

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MENOPOZUN VE TİBOLON KULLANIMININ KEMİK DÖNGÜSÜ
BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özge TOPCU

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Neslihan BUKAN

ANKARA
Eylül 2007

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim süresi içerisinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç.Dr. Neslihan Bukan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Benim her zaman yanımda olan, sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, beni bu yaşa kadar getiren onların çocukları olmaktan dolayı gurur duyduğum, çok sevdiğim anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, her zaman beni destekleyen sevgisini ve yardımını esirgemeyen, çok sevdiğim canım ablama da katkı ve emeğinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitim süresi içerisinde desteğini esirgemeyen, bilgisinden yararlandığım sevgili eşime sabrı ve emeğinden dolayı çok teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümünde, tez çalışmama ait deneyler sırasında, yardımcı olan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	ii
Şekiller, Tablolar, Grafikler, Resimler	iv
Semboller, Kısaltmalar.....	v

1. GİRİŞ.....1

2. GENEL BİLGİLER3

2.1. Kemik Doku	3
2.1.1. Kemik Dokunun Fonksiyonları	4
2.1.2. Kemiğin Doğal Gelişimi.....	4
2.1.3. Kemik Dokusunun Hücreleri	5
2.1.4. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi.....	8
2.1.5. Kemik Formasyonu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler.....	10
2.1.6. Kemik Remodülasyonunun Hormonal Düzenlenmesi	11
2.2. Menopoz.....	11
2.2.1. Menopoz Semptomları.....	13
2.2.2. Postmenopozal Dönem	15
2.3. Kemik Metabolizmasının Klinik Sonuçları	15
2.4. Osteoporoz	17
2.4.1. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri	18
2.4.2. Postmenopozal Kemik Kaybının Başlıca Nedenleri.....	20
2.4.3. Osteoporozda Risk Faktörleri	20
2.4.4. Osteoporozun Sınıflandırılması	21
2.4.4.1. Primer Osteoporoz.....	23
2.4.4.2. Sekonder Osteoporoz.....	25
2.5. Postmenopozal Hormon Tedavisi	25
2.5.1. Hormon Replasman Tedavi Şekilleri.....	27
2.5.2. Hormon Tedavisi'nin Avantajları	28
2.5.3. Hormon Tedavisi Kullanımının Kontrendikasyonları	28
2.5.4. Hormon Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar	29
2.5.5. Postmenopozal Hormon Tedavisinde Diğer Yöntemler	29
2.6. Tibolon.....	30
2.7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri.....	35
2.7.1. Biyokimyasal Belirteçlerin Sınıflandırılması	36
2.7.2. Kemik Yapım Belirteçleri.....	37
2.7.2.1. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz	37
2.7.2.2. Osteokalsin (kemik GLA proteini)	38
2.7.2.3. Prokollajen Tip 1 Ekstansiyon Peptidleri.....	39
2.7.2.4. Siyaloprotein	40
2.7.3. Kemik Yıkım Belirteçleri.....	40
2.7.3.1. Tartarata Dirençli Asit Fosfataz.....	40
2.7.3.2. Açlık İdrar Kalsiyum ve İdrar Hidroksiprolin (OHP) Düzeyleri	41
2.7.3.3. İdrarda Hidroksilizin Düzeyi	41
2.7.3.4. Tip 1 Kollajen' in çapraz bağ telopeptidleri.....	42

2.7.3.5. İdrar Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD) Düzeyleri.....	43
2.8. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	44
2.8.1. Metabolik Kemik Hastalıklarının Tanısında Laboratuar Testleri.....	45
2.8.1.1. D Vitamini	46
2.8.1.2. İdrarda Kalsiyum Düzeyi	47
2.8.1.3. Serum Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri.....	47
2.8.1.4. Serum Parathormon Düzeyi.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Kullanılan Gereçler.....	49
3.1.1. Hasta Grupları.....	49
3.1.2. Kullanılan Aletler	50
3.1.3. Kullanılan Kimyasallar.....	50
3.2. Uygulanan yöntemler	50
3.2.1. Metotların Uygulanması	50
3.2.1.1. İdrar Kreatinin Ölçülmesi.....	50
3.2.1.2. D Vitamini Ölçülmesi.....	51
3.2.1.3. Piridinyum-Crosslinks Ölçülmesi.....	52
3.2.1.4. Fosfor Ölçülmesi.....	54
3.2.1.5. Kalsiyum Ölçülmesi	55
3.2.1.6. Alkalen Fosfataz Ölçülmesi.....	55
3.3. İstatistik Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	67
7. ÖZET	69
8. SUMMARY	70
9. KAYNAKLAR.....	71
10. ÖZGEÇMİŞ.....	91

Şekil Listesi

Şekil 1. Klimakterik semptomların ortaya çıkış zamanları.....	14
Şekil 2. Tibolon Metabolitleri.....	31
Şekil 3. Piridinolin ve deokspiridinolin.....	43
Şekil 4. Vitamin D3 kalibratör kromatogramı.....	51
Şekil 5. Hastaya ait vitamin D3 kromatogramı.....	52
Şekil 6. Crosslinks kalibratör kromatogramı.....	54
Şekil 7. Hastanın crosslinks kromatogramı.....	54

Tablo Listesi

Tablo 1. Kemiğin Yapısı.....	5
Tablo 2. Osteoporoz Sınıflandırılması.....	21
Tablo 3. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflaması.....	22
Tablo 4. Tip 1 (Postmenopozal) ve tip 2 (Senil) osteoporozun karşılaştırılması.....	24
Tablo 5. Biyokimyasal Belirteçlerin Sınıflandırılması.....	36
Tablo 6. Gönüllülere ait bazı demografik özellikler.....	49
Tablo 7. Hasta ile kontrol grubunun vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, piridinolin, deokspiridinolin ortalama değerleri ve istatistikleri.....	56
Tablo 8. 0. ay, 3. ay ve 6. ay vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerleri.....	59
Tablo 9. 0. ay, 3. ay ve 6. ay vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin istatistikleri.....	59

Grafik Listesi

Grafik 1. Vitamin D3 düzeyleri.....	56
Grafik 2. Fosfor düzeyleri.....	57
Grafik 3. Kalsiyum düzeyleri.....	57
Grafik 4. Alkalin fosfataz düzeyleri.....	57
Grafik 5. Piridinolin düzeyleri.....	58
Grafik 6. Deokspiridinolin düzeyleri.....	58
Grafik 7. Postmenopozal osteoporoz HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullanan hastalar arasında vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin düzeylerinin zamana bağlı değişimleri.....	60

Resim Listesi

Resim 1. Normal kemik ve osteoporotik kemik.....	17
Resim 2. Tibolon.....	30

SEMBOLLER, KISALTMALAR

1,25(OH)₂D₃: 1,25 dihidroksi kolekalsiferol
25(OH)D: 25 hidroksi kolekalsiferol
ALP: Alkalen Fosfataz
ATP: Adenozin Trifosfat
ATPaz: Adenozin Trifosfataz
BMD: Kemik Mineral Dansitesi
BMI: Vücut Kitle İndeksi
BSP: Kemik Siyaloprotein
Ca: Kalsiyum
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CTX: C Spesifik Telopektid Çapraz Bağları
DPD: Deoksipiridinolin
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
FT₃: Serbest Triiyodotironin
FT₄: Serbest Tetraiyodotironin
GGHYL: Glukozilgalaktozil Hidroksilizin
GH: Büyüme Hormonu
GHYL: Galaktozil Hidroksilizin
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HRT: Hormon Replasman Tedavisi
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL 1: İnterlökin 1
İJO: Jüvenil Tip Osteoporoz
K: Potasyum
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS: Kardiyovasküler Sistem
LH: Lütein Yapıcı Hormon
Na: Sodyum
NTX: N Terminal Telopektid Çapraz Bağları
OC: Osteokalsin
OHP: Hidroksiprolin
OP: Osteoporoz
P: Fosfor
PGE₂: Prostaglandin E₂
PICP: Prokollajen Tip 1 karboksi terminal peptid
PINP: Prokollajen Tip 1 amino terminal peptid
PTH: Paratiroid Hormon
PYD: Piridinolin
SD: Standart Sapma
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF: Tümör Nekrotizan Faktör
TRAP: Tartarata Dirençli Asit Fosfataz
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

AST: Aspartat Aminotransferaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

1. GİRİŞ

Menopoz, klimakteryum içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konulabilen en son adet kanamasının özel ismidir. Klimakteryum ise kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir³⁰.

Postmenopozal dönem, menopoz sonrası relatif ovaryan sessizlik dönemidir. Bu uzun dönem sırasında kadın, östrojen yetersizliğine bağlı olaylara karşı korunmasızdır. Bu nedenle hormon tedavisi postmenopozal kadınların sağlık bakımından en önemli konularından biridir^{30,42,43}. Postmenopozal dönemde, ilk yıllarda kemik kaybı çok hızlı olup daha sonra yavaşlar. Bu dönemde tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar çok kemik kitlesi korunmaktadır^{32,44-46}.

Kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporoz ortaya çıkar^{49,50,51}. Osteoporoz tedavisinin amacı, hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini artırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak, komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmektir³⁸.

Menopozun getirdiği rahatsız edici birçok semptomu hormon tedavisi gidermekte, osteoporozu önlemekte bu nedenle de günümüzde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Günümüzde beklenen yaşam süresinin artması ile bu dönemdeki kadınların yaşam kalitelerini yükseltmek amacıyla tibolon, postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılabilir. Tibolon, postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılabilmektedir.

Tibolon, doku spesifik östrojenik, progestojenik ve androjenik özellik gösteren⁹⁴⁻⁹⁷ sentetik C-19 steroidi olan⁹⁵ hormon replasman tedavisinde kullanılan bir ajandır. Tibolon klimakterik semptomlar, kemik, vajina, beyin ve kardiyovasküler sistemin vasküler sahası bakımından östrojenik, endometriyum açısından progestojenik, meme ve kardiyovasküler sistemin venöz kısmı açısından androjenik, olgunun mood ve libidosu bakımından hafif androjeniktir⁹².

Günümüzde hormon replasman tedavisi amacıyla birçok tedavi alternatifi mevcuttur. Biz çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan kadınlarda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkisini araştırdık. Premenopozal sağlıklı kadınlarla, postmenopozal osteoporoz tanısı almış ancak hormon replasman tedavisi

başlanmamış kadınlarnn vitamin D, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin değerlerini karşılaştırdık. Ayrıca postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş ve tibolon tedavisine başlanan hastaların 0. ay, 3. ay ve 6. aydaki vitamin D, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin değerlerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Doku

Kemik doku, vücuttaki en sert dokulardan birisidir¹. Canlı organizmanın iskelet sistemini oluşturur ve üç boyutlu görünümünü sağlar. Organizmaya biçim verir, organizmanın yükünü taşır. Ara madde (matriks) çoğunlukta, hücreler azınlıkta olmakla beraber, yumuşak doku ve organların yapısına girerek onlara sertlik ve dayanıklılık kazandırmasıyla destek ve koruyucu olarak işlev yapar. Kasların hareketini kolaylaştırır. İskelet kaslarının hareket fonksiyonlarını yerine getirmesinde temel teşkil eder. Merkezi sinir sistemi, akciğer, kalp ve kemik iliğini dış etkenlere karşı korur. Kan kalsiyum ve diğer inorganik iyonların seviyelerinin düzenlenmesini hormonal mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirir. Organizmanın kalsiyum ve fosfor depolarıdır.

Erişkinde kortikal (kompakt) ve trabeküler (sünger) kemik olmak üzere iki türlü kemik dokusu vardır. Uzun kemiklerde kortikal kemiğin iki yüzeyi vardır. Kortikal kemiğin dış yüzeyini çevreleyen tabakaya periosteum, iç yüzünü çevreleyen tabakaya endosteum adı verilir. Endosteumun altında, trabeküler kemik ve kemik iliğinin bulunduğu süngerimsi kemik tabakası vardır. Tüm kemik kitlesinin %80'ini kortikal kemik oluşturmasına rağmen, mineral metabolizması bakımından aktif olan kısım trabeküler kemiktir. Çünkü süngerimsi kemiğin yüzeyi, kortikal kemikten 10 kat daha geniştir. Süngerimsi kemik içindeki trabeküler, horizontal ve vertikal düzlemde birbiriyle bağlanmışlardır. Vertikal trabeküler, horizontal trabekülerle desteklendiğinde, 4 kat daha fazla yük taşıyabilir. Kortikal kemiğin dayanıklılığı ve esnekliği, trabeküler kemik ağının bütünlüğüne ve ara bağlantılarının sağlamlılığına dayanır².

Kortikal kemik dış destek yapısı olarak, trabeküler kemik ise iç destek yapısı olarak görev yapar. Kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur, süngersi yapıli trabeküler kemik ise kalça, omurga ve femurda yer alır³.

Vücuttaki kütleli yüzdesi daha düşük olmasına rağmen, trabeküler kemiğin yüzey alanı kortikal kemikten çok daha fazladır ve metabolik olarak daha aktiftir. Bu yüzden, osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteyi dengeleyemediği durumlarda trabeküler kemik, kütleli ve yapısal açıdan kortikal kemiğe nazaran daha ciddi şekilde etkilenir. Menopozdan hemen sonra, kemik kaybının hız kazandığı dönemde trabeküler kemik kaybı üçe katlanırken, kortikal kemik kaybı daha yavaş ilerler. Bu nedenle, osteoporoz'a bağlı kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu bölgelerde (örn. omurga ve el bileği) meydana gelir ve kemik mineral dansitesi (BMD) ölçümleri bu kritik anatomik bölgeler üzerinde odaklanır⁴.

2.1.1. Kemik Dokunun Fonksiyonları

1. Mekanik fonksiyon: İskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri ve bu kasların kontraksiyonu ile oluşan kuvvetlerin vücut hareketlerine yönlendirilmesini sağlar.

2. Koruyucu fonksiyon: Kranyum ve toraks boşluğundaki iç organları ve diğer yumuşak dokuları korur ve kemik iliğini barındırarak kan elemanlarının oluşumuna uygun ortam hazırlar.

3. Metabolik fonksiyon: Kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların depolanmasını ve bu iyonların vücut sıvılarındaki homeostazının sağlanmasını gerçekleştirir^{1,2,5,6}.

2.1.2. Kemiğin Doğal Gelişimi

Kemiğin doğal gelişimi 4 fazda incelenir:

I. Faz:

Embriyonik dönemde başlayan ve doğuma kadar olan dönemi kapsar. Bu dönemde annenin kalsiyum düzeyi önemlidir.

II. Faz:

Doğumdan adölesan dönemde epifizlerin kapanmasına kadar olan dönemdir. Emziren annenin kalsiyum düzeyi, çocuğun kalsiyum, D vitamini, proteinden zengin diyetle beslenmesi ve çocuğun fiziksel aktivitesi bu dönemde kemiğin yapımını oluşturan etkenlerdir.

III. Faz:

Kemik kütlelerinin yapısının tamamlandığı gençlik ve erişkinlik dönemidir. Kalsiyum ve D vitamininden zengin beslenme, fiziksel aktivite bu dönemde de önem taşır. Bu dönem, osteoporozun önlenmesinde çok önemli olan maksimum kemik kütlelerinin oluştuğu dönemdir.

IV. Faz:

Kemik yıkımının hızlandığı, yapımının yavaşladığı bu faz kadınlarda pre ve post menopoz dönemidir. Osteoporoz ve kırık için risk gruplarının saptanarak kalsiyum ve D vitamini bakımından zengin, protein ve yağdan fakir, düşük kalorili beslenme ve önleyici medikal tedaviler ile fiziksel aktivitenin tavsiye edildiği dönemdir⁷.

Tablo 1. Kemiğin Yapısı

KEMİK DOKU		
ORGANİK (%30)		NONORGANİK (%70)
HÜCRELER (%2) Osteoprogenitör hücre Osteoblastlar Osteositler Osteoklastlar	MATRİKS (%98) <u>Tip I kollajen (%95)</u> <u>Kollajen dışı proteinler</u> Osteokalsin Osteonektin Kemik proteoglikan Kemik morfojen proteini Kemik proteolipidi Kemik fosfoproteini	MİNERALLER <u>Hidroksiapatitler</u> Kalsiyum fosfat (%95) <u>Az miktarda</u> Magnezyum Sodyum Potasyum Florür Klorür

Kemik, organik ve nonorganik bileşimlerden oluşur (Tablo 1)⁶.

2.1.3. Kemik Dokusunun Hücreleri

Kemik dokunun esas hücreleri olan osteoblast ve osteoklastlar mineralize olmuş kemik matriksteki lakünaların içinde bulunurlar. Diğer hücreler ise osteositler, makrofajlar, kemik dokunun öncül hücreleri ve hematopoetik serinin esas hücreleridir⁸.

Osteoprogenitör hücre

Kemiğin ana hücrelerindendir. Mezenşim hücrelerinden farklılaşır. Fibroblastlara benzerler. Sürekli mitozla bölünerek bir kısmı aynen kalır. Geriye kalanlar osteoblastları oluştururlar. Havers ve Volkmann kanallarından geçen damarların bağ dokusu içinde bulunurlar. Kemik yapımı ve gelişimi sırasında aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblast hücrelerine dönüşürler.

Osteoblastlar

Kemik yapısının organik bölümünü sentezleyen, inorganik kısmının oluşumuna aracılık eden ve yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Bunlar, kemik yüzeyinde, adeta basit bir epitel örtüsü meydana getirerek yan yana tek sıralı diziler yaparlar. Kemiğin inaktif yüzeyleri (endosteal yüz), gevşek düzenlenmiş bir grup örtü hücresi ile kaplanmıştır. Bu hücreler, dinlenme halindeki ya da inaktif osteoblastlar

olarak tanımlanmalarına karşın, uyarılmaları halinde kemik çatıyı oluşturabilirler. Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklıdır. Bunlar, kırık iyileşmesi sırasında, osteojenik potansiyel taşıyan bağ dokusu hücrelerinden (periosteumun kambiyum tabakasındaki fibroblastlar) de farklılaşmış olabilirler⁹.

Osteoblastlar, matriks sentezi süresince protein sentezleyen hücrelere özgü ince yapı özellikleri gösterirler. Matriks bileşenlerinin salgılanması hücrenin olgun kemik ile temas eden yüzeyinde gerçekleşir. Salgılanan bu ön matriks henüz kalsifiye olmamıştır ve osteoid olarak adlandırılır. Osteoid daha sonra, henüz çok iyi bilinmeyen bir mekanizmayla kalsifiye olur. Osteoblastlar, hormon ve sitokinlere bağlı fenotipik değişikliklere gelişimlerinin farklı aşamalarında farklı seçicilik ve duyarlılık gösterirler².

Osteositler

Kendilerini, kendi sentezledikleri kemik matriks içine hapsedilmiş olan osteoblastlardır^{5,10}. Osteoblastlar, komşuluklarındaki diğer osteoblastlarla sitoplazma uzantıları aracılığıyla ilişkiindedirler. Osteoblastın çevresi yeni sentezlediği kemik çatı ile tümüyle çevrildiğinde bu hücre lakünasının içindeki daimi yerini alır ve artık osteosit olarak adlandırılır. Olgun kemik hücreleri olarak tanımlanan ve lakünalarında tek olarak bulunan osteositler çoğalmazlar¹¹. Her bir osteosit, kemik lamellar yapısı arasına yerleşmiş olan laküna adı verilen boşluklarda yer alır. Ultrastrüktürel yapı itibarıyla osteositler erken dönemde (matriks sentezlendikten sonraki ilk dönemlerde) kendisini oluşturan osteositlerin tüm özelliklerini sergilerler. Osteositlerin mikrofilaman yapıda uzantıları mevcuttur ve bu mikrofilamanlar, kemik matriksinin oluşumu esnasında henüz kalsifikasyon oluşmadan önce organize olmaktadır. Kalsifikasyon sonucunda organize olan bu yapılar, ince kanalcıklardan oluşan bir ağ oluşturmaktadır. Osteositlerin bu mikrofilamanları arasında da gap junction vardır. Gap junction yapısı konneksin-43 adlı bir proteinden ibarettir ve osteositlerin arasında ilişki kurulmasını sağlar^{5,10}. Ayrıca bu mikrofilaman uzantıları, osteositlerin periosteumu döşeyen hücreler ile ilişki kurmasını da sağlamaktadır. Laküner ve kanaliküler sistemin yüzey alanı her 1 litre kalsifiye kemik matriks hacmi için en az 250 m²'dir. Bu geniş alan sayesinde, kemik metabolizması ile bu metabolizmanın homeostazisi için gerekli olaylar hızlı ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir¹¹.

Osteositlerin osteoblastlara özgü organeller olan endoplazmik retikulum ve golgi bileşimi içerikleri daha az, çekirdek kromatinleri ise osteoblastlarınkine göre daha yoğundur. Bunlar, kemik matriksinin devamlılığından sorumlu hücrelerdir ve osteoklastların yürüttüğü matriks yıkımı ile kontrollü hücre ölümüne (apoptozis) giderler¹².

Osteositlerin canlılığı etraftaki kemik matriks yapının devamlılığı için oldukça önemlidir. Osteositlerin, kemiğin kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişikliklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiğini ve bu hücrelerin bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişkenlere karşı geliştireceği adaptif fonksiyonlarda yönetici rol oynadıkları saptanmıştır^{1,10}.

Osteoklastlar

Kemik rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Monosit yolu ile hematopoetik kök hücrelerinden köken alır. Matriks çözücü, kalsiyum ve fosfat serbestleştirici etkileri vardır. Paratiroid hormon ve 1,25 vitamin D3 osteoklastik aktiviteyi stimüle ederken, kalsitonin inhibe eder. Artmış osteoklastik aktivitenin belirleyicisi idrar hidroksiprolin ve pridinolin miktarlarıdır. Her ikisi de kollajen yıkım ürünleridir^{6,8}.

150 µm'den daha büyük çapa ve 50'ye yakın çekirdeğe sahip hücrelerdir. Bu hücreler polarite gösterirler. Çekirdeklerin yerleştiği serbest kenarların yüzeyi düz iken, kemiğe komşu yüz, fırçamsı kenarlarını oluşturur. Kemikle osteoklastın fırçamsı kenarı arasındaki subosteoklastik kompartmanı birbirine bağlayan bu bölge, yapışma bölgesi ya da saydam bölge olarak isimlendirilmektedir. Osteoklastlar, kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörleri içerirler. Osteoklastların ürettiği pek çok çeşit katepsin, TRAP ve diğer eritici enzimler, kollajeni düşük pH'da yıkabilmektedirler¹³.

Kemik yıkımını sağlayan kendilerine özgü niteliğe sahip osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi, kendi başına kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir. Fırçamsı kenara komşu alanda bulunan kemiğin organik ve inorganik bileşenlerini yıkan elemanların aktivasyonu, hücre dışı alanın asitleşmesine bağlıdır. Bu asitleştirme mekanizması bir Na⁺K⁺ATPaz proton pompası ile sağlanmaktadır¹⁴.

Kemik yıkımı, fırçamsı kenarının, kemik yüzeyine bağlanma gücü ile orantılıdır. Yapışma bölgesi karmaşık bir adhezyon sistemi içermektedir. Osteoklastlar üzerinde hem mineralize kollajen hem de adhezyon reseptörlerine bağlanan kemik proteinleri bulunmaktadır. Osteoklastlar, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu belli başlı hücrelerdir. Serum kalsiyumunu in vivo arttırdığı bilinen ajanların hemen hepsi osteoklastların işlevini artırmakta, serum kalsiyumunu azaltan hormon ve ilaçlar ise osteoklastların işlevini baskılamaktadır².

Osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı, metabolik kemik hastalıklarının patogeneğinde özellikle önem taşımaktadır. Osteoporoz'da,

osteoklastlara bağlı kemik yıkımı yalnızca kemik kütlesindeki kayıptan sorumlu olmakla kalmayıp, perforasyonlara yol açarak trabekülerin devamlılığını bozmakta, böylece kemikteki esnekliği azaltmakta ve korteksin porozitesini arttırmaktadır¹⁵.

Osteoklastlar, kemiğin fizyolojik yapılanmasının yanında, kemiğin yeniden yapılanmasında da kritik işleve sahiptirler. Örneğin, osteoklastlar erişkinde uzun kemiklerin tübüler kısımlarının periosteal yüzlerinde nadiren görülürlerken, çocukta uzun kemiklerin uzunlamasına büyümesi sürecinde metafizlerin kapanmasını düzenlerler¹⁵.

Tam olarak gelişip farklılaşmış osteoklastların işlevlerinin düzenlenmesi daha sınırlı olarak gerçekleşmektedir; kalsitonin ve yüksek konsantrasyondaki prostaglandinler muhtemelen cAMP yapımını arttırmak suretiyle, olgun osteoklast işlevini iki aşamalı olarak önce uzun bir süre uyarıp, sonra azaltırlar. Osteoklastlarda, cAMP'yi arttıran diğer ajanlar da aynı etkiyi taklit ederler¹⁶.

Kemik yıkımının son basamağı, yeni osteoklastların toplanmalarıdır. Kemik yıkımındaki artış fizyolojik ya da patolojik koşullarda olsun, kemik yüzeyinde tamamen farklılaşmış osteoklastları uyarmaktan çok, yeni osteoklastların toplanmalarının artması ile seyreder. Oysaki kemik yapımında yeterince öncül hücre varsa, osteoblastlarda hücre replikasyonu olması gerekmemektedir¹⁷⁻¹⁸.

2.1.4. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

Kemik kütlesinin genetik ve çevresel faktörler tarafından nasıl etkilendiğini anlamak için iskeletin yeniden şekillenmesi (remodeling) olayı hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Yeniden şekillenme, büyümenin durması ile başlar. Önce kemik yıkımı ve rezorpsiyonu daha sonra yeni kemik oluşumu meydana gelir¹⁹.

Kemiğin yeniden yapılanması çeşitli evrelerden geçerek gerçekleşir^{20,21}:

√ İskeleti oluşturan kemiklerin tümü aynı anda yeniden yapılanmaz. Belli bir sürede, kemiğin sadece bir kısmı yenilenir. Bu işlemin başlangıcında kemik matriksinin bazı parçaları uzaklaştırılarak yerine yeniden yapılanma üniteleri yerleşir.

√ Kemik yıkımını sağlayacak osteoklast hücrelerini oluşturacak monosit ve makrofojlar, yıkımın yapılacağı yerde toplanır ve bunların birbirleriyle kaynaşmasıyla osteoklast hücreleri oluşur.

✓ Oluşan osteoklastlar, kemiğin mineral matriksini eritir. Organik matriksi enzimlerle hidrolize eder.

✓ Rezorpsiyona uğrayan kemik boşluklarına (howship çukurları) preosteoblast hücreleri birikir ve bunlar osteoblast hücrelerine dönüşür. Bu arada osteoblastlar kemik matriksini oluşturmaya başlar. Yıkılan kemik dokunun yerine yenisi yapılır. Bu olaylar zincirine eşleme denir.

✓ Yeni yapılan kemik kısım, yapıştırıcı bileşiklerle yanındaki yenilenmeyen kemik parçasıyla birleştirilir.

✓ Osteoblastlar, kemik lamellerinin birleşmesiyle meydana gelen osteonları oluşturmak için organik matriksin (osein-osteoid) sentezini tamamlarlar.

✓ Kemik yıkımının başlamasından 25 gün sonra sünger doku, 35 gün sonra da sert kemik dokunun matriksinde mineralizasyon gerçekleşir. Kemik yıkımı ve yapımı farklı yaşlarda, farklı hızlarda gerçekleşerek yaşam boyu devam eder.

Embriyoda ve büyümekte olan bir çocukta kemik oluşumu, yeniden yapılanma denilen süreç esnasında, daha önce kalsifiye olan kırıkdağın kemikleşmesi (enkondral kemikleşme) veya doğrudan doğruya kemikleşme (intramembranöz kemikleşme) ile meydana gelir. Hem çocukta, hem de erişkinde, yeni oluşan kemikte hücrelerin matrikse oranı fazladır ve kollajen lif kümeleri kalın, düzensiz ve ağ gibidir. Erişkinde bulunan daha olgun kemikte ise kollajen lifleri daha düzenli, birbirine paralel, konsantrik plakalar halinde (lamellar kemik) organize olmuştur. Uzun kemiklerde lamellar kemik, damarlar etrafında konsantrik diziliş göstererek Havers sistemini oluşturur. Uzun kemiklerin büyümesi, kırıkdağ hücrelerinin proliferasyonu ve epifiz plaklarında endokondral kemikleşme ile mümkün olur. Kemiğin kalınlığının artması ve genişlemesi ise periost üzerinde yeni kemik yapımı, endosteal yüzeyde kemik rezorpsiyonu ve formasyonun yıkımdan daha fazla olması ile gerçekleşir. Erişkinde epifizler kapandıktan sonra endokondral kemikleşme durur².

Kemiğin yeniden yapılanması 120 günlük sıklulardan oluşur. İlk 20 günde osteoklastik rezorpsiyon, kalan 100 günde ise osteoblastik kemik formasyonu gerçekleşir³. Osteoporoz, kemiğin yeniden yapılanma sıklulalarının sayısının artması ve/veya her yeni yapılanma sıklulunun kemik kaybı ile sonuçlanması ile ortaya çıkar²².

Mikro kırıkların tamirinde ve stres karşısında kemiğin genel yapısının korunmasında yeniden yapılanma denilen dönüşümün kritik bir rolü vardır. Dahası, kemik majör bir kalsiyum deposudur ve patolojik durumlarda kemik kütlesi vücudun intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum

ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılabilir. Hücresel seviyede, kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastlar ile bunların oluşturdukları lakünaları yeni kemik dokusuyla dolduran osteoblastlardan oluşan, yaklaşık bir milyon civarında “temel metabolik birikim” vardır⁴.

Kemiğin yeniden yapılanmasındaki artış zararlıdır. Çünkü tabakalarda yıpranmaya ve trabeküler kemikte trabekula kaybına sebep olmaktadır²³. Ama yeniden oluşan kemikte daha az mineralleşme olmaktadır²⁴. Yeniden yapılanma fokal alanlarda zayıflığa sebep olmaktadır, böylece bu durum için birçok sebep oluşabilmektedir. Bu demek değildir ki, kemik döngüsü yararlı değildir, kemik döngüsü kemiklerin kullandıkları alanlara uyum sağlamasına yardımcı olur²⁵.

2.1.5. Kemik Formasyonu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

Kemik yapım ve yıkımını düzenleyen etmenlerden birinde meydana gelen değişme ve düzensizlikler, daha erken yaşlarda ve daha fazla kemik yıkımına neden olarak osteoporoz riskini artırır. Bu faktörler:

1. Kalsiyum seviyesini düzenleyenler
 - ✓ Paratiroid hormon (PTH)
 - ✓ 1,25(OH)₂D₃
 - ✓ Kalsitonin
2. Sistemik hormonlar
 - ✓ Glukokortikoidler
 - ✓ İnsulin
 - ✓ Büyüme hormonu (GH)
 - ✓ Seks hormonları
 - ✓ Tiroid hormonları
 - ✓ Dolaşımdaki büyüme hormonları (IGF I – II)
3. Lokal faktörler
 - ✓ PG-E₂
 - ✓ Kemik kökenli büyüme faktörü
 - ✓ Sitokinler
 - ✓ Kemik ile ilgili proteinler
 - ✓ Osteokalsin (OC)
 - ✓ Osteonektin
 - ✓ Kemik morfojenik proteinleri
4. İyonlar
 - ✓ Kalsiyum
 - ✓ Fosfat
 - ✓ Flor
 - ✓ Magnezyum

5. Yaş, genetik yapı, cinsiyet ve vücut yapısı (ince, narin yapılı olma)
6. Alınan ilaçlar ve bazı hastalıklar
7. Sigara, alkol, beslenme alışkanlığı ve yaşam biçimi^{8,26,27}.

2.1.6. Kemik Remodülasyonunun Hormonal Düzenlenmesi

Paratiroid hormon, aralıklı olarak verildiğinde olasılıkla lokal IGF-I ve IGF-II oluşturarak kemik oluşumunu uyarır; devamlı olarak verildiğinde ise kemik rezorpsiyonuna neden olur. Kalsitonin, osteoklastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik üzerine direkt etki ile kemikten kalsiyum ve fosforun açığa çıkışını inhibe eder. İdrarla hidrokisprolin atılımını azaltır. Yaşın artması ile kemik dokunun kalsitonine karşı reaksiyon kabiliyeti azalır ve kemiklerde demineralizasyon gelişir. Kan kalsiyum düzeylerini düşüren bir hormondur. PTH ile ters kalsiyum kontrolü var. Kemik hücresinde kemik yıkımını azaltır. Kemikten kana kalsiyum geçişini azaltır. Kandan kemiğe kalsiyum geçişini artırır. Sonuçta kan kalsiyumu düşürülür. Östradiol ve progesteron, osteoblastik aktiviteyi uyarırlar. Büyüme hormonu, kemik metabolizması üzerine anabolik etkiye sahiptir. Kemiğin uzamasını sağlar. Kalsiyum absorpsiyonunu artırır. 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) ve tiroid hormonları, kemik homeostazisi üzerine PTH gibi bifazik etkiye sahiptirler. Prostaglandinlerin özellikle E serisi lokal kemik rezorpsiyonuna neden olur²⁸.

Düzenleyici faktörlerin çoğu primer etkilerini osteoblast serisi hücreler üzerinden gösterirler⁽¹²⁾. Son görüşlere göre paratiroid hormon, 1,25(OH)₂ D₃, interlökin 1 (IL-1), prostaglandin E₂ (PGE₂) diğer kemik yıkımı uyarıcıları, hem cAMP bağımlı hem de bağımlı olmayan mekanizmalarla etki göstermektedirler. cAMP bağımlı olmayan mekanizmalara örnek olarak fosfatidil inozitol yolu aktif olabilmekte ya da doğrudan kalsiyum kanallarının geçirgenliği artabilmektedir. Osteoblastlarda etkinin başlangıç basamağında yukarıdaki mekanizmalardan açıkça söz edilebilirken, osteoklastların uyarılmasındaki yerleri açık değildir. Bazı durumlarda kemik yıkımı, osteoblastlar yerine kemik iliğindeki stroma hücrelerince de başlatılabilir²⁹.

2.2. Menopoz

Menopoz, klimakteryum içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konulabilen en son adet kanamasının özel ismidir. Klimakteryum ise kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Over yetmezliğine bağlı östrojen hormonundaki azalma sonucu

meydana gelen endokrinolojik bir olaydır³⁰. Yaklaşık 40 yaş civarında ovülasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Sırasıyla adet düzensizlikleri, menopoz, sistemik değişimler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma şeklinde seyreder³¹.

Klimakteryum döneminde görülen olayların temelinde reproduktif dokuların yaşa bağlı olarak gerilemeleri yer almaktadır. Overlerde görülen atrofi nedeniyle foliküllerin sayısında azalma ortaya çıkar. Ergenlik döneminde yaklaşık 500.000 kadar folikül atreziye uğrar. İlk ve son ovülasyon arasındaki dönemde yalnızca 500 kadar oosit olgunlaşma olanağı bulabilir. Ancak menopozal dönemde foliküllerin atreziye uğrama hızı giderek artar. Özellikle sigara kullanan kadınlarda dokularda ortaya çıkan beslenme bozukluğu nedeniyle overlerde atrezi gelişiminin daha erken dönemde ortaya çıktığı gözlenmektedir^{30,32,33}.

Menopoz, yumurtlamanın sonlanması, yumurtalıktaki oositlerin tükenmesine bağlıdır ve genellikle 47-53 yaşları arasında gerçekleşir^{32,34-36}. Bu dönemde ortaya çıkan hipoöstrojenizm sıcak basmalarına, uyku bozukluklarına, vajinal atrofi ve kuruluğa, bilişsel ve duygulanımla ilgili bozukluklara yol açabilir. Osteoporoz, demans ve kardiovasküler hastalıklara eğilim yaratabilir³⁴.

Yaşı ne olursa olsun, adet görmekte olan bir kadının herhangi bir nedenle over fonksiyonları durdurulursa, iyatrojenik menopozdan bahsedilir. Bu olay cerrahi menopoz radyasyona bağlı over fonksiyonlarında kalıcı şekilde kayıp veya kanser kemoterapi uygulamalarında meydana gelen dönüşümlü veya geri dönüşümsüz kayıp şeklinde olabilir. Doğal menopozların % 1-4 kadarı 40 yaşın altında ortaya çıkar. Erken menopoz ya da prematür over yetmezliği adı verilen bu durumun etyolojisi hakkında henüz kesin bir sonuca varılmamakla birlikte, genetik olarak X kromozomundaki delesyonlar sorumlu tutulmaktadır^{30,32}.

Erken menopoza yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda ve sigara içenlerde daha sık rastlanır. Over kanlanması bozulduğundan histerektomi geçirmiş kadınlarda da erken menopoza rastlanır^{36,37}. Yağ dokusunun östrojen üretme etkisinden dolayı şişman kadınlarda ise menopoz daha geç oluşur^{30,32,33}.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre menopoz başlıca üç bölüm altında incelenir:

1. Premenopoz: Overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süredir.

2. Perimenopoz: En son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süredir.

3. Postmenopoz: Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir³⁵.

2.2.1. Menopoz Semptomları

Klimakteryumda östrojen yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkış dönemine göre 2 gruba ayrılabilir:

1. Erken Semptom ve Bulgular

A. Vazomotor Değişiklikler: Ateş basması, terleme, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı ve bulantı.

B. Atrofik Değişiklikler: Vajinal kuruluk, dispepsi, üretral sendrom, ciltte kuruluk, saç kuruluğu ve dökülmesi ve tırnaklarda kırılma.

C. Psikolojik Değişiklikler: Anksiyete, irritabilite, depresyon, iştahsızlık, uykusuzluk, mental kapasite ve bellek kaybı, konsantrasyon eksikliği, libido kaybı ve değişken ruh hali³⁸.

2. Geç Semptom ve Bulgular

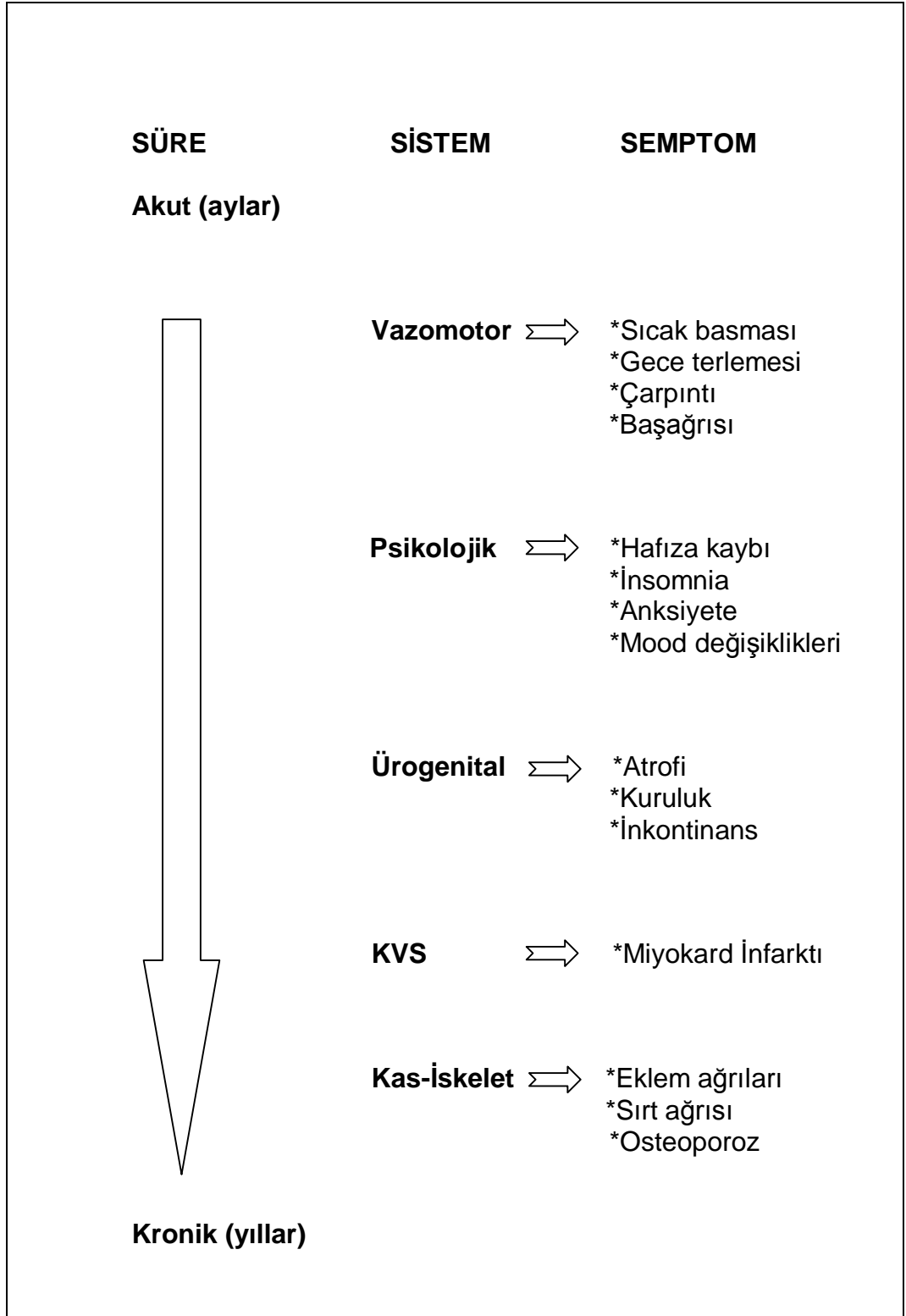
A. Kardiyovasküler Hastalık

B. Osteoporoz³⁸

Menopozda yıllar süresince bazı kadınlarda belirgin semptomlar ortaya çıkarken, bir kısım kadında hafif semptomlar olabilir, hatta hiçbir semptom bulunmayabilir. Erken dönemde over fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte östrojen eksikliği semptomları ortaya çıkar. Kadınların yaklaşık %70-80'inde östrojen yetmezliği semptomları izlenmektedir³⁹.

Menopozla ilişkili psikolojik belirtilerin çoğu adetle tamamen kesilmesi döneminden çok perimenopozal dönemde bildirilmektedir. Bu belirtiler arasında endişe, bitkinlik, ağlama atakları, duygu durum dalgalanmaları ve libido azalması sayılabilir³⁴. Ayrıca, eklem ve kas ağrıları, baş ağrısı, çarpıntı, irritabilite ve uykusuzluk da görülebilir⁴⁰.

Menopoz döneminde işlevselliğin eski düzeye dönmesi amacıyla, azalan hormonların yerine konması biçiminde hormon replasman tedavisi önemli bir iyileştirme yöntemidir⁴¹.



Şekil 1. Klimakterik semptomların ortaya çıkış zamanları³⁸

2.2.2. Postmenopozal Dönem

ABD'de kadın ömrünün yaklaşık %34'ü postmenopozal dönemde geçmektedir. Türkiye'de ortalama yaşam süresi 72,3 ve postmenopozal kadın oranı 1/5'dir³⁵.

Postmenopozal dönem, menopoz sonrası relatif ovaryan sessizlik dönemidir. Kadın yaşam süresi göz önüne alındığında ortalama kadın yaşamının üçte birinden fazlasını oluşturur. Bu uzun dönem sırasında kadın, östrojen yetersizliğine bağlı olaylara karşı korunmasızdır. Östrojen yetersizliğinin yaşam üzerine uzun vadeli etkileri tiroid ve adrenal hastalıklarla aynı olmasına rağmen son zamanlara kadar bu probleme az dikkat ediliyordu. Bu nedenle hormon tedavisi postmenopozal kadınların sağlık bakımından en önemli konularından birisidir. Östrojen yetersizliğine bağlı sağlık problemleri akut olarak çok kronik olma eğilimindedir. Kardiyovasküler hastalıklara östrojen yetersizliğinin etkisi, sıklıkla yaşa bağlı değişikliklerle karışır. Ayrıca ovaryan ve adrenal androjenlerin periferik östrojene dönüşümü ile ovaryan fonksiyon kaybı sonucunda mutlak bir östrojen yetersizliği ortaya çıkmamaktadır. Sonuç olarak bazı kadınlar diğerlerine nazaran östrojen yetersizliğinden daha az etkilenir^{30,42,43}.

Postmenopozal dönemde, ilk 5 yılda kemik kaybı çok hızlı olup daha sonra yavaşlar. Bu dönemde tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar çok kemik kitlesi korunabilir. Mevcut tedavi yaklaşımlarının arasında, osteoporozun en iyi tedavisi, profilaktik tedavidir. Düzenli egzersizler, kalsiyum ve vitamin D bakımından dengeli bir beslenme, osteoporozun önlenmesi açısından önemli faktörlerdir. Östrojenin kemik metabolizmasını stabilize ederek rezorpsiyonu önlediği ve fraktür riskini azalttığı, kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Östrojen ayrıca, osteoporozu ilerletmiş kadınlarda kemik yoğunluğunu stabilize etmek için kullanılmaktadır. Ekstragonadal östrojen yapımı da en çok vücut yağ dokularında gerçekleştiğinden, fazla kilolu postmenopozal kadınlarda yağ dokusundan olan üretim, bireyi osteoporozdan korumaktadır^{32,44-46}.

Günümüzde ortalama yaşam süresinde artış nedeniyle postmenopozal dönem daha da uzamıştır. Yaşam kalitesinin ve standartlarının yükselmesi için postmenopozal hastaların osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıklarından korunması önemlidir³⁶.

2.3. Kemik Metabolizması Bozukluklarının Klinik Sonuçları

- ✓ Osteoporoz
- ✓ Osteomalazi veya raşitizm
- ✓ Osteitis fibroza

- ✓ Paget's hastalığı
- ✓ Herediter hemik hastalıkları
 - Ø Hipofosfatazia
 - Ø Osteogenezis imperfekta
 - Ø Osteopetrozis²⁸

Osteomalazi

Gelişmekte olan çocuklarda raşitizm olarak adlandırılır. Kemikte mineralizasyon yetersizliği ile karakterizedir. Osteomalazi çeşitleri; vitamin D yetmezliği ile ilişkili osteomalazi, vitamin D'ye bağımlı osteomalazi, vitamin D'ye dirençli osteomalazi (hipofosfatemi), fosfat ve kalsiyum yetersizliği ile ilişkili osteomalazi, kronik gastrointestinal hastalık, kronik asidoz, Fanconi sendromu, kronik renal yetmezlik ve antikonvülzan tedavi ile ilişkili osteomalazi olarak tanımlanmıştır. Osteomalazide, serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düşük, parathormon ve alkalen fosfataz düzeyi yüksek, kalsitriol normal veya düşüktür.

Osteitis fibroza

Aşırı parathormon salgılanması sonucu oluşur. Histopatolojik kemik lezyonları ile karakterizedir. Primer hiperparatiroidizm, kronik renal yetmezlik ile ilişkili (renal osteodistrofi) osteitis fibroza tanımlanmıştır. Osteitis fibroza'da serum kalsiyum düzeyi normal veya yüksek, fosfor düzeyi normal veya düşük, parathormon ve alkalen fosfataz yüksek, kalsitriol normal veya yüksektir.

Paget's hastalığı

Kemik oluşumunda bozulmayı izleyen artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. Serum kalsiyum düzeyi normaldir, hareketsizlik sırasında artar. Serum fosfor düzeyi normal veya hafif artmıştır. İdrarda hidroksiprolin artışı belirgin olabilir. Serum alkalen fosfataz'da belirgin artış, hastalığın ağırlığı ve yaygınlığı ile doğrudan ilgilidir.

Hipofosfatazia

Karaciğer, kemik ve böbrek dokularında genel bir alkalen fosfataz aktivitesi düşmesi ile karakterizedir. Perinatal (letal), infantil, çocukluk ve erişkin formları vardır.

Osteogenezis imperfekta

Anormal Tip I kollajen lifleri sentezi ile karakterizedir.

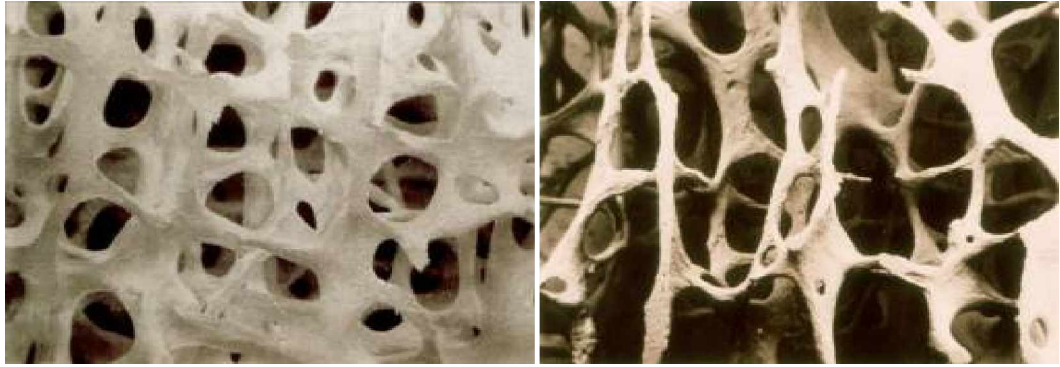
Osteopetrozis

Osteoklastik kemik rezorpsiyonunda yetersizlik ile karakterizedir. Çeşitli tipleri vardır. Serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyi normaldir.

Osteoporoz

Kemik kitlesinde ilerleyici azalma, mineralize kemik miktarında azalma (mineral-kollajen oranı normal) ile karakterizedir. Cushing sendromu, multipl miyeloma, lösemi, Turner sendromu, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı ile ilgili osteoporoz tanımlanmıştır. Serum kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalin fosfataz düzeyleri normal; kalsitriol düzeyi düşüktür.

2.4. Osteoporoz



Resim 1. Normal kemik

Osteoporotik kemik⁴⁷

Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz ile ilgili 4 tanı kriteri kabul etmiştir:

1. Normal kemik yoğunluğu: Kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği genç erişkin ortalama değerlerine göre 1 standart sapmadan (SD) daha az sapma gösterenler.

2. Düşük kemik kitlesi (Osteopeni): Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalama değerlerine göre -1 SD ile -2,5 SD arasında olduğu değerler.

3. Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlerin ortalama değerlerine göre -2,5 SD ve daha düşük olduğu değerler.

4. Yerleşmiş Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğu genç erişkin ortalama değerlerine göre -2,5 SD veya daha fazla düşük olduğu değerler ve beraberinde bir veya daha çok kırığın eşlik etmesi⁴⁸.

Osteoporoz, en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır⁴⁹⁻⁵¹. Normal bir kemik üzerinde fraktür yapmayacak şiddetteki bir travma ile kemiğin fraktüre maruz kalması o kemiğin osteoporotik olduğunu gösterir. Bir kişi kendi cinsine göre kemik kitlesinin %20'sini kaybetmişse osteoporotiktir. Dünyada en fazla görülen kemik hastalığı olan osteoporoz, yaşlılarda kas ve iskelet rahatsızlıklarına yol açması bakımından artrit sonra ikinci sırada yer alır⁵².

2.4.1. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri

1. Kemiğin bileşiminde meydana gelen değişiklikler: Kemiğin mineral bileşiminin homojen olmadığı ve yaşam boyunca sabit kalmadığı mikroradyografi ile gösterilmiştir. Matriks mineralizasyonun azalması, mineralizasyonun heterojen oluşu ve kemikte flor birikimi kemik bileşiminde değişikliklere neden olmaktadır.

2. Trabeküler bütünlüğün bozulması: Normal trabeküler kemik horizontal ve vertikal trabeküllerin oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik kemikte trabeküler plakların yerini ince plaklar alır ve trabeküler yapı bozulur. Yaşlanma ile birlikte horizontal trabeküler, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Erkeklerde trabeküler incelirken, kadınlarda trabeküler tamamen ortadan kalkmaktadır.

3. Kortikal porozitenin artışı: Kemik korteksinde meydana gelen boşlukların prevalansı ve büyüklüğü arttıkça porozite artmaktadır. Bu boşluklar Havers kanalları, osteosit lakünaları ve rezorbe edilen kemik alanlarından meydana gelmektedir.

4. Kemik yorgunluğu: Kompakt kemiğin yaşam boyu sürekli yük altında kalması sonucu elastisite özelliği bozulur ve kemiğin dayanıklılığı azalır. Kemiğin materyal yorgunluğu, yeniden yapılanma sikluslarını hızlandırmakta; önce kemiğin materyal özelliklerini bozmakta, daha sonra da kortikal ve trabeküler mikromimaride bozukluklar meydana getirmektedir.

5. Sement çizgilerinin birikimi: Yeniden yapılanma döngüsünün sonunda, yeni sentezlenen lamellar kemik ile eski zayıf lamellar kemik arasında birleşme (cement) çizgisi görülür. Kemik kırılırken en zayıf nokta olarak bu sement çizgilerini takip eder. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kemik döngüsünün artması, hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgilerinin sıklığını artırır. Sement çizgilerinin fazlalığı, trabeküler kemiğin materyal özelliklerinin kaybolması ile paralellik gösterir⁵³⁻⁵⁵.

Kemik dokunun canlılığını sağlayan, “kemik döngüsü” adı verilen ve birbirini takip eden; formasyon, rezorpsiyon ve mineralizasyon süreçleridir⁵⁶. Bunun sonucunda kemikte yeniden yapılanma oluşur. Osteoporoz yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorpsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar. Kadınlarda menopoz döneminde over fonksiyonlarının durması ve östrojen yapımının kesilmesi, yaşla bağlantılı olarak kemik kaybını hızlandırır ve osteoporozun şiddetini artırır^{57,58}. Over fonksiyonlarının durmasından sonraki ilk yıllarda başlayan kemik rezorpsiyonu ile formasyonu arasındaki dengesizlik, kemik yıkılışında belirli bir artıştan; özellikle postmenopozal kemik kaybından sorumludur^{59,60}. Bunun yanında 40-50’li yaşlarla beraber her iki cinste de kademeli bir kemik kaybının yaşla bağlantılı bir süreç olarak başladığı ve hayatın 8-9. dekadlarına kadar devam ettiği görülür⁶¹⁻⁶³.

Osteoporozda kemik kütlesi veya miktarında azalma olur, ancak kalan dokunun içeriği normaldir. Kemik kırılabilirliğinin en önemli göstergesi kemik mineral yoğunluğu olduğu için, kemik mineral ölçümleri kırık riskini belirlemede en önemli araçtır⁶⁴⁻⁶⁶. Osteoporozda mineral/matriks oranı normaldir.

Dinamik bir metabolizmaya sahip olan kemik dokusu, 25-35 yaşları arasında en yüksek yoğunluğuna ulaşmaktadır. Bunu takip eden yaşlarda, kemik rezorpsiyonu kemik yapımına göre artış gösterdiğinden kemik dokusu giderek yoğunluk kaybeder. İlerleyen yaşlarda ortaya çıkan osteoporoz iki şekilde değerlendirilebilir; postmenopozal osteoporoz, senil (yaşlılık) osteoporoz. Senil osteoporoz yani yaşlılığa bağlı olarak ortaya çıkan kemik yoğunluğu kayıpları hem erkekte, hem de kadında görülen bir fizyolojik süreçtir. Postmenopozal osteoporozda ise tam olarak östrojen eksikliği sonucunda ortaya çıkan kemik kaybı mevcuttur. Oofektomiden sonra ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için %3,9/yıl bunu izleyen yıllarda ise %1/yıl’dır. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı %1-2/yıl’dır. 80 yaşına gelindiğinde iskelet kitlesinin %30-50’si kaybolmuştur³³.

Osteoporoz eşiği, maksimum kemik kütlesinin miktarı ve bu kütlenin kayıp hızını etkileyen faktörlerin durumuna göre farklı zamanlarda meydana gelmekte ise de, östrojen düzeylerindeki azalma, kadınların erkeklere oranla daha erken yaşlarda bu sınıra gelmelerine neden olmaktadır⁶⁷.

Kemik kırılabilirliği, düşük kemik kütlesi ve kırık riskini ifade etmekte olup, osteoporozun klinik sonuçları içinde en önemlisidir⁴⁹. Osteoporozla bağlı kırıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir^{47,68}. Kırıklara bağlı ekonomik ve fonksiyonel kayıplar da osteoporozu önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Ortalama yaşam süresinin ve dolayısıyla yaşlı nüfusun ve osteoporoz prevalansının artması, bu

hastalığın önemini daha da arttırmaktadır⁶⁹⁻⁷¹. İrk, kalıtım, diyet ve fiziksel aktivite osteoporozun patojenezinde rol oynar^{72,73}.

Osteoporoz tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Klasik röntgen ile kemik kitlesinin en az %30'u kaybedildikten sonra tanı konabilmektedir. Bunun yerine dual foton x-ray absorpsiyometri (DEXA/DXA) yöntemi ideal bir yöntem olarak görünmektedir. Bu yöntem ile kemik mineral dansitesindeki %1'lik değişim dahi belirlenebilir⁵².

2.4.2. Postmenopozal Kemik Kaybının Başlıca Nedenleri

- ✓ Serum 1,25 (OH)₂ vitamin D3 düzeyi azalır
- ✓ Kalsiyumun bağırsaktan emilimi azalır
- ✓ IL-1 ve IL-6 düzeyi artar
- ✓ TNF düzeyi artar
- ✓ İdrarda kalsiyum atılımı artar
- ✓ Sekonder hiperparatiroidemi gelişir
- ✓ IGF-I, IGF-II ve TGF-β düzeyleri azalır⁷⁴.

2.4.3. Osteoporozda Risk Faktörleri

1. Yaşlılık

- ✓ İntestinal kalsiyum emiliminde azalma
- ✓ Paratiroid hormonda yükselme
- ✓ Kalsitoninde azalma
- ✓ Kemik multisellüler ünitenin yaşlanması.

2. Genetik ve İrk

- ✓ Ailede osteoporotik kırık hikayesi
- ✓ Düşük kemik kitlesi
- ✓ Beyaz ırk
- ✓ Sarışın olma
- ✓ Düşük vücut ağırlığı (< 58 kg)
- ✓ Monozigot ikizlerde anne ve kızlarında uyumluluk.

3. Hormonal

- ✓ Kadın cinsiyet
- ✓ Erken menopoz
- ✓ Geç menarş
- ✓ Nulliparite
- ✓ Egzersize bağlı amenore.

4. Beslenme

- ✓ Düşük kalsiyum ve D vitamini alımı
- ✓ Proteinden zengin diyet

5. Yaşam stili

- ✓ Sedarter yaşam
- ✓ Sigara, alkol kullanımı
- ✓ Fazla kahve tüketimi
- ✓ Güneş ışığına az maruz kalma.

6. İmmobilizasyon⁷⁵

2.4.4. Osteoporozun Sınıflandırılması

Tablo 2. Osteoporoz Sınıflandırılması⁷⁶

Yaşa göre	⇒	Juvenil OP Erişkin OP Senil OP
Lokalizasyona göre	⇒	Genel OP Bölgesel OP
Tutulan kemik dokuya göre	⇒	Trabeküler OP Kortikal OP
Etyolojiye göre	⇒	Primer OP Sekonder OP
Histolojik görünümüne göre	⇒	Hızlı döngülü OP Yavaş döngülü OP

Tablo 3. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflaması⁷⁷

I. PRİMER OSTEOPOROZ	
1. Tip 1 (postmenopozal) Osteoporoz	
2. Tip 2 (senil) Osteoporoz	
3. İdyopatik Jüvenil Tip Osteoporoz	
II. SEKONDER OSTEOPOROZ	
1. Endokrin Nedenler	3. İlaçlar
a. Adrenal Korteks	a. Kortikosteroidler
✓ Cushing Hastalığı	b. Heparin
✓ Addison Hastalığı	c. Antikonvülsanlar
b. Gonad Hastalıkları	d. İmmüsupresifler
✓ Hipogonadizm	e. Alkol
c. Östrojen-Testesteron Yetmezliği	f. GnRH agonistleri
✓ Over Hastalıkları	g. Metotreksat
✓ Anoreksia Nervoza	h. Siklosporin
✓ Turner Sendromu	i. Uzun Süreli Antiasit Kullanımı
✓ Egzersiz Amenorezi	4. Kronik Hastalıklar
✓ Gecikmiş Puberte	a. Kronik Böbrek Hastalıkları
✓ İyatrojenik Over Yetmezliği	b. Kronik Karaciğer Hastalıkları
✓ Primer Testiküler Yetmezlik	c. KOAH
✓ Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik	d. Kronik Mide-Barsak Hastalıkları
d. Hipofizer Hastalıklar	e. Kronik İnflamatuvar Artropatiler
✓ Akromegali	f. Kronik Debilite/Hareketsizlik
✓ Hipopituitarizm	5. Eksiklikler
e. Şeker Hastalığı	a. Kalsiyum Eksikliği
f. Tiroid Hastalıkları	b. D Vitamini Eksikliği
✓ Hipertiroidi	c. C Vitamini Eksikliği
✓ Hipotiroidi	d. Protein Eksikliği
g. Hiperparatiroidi	e. K Vitamini Eksikliği
2. Kemik İliği Tutulumu	6. Genetik Hastalıklar
a. Miyeloma	a. Osteogenesis İmperfekta
b. Lösemi	b. Homosistinüri
c. Metastatik Hastalıklar	c. Ehlers-Danlos Sendromu
d. Gaucher Hastalığı	d. Laktaz Eksikliği
e. Anemiler	e. Marfan Sendromu
	7. Gebelik ve Laktasyon

2.4.4.1. Primer osteoporoz

Primer osteoporoz üç kısımda incelenir:

1. Tip I Osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz)

Klimakterik dönemde ani östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar, hızlı gelişir ve özellikle östrojen düzeylerindeki değişimlere hassas olan trabeküler kemik yapısında görülür⁴⁵.

50–75 yaş arası kadınlarda sıktır. Trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Vertebra (T6-L3'ü tutan) ve distal radius kırıkları, kendiliğinden veya önemsiz darbelerle meydana gelir. Dokuda veya hücresele düzeyde osteoklastik aktivite artışı vardır. Hipogonadizm ve östrojen eksikliği mevcuttur ve bu eksiklikler büyüme faktörleri ile kalsitropik hormonları etkilemektedir⁷⁸.

Menopoz sonrasında osteoporoz patogenezinde sorumlu faktör östrojendir. Menopoz sonrası osteoporozda trabeküler ve kortikal kemik kaybında belirgin farklılık vardır. En fazla kayıp trabeküler kemiğin yoğun olduğu vertebralardan olmaktadır. Menopoz sonrası kemiğin paratiroid hormona duyarlılığı artmıştır ve paratiroid hormonun rezorptif etkisi belirgin hale gelir. Menopoz sonrası osteoporoz patogenezinde östrojen eksikliğinin neden olduğu bozukluklar sadece kalsiyum dengesi ile ilgili olan faktörlerle sınırlandırılmaz. Osteoblastik seri hücrelerde de yüksek afiniteli östrojen reseptörleri gösterilmiştir. Östrojen eksikliğinde kemik dokuda IGF-I konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmıştır. Bu yetersizlikler östrojen eklenmesi ile ortadan kalkabilmektedir⁷⁹.

2. Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz)

Senil osteoporoz, genellikle 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda, doğrudan yaşlılığa bağlı olarak yavaş ve ilerleyici kütle kaybı sonucu trabeküler ve kortikal kemiklerde meydana gelen osteoporoz şeklindedir⁴⁵. Hem kortikal hem de trabeküler kemiklerin yavaş kaybı ile karakterizedir. Senil osteoporozda, proksimal humerus, proksimal femur, proksimal tibia, pelvis kırıkları ve çoklu kama tarzında vertebra kırıkları görülür. Paratiroid hormon ve alkalen fosfataz düzeyleri hafifçe artmıştır. Osteoblastik aktivite ve 1,25 (OH)₂D₃ kan düzeyi azalmıştır⁸⁰.

PTH, vitamin D ve kalsitonin, kalsiyum metabolizmasını primer etkileyen hormonlar olarak osteoporoz patogenezinde önemli yer işgal ederler. Yaşlanmayla birlikte kalsiyum alımında bir bozukluk söz konusu değildir. Ancak, kalsiyum emilim ve atılımında yaşlanma ile birlikte bazı bozukluklar ortaya çıkabilir. Yaşlılarda 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ serum seviyelerinde azalmaya paralel olarak plazma PTH seviyelerinde

ise artma olduğu saptanmıştır. Yaşlılarda ortaya çıkan kalsiyum emilim bozukluğunun olası nedenleri, intestinal 1,25(OH)₂D₃ reseptörlerinde ve kalsiyum emilim yüzeyinde azalmadır⁷⁹.

3. Jüvenil Tip Osteoporoz (İJO)

Karakteristik olarak puberteden önce başlar. Hızlı ilerleyen şekilleri, daha erken yaşlarda da görülebilir. Yaygın bir hastalık değildir. Artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımı ana patofizyolojik durumlardır. 1,25 dihidroksi vitamin D eksikliği, kalsitonin eksikliği, patolojide öne sürülen nedenlerdir. Laboratuvar İJO'da genellikle bilgi vermez. Çok az vakada negatif kalsiyum dengesi ile ilgili bulgular saptanabilir. İJO'nun ayırıcı tanısında en önemli hastalık osteogenesis imperfecta'dır⁷⁹.

Tablo 4. Tip 1 (Postmenopozal) ve tip 2 (Senil) osteoporozun karşılařtırılması⁷⁶

	Tip 1	Tip 2
Yaş	50-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik tutulumu	Trabeküler	Kortikal / Trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra (crush), distal radius	Kalça, vertebra (kama)
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	Normal, Düşük	Yüksek
Serum Ca, P	Normal	Normal
ALP	Normal	Normal
İdrarda Ca	Yüksek	Normal
Ca emilimi	Yüksek	Düşük
D vitamini Metabolizması	Sekonder azalmış	Primer azalmış

2.4.4.2. Sekonder Osteoporoz

Senil ve menopoz sonrası osteoporozun dışında diğer nedenlerle oluşan ve birçok gruba içine alan osteoporoz çeşididir.

Primer osteoporozda rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içinde olduğu için kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olanları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorbtif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal kemik döngüsü belirteçlerinden yararlanılır⁸¹⁻⁸³.

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçeneklerinin başlıcaları; hormon replasman tedavisi, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsiyum, vitamin D, bifosfonat, kalsitonin, florid, tiazid ve büyüme hormonudur³⁹.

2.5. Postmenopozal Hormon Tedavisi

Uzun yılların birikimi olarak süregelen hormonal tedaviye karşı şüpheyle yaklaşım artık yerini giderek tedavinin gerekli olduğu hakkındaki görüşlere bırakmıştır. Günümüzde, menopoz patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması dışında gerek östrojenin gerekse progesteronun biyokimyasal etkilerinin bilinmesi, zaman içinde hormon tedavisi kullanım alanlarını değiştirmiştir⁸⁴.

Osteoporoz tedavisinin amacı, hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini artırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak, komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmektir. Osteoporoz oluşumunda, kemik yapım-yıkım dengesi bozulmuştur. Yıkım, yapımın önüne geçmiştir. Bu nedenle, osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha öncelikli görülmektedir³⁸.

Hormon tedavisi kullanımında akıldan asla çıkarılmaması gereken konu ise, hormon tedavisi'nin bir "Kişiyeye Özel Tedavi" şekli olduğudur. Hormon tedavisi, üçer aylık dilimler halinde takip edilirken etki ve yan etkileri değerlendirilerek, tedavi endikasyonu ve dozu ayarlanmalıdır^{30,85}.

Postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılan ilaçları östrojenler ve progesteronlar olarak iki gruba ayırmak mümkündür^{30,86}.

1. Östrojenler

- A. Doğal östrojenler
 - ✓ 17-B östradiol
 - ✓ Mikronize östradiol
 - ✓ Östradiol valerat
 - ✓ Östriol
- B. Konjuge östrojenler
 - ✓ Konjuge ekin östrojen
- C. Sentetik östrojenler
 - ✓ Etilin östradiol

2. Progesteronlar

- A. Pregnanlar (21 karbonlu)
 - ✓ Medroksiprogesteron asetat
 - ✓ Megestrol asetat
 - ✓ Klormadion asetat
 - ✓ Siproteron asetat
- B. Estranlar (19 karbonlu)
 - ✓ Noretindron
 - ✓ Niretinodrel
 - ✓ Niretindron asetat
 - ✓ Etilinodiol diasetat
- C. Gonanlar (18 karbonlu)
 - ✓ Levonorgestrel
 - ✓ Desogestrel
 - ✓ Norgestimate
 - ✓ Gestodene

Östrojenler, kemik yapımını stimüle etmeyip özellikle rezorpsiyonu önlemektedirler. Kemik hücre kültürlerinde östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Plazma ve idrarda kalsiyum, fosfor ve hidroksiprolin seviyelerinin yükselmesi kollajen matriks yıkımının bir sonucudur. Östrojen tedavisinin sonrasında bütün bu değişiklikler geri dönmektedir⁸⁷.

Hormon replasman tedavisinde progesteronların kullanım amacı, östrojenin özellikle endometrium üzerine olan etkilerini karşılamaktır. Meme parankimi üzerine olan etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Bu yüzden, histerektomize kadınlara progesteron verilmemesi kabul gören bir görüştür. Ancak, meme kanserini azalttığı

yönünde görüşlerin yanında arttırdığı veya etkisinin olmadığını belirten görüşler de vardır. Endometriozisi olan kadınlarda da HRT için (histerektomize olsa dahi) progesteron eklenmelidir⁸⁸.

Etki ve metabolizma farklılıkları olduğu için östrojenler, ayrıca verilmiş yoluna göre de sınıflandırılır^{30,86}:

A. Oral östrojenler

Yalnızca östrojen içeren, östrojen+progesteron içeren ve yalnızca progesteron içeren tabletler

B. Parenteral östrojenler

Transdermal
Perkütanöz
Transvajinal
Implantlar (Subkutan implant ya da pellet yapılarında uygulanır.)
İnjesiyonlar
Intranazal spreyleyler
Sublingual

Oral östrojen ile parenteral östrojen uygulamasını arasındaki ana fark, oral östrojenlerin bağırsaktan emildikten sonra östrojen ve östadiol glukronide dönüşerek, portal dolaşım ile karaciğere gelmeleridir. İlk geçiş etkisi denen bu etki sonucu olarak östrojenler, plazma total kolesterol, LDL kolesterol, lipoprotein A, fibrinojen seviyelerini azaltırken; HDL kolesterol, trigliserid, renin substrat, faktör VII seviyelerini artırır. Bu etkiler parenteral östrojenlerde gözlenmez³⁰.

2.5.1. Hormon replasman tedavi şekilleri

Östrojen ve progesteron başlıca iki şekilde uygulanır:

1. Kesintili (siklik, ardışık)

2. Kesintisiz (devamlı)

A. Kesintili östrojen/progesteron
(1-25. gün östrojen + 14-25. gün progesteron)

B. Kesintisiz östrojen/kesintili progesteron
(1-30. gün östrojen + 1-12. gün progesteron)

C. Kesintisiz östrojen/progesteron
(1-30. gün östrojen + progesteron)

D. Kesintisiz östrojen (1-30. gün östrojen)

E. Kesintili progesteron (1-12. gün progesteron)⁸⁸.

Kesintili HRT'de periyodik kanamalar görülürken, kesintisizlerde görülmez. Kesintili HRT daha çok klimakterik şikâyetlerin ön planda olduğu pre ve erken postmenopozal dönemde tercih edilirken, kesintisiz HRT geç postmenopozal dönemde tercih edilmektedir. Böylece kadınların HRT'ye uyumu kolaylaştırabilir ve izlemek daha kolay olabilir. Histerektomize kadınlara sadece kesintisiz östrojen içeren bir HRT modeli önerilmelidir. Son zamanlarda kesintisiz HRT'de kullanılan tibolon bir 19 nortestosteron derivesi olup, zayıf östrojenik, zayıf progestojenik ve zayıf androjenik etkiye sahiptir⁸⁸.

Her kadın, yaşlanma süreci içinde ortaya çıkacak olan östrojen eksikliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yakınmalar hakkında bilgilendirilmelidir. Hormon tedavisi'nin yararlı etkileri konusunda aydınlatılmalı ve hormon tedavisi'nin kontrendikasyonları, istenmeyen etkileri ve ön görülen riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Klasik bir bilgi olarak, klimakteryum sırasında ortaya çıkan belirtilerin ortadan kaldırılmasının yanı sıra, yaşlılık döneminde görülen komplikasyonların önlenmesi amacıyla da hormon tedavisi uygulaması yapıldığından, hormon tedavisi kullanım alanlarını aşağıda görüldüğü şekilde sıralamak uygun olacaktır:

- ✓ Vazomotor semptomlar
- ✓ Genito-üriner atrofi
- ✓ Osteoporozun önlenmesi

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi gibi olası sekonder faydaları, günümüzde hormon tedavisi'nin kullanım amaçlarının dışında tutulmaktadır.

2.5.2. Hormon Tedavisi'nin avantajları

- ✓ Vazomotor bulgular azalır.
- ✓ Genital sistemin atrofisi önlenir.
- ✓ Deri değişiklikleri azaltılır.
- ✓ Psikolojik rahatsızlıklar düzenlenir.
- ✓ Osteoporoz engellenir³¹.

2.5.3. Hormon Tedavisi Kullanımının Kontrendikasyonları

1. Orjini belli olmayan vajinal kanama
2. Aktif ciddi karaciğer hastalığı
3. Akut derin ven trombozu

4. Akut tromboembolik hastalık
5. Memenin yeni karsinomu (eski karsinom için farklı düşünülebilir)
6. Endometriumun yeni karsinomu (eski karsinom için farklı düşünülebilir)
7. Endometriozisde karşılanmamış östrojen kullanımı
8. Lipid metabolizması kongenital hastalıkları (örneğin; ciddi hipertrigliseridemi oral HRT kontrendike)^{30,41}.

2.5.4. Hormon Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

1. Olgunun uterusunun olup olmadığına,
2. Olguda kullanılacak hormonun sistemik yan etkilerinin bulunup bulunmadığına,
3. Olgunun tedavi sırasında çekilme kanaması isteyip istemediğine,
4. Olguda kullanılacak hormonun uygulama yolunun özelliğine,
5. Kullanılacak tedavinin olgu tarafından benimsenip benimsenmemesine, bağlı olarak tedavi rejimi planlanmalıdır^{30,41}.

2.5.5. Postmenopozal Hormon Tedavisinde Diğer Yöntemler

- ✓ Serm (Selektif östrojen reseptör modülatörü)
- ✓ TİBOLON
- ✓ Kalsiyum
- ✓ Vitamin D metabolitleri
- ✓ Kalsitonin
- ✓ Bifosfanatlar
- ✓ İpriflavone
- ✓ Stronsiyum tuzları
- ✓ Statinler
- ✓ Antioksidanlar
- ✓ Flor tuzları
- ✓ Anabolik steroidler
- ✓ Büyüme hormonu
- ✓ Paratiroid hormonu
- ✓ Diüretikler
- ✓ Eser elementler^{30,41}.

Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar

- ✓ Kalsiyum
- ✓ Vitamin D metabolitleri
- ✓ Östrojenler
- ✓ Kalsitonin
- ✓ Bifosfonatlar
- ✓ Anabolik steroidler
- ✓ TİBOLON
- ✓ İpiriflavon

✓ Selektif östrojen reseptör modülatörleri³⁸

Kemik formasyonunu artıran ilaçlar

- ✓ Parathormon
- ✓ Anabolik steroidler
- ✓ Floridler³⁸

2.6. Tibolon

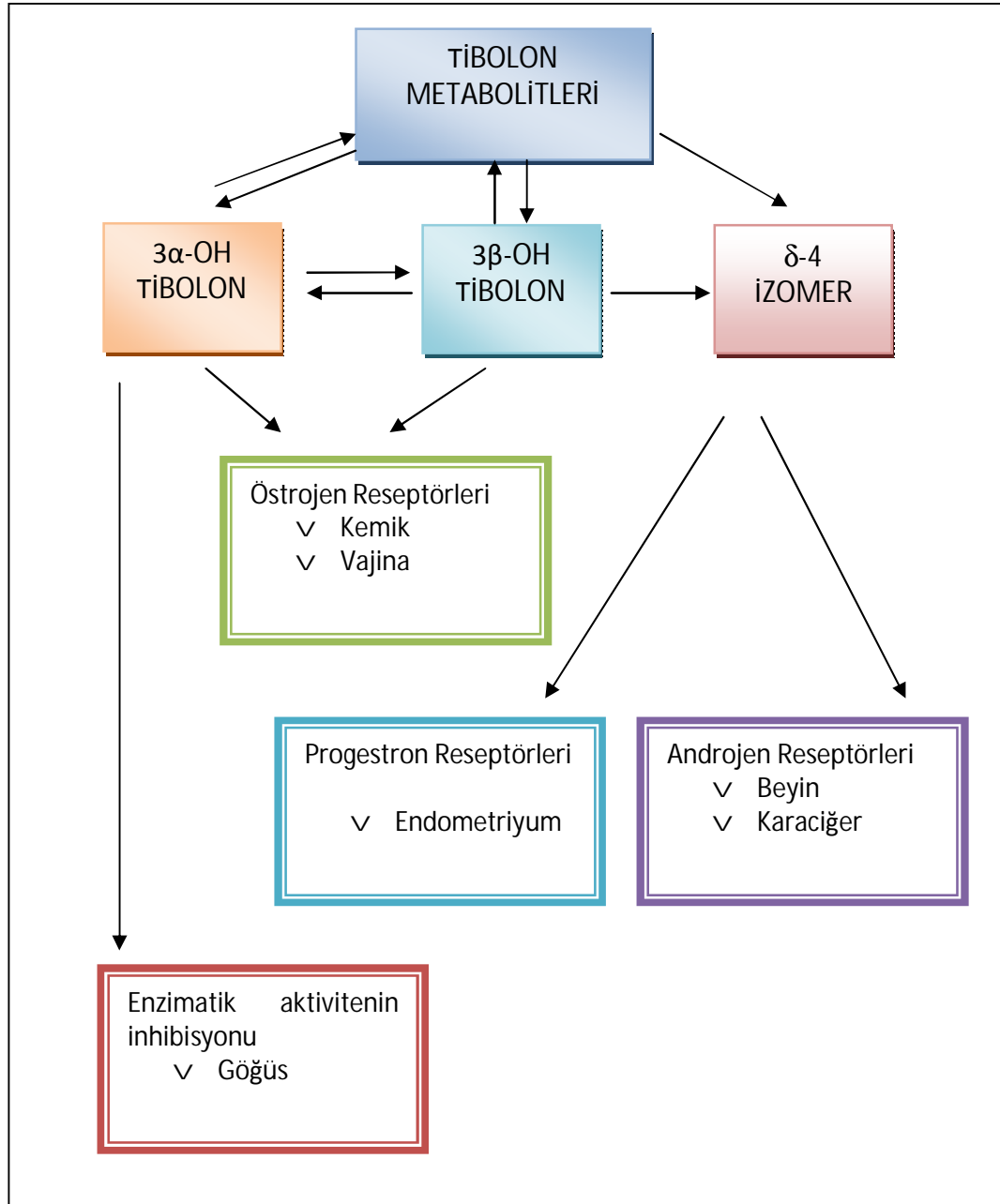


Resim 2. Tibolon

Uzun zaman östrojenlerin menopoza başlangıcında saptanması önerilmiştir. Bu düşünce ile sadece menopoza ilgili belirtileri hafifletmek değil, tüm osteoporoz rahatsızlığını önlemek amaçlanmıştır. Ancak; son ortaya çıkarılan kanıtlara göre, östrojene 60 yaşından sonra başlanıp, hayat boyunca devam edilmesi osteoporotik kırıklarda eşit olarak etkili olabilmektedir⁸⁹. Bununla birlikte; göğüs kanserini ilgilendiren ve diğer olası risklerle bağlantılı uzun dönem östrojen kullanımında tedaviye orta yaşın üzerinde başlanılmasını tavsiye eden düşünce, özellikle maliyetleri kontrol altına alan amaca katkıda bulunur⁹⁰. Orta yaşın üzerindeki yaşlı kadınlar, hormon replasman tedavisine (HRT) karşı çok duyarlıdırlar. Örneğin; bu tür tedavilerde, hastalarda göğüs hassasiyeti ve aylık kanamaların tolere edilememesi durumu ortaya çıkar. Son zamanlarda, düşük dozlu östrojen ve progesteronun ideal kombinasyonu ile ilgili gayretli çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalarda, kemik koruyucu etki elde edilebilmekte ve genital atrofi geri çekilme kanamaları olmadan geliştirebilmektedir⁹¹.

1960 yılında başlayan tibolon 1988 yılında klinikte menopoza olgularında kullanılmaya başlanmıştır. Tibolonun, ilk zamanlar menopoza semptomlarını giderdiği ve osteoporozu önlediği kabul olunmuştur ve steroid yapıda düşünülmüştür. Zaman içinde ilacın mikst bir hormon profili gösterdiği belirlenmiştir. Tibolonun, klimakterik semptomlar, kemik, vajina, beyin ve kardiyovasküler sistemin vasküler sahası bakımından östrojenik, endometrium açısından progesteronik, meme ve kardiyovasküler sistemin venöz kısmı bakımından androjenik, olgunun mood ve libidosu bakımından hafif androjenik olduğu gösterilmiştir⁹².

Tibolonun bu mikst etkisi ilacın doku spesifik aktivitesi ile açıklanmaktadır. Son yıllar içinde, bilim adamlarının hücre reseptör düzeyinde hormonal etkiyi tanımları ve tek bir hormonun metabolitleri aracılığı ile farklı hücrelerde, farklı reseptör üzerinden, farklı mesajları iletebildiklerini göstermeleri, tibolonun etki mekanizmasını da açıklayabilmiştir^{30,32,93}.



Şekil 2. Tibolon Metabolitleri

Tibolon, doku spesifik östrojenik progestojenik ve androjenik özellik gösteren⁹⁴⁻⁹⁷ sentetik C-19 steroidi olan⁹⁵ hormon replasman tedavisinde kullanılan bir ajandır. Steroidlerin birçoğunda olduğu gibi tibolon da metabolitlerine (δ -4 izomer, 3 α -OH ve 3 β -OH metabolitleri) ayrılarak metabolizma olur. Bu metabolitler yüksek veya düşük oranda değişik steroid reseptörlerine bağlanabilir ve bu tibolona kendine özgü özelliğini verir⁹⁴. Tibolon, klimakterik semptomları kontrol eder. Kadınların menopoz sonrası kemik kayıplarını önler⁹⁵.

Tibolon, doku spesifik etkisi içinde üç ayrı metaboliti yoluyla etki göstermektedir. İlacın 3 α -OH ve 3 β -OH metabolitleri östrojenik etki gösterirken, δ -4 metaboliti androjenik ve progestojenik aktiviteye sahiptir⁹⁸. Tibolonun metabolik dönüşümü sonucu ortaya çıkan ürünleri de, hücre düzeyinde östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri olmak üzere üç ayrı reseptörü uyarmaktadır⁹⁹.

Tibolon, gerek karyopiknotik indeksin artımı ile vajinal epitel matürasyonunu sağlayıp bu bölgenin iyilik halini düzelterek, gerekse androjenik etkisi ile libido artımı ve enerji düzey yükseltimi ile seksüel fonksiyonlarda düzelme sağlamaktadır⁹⁸.

Koroner arter hastalığı ile ilgili önemli etki lipid profilindeki değişimlerdir. Lipidler dışında, kan akım hızları ve glukoz metabolizma bozuklukları da kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Tibolonun lipidler üzerine etkisi göz önüne alındığında, karaciğer'den ilk geçiş etkisi içinde trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol azalmaktadır. LDL-kolesterol üzerine etki görülmemiştir. HDL-kolesterol düzeyinde azalma tibolonun istenilmeyen etkilerindedir. Ancak, trigliserid düzeyinin ve koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olan lipoprotein(a) düzeyinin azaltılması, tibolonun koroner arter hastalığı açısından koruyucu etkisi olarak kabul edilmektedir¹⁰⁰⁻¹⁰². Tibolon kullanan olgularda trigliserid ortalama %30 düşmektedir^{100,103}. Lipoprotein, koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Tibolon tedavisi ile belirgin olarak azalır^{100,104}.

Tibolon ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilir, 30 dakika içinde plazmada tespit edilir ve 4 saatte maksimum seviyeye ulaşır. Metabolizması genel olarak karaciğerde etkilidir, idrar ve dışkı ile atılır. Yarılanma ömrü 45 saat dolaylarındadır. Tibolon esas olarak karaciğerden metabolize edilir. Bu metabolik yol sonunda tibolon ve δ -4 çok miktarda OH metabolitlerine dönüşür. Bu da tibolonun primer östrojenik etkisinin diğer progestojenik ve androjenik etkilerinin önünde olduğunu gösterir³⁰.

Tibolon metabolize olurken karaciğer dışında doku spesifik metabolizmaya da tabi olur. Örneğin, δ -4 metaboliti endometriyumda gereken progestojenik aktiviteyi sağlayacak sentez işlemini başlatır.

Tibolon oral alınımı takiben hızla emilerek 90 dakika içinde pik düzeye ulaşır ve yarılanma ömrü 45 saati bulur. Tibolon, 2,5 mg/gün normal kullanımının altında semptom azaltıcı ve gerekli sistemleri koruyucu etkilerini sürdürürken, yüksek dozlarda ara kanama yapması söz konusudur. Tibolon kullanımında günlük 2,5 mg/gün dozun devamlı alınımında vazomotor semptomlarda östrojenik etkisi ile 1-2 ay içinde rahatlama olmaktadır. Menopoz olgularında endorfin düzeyinde azalma olmaktadır. 1-2 aylık tibolon tedavisi sonucu endorfin düzeyinin premenopoz düzeye çıktığı gösterilmiştir. Bu etki ile de tibolon, değişimlere pozitif etki sağlamaktadır³⁰.

Tibolon, oral olarak günlük doz halinde alınır. Sindirim sonrasında δ -4 izomer, 3- α hidroksimetabolit, 3- β hidroksimetabolit gibi diğer üç steroid molekülüne metabolize olur. Bu dönüşüm hedef dokularda olabilir. Dolayısıyla tibolon, farklı dokularda farklı hormonal aktiviteler gösterebilir. δ -4 metabolit endometriyumda baskın hale gelir ve atropik endometriyumda projestonik aktivite gösterir. Endometriyum'un belirgin bir östrojenik dağılımı yoktur¹⁰⁵.

Kadınların hormon replasman tedavisine başlamalarının ana sebeplerinden biri, östrojen eksikliğinin akut semptomlarıdır. Bunların en yaygın olanları, vazomotor semptomları ve ürogenital semptomlardır¹⁰⁵. Tibolon, bu semptomların ikisinde de östrojenik etki gösterir^{106,107} ve diğer bileşiklerle direk olarak karşılaştırıldığında, bağlı östrojenlerle ve östradiol valerate ile etkisi eşittir^{108,109}.

Vazomotor semptomların aralıkları; menopoz öncesi bazı kadınlarda haftada bir veya iki sıcaklık basması görülürken, bazılarında saatte yedi ve sekiz kere olmaktadır. Eğer bu durum gece boyunca oluyorsa ve uyanmaya sebep oluyorsa, bu durumun sonucunda belirgin bir yorgunluk oluşur ve ruh haline etki eder. Sıcak basmaları, menopoz öncesi kadınlarda azımsanmayacak bir yaşam kalitesi düşüklüğüne sebep olmaktadır¹⁰⁵.

Yumurtalıklar alındığında ana ürogenital belirtiler vajinal kuruluk ve dyspareunia'dır. Bazı kadınlarda da atropik vajinitis sonrasında üretrayı çevreleyen üriner sorunlar baş gösterebilmektedir. Tibolon vajinada östrojenik etki yapar. Tibolon, karyopiknotik ve olgunlaşma aralıklar ölçülerek ve vajinal smear testleri ile gösterilebilir^{110,111}.

Tibolon, özellikle endometriosisi olan kadınlarda ek koruyucu ajan olarak uygundur¹¹².

Tibolon, trabeküler kemikte mineral yoğunluğu artırır¹¹³. Etkileri klimakterik semptomlarda iyi bilinir¹⁰⁶. Endometriyal dağılımı azaltmaz^{114,115} ve genital kanama hafiftir¹¹⁶⁻¹¹⁸. Tibolonun kemiklerdeki

raporlanan etkileri, dış kemik kaybının durduğunu göstermektedir^{112,119,120}. Ayrıca, bel kemiğinde ve kalça kemiğinde yararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır¹¹⁹.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü göstermektedir ki tibolonun etkisi, kemiklerde kemik rezorpsiyon inhibisyonu şeklinde görülmektedir. Bu duruma göre tibolon, kemiklerde aynı östrojen gibi davranmaktadır¹²¹.

Tibolonun kan akışına etkisine bakıldığında, tibolonun ön kolda periferik kan akışındaki artışa¹²² ve tırnak yatağı damarlarında kan akış hızındaki artışa sebep olduğu görülür¹²³. Kan basıncı, tibolon ile belirgin bir şekilde değişmez¹²⁴. Tibolonun hipertansiyonlu kadınlarda önemli bir etkisi tespit edilmemiştir¹²⁵.

Tibolon, perimenopoz kadınlarda kullanılmamalıdır. Düzensiz vajinal kanamaların bulunduğu hastalarda kanamayı arttıracaktır. Endometriyum üzerinde, herhangi ters bir etkisi yoktur. Ama ideal olarak tibolon, menopoz sonrası kadınlarda kısıtlı olarak kullanılmalıdır. En son adet döneminden 1 yıl geçmelidir. Kadınların klasik hormon replasman tedavisi görenlerinde, menopoza tam girilip girilmediğini saptamak zor olabilir. Kronolojik yaş belki burada faydalı olabilir ve kadınlar 54 yaşın üzerinde ve menopoza girdikleri tespit edilirse tibolona başlamaları kabul edilebilir. Ama daha genç kadınlarda eğer şüphe varsa, tibolona başlanabilir ve eğer 6 ay sonrasında hala düzensiz kanama varsa klasik hormon replasman tedavisine sonraki yıl için devam edilmesi tedbiri alınmalıdır¹¹⁷.

Tibolon, karyopiknotik indeksi artırarak vajina maturasyonunu düzenler. Bu etki 1-2 ay içinde maksimumdur. Vajinal etki dışında endometriyumda östrojenik etki yapmaması, doku spesifik etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden, tibolon kullanımı sırasında endometriyum atrofik özelliğini korur¹²⁶.

Tibolon ile görülen yan etkiler; kilo artışı, şişkinlik, vajinal kanama, meme hassasiyeti, gastrointestinal belirtiler ve baş ağrısıdır. Kilo artışı ve şişkinlik ise en çok görülen yan etkilerden biridir. Vajinal kanama sıklığı, ilacın erken postmenopozda kullanılmasına, kadının genç yaşta ve/veya kilolu olmasına, endojen östrojen üretimine bağlı olarak artabilmektedir. Meme hassasiyeti, östrojenlerle gözlendiğinden daha seyrek olmakla birlikte %7,5 oranında gözlenebilmektedir. Bulantı ve diğer gastrointestinal belirtiler ise çoğunlukla tedavinin başlangıcında görülmekte ve ilk 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır⁸⁸.

2.7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı, osteoklastlar tarafından ise eski kemiğin yıkılması “kemik dönüşümünü” belirler. Bu iki aktivite yeniden yapılanma ünitesi içinde birbiri ile sıkı sıkıya bağlantılıdır. Yeniden yapılanma üniteleri içinde; yıkım ve yapım arasındaki denge ve belirli bir kemik yüzeyinde belirli bir zaman dilimi içinde aktive olan “yeniden yapılanma ünite” sayısı (aktivasyon frekansı) kemik kütlesini etkileyen en önemli iki faktördür¹²⁷.

Kemik matriksinin oluşum ve yıkım oranı, hem kemiğin oluşumuna hem de yıkımına yol açan hücrelerin, alkalin ve asit fosfatazlar gibi enzimatik aktivitelerinin ölçümüyle değerlendirilebilir. Kemik yapım ve yıkımı enzimatik aktiviteler yanında, kemik oluşumu ve yıkımı sırasında dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümleri ile de değerlendirilebilir¹²⁷.

Bu belirteçler, farklı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. Bu göstergelerden hiçbiri hastalığa spesifik değildir, fakat bu göstergelerden biri, metabolik bir kemik hastalığındaki kemik döngüsünü değerlendirmede diğerinden daha değerli olabilir. Mesela, serum osteokalsini osteoporozda kemik oluşumlarındaki değişiklikleri değerlendirmede serum alkalin fosfatazdan daha değerli olabilir. Aksine, Paget hastalığında bunun tersi doğrudur. İdrarda piridinolin atılımının artması, son zamanlarda kemik yıkımının önemli bir göstergesi olarak kullanılmakta olup özellikle metabolik kemik hastalıklarının klinik araştırılmasında yararlı olmaktadır¹²⁷.

Biyokimyasal belirteçlerin kullanım amaçları

- ✓ Tedavi amacını seçmeye yardımcı olmak,
- ✓ Metabolik kemik hastalıklarının tanısını koymak,
- ✓ Kemik metabolizmasındaki akut değişiklikleri yansıtmak,
- ✓ Osteoporotik kırık riskini değerlendirmek,
- ✓ Hızlı kemik kaybını değerlendirmektir².

Biyokimyasal belirteçlerin avantajları

- ✓ Ucuz olmaları,
- ✓ Kemik dokunun tüm hücrelerinin aktivitelerini yansıtmaları,
- ✓ Kemik metabolizmasındaki kısa dönem değişikliklerinin takip edilmesi,
- ✓ Erken dönemde tedaviye başlanabilmesi,
- ✓ Kemik mineral yoğunluğu ile beraber kemik potansiyel kaybını ölçmede daha iyi bir risk tayin yöntemi olmasıdır¹²⁸.

2.7.1. Biyokimyasal Belirteçlerin Sınıflandırılması

Biyokimyasal belirteçler, yapım ve yıkım belirteçleri olarak ikiye ayrılır (Tablo 5)^{76,129,130}. Yapım ve yıkım arasındaki dengenin korunduğu hastalıklarda iki grup da kemik dönüşüm hızını yansıtır.

Tablo 5. Biyokimyasal Belirteçlerin Sınıflandırılması

<ul style="list-style-type: none">√ Osteoblastik aktivite belirteçleri<ul style="list-style-type: none">√ Kemik Alkalen Fosfataz, Total Alkalen Fosfataz√ Kemik Matriks Proteinleri<ul style="list-style-type: none">Ø OsteokalsinØ Prokollajen Tip 1 Ekstansiyon Peptidleri<ul style="list-style-type: none">ü Prokollajen Tip I amino terminal peptid (PINP)ü ProkollajenTip I karboksi terminal peptid (PICP)Ø OsteonektinØ Kemik Siyaloprotein (BSP) veya Osteopontin√ Osteoklastik aktivite belirteçleri<ul style="list-style-type: none">√ Kollajen Çapraz Bağlarının Aminoasitleri<ul style="list-style-type: none">Ø PiridinolinØ Deokspiridinolin√ Hidroksiprolin√ Hidroksilizin√ Kalsiyum√ Tartarata Dirençli Asit Fosfataz√ Tip 1 Kollajen' in Çapraz Bağ Telopeptidleri<ul style="list-style-type: none">Ø N-terminal telopeptid çapraz bağları (S-NTX)Ø C-spesifik telopeptid çapraz bağları (S-CTX)
--

2.7.2. Kemik Yapım Belirteçleri

2.7.2.1. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz (TALP, KALP)

Alkalen fosfatazlar plazma zarı enzimleridir. 4 adet izoenzim vardır; plasental, intestinal, germ hücresi ve doku özellikli olmayan formlardır. Son belirtilen form birçok dokuda açıklanabilir; bu dokular karaciğer, böbrek ve kemiktir. Doku özellikli olmayan alkalen fosfataz; glikozilasyonlardaki farklılıklara bağlantılı, kemik ve karaciğer izoformları olarak ayrılabilir¹³¹.

Total serum alkalen fosfataz, genellikle hepatik, renal, skeletal izoenzimidir; çoğunlukla kemik oluşumu belirteci olarak kullanılır. Ama duyarlılığı ve özelliği sınırlıdır, çünkü kemik izoformu toplam aktivitesinin %40'ına katkıda bulunur. Total alkalen fosfataz serumunun ölçümü laboratuvarların çoğunluğunda bulunur¹³². Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında total alkalen fosfataz aktivitesi yükselir. Serum total alkalen fosfataz düzeyleri primer osteoporoz'un tanı ve takibi için hassas bir belirleyici değildir^{82,129}.

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz, en sık kullanılan kemik yapımı belirleyicilerindendir². Osteoblastların membranında lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır^{2,76}. Osteoblast fonksiyonu, kemik yapımı ve mineralizasyonu gösterir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak serum alkalen fosfataz normalin 2 katına kadar yükselebilir. Osteomalazi, paget hastalığı, primer hiperparatiroidi ve kemik metastazlarında alkalen fosfataz artmaktadır⁷⁶.

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz'ın kütlesi, immünoradyometrik analiz ile ölçülebilir veya kemik alkalen fosfataz aktivitesini yakaladıktan sonra, belirli antikorlar kullanılarak immobilize olması yoluyla aktivitesi ölçülebilir. Bu metodlar, karaciğer izoformu ile çapraz reaktivitesine rağmen; kolaylıkla otomasyon yapılabilir, kabul edilebilir doğruluğa sahiptir ve spesifitesi kabul edilebilirdir¹³¹.

Kullanım Alanları

- ✓ Postmenopozal osteoporozda osteoblastik aktivitenin gösterilmesi,
- ✓ Paget hastalığının tedavi ve takibi,
- ✓ Kemik metastazlarının tespiti ve takibi,
- ✓ Bifosfanat tedavisi sonrasında kemik yapım ve yıkım hızındaki azalmanın takibi¹³³.

2.7.2.2. Osteokalsin (Kemik GLA proteini)

Predominant olarak osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajenöz proteindir¹³⁴. Moleküler ağırlığı 5800 kDa'dır, osteoblastların ve odontoblastların tek ürünüdür^{134,135}. En çok bulunan kollajen olmayan kemikteki proteindir. Glutamik asit kalıntıları içerir ve posttranslasyonal K vitamini bağımlısı karboksilasyon bu kalıntıları γ -karboksigulatamat'a (Gla) çevirir^{136,137}. γ -karboksile glutamik asit kalıntısının oluşumu için vitamin K'yı ve üretimin uyarılması için vitamin D3'ü gerektirir^{138,139}. Üretilen osteokalsin'lerin çoğunluğu, kemik matrikslerine ve orada hidrokapatit'e katılır. Küçük bir parça dolaşıma katılır. Osteokalsin'in miktarı, gençlerde matriks'e %90 oranında katılırken, yaşlılarda bu oran %70 olmaktadır. Dolaşımda osteokalsin'in yarı ömrü birkaç dakikadır ve hızlıca glomerüler filtrasyonla serumda serbest kalır. Bu parçalar kemik erimesi sırasında çıkabilir ve bazıları protazların sirkülasyonu sebebiyle numunelerin depolanması sırasında serbest kalabilir. Osteokalsin ve alkalin fosfataz'ın osteoblastların ürünleri olmasına rağmen, yoğunluklar buna bağlı olarak daima değişmez^{136,137}. Osteokalsin serum konsantrasyonu kemik oluşumuna duyarlı bir belirteçtir ve kemik oluşumunun histomorfometrik endeksleri ile ilişkilidir¹⁴⁰.

Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi yükselmektedir. Ancak, dolaşımda çok çabuk yıkılır ve yaşla, diüurnal ritimle serum düzeyleri değişir⁷⁶. Serum osteokalsin, puberte suresince iskelet büyümesi ile ilişkili olup ayrıca, primer ve sekonder hiperparatiroidizm, hipertiroidi ve Paget hastalığı gibi artmış kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda miktarı artar¹⁴¹. Hipotiroidi, hipoparatiroidi ve glikokortikoid tedavi gören hastalarda¹⁴², Cushing sendromu, Multiple Myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoidle tedavi edilen hastalıklarda ve östrojen kullanımında^{129,143} osteokalsin serum düzeylerinde azalma olur¹⁴². Osteokalsin, böbrekler tarafından ayrıştırılırken, serum konsantrasyonu böbrek adenomunda artırılabilir. Ama akıldan çıkarılmamalıdır ki, kronik böbrek adenom rahatsızlığı olan hastalarda artan kemik döngüsü oluşmaktadır¹³⁴. Osteokalsin, osteoporozun tanısından ziyade tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılır⁷⁶.

Osteokalsin'in dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır. Osteokalsin fragmanları, serumda da tesbit edilebilir. Osteokalsin ve alkalin fosfataz, osteoblastların ürünü olmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir¹³⁴.

Osteokalsin serumunun ticari immünolojik testlerle uygun şekilde ölçülmesine rağmen, metodlar arasındaki karşılaştırma farklı antikörlerin farklı epitopes'leri¹⁴⁴ tanınması, molekülün kararsız olması ve uluslararası kabul edilen bir standart olmaması¹⁴⁵ gibi sebeplerle sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Bozulmamış moleküle ek olarak, serumda birçok

parçalar bulunmaktadır¹⁴⁵. Serumdaki osteokalsin parçaları ile bağlantılı olan problemleri önlemek için, son yapılan testler iki yönlü immünolojik testler olup, bozulmamış proteini ölçmek için dizayn edilmişlerdir. Bununla birlikte, hala dikkati çekecek şekilde immünokimyasal çeşitlilik sebebiyle analiz çeşitliliği bulunmaktadır. Örneklerin depolanması proteinin yırtılmasına ve büyük N-terminal parçasının oluşmasına sebep olabilir. Bozulmamış ve geniş N-terminal parçası depolama sırasında değişikliklere daha az duyarlıdır¹⁴⁶.

Osteokalsin için kan örnekleri buzda toplanmalıdır ve plazma veya serum kısa bir dönem için (-20°C)'de ve uzun vadede (-70°C)'de tutulmalıdır¹⁴⁵. Numunelerin bozulmasını önlemek ve parçaları oluşturabilmek için, numuneler sadece bir kere çözündürülmelidir¹³⁴.

2.7.2.3. Prokollajen Tip 1 Ekstansiyon Peptidleri

1.çeşit kollajen ki, bu çeşit kemikteki organik matrikslerin %90'ını oluşturmaktadır, prokollajen prekürsör molekül olarak sentezlenir. Prokollajen molekül aminoterminal (PINP) ve karboksiterminal (PICP) ekstansiyon peptidlerini içerir, bu peptidler kollajen kemik matriksine katılmadan önce belirli endoproteazlarla ayrışır. Bu peptidler kanda dolaştıklarından kemik oluşumu için yararlı bir gösterge olarak kullanılırlar. Çünkü kollajen, kemik matriksinde en fazla bulunan organik bileşendir^{82,127,147,148}.

Trimerik karboksi-terminal propeptid çeşit 1 prokollajen (PICP), disülfid bağları ile zincir içinde stabilize edilir ve yaklaşık olarak 100,000 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir, glomerulusta filtre edilmez ve sonuçta böbrek adenomu fonksiyonundan etkilenmez. PICP'nin yarı ömrü 6-8 dakikalık bölgededir ve düşünülmektedir ki, özel bir reseptör hepatik endotelial hücre'nin mannoz-reseptör yoluna doğru serbest bırakılmaktadır¹⁴⁸. PICP serumda durağandır ve numunelerde yapılan defalarca çözündürme ve dondurma gibi immünolojik testlerle kolaylıkla ölçülebilir. Ayrıca, 15 gün boyunca molekül oda sıcaklığında durabilmektedir. PICP'nin serum konsantrasyonları kemik histomorfometri ve vücudun tümünde kalsiyum kinetik endeksleri gibi diğer endeksler ile korelasyonludur^{148,149}. Ancak, menopoz sırasında görülen küçük kemik döngüsü değişimlerine, PICP'nin serum konsantrasyonları duyarlı değildir¹⁵⁰.

Diğer ilave peptit için yapılan immüniyolojik testte, çeşit 1 prokollajen'in amino-terminal propeptit'i (PINP) olarak tanımlanır. PINP serumda iki önemli parça (100kDa ve 30-kDa parçaları) olarak dolaşıma katılır. Daha küçük molekül ise indirgeme ürünü olabilir. İmmünolojik testlerin çoğunluğu hem bütünü hem de parçayı tanımlamaktadır ve bu testler çok duyarlı değildir. Ancak, bütün molekülü tanıyan yeni bir

immüniyolojik testin kemik oluşumundaki değişiklikleri tespit etmek için uygun olduğu gösterilmiştir^{151,152}.

Menopoz, serum PICP seviyelerinde % 20 artışa neden olur. Ancak bu değerler ile yapılan kemik kaybı ölçümleri ile korelasyon göstermemektedir. Bu peptidlerin ölçümlerinin en büyük avantajı, tip I kollajen sentezine spesifik göstergeler olmasıdır. Bu nedenle, 1,25 vitamin D3 tedavisi veya yatak istirahati gibi osteokalsin düzeylerinde yalancı artış olan durumlarda kemik yapımını görmek için kullanılabilir. Hiperparatroidi, Paget hastalığı ve normal adolesansta artar, osteogenesis imperfecta'da azalır^{148,153}. Ancak, bu kollajenlerin tek sentez yeri kemik değildir (özellikle deride bol miktardadır). Ayrıca, PICP diürenal değişiklik gösterip değerleri gece yükselmekte, öğleden sonra ise düşmektedir^{82,147,154}.

2.7.2.4. Sialoprotein

Kemik sialoproteini (BSP), kemikte bulunan 80 kDa'luk glikozile olmuş bir fosfoproteindir. Osteoblastlarla sentezlenir ve kemik mineralleşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bir immüniyolojik test geliştirilmiştir ve daha önce yapılan çalışmalara göre metabolik kemik hastalığı olan hastalarda serum konsantrasyonu artmaktadır. Ancak, BSP serumu kemik oluşumundan çok, kemik erimesi ile bağlantılıdır ve bunun sebebi açıklanamamaktadır¹⁵⁵.

2.7.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

2.7.3.1. Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

Tartarata dirençli asit fosfataz, kemik yıkımının diğer bir göstergesidir. Asit fosfataz; kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan bir lizozomal enzimdir. Bu izoenzimler, duyarlı ve özgül olmayarak elektroforezle ayrılabilir. Kemik asit fosfatızı L(+)-tartarata dirençlidir. Normal plazmada TRAP plazma izoenzim 5'e uyar ve kısmen kemikten kaynaklanır¹⁵⁶. Osteoklastlar dolaşıma salınan TRAP içerirler. Plazma TRAP'ı artmış kemik döngüsü olan çeşitli metabolik kemik hastalıklarında ve oofektomiden sonra artar¹⁵⁷.

TRAP aktivitesinin osteoklastlar için spesifik olmaması, termal instabilitesi ve serumda enzim inhibitörlerinin olması dezavantajlarıdır. Diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas değildir^{82,147}.

TRAP serumu, tartarata dayanıklılık temeline dayalı kinetik metodlarla ölçülebilir. Ancak, kemik erimesinde bu metot geniş olarak çalışılmamıştır. Çünkü, serum TRAP'nin engelleyicilerini içermektedir ve tartara dirençli asit fosfatazlar eritrosit ve muhtemel trombositlerden

türetilebilir. Enzim serum içinde de durağan değildir. Ancak, son zamanlarda antikorları temel alan immünolojik testler TRAP yöntemine karşı artıştadır^{158,159}. Bunun gibi testler kullanılarak, TRAP'ın konsantrasyonunun menopoz öncesi kadınlarda ve artan kemik döngüsü ile bağlantılı durumlarda artırıldığı belirlenmiştir^{158,160}.

2.7.3.2. Açlık İdrar Kalsiyum ve İdrar Hidroksiprolin (OHP) Düzeyleri

Açlık kalsiyumu en ucuz kemik yıkım belirleyicisidir ve sabah idrarından ölçülür ancak sensitivitesi düşüktür⁸².

Hidroksiprolin (OHP), %13-14 oranında aminoasit içeren bir kollajendir, peptit zincirinde posttranslasyonel hidroksilasyon ile oluşturulur¹⁴⁴. Kollajen yıkımı ile serbestlenir ve idrara geçer. Total vücut kollajeninin yaklaşık yarısı kemikte olduğundan OHP atılımı bir kemik rezorpsiyon göstergesi olarak düşünülmüştür^{82,134,147}. Ancak; OHP, diet ve C1Q tamamlayıcı bileşik gibi diğer kaynaklardan elde edilebilir. Bu durum OHP tamamlayıcı aktivitenin %40 kadarına katkıda bulunabilir. Kemikten serbest bırakılan OHP'nin %85-90'ı serbest aminoasitlere parçalanır. Bu serbest aminoasitler böbrekler tarafından süzülür ve karaciğer tarafından tamamen okside olur ve idrar içinde yalnızca %10-15 kadarı bulunabilir. İdrarda görülen OHP'nin, %10'u yeni sentezlenen prokollajen peptitlerinden gelir veya yeni kollajen molekülleri matrikslerde depolanmak yerine çözülürler. İdrarda, OHP'nin %90'ı peptit formunda, küçük bir parçası serbest formunda, kalanı ise polipeptit olarak görünür¹⁴⁴.

Adolesan büyüme sırasında, Paget hastalığı, hiperparatiroidi, Multiple Myeloma veya metastatik kemik hastalıkları gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda idrarda OHP/kreatinin oranı yükselir. 24 saatlik idrar veya sabah idrarında, kalorimetrik yöntemlerle veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçülür. Antiresorbtif ilaç kullanımı ile OHP seviyesi azalır. Tanıdan çok tedavinin etkisini değerlendirmede kullanılır².

2.7.3.3. İdrarda Hidroksilizin Düzeyi

Hidroksilizin, kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan bir diğer aminoasittir, ancak OHP gibi kollajen biyosentezinde yeniden kullanılmaz. Hidroksilizin, iki glikolize formda bulunur: Galaktozil hidroksilizin (GHYL) ve Glukozilgalaktozil hidroksilizin (GGHYL)^{82,147,161}. GHYL kollajen için spesifiktir ancak GGHYL'de de bulunur ve kollajen benzeri bir yapısı vardır. Kemiklerde GHYL/GGHYL oranı 7:1, derideki oran ise yaklaşık 1:2 dir. Bu durumda GHYL kemiklerde deriye oranla baskın çıkar. Kollajendeki hidroksilizin miktarı OHP'dekinden daha düşüktür ve hidroksilizin konsantrasyonu idrarda sonuç olarak çok düşüktür. Ama ne GHYL ne de GGHYL prokollajen peptitlerinde bulunmamaktadır ve

sonuçta GHYL kemik oluşumu sırasında salgılanmaz. Bununla birlikte; diyetin, idrar yollarından atıkların atılmasında etkisi yoktur. Bu atıklar vücutta metabolize olmazlar ve idrarda değişmeden atılırlar^{82,162}. GH, OHP'ye göre kollajen metabolizmasının daha spesifik belirteçidir. Üriner GH, yaşla birlikte ve Paget hastalığında artarken; postmenopozal OP'li hastalarda OHP'den daha sensitiftir⁸².

Her iki form da kollajen yıkımı sırasında dolaşıma karışır ve idrarda HPLC tekniği ile ölçülebilir^{82,147,161,163}. Bu iki formun total miktarı ve rölatif oranı, kemikte ve yumuşak dokularda değişir^{82,147,161}.

Hidroksilizinın avantajı, glikolize formların metabolize olmaması, tamamen değişmeden idrarla atılması ve diyet bileşenlerinden etkilenmemesidir^{82,147,161}.

2.7.3.4. Tip 1 Kollajen'in çapraz bağ telopeptidleri

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca % 40'ı serbest piridinyum çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan % 60'ı peptite bağlı çapraz bağlar halindedir^{148,164}. Tip I kollajenin, amino terminal (N terminal) ve karboksi terminal (C terminal) olmak üzere iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır^{82,164-166}.

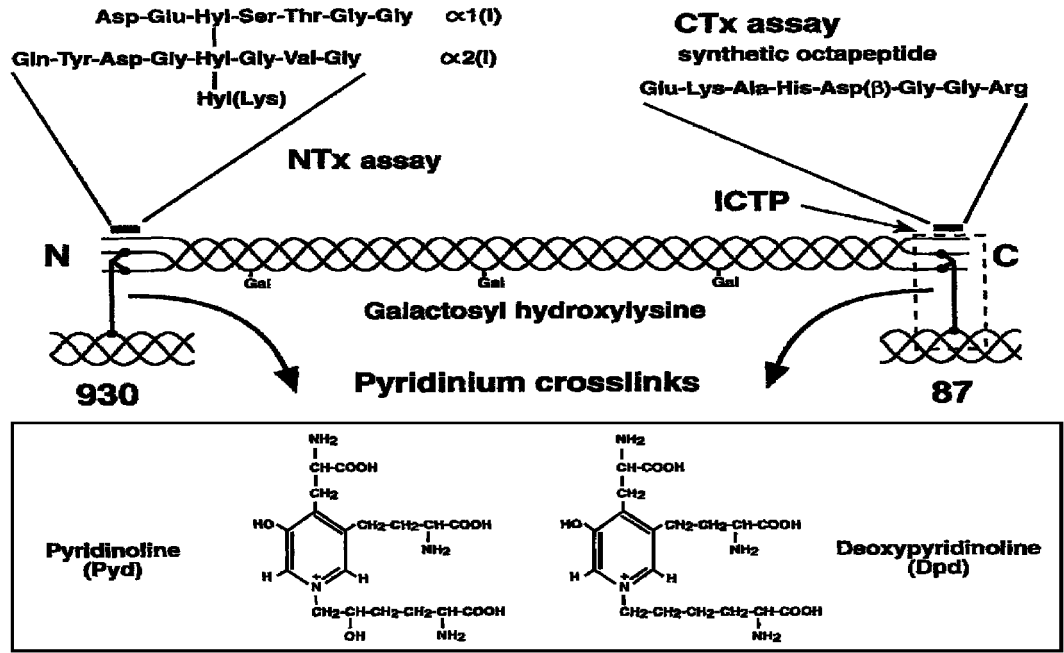
N terminal telopeptid (NTX), idrarda en fazla bulunan çapraz bağlı telopeptid olup, bağlı bulunan DPD'nin yaklaşık % 60'ının kaynağını oluşturur. NTX seviyeleri 14 yaş civarında pik yapar, erişkin yaşa doğru giderek azalır, menopoza sonrası % 80-90 artış gösterir. Bu üriner belirtecin de, PYD gibi diürenal ritmi olup; düzeyi sabah pik yaparken, öğleden sonra düşer. İdrarla ölçümün bir dezavantajı da, sonuçlarda büyük bireysel varyasyonlar olması ve üriner dilüsyonunun kreatinin ile düzeltilmesi gerekliliğidir^{167,168}.

C terminal telopeptid (CTX), tip I kollajenin iki $\alpha 1$ zincirinin C terminali peptidlerinin diğer kollajen molekülünün gerek $\alpha 1$ gerek $\alpha 2$ zincirinin helikal bölgesine çapraz bağlanmasıyla meydana gelirler. Geliştirilen immün tekniklerle α -CTX (non-izomerize form) ve β -CTX (izomerize form) ölçülebilir. Her iki formun eş zamanlı ölçümü ile α -CTX/ β -CTX oranı, kemik döngüsünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır^{82,134,147}.

Telopeptidlerin üriner salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda da telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalmıştır^{147,169}.

Tip I kollajen telopeptidlerinin idrardaki ölçümü ELISA yöntemi ile yapılır. Bu yöntemle, yapılan çalışmalarda telopeptidlerin kemik yıkımı için sensitif ve spesifik belirteçler olduğu görülmektedir¹⁶⁴. NTX ve CTX düzeyleri, postmenopozal osteoporozda artar ve hormon replasman tedavisi (HRT) ile normale iner¹⁷⁰.

2.7.3.5. İdrar Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD) Düzeyleri



Şekil 3. Piridinolin ve deoksipiridinolin

Kollajen; bir kollajen molekülünün sonu ve sonra gelen kollajen molekülünün sarmal kısmı arasındaki kovalent çapraz bağların oluşumu ile durağan hale gelir. Piridinolin (PYD) ve deoksipiridinolin (DPD) olmak üzere 2 adet önemli çapraz bağlı molekül vardır (Şekil 3)¹⁶⁵. Bu kalıntılar kollajen moleküllerini stabilize eden en önemli konuma geçerler ve bunu moleküller arası çapraz bağlarla yaparlar^{166,171}. Hücre dışında kollajen moleküllerinin matriks'e doğru depolanmasından sonra çapraz bağlar oluşur ve bu bağlar kemikten, kemik erimesi ya da kollajen yıkılımı sırasında serbest bırakılır¹⁶⁶.

PYD, bağlantı dokularında kemik ve kıkırdakta dahil, en yüksek yoğunluk kıkırdakta olmak üzere yaygın olarak dağılmıştır¹⁶⁶. Diğer taraftan, DPD kemikte, diş kemiğinde, şah damarında ve bağ dokuda bulunur. DPD, kemik kollajeninde toplam çapraz bağların %21'ini oluşturur. PYD ve DPD, tendon ve aortta da vardır fakat deride yoktur. Tip I kollajende ise yoğun olarak bulunur¹³⁵.

İnsan kemiğinde PYD/DPD oranı 2/3'tür. Piridinolin ve deokspiridinolin, muhtemelen osteoklastlar tarafından yıkım süresince kemik matriksinden salınır. Piridinolin ve deokspiridinolin invivo olarak metabolize olmazlar¹⁷². Çapraz bağların %40-50 olan bölümü serbest halde, %30-40 kadarlık kısmı çok küçük peptitler (<1000 Da) şeklinde, kalanı ise peptit parçaları olarak (1-10 kDa) bulunur¹⁷³. Çapraz bağ molekülleri yalnızca ergin kollajenlerde bulunur. Bu moleküllerin idrarda atılımı, ergin kollajenin ayrıştırılmasını yansıtır ve yeni oluşturulmuş kemik formunu yansıtmaz¹⁶⁶.

Total PYD ve DPD HPLC ile floresan dedektör kullanılarak ölçülürken, serbest PYD ve DPD için ELISA tekniği geliştirilmiştir^{165,174,175}. ELISA ile ölçülen serbest DPD, HPLC ile ölçülen DPD ile koreledir ve osteoporozda yükselir¹⁷⁴. İdrar ve serum piridinolin ve deokspiridinolini çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir¹⁴⁴.

İdrarda kollajen çapraz bağların atılımı osteoporozda ve hipertiroidi, hiperparatiroidi gibi kemik rezorpsiyonunun arttığı durumlarda yükselmektedir. Malign hiperkalsemili hastalarda da idrar piridinolin ve deokspiridinolin atımı 2-3 kat artmıştır¹⁷⁶. İdrarda PYD ve DPD menopozda % 50-100 oranlarında artar. Bu değişiklik sağlıklı, osteoporotik olmayan kadınlarda da görülür ve östrojen kesilmesinden kaynaklanan kemik döngüsünün artışını yansıtır. Yüksek döngülü osteoporozu olan tedavi edilmemiş kadınlarda veya osteoporozu olsun olmasın kırığı olan hastalarda serbest ve peptide bağlı piridinyum bileşimlerinin düzeyinde yükselme olur. HRT ve antirezorptif tedavi ile bu düzeyler premenopozal seviyelere kadar düşürülebilir. Vertebral osteoporozu olan hastalarda, idrarda hidrokspiridinonyum bileşiklerinin, özellikle de DPD seviyeleri kalsiyum kinetikleri ve kemik histomorfometrisi ile ölçülen kemik döngüsü ile büyük bir korelasyon göstermektedir^{82,147,177}.

İdrardaki piridinolin ve deokspiridinolin yüksek seviyeleri, artmış kemik rezorpsiyonunu göstermektedir. Sonuç olarak, biyokimyasal belirteçler, osteoporoz tanısında birincil öneme sahip olmasa da, özellikle tedavide kullanılan antirezorptif ajanların etkinliğini, kemik mineral yoğunluğu değişikliklerini 1-2 yıl beklemeden değerlendirme olanağı verir. Biyokimyasal belirteçler, klinik ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile karar verilemeyen kırık riski hakkında bilgi verir¹⁶¹.

2.8. OSTEOPOROZDA TANI YÖNTEMLERİ

Osteoporozlu hastaların tanısı, tedavisi ve takibinde öykü ve fizik muayenenin yanında kullanılan tanı yöntemleri şunlardır³⁸:

1. Görüntüleme yöntemleri
 - a. Radyografik incelemeler

- b. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri
- c. Kemik sintigrafisi

- 2. Laboratuvar testleri
- 3. Kemik biyopsisi

2.8.1. Metabolik Kemik Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

Osteoporoz tanısı, tedavisi ve takibinde biyokimyasal testlerin önemli bir yeri vardır. Primer osteoporoz tanısını kesinleştirip sekonder osteoporoz olasılığını elemek için yapılması gereken laboratuvar testleri aşağıdadır:

Rutin olarak yapılanlar

- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızı
- ✓ Serum kalsiyum, fosfor
- ✓ Total alkalen fosfataz
- ✓ Karaciğer fonksiyon testleri
- ✓ Tam idrar tetkiki
- ✓ Serum albumin, total protein.

Gerekli görüldüğünde yapılanlar

- ✓ 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum düzeyi
- ✓ Serum ve/veya idrar elektroforezi
- ✓ PTH, 1,25(OH) D vitamini
- ✓ TSH, FT3, FT4
- ✓ LH, FSH, Prolaktin
- ✓ Plazma testesteron ve östradiol düzeyi
- ✓ Serum kortizol düzeyi
- ✓ Bence-Jones proteini
- ✓ Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri.

Metabolik Kemik Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar testleri

- ✓ Vitamin D
- ✓ PTH
- ✓ Ca
- ✓ P
- ✓ Kalsitonin
- ✓ ALP
- ✓ Osteokalsin
- ✓ İdrarda hidroksiprolin atılımı

Primer osteoporoz'da rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içinde olduğu için kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olanları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorbtif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerden yararlanılır⁸¹⁻⁸³.

Primer ve sekonder osteoporoz ayırımı için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimantasyon hızı gibi tetkikler özellikle hematolojik maligniteleri elimine etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, intakt PTH, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, serum proteinleri, serum 25-OH vitamin D3 düzeyleri, TSH, serbest T4, premenopozal kadın ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östrodiol düzeyleri, serbest idrar kortizolü, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum miktar tayini yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği durumlarda idrarda homosistein, Bence Jones proteinürisi, anti-gliadin antikorları ve son olarak da kemik biyopsisi ve/veya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılabilir².

2.8.1.1. D Vitamini

Vitamin D, kemik gelişimi ve kemiklerdeki kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Vitamin D3'ün vücutta aktif forma dönüşmesi gerekir. Aktif formun ise vitaminin bir metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol vitamin D3'den 3-5 kat daha aktiftir¹⁷⁸. Yarılanma ömrü 48 saat olan ve yağ dokusunda depolanan vitamin D3'ün biyolojik formunun (1,25(OH)₂D3) fonksiyonu, serum Ca ve P konsantrasyonlarını, kemik hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenlemektir. Yarılanma ömrü 15-20 gün olan dolaşımdaki 25(OH)D, plazmada en fazla bulunan ve karaciğerde depo edilen D vitamini dir. 25(OH)D havuzu 1,25(OH)₂D3 oluşumunu düzenler ve intestinal epitelden Ca Emilimini sağlar. Temelde 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D3 arasındaki denge değişikliğinde kemik rezorpsiyonu artar¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Metabolizma sürecinde, 25(OH)D karaciğerde bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak böbreğe taşınmakta, α-hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenerek 1,25(OH)₂D3 vitaminine dönüşmektedir¹⁸². Serum Ca ve P düzeylerini etkilediği bilinen bu form, hipokalsemi ve hipofosfotemi durumlarında PTH salınımının artmasına neden olur. Yaşlılarda daha sık gözlenen bu durumda, PTH artışına paralel olarak 1,25(OH)₂D3'de artmakta, osteoklastlar stimüle olmakta, kemik kollajen sentezi yavaşlamaktadır. Bu 2 yapının artışı, birbirini kamçılıyarak yıkıma hız kazandırmaktadır¹⁸³. Yaşlanmakla intestinal sistemde D vitamini Emilimi %40'a varan oranlarda azalır. Cilt epidermisinin 7-dehidrokolesterol oranının %50'nin üzerinde azalması UV absorpsiyonu

yolu ile vitamin D sentezini de azaltmaktadır¹⁷⁹⁻¹⁸¹. 25(OH)D vitamin etkinliğini, 1,25 (OH)₂D₃ yapımını feedback mekanizması ile inhibe ederek sağlar. Osteoblastlara uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca, interlökin 6 sekresyonuna baskılayıcı etki ile osteoklast aktivitesini yavaşlatır¹⁸¹.

Bağırsak mukoza hücrelerinde paratiroid hormon reseptörleri yoktur. Paratiroid hormon böbrek ve kemik üzerine doğrudan etkilidir. Böbrekler tarafından 1,25 dihidrosikolekalsiferol (D-hormon) meydana getirilmesi için parathormona ihtiyaç vardır. Hormonun yokluğunda hemen hiç 1,25 dihidrosikolekalsiferol meydana gelmez¹⁷⁸.

Dünyanın birçok bölgesinden popülasyonlar, D vitamini eksikliği çekmektedir. Bu eksiklik, kemik kaybını artırması yanında çeşitli hastalıklara da sebep olabilmektedir¹⁸⁴. Fazla kemik kaybı artan paratiroid hormon seviyeleri ile bağlantılıdır¹⁸⁵ ve kemik kaybı emilimini artırır¹⁸⁶. Ciddi D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizm hastalığına yetişkinlerde osteoporozu sebep olur, hipokalsemi ile bağlantılı olarak, kemiklerde onarımın mineralleşmeye, kas zayıflığına ve çocuklarda deformasyona sebep olur¹⁸⁷. Eksiklik kemik resorpsiyonunda da artmaya sebep olur. Ve ALP serumundaki artış sendromun belirgin özelliğidir. Ama kemik belirteçleri, D vitamini eksikliği çeken hastalarda da artmaktadır²⁵.

2.8.1.2. İdrarda Kalsiyum Düzeyi

İdrarla kalsiyum atılımının değerlendirilmesinin 24 saatlik idrarda yapılması önerilmektedir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı da kullanılmaktadır. Primer osteoporoz'da, idrar kalsiyum değerleri genellikle normal sınırlardadır. Ancak immobilizasyon, hipertiroidi, hiperparatiroidi, kortikosteroid tedavisi gibi sekonder osteoporozda da değerler değişmektedir².

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı normal, açlık idrar kalsiyum atılımı yüksek ise kemik rezorpsiyonundaki artış akla gelmelidir. Her ikisinin de normalden fazla olması ise ya artmış kemik yıkımını ya da bağırsak absorpsiyonundaki artışı düşündürür (sarkoidoz, vitamin D toksisitesi, hiperkalsiürik nefrolitiazis gibi). Gerek 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, gerekse sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranlarının saptanması, kemik yıkımının artışında kullanılan yararlı ve ucuz yöntemler olmasına karşın yeterince sensitif değildir.

2.8.1.3. Serum Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri

Serumda kalsiyum üç şekilde bulunur: % 40'ı proteine bağlı, % 48'i iyonize ve % 12'si kompleks şeklindedir. Klinik değerlendirmede genelde total kalsiyum miktarı kullanılır. Primer osteoporozlu hastalarda

serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal iken sekonder osteoporozda deęişir¹⁸⁸.

2.8.1.4. Serum Parathormon Düzeyi

Böbrekte, kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu arttırırken fosfatın reabsorbsiyonunu baskılar ve aynı zamanda kalsitriol yapımından sorumlu olan α -1 hidroksilaz enzimini stimüle eder¹⁶². Osteoporotik kadınlarda PTH düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Östrojen yetersizliği, kemiği PTH'a daha duyarlı kılmaktadır. Östrojen yetersizliğine bağlı osteoporozda, PTH düzeyi normaldir. Serum kalsiyum ve PTH düzeyi yüksek olan osteoporotik hastalar, primer hiperparatiroidi yönünden araştırılmalıdır^{154,189}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Kullanılan Gereçler

3.1.1. Hasta Grupları

Bu çalışma, rutin menopoz kontrolü amacıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve postmenopozal osteoporoz tespit edilen hastalar ile bu hastalara benzer özellik gösteren sağlıklı premenopozal kadınlar üzerinde yürütülmüştür. Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni alınmıştır.

Çalışmaya katılan gönüllüler 4 gruba ayrılmıştır:

1. Premenopozal sağlıklı kadınlar (n=12)
2. Postmenopozal osteoporoz tanısı alan ancak hormon replasman tedavisi almamış olan hastalar (n=21)
3. Postmenopozal osteoporoz tanısı alan ve 3 ay süreyle tibolon kullanan hastalar (n=10)
4. Postmenopozal osteoporoz tanısı alan ve 6 ay süreyle tibolon kullanan hastalar (n=10)

Premenopozal sağlıklı kadınların, postmenopozal osteoporoz tanısı almış ancak hormon replasman tedavisi almayan hastaların ve tibolon kullanan hastaların demografik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gönüllülere ait bazı demografik özellikler

	Birim	Kontrol (n=12)	Hasta (n=21)	Tibolon (n=10)
Yaş	Yıl	46,5 ± 1,24	51,62 ± 3,46	52,5 ± 3,44
Doğum	Adet	2,00 ± 0,85	2,52 ± 1,29	2,50 ± 1,27
Kilo	kg	61,83 ± 6,04	66,29 ± 6,83	68,4 ± 5,19
Boy	m	1,60 ± 0,05	1,62 ± 0,06	1,63 ± 0,08
BMI	kg/m ²	24,26 ± 2,28	25,26 ± 3,46	26,00 ± 3,32
Menopoz süresi	Yıl	--	3,14 ± 1,65	3,10 ± 1,29

Bu çalışmada, tüm gruplardan venöz kan örnekleri ve 24 saatlik idrar numuneleri toplandı. İdrar numunelerinde kreatinin düzeyleri ölçüldü. Kan numuneleri ise 3500 x g'de 5 dakika santrifüj edildi ve

serumları ayrıldı. Ayrılan idrar ve serum numuneleri -80°C'de analiz gününe kadar saklandı.

3.1.2. Kullanılan Aletler

- ✓ Santrifüj (Nüve CN 180)
- ✓ Santrifüj (Hettich Mikro 120)
- ✓ Vortex (Velp Scientifica)
- ✓ Buzdolabı (No Frost)
- ✓ Derin dondurucu (İndesit)
- ✓ Biyokimya oto analizörü (Abbott Aeroset System)
- ✓ HPLC (Thermo Finnigan)
- ✓ Etüv (Nüve N 400)
- ✓ Etüv (FALC)
- ✓ Vitamin D ve Crosslinks kolonları ve kimyasalları
- ✓ Vitamin D ve Crosslinks ön kolonları
- ✓ Ayrıca araştırma laboratuvarında biyokimyasal analizler için gerekli olan malzemeler kullanıldı.

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar

- ✓ İdrar Kreatinin Kiti ABBOTT
- ✓ İdrar Piridinyum- Crosslinks Kiti BIO- RAD
- ✓ Serum 25-OH Vitamin D3 Kiti RECIPE
- ✓ Serum Alkale Fosfatase Kiti ABBOTT
- ✓ Serum Kalsiyum Kiti ABBOTT
- ✓ Serum Fosfor Kiti ABBOTT

3.2. Uygulanan yöntemler

3.2.1. Metotların Uygulanması

3.2.1.1. İdrar Kreatinin Ölçülmesi

Kreatinin ölçüm metodu, kreatinin ile sodyum pikrat arasındaki reaksiyona dayanmaktadır¹⁹⁰. Bu metotta; örnekte bulunan kreatinin alkali pH'da pikrat ile kreatinin-pikrat bileşiği oluşturur. 500 nm'de bu bileşiğe bağlı oluşan absorbanans yükselmesi örnek içindeki kreatinin miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

İdrar kreatinin düzeyleri Abbott-Aeroset (Chicago-USA) otoanalizöründe orijinal kiti ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak hesaplandı.

3.2.1.2. D Vitamini Ölçülmesi

Serum D vitamini düzeyleri HPLC cihazında, Recipe serum 25-OH vitamin D3 kiti ile ölçüldü. Sonuçlar µg/l olarak hesaplandı.

HPLC Cihaz Parametreleri

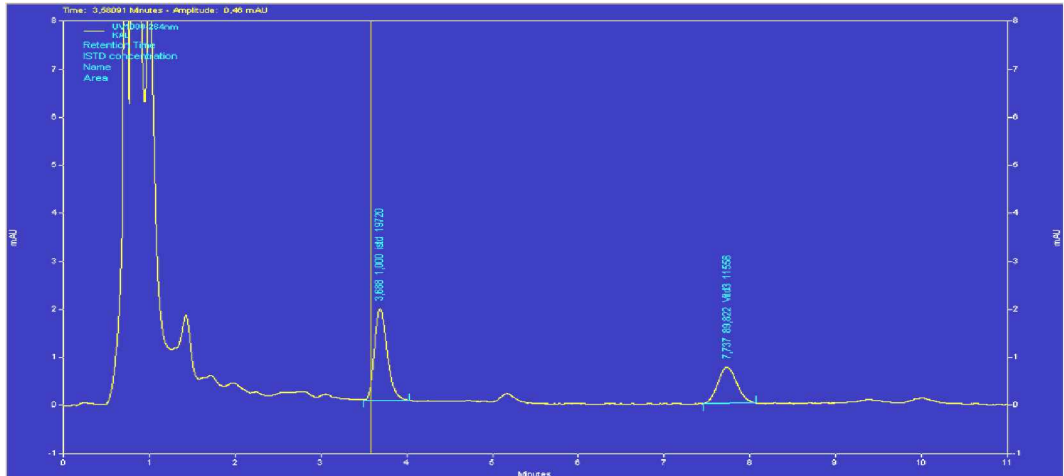
- ✓ Kolon Sıcaklığı: 30°C
- ✓ Örnek yükleme: Otomatik
- ✓ Enjeksiyon: 50 µl
- ✓ Enjeksiyon süresi: 14 dakika
- ✓ Akış hızı: 1,2 ml/dk
- ✓ Dedektör: UV dedektör (264 nm)

Kalibratör ve Kontrollerin Hazırlanması

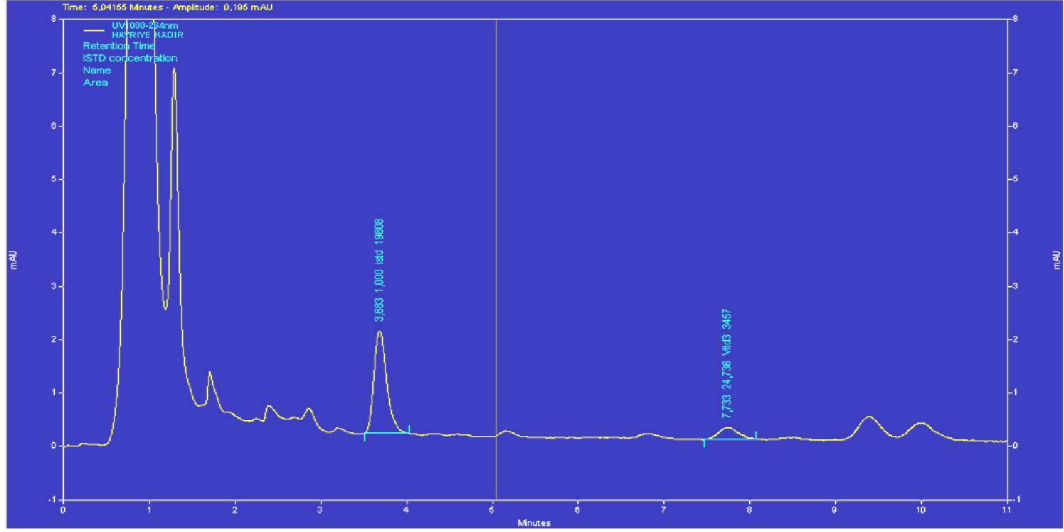
Kalibratör ve kontrol şişelerinin içerisine 2 ml HPLC grade distile su konularak eritilip, 15 dakika bekletildi. Daha sonra numune hazırlama aşamasına geçildi.

Numunelerin Hazırlanması

Serum numuneleri, -80°C'den çıkartılıp erimeye bırakıldı. Eridikten sonra vortekslendi. Serum numunelerinden, kalibratör ve kontrolden 400 µl alınıp ependorf tüplerine konuldu. Üzerlerine 400 µl standart (-20°C'de saklandı, hemen kullanılıp, yerine konuldu) eklenerek 30 saniye vortekste karıştırıldı. 500 µl P solüsyonu konulduktan sonra 2 dakika daha vortekste karıştırılıp, 10 dakika +4°C'de buzdolabında inkübasyona bırakıldı. Son olarak 5 dakika 10000 x g'de santrifüj edildi. Üzerlerinde oluşan süpernatantlar alınarak viallere konulup cihaza yüklendi.



Şekil 4. Vitamin D3 kalibratör kromatogramı



Şekil 5. Hastaya ait vitamin D3 kromatogramı

3.2.1.3. Piridinyum-Crosslinks Ölçülmesi

İdrar piridinolin ve deokspiridinolin seviyeleri HPLC cihazında, Bio-Rad idrar Piridinyum-Crosslinks kiti ile ölçüldü. Sonuçlar pmol/µmol olarak hesaplandı.

HPLC Cihaz Parametreleri

- ✓ Kolon Sıcaklığı: 50°C±1°C
- ✓ Örnek yükleme: Otomatik
- ✓ Enjeksiyon: 100 µl
- ✓ Enjeksiyon süresi: 16 dakika
- ✓ Akış hızı: 0,7 mL/dk
- ✓ Dedektör: Floresan dedektör (295 nm)

Kalibratör Hazırlanması

Hazır kalibratör şişesinin içerisine 3 ml distile su konulup eritildikten sonra 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra numune hazırlama aşamasına geçildi.

Kontrollerin Hazırlanması

Hazır kalibratör şişesinin içerisine 5 ml distile su konulup eritildikten sonra 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra numune hazırlama aşamasına geçildi.

İnternal Standart hazırlanması

Hazır internal standart şişesinin içerisine 5,5 ml distile su konularak eritildikten sonra 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra numune hazırlama aşamasına geçildi.

İdrar Numunelerin Hidrolizi

İdrar numuneleri -80°C 'den çıkartılıp oda ısısında erimeye bırakıldı. Eriyen idrar numunelerinden, kalibratör ve kontrollerden 150 μl alınıp, özel hidroliz tüplerine konuldu. Üzerlerine 50 μl internal standart ve 200 μl 12 N hidroklorik asit eklenip kapağı kapatıldıktan sonra vortekste karıştırıldı. 16 saat 100°C 'de inkübasyona bırakıldı. Hidrolizden sonra, oda sıcaklığında 15-30 $^{\circ}\text{C}$ 'ye gelmesi beklendi. Soğuyan numuneler vorteksle karıştırıldı.

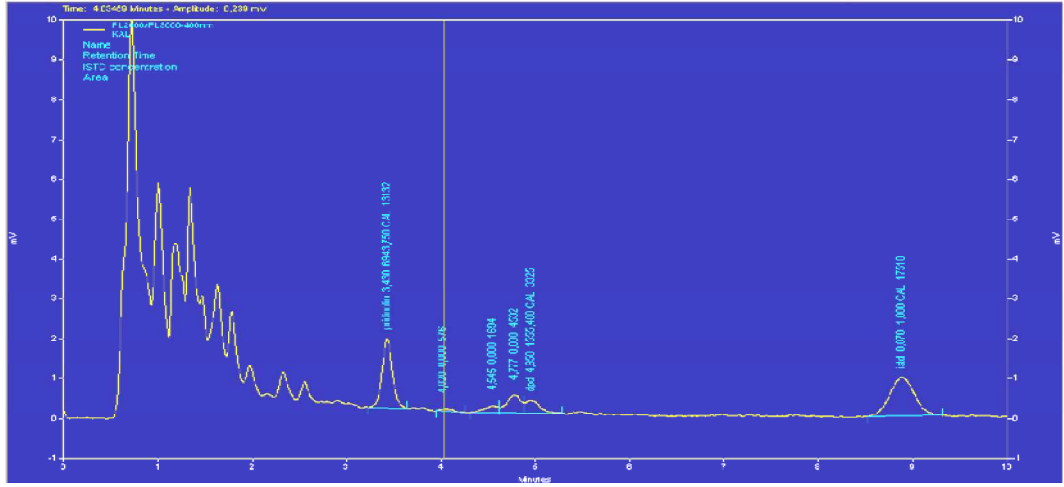
Numune Hazırlanması

5 ml'lik tüplere crosslinks'e ait olan ön kolonlar konuldu. Üzerlerine pipetle 1 ml solüsyon 1 konuldu. 1500 x g'de 1 dakika santrifüj edilip, altta kalan süpernatant atıldı. Hidroliz olan numunelerin içerisine 2 ml solüsyon 3 konulup vorteksle karıştırıldıktan sonra, ön kolonlara pipetle aktarıldı. 1500 x g'de 1 dakika santrifüj edilip, altta kalan süpernatant atıldı. Kolona 2.5 ml solüsyon 1 konulup 1500 x g'de 1 dakika santrifüj edildikten sonra altta kalan süpernatant atıldı. Bu işlem 2 kere tekrarlandı. Sonra pipet ile 0.2 ml distile su konularak 1500 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Yeni 5 ml'lik temiz tüpler üzerine bu ön kolonlar konulduktan sonra, pipetle 0.75 ml solüsyon 2 konulup, 1500 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta kalan süpernatantlar pipetle alınıp viallere konularak cihaza yüklendi.

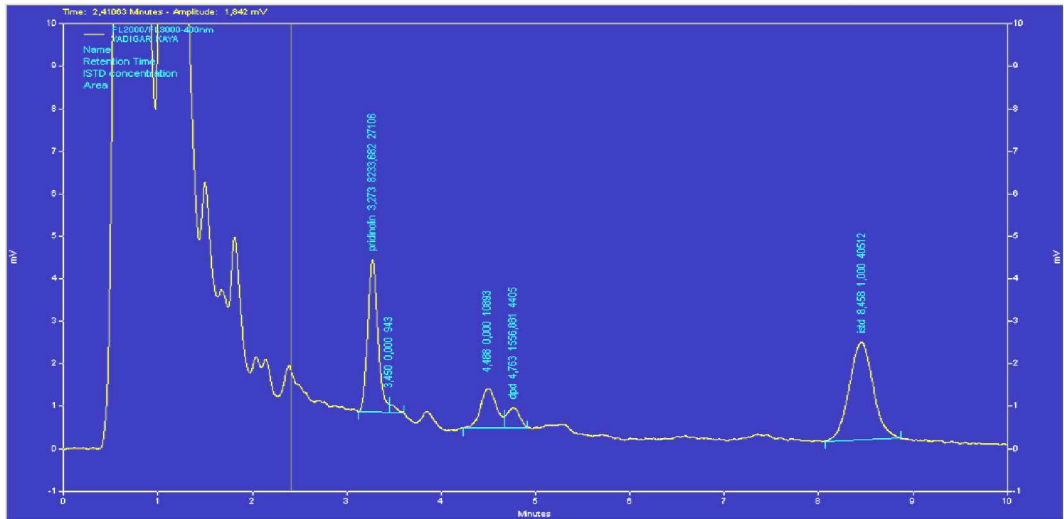
Piridinyum Hesaplaması

$$\text{PYD/kreatinin [pmol}/\mu\text{mol]} = \frac{\text{Örnek PYD konsantrasyonu[pmol/mL]}}{\text{Örnek kreatinin konsantrasyonu[pmol/mL]}}$$

$$\text{DPD/kreatinin [pmol}/\mu\text{mol]} = \frac{\text{Örnek DPD konsantrasyonu[pmol/mL]}}{\text{Örnek kreatinin konsantrasyonu[pmol/mL]}}$$



Şekil 6. Crosslinks kalibratör kromatogramı



Şekil 7. Hastanın crosslinks kromatogramı

3.2.1.4. Fosfor Ölçülmesi

Vücuttaki fosforun büyük çoğunluğu (%80-85) hidroksiapatit olarak kemiklerde bulunur. Kalan fosfat ise inorganik fosfor ve fosfat esterleri olarak bulunur. Serumdaki kalsiyum ve fosfor karşılıklı ilişki göstermektedirler. İnorganik fosfat amonyum molibdatla reaksiyona girerek heteropoliasit kompleksini oluşturur. Sürfaktan kullanımı proteinsiz filtratın hazırlama ihtiyacını ortadan kaldırır. 340 nm'deki absorbanası örnekteki inorganik fosfor düzeyi ile orantılıdır.

Serum fosfor düzeyleri Abbott-Aeroset (Chicago-USA) otoanalizöründe orijinal kiti ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak hesaplandı.

3.2.1.5. Kalsiyum Ölçülmesi

Arsenazo III boyası kalsiyumla asit solüsyonda mavi-mor kompleks oluştururlar. Bu rengin gelişimi 660 nm'deki absorbanı örnekteki kalsiyum konsantrasyonu ile orantılıdır.

Serum kalsiyumu düzeyleri Abbott-Aeroset (Chicago-USA) otoanalizöründe orijinal kiti ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak hesaplandı.

3.2.1.6. Alkalen Fosfataz Ölçülmesi

İnsan alkalen fosfatazı, alkali PH'da fosfat monoesterleri hidrolizini katalizleyen 5 doku spesifik izoenzimleri grubunu içerir. Gliserofosfat¹⁹¹, fenil fosfat¹⁹¹ ve p-nitrofenil fosfat¹⁹² gibi alkalen fosfat aktivitesini ölçmek için çeşitli substratlar kullanıldı. Örnekteki alkalen fosfataz, renksiz p-nitrofenil fosfatın hidrolizini katalizler. P-nitrofenol ve inorganik fosfat verir. Alkali pH'taki analizde p-nitrofenol sarı fenoksit formun içerisindeydir. 404 nm'de artan absorban değeri, örnekteki alkalen fosfataz aktivitesiyle orantılıdır.

Serum alkalen fosfataz düzeyleri Abbott-Aeroset (Chicago-USA) otoanalizöründe orijinal kiti ile ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak hesaplandı.

3.3. İstatistiki Analiz

Verilerin istatistiki bilgileri, Statistical Packege for Social Sciences (SPSS) 11,0 for Windows programı ile elde edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar, Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. İkili grup karşılaştırılmasında, Mann-Withney U analizi kullanılmıştır. Hastaların ilaç kullanımı takibi değerlendirmeleri, Wilcoxon analizi ile yapılmıştır. $p < 0.05$, $p < 0.01$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

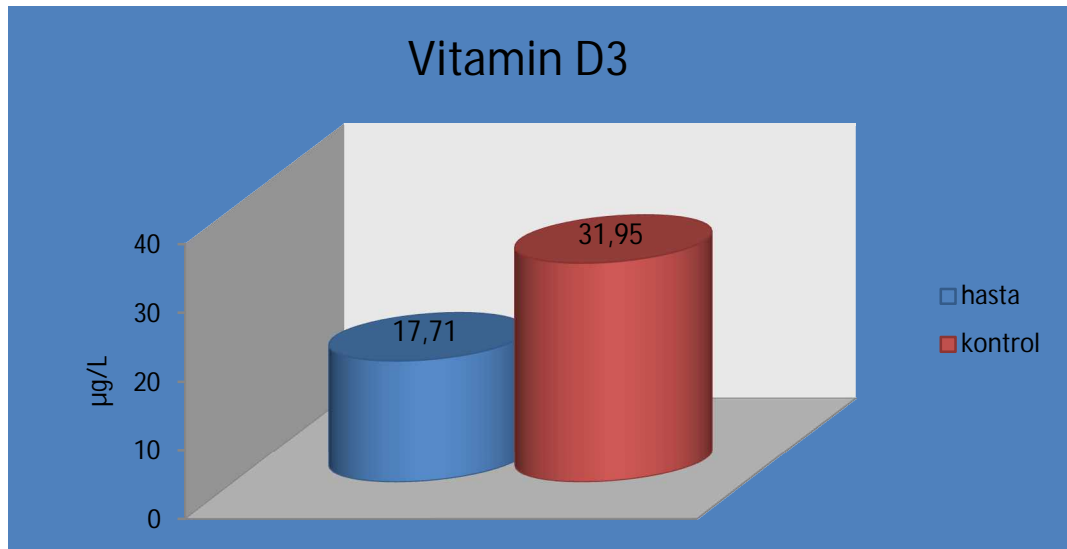
Bu çalışmada, postmenopozal osteoporotik kadınlarda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine olan etkisini araştırmak için vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri çalışılmıştır. Tablo 7’de postmenopozal osteoporoz tanısı almış ancak HRT almamış hastalar ile premenopozal sağlıklı grubun vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerleri \pm SD ve istatistikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ile kontrol grubunun vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, pridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerleri ve istatistikleri

	Birim	Hasta (n=21)	Kontrol (n=12)	p
Vitamin D	$\mu\text{g/l}$	17,71 \pm 8,32	31,95 \pm 7,79	0,000 *
Fosfor	mg/dL	3,89 \pm 0,63	3,68 \pm 0,61	0,405
Kalsiyum	mg/dL	9,19 \pm 0,99	9,62 \pm 0,40	0,141
Alkalen Fosfataz	U/L	91,04 \pm 19,58	91,33 \pm 29,49	0,839
Piridinolin	pmol/ μmol	51,14 \pm 9,36	34,17 \pm 5,61	0,000 *
Deokspiridinolin	pmol/ μmol	13,28 \pm 4,59	8,03 \pm 2,56	0,000 *

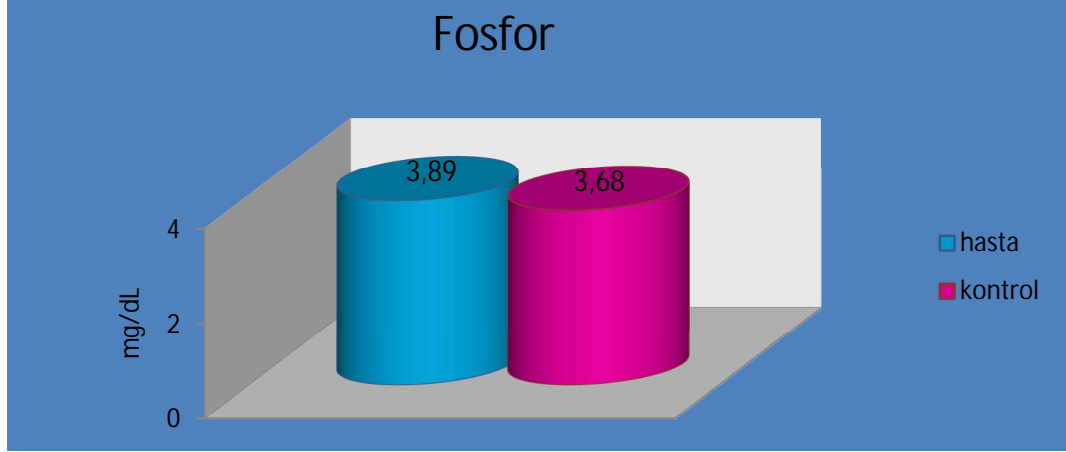
*p<0,05 kontrol ile hasta grubu

Hasta ile kontrol grubunun vitamin D3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.000). Kontrol grubunun ortalama değerleri hasta grubundan daha yüksek gözlenmiştir (Grafik 1).

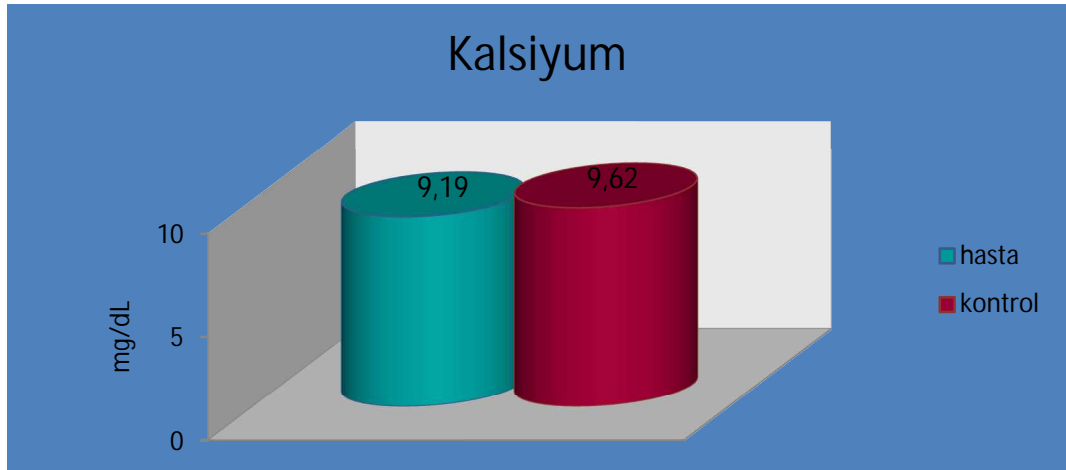


Grafik 1. Vitamin D3 düzeyleri

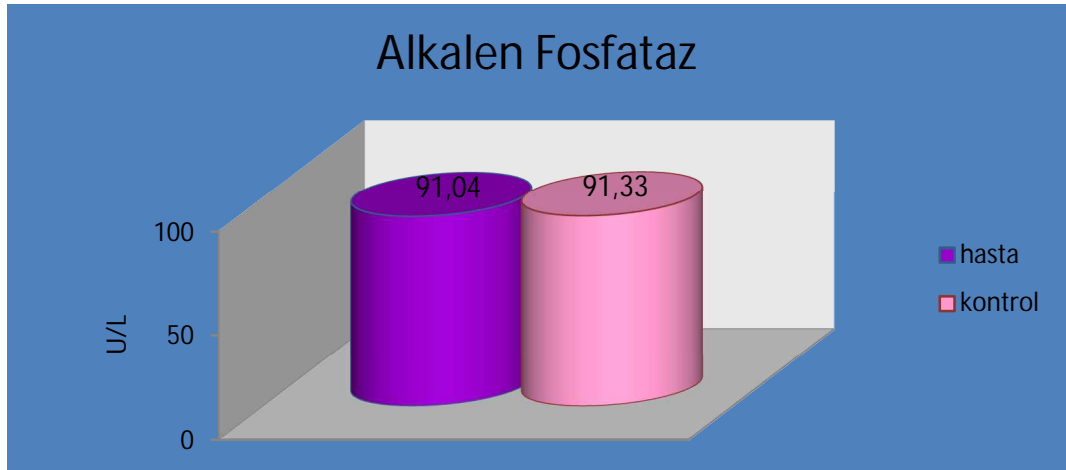
Hasta ile kontrol grubun fosfor, kalsiyum ve alkalin fosfataz değerlerine bakıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ortalama değerler birbirine yakın bulunmuştur (Grafik 2-4).



Grafik 2. Fosfor düzeyleri

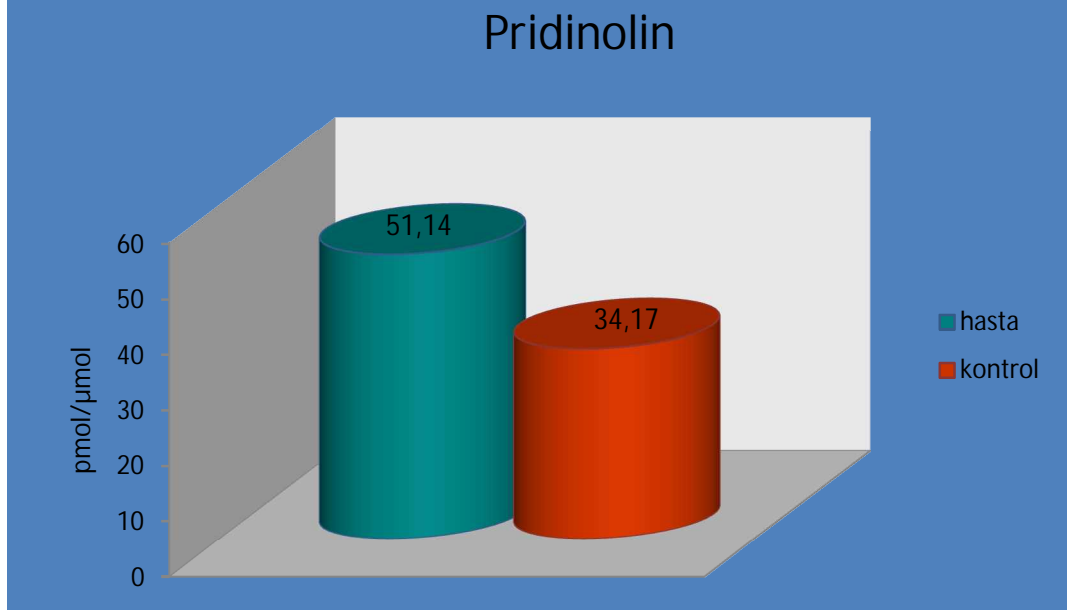


Grafik 3. Kalsiyum düzeyleri

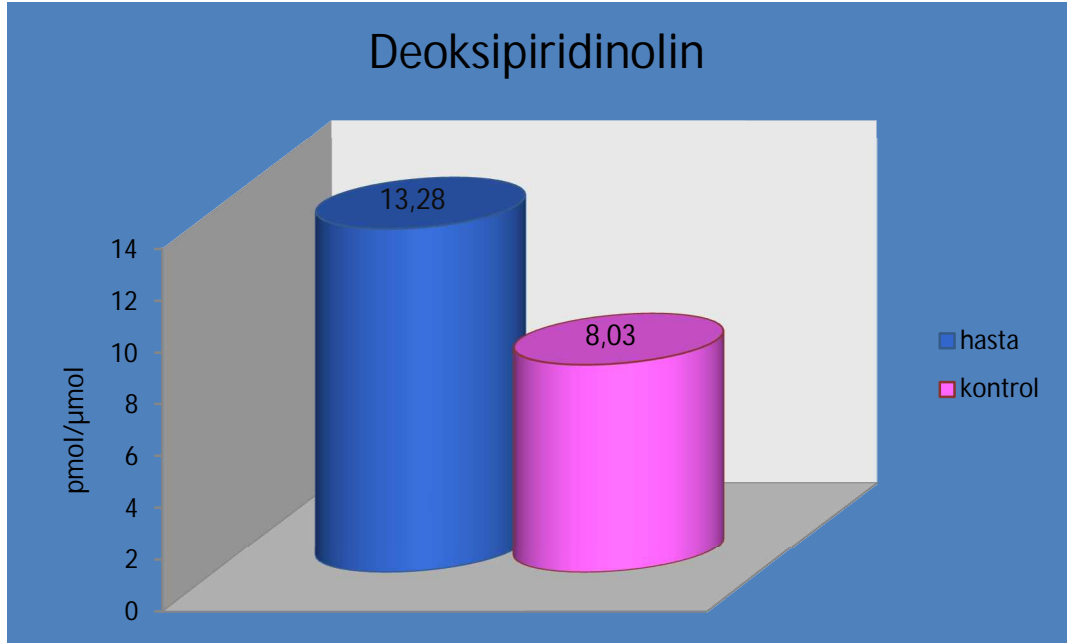


Grafik 4. Alkalin fosfataz düzeyleri

Hasta ile kontrol grubunun piridinolin ve deoksipiridinolin değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.000$). Hasta grubunun ortalama değerleri kontrol grubundan daha yüksek gözlenmiştir (Grafik 5,6).



Grafik 5. Piridinolin düzeyleri



Grafik 6. Deoksipiridinolin düzeyleri

Çalışmamızın diğer ayağında, postmenopozal osteoporoz tanısı alan hastalardan tibolon kullanan 10 tanesi 6 ay süreyle takip edilmiştir. Hastalar 3 ay ve 6 ay tibolon kullananlar olmak üzere ayrılmıştır. Hastaların 0. ay, 3. ay ve 6. ay vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkale fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerleri tablo 8'de, istatistiki sonuçları ise tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. 0. ay, 3. ay ve 6. ay vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkale fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerleri

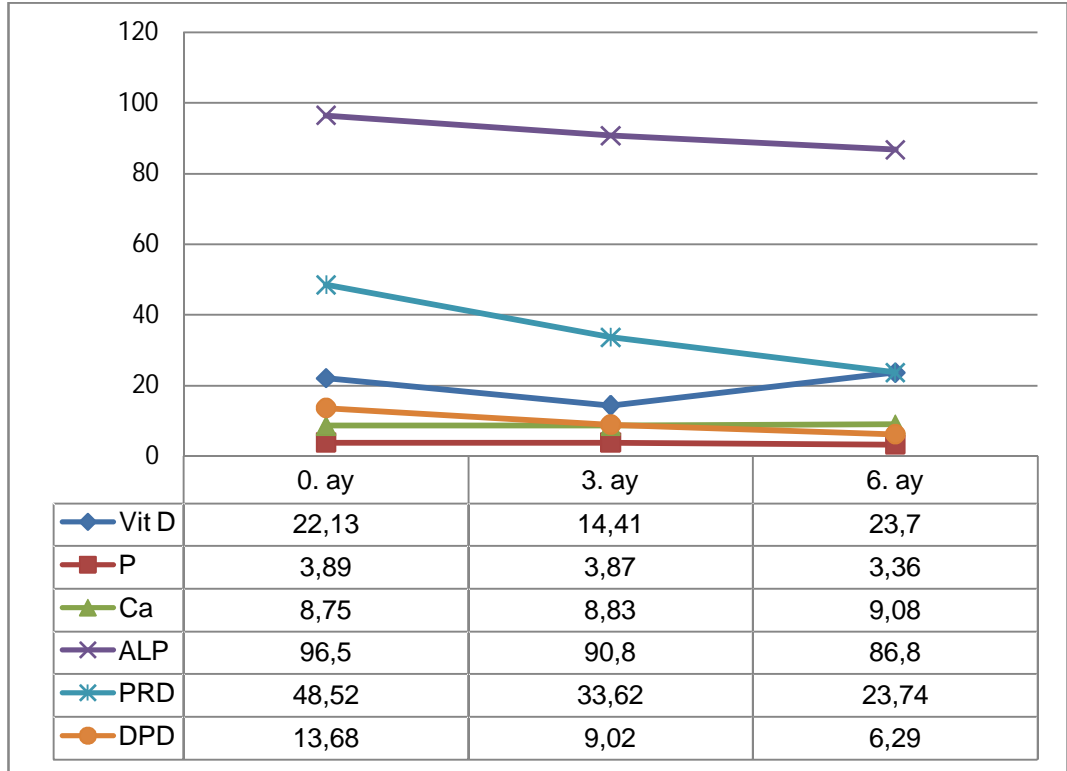
	Birim	0. ay (n=10)	3. ay (n=10)	6. ay (n=10)
Vitamin D	µg/l	22,13 ± 9,60	14,41 ± 6,46	23,70 ± 9,37
Fosfor	mg/dL	3,89 ± 0,55	3,87 ± 0,53	3,36 ± 0,39
Kalsiyum	mg/dL	8,75 ± 1,25	8,83 ± 0,92	9,08 ± 0,56
Alkale Fosfataz	U/L	96,50 ±20,53	90,80 ±24,76	86,80 ± 23,05
Piridinolin	pmol/µmol	48,52 ± 3,75	33,62 ± 3,53	23,74 ± 2,01
Deokspiridinolin	pmol/µmol	13,68 ± 2,87	9,02 ± 1,74	6,29 ± 1,12

Tablo 9. 0. ay, 3. ay ve 6. ay vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkale fosfataz, piridinolin ve deokspiridinolin istatistikleri

	0. ay / 3. ay	0. ay / 6. ay	3. ay / 6. ay
Vitamin D	0,005 *	0,013 *	0,005 *
Fosfor	0,718	0,009 *	0,005 *
Kalsiyum	0,760	0,507	0,646
Alkale Fosfataz	0,386	0,092	0,332
Piridinolin	0,005 *	0,005 *	0,005 *
Deokspiridinolin	0,005 *	0,005 *	0,005 *

*p<0,05 (wilcoxon)

Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerleri incelendiğinde; 0.ay ortalamalarına göre 3. ay ortalamalarında düşme gözlenmiştir. 6. ay ortalamalarda ise yükselme gözlenmiştir. 0/3. ay, 0/6. ay ve 3./6. ay vitamin D3 değişimleri zamana bağlı olarak değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.005, p=0.013, p=0.005).



Grafik 7. Postmenopozal osteoporoz HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullanan hastalar arasında vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, pridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerinin zamana bağlı değişimleri

Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerleri incelendiğinde; 0.ay ile 3. ay ortalamaları birbirine yakın bulunmuştur. 6. ay ortalamalarda ise düşme gözlenmiştir. 0./3. ay fosfor değişimleri zamana bağlı olarak incelendiğinde istatistiki fark bulunamamıştır ($p=0.718$). 0./6. ay ve 3./6. ay fosfor değişimleri değerlendirildiğinde ise istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.009$, $p=0.005$).

Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki kalsiyum değerleri incelendiğinde; 0. ay ile 3. ay ortalamaları birbirine yakın bulunmuş olup, 6. ay ortalaması göreceli olarak daha yüksektir. Ancak istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki alkalin fosfataz değerleri incelendiğinde, 0. ay ile 3. ay ve 6. ay ortalama değerlerinde bir düşme gözlenmiş olsa da istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş HRT almamış hastalar (0. ay) ile 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki piridinolin ve deokspiridinolin değerleri incelendiğinde, 0.ay ile 3. ay ve 6. ay piridinolin ve deokspiridinolin ortalama değerlerinde dūşme gözlenmiş ve istatistiki olarak fark bulunmuştur ($p=0.005$).

5. TARTIŞMA

Menopoz, kadın yaşamının reprodüktif döneminin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında klimakteryumda bir nokta olmasına karşın, kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından biridir. Son yıllarda ortalama yaşam süresindeki ve standartlarındaki artış birçok postmenopozal kadını, klimakterik semptomların giderilmesine yönelik yardım aramaya yöneltmiştir³⁸.

Osteoporoz, patogeneğinde çeşitli faktörlerin yer aldığı karmaşık bir olaydır. Kadınlarda ikinci dekadın sonlarına doğru kemik kütlesinde kayıp başlar ve postmenopozal dönemde ciddi şekilde hızlanır. Osteoporozun önlem ve tedavisinde hedeflenen amaçlar; iskelet gelişiminin optimum seviyeye ulaştırılması, kemik kütlesinin en üst düzeye getirilmesi, sekonder nedenlere bağlı kemik kaybının önlenmesi, iskeletin yapısal bütünlüğünün korunması, kırıkların önlenmesi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Bu amaçlar, hastaların eğitimi ve nonfarmakolojik/farmakolojik tedavilerle sağlanmaya çalışılır. Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde çok çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. HRT, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde olduğu gibi menopozal semptomların tedavisinde de temel teşkil etmektedir¹⁹³.

Osteoporoz, en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte; osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıklar giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir^{194,195}. Kemik kalitesinin değerlendirilmesinde kemik biyokimyasal belirteçleri kullanılan parametrelerdendir. Son yıllardaki iskelet patolojilerini değerlendirmede kullanılan analit spekturumu genişlemiştir. Bunlar non-invaziv, karşılaştırmalı olarak ucuz, metabolik kemik hastalığının teşhisinde ve tedavisinin takibinde yararlı araçlardır¹⁹⁶. Metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde, kemik döngüsü belirteçlerinin kullanılmasına artan bir ilgi vardır. Klinikte; kırık riskinin belirlenmesinde, bazı metabolik osteopatilerin teşhisinde, tedavi tercihinin yapılmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak, kemik biyokimyasal belirteçlerinin analitik ve biyolojik değişkenliklerinin yüksek olduğu unutulmamalıdır¹⁹⁷. Biyokimyasal kemik belirteçleri dinamik durumu yansıtmaktadır. Biyokimyasal kemik belirteçlerinin kemik kitlesi ölçümleri ile beraber kullanılması, osteoporoz risk değerlendirmesini daha etkin hale getirebilir¹⁹⁸.

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporotik kadınlarda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine olan etkisini araştırmak için vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfat, piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri çalışılmıştır.

Premenopozal sağlıklı grubun vitamin D3 değerleri, postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış gruptan daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, 2003 yılında yapılan bir çalışmada, premenopozal dönemdeki kadınların 25-OH vitamin D değerleri, postmenopozal dönemdeki kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur¹⁹⁹. Vitamin D'nin osteoblastik aktivite üzerine yaptığı uyarıcı etki düşünüldüğünde bu zaten beklenen bir sonuçtur. Ayrıca yaşla beraber azalan intestinal vitamin D emilimi ve epidermisteki 7-dehidrokolesterol oranlarının azalması da bu bulguyu desteklemektedir. Ancak, postmenopozal osteoporozlu hastalarda kemik döngüsünün artması yüksek parathormon ve vitamin D düzeylerine yol açabilmektedir. Zaten bizim çalışmamızın sonuçları ile zıt olarak, Saadi ve ark²⁰⁰,ın yapmış olduğu çalışmada ise, postmenopozal kadınların serum 25-OH vitamin D değerlerini premenopozal kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde İki ve ark²⁰¹, postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre 1,25(OH)₂D vitamin düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada, postmenopozal osteoporotik kadınlarda, postmenopozal sağlıklı kadınlara göre 1,25(OH)₂D vitamini değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kokino ve ark¹⁸¹ ve Özlem ve ark²⁰²,nın yaptıkları çalışmalarda ise postmenopozal sağlıklı kadınlarla, postmenopozal osteoporotik kadınların vitamin D3 değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Görülmektedir ki kemik gelişimi ve kemiklerdeki kalsiyum oranının düzenlenmesinde önemli rolü olan vitamin D düzeyleri, postmenopozal dönemde değişik şekillerde seyredabilmektedir. Çalışmamızın diğer ayağında, postmenopozal osteoporotik hastaların düşük olarak izlenen vitamin D düzeylerinin tibolon tedavisine yanıtı incelenmiştir. 3 ay süreyle tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerinde başlangıç değerlerine göre düşme izlenirken, 6 ay tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerindeki anlamlı yükselme tibolonun olumlu etkisinin daha uzun dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda yer alan diğer parametrelerden fosfor, kalsiyum ve alkalin fosfataz değerleri açısından premenopozal sağlıklı grup ile postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan, ancak HRT almamış grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer şekilde Özlem ve ark²⁰²,nın yaptığı çalışmada da, sağlıklı postmenopozal kadınlarla, postmenopozal osteoporotik kadınların serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri açısından farklılık izlenmemiştir. Başka bir çalışmada, tedavi görmeyen postmenopozal hastalar 41-60 yaşında olanlar ve 60 yaşından büyük olanlar olarak 2 gruba ayrılarak incelenmiş, gruplar arasında, alkalin fosfataz ve kalsiyum değerleri açısından yaşa bağlı olarak anlamlı fark bulunamamıştır²⁰³. Şenocak ve ark²⁰⁴ da, postmenopozal osteoporotik kadınlarla, osteoporotik olmayan kadınların total alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada, postmenopozal

kadınların serum kalsiyum ve alkale fosfataz düzeylerinin premenopozal kadınlara oranla anlamlı derecede yüksek çıktığını belirtmişlerdir¹⁹⁹. Kokino ve ark¹⁸¹, postmenopozal sağlıklı kadınlarla, postmenopozal osteoporotik kadınları karşılaştırdıklarında, fosfor değerlerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak alkale fosfataz değerleri postmenopozal osteoporotik kadınlarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İki ve ark²⁰¹'nin yaptığı çalışmada, postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre kalsiyum, fosfor değerlerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada, postmenopozal sağlıklı kadınlarda postmenopozal osteoporotik kadınlara göre fosfor değerleri anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Ancak kalsiyum değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Savaş ve ark²⁰⁵'nin yaptığı çalışmada, serum kalsiyum ve alkale fosfataz değerleri postmenopozal osteoporotik grupta ve postmenopozal normal grupta, premenopozal normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, serum fosfor düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızın diğer ayağında, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ile 6 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor, kalsiyum ve alkale fosfataz değerleri de incelenmiştir. Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerlerinde anlamlı fark izlenmemiş olup, 6 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerlerinde ise düşme gözlemlenmiştir. Bu bulgu daha önce belirtmiş olduğumuz vitamin D düzeylerinde tibolon kullanımının 6. ayında izlenen yükselme ile paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, Berning ve ark²⁰⁶, tibolon tedavisi ile fosfat düzeylerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada da, 2 yıllık tibolon kullanımı ile fosfat değerlerinin belirgin oranda düştüğünü göstermişlerdir²⁰⁷. Diğer bazı çalışmalarla karşılaştırdığımızda, vitamin D düzeyleri üzerine menopoz ve tibolon kullanımının yarattığı farklı etkiler serum kalsiyum, fosfor ve alkale fosfataz düzeyleri üzerinde de gözlenmektedir. Bu çalışmalara örnek olarak, Espinoza ve ark²⁰⁸, 12 ay tibolon kullanan ve hiç tedavi almayan postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışma gösterilebilir. Bu çalışmada fosfor düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay tibolon kullandıktan sonraki kalsiyum değerlerinde ise anlamlı fark çıkmamış olup, 6 aydan sonra kalsiyum değerleri göreceli olarak yükselmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı şekilde Espinoza ve ark²⁰⁸'nin yaptığı çalışmada, postmenopozal kadınlarla 12 ay tibolon kullanan postmenopozal kadınlar arasında serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Başka bir çalışmada ise bizim sonuçlarımıza zıt olarak, 2 yıllık tibolon kullanımı ile serum kalsiyum değerlerinin belirgin oranda düştüğü gösterilmiştir²⁰⁷. Bu sonuçlara göre tibolonun serum kalsiyum düzeyine etkisinin ilacın uzun süre kullanımıyla daha belirgin hale geleceği düşünülebilir. Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki alkale fosfataz değerlerinde düşme gözlenmiştir. Ancak bu fark

istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fenkci ve ark²⁰⁹'nin yaptığı çalışmada, postmenopozal kadınlarda, tedavi almadan önce ve 3 ay tibolon kullandıktan sonraki serum alkalin fosfataz düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışkan ve ark²⁰⁷'nin yaptığı çalışmada ise, 2 yıllık tibolon kullanımı ile serum alkalin fosfataz değerlerinin belirgin oranda düştüğünü göstermişler ve bunun kemik formasyonunu gösterdiğini düşünmüşlerdir. Aynı şekilde, Köşüş ve ark²¹⁰'in postmenopozal osteoporozlu kadınları tibolon kullanmadan önce ve sonra olarak ayırıp yaptıkları çalışmada, serum alkalin fosfataz düzeylerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Berning ve ark²⁰⁶'in yapmış olduğu çalışmada da tibolon tedavisi ile serum alkalin fosfataz düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise, 8 yıllık tibolon tedavisi ile serum alkalin fosfataz düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir²¹¹. Bizim çalışmamızdaki alkalin fosfataz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük ise, ilacın kullanım süresinin uzatılmasıyla anlamlı hale gelebilir.

Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış grubun piridinolin ve deoksipiridinolin değerleri premenopozal sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, postmenopozal dönemde kemik yıkımının artmasıyla seyreden osteoporoz için beklenen bir bulgudur. Çalışmamıza paralel olarak, yapılan 3 ayrı çalışmada, postmenopozal kadınların idrar deoksipiridinolin düzeylerinin premenopozal kadınlardan daha yüksek çıktığını belirtmişlerdir^{152,199,212}. İki ve ark²⁰¹'nin yaptığı çalışmada, postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre piridinolin, total deoksipiridinolin ve serbest deoksipiridinolin değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, postmenopozal sağlıklı kadınlarla postmenopozal osteoporotik kadınların piridinolin, total deoksipiridinolin ve serbest deoksipiridinolin değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bir başka çalışmada ise, postmenopozal osteoporotik kadınlarda serbest piridinolin\kreatinin ve serbest deoksipiridinolin\kreatinin değerlerini, postmenopozal sağlıklı kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır²¹³. Küçükercan ve ark²¹⁴'nin yapmış olduğu çalışmada da, postmenopozal osteoporotik grubun serbest deoksipiridinolin değerlerinin postmenopozal sağlıklı gruptan ileri derecede anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir ve bu bulguya dayanarak, kemik mineral kaybındaki artma derecesi ile idrar serbest deoksipiridinolin düzeyindeki artma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada da, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre idrar serbest piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır¹⁷⁶. Savaş ve ark²⁰⁵, postmenopozal osteoporotik grupta idrar deoksipiridinolin/kreatinin değerlerini, postmenopozal ve premenopozal normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yaptıkları bu çalışmada kollajen yıkım ürünü olan idrar deoksipiridinolinin osteoporozun erken dönemde tanısında ve tedavi takibinde iyi bir belirteç olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Yine Seibel

ve ark²¹⁵, postmenopozal osteoporotik kadınlarda postmenopozal normal kadınlara göre idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada da, postmenopozal sağlıklı kadınlarda idrar piridinolin ve deoksipiridinolin seviyelerini premenopozal sağlıklı kadınlara göre belirgin yüksek bulmuşlardır²¹⁶. 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre, postmenopozal kadınlar ile premenopozal kadınların idrar deoksipiridinolin değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır²⁰⁰. Diğer bir çalışmada ise premenopozal kadınlarla, postmenopozal kadınların serbest deoksipiridinolin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır¹⁵². Şenocak ve ark²⁰⁴, postmenopozal osteoporotik kadınlarla, osteoporotik olmayan kadınların deoksipiridinolin değerlerinde anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Kozacı ve ark²⁰³, tedavi görmeyen menopoz geçirmiş kadınları 41-60 yaşında olanlar ile 60 yaşından büyük olanlar olarak 2 gruba ayırıp deoksipiridinolin değerlerini karşılaştırdıklarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada, kemik döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteç değerleri açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık izlenmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızın diğer ayağında, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki piridinolin ve deoksipiridinolin değerlerinde anlamlı derecede düşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, Fenkci ve ark²⁰⁹, postmenopozal kadınların 3 ay tibolon kullandıktan sonraki deoksipiridinolin/kreatinin değerlerinin başlangıca göre anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada, tibolonun kısa dönemde kemik rezorpsiyonunu engellediğini belirtmişlerdir. Yine Köşüş ve ark²¹⁰, postmenopozal osteoporozlu kadınları tibolon kullanmadan önce ve sonra olarak ayırıp, tedavi sonrasında deoksipiridinolin seviyelerinde anlamlı derecede düşüş olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızın sonuçları ile zıt olarak, Yu ve ark²¹², hormon replasman tedavisi olan kadınlarla premenopozal kadınların deoksipiridinolin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, tibolon kullanımının postmenopozal dönemde osteoporozla seyreden artmış kemik yıkımı ürünlerinden piridinolin ve deoksipiridinolin üzerine olumlu etki yaptığı gözlenmiştir.

Genel olarak bakıldığında çeşitli çalışmalar, uzun dönem tibolon tedavisinin, postmenopozal osteoporoz üzerine olumlu etkiler yaptığını ve kemik döngüsü ile ilgili biyokimyasal parametreleri değiştirdiğini göstermektedir^{211,217-220}.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamızda, postmenopozal osteoporotik kadınlarda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine olan etkisini araştırmak için vitamin D3, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, premenopozal sağlıklı grubun vitamin D3 değerleri, postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış gruptan daha yüksek bulunmuştur. Vitamin D'nin osteoblastik aktivite üzerine yaptığı uyarıcı etki düşünüldüğünde bu zaten beklenen bir sonuçtur. Ayrıca, yaşla beraber azalan intestinal vitamin D emilimi ve epidermisteki 7-dehidrokolesterol oranlarının azalması da bu bulguyu desteklemektedir. Çalışmamızın diğer bölümünde, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay süreyle tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerinde başlangıç değerlerine göre düşme izlenirken, 6 ay tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerindeki anlamlı yükselme tibolonun olumlu etkisinin daha uzun dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Premenopozal sağlıklı grup ile postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan, ancak HRT almamış grup arasında fosfor, kalsiyum ve alkalen fosfataz değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerlerinde anlamlı fark izlenmemiş olup, 6 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerlerinde ise düşme gözlenmiştir. Bu bulgu, daha önce belirtmiş olduğumuz vitamin D düzeylerinde tibolon kullanımının 6. ayında izlenen yükselme ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay tibolon kullandıktan sonraki kalsiyum değerlerinde ise anlamlı fark çıkmamış olup, 6 aydan sonra kalsiyum değerleri göreceli olarak yükselmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlara göre ise tibolonun serum kalsiyum düzeyine etkisinin ilacın uzun süre kullanımıyla daha belirgin hale geleceği düşünülebilir. Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki alkalen fosfataz değerlerinde ise düşme gözlenmiştir. Alkale fosfataz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bu düşüklük, ilacın kullanım süresinin uzatılmasıyla anlamlı hale gelebilir.

Postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış grubun piridinolin ve deoksipiridinolin değerleri premenopozal sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu postmenopozal dönemde kemik yıkımının artmasıyla seyreden osteoporoz için beklenen bir bulgudur. Diğer taraftan, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki piridinolin ve deoksipiridinolin değerlerinde ise anlamlı derecede düşme görülmüştür.

Çalışmamızda, postmenopozal dönemde osteoporozla seyreden artmış kemik yıkımı ürünlerinden piridinolin ve deokspiridinolin üzerine tibolonun olumlu etki yaptığı gözlenmiştir.

Tüm sonuçlar göz önüne alındığında, çalışmamızın ana hedefi olan postmenopozal osteoporozda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine olumlu etki yaptığı söylenebilir. Bu nedenle tibolon osteoporotik değişimlere engel olan etkili bir tedavi seçeneğidir. Tibolonun postmenopozal kadınlarda osteoporotik değişikliklere karşı kemik yıkımını azaltarak koruma sağladığı söylenebilir. Ayrıca tibolonun kemik döngüsü belirteçlerine etkisini tam gözlemleyebilmek için, daha fazla hasta ile daha uzun süre çalışma planlanması önerilmektedir.

7. ÖZET

MENOPOZUN VE TİBOLON KULLANIMININ KEMİK DÖNGÜSÜ BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Biz çalışmamızda, postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan kadınlarda tibolon kullanımının biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri üzerine olan etkisini araştırdık.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 21 postmenopozal osteoporoz tespit edilen HRT almamış hastalar ile bu hastalara benzer özellik gösteren 12 premenopozal sağlıklı kadın üzerinde çalışmamız gerçekleştirildi. Ayrıca, postmenopozal osteoporoz tespit edilen 21 hastadan 6 ay süreyle düzenli şekilde tibolonu kullanan ve polikliniğe başvuran 10 tanesi, 3. ay ve 6. ay sonunda çalışmamıza dahil edildi. Bütün hastalarda ve kontrol grubunda; vitamin D, fosfor, kalsiyum, alkalin fosfat, piridinolin ve deoksipiridinolin değerlerine bakıldı.

Çalışmamızda, premenopozal sağlıklı grubun vitamin D3 değerleri, postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay süreyle tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerinde ise başlangıç değerlerine göre düşme izlenirken ($p=0.005$), 6 ay tibolon kullandıktan sonraki vitamin D3 değerlerinde anlamlı yükselme görülmüştür ($p=0.013$). Ayrıca, postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 6 ay tibolon kullandıktan sonraki fosfor değerlerinde ise düşme gözlenmiştir ($p=0.009$). Postmenopozal osteoporoz tanısı almış olan ancak HRT almamış grubun piridinolin ve deoksipiridinolin değerleri premenopozal sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.000$, $p=0.000$). Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş hastaların 3 ay ve 6 ay tibolon kullandıktan sonraki piridinolin ve deoksipiridinolin değerlerinde ise anlamlı derecede düşme görülmüştür ($p=0.005$, $p=0.005$).

Sonuç olarak, postmenopozal osteoporozda tibolon kullanımının kemik döngüsü belirteçleri üzerine olumlu etki yaptığı söylenebilir.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF USING TIBOLONE AND MENOPAUSE TO BONE TURNOVER MARKERS

In our study, we have determined the effect of using tibolone to biochemical bone turnover markers on postmenopausal osteoporotic women.

Our study performed on 21 postmenopausal osteoporotic patients not under HRT treatment and on 12 healthy premenopausal women showing similar properties with these patients who consulted to Gazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Moreover, 10 patients of 21 postmenopausal osteoporotic patients used tibolone during 6 months regularly participated in the end of 3th and 6th month. The levels of vitamin D, phosphorus, calcium, alkaline phosphatase, pyridinoline and deoxypyridinoline in all patients and control group were determined.

In our study, vitamin D3 levels of premenopausal healthy group found as higher than the group of defined as postmenopausal osteoporosis but not using HRT ($p=0.000$). Although decrease observed on vitamin D3 levels of postmenopausal osteoporotic patients after using tibolone for 3 months in accordance with onset levels ($p=0.005$), significant increase seen on vitamin D3 levels after using tibolone for 6 months ($p=0.013$). Besides, decrease observed on phosphoric levels of defined as postmenopausal osteoporotic patients after using tibolone for 6 months ($p=0.009$). The levels of pyridinoline and deoxypyridinoline of patients group determined as postmenopausal osteoporosis not under HRT treatment, found higher than according to healthy premenopausal women ($p=0.000$, $p=0.000$). Significant decrease observed on the levels of pyridinoline and deoxypyridinoline of patients determined as postmenopausal osteoporosis after using tibolone 3 months and 6 months ($p=0.005$, $p=0.005$).

In conclusion, using of tibolone on postmenopausal osteoporosis can be said that makes positive effect on bone turnover markers.

9. KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 6th ed. USA: Stanford: Appleton & Lange Company; 1989.p.136-153.
2. ELÇİ A. Postmenapozal Kadınlarda Serum Total Osteokalsin ve Gamma Karboksi Glutamat Kalıntısı Taşımayan Osteokalsin Oranı İle Kemik Mineral Dansitesi Ölçümünün Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2004.
3. Rosen CJ, Tenenhouse A, et al. Biochemical markers of bone turnover. Postgrad Med 1998;104(4):101-14.
4. American Medical Association. Managing osteoporosis. Chicago: American Medical Association;1999.
5. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999.p.3-10.
6. Ata Ö, Cemal P. Postmenopozal osteoporozda hormon replasman tedavisi. In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editors. Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını; 2000.p.407-420.
7. Eskiuyurt N. Osteoporozdan korunma. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz (Modern Tıp Seminerleri 19). Ankara: Güneş Kitabevi;2001.p.212-223.
8. Mustafa K. Kemik dokusu ve fizyolojisi. In: Yılmaz C, editor. Tüm yönleriyle osteoporoz. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1997.p.5-29.
9. Fawcett D.W. A text book of histology.12 th edition. New York USA: Chapman Hall;1994.p.194-233.
10. Rubin CT, Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B Saunders Company: 2001.p.1611-1633.
11. Junqueira C.L, Carneiro J, Kelley R.O. Basic histology. 8th ed. USA: Stanford, Connecticut: Appleton Lange; 1995.p.132-151.
12. Rodan G.A, Martin T.J, et al. Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. Calcif Tissue Int 1981;33(4):349-351.

13. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı: tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bülteni 1993;1:73-7.
14. Bekker PJ, Gay CV, et al. Biochemical characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. J. Bone Miner Res 1990;5(6):569-579.
15. Weinreb M, Rodan GA, Thompson DD, et al. Osteopenia in the immobilized rat hind limb is associated with increased bone resorption and decreased bone formation. Bone 1989;10(3):187-194.
16. Lerner UH, Ransjö M, Klaushofer K, Hörandner H, Hoffmann O, Czerwenka E, Koller K, Peterlik M, et al. Comparison between the effects of forskolin and calcitonin on bone resorption and osteoclast morphology in vitro. Bone 1989;10(5):377-387.
17. Lorenzo JA, Sousa S, et al. Phorbol esters stimulate bone resorption in fetal rat long-bone cultures by mechanisms independent of prostoglandin synthesis. J. Bone Miner Res 1988;3(1):63-67.
18. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 2003;18(6):1051-6.
19. Compston JE. Pathophysiology. Compston JE, Rosen CJ, editors. Osteoporosis. Oxford: Health Press;1997.p.10-18.
20. Junqueira L.C, Carneiro J, Long J.A. Basic Histology. 5th ed. California, USA: Lange Medical Publication;1986.
21. Paker Ş. Histoloji. 32nd ed. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi;1990.
22. Compston JE, Rosen CJ. Osteoporosis. Fast Facts. 3th ed. Oxford: Health Press Limited;2002.
23. Parfitt AM. High bone turnover is intrinsically harmful: two paths to a similar conclusion. J Bone Miner Res 2002;17(8):1558–9.
24. Boivin GY, Chevassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone 2000;27(5):687-94.
25. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. Clin Chim Acta 2006;368(1-2):48-52.

26. Koloğlu S. Osteoporoz. Ankara: Ajans-Türk Basın ve Basım A.Ş.;1998.
27. Kutsal Y.G. Osteoporoz. 1th ed. Ankara: Geriatri I. Hekimler Yayın Birliği;1997.p. 396 – 413.
28. Altınışık M. Hareket Sistemi Hastalıklarında Biyokimyasal Testler [online]. 2007 [cited 2007 July 4] Available from: URL:<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/34-5-has-01.ppt>
29. Stern PH, Stathopoulos VM, Shankar G, Fenton JW, et al. Second messengers in thrombin stimulated bone resorption. J. Bone Miner Res 1990 ;5(5):443-449.
30. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürđan T, Önderoğlu LS, editors. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. p.1319-1351.
31. Yanmaz A.P. Cerrahi Menopoz Hastalarında Transdermal ve İntranazal Östrojen Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği;2005.
32. Speroff L. Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. In: Glass RH, Kase NG, Speroff L, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5 th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.p. 583-649.
33. Hammond CB. Climacteric. In: Scott JR, Disoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. Danforhs Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1994.p.771-789.
34. Berga SL, Parry BL. Psychiatry and reproductive medicine. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.1935-1952.
35. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.p.1163-1180.
36. Yıldırım A. Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler. In: Hassa H, editor. Klinik Menopoz. İstanbul: Organan Yayınları; 1996.p.1-12.
37. Siddle N, Sarral P, Witehead M, et al. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of woman with premature loss of ovarian function and literature review. Fertil Steril 1987;47(1):94-100.

38. Uslu H. Postmenopozal Raloksifen HCl Kullanımının Serum Homosisteini, Lipid Profili, Koagülasyon Profili ve Kemik Mineral Yoğunluğu T Skorları Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Zeynep Kamil Kadın - Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2004.
39. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and the Perimenopausal Transition. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins;1999.p.643-724.
40. Kenemans P, van Unnik GA, Mijatovic V, et al. Perspectives in hormone replacement therapy. Maturitas 2001;38 Suppl 1: S41-48.
41. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins;1999.p.583-649.
42. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
43. T.C. Sağlık Bakanlığı Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Marco International Inc; 1994.
44. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. Arch Intern Med 1976;136(3):298-304.
45. Lindsay R. The menopause and osteoporosis. Obstet Gynecol 1996;87(2 Suppl):16S-19S.
46. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM, et al. Bone density at various sites for prediction at hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341(8837):72-75.
47. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285(6):785-95.
48. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caqqiula AW, Wing RR, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989;321(10):641-6.

49. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646-650.
50. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7(4):390-406.
51. Torgerson DJ, Gosden T, Reid DM, et al. The economics of osteoporosis prevention. *Trends Endocrinol Metab* 1997;8(6):236-9.
52. Batmaz F. Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi. In: Hassa H editor. *Klinikte Menopoz "Değerlendirme ve Yönetim"*. İstanbul: Organon Yayınları; 1996.p.39-52.
53. Marcus R, Majumder S. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press;2001.p.3-18.
54. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1995.p.1-40.
55. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R, et al. Bone biology. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77- A(8):1256-1289.
56. Gülbaba RG, Gülbaba JT, et al. Postmenopozal Osteoporozda dört üniner marker ile kemik rezorpsiyonunun tayini. *Osteoporoz Dünyasından* 1997;2:279-282.
57. Hadjidakis DJ, Kokkinakis EP, Sfakianakis ME, Raptis SA, et al. Bone density patterns after normal and premature menopause. *Maturitas* 2003;44(4):279-86.
58. Sirola J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S, et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 2003;45(3):159-67.
59. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-349.
60. Christiansen C, Lindsay R, et al. Eustrogens, bone loss and preservation. *Osteoporosis Int* 1990;1(1):7-13.

61. Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993;7(3): 459-477.
62. Luisetto G, Zangari M, Tizian L, Nardi A, Ramazzina E, Galuppo P, et al. Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women. *Bone Miner* 1993;22(1):9-25.
63. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114(11):919-923.
64. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137-1141.
65. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM, et al. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(7):745-751.
66. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1991;115(11):837-842.
67. Lees B, Molleson T, Arnett TR, Stevenson JC, et al. Differences in proximal femur bone density over two centuries. *Lancet* 1993;341(8846):673- 675.
68. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997;103(2A):20S-25S.
69. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997;103(2A):3S-8S.
70. Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P, et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004;15(2):87-94.
71. Sankaran SK. Osteoporosis prevention and treatment. Pharmacological management and treatment implications. *Drugs Aging* 1996;9(6):472-477.
72. Frost HM. The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7(3):253-61.

73. Weaver CM, Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, McCabe LD, Proulx W, Kern M, Sedlock D, Anderson DD, Hillberry BM, Peacock M, Johnston CC, et al. Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6):873-80.
74. Dilşen G. Osteoporoz. In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editors. *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını; 2000.p.347-366.
75. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, Falch JA, Hammermeister G, Reid DM, Benevolenskaya L, Weber K, Cannata J, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ, Reeve J, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int* 2001;12(8):688-98.
76. Aydil S. Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına Ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul 70.yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2005
77. Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd ed. Newyork: Raven Pres; 1993.
78. Allen SH. Primary osteoporosis. Methods to combat bone loss that accompanies aging. *Postgrad Med*1993;93(8):43-55.
79. Sağlam K. Osteoporoz[online].2007[cited 2007 July 5]. Available from: URL: <http://www.ilgisaglik.com.tr/files/files/osteoporoz.doc>
80. Kutlu M, Çalışkaner Z, et al. Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. *Endokrinolojide Yönelişler* 1995;4(1):42-52.
81. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL, editor. *Physical Medicine & Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000.p.894-912.
82. Garnero P, Delmas PD, et al. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23.
83. Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemler. *Prospect Tıp Derg* 1998;2:143-7.
84. Chang WC, Nakao J, Orimo H, Murota SI, et al. Stimulation of prostaglandin cyclooxygenase and prostacyclin synthetase activities by

estradiol in rat aortic smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1980; 620(3):472-482.

85. Jones NW, Wentz AC, Burbet LS. *Novak's Textbooks of Gynecology*. 11th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1988.p.397-448.

86. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith SC, Taubert KA, Wenger NK, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(4):499-503.

87. Globus RK, Plouet J, Gospodarowicz D, et al. Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* 1998; 124(3):1539-1547.

88. Ertüngealp E, Seyisoglu H, Tamer EC. Menopoz-Osteoporoz Vademekum [online]. 2007 [cited 2007July4]. Available from: URL: <http://www.menopauseosteoporosis.org/vademekum.pdf>

89. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U, et al. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):115-9.

90. Schiff I. Summing up the risk benefit equation. *The Journal of the North American Menopause Society* 1996;3(2):61-4.

91. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ, et al. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *JAMA* 1997;277(7):543-7.

92. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation* 2000;102(22):2687-2693.

93. Studd JW, Thom MH, et al. Ovarian failure and ageing. *Clin Endocrinol Metab* 1981;10(1):89-113.

94. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (Supp 19): 1-21.

95. De Visser J, Coert A, Feenstra H, van der Vies J, et al. Endocrinological studies with (7 alpha, 17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-

norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arzneimittelforschung* 1984;34(9):1010-7.

96. Ginsburg J, Prelevic GM. The place of tibolone in menopausal therapy. In: Studd J, editor. *The Management of The Menopause: The Millennium Review*. New York, London: Parthenon Publishing; 2000.p.59-67.

97. Vies J. Pharmacological studies with (7 alpha,17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Maturitas* 1987;Suppl 1:15-24.

98. Allbers JJ, Marcovina SM, Lodge MS, et al. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem* 1990;36(12):2019-2026.

99. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apoprotein(a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75(5):898-915.

100. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH, et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(6):708-717.

101. Haenggi W, Reiesen W, Birkhaeuser MH, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy with Tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31(10):645-650.

102. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C, et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1752-6.

103. Brincat M, Magos A, Studd JW, Cardozo LD, O'Dowd T, Wardle PJ, Cooper D, et al. Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms. A prospective study. *Lancet* 1984;1(8367):16-18.

104. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC, et al. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993;128(3):259-62.

105. Rymer J. Why tibolone is different? *Reviews in Gynaecological Practice* 2002;2(1):35-39.

106. Kicovic PM, Cortés-Prieto J, Luisi M, Milojevic S, Franchi F, et al. Placebo- controlled cross-over study of the effects of Org OD14 in post-

menopausal women. *Reproduccion* 1982;6(2):81–91.

107. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM, et al. Clinical profile of Org OD14. *Maturitas* 1987;Suppl 1:3–13.

108. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, Genazzani AR, et al. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in post-menopausal women. *Maturitas* 1986;8(4):327–34.

109. Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF, et al. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen–progesterin. *Obstet Gynecol* 1996;87(4):593–9.

110. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson PO, et al. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18(2):127–33.

111. Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM, et al. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(9):954–9.

112. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P, et al. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996;65(2):342–348.

113. Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LP, et al. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991;13(2):155-62.

114. Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol* 1983;234(1):27-31.

115. Benedek-Jazsmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987; Suppl 1:25-33.

116. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomised clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13(9):1431-8.

117. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG, et al. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(1):53-6.

118. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S, et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995;21(1):71-6.
119. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, et al. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994;4(6):314-9.
120. Compston JE, Yamaguchi K, Croucher PL, Garrahan NJ, Lindsay PC, Shaw RW, et al. The effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists in iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone* 1995;16(2):261-7.
121. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ, et al. Tibolone exerts an estrogenic effect on bone leading to prevention of bone loss and reduction in bone resorption in ovariectomized rats. *Osteopor Int* 1998;8:95.
122. Hardiman P, Nihoyannopoulos P, Kicovic P, Ginsburg J, et al. Cardiovascular effects of Org OD14--a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 1991;13(3):235-42.
123. Haenggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, Schneider H, et al. Microscopic findings of the nail-fold capillaries--dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995;22(1):37-46.
124. De Aloysio D, Fabiani AG, Mauloni M, Bottiglioni F, et al. Use of Org OD14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1987;Suppl 1:49-65.
125. Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G, et al. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000;14(2):99-104.
126. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*, 1996;23(1):55-62.
127. Baykal Y. Kemik Oluşum ve Yıkım Göstergeleri [online]. 2007 [cited 2007 July 5]. Available from: URL: <http://www.ilgisaglik.com.tr/files/files/osteoporoz.doc>
128. Demers LM. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1997;227:12-20.

129. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Biochemical markers of bone metabolism. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1995.p.498-508.
130. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6:S18-29.
131. Price CP. Multiple forms of human serum alkaline phosphatase: detection and quantitation. *Ann Clin Biochem* 1993;30(Pt 4):355–72.
132. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313(1-2): 95–105
133. Wechsel HW, Petri E, Bichler KH, et al. Skeletal alkaline phosphatase: a marker for individual follow-up in patients with advanced prostatic cancer. *Urol Int* 1997;58(2):80-83.
134. Price CP, Thompson PW, et al. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):244-60.
135. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM, et al. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17(4):333–68.
136. Díaz Diego EM, Díaz Martín MA, de la Piedra C, Rapado A, et al. Lack of correlation between levels of osteocalcin and bone alkaline phosphatase in healthy control and postmenopausal osteoporotic women. *Horm Metab Res* 1995;27(3):151–4.
137. Gundberg CM. Biochemical markers of bone formation. *Clin Lab Med* 2000;20(3):489–501.
138. Colford J, Sailer D, Langham C, et al. Five osteocalcin assays compared: tracer specificity, fragment interference and calibration. *Clin Chem* 1997;43(7):1240-1.
139. Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD, et al. Characterization of immunoreactive forms of osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994;9(2):255-264.
140. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Riggs BL, Melton J, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1988. p. 297–316.

141. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*1990;19(1):1-18.
142. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP, et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(6):1189-94.
143. Delmas PD. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam. Netherlands: Elseiver Science BV;1996.p.191-204.*
144. Delmas PD. Biochemical markers for the assessment of bone turnover. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995. p. 319–33.*
145. Lee AJ, Hodges S, Eastell R, et al. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 4):432–46.
146. Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R, et al. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem* 1995;41(2):318–9.
147. Swaminathan R. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporoz Dünyasından* 1999:140-146.
148. Risteli L, Risteli J, et al. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993;25(4):385–93.
149. Charles P, Mosekilde L, Risteli L, Eriksen EF, et al. Assessment of bone remodeling using biochemical indicators of type I collagen synthesis and degradation: relation to calcium kinetics. *Bone Miner* 1994;24(2):81–94.
150. Hassager C, Fabbri-Mabelli G, Christiansen C, et al. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. *Osteoporos Int* 1993;3(1):50–2.
151. Melkko J, Kauppila S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A, Risteli J, et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* 1996;42(6 Pt 1):947–54.

152. Fink E, Cromier C, Steinmetz P, Kindermans C, LeBouc Y, Souberbielle JC, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporosis Int* 2000;11(4):295–303.
153. Smodsrod B., Melkko B., Risteli S, et al. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 1990;271(2):345-50.
154. Singer FR. Metabolic Bone Disease. In: Felig P, Baxter J, Frohman LA. *Endocrinology and Metabolism*. 3 th ed. New York: McGraw-Hill; 1995.p.1530-41.
155. Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, Armbruster FP, Ziegler R, et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3289–94.
156. Minkin C. Bone acid phosphatase: Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* 1982;34(3):285-290.
157. Kraenzlin ME, Lau KH, Liang L, Freeman TK, Singer FR, Stepan J, Baylink DJ, et al. Development of an immunoassay for human serum osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):442-451.
158. Cheung CK, Panesar NS, Haines C, Masarei J, Swaminathan R, et al. Immunoassay of a tartrate-resistant acid phosphatase in serum. *Clin Chem* 1995;41(5):679–86.
159. Alatalo SL, Halleen JM, Hentunen TA, Mönkkönen J, Väänänen HK, et al. Rapid screening method for osteoclast differentiation in vitro that measures tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity secreted into the culture medium. *Clin Chem* 2000;46(11):1751–4.
160. Nakasato YR, Janckila AJ, Halleen JM, Vaananen HK, Walton SP, Yam LT, et al. Clinical significance of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase. *Clin Chem* 1999;45(12): 2150–7.
161. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S2-17.

162. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ, et al. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(3):589–607.
163. Leigh SD, Ju HS, Lundgard R, Daniloff GY, Liu V, et al. Development of an immunoassay for urinary galactosylhydroxylysine. *J Immunol Methods*. 1998;220(1-2):169-78.
164. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1614-21.
165. Robins SP. Biochemical markers of bone metabolism. *Clin Biochem* 1999;1:116–21.
166. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45(8 Pt 2):1359–68.
167. Jensen JE, Sørensen HA, Kollerup G, Jensen LB, Sørensen OH, et al. Biological variation of biochemical bone markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1994; 219:36-9.
168. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11(6):467-480.
169. Garnero P, Delmas PD, et al. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 Suppl 1:S2-9.
170. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD, et al. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(2):367-373.
171. Beardsworth LJ, Eyre DR, Dickson IR, et al. Changes with age in the urinary excretion of lysyl and hydroxylslypyridinoline, two new markers of bone collagen turnover. *J Bone Miner Res* 1990;5(7): 671-676.
172. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C, et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991;6(6):639-44.

173. Body JJ, Delmas PD, et al. Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):471-5.
174. Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C, et al. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):476-480.
175. James IT, Walne AJ, Perrett D, et al. The measurement of pyridinium crosslinks: a methodological overview. *Ann Clin Biochem* 1996;33(Pt 5):397-420.
176. Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A, Seibel MJ, et al. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest* 1991;21(3):310-5.
177. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD, et al: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1693-1700.
178. Noyan A. Yaşamda Ve Hekimlikte Fizyoloji. 12 nd ed. Ankara: Meteksan A.Ş;2000.p.1047-1048.
179. Oral A. Osteoporozda yeni tedavi seçenekleri. *Lokomotor Dergisi* 1997;1(4): 43-8.
180. Mathieu C, Adorini L, et al. The coming on age of 1,25 -dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-9.
181. Kokino S, Pekindil Y, Hakgüder A, Yıldız M, et al. The comparison of bone mineral density, d vitamin levels and other laboratory parameters in postmenopausal women. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10(2):70-73.
182. Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, Maamer M, Mathieu M, Garabédian M, Sebert JL, Fardellone P, et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine* 2003;70(3):203-8.
183. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.

184. Von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1721–6.
185. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3086–90.
186. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O’Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31(5):626–30.
187. Leonard MB, Shore RM. Radiological evaluation of bone mineral in children. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th edition. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003.p.173.
188. Karaoğlu B, Saraçoğlu M, Tetik S, Özet S, Erdem R, Koca I, et al. Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda serum Ca, P, alkalin fosfataz, idrar Ca ve kreatinin değerleri. *Osteoporoz* 1996;30:103-105.
189. Kotowicz MA, Klee GG, Kao PC, O’Fallon WM, Hodgson SF, Cedel SL, Eriksen EF, Gonchoroff DG, Judd HL, Riggs BL, et al. Relationship between serum intact parathyroid hormone concentrations and bone remodeling in type I osteoporosis: evidence that skeletal sensitivity is increased. *Osteoporos Int* 1990;1(1):14-22.
190. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1886;10:391-400.
191. King EJ, Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can Med Assoc J* 1934;31:376-81.
192. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1946;164:321-9.
193. Beral V; Million Women Study Collaborators, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382):419-27.

194. Eryavuz M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti;2001.p.6-21.
195. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002;359(9321):1929-1936.
196. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32(1):83-113.
197. Woitge HW, Seibel MJ, et al. Biochemical markers to survey bone turnover. Rheum Dis Clin North Am 2001;27(1):49-80.
198. Garnero P, Delmas PD, et al. Osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26(4):913-36.
199. Algün E, Topçu N, Dülger H, Yalçinkaya A, Şekeroğlu MR, et al. Van yöresinde yaşayan sağlıklı kadınlarda D vitamin düzeyleri. Turkish J. Endoc and Metab 2003;7(1):1.
200. Saadi HF, Nagelkerke N, Benedict S, Qazaq HS, Zilahi E, Mohamadiyah MK, Al-Suhaili AI, et al. Predictors and relationships of serum 25 hydroxyvitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density and vitamin D receptor genotype in Emirati women. Bone 2006;39(5):1136-1143.
201. Iki M, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2004;15(12):981-991.
202. Özlem S, Samancı N, Karayalçın B, Bilgilişoy M, Gürbüz Ü, İllez ÖG, Gültekin M, et al. Postmenopozal osteoporoz ve osteopenide plazma homosistein düzeyleri ile biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. Osteoporoz Dünyasından 2006;12(2):22-26.
203. Kozacı DL, Şavk ŞÖ, Özkan İ, Çullu E, Alparslan B, Yürekli Y, Okyay P, et al. Menopoz sonrası erken ve geç dönemde osteoporoz değerlendirmesi: kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. Joint Dis Rel Surg 2006;17(1):28-32.
204. Şenocak Ö, Peker Ö, Akalın E, Öncel S, Bircan Ç, Bahçeci O, et al. Osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik biyokimyasal marker düzeyleri. Türk Fiz Tıp Reh Der 1999;2(2):41-44.

205. Savaş H, Aydoğ E, Kösebalaban Ş, et al. Postmenopozal osteoporoz tanısında deokspiridinolin'in değeri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2000;20:264-271.
206. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC, et al. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996;19(4):395-399.
207. Çalışkan AC, Keskin HL, Alagöz A, Akpınar E, Gürbüz S, Oğuz S, et al. Postmenopozal kadınlarda tibolonun kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum metabolizması üzerine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2003;9 (1): 29-32.
208. Riera-Espinoza G, Ramos J, Carvajal R, Belzares E, Stanbury G, Fariás R, Valderrama I, Alvarez K, Riera-González G, et al. Changes in bone turnover during tibolone treatment. *Maturitas* 2004;47(2):83-90.
209. Fenkci V, Yilmazer M, Fenkci S, et al. Effects of short- time (3 months) tibolone treatment on bone turnover in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268(2):85-7.
210. Köküş A, Köşüş N, Çapar M, et al. Comparison of single agent and combination therapy of alendronate and tibolone in postmenopausal osteoporosis. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15;81-86.
211. Rymer J, Robinson J, Fogelman I, et al. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001;12(6):478-483.
212. Yu SL, Ho LM, Lim BC, Sim ML, et al. Urinary deoxyypyridinoline is a useful biochemical bone marker for the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(4):527-9.
213. De la Piedra C, Traba ML, Dominguez Cabrera C, Sosa Henríquez M, et al. New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1997;265(2): 225-234.
214. Küçükercan İ, Gözaydın H, Baloğlu G, Orçun A, et al. Tedavi uygulanmamış postmenopozal kadınlarda free deokspiridinolin düzeyinin araştırılması. *Klinik Gelişim* 2004;17(3/4):42-46.
215. Seibel MJ, Cosman F, Shen V, Gordon S, Dempster DW, Ratcliffe A, Lindsay R, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993;8(7);881-9.

216. Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, Beltrametti P, Zucchi F, Arrigoni M, Frignani S, Abbiati G, et al. Serum levels of pyridinium crosslinks in postmenopausal women and in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997;61(4):279-84.
217. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A, et al. Bone density changes during two years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7(5):327-33.
218. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(4):230-237.
219. Reginster JY, Agnusdei D, Gennari C, Kicovic PM, et al. Association of tibolone and fluoride displays a pronounced effect on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(5):361-368.
220. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N, et al. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 1):574-579.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: ÖZGE

Soyadı: TOPCU

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 27.03.1982

Eğitimi: 2004 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü bitirdim. 2000 yılında Ankara Ayrancı Süper Lisesini bitirdim. 1996 yılında Cumhuriyet Lisesinin ortaokul bölümünü bitirdim. 1993 yılında Hamdullah Suphi İlkokulunu bitirdim.

Yabancı Dili: İngilizce

Kurs ve Sertifikalar:

Biyoloji Sergisi	A.Ü.F.F. Biyoloji Bölümü	2002
Bilgisayar Sertifikası	Milli Eğitim Bakanlığı	2004
ODTÜ Dil Sertifikası	İngilizce	2005
HPLC	Gazi Üniversitesi Tıp Fak.	2005
IMX, AxSYM	Gazi Üniversitesi Tıp Fak.	2006

Üniversite Döneminde Yapılan Etkinlikler:

Ankara Üniversitesi Biyoloji Topluluğu aktif üyeliğini yaptım.

2002-2003 Uluslararası Biyoloji Kongresinde öğrenci koordinatörü olarak görev yaptım.

Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr. Cumhur ÇÖKMÜŞ ile beraber moleküler biyoloji ve genetik bitirme projesini hazırladım.

2003-2004 Ankara Üniversitesi Biyoloji Sergisinde öğrenci koordinatörü olarak görev aldım.

Bilimsel ve gezi amaçlı yaptığımız doğa gezilerinin organizasyonunda görev aldım.