



Osteoporoz hastalarında salmon kalsitonin tedavisinin serum ve sinovyal sıvı kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine etkisi

Hasan ATBİNİCİ¹, Serkan SİPAHİOĞLU², Nurten AKSOY³, İslam BAYKARA², Uğur Erdem İŞIKAN²

¹Şanlıurfa Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Şanlıurfa;

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa;

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Amaç: Salmon kalsitonin, kalsiyum ve D vitamini tedavisinin osteoporoz hastalarında kemik mineral yoğunluğu, sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Çalışma planı: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü T skoru -2,5 altında 50–85 yaş arası daha önceden osteoporoz tedavisi almamış 25 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Kalsitonin alan Grup 1'de 15 (E/K = 1 / 14, ortalama yaş 67) ve kalsitonin almayan Grup 2'de 10 (E/K=3/7, ortalama yaş 68) hasta değerlendirildi. Çalışma başlangıcında ve 1 yıl tedavi sonrasında kan ve sinovyal sıvıdaki fosfor, alkalin fosfataz, kalsiyum, kalsitonin, C-telopeptit (CTx), N-telopeptit (NTx), siyaloprotein ile birlikte kemik mineral yoğunluğu değerlerine bakıldı.

Bulgular: Kalsitonin alan grupta tedavi sonrasında femur boyun kemik mineral yoğunluğu değerinde azalma ve vertebra kemik mineral yoğunluğu değerinde artma olduğu görüldü. Kalsitonin almayan grupta her iki değerde artma vardı. Tedavi sonrası kalsitonin alan hastaların sinovyal sıvısında, kalsitonin, siyaloprotein ve NTx değerlerinde azalma, CTx değerinde değişim saptanmadı. Kalsitonin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CTx, Siyaloprotein değerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kalsitonin almayan Grup 2'de tedavi sonrası sinovyal sıvısında, kalsitonin değerinde azalma, CTx değerinde artma, NTx, Siyaloprotein değerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki grupta da tedavi sonrası parametrelerin serum değerlerindeki değişimler anlamlı bulunmadı.

Çıkarımlar: Osteoporoz hastalarında sinovyal sıvı kemik yapım ve yıkım belirteç düzeyleri kalsitonin tedavisinden etkilenmektedir. Bu etkileşimin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğini ve osteoporoz eklem kırıkdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: CTx; dansitometre; NTx; osteoporoz; salmon kalsitonin; sinovyal sıvı.

Osteoporozun kırık meydana gelinceye kadar klinik olarak belirti vermediği bilinmektedir. Bu nedenle bu konudaki hedef, gelecekte kırık meydana gelme riski taşıyan hastaların tespiti ve bu kırıkların önlenmesidir.

Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Kemik yoğunluğunun ölçümü kemik gibi sürekli yapım ve yıkımın devam

Yazışma adresi: Dr. Serkan Sipahioğlu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yenişehir, Şanlıurfa.

Tel: +90 505 – 533 23 60 e-posta: serkans@harran.edu.tr

Başvuru tarihi: 04.09.2012 **Kabul tarihi:** 11.03.2015

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi: 10.3944/AOTT.2015.3035
Karekod (Quick Response Code)



ettiği dinamik bir yapı hakkında statik bilgi vermektedir. Yıkımı yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır. Yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümü ilacın etkinliği hakkında kemik yoğunluğu ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir fikir verir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu ölçümü, sadece ölçülen bölgeyle ilgili lokal ve statik bir bilgi verirken, kemik yıkım belirteçlerinin ölçümü ile sistemik ve dinamik bir sonuç elde edilir. Bu sayede kemik mineral yoğunluğu azalıp kırık riski artmadan önce tedavi başlanması gerekliliğini ortaya çıkarır.^[1-3]

Sinovyal sıvıda kemik yapım ve yıkım parametrelerinin normal değerleri bilinmemektedir ve osteoporoz tedavisinin bu parametreleri ne yönde etkilediği açık değildir. Bu konuda yapılan literatür taramalarında, sinovyal sıvı parametreleri ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla yapılan çalışmada osteoporoz ile eklem kıkırdağı ve sinovyal sıvı metabolizması arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışma kapsamında daha önceden osteoporoz tedavisi almamış hastalarda kalsiyum ve D vitamini (kontrol grubu) ve buna ek olarak salmon kalsitonin (deney grubu) verilerek birinci yılsonunda serum ve sinovyal sıvıda siyaloprotein, N-telopeptit (NTx), C-telopeptit (CTX), kalsitonin, Ca, P, ALP değerlerinin belirlenmesi ile dinamik, dansitometre ile statik ölçüm yapılarak tedavi değerlendirildi. Osteoporoz tanısı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede ve sinovyal sıvı ilişkisinin belirlenmesi ile bu konuda daha özgün parametreler tanımlamak ve eklem kıkırdağı ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amaçlandı.

Hastalar ve yöntem

Çalışmaya 2008-2010 yılları arasında polikliniğimizi başvurmüş 50-75 yaş arası daha önce herhangi bir tedavi görmemiş 103 gönüllü osteoporoz hastası dahil edildi. Malignite, akut enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı olan, kortikosteroid kullanan, renal, hepatik, gastrointestinal hastalık ve travmatik kompresyon fraktürü öyküsü olan, 40 yaşından önce menapoza girmiş, diğer metabolik kemik hastalıkları ya da inflamatuvar hastalık tanısı olan, aktif alkol ve osteoporozu etkilebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu lomber ve femur olmak üzere 2 bölgede DEXA (dual enerji X-ray absorpsiyometri) yöntemi ile gr/cm² cinsinden belirlendi, ayrıca T ve Z skorları kaydedildi. Osteoporoz tanısında, WHO tarafından belirlenmiş olan femur boyun ve lomber KMY'da T-skoru: -2.5 standart sapmanın altında olması tanımı esas alındı. Sekonder osteoporoz nedenleri saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bir yıl boyunca kalsiyum karbonat 2500 mg ve vitamin D3 880 İÜ veril-

di. Tedaviye salman kalsitonin 200 İÜ (Miacalcic 200 İÜ 2x14 Nazal Sprey 1x1 intranasal) eklenen hastalar Grup 1 (n=15); sadece kalsiyum ve vitamin D3 alanlar Grup 2 (n=10) olarak ayrıldı. Kalsitonin içeren tüm nazal spreylerin uzun vadeli tedavi gerektiren endikasyonlarda faydaları, risklere ağır basmadığından ve yine uzun süre kullanımının malignite riskindeki minimal artış ile ilişkili olduğu konusundaki gözlemler sebebi ile Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde 2012 yılında piyasadan kaldırılması kararlaştırılmıştır. Bizim çalışmamız Türkiye'de piyasadan çekilme kararı alınması öncesinde tamamlanmıştır ve çalışmamızın piyasadan çekilme kararı ile ilişkisi yoktur.

Tedavi öncesinde hastalara bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı. Beden Kitle İndeksi (BKİ) (Ağırlık (kg) / Boy (m)²) ölçümü için kilo ve boy ölçümü yapıldı. Olguların sinovyal sıvı örnekleri için diz eklemi batikonla steril boyaması yapıldıktan sonra steril şartlarda uygun portallerden enjektör yardımıyla diz eklemi sinovyal sıvısı alındı. Kan örnekleri antekubital bölgeden venöz kandan alındı. Hastaların başlangıç kan ve sinovyal sıvı örneklerinde kalsiyum, fosfor, alkelenfosfataz, kalsitonin, C-telopeptit, N-telopeptit, siyaloprotein değer ölçümlerinin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Her iki gruptaki hastalar üçüncü ve altıncı aylarda poliklinik kontrolüne çağrıldı ilaç kontrolleri yapıldı. On ikinci ayda poliklinik kontrolü yapılarak, yeniden venöz kan ve diz eklemi sinovyal sıvı örnekleri alındı yeni KMY ölçümü yapıldı. Hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümlerinin aynı cihazda yapılmasına dikkat edildi. Takiplerde ölüm ya da başka nedenlerle kontrolleri tamamlanamayan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Grup 1'den 15 hasta ve Grup 2'den 10 hasta çalışmayı tamamlayabildi.

Medikal tedaviye ek olarak tüm olgulara dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenme, düzenli egzersiz, sigara ve alkolün bırakılması, güneş ışığından daha fazla yararlanılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ev içi modifikasyonlar önerildi. Çalışma için Etik Danışma ve İzleme Kurulundan etik kurul onayı alındı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc. USA) yapıldı. Grup 1 ve Grup 2 verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ilaç öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon test ve cinsiyetlerin gruplara göre dağılımında ise Chi-square testi kullanıldı. Sonuçlar medyan±IQR olarak gösterildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmayı, kalsitonin + kalsiyum + vitamin D3 (Grup 1) kullanan 15 hasta (ortalama yaş±SS: 67.0±12.0;

Tablo 1. Serum o erleri ve densitometri  l imleri.

	Grup 1			Grup 2			p
	Tedavi �ncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi �ncesi	Tedavi sonrası	p	
Alp (U/L)	86.0±50.0	96.0±44.0	0.307	91.8±31.9	91.5±26.7	0.285	0.605
Kalsitonin (pg/ml)	2.60±0.10	2.50±1.50	0.629	2.50±1.35	2.80±1.80	0.221	0.683
CTx (ng/ml)	0.23±0.48	0.23±0.31	0.932	0.21±0.56	0.32±0.25	0.799	0.397
NTx (nM BCE)	11.3±23.7	24.5±27.4	0.061	26.3±20.3	43.5±16.4	0.014	0.023
Siyaloprotein (ng/ml)	3.10±3.50	3.00±2.10	0.532	1.65±0.57	1.70±0.57	0.905	0.071
Femur danst. (gr/cm ²)	-1.70±1.60	-2.00±1.40	0.975	-1.40±1.62	-0.95±1.17	0.123	0.196
Vertebra danst. (gr/cm ²)	-2.80±0.60	-2.40±1.10	0.222	-3.40±0.70	-2.85±1.82	0.052	0.531

Tablo 2. Sinovyal sıvı değerleri.

	Grup 1			Grup 2			p
	Tedavi �ncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi �ncesi	Tedavi sonrası	p	
Fosfor (mg/dl)	4.00±1.00	4.50±0.50	0.608	4.25±0.62	3.50±1.50	0.201	0.103
Alp (U/L)	30.0±27.0	30.0±20.0	0.859	30.0±13.5	30.0±16.3	0.439	0.765
Kalsitonin (pg/ml)	3.16±1.30	2.60±2.20	0.013	5.33±8.06	4.12±7.10	0.221	0.048
CTx (ng/ml)	0.50±0.18	0.50±0.34	0.932	0.34±0.20	0.46±0.28	0.541	0.723
NTx (nM BCE)	5.00±5.10	3.20±3.30	0.233	6.55±1.25	6.55±2.07	0.760	0.461
Siyaloprotein (ng/ml)	6.60±3.40	5.40±4.40	0.955	3.85±3.10	3.80±2.17	0.441	0.978

E/K: 1/14), kalsiyum + vitaminD3 (Grup 2) kullanan 10 hasta (ortalama yaşı±SD: 68.0±16.0; E/K: 3/7) olmak üzere toplam 25 hasta tamamladı. Grup 1'in ortalama BKİ'si 26.0±9.90 iken Grup 2'nin ortalama BKİ'si 29.8±7.00 idi. Grup 1 ilaç kullanan hastaların bir yıllık izlem sonunda L1-4 KMY değerlerinin %14.2 arttığı, femur boyun KMY değerlerinin %17.6 dıştığu görüldü ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Grup 2 ilaç kullanan hastaların bir yıllık izlem sonunda L1-4 KMY değerlerinin %16.2 arttığı, femur boyun KMY değerlerinin %32.1 arttığı görüldü ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.052) (Tablo 1).

Grup 1 ilaç kullanan hastaların tedavi sonrası sinovyal sıvı kalsitonin değerlerinin %17.7 dıştığu görüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.013) (Tablo 2). Grup 2 kullanan hastaların da sinovyal sıvı kalsitonin değerlerinde bir yıllık izlem sonunda dışme görüldü ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.221) (Tablo 2).

Grup 1 ilaç kullanan hastaların bir yıllık tedavi sonunda sinovyal sıvı siyaloprotein, fosfor, ALP, CTx, NTx değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2). Grup 1 serum değerlerinden NTx'in bir yıllık tedavi sonrasında arttığı görüldü ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Grup 1'in tedavi sonrası serum siyaloprotein,

fosfor, Alp, Ca, kalsitonin ve CTx değerlerindeki değişimler anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Grup 2 ilaç kullanan hastaların tedavi sonrası sinovyal sıvı siyaloprotein, fosfor, ALP, CTx ve NTx değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2). Grup 2 ilaç kullanan hastaların başlangıç serum NTx değerlerinin bir yıllık tedavi sonrasında %65 arttığı görüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.014). Grup 2'nin tedavi sonrası serum siyaloprotein, fosfor, Alp, Ca, kalsitonin ve CTx değerlerindeki değişimler anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı ve serum değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz sonucunda sinovyal sıvı kalsitonin ve serum NTx değerleri arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05) (Tablo 1, 2). Bir yıllık tedavi sonrası densitometri  l imleri, sinovyal sıvı fosfor, Alp, CTx, NTx, siyaloprotein değerleri ve serum fosfor, Alp, Ca, kalsitonin, siyaloprotein değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1, 2). Aynı grupların sinovyal sıvı ve kalsiyum değerleri  l ulemeyecek kadar az olduğundan değerlendirilemedi.

Tartışma

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinde kemik kütlesinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin  l ld ğu birçok

yöntem bulunmaktadır. Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunu gösteren ve kırık riskini belirleyen önemli bir veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Yıkım engelleyici tedavinin, KMY'yi arttırıcı etkisi daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.^[1,4-6] Yıkım belirteçlerinin seri ölçümü, ilacın etkinliği hakkında kemik yoğunluğu ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir bilgi verebilmektedir. Bu nedenle, tedavi öncesi ölçülen bir yıkım belirtecinin, üçüncü ay sonunda tekrar ölçümü, osteoporozda kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olarak öne sürülmüştür.^[7,8] Takiplerde, ölçülen değerlerin premenopozal dönemdeki düzeylere çıkmasının, tedavi gerekliliğini ortadan kaldırmadığı kabul edilmektedir.^[9] Sağlıklı bireylerdeki kemik yapım ve yıkım belirteç düzeylerinin bilinmesi, ileri dönemlerde yapılacak değerlendirmeler için yol gösterici olabilir. Bu amaçla bu çalışmada yıkım önleyici bir ilaç olan kalsitonin tedavisinin sinovyal sıvı ve serumda kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu üzerine değişimin etkisini belirlemek amaçlandı. Literatürde osteoporoz tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde sinovyal sıvı değişim parametrelerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Bu amaçla yapılan çalışmada hastalara tedavi öncesi alınan sinovyal sıvı, serum ve kemik dansitometri sonuçları ile bir yıllık tedavi sonrası alınan sinovyal sıvı, serum ve kemik dansitometri sonuçları karşılaştırıldı. Eklem kırıkta olduğu metabolizması ile osteoporoz ve kemik yapım yıkım parametreleri arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışıldı ve bu konudaki çalışmalara önyak olunma hedeflendi.

Kalsitonin tedavisinin uzun dönemde vertebra KMD'sini arttırdığı ve vertebra kırık riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.^[10] Overgaard kalsitonin alan hastalarda yalnızca kalsiyum alan hastalara oranla üçte iki oranda daha düşük omurga kırığı görüldüğünü göstermiştir.^[11] Yıkım önleyici ilaçlar içerisinde KMD üzerine en az etkili tedavinin salmon kalsitonin olduğu bilinmektedir.^[12] Kalsitonin tedavisinin doza bağımlı KMD'de artış oranının bifosfanat grubu ilaçlardan daha az olduğu ve artışın ağırlıklı olarak lomber vertebralarda olduğu gözlenmiştir.^[11,13] Hejdova ve ark.nın, 50 hasta üzerinde yaptıkları, alendronat ve kalsitonin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında da, kalsitonin tedavisi alan grupta femur boyun KMY'sinde takiplerde anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir.^[14] PROOF (prevention of recurrent osteoporotic fracture) çalışmasında da kalsitoninin femur proksimal uç KMY'sinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiş, ek olarak vertebra dışında kalça kırık riskini azaltmada etkisiz olduğu da öne sürül-

müştür.^[15] Ağırlı vertebra kırıklarında osteoporoz tedavisinde kalsitoninin kullanılmasının tedaviye ek olarak analjezik etki de gösterdiği bildirilmiştir.^[16] Osteoporotik vertebra kompresyon kırıklarının ağrısını plasebodan daha hızlı azalttıkları gösterilmiştir ancak omurgayla ilgili farklı durumlarda da bu ağrı azaltıcı etkinin olduğu gösterilememiştir.^[17,18] KMD ile kırık riski arasındaki uyumsuzluk QUEST (Quantitative Effects of Salmon Calcitonin Treatment) çalışmasında gösterilmiştir. İki yıl süre ile kalsitonin verilen hastalardan alınan iliak krest kemik biyopsilerinde trabeküler mikroyapının korunduğunu görmüşlerdir ancak MR ile yapılan korelasyon sonucunda farklı kemiklerde yıkım önleyici tedaviye farklı cevaplar olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışma aynı zamanda KMD ile kırık riski arasında doğrusal bir ilişki olmadığını gösteren bir çalışmadır.^[10] Bizim çalışmamızda da kalsitonin kullanan Grup 1'de KMD artışının lomber vertebrada daha yüksek oranda olduğu görüldü ancak hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kalsiyum ve D vitamini kullanan Grup 2'de de KMD değerlerinde artış izlendi ancak yapılan değerlendirmede özellikle femur boynundaki %36'luk artışın bir hastadaki anormal değere bağlı olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kalsitonin kullanan ve kullanmayan her iki grupta da başlangıç serum NTx değerlerinin ortalaması ile bir yıl tedavi sonunda ölçülen serum NTx değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında medikal tedavi sonrası ortalamasının arttığı görüldü. Bu artış, kalsitonin kullanan Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı değil; kalsitonin kullanmayan Grup 2'de anlamlı bulundu. Yıkım belirteci olan NTx'in tedavi sonrası düşmesi beklenirken yükselmesi literatür ile uyumlu bulunmadı. Ancak kalsitonin kullanan gruptaki NTx artışının kullanmayan gruba göre daha az oranda olması ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması kalsitoninin yıkım azaltıcı bir etkisi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca literatür değerlendirmelerinin bizim değerlendirmemizde olduğu gibi serum değil idrar düzeyleri ile yapılması NTx'in metabolizması yönünden bir farklılık doğurabileceği düşünüldü. Literatürde Colpan ve ark., kalsitonin tedavisi verdiği 50 hastalık çalışmasında üçüncü ay ve altıncı ay idrar NTx değerlerinde ilerleyici bir azalma bildirmişlerdir.^[19] Erken dönemde de anlamlı düşüşün olması erken dönemde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olarak kabul edilebilir. Srivastava, 6 ay kalsitonin tedavisi verdiği hastalarında ikinci, dördüncü ve altıncı aydaki idrar NTx değerlerinde yalnızca altıncı aydaki değerinde anlamlı bir azalma görmüştür.^[20] Trovas erkek idiopatik osteoporoz hastalarında bir yıllık kalsitonin tedavisi sonrası idrar NTx azalma gö-

rerek kalsitoninin erkeklerde de etkili bir tedavi olduğunu bildirmiştir.^[21] Bu çalışmada da yalnızca birinci yılsonunda NTx değerine bakılması değişim ne yönde ve hangi oranda olduğunu vurgulamak yönünden kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu konuda yapılan çalışmaların idrar düzeyleri ile ilgili olması nedeniyle serum NTx düzeyi ile idrar düzeyleri arasında ilişkiyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Sinovyal sıvı NTx değerlerinin tedavi sonrası her iki grupta da değişmemesi sinovyal sıvının tedaviden etkilenmediğini göstermektedir.

Kemik yıkım belirteci olarak kullanılan serum CTx değerlendirildiğinde kalsitonin grubunda serum değerlerinde anlamlı bir değişim olmazken kalsitonin kullanmayan grupta anlamlı bir artış görüldü. İlerleyici yıkımın beklendiği çalışmamız kapsamındaki osteoporoz hastalarında kalsitonin alan grupta CTx değerinin artmaması kalsitoninin yıkım üzerinde etkili olduğunu düşündürülebilir. Ofluoglu ve ark. altı ay süreyle kalsitonin uyguladığı 78 hastada plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmiştir.^[22] Srivastava ve ark. kalsitonin alan hastalarında serum NTx düşüşünü ikinci aydan itibaren görülmeye başladığını ve altıncı ayda en yüksek düşüş seviyesine ulaştıklarını göstermişlerdir. Bu nedenle serum NTx seviyesi erken dönemde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği önerilmektedir.^[20] Bruyere spinal deformite indeksi ile idrar CTx ve serum osteokalsin düzeyleri arasında ilerleyici bir ilişki olduğunu ve bu nedenle idrar CTx'in olası omurga deformitelerinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini önermiştir.^[23] Serum CTx, erkeklerde görülen idiyopatik osteoporozun tedavi değerlendirilmesinde de kullanılabilir bir parametre olduğu bildirilmiştir.^[14]

Kemik siyaloproteini kemik matriks yapısının kollajen dışı proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Siyaloprotein sentezinin mineralize dokuda osteoblastlarda, osteositlerde ve osteoklastlarda sentezlendiği ve bu nedenle kemik yapımı hem de kemik yıkımında görev alan bir protein olduğu gösterilmiştir.^[24] Vucutta sınırlı bir alanda sentezlenmesi kemik metabolizmasını değerlendirmede özgün bir belirteç olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. Störk, hormon replasman tedavisi alan 82 osteoporoz hastasında siyaloproteinini değişimlerini incelediği çalışmada %52 oranında düşme saptayarak siyaloproteinini niceliksel değerlendirmede kullanılabilirliğini bildirmiştir.^[25] Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.^[26] Bizim çalışmamızda da siyaloprotein seviyesinin kalsitonin tedavisi alan grupta düştüğü görüldü ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Siyalopro-

teindeki düşüşün sinovyal sıvıda daha yüksek oranda olduğu görüldü. Bu düşüşün hangi mekanizmalarla oluştuğunu tanımlayacak daha geniş hasta grubunda klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kalsitonin tedavisi ile serum ve sinovyal sıvı kalsitonin seviyesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kalsitonin tedavisi alan Grup 1 hastalarda birinci yılsonunda serum ve sinovyal sıvı kalsitonin değerleri düşük bulundu. Yalnızca sinovyal sıvı değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu düşüş kalsitonin tedavisinin tiroid kalsitonin salınımı üzerine bir etkisi olabileceği ve sinovyal sıvı değerlerinin daha yüksek oranda etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yalnız kalsiyum ve D vitamini alan Grup 2'de de düşüşün saptanması bu etkinin kalsiyum veya D vitamini de bağlı veya ortak bir etki ile mi olduğu açık değildir. Osteoporozun kalsitonin yetmezliği nedeniyle geliştiği ve bu nedenle tedavide kalsitonin verilmesi önerilmektedir. Ancak osteoporozla kalsitonin seviyesi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Leggate, bazal kalsitonin seviyesi ile hastaların yıllık kemik yoğunluk değerlerini karşılaştırdığı çalışmada arada bir ilişki bulamamıştır ve osteoporoz gelişiminin kalsitonin eksikliği ile ilişkili olmadığını savunmuştur.^[6] Serum kalsitonin seviyesi diyet ile de değişebilmektedir. Kalu ve ark. aç bıraktıkları sıçanlarda serum kalsitonin seviyesinin düştüğünü ve bu düşüşün serum kalsiyum seviyesi ile orantılı olduğunu bildirmişlerdir.^[27] Özellikle kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenmede kalsitonin seviyeleri diyet ile etkilenmektedir. Bu çalışmada da serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde kalsitonin alan ve almayan iki grupta da tedavi boyunca anlamlı değişiklikler olmaması ve normal düzeylerde seyretmesi kalsitonindeki düşmede daha çok dışarıdan ilaç olarak verilen kalsitoninin etken olabileceğini düşündürmektedir. Sinovyal sıvının bu değişimlerden daha yüksek oranda etkilenmektedir ve bu etkinin hangi yollarla olduğunu açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik yapım-yıkım belirteçlerinin serum değerleri, osteoporozun tanısının konması yanında tedavinin değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcıdır. KMY'ye oranla pahalı olmasına rağmen daha erken değerlendirme nedeniyle hastaların tedaviye uyumu ve inancının artırılması gibi avantajları vardır. Ek olarak sinovyal sıvıda ölçülebilir olması da hem teknik hem akademik olarak farklılık getireceği kanaatindeyiz. Yapılan literatür taramalarında bu parametreleri sinovyal sıvıda değerlendirilen bir çalışmaya rastlanmadı. Sinovyal sıvı düzeylerine tedavi öncesi de bakılması nedeniyle, bu çalışma sinovyal sıvı CTx, NTx, kalsitonin, siyaloprotein değerlerinin normal düzeylerini gösteren bir çalışma olarak da ele ali-

nabilir. Bu çalışmada yapılan sinovyal sıvı ölçümlerinin yalnızca kalsitonin değerinin kalsitonin alan hastalarda tedavi sonrası anlamlı olarak düştüğü görüldü. Bu sonuç bize sinovyal sıvı değerlerinin osteoporoz ve osteoporoz tedavisinden etkilendiği düşündürmektedir. Osteoporoz ile sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağı metabolizması arasındaki ilişkiyi değerlendirecek uzun dönem takipli daha yüksek sayıda hasta grupları ile yapılmış daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yıkımı önleyici ilaçlar yanında yapımı artırıcı ilaçlarında değerlendirilmesi ve araştırılması gerekmektedir.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Miller PD, Zapalovski C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson JE, Goltzman D, editors. The osteoporosis primer. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2004. p. 262-77.
2. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1117-23.
3. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2007;18:1311-7.
4. Christiansen C, Lindsay R. Estrogens, bone loss and preservation. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1990;1:7-13.
5. Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1995;5:218-27.
6. Leggate J, Farish E, Fletcher CD, McIntosh W, Hart DM, Somerville JM. Calcitonin and postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:85-92.
7. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11 Suppl 6:66-76.
8. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11 Suppl 6:2-17.
9. Taguchi Y, Gorai I, Zhang MG, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H. Differences in bone resorption after menopause in Japanese women with normal or low bone mineral density: quantitation of urinary cross-linked N-telopeptides. *Calcif Tissue Int* 1998;62:395-9.
10. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
11. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.
12. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1548-61.
13. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Pødenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:435-42.
14. Hejldova M, Palicka V, Kucera Z, Vlcek J. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharm World Sci* 2005;27:149-53.
15. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, Chesnut C, Genant HK, Maricic MJ, et al. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three year interim results of the PROOF study. *Bone Miner Res* 1997;12.
16. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:273-84.
17. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, Roidis N, Kataxaki E, Papaioannou N, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999;15:284-9.
18. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 2003;37:564-70.
19. Colpan L, Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ. The effect of calcitonin on biochemical markers and zinc excretion in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2005;51:246-53.
20. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ. Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int* 2004;75:477-81.
21. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002;17:521-7.
22. Ofluoglu D, Karadag-Saygi E, Canbulat C, Gunduz OH, Kulpanza E, Akyuz G. Early effect of nasal salmon calcitonin on the bone marker Crosslaps. *Rheumatol Int* 2006;26:288-91.
23. Bruyere O, Collette J, Delmas P, Rouillon A, Roux C, Seidel L, et al. Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas* 2003;44:259-65.
24. Franzén A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J* 1985;232:715-24.
25. Störk S, Störk C, Angerer P, Kothny W, Schmitt P, Wehr U, et al. Bone sialoprotein is a specific biochemical marker of bone metabolism in postmenopausal women: a randomized 1-year study. *Osteoporos Int* 2000;11:790-6.
26. Tekin Y, Bozdemir AE. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;3:73-83.
27. Kalu DN, Cockerham R, Yu BP, Roos BA. Lifelong dietary modulation of calcitonin levels in rats. *Endocrinology* 1983;113:2010-6.