

Kemik Belirteçleri

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi, bozulmuş kemik yapılanması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ve kırıklara yatkınlık ile karakterize bir hastalıktır. Kemik kitlesindeki kayıp ve kemik kalitesinin bozulması yaşlanmanın kaçınılmaz sonucudur. Yaşlanmaya bağlı kemik kaybı her iki cinsten 40 yaşından sonra başlar. Kadınlarda menopoza sonrasında kemik kaybı (daha çok trabeküler) hızlanır. Osteoporoz toplum nüfusunun %10'unu etkiler, bu kişilerin % 6'sında ani kemik kırıklarına neden olur ve bu kırıklarında en önemlisi kalça kırıklarıdır. Bütün dünyada yaşlı nüfusun artması ile kalça kırık insidansı da artmaktadır. Osteoporoz oluşumundaki etyolojik ve patolojik koşullar hakkında yeterli bilgi olmasına rağmen, erken teşhis ve optimal tedavi konusunda yaşanan problemler için yeni protokollere gereksinim duyulmaktadır.

Kemik dokusu metabolik aktif ve dinamik bir doku olarak sürekli dönüşüm gösterir. Sağlıklı bir erişkinde rezorpsiyon (osteoklastik aktivite) ve formasyon (osteoblastik aktivite) birbirine sıkıca bağlıdır. Kemik kaybı bu iki sürecin bozulması veya dengesiz hale gelmesi ile oluşur.

Postmenopozal kadınlarda klinik olarak osteoporozun ortaya çıkabilmesi için östrojen eksikliğinin yanı sıra başka faktörlerin de bulunması gerekir (8):

Günümüzde osteoporoz teşhisi için kemik mineral dansite (BMD) ölçümü ve biyokimyasal analizlerden yararlanılmaktadır:

- İlk defa doktora başvuran bir hastada BMD ölçerek o hastanın hızlı ya da yavaş kemik kaybı olduğunu anlamak mümkün değildir.
- BMD, biyokimyasal belirteçlere göre osteoporozun daha geç safhalarında bulgu vermekte, sık sık uygulandığında insan sağlığı açısından sakıncaları bulunmaktadır.

- Kemik dansite ölçümü, spesifik bölgelerdeki mineral dansitesini ölçtüğü için osteoporozu genel bir bakış açısı ile yaklaşılamaz.

Yüksek kemik döngüsü, kısa zamanda büyük kemik kaybına yol açacağından, kırık için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu gruptaki hastalar biyokimyasal kemik belirteçleriyle erken dönemde tanınabilirler. Kemik yeniden yapılanmasında osteoklastik ve osteoblastik mekanizmalar hakkında bilgiler ancak kemik belirteçlerinin ölçülmesi ile tespit edilebilir. Biyokimyasal kemik belirteçleri, uygulanan tedaviye cevabı 3-6 ay gibi kısa bir zamanda göstermeleri ve hastalığın prognoz takibi bakımından önemlidir. Bir diğer önemli avantajı ise uygulanan testlerin hasta açısından tamamen risksiz olmasıdır.

Osteoporoz Risk Faktörleri

- Beyaz ırk veya Asya kökenli olmak
- Yaş
- Biokimyasal kemik turnover parametrelerinin yüksek oluşu**
- Ailede özellikle annede kırık hikayesi
- Düşük beden ağırlığı
- Kısa boy
- İlaç kullanımı (glukortikoid, fenitoin, antiasid, tiroksin, metotreksat, heparin)
- Kafein, aşırı alkol, sigara kullanımı
- Laktoz intoleransı.
- Az miktarda kalsiyum, D ve K vitamini alımı, güneşlenmemek
- Geç menarş, anoreksia nervosa, erken menopoza
- Fazla doğum yapmak, uzun laktasyon
- Kronik hastalıklar

Tablo 1: Kemik Formasyon Belirteçleri (15)

TEST	Kaynaklandığı Doku	Örnek	Özgüllük
OSTAZ (Kemik Alkalen Fosfataz)	Kemik	Serum	Osteoblast hücrelerinin spesifik ürünü; Karaciğer izoenzimi ile çapraz reaksiyon
Osteokalsin	Kemik	Serum	Osteoblast hücrelerinin spesifik ürünü;

Not: Rutin kullanımda olmayan parametreler (PICP, PINP) tabloya dahil edilmemiştir.

Tablo 2: Kemik Rezorbsiyon Belirteçleri (15)

MARKER	Kaynaklandığı Doku	Analitik Örnek	Özgüllük
Hidroksi prolin (OH-Pro)	Kemik, Kıkırdak, deri, kan, yumuşak doku	İdrar	Bütün kollagenler ve kollagenöz proteinlerde bulunur.
Piridinolin (PYD, PYR)*	Kemik, kıkırdak, tendon, kan damarları	İdrar	Kollagenler kemikte ve kıkırdakta en yüksek, deride yoktur.
Deoksipiridinolin* (DPD)	Kemik, dentin	İdrar	Kollagenler, kemikte en yüksek, kıkırdakta ve deride yoktur.
Tip I kollagen amino terminal çapraz bağ telopeptidi (INTP, NTX)	Kemik, deri	İdrar	Tip I kollagenler, kemikte en yüksek
Tip I kollagen karboksit terminal çapraz bağ telopeptidi β -CTX (Crosslapss)	Kemik, deri	Serum	Tip I kollagenler, kemikte en yüksek

Not: Rutin kullanımda olmayan parametreler (ICPT) tabloya dahil edilmemiştir.

*PYD ve DPD, beraber 'pyridinyum crosslinks' olarak adlandırılmaktadır.

Kemik Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

Düşük BMD günümüzde en önemli kırılma ve osteoporoz risk faktörüdür. Kırık ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki; koroner kalp hastalığı ile kolesterol veya inme ile yüksek kan basıncı ilişkisinden daha güçlü bir paralellik gösterir. Bu sebepten kemik metabolizmasının belirteçleri hastaların tedavisinde BMD ölçümü ile birlikte kullanıldıklarında büyük önem kazanırlar. Bu belirteçler osteoporoz'u teşhis etmekten ziyade verilen ilaç tedavisinin yararlılığı ve uygunluğunun izlenmesinde çok önemlidir. Zira uzun süreli etkiler (12-18 aylık değişiklikler) BMD ölçümü ile belirlenirken, erken etkiler (1-3 aylık değişiklikler) ancak biyokimyasal belirteçler ile tespit edilebilir.

Antirezorbtif tedavinin kemik kaybını yavaşlatması veya durdurması biyokimyasal belirteçlerin normal düzeylere gelmesi ile tespit edilir. Özellikle idrarda ölçülen NTX ve pyridinium crosslinks, östrojen replasman tedavisi veya alendronate tedavisinden sonra bir ay içinde değişikliğe uğrar.

Postmenopozal kemik metabolizması hızlanarak iskeletin aksiyel yönünde kemik kayıp hızı 2-4 kat artar. BMD ölçümü ile kemik metabolizmasındaki değişiklikler bu geçiş döneminde belirlenemezken, kemik rezorbsiyon belirteçleri ile kemik

kütlesindeki kayıp tespit edilebilir ve erken dönemde tedaviye başlanabilir (6).

Kemik oluşum ve rezorbsiyonu direkt yöntemler; histomorfometri ve kemik biopsisi yaparak tespit edilebilmekle birlikte, invazif olmaları ve sınırlı hassasiyetleri nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadırlar.

Biyokimyasal Kemik Belirteçlerinin Avantajları

- Noninvazif, ucuz olmaları.
- Kemik dokunun tüm hücrelerinin aktivitelerini yansıtmaları.
- Kemik metabolizmasındaki kısa dönem değişikliklerinin takip edilmesi.
- Erken dönemde tedaviye başlanabilmesi.
- Antirezorbtif tedaviye cevabın erken belirlenmesi.
- Terapotik ajanlara uyumluluğun takibi.
- Kemik mineral yoğunluğu ile beraber kemik potansiyel kaybını ölçmede daha iyi bir risk tayin yöntemi olması.

Kemik Formasyon Belirteçleri

Ostaz (Kemik Alkale Fosfataz)

Alkale Fosfataz; kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynaklanır. Bundan dolayı total alkale fosfataz enzimi -hepatik ve gastrointestinal izoenzimlerinin varlığı nedeniyle- osteoporoz teşhis ve tedavisinde duyarlı ve spesifik bir test değildir. Ostaz serum düzeyleri yaş ile birlikte artış göstermektedir. Yaşa bağlı kemik yapım-yıkım dengesinin önemli bir göstergesidir. Ostaz osteoblastlar tarafından sentezlenir ve postmenopozal kadınlarda osteoblastik aktiviteyi gösteren duyarlı bir testtir. Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisi sonrasında kemik yapım-yıkım hızındaki azalmayı takipte ostaz oldukça duyarlı ve güvenilir bir testtir.

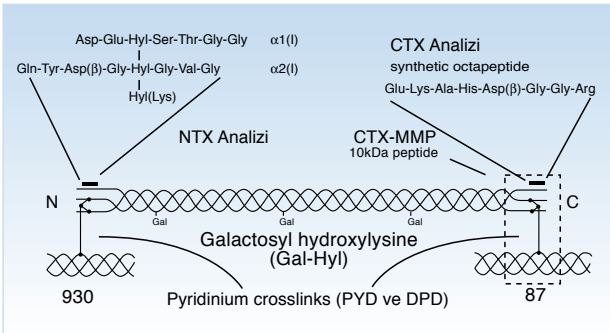
Serum yarı ömrü osteokalsine göre daha uzundur ve diürenal varyasyondan etkilenmez. Ayrıca GFR'nin düşüklüğünden etkilenmediği için bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda kemik oluşumunu değerlendirmede daha güvenilir bir parametredir.

Menopozun yanı sıra Paget's Hastalığı, Primer Hiperparatiroidizm ve Kronik Renal Yetmezlik olan hastalarda serum ostaz düzeylerinde artış görülür. Serumda ostaz ve idrarda kemik yıkım parametresi olarak Pyridinyum Crosslinks'in aynı anda ölçümünden kemik metastazlarının tespitinde yararlanılabilir. Prostat kanserli vakalarda görüntüleme yöntemleriyle birlikte serum ostaz tayininin erken evrede kemik metastazlarının yakalanması açısından faydalı bir parametre olduğu öne sürülmektedir (19).

Ostaz Kullanım Alanları

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

Kemik Rezorpsiyon Belirteçleri



Şekil 1: Kemik rezorpsiyon belirteçleri olarak kullanılan Tip 1 kollagen yıkım ürünleri

CTX, CROSSLAPS (Tip I kollagen C-terminal Telopektid)

Tip 1 kollagenin CTX fragmanı, kollagenin C-terminal telopeptid bölgesindeki α1 zinciri ile diğer kollagen molekülünün α1 veya α2 zinciri arasındadır. Kemik matrisin β izomerizasyonu ile C terminal telopeptidlerde bulunan β-aspartik asit kemiğin yaşlanması ile α-aspartik aside dönüşür. Kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan bu fragman, diğer dokulardaki tip 1 kollajende bulunmadığı için kemik dokuya spesifiktir.

Serum CTX konsantrasyonu, piridinolin ve deoksipiridinolin gibi sirkadyen değişim gösterir. Kemik rezorpsiyon belirteçlerinden, yaygın olarak kullanılan deoksipiridinolin renal fonksiyon hasarı ve kas kitlesi azalması gibi birçok faktörden etkilenir.

Son zamanlarda kemik rezorpsiyon belirteci olarak serum CTX önerilmektedir. Serum CTX son derece özgül ve hassas bir kemik yıkımı belirteçidir (11). Hem parathormon hem de kemik formasyon belirteci osteokalsin ile iyi bir korelasyon

gösterir. Kemik metastazı, kronik renal yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik turnoverı gösteren hastalıklarda serum CTX değerleri artmıştır (5,8,9,11,13)

CTX Kullanım Alanları

- ❑ Kemik kayıp hızının belirlenmesi
- ❑ Kalça kırık riskinin hesaplanması
- ❑ Hızlı kemik kaybedenlerin belirlenmesi ve tedavilerinin planlanması
- ❑ HRT ve bifosfanat tedavilerinin takibi ve etkinliğinin izlenmesi
- ❑ Metabolik kemik hastalıklarında tedavi şekillerinin takibi ve tedavide kullanılan ilaç dozlarının ayarlanması
- ❑ En uygun tedavi biçiminin seçilmesi
- ❑ Paget hastalığının tedavi ve takibi
- ❑ Kemik metastazlarının tespiti ve takibi

NTX (N-Telopeptidler)

N-telopeptid çapraz bağları, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajenin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılır. Deri gibi diğer tip 1 kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı esnasında NTX çapraz bağları ortaya çıkmaz. Bu nedenle NTX kemik rezorpsiyonun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılabilir. Osteoporoz başlangıcını kemik mineral dansite ölçümünden çok daha erken gösterir ve hasta için zahmetsiz ve zararsız bir testtir. Hastanın kemik rezorpsiyon düzeyinin saptanmasında ve antirezorbtif tedavinin takibinde çok büyük klinik yarar sağlamaktadır.

NTX osteoporoz için tek başına diagnostik bir test olarak kullanılmaz. Tedaviye başlamadan önce bazal seviyeler tespit

edilmeli, tedavinin takibinde ve değerlendirilmesinde kontrol analizleri yapılmalıdır. Eğer tedaviye başlamadan önce idrar NTX değerleri anormal ise; tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra ölçümün tekrarlanması tavsiye edilir. Tedavi test sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. 4-8 haftada bir yapılan test sonuçlarında tedavi sonrası beklenen azalma görülürse, test 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. (1,2,3,5

NTX Kullanım Alanları

- Kemik yıkımı fazla olan osteoporozlu kişilerin saptanarak tedavilerinin planlanması
- Tedavinin takibi
- Tedavide kullanılan ilaçların dozunun ayarlanması, gerekirse tedavi rejiminin değiştirilmesi.

Piridinyum Çapraz Bağları (Piridinolin - Deoksipiridinolin)

Matür kollagen zincirlerini stabilize eden bağlar piridinyum çapraz bağlarıdır (**Pyridinium Crosslinks**). Oluşan çapraz bağların tipini, telopeptidlerdeki okside olabilen lizin bakiyelerinin hidroksilasyon derecesi belirler. Piridinolin, deri hariç bütün konnektif dokulardaki kollajenin yapısında bulunur. Kollajen molekülüne kovalent olarak bağlıdır. Piridinolin'in iki formu vardır; Piridinolin (Hidroksilpiridinolin) ve Deoksipiridinolin (Lisilpiridinolin). Piridinolin tüm konnektif dokularda bulunan major formdur. Deoksipiridinolin ise mineralize dokularda piridinoline oranla daha fazla bulunur. Osteoklastik aktivite sonucu kemik matriksden salınırlar ve metabolize olmadan idrarla atılırlar. Kollajenin biosentezinde değil, olgunlaşması sırasında oluşur ve olgunlaşmış matriksin bir yıkım ürünüdür. Deoksipiridinolin, hidroksiprolinin tersine yeni sentezlenen kollajenlerin yıkımından etkilenmez. Kemik rezorpsiyonunu gösteren oldukça spesifik ve güvenilir parametrelerdir. Erişkin popülasyonda diyet, fiziksel egzersiz ve renal fonksiyondaki değişimler çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez. Çapraz bağların idrarla atılımında diürenal varyasyon görüldüğü, sabah çok erken saatlerde yüksek, akşama doğru ise düşük düzeyde atılımının olduğu bildirilmiştir.

Vertebral osteoporozlu hastalarda deoksipiridinolin düzeyleri kemik mineral dansite ölçümü ile koreledir. Primer hiperparatiroidizm, osteomalazi, Paget's hastalığı, hipertiroidizm ve menopozda deoksipiridinolinin idrarda atılımı artar. İntravenöz pamidronate ile tedavi görmüş pagetik hastalarda piridinolin ve deoksipiridinolin hızla düşerken kemik formasyon belirteçlerinde değişiklik olmaz. Bu kemik rezorpsiyonu için spesifiktir. Fakat piridinolin ve deoksipiridinolin'in klinik kullanımlarında idrar örneğinin toplanması, metodun standardizasyonu ve kemikten başka dokuların piridinolin atılımına katkısı olması konularında bazı problemler vardır (9,10,15,20)

DPD Kullanım Alanları

- Postmenopozal osteoporoz riskinin değerlendirmesi
- HRT ve antirezorbtif tedavinin etkinliğinin izlenmesi.
- Paget's hastalığının tedavi ve takibi.
- Kalça kırık riskinin hesaplanması
- Metabolik kemik hastalıklarında tedavi şekillerinin takibi ve tedavide kullanılan ilaç dozlarının ayarlanması
- Kemik metastazlarının tespiti ve takibi

Osteoporozlu Hastalarda Fraktür Riski:

Osteoporoz nedeniyle yaşam boyunca kümülatif kırık meydana gelme olasılığı kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha fazladır. Yüksek kemik döngüsü, kısa zamanda büyük kemik kaybına yol açacağından, kırık için bağımsız bir risk faktörüdür.

Osteoporoz kendisini klinik olarak ani kırıklar şeklinde gösterir fakat kemik dansitesi bu derecede azaldığı aşamada başvurulabilecek tedavi seçenekleri sınırlıdır. Patolojik kemik kırığı riski altındaki kadınların tespit edilmesinin önemi, daha agresif tedavi ile oluşabilecek kırıkların önlenilmesidir. Böylece hem kırık tedavisi için harcanan para ve zamandan tasarruf edilebilir, hem de bu hastaların yaşam kaliteleri artırılır. Bu nedenle osteoporoz konusundaki bugünkü hedef, gelecekte kırık meydana gelme riski taşıyan hastaların tespiti ve önlenmesidir.

Deokspiridinolin ve serum CTX düzeyleri, vertebral, kalça ve diğer nonvertebral kemik kırığı riski ile lineer korelasyon göstermektedir. Eğer bu hastalarda, kemik rezorbsiyon

belirteçleri ve kemik mineral dansitesi (BMD) beraber takip edilirse kırık riski altındaki kadınlar daha hassas olarak tespit edilebilir (% 55). (BMD tek başına %39, Kemik rezorpsiyon belirteçleri tek başına %25). Bir çok çalışmada da düşük kalça BMD ve yüksek serum CTX düzeyleri olan kadınlarda fraktür riskinin 5 yılda %55 olduğu gösterilmiştir (5).

Herhangi bir kırığın ilk 4 haftasında kemik belirteçleri düzeylerinde %20-50 arasında artış görülür ve 6 ay ile 1 yıl arasında yükseklikleri devam edebilir. Bu sebeple kemik belirteçleri ile ilgili yorum yaparken, hastanın 1 yıl öncesine kadar bir kırığı olup olmadığı titizlikle araştırılmalıdır.

Sonuç olarak ;

- ❑ Kemik rezorbsiyon belirteçlerinin yüksek düzeyleri osteoporotik fraktür riskini 2 kat artırır (5).
- ❑ Tedavi planlanmasında BMD ve klinik risk faktörleri yetersiz olan hastalarda rezorbsiyon belirteçleri, fraktür riskinin değerlendirilmesi açısından seçilebilir (5,10,11,16).

TABLO 3: Postmenopozal kadınlarda 5 yıldaki fraktür riski (5)

	5 Yılda Oluşabilecek Fraktür Riski
Yüksek serum CTX	%25
Yüksek idrar Deokspiridinolin	%24
Düşük BMD+Yüksek CTX	%55
Düşük BMD + Yüksek idrar Deokspiridinolin	%45

Osteoporoz Tedavisinin İzlenmesi

Hızlı kemik döngüsü olan hastalarda antirezorbtif tedavi, düşük kemik döngüsü olan hastalarda ise kemik formasyonunu uyaran ilaçlar kullanılması gerekmektedir. Günümüzde östrojen, kalsitonin, alendronat, raloksifen ve risedronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Raloksifen; selektif östrojen reseptör modülatörü olup vertebral, kalça ve tüm vücutta kemik kaybını önleyebilmekte, vertebral fraktür insidansını %30-50 azaltabilmektedir. Alendronat; bifosfanat sınıfından bir ilaç olup, osteoporozun hem tedavisinde hem de önlenmesinde önerilmektedir. Antirezorbtif tedaviye cevap, biyokimyasal parametrelerin tayini ile tedavi başlangıcından en erken 4 hafta sonra saptanabilirken, kemik BMD ölçümleri ile belirgin değişikliklerin gözlenmesi için 1 yıldan daha fazla zaman gerekir.

Kemik belirteçlerindeki azalmanın düzeyi hem markerin sensitivitesine hem östrojen dozuna bağlıdır. En etkili

antirezorbtif tedaviler ilacın alımına bağlı olarak birkaç hafta veya ay içinde kemik döngüsünde azalmaya neden olur.

Hormon replasman tedavisi (HRT) kemik rezorbsiyon belirteçleri düzeylerinde hızlı bir azalmaya neden olurken, kemik formasyon belirteçleri tedavi başlangıcındaki değişikliklere daha az duyarlı olup zaman içinde yavaş yavaş değişime uğrarlar. HRT sonrası kemik rezorpsiyon belirteçleri 2-3 hafta içerisinde düşüp, sonrasında ilaç dozuna bağlı olarak bir plato çizerler.

Alendronate, rezorbsiyonun sensitif belirteçlerinin düzeyini (İdrar NTX ve serum CTX) doza bağımlı olarak azaltır. Kemik rezorbsiyon belirteçlerinden en sensitif olanı serum CTX düzeyleridir (5). Serum CTX düzeyleri antirezorbtif tedaviye cevabı, 1-3 ay gibi kısa bir zamanda gösterebilirler.

Osteoporoz Prognozunun Takibi

Osteoporozlu hastalarda rezorbsiyon ve formasyon belirteçlerinden bir tanesi kullanılmalıdır.

Kemik Rezorbsiyon Belirteçleri:

Bifosfanat tedavisinin takibi için: *Serum CTX veya idrar NTX*
Hormon replasman tedavisinin takibi için: *Serum CTX , idrar NTX veya Deoksipiridinolin*

Rezorbsiyon belirteçleri tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 3-6 sonra ölçülmelidir(5).

Kemik Formasyon Belirteçleri:

Serum ostaz veya osteokalsin

Formasyon belirteçleri tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 6 ay sonra ölçülmelidir(5).

❑ Örneğin tipi:

Serum örnekleri bir gece açlıktan sonra, sabah saat 09:00 öncesinde alınmalıdır.

İdrar örnekleri, bir gece açlıktan sonra sabah ya ilk ya da ikinci idrar örneği olmalıdır.

➤ Kemik belirteçleri için sirkadyen ritm çok önemlidir. Genelde gece 02:00- 08:00 arası pik yapıp, gündüz 13:00-23:00 arası minimum değerlerinde tespit edilirler. Bu fark özellikle idrar NTX'de çok belirgindir. Gece ve gündüz değerleri arasında %50 kadar fark olabilir ki, bu kadar fark HRT'ne idrar NTX cevabında da beklenir. Bu özellikler göz önüne alındığında, tedavi takiplerinde örnek alımlarının aynı saatlerde (tercihen 08:30) olması önem kazanmaktadır.

➤ Serumda, kemik formasyon ve rezorbsiyon belirteçlerini incelerken, böbrek fonksiyonları her zaman göz önünde tutulmalıdır. Eğer GFR 30 ml/dk.'nın altındaysa, serum değerleri yüksek tespit edilebilir. Bu yüzden idrarda da değerler, kreatinine orantılanmış olarak verilmelidir (5).

Kadınlarda Osteoporosis riskinin tahmini için uygulanması gereken optimum program:

❑ Menopozdan önce rutin biokimyasal parametreler analiz edilmelidir.

Serum ALP, kalsiyum, kreatinin, total protein, protein elektroforezi, ESR

❑ Menopozdan 2-5 yıl sonra rutin biokimyasal parametreler tekrarlanmalı bunlara sabah 8:00 ile 8:30 arasında alınan kan

örneğinde CTX veya ilk sabah idrarda piridinyum crosslinks, NTX ve serum kemik alkale fosfataz eklenmelidir. Bununla birlikte BMD ölçülmelidir.

❑ Osteoporoz değerlendirilmesinde kemik rezorbsiyon belirteçleri, kemik formasyon belirteçlerine göre daha değerlidir.

Referans Kaynaklar

1. Apone S, Lee M.Y. et al. Osteoclasts generate cross-linked collagen N-telopeptides (NTX) but not free pyridinolines when cultered on human bone. *Bone* 21, 129-136,1997.
2. Chailurkit L., Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women : An experience in clinical laboratory. *Clinical Chemistry* 2001, 47:1083-1088.
3. Charles H., Chesnut I, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predict response of bone mineral density. *Am.J.Med.*102, 29-37,1997.
4. Delmas P.D. Markers of bone Turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antirezorbtive drugs. *Osteoporosis Int Suppl* 2000;6:S66-76
5. Delmas P.D., Eastell R, Garnero P., Seibel M.J., Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int Suppl* 2000;6:52-17.
6. Demers L.M. Clinical usefulness of marker of bone degradation and formation. *Scand. J. Invest. Suppl.* 1997;227:12-20
7. Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J. Rheumatol.* 1997;24: 1215-1217.
8. Garnero P, Borel O, Delmas P.D. Evaluation of a fully automated serum assay for C-Terminel cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clinical Chemistry* 2001; 47:694-702.
9. Garnero P, Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover .*Endocrinology and Metabolism Clinics* 1998;27:2.
10. Garnero P, Sornay- Rendu E, Laustrat B, Delams PD.Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J bone Miner Res* 2000;15:1526-36.
11. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys _-Crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collgen C-Telopeptides. *Clinical Chemistry* 2001; 47:1410-1414.
12. Rosalki S.B. Biochemical markers of bone turnover. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52: 255-256.
13. Rosen H.N, Moses A.C, Garber J, Iloputaife I.D, Ross D.S, Lee S.L, Greenspan S.L. Serum CTX: A new marker of bone resorbtion that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calsif Tissue Int* 2000;66:100-103
14. Rosen H.N, Dresner-Pollak R. Et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif. Tissue Int.*26-29,1994.
15. Seibel M.J. Molecular markers of bone turnover: Biochemical, tecnical and analytical aspects. *Osteoporosis Int Suppl* 2000;6:S 18-29.
16. Stepan J.J. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int Suppl* 2000;6:S45-54.
17. Tanakol R. Metabolik kemik hastalıkları. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları* 2001;631-647.
18. Tohme J. F, Seibel M.J., Silverberg S.J, Robins S.P, Bilezikian J.P.Biochemical markers of bone metabolism. *J. Rheumatol.* 1991;50:133-141.
19. Wechsel H.W, Petri E, Bichler K, Skeletal Alkaline Phosphatase: A marker for individual follow up in patients with advanced prostatic cancer . *Urol Int.* 58, 80-83, 1997.
20. Vesper H.W, Demers L.M, Eastell R, Garnero P, Myers G.L. Assessment and Recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Clinical Chemistry* 2002; 48:220-235.



gürsel mahallesi kağıthane caddesi no:14/3 kağıthane - istanbul • www.centro.com.tr
tel: 0 212 320 64 00 pbx • faks: 0 212 320 64 17 • e-posta : centro@centro.com.tr