

**FİZİKSEL TIP****POSTMENAPOZAL OSTEOPOROTİK HASTALARDA KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ****RELATIONSHIP BETWEEN BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC PATIENTS**

Dilek KARAKUŞ MD\*, Aylin SEPİCİ MD\*\*, Oya TULGAR MD\*\*\*, Vesile SEPİCİ MD\*\*\*\*

\* Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. FTR Kliniği Başasıstanı.

\*\* Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

\*\*\* Delta Hospital, İstanbul

\*\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı

**ÖZET**

Postmenapozal dönemdeki osteoporotik hastalarda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ile kemik mineral yoğunluğuna (KMY) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. En az 5 yıldır postmenapozal dönemde olan ve yapılan tetkik sonucu osteoporoz tanısı alan 28 hasta çalışma grubuna alındı. Hastaların yapılan sorgulamasında 12 hastanın (yaş ortalaması 59,75±5,10) daba önce osteoporozla yönelik herhangi bir tedavi almadıkları, 16 hastaya (yaş ortalaması 61,06±6,48) ise osteoporoz nedeniyle mütevellit tedavilerin başladığı ancak ilaca uyumsuzluk ve yan etki nedeniyle en az 6 aydır tedavilerini bıraktıkları saptandı.

Her iki hasta grubunda kemik yapım belirteçleri olarak total alkalen fosfataz (ALF), kemiğe spesifik ALF (KALF) ve osteokalsin (OK); yıkım belirteçleri olarak 24 saatlik idrarda piridinolin (PYD), deoksipiridinolin (DPYD) ve hidroksişirolin (HOP) düzeylerine bakıldı. Kemik mineral yoğunluğuna (KMY) değerlendirilmesi DEXA ile lomber omurgada L2-4 ve kalçada femur boynu T skoru değerleri ölçülerek yapıldı. İki vaka grubunda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ve KMY arasındaki ilişki araştırıldı.

Daba önce osteoporoz tedavisi almış olan vaka grubu ile hiç tedavi almamış vaka grubunun her ikisinde de KMY değerlendirmesi ile saptanmış osteoporoz mevcuttu. Her iki grupta da yapım belirteçlerinin (ALF, KALF, OK) ve yıkım belirteçlerinin (PYD, DPYD, HOP) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi almış grupta sadece OK ve lomber L2-4 arasında  $p=0.019$   $r=-0.577$ , ALF ile lomber L2-4 arasında  $p=0.016$   $r=-0.589$ 'lik bir ilişki saptandı.

Çalışmanın sonucunda, primer osteoporozun tanısında altın standardın KMY ölçümü olduğu ve biyokimyasal belirteçlerden sadece yapım göstergelerinin KMY ile uyumlu olduğu görüldü. Bakılan yıkım belirteçlerinde ise bu ilişki saptanmadı. Daba duyarlı yıkım belirteçlerinin kullanılmasının ve vaka sayısının artırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

**Anabtar kelimeler:** Postmenapozal osteoporoz, kemik yapım belirteçleri, kemik yıkım belirteçleri, DEXA

**SUMMARY**

It is aimed to assess the relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal period osteoporotic patient. Twenty-eight women at postmenopausal period for at least 5 years who were diagnosed as osteoporotic at the end of scrutiny included in the study. After investigation twelve patients (mean age 59.75±5.10) found to have no treatment at all, sixteen patients (mean age 61.06±6.48) found to be treated with different modalities for osteoporosis but non medicated for at least 6 months due to lack of harmony and side effects is found.

As for bone formation markers total alkaline phosphatase (ALP), bone specific alkaline phosphatase (BALP) and osteocalcin (OC), as for bone resorption markers in 24 hour urinary pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD) and hydroxyproline (Hyp) levels are measured in two case groups. To assess the bone mineral density T score values in DEXA for lumbar vertebrae L2-4 and femoral neck are measured. In two case group relationship between biochemical markers of bone turnover and bone mineral density is investigated.

In both treated case group and nontreated case group osteoporosis is demonstrated with bone mineral density assessment. No statistically significant difference is found in levels of formation (ALP, BALP, OC) and resorption (PYD, DPYD, HOP) markers in either group. In treatment group a significant relation is found between OC and lumbar vertebrae L2-4 ( $p=0.019$   $r=-0.577$ ), ALP and lumbar vertebrae L2-4 ( $p=0.016$   $r=-0.589$ ).

At the end of the study bone mineral density measurements are found to be the gold standard in diagnosis of primary osteoporosis and only bone formation markers among biochemical markers found to match with bone mineral density. This relation is not found with bone resorption markers that are studied. We think that use of more sensitive resorption markers and increasing sample size will be appropriate.

**Key Words:** Postmenopausal osteoporosis, bone formation markers, bone resorption markers, DEXA.

## GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1). Postmenapozal kadınlarda östrojen yoksunluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkan osteoporoz gelişimini belirleyen başlıca iki faktör; erişkin yaşta ulaşılan doruk kemik kütlesi ve menopoz sonrası ortaya çıkan kemik kaybının oranıdır (2,3). Dansitometre ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu; osteopeni ve osteoporoz ayırımını sağlayan parametre olmasına karşın, kemik döngüsü hızını yansıtmada yetersiz kalması nedeniyle alternatif yöntemlere olan gereksinimi artırmaktadır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ise kemik döngüsünün ve hızlı kemik kaybının saptanmasında olduğu kadar tedavilerin kısa sürede ortaya çıkabilecek etkinliğinin izlenmesinde de kullanılmaktadır (4).

Son yıllarda yüksek kemik döngüsü ve düşük kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda, bazı biyokimyasal belirteçlerin kemik döngüsü oranını yansıtmada daha hassas olduğu gösterilmiştir (5,6). Bu belirteçler özellikle riskli grupların saptanması, yeni tedavilerin geliştirilmesi ve tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında kullanılmaktadır (4,6). İyi bir belirteç, tedavi sonrası değişimlere duyarlı olabilmeli ve hastalığın sonucunu öngörebilmelidir. Tüm bu koşulların tek bir belirteç tarafından karşılanması ise beklenemez.

Bu çalışmada postmenapozal dönemdeki osteoporotik hastalarda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

En az 5 yıldır postmenapozal dönemde olan ve yapılan tetkik sonucu osteoporoz tanısı alan 28 hasta çalışma grubuna alındı. Hastaların yapılan sorgulamasında 12 hastanın (yaş ortalaması 59,75±5,10) daha önce osteoporozla yönelik herhangi bir tedavi almadıkları, 16 hastaya (yaş ortalaması 61,06±6,48) ise osteoporoz nedeniyle muhtelif tedavilerin başlandığı ancak ilaca uyumsuzluk ve yan etki nedeniyle en az 6 aydır tedavilerini bıraktıkları saptandı. Sekonder osteoporoz nedeni olabilecek endokrin, metabolik, renal hastalığı olan veya kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar ve lomber bölgenin X-ray değerlendirilmesi sonucunda DEXA'da

yanlış yüksek sonuçlara neden olabilecek; kompresyon, aşırı skleroz, ileri derecede yeni kemik oluşumları, kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma hakkında hastalar bilgilendirilerek olurları alındı.

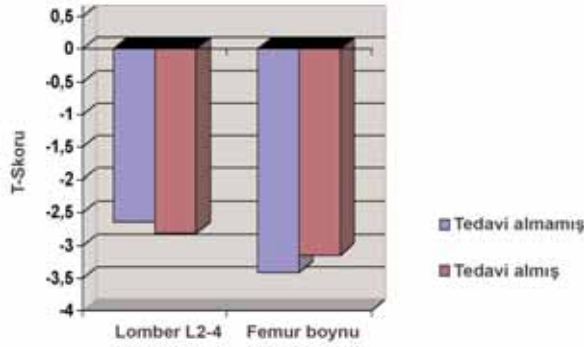
Vakaların yaşı, menapoz süreleri, menopoz yaşı, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Her iki gruba ait ortalamalar **Tablo 1**'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Osteoporoz tedavisi almamış ve almış grupların demografik özellikleri, laboratuvar ve DEXA ölçüm değerleri

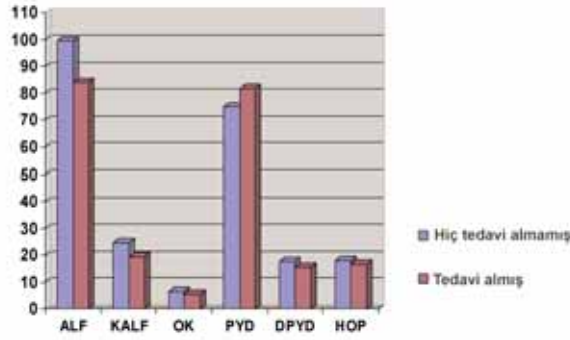
	Tedavi almamış grup (Ortalama ±SD) n=12	Tedavi almış grup (Ortalama±SD) n=16
Yaş	59,75±5,10	61,06±6,48
Menapoz yaşı	46,50±3,55	45,31±4,24
Menapoz süresi	13,25±6,78	15,75±7,91
VKİ	27,63±3,53	25,29±6,99
ALF	99,42±26,75	84,06±27,57
KALF	24,79±13,82	19,44±11,47
OK	6,61±4,74	5,57±2,69
PYD	75,0±20,12	81,7±29,08
DPYD	17,66±11,18	15,71±6,42
HOP	18,07±8,53	16,79±7,85
L2-4 T skoru	-2,64±0,95	-2,82±1,06
Femur boyun T skoru	-2,07±0,90	-2,40±0,86

\*ALF(IU/ml), OK (ng/ml), PYD (nM/mM kreatinin), DPYD (nM/mM kreatinin), HOP (mg/gün), VKİ (Vücut Kitle İndeksi)

Kemik yapım belirteçleri olarak total alkalin fosfataz (ALF), kemiğe spesifik ALF (KALF) ve osteokalsin (OK); yıkım belirteçleri olarak 24 saatlik idrarda piridinolin (PYD), deoksipiridinolin (DPYD) ve hidroksipirolin (HOP) düzeylerine bakıldı; PYD, DPYD 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı. Ölçümler; 48 saat önceden kollajen içeren gıdalar kesildikten sonra biriktirilen 24 saatlik idrarda ve en az 8 saat açlık sonrası sabah 8:00-10:00'da alınan kan numunelerinde yapıldı. Serum osteokalsin düzeyi RIA yöntemi, ALF düzeyi enzimatik yöntemle, KALF düzeyleri Agaroz Jel Elektroforezi ile, idrar PYD, DPYD ve HOP tayini HPLC yöntemi ile, KMY değerlendirilmesi ise DEXA Hologic QDR- 4500A (S/N 45043) ile lomber omurgada L2-4 ve kalçada femur boynu T skoru değerleri ölçülerek yapıldı. İki vaka grubunda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ve KMY arasındaki ilişki araştırıldı. **Şekil 1.**'de osteoporoz tedavisi almamış ve almış olan gruplarda lomber omurga ve sağ kalça KMY ölçümlerine ait T skoru değerleri, **Şekil 2.**'de osteoporoz tedavisi almamış ve almış olan gruplarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerleri verilmiştir.



Şekil 1. Osteoporoz tedavisi almamış ve almış olan gruplarda lomber omurga ve sağ kalça (femur boynu) KMY ölçümlerine ait T skoru değerleri.



Şekil 2. Osteoporoz tedavisi almamış ve almış olan gruplarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerleri.

İstatistiksel analizde; Windows için SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Veriler Mann-Whitney U testi ve Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$ , istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Daha önce osteoporoz tedavisi almış ancak en az 6 aydır herhangi bir tedavi almayan vaka grubu ile hiç tedavi almamış vaka grubunun her ikisinde de KMY değerlendirmesi sonucunda osteoporoz mevcuttu. Her iki grupta yaş, menapoz süresi, menapoz yaşı, VKİ, lomber, femoral KMY ve kemik döngüsü belirteçleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Her iki hasta grubuna ait ALF, KALF, OK, PYD, DPYD ve HOP değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Ancak tedavi almış grupta laboratuvar referans değerlerine göre sadece PYD düzeyinde yükseklik saptandı. Tedavi almamış grupta ALF referans değerlerin üst sınırında bulunurken, OK, DPYD ve HOP her iki grupta referans değerler içinde idi. Tedavi almış grupta OK ve L2-4 arasında  $p = 0.019$   $r = -0.577$ , ALF ile L2-4 arasında

$p = 0.016$   $r = -0.589$ , yaş ile L2-4 KMY arasında  $p = 0.048$   $r = -0.502$ , menapoz süresi ile L2-4 arasında  $p = 0.024$   $r = -0.559$ , femoral boyun KMY arasında  $p = 0.017$   $r = -0.586$ ; hiç tedavi almamış grupta yaş ile L2-4 KMY arasında  $p = 0.019$   $r = -0.663$ 'lük bir ilişki saptandı. Tedavi kullanmamış grupta yapım belirteçleri ve menapoz süresi ile KMY arasında ilişki bulunmadı. Her iki grupta VKİ, menapoz yaşı, yıkım belirteçleri ile KMY arasında ilişki bulunmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada postmenopozal dönemdeki osteoporotik kadınlarda kemik yapımı ve yıkımını yansıtan belirteçler ile KMY arasındaki ilişkiyi göstermeyi, tedavi almış ancak en az 6 aydır tedavi almayan hastalar ile daha önce hiç osteoporoz tedavisi almamış osteoporotik hastalar arasında bu ilişki açısından bir fark olup olmadığını saptamayı hedefledik.

Kemik döngüsü osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matrisi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. Serumda saptanan kemik yapım (ALF, KALF, osteokalsin, tip I prokollajen karboksi-terminal propeptid ve amino terminal peptid) ve idrarda saptanan yıkım belirteçlerinden HOP, idrar ve serumdaki yıkım belirteçleri PYD, DPYD ve tip I kollajenin telopeptidleri CTX, NTX tedaviye yanıtı dansitometreden daha hızlı yansıtmaktadır. İdrar hidroksiprolininin kemik dışı kaynakları, diyetten emilimi, yaygın metabolizması ile kemikte bulunan tip I kollajene spesifik olmaması yıkımın bir göstergesi olarak spesifiteden yoksun olduğunu göstermiştir. Özellikle hastalığın aktivitesinin belirlenmesi ve tedavinin takibinde PYD ve DPYD, HOP'a göre daha değerli belirteçlerdir (7).

Kemik döngüsünün artması yıllar sonra KMY'nu etkilemektedir. KMY ile sadece bölgesel bir kayıp değerlendirilirken, biyokimyasal belirteçler ise kemik yapıların tamamı hakkında bilgi verir (8). Bu nedenle longitudinal çalışmalarda, osteoporotik kırık riskinin belirlenmesi veya seçilen tedavinin etkinliğinin daha kısa sürede ortaya konmasında biyokimyasal belirteçlerin yararlı olduğu bilinmektedir. Ancak tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için tedavi öncesi başlangıç değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Genel görüş belirteçlerin kişilerdeki bireysel kemik mineral yoğunluğu düzeyi ile ilgili bir tahmin için pratik yararının oldukça az olduğu yönündedir (9,10). Çalışmamız tedavi öncesi-sonrası gibi bir süreci ya da bir zaman

aralığını içermemekte, bir denekten tek ölçüm yapıldığı için bireysel değişiklikleri yansıtmamaktadır.

Çalışmamızın sonucunda biyokimyasal belirteçlerden sadece yapım belirteçleri (OK ve ALP) KMY ile uyum gösterdi. Osteokalsin (kemik Gla proteini) kemik matriksin non- kollajen proteinlerinin %15'ini oluşturmaya rağmen formasyonu yansıtan iyi bir belirteçtir (11). Postmenapozal dönemde yapım-yıkım belirteçleri menopozun erken ya da geç döneminde, hızlı ya da yavaş kemik kaybı olan hastalarda farklılıklar gösterir (2,3). Ayrıca farklı belirteçler, farklı bireysel biyolojik varyasyon gösterir. Serumda değerlendirilen göstergeler idrarda değerlendirilenlerden daha düşük bireysel biyolojik varyasyon gösterir (%5-10'a - %10-45); bu nedenden daha güvenilirdirler (12).

Pre- ve postmenapozal dönemdeki osteoporotik kırığı olan ve olmayan kadınların incelendiği, yaş ve östrojen durumu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulduğu bir çalışmada; KMY ve ALP, TRAP (tartarat rezistan asit fozfataz) ve idrar NTx (tip-I kollajenin N-telopeptidi)'i içeren kemik döngüsü belirteçleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda östrojen durumu sadece postmenapozal hastaları değerlendirdiğimiz için sonuçlarımızı etkileyen bir parametre değildi.

Biyokimyasal belirteçlerin kemik döngüsü üzerine etkilerinin klinik olarak açıklanmasında belirteçleri etkileyebilecek bazı değişkenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, hastalık veya yakın zamanlarda kırık geçirme veya günlük sirkadiyan ritim (özellikle osteokalsin), egzersiz ve diyetin (özellikle HOP) etkisidir. Örneklerin alındığı zamanı ve koşulları standardize ederek hataların minimize edilmesi sağlanabilir (6). Çalışmamızda hasta gruplarının yaş, menopoz süresi ve VKİ değerleri benzerdi ve numunelerin toplama koşulları da standardize edildi.

Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktör tedavi almış hasta grubunda, tedavi alt gruplarını belirlememiş olmamızdır. Bunun nedeni hastaların farklı tedavi seçeneklerini, farklı süreler kullanmış olması ve hasta sayısının istatistiksel analiz gerçekleştirecek yeterli sayıda gruplandırmaya izin vermemesi idi.

Çalışmamızın sonucunda; kullandığımız biyokimyasal belirteçlerden sadece yapım belirteçleri KMY ile uyum gösterdi, kullanılan yıkım belirteçlerinde ise bu ilişki saptanmadı. Bundan

yola çıkarak, primer osteoporozun tanısında altın standardın KMY ölçüm sonuçları olduğunu, kemik yıkımını göstermek için NTX ve CTX gibi daha duyarlı yıkım belirteçlerinin (14) kullanılmasının ve vaka sayısının artırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz .

#### KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.
2. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. J Bone Min Res 2000;15(8):1537-1544.
3. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. J Bone Min Res 2000;15(7):1398-1404.
4. Leo De V, Ditto A, Marca A et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2000; 66: 263-267.
5. Ravn P, Rix M, Andreassen H et al. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1998; 60: 255-260.
6. Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis Int 2000; suppl. 6: 2-17.
7. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Gökçe Kutsal Y., Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 125-145.
8. Chailurki La-Or, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N et al. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in a clinical laboratory. Clinical Chemistry 2001;46(6):1083-1088.
9. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. Osteoporosis Int 2000;Suppl 16:55-65.
10. Pohlidal A, Husék P, Palicka V et al. Novel and traditional

- biomarkers of bone turnover in postmenopausal women. Clin Chem Lab Med 2003; 41(1): 74-78.
11. Morgante G, Marca A La, Ditto A et al. Comparison of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in different groups of climacteric women. Gynecol Endocrinol 2001; 15: 466-471.
  12. Looker AC, Bauer C, Chesnut CH et al. Clinical use of Biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. Osteoporosis Int 2000;11:467-480.
  13. Minisola S, Pacitti MT, Ombriccolo E et al. Bone turnover and its relationship with bone mineral density in pre- and postmenopausal women with or without fractures. Maturitas 1998; 29:265-270.
  14. Durmaz B. Biyokimyasal göstergeler. In: Gökçe Kutsal Y. Osteoporozda kemik kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-192.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Dr. Dilek KARAKUŞ  
Türkocağı sokak No:3, Sıhhiye/Ankara  
Ev: 0 312 315 95 91  
İş: 0 312 310 32 30/ 234  
GSM: 0505 776 07 04  
E-mail:dilekkarakus1@yahoo.com.tr