



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



KEMİK YIKIMI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ

Günümüzde kemik hastalıklarının teşhisinde görüntüleme yöntemleri ve biyopsinin yanısıra biyokimyasal analiz parametrelerinden faydalanılmaktadır. Normalde kemik yapımı ve yıkımı arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Çocuklarda ve puberte döneminde hızlı büyüme nedeniyle kemik yapım parametrelerinin yıkım parametrelerine göre yüksek düzeyde olması beklenir. Yaşamın 3.-5. dekadları arasında kemik parametrelerinin düzeyleri kemik kitlesinin sabit olması nedeniyle çocukluk ve puberte dönemine göre düşüktür. Hamilelik ve laktasyonda kemik yapım-yıkımındaki artış nedeniyle hem yapım hem de yıkım parametreleri artar. Kadınlarda postmenopozal dönemde yine yapım ve yıkım parametrelerinde artış görülmekle beraber yıkım parametreleri, yapım parametrelerine göre daha yüksek düzeylerde bulunur. Erkeklerde 20-30 yaşlar arasında kemik yapım ve yıkım parametrelerinin düzeyleri oldukça yüksek olup, bu değerler kemik kitle artışındaki geç faz pik oluşumu ile uyumludur. Daha sonra düşmeye başlayan biyokimyasal parametreler 50-60 yaşlar arasında en alt düzeylere erişir. Erkeklerde özellikle 70 yaşından sonra kemik yıkımının hızlanması nedeniyle kemik yıkım parametreleri artarken, kemik yapım parametrelerinin düzeyleri stabil olup hafif artış veya azalma gözlenebilir. Erişkin erkeklerde biyokimyasal kemik parametreleri kemik mineral yoğunluğuyla negatif korelasyon gösterir. Erkeklerde yaşa bağlı kemik kaybı, artmış kemik yıkımının bir sonucu olarak gözükmemektedir.

Kemik yapım ve yıkım parametrelerinin düzeylerinin ölçümü özellikle osteoporozda kişinin tedaviye uyumunun ve aynı zamanda tedaviye verilen cevabın izlenmesinde yardımcıdır. Günümüzde osteoporoz toplum sağlığını tehdit eden bir hastalık olup, etkilenen bireylerin %80'ini kadınlar oluşturmaktadır. Osteoporoz herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir fakat sıklıkla postmenopozal dönemde görülür. Osteoporoz yılda 1.5 milyondan fazla kırık vakasına neden olmaktadır. Özellikle kalça kırıkları yaşlı bireyler arasında %15-20 oranında bir mortaliteye sebep olur. Kemik yıkım parametreleri osteoporozla bağlı fraktür riskinin saptanmasında önemlidir. Yıkım parametreleri premenopoz değerlerine göre artmış ise fraktür riski de yaklaşık olarak iki kat artar. Osteoporozda kemik yoğunluğu ölçümü sonucu elde edilen değerler ve bireyin taşıdığı risk faktörleri tedavi uygulanması açısından yeterli görülüyorsa, bu tip olgularda fraktür riskinin belirlenmesinde kemik yıkım parametrelerinden faydalanılabilir.

Osteoporoz gelişimini kolaylaştırıcı faktörler:

- > Amenore, menopoz, erkeklerde düşük testosteron düzeyleri,
- > Anoreksiya,
- > Düşük kalsiyum ve D vitamini içerikli diyet,
- > Glukokortikoidler,
- > Fenitoin ve barbitürat gibi bazı antikonvülzanlar,
- > Sigara,
- > Alkol,
- > Sedanter bir hayat tarzı

Osteoporozu önleyici faktörler:

- > Kalsiyum ve D vitamininden zengin bir diyet
- > Egzersiz
- > Sağlıklı ve stressiz bir yaşam tarzı
- > Kemik yoğunluğu ve biyokimyasal kemik yıkım parametrelerinin ölçümü; gerektiği takdirde tedavi

Depresyonun da osteoporoz için anlamlı bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Depresyon, kemik yoğunluğunda progresif bir azalmaya yol açmaktadır. Nitekim fraktür için major bir risk faktörü olan düşük kemik mineral yoğunluğuna genel popülasyona göre depresyonda olan bireylerde daha sık rastlanır. Depresyonda genellikle kortizol düzeyleri yüksektir ve bu da kemik kaybının artmasına neden olur.

Günümüzde östrojen, kalsitonin, alendronat, raloksifen ve risedronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde önerilen ilaçlardır. Raloksifen; selektif östrojen reseptör modülatörü olup vertebra, kalça ve tüm vücutta kemik kaybını önleyebilmekte, vertebral fraktür insidansını %30-50 azaltabilmektedir. Alendronat; bifosfonat sınıfından bir ilaç olup, osteoporozun hem tedavisinde hem de önlenmesinde önerilmektedir. Kemik kaybını azaltır, vertebra ve kalça kemiğinde kemik yoğunluğunu artırarak fraktür riskini düşürür. Risedronat da bifosfonat grubu diğer bir ilaçtır.

Kemik yapım ve yıkım parametrelerinin analizi kemik yoğunluğu ölçümüne göre hasta açısından daha zahmetsiz bir yöntemdir ve tedaviye cevabı daha kısa sürede göstermektedir. Tedavinin etkinliği biyokimyasal parametrelerin tayini ile tedavi başlangıcından en erken 4 hafta sonra saptanabilirken, kemik yoğunluğundaki radyolojik değişiklikler tedavi sonrasında ancak 6-12 ay sonra görülebilmektedir. Tedaviye başlanılmadan ve daha sonra da tedavi sürecinde 3. veya 6. ayda yıkım parametrelerine bakılır. Özellikle kemik yıkım parametreleri tedavi başlangıcından sonra hızla değişime uğrar. Kemik yapım parametreleri ise tedavi başlangıcındaki değişikliklere daha az duyarlı olup zaman içinde yavaş yavaş değişime uğrar. Kemik yapım parametreleri serumda ölçülürken yıkım parametreleri genellikle idrarda ölçülür (Tablo I). Bir gecelik açlıktan sonra sabah alınan birinci veya ikinci idrarda ölçüm yapılır. Yıkım parametrelerinin idrar düzeyleri kreatinin değerlerine oranlanır.

Tablo I : Kemik Yıkım Parametreleri

SERUM	İDRAR
ICTP (Tip I kollajenin karboksi terminal telopeptidi)	Kalsiyum
Serbest karboksi glutamik asit	Hidroksiprolin (total, serbest)
TRAP (Tartarata dirençli asit fosfataz)	Piridinolin (serbest, total)
C-Telopeptidler (CTx)	Deoksiipiridinolin (serbest, total)
	N-Telopeptitler (NTx)
	C-Telopeptidler (CTx)
	Hidroksilizin Glikozidler

Tablo II : Kemik mineral dansite kaybı için relatif risk oranı

NTx değeri	Relatif risk
18-38	1.4
38-51	2.5
51-67	3.8
67-188	17.3

NTx değeri (nM BCE/mM Kreatinin)

N-TELOPEPTİDLER (NTx)

N-Telopeptid Cross links, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan Tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajenin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılırlar. Deri gibi diğer Tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı osteoklastlar tarafından olmadığı için bu yıkım idrar NTx düzeyini etkilemez. NTx, kemik dokusuna spesifik bir parametre olup, kemik yıkımının stabil bir son ürünü olarak idrarda bulunur. Bu nedenle klinikte **NTx, kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge** olarak kullanılmaktadır. NTx, postmenopozal dönemde hormonal antirezorptif tedaviye cevabın izlenmesinde faydalı bir parametredir. Hormon replasman tedavisinde idrar NTx değerleri iki hafta içerisinde azalma gösterir ve üç ay sonra bir platoya ulaşır. İdrar NTx düzeylerindeki bu hızlı düşüş vertebral kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir artışla paralellik gösterir. İdrar NTx'i bifosfonat tedavisinin antirezorptif etkisinin gösterilmesinde değerli bir parametredir. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan, NTx değerleri sabah erken saatlerde en yüksek düzeylerde bulunur. Bu nedenle NTx sabah alınan ikinci idrarda ölçülür.

Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlarda bir yıl sonra vertebral kemik mineral yoğunluğunda oluşacak değişikliklerin izlenmesi açısından bazal idrar N-telopeptid düzeyleri en değerli biyokimyasal parametrelerden biridir. Ölçülen NTx düzeyleri tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır. Sonucun premenopozal normal düzeylerde çıkması osteoporoz tedavi gerekliliğini ekarte ettirmez. Sağlıklı premenopozal kadınların bazal idrar NTx düzeylerinin bilinmesi, ileriki dönemde, örneğin menopoza girerken ölçülen NTx değerleriyle karşılaştırma açısından fayda sağlar. Henüz normal sınırlar içerisinde bulunsa da önceki saptanan düzeylere göre bir artış söz konusu olduğunda tedaviye başlanmalıdır. Postmenopozal kadınlarda vertebral kemik mineral dansite kaybının relatif riskinin belirlenmesinde NTx güvenilir bir parametredir. (Tablo II).

Tablo III : Antirezorptif tedaviye NTx ile erken cevabın saptanması

HASTA PROFİLİ	TEDAVİ	SÜRE	SONUÇLAR
Postmenopoz	Hormon replasman tedavisi	6 Ay	38 nM BCE / mM kreatinin değerine eşit veya daha az olmalı ya da Bazal değerinin %30 veya daha fazla altına düşmeli.
Osteoporoz	Alendronat sodyum	3 Ay	35 nM BCE/mM kreatinin değerine eşit veya daha az olmalı ya da Bazal değerinin % 40 veya daha fazla altına düşmeli.
Paget's hastalığı	Bifosfonat	1 Ay	Bazal değerinin % 30 veya daha fazla altına düşmeli

Bazal NTx düzeyi ne kadar yüksek ise, kemik kaybı için relatif risk de o kadar fazladır.

Bazal NTx düzeyi ne kadar yüksek ise bir yıl sonunda hormon replasman tedavisine cevap olarak vertebral kemik mineral yoğunluğundaki artış da o kadar fazladır.

Kemik metastazlarında biyokimyasal kemik parametreleri incelendiğinde progresyonun izlenmesi açısından en faydalı parametrenin NTx olduğu görülmüştür.

NTx için referans aralığı

Erkek 24-71 yaş : 3-51 nM BCE/mM kreatinin
Kadın, premenopoz 25-49 yaş : 5-65 nM BCE/mM kreatinin
BCE: Bone Collagen Equivalent / Kemik kollajen eşdeğeri.

BETA-CROSSLAPS (Beta-CTx)

Beta-Crosslaps (Beta-CTx), Tip I kollajenle ilgili fragmanlardan biridir. C terminal telopeptidlerde bulunan alfa-aspartik asit kemiğin yaşlanması ile beta form aspartik asite dönüşür. Bu izomerize telopeptitler (Beta-CTx) kemikteki Tip I kollajen yıkımı için spesifiktir. Serum Beta-CTx düzeyleri güçlü bir sirkadiyen değişim gösterir. Serum CTx düzeylerine bir gece açlık sonrasında sabah saat 9:00'dan önce alınan kanda bakılmalıdır. Serum CTx düzeyleri; kemik kayıp hızının belirlenmesi, kalça kırık riskinin hesaplanması, hızlı kemik kaybeden bireylerin belirlenmesi ve tedavilerinin planlanması, hormon replasman ve bifosfonat tedavilerinin takibi ile tedavi etkinliğinin izlenmesi, metabolik kemik hastalıkları tedavilerinin takibi, tedavide kullanılan ilaç dozlarının ayarlanması, en uygun tedavi biçiminin seçilmesi, Kemik metastazlarının ve Paget's hastalığının tedavisinin takibinde kullanılır. Çeşitli çalışmalarda kemik rezorpsiyonunun arttığı hastalarda serumda Beta-CTx'in arttığı ve rezorpsiyon-inhibisyon tedavisi sonrasında da normale döndüğü gösterilmiştir.

Beta-CTx için referans aralığı

Erkek: < 0.58 ng/ml 20-50 yaş Kadın: <0.57 ng/ml premenopoz
< 0.70 ng/ml 50-70 yaş <1.0 ng/ml postmenopoz
< 0.85 ng/ml > 70 yaş

HİDROKSİPROLİN

Kollajenin yapısında bulunan başlıca proteindir. Kollajenin % 50'sinin kemik yapısında yer alması nedeniyle kemik yıkım parametresi olarak değerlendirilmektedir. Fakat, kollajen yıkımı esnasında salınan hidroksiprolinin %90'ı karaciğerde metabolize olduğundan idrar hidroksiprolini total kollajen metabolizmasının yalnızca %10'unu yansıtır. İdrar hidroksiprolini kemikten başka diğer dokuların kollajeninden, yeni sentezlenen kollajenin yıkımından ve diyetten de gelebilir. Bu nedenle kemik rezorpsiyonuna ilave olarak idrar hidroksiprolini yiyeceklerden, yumuşak doku travmalarından, C1q ve diğer serum proteinlerinden etkilenebilir. Günümüzde hidroksiprolin, sadece kemik yıkımına özgül bir parametre olarak kabul edilmemektedir. Paget's hastalığı ve ciddi hiperparatiroidizm gibi kemik rezorpsiyonunun büyük oranda arttığı durumlarda kemik yıkım indeksi olarak yararlanılabilir. 24 saatlik idrar örneğinde tayin edilir. İdrar toplanmasından 24 saat önce ve idrar toplama esnasında jelatin, dondurma, pasta, et, tavuk, balık, et suyu içeren gıdalar ile tiroid, D vitamini, C vitamini, fenobarbital, kortikosteroid, östrojen içeren ilaçlar kullanılmamalıdır.

Hidroksiprolin için referans aralığı

Erkek ve Kadın: 22-99 yaş : 15-43 mg/24 saat

KEMİK ALKALİ FOSFATAZ (BAP), OSTASE

Kemik Spesifik Alkali fosfataz izoenzimi, osteoblastlar tarafından sentezlenir. Serum düzeyleri yaş ile birlikte artış gösterir. Yaşa bağlı kemik yapım yıkım dengesinin önemli bir göstergesidir. Postmenopozal kadınlarda osteoblastik aktiviteyi gösteren duyarlı bir parametredir. Menopoz sonrasında Kemik Alkali fosfataz düzeyleri total Alkali fosfataz enzim düzeylerine kıyasla daha fazla oranda artış göstermektedir. Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisi sonrasında kemik yapım-yıkım hızındaki azalmayı takipde Kemik Alkali fosfatazı oldukça duyarlı ve güvenilir bir parametredir. **Prostat kanserli vakalarda görüntüleme yöntemleriyle birlikte serumda ostase tayininin erken evrede kemik metastazlarının yakalanması açısından faydalı bir parametre olduğu öne sürülmektedir. Prostat kanserinde kemik metastaz indikatörü olarak serum ostase düzeyleri PSA'ya göre daha erken dönemde artış gösterebilir.** Kemik yapım markeri olarak Kemik Alkali fosfataz'ın serumda ve kemik yıkım parametresi olarak piridinyum cross links'in idrarda aynı anda ölçümünden kemik metastazlarının tesbitinde yararlanılabilir. Menopozun yanı sıra Paget's hastalığı, primer hiperparatiroidizm ve kronik renal yetmezlik söz konusu olan vakalarda Kemik Alkali fosfataz düzeylerinde artış olduğu görülmektedir.

PIRIDİNOLİN-DEOKSİPIRIDİNOLİN (PIRIDİNYUM CROSS LINKS)

Piridinolin ve deoksipiridinolin; ekstrasellüler matriksde olgun kollajen zincirlerini stabilize eden, indirgenemeyen hidroksipiridinolum çapraz bağlarıdır. Piridinolin, deri hariç bütün konnektif dokulardaki kollajenin yapısında bulunur. Deoksipiridinolin mineralize dokularda piridinoline oranla daha fazla bulunur. Deoksipiridinolin kollajenin olgunlaşması sırasında oluştuğundan olgun matriksin bir yıkım ürünüdür. Metabolize olmadan idrarla atılır.

Deoksipiridinolin ve piridinolin ölçümü yeni sentezlenmiş kollajenin yıkımından ve yiyeceklerden etkilenmez. Deoksipiridinolinin başlıca kaynağı kemiktir. Tüm bu özelliklerinden dolayı deoksipiridinolin kemik rezorpsiyonunu gösteren oldukça spesifik ve duyarlı bir biyokimyasal parametredir. İdrarda piridinolin ve deoksipiridinolin; % 40 serbest ve % 60 peptid-bağlı formda bulunur. Serbest formlar direkt immunolojik yöntemlerle analiz edilebilir. İdrar serbest deoksipiridinolin düzeyleri hormon replasman tedavisinin takibinde kullanılır.

Primer hiperparatiroidizm, osteomalazi, Paget's hastalığı, hipertiroidizm ve menopoza deoksipiridinolinin idrarda atılımı artar. Piridinolin ve deoksipiridinolin menopoza sonrası kadınlarda osteoporoz riskini değerlendirmek için kullanılabilir. Kemik mineral yoğunluğu sınırda olan olgularda deoksipiridinolin düzeyleri artmış ise, bu bireyler antirezorptif tedavi ile desteklenmelidir. Ayrıca uygulanan tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılır. Menopozda östrojen tedavisi ve Paget's hastalığında bifosfonat tedavisi sonrası idrar atılımında azalma beklenir. Sabah saat 10'dan önceki ilk veya ikinci idrarda ölçülür. Alınan idrar örneği ışıktan korunmalıdır.

Referans aralığı

Piridinolin (Hp) : 5.5-28nmol/mmol kreatinin

Deoksipiridinolin (Lp) : 2.9-6.0 nmol/mmol kreatinin

KAYNAKLAR

Henry, M.D., 2001, *Metabolic Intermediates and Inorganic Ions*. Henry, M.D. (Ed.), *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, U.S.A., 204-206, 2001.

Tietz, N.W., *Marker of Bone Metabolism*. Burtis, C.A., Ashwood, E.R. (Ed.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, U.S.A., 1430-1434, 1999.

Delmas P. D. *The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Management of Post-Menopausal Osteoporosis*. *Osteoporosis International*. Suppl.6:2-17.2000.

Rosen, H. N., Moses A. C., Garber Jet al. *Serum CTx: A New Marker of Bone Resorption That Shows Treatment Effect More Often Than Other Markers Because of Low Coefficient of Variability and Large Changes with Bisphosphonate Therapy*. *Calcif. Tissue Int.* 66, 100-103, 2000.

Bikle D. D. *Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease*. *Am. J. Med.* 103, 427-436, 1997.

Delmas P. D. *Markers of Bone Turnover for Monitoring Treatment of Osteoporosis with Antiresorptive Drugs*. *Osteoporosis Int. Suppl* 6:66-76, 2000.

Kress B. C., Mizrahi I. A., Armour K. W. et al. *Use of Bone Alkaline Phosphatase to Monitor Alendronate Therapy in Individual Postmenopausal Osteoporotic Women*. *Clin Chem.* 45, 1009-1017, 1999.

Costa L., Demers L. M., Gouveia-Oliveira A. et al. *Prospective Evaluation of the Peptide-bound Collagen Type I Cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in Predicting Bone Metastases Status*. *J Clin. Oncol.* 20, 850-856, 2002.

Szulec P. Delmas P. D. *Biochemical Markers of Bone Turnover In Men*. *Calcif Tissue Int.* 69, 229-234, 2001.

Oremek G. M., Kramer W., Seiffert U. B., Jonas D. *Diagnostic Value of Skeletal AP and PSA with Respect to Skeletal Scintigram in Patients with Prostatic Disease*. *Anticancer Res.* 17, 3035-3036, 1997.

Wechsel H. W., Petri E., Bichler K. H. *Skeletal Alkaline Phosphatase: A Marker for Individual Follow Up in Patients with Advanced Prostatic Cancer*. *Urol Int.* 58, 80-83, 1997.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (0212) 217 41 41
Faks : (0212) 217 41 10

ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt.
No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (0212) 352 02 95
Faks: (0212) 352 02 98

KADIKÖY

Kalamış Fener Caddesi, Topel Cengiz Sok.
Humbaracı Apt. No:1/3 Kat:1
34726 Kızıltoprak - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (0216) 414 63 55
Faks : (0216) 337 55 71

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmaşı,
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (0212) 570 88 60
Faks: (0212) 570 93 00

NIŞANTAŞI

Valikoncağı Caddesi,
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (0212) 233 22 95
Faks: (0212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündüş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (0212) 287 43 00
Faks : (0212) 287 33 83