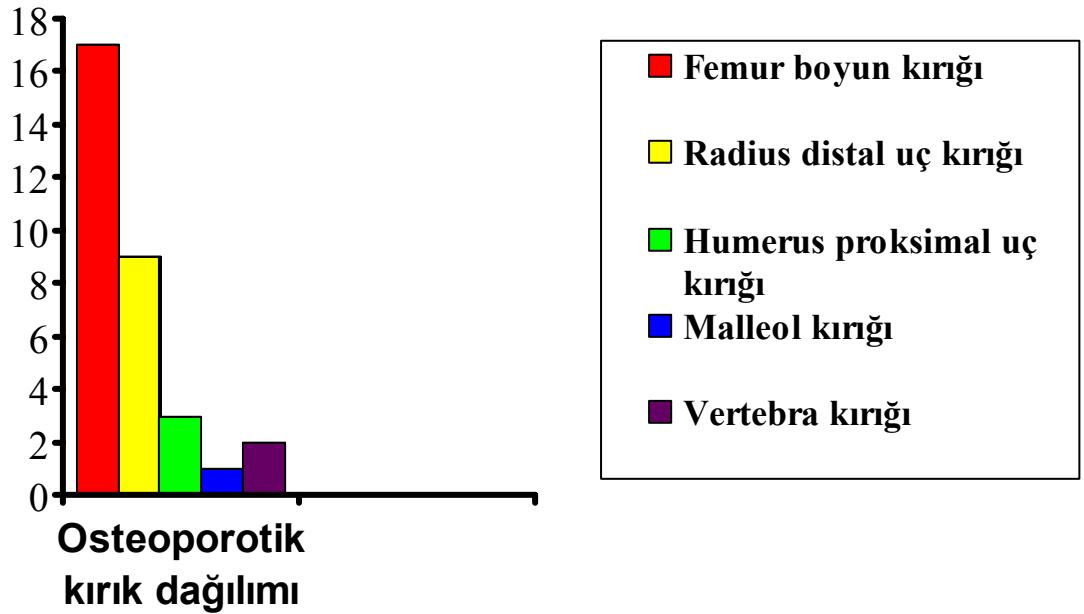
Bu ilaçların moleküler yapısı estradiol molekülüne benzemekle beraber bazı farklar vardır. Moleküldeki Benzothiophene primer olarak kemik ve lipidleri etkileyen agonist olan kısımdır. Beta ana yan zinciri ise östrojen antagonisti olan meme ve uterusdaki antiöstrojen etkiden sorumlu olan kısımdır. Osteoblastların sayısı ve aktivitesini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azaltıp KMD sini artırır, Serum HDL kolesterol ve trigliseridleri etkilemeden LDL ve total kolesterol miktarını azaltır. Serum Fibrinojen düzeylerini azaltır. Meme, uterus kanserinde ve endometriyal kanama riskini artırmazlar. Endometrial mukozada kalınlaşmaya ve meme ağrısına neden olmazlar. Osteoporoz tedavisinde kullanımı olan tek preparat Raloksifendir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, osteoporotik kırığı bulunan (femur, vertebra, humerus, colles , ayak bileği...) ve daha önce osteoporoz tedavisi almayan hasta grubu. Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 71 (53-93) ve 26'sı kadın, 6'sı erkekti.

Bu hastaların:

- 17 hastada femur proksimal uç kırığı
- 9 hastada radius distal uç kırığı
- 3 hastada humerus proksimal uç kırığı
- 1 hastada malleol kırığı
- 2 hastada vertebra kırığı



## **OSTEOPOROTİK KIRIKLI HASTALARDA OSTEOPOROZ TEDAVİSİ VE TAKİBİ**

### **HASTALAR:**

- 50 y ↑
- Erkek veya Kadın
- Düşük travmalı kırıklar ( Trafik kazası veya boyundan büyük yükseklikten düşme sonucu oluşan kırıklar hariç )

### **Başka Kliniklere Gönder:**

- Malabsorbsiyon sendromu, antienflamatuar barsak hastalığı, kronik karaciğer hastalığı
- Endokrinolojik hastalıklar (hiperparatroidizm, tirotoksikoz, erkek hipogonadizm)

### **Yapılacak İncelemeler:**

- DEXA (Kalça ve Omurga)
- Biyokimya

- a- NTX ( İdrar )
- b- Ca, P, Alkalem fosfataz, Üre, Kreatinin, SGOT, SGPT
- c- Tam kan sayımı
- d- TSH
- e- Parathormon
- f- Osteokalsin

#### OSTEOPOROTİK KIRIKLI HASTAYA

(Kalça, vertebra, distal radius, Proksimal humerus, Ayak bileği.....)



DEXA



$T \leq -2$



E

Bifosfanat + Ca + Vit D



K

Bifosfanat + Ca + Vit D

- Yaşam biçimi değişiklikleri
- 3., 6. ve 12. ayda kontrol
- 1.yıl sonunda DEXA

## **TEDAVİ**

### **BİFOSFANATLAR:**

- Fosamax (Alendronat): 70mg / hafta
- Actonel (Risendronat): 35mg / hafta

### **SERM**

- Evista (Raloksifen) : 60mg / gün

### **KALSİTONİN**

- Miacalcic (salmon calcitonin): 200 IU/gün

- Kalsiyum :1000 mg / gün                      Cal-D- Vita veya Calcium Sandoz
- Vitamin D :400 iü / gün

## **TEDAVİ EKLERİ**

### A-Yaşam biçiminde değişiklikler

1. Sigara ve alkolün azaltılması
2. Diyet : Süt, yoğurt, peynir, taze meyve sebze
3. Egzersizler
4. Düşmenin önlenmesi

## **TAKİP**

- DEXA (Kalça ve Omurga)  
Başlangıç – 1.yıl – Danışılacak
- NTX (İdrar)  
Başlangıç – 3.ay –6.ay –12.ay – Danışılacak
- Biyokimya (Karaciger, Böbrek ) ve Tam kan sayımı  
Başlangıç- 6.ay – 12.ay – Danışılacak

## **UYARILAR**

- Disfaji varsa ; Alendronat yerine Risendronat kullanılmalı
- DVT , Pulmoner emboli , Aktif karaciger hastalığı varsa ; SERM kullanılmamalı
- Serum kalsiyumu normal değilse, renal taş hikayesi varsa ; kalsiyum kullanılmamalı  
(Serum kalsiyum ve 24 saatlik idrarını 2 ayda bir kontrol)

## **BULGULAR**

Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi.

- 26'sı kadın, 6'sı erkekti.
- Yaş ortalaması 71 (53-93)
- 2 hasta öldü
- 12 hastanın 1 yıllık takipleri
- 19 hastanın 6.ay takipleri tamamlandı
- Çalışmada takip edilen hastalar
  - 16 hastada femur boyun kırığı
  - 9 hastada radius distal uç kırığı
  - 2 hastada humerus proksimal uç kırığı
  - 1 hastada malleol kırığı
  - 2 hastada vertebra kırığı

Tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan kriterler ;

- Vertebra için, tedaviye başlamadan önceki dansitometrik L1-L4 vertebra ortalaması
- Femur için, tedaviye başlamadan önceki dansitometrik femur boyun bölgesi ölçümü
- Tedavi başlangıcındaki ve 3.ay, 6.ay, 12.ay idrar NTx değerleri
- Vertebra için, 1 yıllık tedavi sonrası dansitometrik L1-L4 vertebra ortalaması
- Femur için, 1 yıllık tedavi sonrası dansitometrik femur boyun bölgesi ölçümü alındı

İstatiksel çalışma da SPSS 10,0 programı kullanıldı

**Tablo 7.** Vertebra ve femur boynunda KMY değerleri

KMY	N	Ortalama	Standart deviasyon
Femur boyun (Başlangıç)	12	- 2,7482	0,4110
L1-L4 (Başlangıç)	12	- 2,6955	0,5326
Femur boyun (1. yıl sonu)	12	-2,2473	0,4384
L1-L4(1. yıl sonu)	12	-2,2527	0,6482

Hastaların başlangıç L1-L4 vertebra ve femur boyun dansitometresi ile 1.yıl L1-L4 vertebra ve femur boyun dansitometresi değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

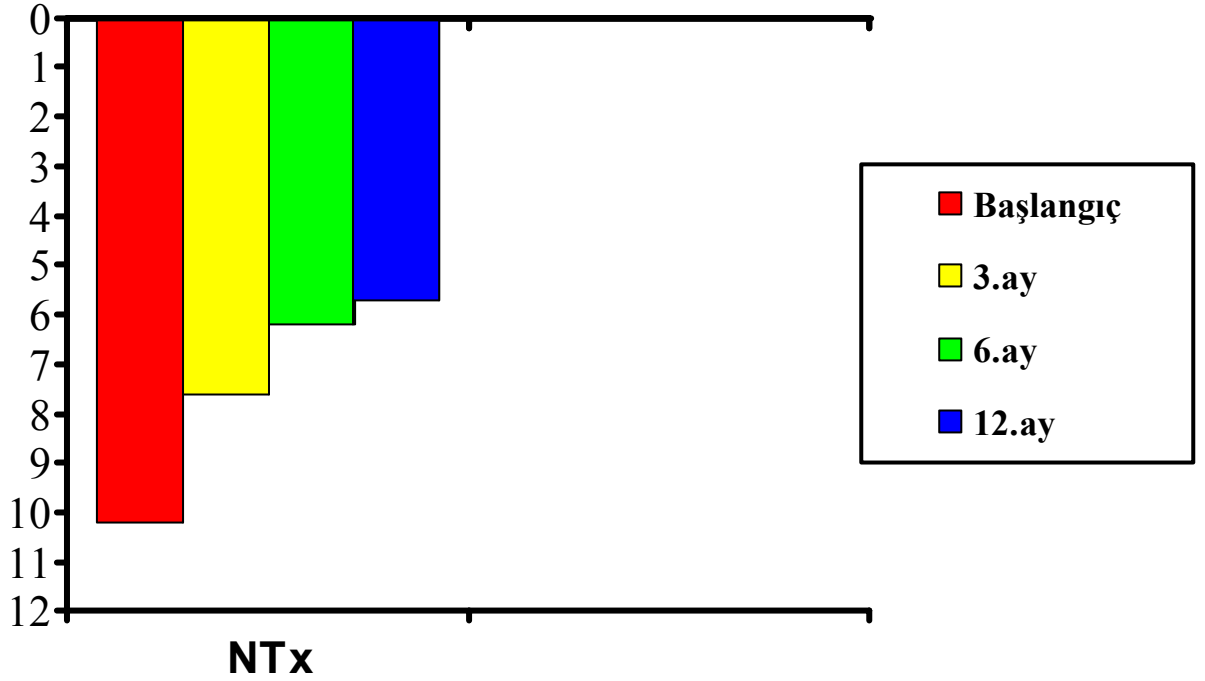
**Tablo 8.** Başlangıç, 3.ay, 6.ay ve 12.ay idrar NTx değerleri

NTx	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart deviasyon
Başlangıç	25	2,3730	32,3600	10,182560	7,816197
3.ay	25	2,3370	28,6240	7,616680	5,739647
6.ay	25	1,5490	23,0030	6,212600	5,098915
12.ay	12	2,7410	10,9300	5,713336	2,750439

Hastaların başlangıç idrar NTx değerleri ile 3.ay, 6.ay ve 12.aylardaki idrar NTx değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

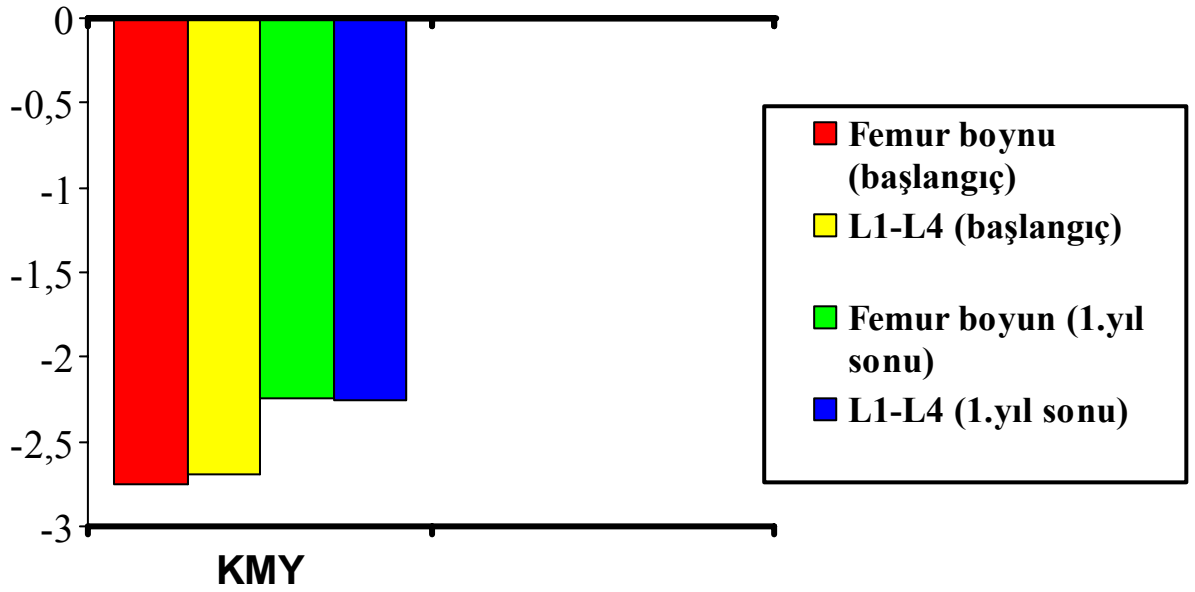
## TARTIŞMA VE SONUÇ

### OSTEOPOROZ TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI İDRAR NTx DEĞERLERİ DEĞİŞİKLİĞİ



Bu çalışma sonucunda kemik yıkımı sonrası idrarda atılan N-Telopeptid tip I kollajen atılımı verilen tedavi sonrası azalma göstermiştir. Başlangıç değeri referans alınarak 3.ay, 6.ay ve 12.ay Ntx miktarının idrarda azalma oranları % 25,2, %39 ve %43,9 olarak bulundu. Bu sonuçlara NTx değerindeki düşme ilk 3 ayda daha belirgin olmakla beraber tedavinin 1.yılında %43.9 oranında azalma göstermiştir

## FEMUR BOYNU VE VERTEBRALARDA OSTEOPOROZ TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI ORTALAMA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU DEĞİŞİKLİĞİ

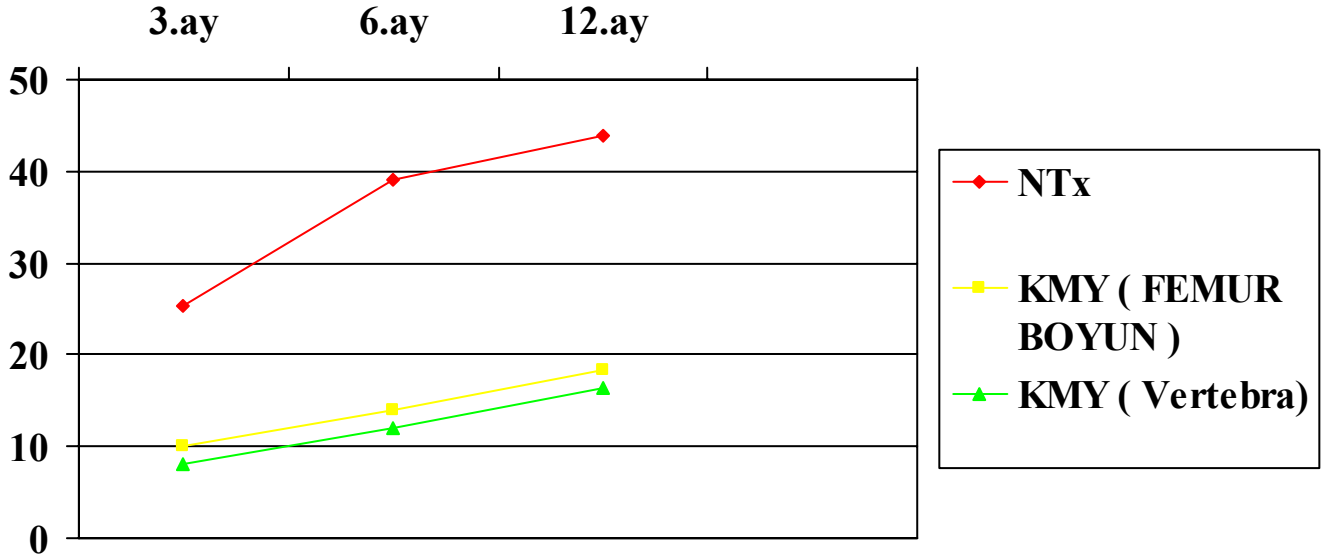


Bu çalışmada elde edilen diğer bir sonuç ise tedavi öncesi başlangıçtaki kemik mineral yoğunluğunun 1.yıl tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu arasındaki farkı ortaya koymasındır. 1 yıl tedavi sonrası femur boyunundaki kemik mineral yoğunluğu %18,3 oranında artarken bu artış L1-L4 vertebrada ise %16,3 oranında artma izlendi

Bu çalışma 1yıl süren osteoporoz tedavisi sonrası idrarla atılan kemik yıkım belirteci olan N-Telopeptid tip I kollajenin %43,9 azaldığı bununla beraber kemik mineral yoğunluğunun vertebralarda %16,3, femur boyununda %18,3 oranında arttığını ortaya koymakta.(Tablo 11) Ayrıca bu çalışmanın diğer bir özelliği hiçbir hastanın daha önce osteoporoz tedavi almamış olması ve tedavimizi etkinliğini değiştirebilecek hastalıkları olan

hastaları çalışma dışı bırakmamızdır. Bundan dolayı verilen tedavinin etkisinin net olarak değerlendirilmemize olanak sağlanmıştır

**Tablo 11.** İdrar NTx ile KMY arasındaki korelasyon



Osteoporoz etyopatogenezi çok etkenlidir.<sup>5,6</sup> Bundan dolayı osteoporoz tedavisi veilirken çok yönlü düşünülmesi gerekmektedir. Kemik mineral yoğunluğunu yeterli düzeylere çıkarmak ve osteoporoz komplikasyonlarından korumada sadece ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Osteoporotik hastalara öncelikle osteoporozun neden meydana geldiğini, hangi durumda ilerlemenin artacağını ve ilaç tedavisinin sadece yeterli olmayacağını anlatmak gerekmektedir. En önemli noktanında tedavi edilmeyen osteoporozun yaşam kalitesini önemli derece etkiliyeceğinin belirtilmesidir

Dünya Sağlık Örgütünün 1994'deki raporunda belirttiği gibi osteoporozun tanısı dansitometrik yöntemlerle saptanan kemik mineral yoğunluğu değerlerine göre konulmaktadır. Bu bağlamda osteoporozun tanısında birincil bir önemi olmadıkları anlaşılan

biyokimyasal belirteçlerin osteoporozdaki kullanım amaçları nelerdir? Her şeyden önce osteoporoz tanımsal olarak kemik kütlesindeki azalma ve bu kaybın bir sonucu olarak kırık riskindeki artmadır. Bununla birlikte bu tanımlama bütünüyle statiktir ve kemiğin dinamik yapısıyla örtüşmez. Konu osteoporozla ilgili kırıklar yönüyle ele alındığında ise gerek biyokimyasal belirteçler gerekse iliak biyopsi gibi direk ölçümlerle saptanan kemik kayıp hızının kırık riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle menopozdan sonraki ilk 15 yıl içinde hızlı kemik kaybeden kadınların kırık riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Osteoporoz tedavisinde çok çeşitli tedavi ajanları kullanılmaktadır. Osteoporozun medikal tedavisinde genellikle asemptomatik olan hastaların yıllarca sürecek bir ilaç tedavisini kabullenmeleri zor olmaktadır. Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ise oldukça yavaş seyretmektedir ve tutarlılık hata payı da göz önüne alındığında beklenen sonuçları vermeyebilir.

Antirezorptif tedavi ajanlarının çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır ve rezorbsiyon formasyondan önce olduğuna göre tedavi öncesi ölçülen bir rezorbsiyon belirtecinin 3 ay sonra tekrarlanması postmenopozal osteoporozda kullanılan tedavi ajanlarının etkinliği hakkında bir fikir verir. Formasyon belirteçleri ise genellikle kortizona bağlı osteoporozda önem kazanmaktadır.

Bu anlamda biyokimyasal belirteçlerin klinik araştırmalarda oldukça yararlı veriler sağladığı, klinik pratikte ise tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastanın tedaviye toleransını arttırmada yararlı olduğu söylenebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllüğü son yıllarda kullanılan tekniklerin geliştirilmesiyle (insan-monoklonal antikörlerinin kullanılması gibi) artmaktadır.<sup>65</sup> Ayrıca farklı tedavi ajanları kemik belirteçlerini farklı, hatta birbirinin karşıtı yönde de etkileyebilmektedir.

N-Telopeptid tip I kollajenin normal değerleri yaşıa göre değişmektedir . Bugün için kabul edilen değerler Japonyada ve Amerikada yaşıyan populusyona göre belirlenmiş.

**Tablo 12.** İdrar NTx referans aralığı <sup>65</sup>

ERKEK	24-71	3-51 Nm BCE/ mM Kreatinin
KADIN, (PREMENAPOZ)	25-49	5-65 Nm BCE/ mM Kreatinin

NTx kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir parametredir.<sup>67</sup>Bunun nedeni N-telopeptid tip I kollajenin, kemiğin organik matriksinin %90'nını oluşturan tip kollajene spesifik olması ve osteoklastlar tarafından yıkımı sonrası idrarla değişmeden atılması. Diğer bir nedeni ise deri gibi diğer Tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı osteoklastlar tarafından olmadığı için bu yıkımların idrar NTx düzeyini etkilemez. Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlarda bir yıl sonra vertebral kemik mineral yoğunluğunda oluşacak değişikliklerin izlenmesi açısından bazal idrar N-telopeptid düzeyleri en değerli biyokimyasal parametrelerden biridir. Ölçülen NTx düzeyleri tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabilir. Sonucun premenopozal normal düzeylerde çıkması osteoporoz tedavi gerekliliğini ekarte ettirmez. Sağlıklı premenopozal kadınlardan bazal idrar NTx düzeylerinin bilinmesi, ileriki dönemde, örneğin menopoza girerken llen NTx değerleriyle karşılaştırma açısından fayda sağlar. Henüz normal sınırlar içerisinde bulunsa da önceki saptanan düzeylere göre bir artış söz konusu olduğunda tedaviye başlanılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda vertebral kemik mineral dansite kaybının relatif riskinin belirlenmesinde NTx güvenilir bir parametredir.

Osteoporoz tedavisinde diğ er önemli bir nokta ise ortopedistlerin osteoporotik kırıkların tedavisi yanında, osteoporotik kırıkların önlenmesinde yeterli bilgi ve beceriye sahip olmasının gerekliliğidir. Bunun en önemli nedeni osteoporozun kişiye, topluma ve ÷lke ekonomisine getirmiş olduğu yükün tahmin edilenden daha fazla olmasıdır.

Osteoporoz Amerika'da postmenapozal beyaz kadınların en az ¼'ünün, 80 yaş üzerindeki kadınların % 70'inin etkilendiğ i bir kemik hastalığ ıdır.<sup>4,71</sup> Avrupa birliğ i ÷lkerinde her 30 saniyede bir osteoporotik kırık meydana geldiğ i ve bu kırıkların yıllık tedavi gideri ise 25 milyar euro olduğu bildirilmiş.<sup>72</sup> Osteoporoz sadece kadınlarla sınırlı bir hastalık değildir, erkekler de bu hastalıktan etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada 2050 yılında bütün dünyada erkeklerde kalça kırığı insidansı % 310, kadınlarda kalça kırığı insidansı ise %240 oranında artacağ ını bildirmekte.<sup>73</sup> Bir kişide hayat boyunca kombine olarak kalça, önkol ve vertebra kırığı gör÷lme riski % 40 olarak bildirilmiş. Bu oran kişinin hayat boyunca kalp ve damar hastalığ ı gör÷lme oranıyla eşit olarak bildirilmiş.<sup>45</sup> Bu veriler ışığında osteoporozun önlenmesinin multidisipliner olarak yapılmasının gerektiğ i ve özellikle osteoporotik kırıklarla karşılaşan ortopedistlerin bu hastalıkla daha fazla ilgilenmesi gerekmektedir. Bunun en önemli nedeni ise osteoporotik kırık olması sonrası tedavi edilmediğ i durumda tekrar kırık olma riskinin 1,5-9,5 kat artması.<sup>17</sup>

Osteoporozda diğ er bir önemli nokta ise en sık gör÷len kırıklarının vertebra kırıkları olmasına rağmen klinik olarak yeteri düzeyde tespit edilememesidir. Benzer sonuçlar bu çalışmada da mevcut. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu kırıkların 250.000'i kalça, 250.000'i el bileğ i ve 500.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı ise yaşamlarına öz÷rlü olarak devam etmek zorunda kalmaktadır. Vertebra kırıklarının sıklığ ının yaşın ilerlemesi ile devamlı artmaktadır.

Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında 50 yaş üzerindeki kadınlarda vertebra kırıkları 3 kat daha fazladır. 50 yaştan önce bu kırıklar çok seyrekdir. İsrail’de 48-84 yaş arasındaki kişilerde vertebra kompresyon kırıklarının prevalansı kadınlarda erkeklerden 7 misli daha fazla olduğu saptanmıştır. Vertebra kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha erken görülmektedir

Fiziksel travmalar kalça ve distal radius kırıklarının oluşumu için önemli iken, vertebra kırıklarında belirgin bir rol oynamazlar. Bu tip kırıklarda daha çok ani postür değişiklikleri gibi durumlarda oluşma söz konusudur.<sup>31,32</sup>

Vertebra kırıkları taramak için arayışlara girilmiştir. Yapılan bir çalışmada anket soruları ile radyografik vertebral kırığı olan kadınların tesbit edilebilme olanağı araştırılmış. PVFI (Prevalent Vertebral Fracture Index) denen, hastanın kendi ifadesine dayanan bir indeks kullanılmış. Sonuçta yüksek puan alanlarda vertebra kırığı riskinin yüksek olduğu tesbit edilmiş ve ayrıca bu çalışma ile radyolojik vertebra kırığı olan hastaların çoğuna klinik tanı konamadığıda anlaşılmış.<sup>33</sup>

Vertebra kırığı hastalarının çok azı hastane bakımı gerektirir. Bu nedenle maliyet hesaplamaları kalça kırıklarındaki kadar yüksek değildir. Tüm osteoporoz ile ilgili hastane yatışlarının ancak onda biri vertebra kırıkları ile ilgilidir.<sup>29,34</sup>

Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar rezorpsiyonu azaltarak, pozitif kemik dengesi oluşturmaktadır. Bu rezorpsiyon hızının azalmasıyla birlikte trabeküller perforasyondan korunulmakta ve kemik kalitesinin devamlılığı sağlanmakta yada düzeltilmekte olup, böyleceileride meydana gelebilecek kırık riski azalmaktadır.<sup>12,74</sup>

## ÖZET

### Amaç

Osteoporotik kırığı olan ve daha önce osteoporoz tedavisi almamış olan hastalarda osteoporoz tedavisi sonrası takiplerinde KMY'nun başlangıç ve 1. yıl sonuçlarıyla, idrardaki NTx'in başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay değerlerinin korelasyonu değerlendirmek.

Bu sonuçlarla NTx'in osteoporoz tanısında erken bir biyokimyasal belirteç olduğunu ve tedavi takipindeki değerini ortaya koymak amaçlandı

### Materyal ve method

Osteoporotik kırığı olan daha önce osteoporoz tedavisi almamış, 50 yaşından büyük, malabsorbsiyon sendromu ,antienflamatuar barsak hastalığı , kronik karaciğer hastalığı, endokrinolojik hastalıkları (hiperparatroidizm,tirotoksikoz, erkek hipogonadizm) olmayan hastalar çalışmaya alındı.Bu hastalara tedaviye başlamadan önce kemik mineral yoğunluğu ölçümü (DEXA), tam kansayımı, tam biyokimya, osteokalsin, TSH, parathormon ve idrar NTx düzeylerine bakıldı.Hastalara uygun osteoporoz tedavisi verildi. Hastalar 3.,6.,12. aylarda kontrole çağrıldı. Her kontrolde hastanın ilaç uyumu kontrol edildi. Her kontrolde idrar NTx düzeyi, 6. ve 12. aylarda tam sayımına ve tam biyokimya değerleri ve 12.ayda kemik mineral yoğunluğu değerlendirildi.

### Bulgular

Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 26'sı kadın, 6'sı erkekti, yaş ortalaması 71 (53-93), 2 hasta öldü, 12 hastanın 1 yıllık takipleri, 19 hastanın 6.ay takipleri tamamlandı

➤ Çalışmada takip edilen hastalar

- 16 hastada femur boyun kırığı
- 9 hastada radius distal uç kırığı
- 2 hastada humerus proksimal uç kırığı
- 1 hastada malleol kırığı
- 2 hastada vertebra kırığı

Bu çalışma kemik yıkımı sonrası idrarda atılan N-Telopeptid tip I kollajen atılımı verilen tedavi sonrası azalma göstermiştir. Başlangıç değeri referans alınarak 3.ayda ,6.ayda ve 12.aydaki Ntx miktarının idrarda azalma oranları % 25,2, %39 ve %43.9 olarak bulunmuş. 1 yıl tedavi sonrası femur boyunundaki kemik mineral yoğunluğu %18,3 oranında artarken bu artış L1-L4 vertebrada ise %16,3 oranında artma izlendi.

## **Sonuç**

Osteoporoz tanısı alan hastaların mutlaka medikal tedavi alması gerekmektedir. Bu çalışmada görüldüğü gibi osteoporoz tedavisi alan hastalarda kemik rezorbsiyon hızı kemik özel yıkım ürünü olan idrar N-Telopeptid tip-I kollajen düzeyi ölçüldüğünde, 1 yıl tedavi sonrasında %43,9 oranında azaldığı tespit edilmiş. Buna ek olarakta 1 yıl tedavi sonrası vertebralarda %16.3 oranında, femur boynunda ise %18.3 oranında kemik mineral yoğunluğu artışı izlenmiş

Özellikle osteoporotik kırıklı hastaları tedavi eden biz ortopedistlerin cerrahi tedavinin yanında osteoporozun medikal tedavisini en iyi şekilde bilmemiz ve hastalarımızı tedavi etmemiz gerekmektedir. Literatürde birçok çalışma gösteriyor ki bir osteoporotik kırığı olan bir hastanın yeniden osteoporotik kırık gelişme oranı diğer osteoporozlu hastalara oranla daha fazla görülmektedir. Diğer önemli bir noktada osteoporotik kırığı tedavi etmenin, kırığı önlemeden daha zor ve pahalı olmasıdır.

## KAYNAKLAR

- 1) Ronald C.Hamdy,MD: Osteoporosis (Patient Management Algorithm): Southern Medical Journal vol 92,No11; 1116-1117, 1999 November
- 2) J.C.Taylor, B.Sterkel, M.Utley, M.Shipley, S.Newman, M.Horton, H.Fitz-Clarence: Opinions and Experiences in General Practice on Osteoprosis Prevention, Diagnosis and Management: Osteoporosis İnternational 12; 844-848, 2001.
- 3) P.D.Delmas, R.Eastell, P.Garnero, M.J.Seibel and J.Stepan: The Use of Biochemical of Bone Turnover in Osteoporosis: Osteoporosis İnternational 6; 2-17, 2000.
- 4) Consensus Development Conference. Diagnosis, Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993;94:646-650
- 5) Atik OŞ, Etiyology of Senile Osteoporosis. Advancement in Orthopaedics and Traumatology, Palm Springs/ California, USA 1984
- 6) Atik OŞ, Etiyology of Senile Osteoporosis. Balkan Contribution of Endocrinology Metabolism, 1:486,1986
- 7) P.D.Ross, B.C.Kress, R.E.Parson, R.D.Wasnich, K.A.Armour, I.A.Mizrahi: Serum Bone Alkaline Phosphatase and Calcaneus Bone Density Predict Fractures:A Prospective Study: Osteoporosis İnternational 11; 76-82, 2000.
- 8) A.V.Lunde, E.Barret-Connor, D.J.Morton: Serum Albumın and Mineral Density in Healty Older Men and Women:The Rancho Bernardo Study: Osteoporosis İnternational 8; 547-551, 1998.

- 9) J.A.Kanis, P.Delmas, P.Burckhardt, C.Cooper and D.Torgerson: Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis: Osteoporosis International 7; 390-406, 1997.
- 10) Pierre D.Delmas,MD:Update on Diagnosis, Evaluation and Treatment of Osteoporosis: The 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Eurogean Calcified Tissue Society Day1-June5,2001 (<http://www.medscape.com>)
- 11) Highlights of the Fourth Annual Conference on Osteoporosis( Amelia Island, Florida, February 22-24,2001): Osteoporosis: Southern Medical Journal vol 94,No6; 561-568, 2001 June.
- 12) Atik OŞ, Osteoporoz (Meteksan, Ankara). 1998.S:29-32
- 13) Atik OŞ, Bor N, Kutkam T, Gogus T, Heparin Secreted marrow mast cell and osteoporosis. Hac Bull Med Surg 1979;12:19-24
- 14) Atik OŞ, Surat A, , Gogus T, Prostaglandin E2 –Like activity senile osteoporosis. Prostaglandins Leukot Med.1983,11105-107
- 15) Atik OŞ, Uslu M, Ekşioğlu F, Etiology Of Senile Osteoporosis Clinical Orthopaedics And Related Research , Number 443 pp25-27
- 16) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention , Diagnosis and Therapy, March 7-29,2000:Highlights of the Conferance:Southern Medical Journal vol.94 No.6; 569-573, 2001 June.
- 17) Brown JP, Josse Rg:2002 Clinical Practise Guidelines for Diagnosis and managment of Osteoporosis Society of Canada . Osteoporosis update 7 (1), 1:19, 2003

- 18) Sarah G.Harris, Josue Padilla, Laura Koumas, Denise Ray, Richard P.Phipps: Prostaglandins as modulators of immunity: TRENDS in immunology vol.23 No.3; 144-150, 2002 March.
- 19) Georgia Winnett, Daphne Van Hagen, Michael Schrey: Prostaglandine J2 metabolites inhibit aromatase activity by redox-sensitive mechanism: potential implications for breast cancer therapy: *Int. J. Cancer* (103) ; 600-605; 2003.
- 20) Oliver Nosjean, Jean A.Boutin: Natural ligands of PPAR $\gamma$ : Are prostaglandine J2 derivatives really playing the part? : *Cellular Signalling* 14; 573-583, 2002.
- 21) John W.Dietrich and Lawrence G.Raisz: Prostaglandin in Calcium and Bone Metabolism: *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 228-237, 1975 September.
- 22) P.D.Delmas, M.Anderson: Launch of The Bone and Joint Decade 2000-2010: *Osteoporosis International* 11; 95-97, 2000.
- 23) Smeredely P., Seller M., Smith A.: Predictors of bone mass in healthy older men in the community: *MJA* 173; 183-186, 2000
- 24) P.L.Selby, M.Davies , J.E.Adams: Do Men and Women Fracture Bones At Similar Bone Densities?: *Osteoporosis International* 11; 153-157, 2000.
- 25) O.Şahap Atik. Zinc and Senile osteoporosis.*J Am Geriatr Soc.*1983;31 790-791
- 26) D.O'Gradaigh, I.Debirman, S.Love, H.K.Richards, J.E.Compston: A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry: *Osteoporosis International* 14; 13-18, 2003.

- 27) T.Chevally, P.Hoffmeyer, J.P.Bonjour, R.Rizzoli: An Osteoporosis Clinical Pathway for the Medical Management of Patients with Low-Trauma Fracture: Osteoporosis International 13; 450-455, 2002.
- 28) J.A.Kanis, A.Oden, O.Johnell, B.Jhonsen, C.de Laet, A.Dawson: The Burden of Osteoporotic Fracture(A Method for Setting Intervention Thresholds): Osteoporosis International 12; 417-427, 2001.
- 29) R.G.Crilly, R.J.Seibaldt, A.B.Hodsman, J.D.Adachi, J.B.Brown, C.H.Goldsmith, D.A.Hanley, W.O.Olszynski, L.G.Ste-Marie,G.F.Stephenson: Predicting Subsequent Bone Density Response to Intermittent Cyclical Therapy With Etidronate from Initial Density Response in Patients with Osteoporosis: Osteoporosis International 11; 607-614, 2000.
- 30) A.G.Juby, C.M.De Geus-Wenceslau: Evaluation of Osteoporosis Treatment in Seniors after Hip Fracture: Osteoporosis International 13; 205-210, 2002.
- 31) Z.Chen, M.Maricic, P.Lund, J.Tesser, O.Gluck: How the New Hologic Hip Normal Reference Values Affect the Densitometric Diagnosis of Osteoporosis: Osteoporosis International 8; 423-427, 1998.
- 32) K.Lippuner, J.von Overback, R.Perrelet, H.Bosshard, Ph.Jaeger: Incidence and Direct Medical Costs of Hospitalizations due to Osteoporotic Fractures in Switzerland: Osteoporosis International 7; 414-425, 1997.
- 33) Scott B.Shawen, MD, Philip J.Belmont,MD, William R.Klemme,MD, L.D.Timmie Yopoleski,PhD, : Osteoporosis and Anterior Femoral Notching in Periprosthetic Supracondylar Femoral Fractures: The Journal of Bone and Joint Surgery vol.85-A No.1; 115-121, 2003 January.

- 34) Douglas E.Garland,MD, Rodney H.Adkins,PHD, Charles A.Stewart,MD, Roy Ashford,MD, and Daniel Vigil ,MD: Regional Osteoporosis in Women Who Have Complete Spinal Cord Injury: The Journal of Bone and Joint Surgery; 1195-1200, 2001
- 35) A.Schmitz, J.H.Risse, J.Textor, D.Zander, H.J.Biersack, O.Schmitt, H.Palmedo: FDG-PET Findings of Vertebral Compression Fractures in Osteoporosis(Preliminary Results): Osteoporosis International 13; 755-761, 2002.
- 36) Vogt T.M., Ross P.D., Palermo L.: Vertebral fracture prevalence among women screened for the fracture intervention trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures: Mayo Clin Proc 75; 888-896, 2000.
- 37) S.H.Gehlbach, R.T.Burge, E.Puleo, J.Klar: Hospital care of osteoporosis-related vertebral fractures: Osteoporosis International 14; 53-60, 2003.
- 38) E.Kanterawicz, A.Yanez, A.Perez-Pons, I.Codony, L.Del Rio, A.Diez-Perez: Association Between Colles Fracture and Low Bone Mass (Age-Based Differences in Postmenopausal Women): Osteoporosis International 13; 824-828, 2002.
- 39) S.A.Earnshaw, S.A.Cawte, A.Worley, D.J.Hosking: Colles Fracture of the Wrist as an indicator of Underlying Osteoporosis in Postmenopausal Women(A Prospective Study of Bone Mineral Density and Bone Turnover Rate): Osteoporosis International 8; 53-60, 1998.
- 40) D.J.M.van der Voort, P.P.Geusens, G.J.Dinant: Risk Factors for Osteoporosis Related to their Outcome-Fractures: Osteoporosis International 12; 630-638, 2001.

- 41) Eric C. Mirsky, MD, and Thomas A. Einhorn, MD: Bone Densitometry in Orthopaedic Practice: The Journal of Bone and Joint Surgery 80; 1687-1698, 1998.
- 42) D. O'Gradaigh, I. DeBirman, S. Love, H.K. Richards, J.E. Compston: A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry: Osteoporosis International 14; 13-18, 2003.
- 43) J.A. Kanis, C.C. Gluer: An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry: Osteoporosis International 11; 192-202, 2000.
- 44) A. Pressman, B. Forsyth, B. Ettinger, A.N.A. Tosteson: Initiation of Osteoporosis Treatment after Bone Mineral Density Testing: Osteoporosis International 12; 337-342, 2001.
- 45) Kanis JA. Diagnosis of Osteoporosis and Assessment of fracture risk . Lancet 2002;1929-1936
- 46) D.J.M. van der Voort, S. Brandon, G.J. D. nant, J.W.J. van Wersch: Screening for Osteoporosis Using Easily Obtainable Biometrical Data: Diagnostic Accuracy of Measured , Self-Reported and Recalled BMI, and Related Costs of Bone Mineral Density Measurements: Osteoporosis International 11; 233-239, 2000.
- 47) G. Phillipov, P.J. Phillips: Skeletal Site Bone Mineral Density Heterogeneity in Women and Men: Osteoporosis International 12; 362-365, 2001.
- 48) J.N. Fordham, D.J. Chinn, N. Kumar: Identification of Women with Reduced Bone Density at the Lumbar Spine and Femoral Neck using BMD at the Os Calcis: Osteoporosis International 11; 797-802, 2000.

- 49)** Ronald C.Hamdy,MD: Osteoporosis (Patient Management Algorithm): Southern Medical Journal vol 92,No11; 1116-1117, 1999 November.
- 50)** Mark A.Slagle,PHD: Osteoporosis (Medication Update): Southern Medical Journal; 574-578, 2001 June.
- 51)** Mark S.Nanes,MD,PhD: Osteoporosis (Calcitonin, Vitamin D and Calcium): Southern Medical Journal vol 92,No11; 1128-1131, 1999 November.
- 52)** Ego Seman,MD: Treatment of Osteoporosis: The 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Eurogean Calcified Tissue Society Day1-June5,2001 (<http://www.medscape.com>)
- 53)** H.J.Hausemann and R.Rizzoli: A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis: Osteoporosis International 14;2-12, 2003.
- 54)** J.P.Bonjour, P.Ammann, R.Rizzoli: Importance of Preclinical Studies in the Development of Drugs for Treatment of Osteoporosis(A Review Related to the 1998 WHO Guidelines): Osteoporosis International 9; 379-393, 1999.
- 55)** Ronald C.Hamdy,MD: Osteoporosis (Alendronate): Southern Medical Journal vol 92,No11; 1118-1119, 1999 November.
- 56)** (Faz III Osteoporosis Tedavisi çalışma grubu adına) Richard P.Tonino, Pierre J.Meunier, Ronald Emkey, Jose A.Rodriguez-Portales, Charles-Joel Menkes, Richard D.Wasnich: Alendronatın İskeletteki Yararları (Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda 7 yıllık tedavi): The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism vol 85,No9; 3109-3115, 2000.

- 57) Pierre J.Meunier,MD, Monique Arlot,MD, Pascale Chavassieux,MD, A.John Yates,MD: The effects of alendronate on bone turnover and bone quality: IJCP Supplement; 14-17, 1999 April.
- 58) Calhoun NR, Smith JC Uptake Zn in fractured. Lancet1968;292:682
- 59) Dennis M.Black, Desmond E.Thompson, Douglas C.Bauer, Kris Ensrud, Thomas Musliner, Marc C.Hochberg, Michael C.Nevitt, Shalaja Suryawanshi and Steven R.Cummings: FRacture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis:The Fracture Intervention Trial: J Clin Endocrinol Metab 85(11); 41184124,2000 November.
- 60) H.A.P.Pols, D.Felsenberg, D.A.Hanley, J.Stepan, M.Munoz-Torres, T.J.Wilkin, G.Qin-sheng, M.Galich, K.Vandormael, A.J.Yates and B.Steych: Kemik Kütlesi Postmenapozal Kadınlarda Alendronatın Kemik Yoğunluğu ve Kırık Riskine Etkileriyle İlgili Çok-Uluslu, Plasebo Kontrollü, Randomize Çalışma: FOSIT Çalışmasının sonuçları: Osteoporosis International 9; 461-468, 1999.
- 61) Joseph M. Lane, M.D, Edward H. Riley M.D, Philip Z: Osteoporosis Diagnosis and Treatment JBJS Vol ;78 April 1996
- 62) Dennis M.Black, Stevan R.Cummings, David B.Karpf, Jane A.Cauley, Desmond E.Thompson, Michael C.Nevitt, Douglas C.Bauer, Harry K.Genant, William L.Haskell, Robert Marcus, Susan M.Ott, James C.Torner: Vertebral kırıkları bulunan kadınlarda alendronatın kırık riski üzerindeki etkisine ilişkin bir çalışma(randomize Trial): The Lancet vol.348 No.9041; 1535-1541 , 1996.

- 63)** H.Castel, D.Y.Bonneh, M.Sherf, Y.Liel: Awareness of Osteoporosis and Compliance with Management Guidelines in Patients with Newly Diagnosed Low-Impact Fractures: *Osteoporosis International* 12; 559-564, 2001.
- 64)** Robert W.Downs,Jr, Norman H.Bell, Mark P.Ettinger, Brian E.Smith, Glenn J.Gormley and Mary E.Melton: Comparison of Alendronate and Intranasal Calcitonin for Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* vol 85,No5; 1783-1788, 2000.
- 65)** Delmas P. D. The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Management of Post-Menopausal Osteoporosis.*Osteoporosis International. Suppl.6:2-17.2000.*
- 66)** Costa L., Demers L. M., Gouveia-Oliveira A. et al. Prospective Evaluation of the Peptide-bound Collagen Type I Cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in Predicting Bone Metastases Status. *J Clin. Oncol.* 20, 850-856, 2002.
- 67)** Atik OŞ, Osteoporoz ( meteksan Ankara) 29-32 1998
- 68)** Mark S: Nanes , PhD,Atlanta, GA. Calcitonin, Vitamin D and Calcium.*South Medical Journal* Vol.92 Nov. 1999
- 69)** Delmas P. D. Markers of Bone Turnover for Monitoring Treatment of Osteoporosis with Antiresorptive Drugs.*Osteoporos Int. Suppl 6:66-76, 2000.*
- 70)** LA-OR Chailurkit , Wallaya Jongjaroepreset, Sasithorn Rungbunnapun. Effect of Alendronate On Bone Mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Mineral metab* 21:421-427 2003
- 71)** World Health Organization Scientific Group. Burden of Musculoskeletal Conditions at start of Millennium. Technical report series no 919. geneva WHO 2003

- 72) Compston JE, Papapoulos SE, Report on osteoporosis in the European Community: Current status and recommendations of future. Working party European Union Member states. Osteoporosis Int. 1998:531-534
- 73) Gulberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections of hip fracture. Osteoporosis Int. 1997:7:407-413
- 74) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000. Highlights of Conference. Southern Medical Journal Vol.94 No.6;569-573, 2001 June

