



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
FİZİKSEL TIP REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLAN  
İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİK HASTALARDA  
KEMİK KÜTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda SÖKER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Tunay SARPEL**

**ADANA-2009**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
FİZİKSEL TIP REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLAN  
İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİK HASTALARDA  
KEMİK KÜTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda SÖKER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Tunay SARPEL**

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ  
(TF2009LTP13)**

**ADANA-2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Tunay SARPEL'e, uzmanlık eğitimime katkıları bulunan Prof. Dr. Kamil GÖNCÜ'ye, Prof. Dr. Erkan KOZANOĞLU'na, Doç. Dr. Rengin GÜZEL'e, Yrd. Doç. Dr. Sibel BAŐARAN'a ve Prof. Dr. Füsun UYSAL'a, hastaların kanının alınmasında yardımını esirgemeyen hemşire Zerrin SERT'e, hasta toplama aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Atilla ARIDOĞAN'a, Arş.Gör.Dr. Deniz ABAT ve Arş.Gör.Dr. Emin MEMEDOV'a ve istatistik aşamasında değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Nazan ALPARSLAN', radyoloji teknisyeni Süheyla hanıma, çalışma arkadaşlarıma, tüm FTR personellerine, manevi desteklerini esirgemeyen aileme, asistanlığım ve tezim süresince bana çok büyük destek olan eşim Dr. Gökhan SÖKER' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İdiyopatik Hiperkalsüri	2
2.1.1. Hiperkalsürinin Tanım ve Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Hiperkalsürinin Patofizyolojisi	2
2.1.2.1. Kalsiyum Metabolizması	3
2.1.2.2. Parathormon	4
2.1.2.3. D Vitamini	5
2.1.2.4. Kalsitonin (Tirokalsitonin)	5
2.1.3. İdiyopatik Hiperkalsürinin Tanımı	5
2.1.4. İdiyopatik Hiperkalsürinin Etyolojisi	6
2.1.5. İdiyopatik Hiperkalsürinin Sınıflandırılması	7
2.1.5.1. Absorbtif Hiperkalsüri	8
2.1.5.2. Renal Hiperkalsüri	8
2.1.6. İdiyopatik Hiperkalsüride Semptom ve Bulgular	9
2.1.7. İdiyopatik Hiperkalsürinin Tedavisi	10
2.2. Osteoporoz	11
2.2.1. Osteoporoz Tanımı ve Epidemiyolojisi	11
2.2.2. Osteoporozun Sınıflaması	12
2.2.3. Osteoporozda Risk Faktörleri	15
2.2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	15
2.2.3.1.1. Genetik	15
2.2.3.1.2. Yaş ve Cinsiyet	16
2.2.3.1.3. Demografik Faktörler	16
2.2.3.1.4. Gebelik ve Emzirme	16
2.2.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	17

2.2.3.2.1.Fiziksel Aktivite	17
2.2.3.2.2. Beslenme	17
2.2.3.2.3. Hormonal Durum	19
2.2.3.2.4. İlaçlar	20
2.2.4. Osteoporozun Patogenezi	20
2.2.4.1. Kemik Yıkımının Düzenlenmesi	21
2.2.4.2. Kemik Yapımının Düzenlenmesi	22
2.2.5 Osteoporozda Tanı Yöntemleri	23
2.2.5.1.Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri	23
2.2.5.1.1. Düz Radyografiler	23
2.2.5.1.2. Absorbsiyometri Yöntemleri	24
2.2.5.1.3. Osteoporoz Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri	24
2.2.5.2. Laboratuvar Yöntemleri	25
2.2.5.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri	26
2.2.5.2.1.1. Osteokalsin	26
2.2.5.2.1.2. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz	26
2.2.5.2.1.3. Prokollajen Peptitler	26
2.2.5.2.2. Kemik Yıkım Belirteçleri	27
2.2.5.2.2.1. Asit Fosfataz	27
2.2.5.2.2.2. Tip 1 Kollajen Telopeptid	27
2.2.5.2.2.3. İdrar Hidroksiprolin (Hyp) Düzeyleri	27
2.2.5.2.2.4. İdrar Piridinolini ve Deoksihidridinolini	27
2.2.6. Osteoporozun Tedavisi	28
2.2.6.1. Kalsiyum ve Vitamin D	28
2.2.6.2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	29
2.2.6.3. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	29
2.2.6.4. Kalsitonin	29
2.2.6.5. Bisfosfonatlar	29
2.2.6.6. Stronsiyum Ranelat	30
2.2.6.7 Paratiroid Hormon (PTH)	31
2.3. İdiyopatik Hiperkalsüri ve Osteoporoz	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması	35
3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması	36
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38

5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	67
Ek 1. Hastaların Bilgilendirilmiş Olur Formu	67
9. ÖZGEÇMİŞ	68

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Osteoporozda WHO tanı kriterleri .....	11
Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun karşılaştırılması .....	13
Tablo 3. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması .....	13
Tablo 4. Osteoporozda etyolojik sınıflama .....	14
Tablo 5. OP'da kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri .....	25
Tablo 6. Ulusal Bilimler Akademisi tarafından önerilen günlük optimal kalsiyum gereksinimi ....	28
Tablo 7. Bisfosfonatların in vivo metafiziel kemik yıkımını inhibe etmekte göreceli etkinlikleri...	30
Tablo 8. Çalışmaya alınmama kriterleri.....	35
Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin normal değerleri .....	36
Tablo 10.Çalışma ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar değerleri ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri .....	39
Tablo 11. Lomber T değerlerine göre grupların karşılaştırılması .....	39
Tablo 12. Femur boynu T değerlerine göre çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması .....	40
Tablo 13. Total femur T değeri açısından her iki grubun karşılaştırılması .....	41
Tablo 14. Lomber vertebra T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması .....	43
Tablo 15. Femur boynu T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması .....	43
Tablo 16. Total femur T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 17. Lomber T değeri sonuçlarına göre C-telopeptid değerleri ortalamaları .....	44
Tablo 18. Lomber vertebra T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması .....	45
Tablo 19. Femur boyun T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması .....	45

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Vücutta kalsiyumun döngüsü.....	4
Şekil 2. Genant yöntemi ile vertebra deformitelerinin değerlendirilmesi.....	24
Şekil 3. Çalışmada kullanılan DEXA cihazının görüntüsü .....	37
Şekil 4. Lomber, femur boyun ve total femur T değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 5. Gruplar arasında osteokalsin ve C-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması .....	46
Şekil 6. Gruplar arasında vertebra ve femur BMD değerlerinin karşılaştırılması.....	47



## KISALTMA LİSTESİ

<b>ALP</b>	: Total alkalen fosfataz
<b>AAS</b>	: Atomik Absorbsiyon Spektrometri
<b>BMC</b>	: Bone Mineral Content
<b>BMD</b>	: Bone Mineral Density
<b>BGP</b>	: Kemik GIa proteini
<b>BSAP</b>	: Kemik spesifik alkalen fosfataz
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub></b>	: Hidroksiapatit kristali
<b>COLIA1</b>	: Kollajen tip Ia 1 geni
<b>CTX</b>	: Tip 1 kollojenin karboksi terminal çapraz bağlı telopeptidi
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
<b>DPA</b>	: Dual foton absorbsiyometri
<b>DPD</b>	: Total deoksipridinolin
<b>F-DPD</b>	: Serbest deoksipridinolin
<b>F-Pyr</b>	: Serbest pridinolin
<b>g/gün</b>	: Gram/gün
<b>gr/dl</b>	: Gram/ desilitre
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>Hyp</b>	: Hidroksiprolin
<b>ICTP</b>	: Tip kollojenin çapraz bağlı telopeptidi
<b>IGF-1</b>	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IGFBP</b>	: IGF bağlayıcı protein
<b>IH</b>	: İdiopatik hiperkalsiüri
<b>IL-1,2,4,6,13,18</b>	: İnterlökin 1,2,4,6,13,18
<b>IU</b>	: İnternasyonel ünite
<b>KMY</b>	: Kemik mineral yoğunluğu
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>mg/dl</b>	: Miligram /desilitre
<b>mmol/l</b>	: Milimol/ litre
<b>NTX</b>	: Tip 1 kollojenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidi
<b>OC</b>	: Osteokalsin
<b>OP</b>	: Osteoporoz
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostoglandin E <sub>2</sub>
<b>PICP</b>	: Prokollojen tip 1 C-terminal telopeptid
<b>PINP</b>	: Prokollojen tip 1 N-terminal telopeptid
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>Pyr -PYD</b>	: Total pyridinolin
<b>RANKL</b>	: NFkB ligandı reseptör aktivatörü
<b>RANK</b>	: NFkB reseptör aktivatörü
<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>SEQCT</b>	: Single energy quantitative computed tomography
<b>SMR</b>	: Standart ölüm oranı
<b>SPA</b>	: Single foton absorbsiyometri

<b>SXA</b>	: Single enerji X ray absorpsiyometri
<b>TGF-B</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör nekroze edici faktör
<b>TRAP</b>	: Tartrat rezistans asit fosfataz
<b>TRPV5</b>	: Distal tubuler apikal kalsiyum kanalı
<b>U<sub>Ca</sub>/U<sub>Cr</sub></b>	: İdrar kalsiyum/kreatinin oranı
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptör geni
<b>VIBE</b>	: Evaluation of ibandronate efficacy
<b>QCT</b>	: Kantitatif kompüterize tomografi
<b>QUS</b>	: Kantitatif Ultrason
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>WHI</b>	: Women's Health's Initiative

## ÖZET

### **Tekrarlayan Üriner Sistem Taşı Olan İdiyopatik Hiperkalsiürik Hastalarda Kemik Kütlesinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Üriner sistem taş hastalığı ve idiyopatik hiperkalsiüri olan bazı hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azalmış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı üriner sistem taş hastalığı olan kişilerde idrar kalsiyum atılımının yüksekliği ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Üriner sistem taş hastalığı olan 53 (48 erkek ve 5 premenapozal kadın) yetişkin hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 31 hastada (29 erkek ve 2 premenapozal kadın) hiperkalsiüri (günlük idrar kalsiyum atılımı > 200 mg) saptandı. Bu hastalar çalışma grubu, idrar kalsiyum atılımı normal olan kişiler ise kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Her iki grupta da lomber vertebra, femur boynu ve total femur kemik mineral yoğunlukları *dual energy x-ray absorptiometry (DEXA)* yöntemi ile ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun BMD ve T değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta serum kalsiyum, C-telopeptid, osteokalsin, parathormon, alkalen fosfataz, 25 (OH) D<sub>3</sub> değerlerine bakıldı.

**Bulgular:** Lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde çalışma grubunun osteopeni ve osteoporoz riski kontrol grubuna göre ortalama 4,5 kat yüksek bulundu. Femur boyun ve total femur ölçümlerinde ise, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporoz riskinde anlamlı artış saptanmadı. İdrar kalsiyumu yüksek olan hastalarda vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması, idrar kalsiyumu normal olan gruba göre anlamlı derecede artmıştı. Her iki grup arasında kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Üriner sistem taşı olan hastalar idiyopatik hiperkalsiüri açısından araştırılmalı ve idrar kalsiyum atılımı yüksek olan kişilerde özellikle vertebrada osteopeni ve osteoporoz olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** BMI, DEXA, idiyopatik hiperkalsiüri, osteoporoz, üriner sistem taş hastalığı

## ABSTRACT

### **Evaluation of Bone Mass at Idiopathic Hypercalciurik Patients with Recurrent Urinary System Stone Disease**

**Objective:** It is well known that some patients with urinary system stone disease and idiopathic hypercalciuria (IH) may exhibit decreased bone mineral density (BMD). The objective of this study was to determine the relationship between the effect of high urinary calcium levels and bone mineral density among the patients with urinary system stone disease.

**Materials and Methods:** 53 adult patients (48 men and 5 premenopausal women) with urinary system stone disease were accepted for the study. Among these patients, hypercalciuria (urinary calcium excretion > 200 mg/day) was observed in 31 (29 men and 2 premenopausal women). These 31 patients were classified as the study group and the others were classified as the control group. In both groups, vertebra, femur neck, and total femur BMD were measured by dual-energy x-ray absorptiometry. The BMD and T scores in the study group were compared with the control group. Serum levels of calcium, C-telopeptide, osteocalcin, parathormon, alkaline phosphatase, and 25 (OH) D<sub>3</sub> were determined.

**Results:** When analysing lumbar vertebra bone mineral density, osteopenia and osteoporosis risk in the study group was 4.5 times higher than the control group. And when analysing femur neck and total femur BMD, there was no difference between the osteopenia and osteoporosis risk in the study group and control group. The average of body mass index (BMI) values in the study group was significantly higher than the control group. When assessing bone turnover markers, there was no difference between the study and control groups.

**Conclusion:** Patients with urinary system stone disease should be evaluated for IH and those with IH should be screened for osteopenia and osteoporosis, especially in the vertebra.

**Key Words:** BMI, DEXA, idiopathic hypercalciuria, osteoporosis, urinary system stone disease

## 1. GİRİŞ

İdrarla günlük olarak atılan kalsiyum miktarının, erkeklerde 7,5 mmol/24 st, kadınlarda 6,25 mmol/24 st ya da her iki cinsiyet için 200 mg/gün'ün üzerinde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır. Hiperkalsiüri yanında serum kalsiyum değerinin normal olması ve idrar kalsiyumunu artıracak herhangi bir nedenin olmaması idiyopatik hiperkalsiüri olarak tanımlanır. İdiyopatik hiperkalsiürisi olan hastalar idrarla normalden fazla kalsiyum kaybettiklerinden ve negatif kalsiyum dengesinde olmalarından dolayı osteoporoz açısından risk altındadırlar. Düşük kemik kütlesi olan bireylerde ise hemen hemen tüm kırık tiplerinde artış mevcuttur. Bu çalışmanın amacı idiyopatik hiperkalsiüri ve üriner sistem taşı olan hastalarda osteopeni ve osteoporoz riskini araştırmak ve kemik mineral yoğunluğunda azalmanın hangi bölgede daha belirgin olduğunu belirlemektir.<sup>1,2,3</sup>

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdiyopatik Hiperkalsiüri

#### 2.1.1.Hiperkalsiürinin Tanım ve Epidemiyolojisi

İdrarla günlük olarak atılan kalsiyum miktarının, erkeklerde 7,5 mmol/24 st ya da kadınlarda 6,25 mmol/24 st üzerinde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamayı erkek, kadın ve çocuklarda birleştirmek için hiperkalsiüri 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının 0,1 mmol/kg vücut ağırlığı ya da 60 kg'ın altındaki çocuklar için 4 mg/kg vücut ağırlığı'nın üzerinde olması olarak da tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> Hiperkalsiüri tanımında değişik kaynaklarda farklı eşik değerleri belirtilmekte olup, kadınlarda 150 mg/24 st, erkeklerde 200 mg/24 st değerlerini kabul eden çalışmalar olduğu gibi, her iki cinsten 200 mg/24 st ya da 250 mg/24 st, kadınlarda 250 mg/24 st ve erkeklerde 300 mg/24 st değerlerini kabul eden yayınlar da mevcuttur.<sup>3-11</sup> Çocuklarda günlük idrar toplamak güç olduğundan birçok araştırmacı spot idrarda kalsiyum/kreatinin ( $U_{Ca}/U_{Cr}$ ) oranını kullanmaktadır. Bu iki yöntemin korele olduğu belirtilmektedir.<sup>12-15</sup> Spot idrarda  $U_{Ca}/U_{Cr}$  oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanır.<sup>16-19</sup> 0,17 gibi düşük bir değeri öneren araştırmacılar yanında,<sup>20</sup> 0,25-0,28 gibi daha yüksek değerleri de kabul eden araştırmacılar mevcuttur.<sup>21, 22, 23</sup>

İdrar kalsiyum atılımının infantlarda ve erken çocuklukta en yüksek değerde olduğu, geç çocuklukta ve adölesan döneminde azaldığı belirtilmektedir.<sup>24,25</sup> Kalsiyum atılımı 3. dekattan 6. dekata kadar tekrar artmakta ve 55-60 yaştan sonra azalmaktadır.<sup>1</sup>

#### 2.1.2. Hiperkalsiürinin Patofizyolojisi

Serum kalsiyum hemostazı, birçok iyon ve hormonu içeren, sıkıca kontrol edilen, kompleks bir kontrol sistemine dayanmaktadır. Bu hormon ve iyonların böbrek, barsak ve kemik üzerine etkisiyle kalsiyum regülasyonunun kontrolü gerçekleştirilir. Hiperkalsiüri gelişimi kalsiyum, vitamin D ve parathormon (PTH) metabolizması ile yakından ilişkilidir. Hiperkalsiürinin patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu maddelerin vücuttaki normal fizyolojilerini kısaca gözden geçirmek gereklidir.

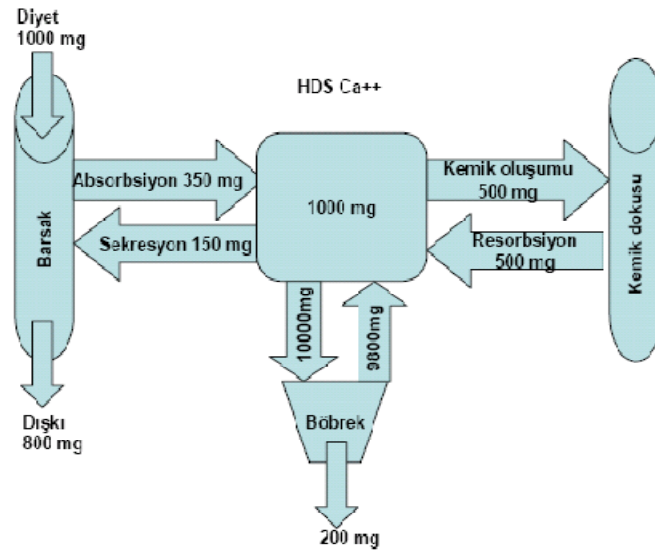
### 2.1.2.1. Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum vücutta en fazla miktarda bulunan katyondur. Erişkin insanda yaklaşık 1100 gr kalsiyum bulunmaktadır (vücut ağırlığının % 1,5'u). Total vücut kalsiyumunun yaklaşık % 99'u kemiklerde, geri kalan kısmı ise yumuşak dokuda ve hücre dışı sıvıda bulunur. Büyüme durduktan sonra kalsiyum miktarı genellikle değişmez. Yetişkin yaşlarda ise yaş ilerledikçe negatif kalsiyum dengesi oluşur. Dolayısıyla pozitif kalsiyum dengesinin olduğu büyüme dönemi, ileri yaşlardaki kemik kitlesi ve kalsiyum içeriği ile doğrudan ilişkilidir. Vücuttaki kalsiyumun % 99'u iskelet sisteminde hidroksiapatit kristali  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  şeklinde depolanır. Kalan kısmı ise dişlerin yapısında, yumuşak dokularda, hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur.<sup>26-28</sup> Kalsiyum plazmada 3 şekilde bulunur. Yaklaşık % 50'si biyolojik olarak aktif iyonize halde, % 40'ı başta albumin olmak üzere proteinlere bağlı haldedir. Geri kalan % 10 ise sitrat, sülfat, bikarbonat, laktat ve fosfat gibi anyonlar ile kompleks halde bulunur. İyonize ve kompleks kalsiyum glomerüler filtrasyona uğrarken, plazma proteinlerine bağlı kalsiyum glomerüllerden filtre edilmez. Plazmadaki proteinlere bağlı kalsiyumun % 90'ı albümin ile, kalan kısmı ise globülin yapısındaki proteinlerle taşınır. Serum albumininde azalmaya neden olan hastalıklar total kalsiyum seviyesini etkiler ancak iyonize kalsiyum konsantrasyonu üzerine daha az etkilidir. Hipoalbuminemide serum kalsiyum seviyesini düzeltmek için serum albumininde her 1 gr/dl azalma için total serum konsantrasyonu seviyesine 0,2 mmol/l ya da 0,8 mg/dl eklenmelidir.<sup>26,29,30</sup>

Asidemi de kalsiyumun proteine bağlı kısmını etkileyebilir. Azalmış pH proteine bağlanmayı azaltır ve böylece iyonize kalsiyumda artış ile sonuçlanır. pH'taki 0,1 birimlik azalma serbest kalsiyum düzeyinde 0,12 mg/dl'lik artışa neden olur. Klinikte bu yaklaşık total kalsiyum hesaplanmasından ziyade, biyolojik olarak aktif iyonize serum kalsiyumun ölçülmesi tercih edilmektedir.<sup>26,29,30</sup>

Diyetle alınan kalsiyum vücudun en önemli kaynağıdır. Genelde, dengeli bir beslenmede günde 800-1200 mg kalsiyum alınır ve bu miktarın altında alım negatif kalsiyum dengesine yol açar. Kalsiyum ince barsak boyunca esas olarak duodenum ve proksimal jejunumdan özellikle aktif transportla absorbe edilir. Yetişkinlerde diyetle alınan kalsiyumun emilimi oral alımı takiben 4 saat içerisinde tamamlanır ve alınan kalsiyumun % 20-25'i emilir. Çocuklarda hızlı büyüme periyodunda, gebelikte, laktasyon esnasında ve düşük kalsiyumlu diyet alanlarda intestinal absorpsiyon

artar.<sup>27,30</sup> Oral kalsiyum alımı olmadığında da dışkı ile kalsiyum atılımı sürmekte ve negatif bir kalsiyum dengesi oluşmaktadır. Bu, fekal kalsiyumun bir bölümünün intestinal sekresyondan kaynaklandığını göstermektedir. İntravenöz işaretleme yöntemi kullanılarak günlük kalsiyum sekresyonunun 150 mg/gün olduğu hesaplanmıştır.<sup>30</sup> Yetişkin bir insanda glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun % 98-99'u (8 gr/gün) böbrek tübüllerinden geri emilir. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık % 70 kadarı proksimal tübülde, % 20'si Henle kulbunda % 5-10'u distal tübüllerde, % 5'ten az bir kısmı kollektör tübüllerden geri emilir. Geriye kalan % 1-3'lük kısmı idrarla atılır.<sup>26</sup> Şekil 1'de vücuttaki kalsiyum döngüsü özetlenmiştir.<sup>26,31</sup>



**Şekil 1. Vücutta kalsiyumun döngüsü**  
HDS: Hücre dışı sıvı

### 2.1.2.2. Parathormon

Parathormonun öncelikli fonksiyonu hücre dışı sıvının kalsiyum konsantrasyonunu normal aralıkta tutmaktır. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, paratiroid hücrelerinin plazma membranındaki kalsiyuma duyarlı reseptörler tarafından algılanır. İyonize kalsiyum düzeyi düştüğünde paratiroid bezinden PTH salınımı artar. PTH, kemik ve böbrek üzerine direk etkisiyle ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezi üzerinden barsak üzerine indirek etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu artırır. PTH üretimi serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. PTH, böbreklerden



kalsiyum emilimini ve fosfor atılımını, aynı zamanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimini artırır.<sup>26,31,32</sup>

### **2.1.2.3. D Vitamini**

Aktif vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D) büyüme, gelişme ve kemik mineralizasyonu için oldukça önemli steroid yapılı bir hormondur. D vitamini endojen olarak kutanöz fotosentetik reaksiyon ile üretilir. UV radyasyon 7-dehidrokolekalsiferolü provitamin D<sub>3</sub>'e çevirir. Bu ise deride hızlıca vitamin D<sub>3</sub>'den kolekalsiferole izomerize olur. Bitkisel ürünler ile ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>), hayvansal ürünlerle kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) alınır. Kolekalsiferol, D bağlayıcı proteine bağlı olarak saklanır ve karaciğerde yavaş olarak 25(OH)<sub>2</sub>vitD<sub>3</sub>'e dönüşür. Daha sonra böbrekte 1 alfa pozisyonundan hidrosillenerek 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD<sub>3</sub>'e yani kalsitriole dönüşür. 25 hidroksilaz enzim aktivitesi, diyetle alınan ve güneşe maruziyetle oluşan D vitamini tarafından belirlenir. 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi özellikle böbreklerde olmak üzere osteoblastlarda, keratinositlerde ve makrofajlarda da aktivitesine rastlanabilen mitokondrial bir enzimdir. 1  $\alpha$ -hidroksilasyon işlemi başlıca aktif vitamin D ve PTH tarafından sıkı bir şekilde denetlenmekle birlikte kalsiyum, fosfor ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 tarafından da kontrol edilir.<sup>26,33</sup>

### **2.1.2.4. Kalsitonin (Tirokalsitonin)**

Tiroid orijinli 32 aminoasitlik bir polipeptid hormondur. Kalsitonin sekresyonu yüksek plazma kalsiyum seviyeleri ile stimüle edilir. Plazma kalsiyum düzeyi yükseldiğinde devreye girerek kalsiyum düzeyini düşürür. Bunu kemikte osteoklastik aktiviteyi azaltarak kalsiyum rezorbsiyonunu baskılayarak yapar. Erişkinlerde kalsitoninin plazma kalsiyum konsantrasyonu üzerine etkisi zayıfken, büyümekte olan çocuklarda kemik oluşumu hızlı olduğundan kalsitoninin etkisi daha fazladır.<sup>34</sup>

### **2.1.3. İdiopatik Hiperkalsiürinin Tanımı**

İdiopatik hiperkalsiüri (IH); vitamin D intoksikasyonu, endojen ve egzogen glukokortikoid artışı, sarkoidoz, immobilizasyon, hipertiroidi, malignansi ve Paget Hastalığı gibi üriner kalsiyum atılımını artıran diğer nedenler olmaksızın artmış idrar

kalsiyum atılımı ve normal serum kalsiyum seviyeleri ile karakterize, sık görülen metabolik bir bozukluktur.<sup>9,35</sup>

İH terimi ilk defa 1953 yılında Albright ve arkadaşları tarafından kalsiyum içeren taşı olan hastalarda üriner kalsiyum atılımının artması ve birlikte normal kalsiyum seviyesini tanımlamak üzere hazırlanmıştır. İH, kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda en sık görülen metabolik anormalliktir.<sup>35</sup>

Böbrek taşının endüstriyel toplumlardaki prevalansı arttığı için İH'nin patogenezinin anlaşılması ve tedavisi, giderek daha önemli hale gelmektedir. Nefrolitiazisi olan erkeklerde İH görülme sıklığı % 60'a yaklaşmaktadır.<sup>36,37</sup> Çocukluk çağı üriner sistem taşlarında ise İH görülme sıklığı % 7 ile % 53 arasında değişmektedir.<sup>38-43</sup> İH'nin çocukluk çağında görülen nefrolitiazisde de benzer şekilde önemli rol oynadığı görülmektedir.

#### **2.1.4. İdiyopatik Hiperkalsiürinin Etyolojisi**

İH genetik eğilim ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar nefrolitiazis ve hiperkalsiüri insidansının üriner sistem taş hastalığı olanların birinci derece yakınlarında da genetik temeli gösterecek şekilde artmış olduğunu göstermiştir.<sup>44,45</sup> İH'ye neden olan gen ya da genler halen bilinmemektedir. Her ne kadar yüksek penentans ve otozomal dominant geçiş ekarte edilemese de genetik geçiş muhtemelen poligenik orijinlidir ve birçok genin katkısı her hastada değişebilir. İH olan ailelerde sıklıkla otozomal dominant genetik geçişin olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra diyetin İH olan hastalarda hiperkalsiürinin ortaya çıkmasında büyük oranda etkisi mevcuttur.<sup>44,46,47</sup>

Diyetin hem normal bireylerde hem de İH olanlarda üriner kalsiyum atılımına etkisinin olduğu bilinmektedir. Batı ülkelerinde son birkaç on yıldaki taş insidansının artışında diyetin etkisinin genetik eğilimden daha fazla olduğu belirtilmektedir.<sup>44</sup>

Artmış sodyum alımı artmış idrar kalsiyum atılımı ile birliktedir. Sağlıklı bireylerde her 100 mmol/gün sodyum atılımı için idrar kalsiyumu 0,6 mmol/gün artmaktadır. İH olan hastalarda, normal bireylere göre verilen her sodyum miktarında idrarda daha fazla kalsiyum atılımının olduğu görülmektedir. Tuzun azaltılması kalsiyum atılımını azaltır, fakat yüksek sodyum alımı çok nadiren İH'nin tek nedenidir.<sup>44,48,49</sup>

Artmış diyet proteini, üriner kalsiyum atılımını sağlıklı erkek ve kadınlarda artırmaktadır. Diyette proteinin 1 gr artışı ile idrarda kalsiyum atılımı yaklaşık 0,64 mmol artmaktadır. Sindirilen proteinin metabolizması asit yükünü aminoasitlerdeki organik sülfürün sülfata oksidasyonuna bağlı olarak artırarak net asitin ve kalsiyumun artmış atılımına neden olur. Alkali verilmesi net asiti ve kalsiyum atılımını azaltır.<sup>48,50</sup> Artmış net asit üretimi kalsiyumun renal tübüler geri emilimini azaltır. Farelerde yapılan çalışmalarda asidozisin indüksiyonu distal tubuler apikal kalsiyum kanalının (TRPV5) renal tübüler üretimini azaltmakta ve TRPV5 geni inaktive olan farelerde asidozisle kalsiyum atılımında artış görülmemektedir.<sup>51</sup> Azalmış protein alımının azalmış idrar kalsiyum atılımı ve kalsiyum taşı rekürrensini azalttığı gösterilmiştir.<sup>52</sup> Fakat bunun yanında, yüksek protein alımı idrar kalsiyum atılımını daha da arttırmakla birlikte idiyopatik hiperkalsiüriye tek neden olmamaktadır.

Glukoz, sükroz ve etanol gibi birçok hızlı metabolize olan besinler, kalsiyum ve magnezyumun tubuler reabsorbsiyonunu azaltarak idrar kalsiyum atılımını artırmaktadır.<sup>53</sup> İH olan hastalarda karbonhidrat yüklenmesi ile birlikte artmış kalsiürik cevabın olduğu görülmektedir.<sup>54</sup> Bu etki artmış sodyum atılımı ile birlikte değildir. Aslında idrar sodyum atılımı birçok çalışmada karbonhidrat yüklenmesi ile birlikte belirgin derecede azalmaktadır. İdrar fosfat atılımı ise aynı durumda azalabilir.<sup>55</sup> Glukoz sindirimi ile oluşan artmış idrar kalsiyum atılımı asidozis nedeniyle oluşan artış ile ilişkilidir.<sup>56</sup> İnsulin, renal tübüler reabsorbsiyonda değişiklikleri düzenleyebilir.<sup>57</sup> Bazı çalışmalar İH olan hastalarda karbonhidratlara abartılı insulin cevabının olduğunu göstermektedir.<sup>58</sup> Hem kalsiyum taşı olan hastalarda hem de onların yakınlarında, normal kişiler ile karşılaştırıldığında glukoz yüklenmesine abartılı kalsiürik cevap görülmektedir. Bu, renal tubuler fonksiyonlardaki genetik orijinli olabilecek bozukluğu göstermektedir.<sup>44</sup>

### **2.1.5. İdiyopatik Hiperkalsiürinin Sınıflandırılması**

Kalsiyum hemostazı, PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün etkisi altında, barsak, böbrek ve kemikten mineral tutulumunun eş zamanlı kontrolünü gerektirir. Bu iki hormon, bu bölgelerde kalsiyum translokasyonundan sorumlu taşıyıcı proteinlerin aktivite ve sentezini kontrol eder. Bunun yanında kalsiyuma duyarlı reseptör paratiroid, renal tübül ve potansiyel olarak barsak ve kemikte lokal kalsiyum iyon seviyelerini monitorize

eder. Değişikliklere bağlı olarak hücre fonksiyonlarını değiştirir. Her ne kadar altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış ve bu lokalizasyonların görece katkıları her bir kişide diğerine göre değişmekte ise de, bu bölgelerde kalsiyum regülasyonunun anormallikleri idiyopatik hiperkalsiüriye neden olabilir.

İdiopatik hiperkalsiüri primer anormalliğin olduğu bölgeye göre sınıflanabilir. Majör subtipleri: absorbtif hiperkalsiüri ve renal hiperkalsiüridir.<sup>52</sup>

#### **2.1.5.1. Absorbtif Hiperkalsiüri**

İntestinal kalsiyum absorbsiyonunda primer artış sonucu idrar kalsiyum atılımı artar.<sup>44,59</sup> Özellikle postprandial hiperkalsiüri söz konusudur.  $U_{Ca}/U_{Cr}$  oranı ağızda normal iken oral kalsiyum yüklenmesinden sonra kontrol grubuna göre daha yüksek artış gösterir.<sup>35</sup> Artmış intestinal absorbsiyon birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda işaretli kalsiyum test yemeklerinde kullanılmış ve artmış absorbsiyonun jejunumda olduğu belirlenmiştir. Artmış absorbsiyon kalsiyum için spesifiktir ve lümeninden plazmaya doğru tek yönlüdür.<sup>35,60</sup> İntestinal aşırı emilim nedeniyle sistemik dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu arttığında böbreklerden süzülen kalsiyum miktarı da artar ve paratiroid fonksiyonları baskılanır. PTH kalsiyumun renal emilimini arttırdığından, PTH düzeyi düştüğünde kalsiyumun böbreklerden atılımı artar. Artmış kalsiyum atılımı, intestinal hiperabsorbsiyon ile kompanse edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulur.

Absorbtif hiperkalsiürinin 3 subtipi mevcuttur. Tip I'de kalsiyumun intestinal absorbsiyonunda primer artış mevcuttur. Normal ve kalsiyumdan fakir diyet alındığında idrarla kalsiyum atılımı yüksektir. Tip II'de kalsiyum hiperabsorbsiyonu diyete bağlıdır ve sadece yüksek kalsiyum içeren diyet alındığında idrarla kalsiyum atılımı artar. Diyetle kalsiyum kısıtlaması ile normale döner. Tip III'de ise renal fosfat kaybı ve hipofosfatemisi mevcuttur. Buna bağlı olarak kalsitriolün fazla üretimi sonucu intestinal kalsiyum emilimi artar.

#### **2.1.5.2. Renal Hiperkalsiüri**

Renal kalsiyum transportunda primer bozukluk sonucu idrarla kalsiyum kaybı olur. Bunun sonucunda kompensatuvar mekanizmalar sonucu kalsiyumun barsaktan emilimi ve kemikten mobilizasyonu artar.<sup>44</sup> Hangi tübül segmentinin anormal kalsiyum

absorbsiyonundan sorumlu olduğu net olarak anlaşılmamıştır. Ancak yapılan bir çalışmada sodyum ve kalsiyumun proksimal tübülden reabsorbsiyonunda bozukluk olduğu görülmüştür.<sup>44,61</sup> Kalsiyumun renal yolla kaybı sonucu paratiroid fonksiyonları uyarılır. PTH'nın artması 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezini uyarır. Sonuç olarak serum kalsiyum normal sınırlarda tutulur. Bu hastalarda serum PTH, serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyleri ve idrar cAMP'si yüksektir.<sup>62</sup>

Renal ve absorbtif tipin ayırıcı tanısı, ilk kez Pak ve ark. tarafından geliştirilen oral kalsiyum yükleme testi ile yapılmıştır. Testin uygulaması sırasında hastaya oral kalsiyum yüklemesi yapılır. Yükleme öncesi ve sonrası Uca/Ucr değerlerine bakılır. Renal hiperkalsiüride bu yükleme öncesi ve sonrası değerler normalin üst sınırında olup fazla bir farklılık göstermez. Absorbtif tipte oral kalsiyum yüklemesi öncesinde Uca/Ucr değeri genellikle normalken yükleme sonrasında bu değer normalin üst sınırından fazladır.<sup>31</sup>

### **2.1.6. İdiyopatik Hiperkalsiüride Semptom ve Bulgular**

İdiyopatik hiperkalsiürisi olan erişkinlerde üriner sistem taş hastalığı ve buna bağlı renal kolik, obstrüktif üropati, hematüri gibi semptom ve bulgular ön plandadır. Çocuk yaş grubunda ise hematüri, yan ağrısı, karın ağrısı, nefrolitiazis, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu gibi bulgular öne çıkmaktadır. Hiperkalsiüriye bağlı semptom ve bulgular yaş ile değişmektedir.<sup>14, 63-68</sup>

İdiyopatik hiperkalsiürinin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Organizmanın temel amacı serum kalsiyum düzeyini korumak olduğundan, böbrekten kalsiyum atılımı barsaktan emilenden fazla olduğunda dengeyi sağlamak için kullanılacak tek kaynak kemikteki deposudur. Bu nedenle aşırı kalsiyum atılımı ile tanımlanan IH'nin kemikte demineralizasyon ile sonuçlanması beklenebilir.<sup>69</sup> Son 30 yılda nefrolitiazisi ve/veya idiyopatik hiperkalsiürisi olan bazı erişkin hastalarda kemik mineral dansitesinde azalmanın olduğu bilinmektedir.<sup>70</sup> Özellikle renal hiperkalsiürisi olan hastaların ileriye yönelik takiplerinde kemik mineral yoğunluklarının azaldığı tespit edilmiştir.

### 2.1.7. İdiyopatik Hiperkalsiürinin Tedavisi

Hiperkalsiürinin tedavisi, etyolojisi ve idiyopatik hiperkalsiüri alt grupları ile yakından ilişkilidir. Sekonder hiperkalsiüride altta yatan nedenin bilinmesi çok önemlidir ve nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır.<sup>71</sup>

Bütün hiperkalsiüri olgularında fazla sıvı tüketimi genel bir prensiptir. Diyet tedavisi artmış sıvı alımı yanında tuz kısıtlaması, hayvansal protein kısıtlaması ve renal hiperkalsiüri olgularında normal kalsiyum alımının sağlanmasını içermektedir. Asemptomatik hiperkalsiürili olgularda medikal tedavi önerilmemektedir. Diyet tedavisine uyumsuz olan veya diyetten fayda görmeyen hastalara medikal tedavi uygulanmaktadır.<sup>72-76</sup>

Absorbif tip hiperkalsiüride asıl sorun, kalsiyumun bağırsaklardan aşırı emilimi olduğundan kalsiyumdan kısıtlı diyet uygulaması tedavinin esasını oluşturur. Bununla birlikte kalsiyumun bağırsaklardan emilimini engelleyen nötral fosfatlar ve selüloz fosfat da kullanılabilir. Ancak negatif kalsiyum dengesinin oluşturulması ve osteoporoz riski nedeniyle tedavinin dikkatli uygulanması gerekir.<sup>72-75,77</sup>

Renal hiperkalsiüride böbrek tübülüslerinden kalsiyumun geri emilmesinde sorun olduğundan tedavi kalsiyumun geri emilimini arttırmaya yöneliktir. Kalsiyumun tübülüslerden emilimi sodyum ile paralellik gösterdiğinden diyetle sodyum kısıtlaması tedavide etkilidir. Diyete potasyumun eklenmesi ise üriner kalsiyum atılımını azaltmaktadır. Renal hiperkalsiüride diyetle kalsiyum kısıtlanmaz. Aynı zamanda, semptomatik olgularda distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini arttıran ve pozitif kalsiyum dengesi sağlayan tiazid grubu diüretikler tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Tiazidler, üriner kalsiyumu yaklaşık % 30 oranında düşürerek tekrarlayan nefrolitiazisi azaltmaktadır. Kırık insidansında da % 20 oranında azalma sağladığı belirtilmektedir.<sup>71-76</sup>

Hiperkalsiüri ve azalmış kemik mineral dansitesi olan hastalarda bifosfanatlar ile kısa dönem tedavinin etkili ve hem hiperkalsiüri hem de kemik mineral yoğunluğunu düzeltici etkisinin olduğu belirtilmektedir.<sup>78</sup>

## 2.2. Osteoporoz

### 2.2.1. Osteoporoz Tanımı ve Epidemiyolojisi

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır.<sup>79-83</sup>

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Ölüm yaşının yükselmesi ile birlikte, potansiyel olarak yıkıcı sonuçları ve yüksek kümülatif kırık oranı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz tanımı çok değişik şekillerde yapılabilmektedir. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kemik mineral yoğunluğu ve kırık oluşumunun her ikisini de kapsayan bir osteoporoz tanımı geliştirilmiştir. 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda yapılan konsensusa göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, tanı yöntemlerinden Dual Enerji X- Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır. 2000 yılında ise ilk OP Konsensus Konferansında; osteoporoz kırık riskinin artışına predispozisyon oluşturan kemik gücü kaybı ile karakterize kas iskelet sistemi bozukluğu olarak tanımlanmıştır.<sup>79-84</sup> WHO tarafından tanımlanan OP tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Osteoporozda WHO tanı kriterleri**

SINIFLAMA	T SKORU
Normal	—1,0 SD'nın altında olması
Osteopeni (düşük kemik kitlesi)	—1,0 SD ve -2,5 SD arasında olması
Osteoporoz	—2,5 SD'dan fazla olması
Yerleşmiş osteoporoz	—2,5 SD'nın üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması.

**SD:** Standart Deviasyon

OP, kemik dokusunda ilerleyici kayıp olduğundan dolayı artmış yaş ile birlikte daha sık meydana gelir. Yaşlı popülasyonun artması ile birlikte belirginliği artan global problem haline gelmiştir. Tüm ırkları, her iki cinsiyeti değişik derecelerde etkilemektedir. Kadınlarda menapozda (tipik olarak 50 yaşından sonra) over fonksiyonlarının kaybı hızlı kemik kaybına yol açmaktadır. Böylece pek çok kadın 70 yaşında OP kriterlerini karşılamaktadır.<sup>85,86</sup> Beyaz ırkta, 50 yaşın üzerindeki kadınların

% 14'ünde, erkeklerin ise % 5'sinde yaşamlarının geri kalan sürelerinde osteoporozla bağlı kırık görülmektedir.<sup>86</sup> Aslında beyaz ırkta, 6 kadından 1'inde görülen kalça kırığı riski, 9 kadından 1'inde görülen meme kanseri riskinden fazladır.<sup>80</sup>

Kalça, vertebra korpusu ve distal önkol kırıkları uzun süredir tipik osteoporotik kırıklar olarak görülmektedir. Fakat OP'un kemik üzerine etkisi sistemiktir. Prospektif çalışmalar, düşük kemik kütlesi olan bireylerde hemen hemen tüm kırık tiplerinde artmış riskin olduğunu göstermiştir. Kırık bölgesinden bağımsız olarak, kemik kırığı olan erişkinlerde farklı tipte diğer kırığın oluşma riski büyük ölçüde artmıştır.<sup>80,87</sup>

Dünya çapında ileri yaş popülasyonunun en hızlı büyüyen yaş grubu olduğu görülmektedir ve yıllık kırık sayısı muhtemelen popülasyonun yaşının artmaya devam etmesi ile belirgin derecede artacaktır. Kalça kırığı için yaşa bağlı insidans oranı aynı kalsa bile 1990 yılında 1,7 milyon olan kırık sayısının 2050 yılında 6,3 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bunun yanında kırık insidansının dünyanın birçok bölgesinde arttığı görülmektedir. Her yıl için yaşa bağlı oranın % 1 artacağı varsayılırsa dünya çapında kalça kırığı sayısı 2050 yılında 8,2 milyon rakamına ulaşabilecektir.<sup>80</sup>

Popülasyonun yaşlanması ile birlikte, erkeklerde de osteoporoz ve artan kırık insidansı giderek büyüyen halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Kalça ve vertebral kırıklar erkeklerde artmış mortalite ve morbidite ile birlikte. Erkeklerde osteoporoz heterojen klinik antitedir. Hastaların çoğu yaşla birlikte kemik kaybı yaşarken, bazı erkeklerde relatif olarak erken yaşlarda, sıklıkla açıklanamayan nedenlerle osteoporoz gelişmektedir. Osteoblastların sayı ve aktivitesinde azalmanın yanında, seks steroidlerinin azalması ve diğer hormonal değişiklikler de muhtemelen yaşa bağlı kemik kaybına katkıda bulunmaktadır. Osteoporozun sekonder sebepleri de erkeklerde belirgin rol oynamaktadır.<sup>88</sup>

### **2.2.2. Osteoporozun Sınıflaması**

Osteoporozun değişik açılardan farklı sınıflaması yapılmıştır. OP'u Albright ilk olarak üç gruba ayırmıştır:

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenapozal OP
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil OP
3. Ne menapoz, ne yaşlanma ne de saptanabilen bir nedenin olmadığı idiyopatik OP.



Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek Tip 1 ve Tip 2 OP tanımlarını gündeme getirmişlerdir. Tip 1 OP (postmenapozal osteoporoz) 75 yaşın altında oluşur. Kadınların % 5-20'sinde görülür ve menapozdan sonra östrojen seviyelerinin ani düşmesi sonucu kemikten kalsiyumun hızlı azalması sonucu gelişir. El bileği ve vertebra kırıklarına sebep olur. Tip II OP (senil osteoporoz) 75 yaş üzerinde görülür. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki koordinasyonun kaybı sonucu gelişir ve kemik yıkımı zamanla kemik yapımını geçer. Kalça kırıkları başta olmak üzere, vertebra, proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları sonuçlanır. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir.<sup>82-84, 89-92</sup>

**Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun karşılaştırılması**

	<b>Tip I OP (Postmenapozal OP)</b>	<b>Tip II OP (Senil OP)</b>
Yaş	51-75	75 ve üzeri
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel neden	Östrojen eksikliği	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vit. Metab.	İkincil azalmış	Birincil azalmış

Değişik açılardan osteoporoz sınıflaması da yapılabilir. Bu sınıflama Tablo 3'de verilmiştir.<sup>82-84,89-91</sup> Sıklıkla kullanılan sınıflama etiyolojiye göre yapılan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre OP primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Tablo 4'de verilmiştir.<sup>79, 82-84, 89-91, 93</sup>

**Tablo 3. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması**

<b>YAŞA GÖRE</b>	Juvenil
	Erişkin
	Senil
<b>ETYOLOJİYE GÖRE</b>	Primer
	Sekonder
<b>LOKALİZASYONA GÖRE</b>	Genel
	Bölgesel
<b>HİSTOLOJİK GÖRÜNÜME GÖRE</b>	Hızlı yapım-yıkım döngülü
	Yavaş yapım-yıkım döngülü

**Tablo 4. Osteoporozda etyolojik sınıflama**

PRİMER	İdiyopatik (juvenil, erişkin) Postmenapozal Senil	
SEKONDER	ENDOKRİN NEDENLER	Hipogonadizm Over agenezisi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı
	GASTROİNTESTİNAL NEDENLER	Subtotal gastrektomi Malabsorbsiyon Ağır malnutrisyon Primer bilier siroz
	BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI	Romatoid artrit Ehler danlos sendromu Homosistinüri Marfan sendromu
	DİYETLE İLGİLİ NEDENLER	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein alımı
	MALİGN HASTALIKLAR	Multipl myelom Sistemik mastositosis Lenfoma Yaygın kanser
	İLAÇ KULLANIMI	Heparin Glukokortikoidler Antikonvülzanlar Metotreksat
	DİĞER NEDENLER	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Alkolizm İdiyopatik hiperkalsiüri

Primer OP kendi içinde idiyopatik, postmenapozal ve senil olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. İdiyopatik OP'da ne menopoz ne de yaşlanma gibi bir olay mevcut değildir, juvenil ve erişkin tipleri vardır. Juvenil OP nadirdir. Genellikle puberte öncesinde büyümesi hızlı olanlarda görülür ancak daha küçük çocuklarda da görülebilir. Erişkin idiyopatik OP nadiren görülür. Premenapozal kadınlarda ve genç erkeklerde görülür. Birincil nedeni bulmak mümkün değildir.<sup>82, 90, 91</sup>

### **2.2.3. Osteoporozda Risk Faktörleri**

Osteoporoz oluşumunda etkili olan risk faktörlerinin bilinmesi ve risk altında olan grubun tespiti ve bu grup için tedbirlerin alınması hastalığın önlenmesinde ilk basamaktır. OP ile ilgili çalışmaların çoğu, hastalığın ve kırığın önlenmesine yöneliktir. Hastalığın önlenmesi ile ilgili çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Böylelikle toplumda yüksek riskli kişilerin tanımlanması ve öncelikle önleyici tedbirlerin alınması mümkün olacaktır. İlk adım çeşitli nedenlerden dolayı oluşmuş düşük kemik kitlesine sahip bireyleri saptamaktır. Çünkü düşük kemik kitlesi, kırık riskini tayin edebilecek en önemli faktördür.<sup>94,95</sup>

Osteoporotik kırıklar için yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge, diyet, yaşam stili, hormonal durum, kemik dansitesi, kemik kalitesi, kemik kitle indeksi ve birlikte başka hastalık bulunması gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak iki ana gruba ayrılabilir.<sup>109</sup>

#### **2.2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri**

##### **2.2.3.1.1. Genetik**

Birinci derecede akrabalarda osteoporozla bağlı kırık hikayesi olması önemli bir risk faktörüdür. İkizlerde yapılan çalışmalar, osteoporozla ilgili en önemli risk belirleyicisi olan kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişkenliğin % 80'inden genetik faktörlerin sorumlu olduğunu göstermektedir. Aile çalışmalarında osteoporotik kırığı olan annenin kızlarının düşük kemik yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Kırık riskini belirleyen asıl kalıtsal faktörler; kemik kütlesi, yoğunluğu ve yapısal kalitesi ile ilgili kalıtsal faktörlerdir.<sup>79</sup>

Osteoporoz için yapılan genetik çalışmalarda incelenen ilk gen vitamin D reseptör (VDR) genidir.<sup>97,98</sup> İkizlerde ve ikiz olmayan beyaz ırk popülasyonlarında VDR alelleri ile kemik yoğunluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Birçok çalışmada etkili dozda kalsiyum alımının VDR genotipinin etkisini baskıladığı gösterilmiştir. VDR genotipi bize kalsiyum destek tedavisinin hangi grup hastada daha etkili olabileceği konusunda yol gösterici olabilir.<sup>98</sup>

Steroid reseptör genlerinden östrojen gen polimorfiziminin kemik yoğunluk değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-6, TGF- $\beta$ , kalsitonin reseptör

geni, osteokalsin geni, kollajen tip Ia 1 geni (COLIA1), PTH reseptör geni ve apolipoprotein E genleri ile kemik yoğunluğu arasında ilişki mevcuttur.<sup>98,99</sup>

#### **2.2.3.1.2. Yaş ve Cinsiyet**

Kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta, maksimum kemik kütlesine ulaşmaktadır. Vertebra mineral yoğunluğu genç kadın ve erkekte çok benzerdir. Doruk kemik kütlesindeki cinsle ilgili farklılık kortikal kemik kalınlığı ve çapı ile ilişkilidir. 30-35 yaşlarına kadar kemik yıkımı ile yeniden oluşumu denge durumundadır. Bu yaşlardan sonra, genetik olarak belirlenmiş olan kemik yıkımı başlar. Erişkin erkeklerde yaş artışı ile birlikte kortikal kemik kütlesinde doğrusal bir azalma görülmektedir. Ancak kadınlardaki azalma kadar hızlı değildir. 30 yaşından sonra yıllık kemik kütlesi kaybı oranı % 0,5-1 arasındadır. Menopoz ve östrojen salınımındaki azalma ile birlikte kadınlardaki osteoporoz ve kırık riski giderek artar. Erkeklerde ise 75 yaşından sonra kırık riski artarak % 30'un üzerine çıkar. Erkeklerdeki kortikal kalınlığın daha fazla olması apendiküler kemik kırıklarının daha az görülmesini açıklar. Kadınlar hem trabeküler incelmeye hemde trabeküler kayba eğilimlidir. Erkeklerde ise fazla trabeküler kayıp olmadan daha fazla trabeküler incelmeye görülmektedir. Her dekadla birlikte kemik kaybı daha da belirgindir.<sup>79,100</sup>

#### **2.2.3.1.3. Demografik Faktörler**

Birçok çalışmada coğrafik bölge ve ırk gibi demografik faktörlere bağlı olarak fraktür insidansında değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Genel olarak kuzey ülkelerinde güneye oranla fraktür insidansında artış mevcuttur. Fraktür insidansının aynı yaş grubunda İskandinav kadınlarında, Kuzey Amerika kadınlarına oranla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Afro-Amerikan kadınlarda kemik yoğunluğu en yüksek ve yaşa bağlı kemik kaybı düşük orandadır.<sup>79,96</sup>

#### **2.2.3.1.4. Gebelik ve Emzirme**

Genel olarak KMY'da gebelik ve emzirme döneminde azalma olur. Ancak doğum ve emzirme süresinin sonunda normale döner. Az sayıda kadında kemik yoğunluğunda geçici azalma olan bu dönemde kırık görülebilir. Emziren annede sütle günde 500 mg kadar kalsiyum kaybı olmaktadır. Gebelikte seks hormonlarının salınımının fazla olması

sindirim kanalından kalsiyum emilimini ve kemikler tarafından kalsiyum tutulumunu bir miktar arttırır. Ancak gebelik döneminde yatak istirahati, kas gevşeticiler ve sedatiflerin kullanımı gebelikte osteoporoz riskini daha da arttırmaktadır.<sup>79</sup>

### **2.2.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri**

#### **2.2.3.2.1.Fiziksel Aktivite**

Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivite ile doruk kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Vücut ağırlığını taşıma pozisyonunda yapılan aktivitelerin iskelet sağlığı için gerekli olduğu belirlenmiştir.

Egzersiz kemik kütlesi üzerine direk etkisinin kuramsal dayanağı kemiğe uygulanan kuvvetin yoğunluğu ve kemiğin bu uyarana karşı adaptasyonu üzerine kurulmuştur. Bu modele göre aktivite, fizyolojik minimal efektif kuvvet eşiğinin altına düştüğünde kemik yıkımı kemiğin yeniden yapımını geçmektedir. Bunun aksine KMY artımı sadece yüklenmenin yoğunluğu fizyolojik yüklenme zonunun üzerine çıktığında gerçekleşmektedir. Bu model immobilizasyon sırasında gözlenen kemik kaybını ve elit atletlerde görülen artmış kemik kütlesini açıklamaktadır. Birçok gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda, ağırlık taşıma egzersizlerinin kemik kütlesini arttırdığı belirtilmektedir. Mekanik ağırlık taşıma stresi kemiğin yeniden yapılanmasına yaptığı etkiyle kemik gelişimi ve doruk kemik kütlesi formasyonunda ve aynı zamanda kemik kütlesinin korunmasında belki de en önemli ekzojen faktördür. Mekanik stres seviyesinin artmasına bağlı olarak kemik formasyonu ve kemik kitlesinin artışına neden olan mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, mekanik strese bağlı olarak hidroksiapatit kristallerinde oluşan endojen piezoelektrisitlerin osteoblastları stimüle edebileceği ve yeni kemik oluşumunun hızlanabileceği öne sürülmüştür.<sup>101-103</sup>

Düzenli yapılan egzersizlerin KMY artışı ile birlikte kalça kırığı riskini azalttığı bildirilmiştir. Feskanich ve arkadaşlarının 61200 postmenapozal kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada; haftada en az 4 saat yürüyenlerde kalça kırığı riski, haftada en az 1 saat yürüyenlere göre % 41 oranında daha düşük bulunmuştur.<sup>104</sup>

#### **2.2.3.2.2. Beslenme**

Kemik kütlesi yüksek oranlarda kalsiyum içermekte ve vitamin D kalsiyum emilimini düzenlemektedir. Kalsiyum ve vitamin D'den zengin bir diyet optimal doruk

kemik kütlesine ulaşmak için çok önemlidir. Diyetle yetersiz miktarda kalsiyum alımında plazma kalsiyum seviyesi, kemiklerden kalsiyum sağlanarak dengede tutulmaya çalışılır. Menapozdan sonra intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır ve kalsiyumun renal sekresyonunda da artış olur. Bu, kalsiyum ihtiyacının artmasına yol açar. Yaşlı kadınlarda yetersiz miktarda güneşe maruziyet sıklıkla vitamin D eksikliğine yol açabilir. Vitamin D eksikliği ise sekonder hiperparatiroidizm, artmış kemik döngüsü ve kas güçsüzlüğüne, bunu takiben düşme riskinin artmasına neden olabilir. Klinik çalışmalar 700-800 IU/gün vitamin D alımının kalça dahil nonvertebral fraktür riskini belirgin derecede azalttığını göstermiştir.<sup>105</sup> Daha yakın bir çalışmada vitamin D ile kombine kalsiyum alımının kalça ve diğer nonvertebral kırıkları önlediği belirtilmiştir.<sup>105</sup> Anderson tarafından yapılan bir çalışmada okul yıllarında yüksek kalsiyum alan genç bayanlarda kemik mineral dansitesinde % 2-3 oranında artış olduğu tespit etmiştir. Yine Davies tarafından yapılan benzer çalışmada yüksek kalsiyum alımına ek olarak yüksek fiziksel aktivite eklenince bu oranın % 9-16'ya yükseldiği bulunmuştur.<sup>106</sup>

Birçok çalışmada, yetersiz protein alımının, büyüme süresince kemik kütlesinin oluşumunu ve erişkin çağda bu kütlenin korunmasını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Protein eksikliği insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in üretimini ve fonksiyonunu bozmaktadır. IGF-1 ise epifiz plaklarında kondrositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyararak kemiğin boyuna büyümesini sağlayan en temel faktördür. Proteinden zengin diyetler kalsiyumun idrarla atılımını artırmaktadır. Bu etki ise yüksek fosfat içeriği nedeniyle hayvansal proteinlerde daha yüksektir. Yüksek miktarda fosfat alınması idrarla kalsiyum atılımını azaltıp, feçesle atılımını artırmaktadır.<sup>107</sup>

Yetersiz alınan mineral ve vitaminler ya da aşırı miktarda alınan protein, sodyum gibi maddeler osteoporoz için önemli derecede risk faktörü olabilmektedir. K ve C vitaminlerinin kemik metabolizmasında etkili olduğu ve osteoporoz için koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. Magnezyum, demir, çinko, bakır gibi elementlerin osteoporoz için muhtemel koruyucu rol oynadığı bilinir. Aşırı miktarda kahve tüketimi idrar ve bağırsaktan kalsiyumun alımını etkilemektedir.<sup>108</sup>

Sigara içilmesi ile kemik mineral yoğunluğu arasında zıt ilişki mevcuttur. Azalmış vücut ağırlığı, erken menapoza girme ve egzogen östrojenin artmış yıkımının içinde

olduğu birçok faktörün buna katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Bir meta analizde, her ne kadar 50 yaşında sigara içenler ve içmeyenler arasında belirgin fark bulunmasa da daha sonra her 10 yıllık yaş artışında sigara içenlerde KMY'da % 2 daha fazla azalma görülmüş ve 80 yaşında her ikisi arasında fark % 6 olarak bulunmuştur. Adölesanlarda da sigara ile düşük kemik yoğunluğu arasında ilişki bulunmaktadır. Sigara ve kırık riskini değerlendiren çalışmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre kalça kırık riski artış göstermektedir.<sup>105,109</sup>

Fazla miktarlarda alkol tüketiminin de kemiğe zararlı olabileceği belirtilmektedir. Bu etki alkolün protein, kalsiyum metabolizması, gonodal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri ile ve osteoblastlar üzerine toksik etkisi ve mobilite azalması sonucu olabilir. Alkol ile beslenme alışkanlığı da bozulmaktadır. Kemik formasyonun azalmasına bağlı olarak trabeküler volüm azalır ve mineralizasyon bozulmaktadır. Kronik alkol kullanımında serum 25(OH) ve 1.25(OH)<sub>2</sub>D vitamin seviyesi düşerken, serum kortizol seviyesi ve PTH düzeyi artmaktadır. Alkol tüketimi artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>110</sup>

#### **2.2.3.2.3. Hormonal Durum**

Normal iskelet büyüme ve gelişmesinin tamamlanması ve kemik mineral birikimi, birçok hormonun yeterli miktarda etkileşimini gerektirmektedir. Anormal pubertal gelişme ile birlikte osteopeni varlığı pubertal hormon değişikliklerinin kemik mineral kazanımı üzerindeki kritik rolünü göstermektedir. Hipogonodotropik hipogonadizmi olan erişkinlerde puberte sırasında yetersiz mineral birikimi nedeniyle sıklıkla düşük kemik mineral yoğunluğu bulunmaktadır. Testosteronun kemikler üzerindeki etkisini androjen reseptörleri düzenlemektedir. Fakat testosteronun etkisi osteoblastlardaki spesifik aromataz etkisiyle östrojene dönüştükten sonra ortaya çıkmaktadır. Böylece kemik maturasyonu üzerinde etkisi olan en önemli hormon östrojendir. Amenoreik genç kızların normal menstruasyon gören kızlarla karşılaştırılmasında daha düşük lomber kemik yoğunluğuna sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanında aromataz veya östrojen reseptör eksikliği olan erkek hastalarda ileri derecede osteoporoz ve iskelet immatüritesi görülmektedir. İdiyopatik gecikmiş puberte de azalmış maksimum kemik kütlesi görülmektedir.<sup>102</sup> Birçok çalışmada geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonucu gelişen iyatrojenik

menapoz, artmış doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmiştir.<sup>111</sup>

#### **2.2.3.2.4. İlaçlar**

Kortikosteroid ilaçlar başta olmak üzere, antikonvülsif ve antikoagulan ilaçlar, kemoterapötik ajanlar (metotreksat, siklosporin A), antitüberküloz ajanlar, kolestramin, uzun süre heparin kullanımı, alüminyum içeren antiasitler de kemik kaybına neden olabilmektedir.<sup>112,113</sup>

Glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen kemik kaybı, yıkımın yapımdan daha fazla olmasından dolayı oluşmaktadır. Glukokortikoidlerle tedavi edilmiş hastalarda kemik kaybı 1-2 yıl içinde yaklaşık olarak % 3'den % 20'ye kadar değişebilmektedir. Glukokortikoid tedavisi, baskın olarak trabeküler kemikleri içeren bölgeler olan kaburgalarda ve vertebralarda artmış kırık riski ile birliktedir ve hastaların üçte birinde kalça kırığı riskini üçe katlamaktadır.<sup>93,114</sup>

Difenilhidantoin, fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülsif ilaçlar, hepatik enzimleri aktive ederek D vitamini metabolizmasını hızlandırırlar. Ayrıca 17  $\beta$ -östradiol katabolizmasını arttırarak kalsitriole bağırsaklarda direnç gelişmesine neden olurlar<sup>115</sup>.

Heparinin iskelet sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı görüşlere göre PTH üzerinden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır ya da kollejenaz sentezini uyararak veya osteoblastik aktiviteyi baskılayarak, parathormon - vitamin D aksını etkileyerek kemik kaybına neden olmaktadır. Warfarin, K vitamini sentezini antagonize ederek  $\gamma$ -karboksilasyonu bozduğu için osteokalsin sentezini azaltmaktadır. K vitamini tedavisi osteokalsin sentez defektini düzeltmektedir.<sup>115</sup>

#### **2.2.4. Osteoporozun Patogenezi**

Osteoporoz, kemik kütlelerinin ve kuvvetinin azalması, bunun sonucunda kırığa artmış yatkınlık olarak tanımlanmaktadır. Kemik kütlesi ya da kemik mineral yoğunluğu kolaylıkla ölçülebilir ve tanıda kriter olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında mikromimaride bozulma, ki bu kolaylıkla ölçülemez, muhtemelen kırığa yatkınlıkta majör rol oynamaktadır. Kırık riski aynı zamanda kemik uzunluğu ve femur boynu açısı gibi makromimari özelliklerden de etkilenmektedir.



Düşük kemik kütlesi için her birinin genetik ve çevresel sebepleri olan üç majör patogenetik neden mevcuttur:

**Maksimum kemik kütlesine ulaşmada başarısızlık:** Bu, geniş oranda genetik olarak belirlenmiştir fakat iskelet büyümesi sırasında kalsiyum alımı ve fiziksel aktiviteden etkilenmektedir.

**Artmış kemik yıkımı:** Bu, osteoporotik hastalardaki en sık nedendir. Östrojen eksikliği kadınlarda majör faktördür. Özellikle menopozdan sonra kalsiyum ve vitamin D eksikliği ve azalmış kalsiyum absorpsiyonu PTH hormonu salınımına yol açar ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunur.

**Yetersiz kemik yapımı:** İskelet elemanlarının tamamının kaybı ile yetersiz kemik yapımı görülebilir.

#### 2.2.4.1. Kemik Yıkımının Düzenlenmesi

Kemik yıkımı, osteoblastik ve osteoklastik kökenli hücre grupları arasındaki kompleks etkileşim tarafından kontrol edilmektedir. Osteoklastlar, monosit-makrofaj hücre grubunun hematopoietik prekürsörlerinden osteoblastik hücrelerle etkileşimin sonucunda farklılaşırlar.<sup>116,117</sup> Bu prekürsör hücreler muhtemelen kemik iliğinin stromal hücre popülasyonunun en sık hücre grubudur. Kemik iliğinde NFkB ligandının reseptör aktivatörü üretilir (RANKL). Bu ligand proosteoklastların RANK reseptörüne bağlanır ve osteoklastogenezisi başlatır. Bu etkileşim sadece osteoklastların formasyonunu artırmakla kalmaz, ayrıca onların rezorbe edici aktivitesini artırır, hücre ömrünü uzatır. RANKL ve RANK arasındaki etkileşim, tuzak reseptörü osteoprotegerin (OPG)'in karşıtıdır. OPG, RANK'a bağlanabilir ve osteoklast aktivasyonunu önler.<sup>118</sup>

Osteoblastik hücreler ayrıca makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) salgılar ve c-fms reseptör yoluyla osteoklastların prekürsörlerinin replikasyonunu aktive eder. M-CSF ayrıca RANK'ın üretimini osteoklast prekürsörlerinde artırır. Her ne kadar bu kombinasyon osteoklastogenezis için gerekli ve yeterli olsa da, osteoklastların formasyonu tümör nekroze edici faktör (TNF-alfa), transforme edici büyüme faktörü (TGFB) ve PGE<sub>2</sub> ile daha da artırılabilir.<sup>119</sup>

Kemik yıkımını stimüle eden sistemik hormonlar genellikle osteoklast hücre grubuna direk etki yapmazlar fakat stromal ve osteoblastik hücre grubu onları destekler. PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D ve tiroid hormonlarının RANKL üretimini artırdığı

gösterilmiştir. Düşük kalsiyum alımı ve azalmış emilimi PTH sekresyonunu artırarak kırık riskini artırabilir.<sup>116</sup>

Osteoporoz patogeneğinde sitokin stimülasyonun rolü tartışmalıdır. Bazı klinik kanıtlar IL-1, IL-6 ve diğer sitokinlerin osteoporotik hastalarda kemik yıkımını düzenlediğini desteklemektedir.<sup>116</sup>

Kemik yıkımının inhibitörleri osteoblastik ya da osteoklastik hücre grupları yoluyla etki edebilir. En önemli sistemik inhibitör östrojen için birçok mekanizma tanımlanmıştır, fakat bunların hangisinin *in vivo* ortamda en uygun olduğu açık değildir. Östrojenin *in vivo* ortamda muhtemelen formasyonu azaltarak osteoklast sayısını azalttığı gösterilmiştir. Östrojen IL-1, IL-6 veya TNF-alfa gibi sitokinleri değiştirme yoluyla da etki ediyor olabilir. Östrojenin osteoblastlar üzerine direkt etkiyle OPG üretimini artırıcı ve osteoklastlar üzerine de TGF-B üzerinden osteoklast apoptozisini artırıcı etkilerinin olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır.<sup>120</sup>

Kemik yıkımının diğer inhibitörü, kalsitonin, osteoklast aktivitesini inhibe ederek etki göstermektedir. Bu etki geçici görünmektedir ve kalsitonin reseptörlerinin hızlı *down regülasyonu* ile birliktedir. Lokal inhibitör faktörler arasında IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin osteoblastlar yoluyla etki ettiği belirtilmektedir. IL-2 ve IL-18 ise T hücreleri veya GM-CSF yoluyla etkili olmaktadır. GM-CSF, hematopoietik hücre grubunu osteoklastik yoldan ayırarak kemik yıkımını önleyebilir. Kalsiyumun kendisi lokal düzenleyicidir. Osteoklastlara komşu yüksek kalsiyum konsantrasyonu bu hücrenin fonksiyonu inhibe eder ve bu hücrelerde apoptozisi artırabilir.<sup>121</sup>

#### **2.2.4.2. Kemik Yapımının Düzenlenmesi**

Kemik yapımını düzenleyen çok sayıda lokal ve sistemik faktörler arasında insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), osteoporoz patogeneğinde rol oynamaktadır. Dolaşımdaki IGF-1 yaşla azalır ve serumdaki düşük IGF-1 ile osteoporoz arasında ilişki mevcuttur. Lokal IGF-1, IGF-2 ve IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) de osteoporoz patogeneğinde rol oynamaktadır. IGFBP-4 osteoblast replikasyonu ve farklılaşmasında inhibitör, IGFBP-3 ise stimülatör olarak tanımlanmıştır.<sup>116</sup>

Seks hormonları eksikliği azalmış kemik yapımında rol oynamaktadır. Östrojen ve testosteron kemik yapımını artırırken kemik yıkımı üzerindeki sekonder etkileriyle kemik yıkımının toplam hızını indirek olarak azaltır.

Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri ve aktivin, inhibin ve amilin gibi peptitlerin osteoblastik hücre kültürlerinde replikasyon ve farklılaşmayı stimüle ettikleri gösterilmiştir fakat *in vivo* ortamda osteoporotik hastalarda bunu destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.<sup>116</sup>

İnsanlarda ve kobaylarda yapılan genetik çalışmalar kemik yapımında kilit rol oynayan ek faktörlerin olduğunu göstermiştir. Bunlar osteoblast farklılaşması ve kemik yapımı için kilit rol oynayan iki transkripsiyon faktörüdür. Cbfa-1/Runx-2 hematopoietik transkripsiyon faktörleri ailesine aittir, fakat osteoblast farklılaşması için gereklidir.<sup>122</sup> İkincisi osterix adı verilen Runx-2'yi aşağı yönde etkileyen faktördür. Bu faktörlerin etkisizleştirilmesi kartilaj kemiğin yapımında azalmış mineralizasyon ile sonuçlanmaktadır. Runx-2'nin üretimi büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlenir ve osteoporozun patogenezinde rol alırlar.<sup>116</sup>

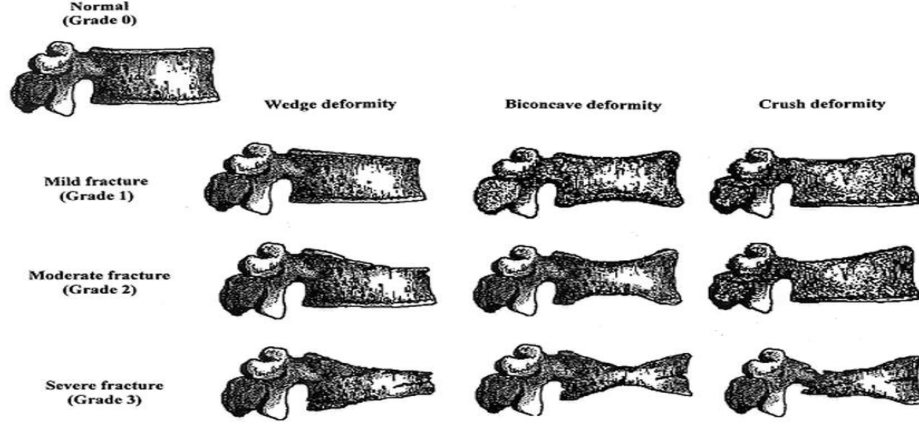
## **2.2.5 Osteoporozda Tanı Yöntemleri**

Osteoporotik hastaya yaklaşım, risk faktörlerinin sorgulanması ile başlanmalıdır. Risk faktörleri değerlendirildikten sonra rutin laboratuvar tetkikleri, torakal ve lomber konvansiyonel grafiler, kemik yoğunluğu ölçümü ve biyokimyasal belirleyicilere bakılmalıdır.

### **2.2.5.1. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri**

#### **2.2.5.1.1. Düz Radyografiler**

Konvansiyel grafiler kemik kitlesi miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Kemik kütleindeki yaygın ve lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20-40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Bu yöntem özellikle vertebral kırıkların saptanmasında önem kazanmaktadır. Genant ve arkadaşların geliştirdikleri yöntemde T4 ile L4 arasındaki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebra cisiminde değişiklik yoksa normal yada Grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20-25 azalma varsa Grade 1, % 26-40 oranında azalma varsa Grade 2, ve % 40'tan fazla azalma varsa Grade 3 olarak değerlendirilmiştir.<sup>123</sup>



Şekil 2. Genant yöntemi ile vertebra deformitelerinin değerlendirilmesi

### 2.2.5.1.2. Absorbsiyometri Yöntemleri

İlk geliştirilen kantitatif kemik mineral analizi tekniklerinden biridir. Kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel alır. 4 tipi vardır:

- i. Single foton absorbsiyometri (SPA)
- ii. Dual foton absorbsiyometri (DPA)
- iii. Single enerji X ray absorbsiyometri (SXA)

iv. Dual enerji X ray absorbsiyometri (DEXA): Kalça, omurga, ön kol ve tüm vücut taraması yapılabilir. İnvaziv olmaması, kısa sürede tamamlanması, duyarlılığının yüksek olması avantajları iken, vertebralardaki dejeneratif değişiklikleri, aort kalsifikasyonunu da ölçüme dahil etmesi dezavantajıdır. Bu dezavantajı elimine etmek için lateral vertebra ölçümü yapılabilmektedir. Tanımlamada kullanılan T skoru kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslanmasıyla ortaya çıkan standart sapma, Z skoru ise hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanması ile ortaya çıkan standart sapmadır.<sup>137</sup> Ölçülen değerler gram olarak BMC (*Bone Mineral Content*) yada  $\text{gr/cm}^2$  olarak BMD (*Bone Mineral Density*) olarak verilmektedir.

### 2.2.5.1.3. Osteoporoz Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Sintigrafide vertebral fraktürler normal grafilerde görünmeden iki hafta önce saptanabilmektedir.<sup>124</sup> Sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük bir tanı yöntemi olması sebebi ile osteoporozun tanısında rutinde kullanılan bir metod değildir.

Kantitatif kompüterize tomografi (QCT) ile trabeküler, kortikal kemik ölçümü santral veya periferik olarak yapılabilmektedir.

Kantitatif Ultrason (QUS) osteoporoz ve fraktür riskinin değerlendirilmesinde radyasyon kullanan dansitometri tekniklerine ucuz, hızlı, taşınabilir bir alternatif olarak ilgi çekmektedir.<sup>125</sup>

Manyetik Rezonans Görüntüleme, özellikle şüpheli osteoporotik fraktürlerin tespitinde oldukça yararlı bir yöntemdir. Ayrıca non-destrüktif ve non-invaziv bir tekniktir.<sup>115</sup>

Ayrıca kemik biyopsisi metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında önemlidir.

### 2.2.5.2. Laboratuvar Yöntemleri

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri, kemik kaybının değerlendirilmesi, kırık riskinin tahmini, tedavi etkinliğinin saptanması amaçları ile kullanılmaktadır. Kemik döngüsünün değerlendirilmesinde non-invaziv olmaları, pahalı olmamaları, pek çok kere tekrar edilebilmeleri ve kemik hücre aktivitesini gösterebilmeleri gibi avantajları mevcuttur. Ancak bu belirleyicilerin spesifite ve sensitiviteilerinin eşit olmaması, bazılarının henüz yeterince araştırılmamış olmaları da dezavantajlarıdır.<sup>115</sup> Tablo 5’de kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri özetlenmiştir.

**Tablo 5 : OP'da kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri**

<b>Kemik formasyon belirteçleri</b>	<b>Kemik rezorbsiyon belirteçleri</b>
Serum: - Osteokalsin (OC) - Total alkalen fosfataz (ALP) - Kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP) - Prokollojen tip 1 C-terminal telopeptid (PICP) - Prokollojen tip 1 N-terminal telopeptid (PINP)	Üriner: - Hidroksiprolin - Total pyridinolin (Pyr) - Total deoksiyridinolin (DPD) - Serbest yridinolin (F-Pyr) - Serbest deoksiyridinolin (F-DPD) - Tip 1 kollojenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidi (NTX) - Tip 1 kollojenin karboksi terminal çapraz bağlı telopeptidi (CTX) Serum: - Tip kollojenin çapraz bağlı telopeptidi (ICTP) - Tartrat rezistans asit fosfataz (TRAP) - Kemik sialoproteini

### **2.2.5.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri**

#### **2.2.5.2.1.1. Osteokalsin**

Osteokalsin (OC), 5800 kDa molekül ağırlığında nonkollajen küçük bir protein olup osteoblast ve odontoblastların bir ürünüdür. Kemik GIa proteini (BGP) olarak adlandırılır. Kemikte kollajen olmayan proteinin çoğunluğunu oluşturur. OC'nin çoğu, hidroksiapatite bağlanarak kemik matriksinin içine girer. Küçük bir fragman ise, dolaşıma salınır. Gençlerde % 90'ı, erişkinde ise % 70'i matrikse bağlıdır. Osteokalsin üç gamma- karboksiglutamik asit kalıntısı taşımaktadır. Bu kalıntılarınin gamma-karboksilasyonu için K vitamini gereklidir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artar. Ayrıca puberte, primer hiperparatroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi ve metastatik kemik hastalıklarında serum OC düzeyi artar.<sup>115</sup>

#### **2.2.5.2.1.2. Total ve Kemige Spesifik Alkalen Fosfataz**

Alkalen fosfataz (ALP), kemiklerde osteoblastlarda, barsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzimdir. Karaciğer fonksiyonları normal olan erişkinlerde total serum alkalen fosfatazın yarısı karaciğer, diğer yarısı ise kemik kaynaklıdır. Osteoblastlardan kaynaklanan enzim kısmı yani kemik alkalen fosfatazı osteoporoz tanısı için gereklidir. Serum alkalen fosfataz aktivite tayini kemik yapımının tayininde en sık kullanılan belirleyicidir. Kemik dışı hastalıklarda da total alkalen fosfataz serumda yükselebilir. Bu sebeple serum alkalen fosfatazının, osteoporozdaki gibi hafif miktarlardaki artışlarda spesifitesi düşüktür. Ayrıca orta derecede bir serum alkalen fosfataz arışı kemik mineralizasyon defektini gösterebileceği gibi bu enzimin hepatik kısmının artışı ile ilgili de olabilmektedir.<sup>126</sup>

#### **2.2.5.2.1.3. Prokollajen Peptitler**

Kollajen tip I kemikteki majör yapısal proteindir ve organik materyalin % 90'ını oluşturmaktadır. Kollajenin sentezi sırasında N (amino) ve C (karboksi) terminallerinden peptitler dolaşıma salınmaktadır. Bu peptidler dolaşımda dolanarak kemik yapım belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler. Kemik yapım hızı ile serum PICP ve PINP seviyeleri arasında anlamlı bir

paralellik bulunmasına karşın bu komponentlerin serum konsantrasyonlarına kemik dışı dokularında katkısı mevcuttur.<sup>127</sup>

#### **2.2.5.2.2. Kemik Yıkım Belirteçleri**

##### **2.2.5.2.2.1. Asit Fosfataz**

Asit fosfotaz prostat, eritrosit, trombosit ve kemik gibi birçok dokuda üretilen bir enzimdir. Tartrata dirençli asit fosfataz yalnızca osteoklastlardan salgılanır ve dolaşımda bulunur. Kemik yıkımının arttığı durumlarda artar. Ancak stabilitesinin az olması ve ölçüm aralığının dar olması nedeniyle ölçümü zordur.<sup>127</sup>

##### **2.2.5.2.2.2. Tip 1 Kollajen Telopektid**

Tip I kollajenin osteoklastlarca yıkılması neticesinde dolaşıma N-telopektid (NTX) ve C-telopektid (CTX) salınır. NTX osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Telopektidlerin üriner salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda da telopektidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir.<sup>126</sup> Yapılan çalışmalarda, bifosfonat kullanan hastalarda idrar NTx düzeyi ölçümünün kemik yıkımı için deoksipridinolden daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.<sup>128</sup>

##### **2.2.5.2.2.3. İdrar Hidroksiprolin (Hyp) Düzeyleri**

Hidroksiprolin (Hyp), vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasit olup, olgun kollajen molekülündeki aminoasit içeriğinin % 12-14'ünü oluşturmaktadır. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin post-translasyonel hidroksilasyon ile hidroksiprolin dönüşür. Kemik yıkımı sırasında Hyp'nin sadece % 10'u idrara geçer. Böylelikle idrar hidroksiprolini toplam kollajen yıkımının sadece % 10'unu yansıtmaktadır.<sup>128</sup>

##### **2.2.5.2.2.4. İdrar Piridinolini ve Deoksipridinolini**

Pridinolin (PYD) ve deoksipridinolin (DPD) lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matris dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu

sağlamaktır. Fibriler kollajenin ekstrasellüler maturasyonu sonrasında sentezlenmekte ve olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadırlar. PYD kırıkta, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. Deoksipiridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir.<sup>128</sup> Geceleri pik yaparken, gündüz en az seviyeye düşerler. İdrar ile atılım, sabah 8.00–11.00 arası % 30 azaldığından örnekleme zamanı önem arz eder.<sup>115</sup>

### 2.2.6. Osteoporozun Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde amaçlar; kemik kaybını önlemek, kemik kütlesini artırmak ve kırık oluşmasını önlemektir.<sup>114</sup>

#### 2.2.6.1. Kalsiyum ve Vitamin D

Kalsiyum tedavisi; böbrek taşı öyküsü ve IH dışında genellikle güvenilirdir. Diğer tedavilere göre daha ucuzdur ve oral alımı kolaydır. Ulusal bilimler akademisi 50 yaşından sonra erkek ve kadında 1200 mg/gün kalsiyum alımını önermektedir.<sup>114,129</sup>

**Tablo 6. Ulusal Bilimler Akademisi tarafından önerilen günlük optimal kalsiyum gereksinimi**

Yaş grubu	Optimal günlük kalsiyum alımı (mg)
<b>Bebekler</b>	
Doğum-6 ay	400
6 ay-1 yaş	600
<b>Çocuklar</b>	
1-8 yaş	500-800
<b>Adolesanlar</b>	1300
<b>Erkekler ve kadınlar</b>	
19-50 yaş	1000
50 yaşından büyük	1200

Chapuy ve ark., günlük 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg kalsiyum alımının kemik yapımını arttırdığını ve yaşlılarda kalça kırığı riskini azalttığını bulmuşlardır. Vitamin D analogu olan kalsitriol ve al fakalsidiol vertebra kırıklarını önleyen, özellikle kortikosteroid ve kronik inflamatuvar hastalık osteoporozu gibi sekonder osteoporoz formlarında tedavi edici etkisi gözlenen preparatlardır. 0.5-0.8 g/gün kalstriol kullanımı



ile total vücut ile vertebra KMY'sinde yükselme, vertebra kırık insidansında azalma gözlenmiştir.<sup>129</sup>

#### **2.2.6.2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)**

*Women's Health's Initiative* (WHI) çalışması HRT'nin postmenapozal kadınlarda osteoporoza bağlı kalça ve diğer fraktür riskini azalttığını, ancak meme kanseri, over kanseri, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu, koroner arter hastalığı, Alzheimer hastalığı, demans görülme oranlarının arttığını göstermiştir. Bu sebeplerden dolayı OP için ilk seçenek olarak önerilmemektedir.<sup>129</sup>

#### **2.2.6.3. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri**

Östrojenin yan etkileri olmadan yararlı etkilerinden faydalanmak üzere geliştirilmişlerdir. Raloksifen kullanımı kemik kütlelerinde orta derecede artış ve vertebral kırık riskinde % 40-50 azalma sağlar. Meme kanseri riskini azaltırken, derin ven trombozu riskini östrojene benzer derecede artırır.<sup>129</sup>

#### **2.2.6.4. Kalsitonin**

Kemik yoğunluğunda artma ve vertebra kırıklarında azalma sağlar. Bu ilacın yararlı ve güçlü etkilerinden birisi de omurgada akut kompresyon kırığı sonrası, muhtemelen B-endorfin salınımını uyarması yolu ile ağrıyı azaltmasıdır.<sup>129</sup>

#### **2.2.6.5. Bisfosfonatlar**

Kemik matriksinde bol miktarda bulunan ve kemik metabolizmasının doğal düzenleyicileri olan pirofosfat analoglarıdır. Bu bileşiklerin kemik rezorpsiyonunu inhibe etme temeline dayanan etki mekanizması halen tam olarak anlaşılmamıştır; ancak osteoklastik öncü maddelerin diferansiyasyonunu inhibe ettikleri, osteoklastların apoptozisini indükledikleri ve osteoblastlardan osteoklastik inhibisyon faktörünün salınımını uyardıkları öne sürülmektedir.<sup>129</sup>

**Tablo 7. Bisfosfonatların in vivo metafiziel kemik yıkımını inhibe etmekte göreceli etkinlikleri**<sup>114</sup>

Kimyasal modifikasyonlar		Antirezorptif etki
Birinci jenerasyon: kısa alkil veya haloit yan zincirli	Etidronat	1
	Klodronat	10
İkinci jenerasyon:NH <sub>2</sub> -terminal grup	Tiludronat	10
	Pamidronat	100
	Alendronat	100-1000
Üçüncü jenerasyon:siklik yan zincir	Risedronat	1000-10,000
	İbandronat	1000-10,000
	Zolendronat	10,000+

Alendronat, nitrojen içeren bir bisfosfonattır. 5, 10 mg/günlük ve 35, 70 mg/haftalık dozları bulunmaktadır. Haftalık dozun günlük doza eşdeğer KMY ve biyokimyasal belirleyicilerde değişiklik yaptığı gösterilmiştir. Ancak haftalık dozu günlük dozla karşılaştıran kırık verisi bulunmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi alendronatın osteoporozlu postmenapozal kadınlarda kalça kırıklarını %55 oranında azalttığını göstermiştir.<sup>130</sup>

Risedronat; 5 mg günlük ve 35 mg haftalık dozları bulunmaktadır. Yeni vertebra ve kalça fraktür riskini % 30-50 oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>130</sup>

İbandronat; osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde önerilen günlük dozu günde 2,5 mg veya ayda bir 150 mg şeklindedir. VİBE (Evaluation of ibandronate effiacy) çalışmasında aylık ibandronat ve haftalık bisfosfonat tedavisi almakta olanlarda 12. aydaki kalça kırık veya non-vertebral kırık riskinin benzer olduğu gösterilmiştir.<sup>130</sup>

Zolendronat; vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliği gösterilmiştir. Osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış tek ajandır. Yılda bir kez 5 mg dozda intravenöz olarak 15 dakika içinde uygulanır.<sup>130</sup>

#### **2.2.6.6. Stronsiyum Ranelat**

Hem kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği, hemde kemik formasyonunu stimüle ettiği konusunda bazı kanıtlar mevcuttur. SOTİ ve TROPOS çalışmalarının havuz

analizinde stronsiyum ranelet kullanımı ile 3 yıl içinde vertebra kırık riskinin % 32, nonvertebral kırık riskinin ise % 31 oranında azaldığı gösterilmiştir.<sup>131</sup>

### 2.2.6.7 Paratiroid Hormon (PTH)

Polipeptid yapıda bir hormondur. Osteoporoz için onay almış tek anabolik ajan olup kemik kütleinde (özellikle vertebrada) antirezorptif ajanlardan daha fazla artışa neden olur. Neer ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 19 ay içinde, teriparatid lomber BMD'yi % 9,7 arttırmıştır, vertebral ve nonvertebral kırıklar sırasıyla % 65 ve % 54 olarak azalmıştır. Teriparatid tedavi süresi 24 ayı geçmemelidir. Parathormon tedavisinin kullanılmaması gereken durumlar olarak kan kalsiyumunun yüksek olması, primer osteoporoz dışında bir metabolik kemik hastalığı olması (hiperparatiroidizm, Paget hastalığı), açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği, primer veya metastatik kemik kanserinin olması ve radyoterapi tedavisidir.<sup>132,133</sup>

Bunların dışında anabolik steroidler, Growth Faktörler gibi deneysel, Sodyum Florid, Tibolon gibi FDA tarafından onaylanmamış tedavi seçenekleri de bulunmaktadır.<sup>129</sup>

### 2.3. İdiyopatik Hiperkalsüri ve Osteoporoz

Gözleme dayalı yapılan ve epidemiyolojik çalışmalar, taş oluşturan İH hastalarında aynı yaş ve cinsiyette nonhiperkalsürik üriner sistem taşı olan kişilerle karşılaştırıldığında kemik mineral yoğunluğu skorlarında belirgin derecede azalmanın olduğunu göstermektedir.<sup>134</sup>

İH hastalarında kemik *remodelling* dinamiklerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu, muhtemelen değerlendirme öncesi kontrollü diyet gerekmesi kemik biyopsisi gibi bazı yöntemlerin invaziv doğası ve relatif olarak hafif ve asemptomatik kemik hastalığı nedeniyle hastaların isteksizliğinden kaynaklanmaktadır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini kullanan sadece iki çalışma mevcuttur. Jaeger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada açlıkta ve 24 saatlik idrarda üriner hidroksiprolin, pridinolin ve deoksipridinolin düzeyleri, 29 hiperkalsürik ve 30 hiperkalsürik olmayan taş hastalarında ölçülmüştür. Bu iki grup arasında, bu belirteçlerin ortalama değerlerinde belirgin farklılık bulunmamıştır.<sup>135</sup> Bunun yanında tibial diafizde KMY ile 24 saatlik idararda pridinolin/kreatinin oranı arasında ve iskelet

skorları ile açlık hidroksipridinolin arasında negatif korelasyon mevcuttu. Her ne kadar bu bulgu artmış kemik yıkımının azalmış kemik kütlesinin nedeni olduğunu işaret etse de hastalarda 24 saatlik idrar toplama boyunca serbest diyet üriner hidroksipridinolin üzerinde etkisi olmuş olabilir. 24 saatlik idrar pridinolin atılımı da iskelet skoru ile ters orantılı iken iskelet için daha spesifik olan deoksipridinolin düzeyi belirgin korelasyon göstermemekteydi. Daha yakın zamanlı çalışmada Asplin ve arkadaşları serumda kemik spesifik alkalen fosfataz, tip I kollajenin c-terminal ve n-terminal telopeptitleri ve idrarda total pridinolin ve deoksipridinolini ölçtüler.<sup>136</sup> Bu çalışmada taş oluşturan ve oluşturmayan hastalar arasında bu belirteçlerin hiçbirinde farklılık bulunamadı. Bunun yanında belirteçlerin hiçbiri femur boynu ve vertebrada KMY Z skoru ile korele değildi. Hiperkalsiürik ve non hiperkalsiürik hastalar arasında karşılaştırmalı değerlendirme yapılmadı. Böylece İH hastalarında biyokimyasal belirteçler kullanarak kemik defektinin doğası ortaya çıkarılamamıştır.

Statik ve dinamik kemik histomorfometrileri kullanan çalışmalarda karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Bordier ve arkadaşları tarafından İH ve üriner sistem taş hastalığı olan 47 kişiye kemik biyopsisi yapıldı. Tüm grupta biyopsi sonuçları normaldi. Fakat hastalar renal hiperkalsiüri ve absorbtif hiperkalsiüri olarak iki gruba ayrıldığında kemik döngüsünde iki karakteristik patern ortaya çıkmaktadır. Yüksek PTH ile birlikte olan hastalarda osteoklastik ve osteoblastik aktivite artışı ile birlikte yüksek kemik döngüsü görülmektedir. Diğer yandan renal fosfat sızıntısı ve intestinal hiperabsorbsiyon olan hastalarda kemik yapımında defekt görüldü. Osteoblastik aktivite, osteoid parametrelerde olduğu gibi azalmıştı.<sup>137</sup>

Daha küçük hasta grupları ile yapılan iki ek çalışmada kemik histomorfometrisine ek olarak KMY kullanıldı. Tahmin edilebileceği gibi her iki grupta İH hastalarında KMY düşüktü. Her ne kadar iki çalışmada da kemik yapımı düşük ise de Heilberg çalışmasında, 6 erkek hastada açlık hiperkalsiürisi ve artmış osteoklastik kemik yıkımı ve yapımı arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir. Da Silva'nın çalışmasında 5 kalsiyum taşı oluşturan hastada defektif mineralizasyon gözlemlendi. Bataille ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışma ise vertebra KMY değerleri Z skoru ortalama -0,5 olan 24 hiperkalsiürik kalsiyum taşı hastasında çalışma yapıldı. Bu hastaların 23'ünde açlık hiperkalsiürisi ve 1 hastada absorbtif hiperkalsiüri mevcuttu. Grup olarak, biyopside trabeküler kemik volümü, osteoid parametrelerinde olduğu gibi

azalmıştı. Dinamik parametreler azalmış kemik yapımın ve mineralizasyon zamanında gecikme olmaksızın azalmış mineralizasyonu göstermekteydi. Bu bulgular, Bataille çalışmasında hastaların çoğunluğunun açlık hiperkalsiürisi olduğu göz önüne alındığında artmış kemik yıkımı bulunması beklendiğinden sürprizdi. Bunun yanında bu hastalarda kemik biyopsisinde normal rezorbsiyon yüzeyleri bulunmasına rağmen idrar hidroksiprolinin artmış olduğu gösterildi. Bu son bulgu kemik yıkımının histomorfometrik göstergeleri ile kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri arasında uyumsuzluğu gösteren iyi bir örnektir.<sup>134</sup>

Devam eden tartışmalardan, hiperkalsiürinin doğasına bağlı olarak değişen iki *remodelling* defektinin olduğu açık olarak ortaya çıkmaktadır. Renal kalsiyum sızıntısı ya da artmış kalsiyum yüklenmesine bağlı olarak gelişen renal hiperkalsiüride *remodelling* defekti tutarlı olarak artmış kemik döngüsünü göstermektedir. Absorbif hiperkalsiüride defektin normal ya da uygunsuz olarak artmış kemik yıkımının yanında azalmış kemik yapımı olduğu gözlenmektedir. Birçok muhtemel mekanizmalar kemik döngüsünde bu iki grup arasındaki farkı açıklamak üzere hazırlanmıştır. Renal hiperkalsiüride kemik döngüsünde artışın serum iyonize kalsiyumunu sürdürebilmek amacıyla artan serum PTH salınımı nedeniyle olduğuna inanılmaktadır.<sup>134</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine Nisan 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında başvuran, tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı öyküsü olan yetişkin hastalar arasında yapıldı.

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına başvuran radyolojik olarak tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı olduğu belirlenen 53 hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya katılmadan önce yazılı izinlerinin olduğu "Onam formları" (Ek 2) okutularak imzalatıldı. Hastalara 24 saatlik idrar toplatıldı ve idrar kalsiyum ölçümü *Roche-Hitachi* (Preanalitik DPP) analizler cihazı ile atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) ve kompleksometrik metotları kullanılarak yapıldı. Hastalara idrar örneğinin toplatılmasında, idrarını toplamaya başlamadan en az 24 saat önce alkollü içeceklerden, vitaminlerden ve hekim tarafından düzenli kullanımı önerilmeyen diğer ilaçlardan kaçınması, idrar toplama günü ve bir gün öncesinde normal aldığından daha fazla sıvı almaması söylendi. 24 saatlik idrar toplanması sırasında sabah ilk idrarını tuvalete yaptıktan sonra gün içerisindeki tüm idrarlarını ve bir sonraki gün sabah ilk idrarını toplaması, bu süre içerisinde kapağı kapalı olarak sürekli buzdolabının alt kısmında muhafaza etmesi ve mümkün olan en kısa zamanda laboratuvara ulaştırması söylendi. Çalışma ve kontrol grubunda kanda kan üre azotu (BUN), kreatinin, albumin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, kalsiyum, inorganik fosfor, osteokalsin, PTH, C-telopeptid, 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub>, total testosteron, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ve tam kan sayımı bakıldı.

Osteokalsin ve C-telopeptid ölçümü: 2 inkübasyon periyodu sonrasında, reaksiyon karışımı mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücrelerinde aspire edildi. Bağlanmamış maddeler uzaklaştırıldıktan sonra sonuçlar 2-noktalı kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edildi.

ALP ölçümü *Roche-Hitachi* analizler cihazı kullanılarak kalorimetrik tahlil metodu kullanılarak yapıldı.

25(OH)vitamin D3 ölçümü HPLC analizi kullanılarak kromatografi metodu kullanılarak yapıldı.

BMD ölçümü DEXA yöntemi ile Hologic marka cihaz (Explorer QDR Hologic Inc., Bedford, MA, ABD) cihazı kullanılarak lomber vertebra, total femur ve proksimal femur bölgelerinden yapıldı. Her gün ölçüm yapılmadan önce cihazın kalibrasyonu yapıldı. L1-L4 vertebra, femur boynu ve total femur kemik mineral dansiteleri gram/cm<sup>2</sup> olarak; lomber vertebra, femur boynu ve total femur T ve Z skorları saptandı.

### 3.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması

Nisan 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında Üroloji Polikliniğine başvuran, tekrarlayan üriner sistem taşı olduğu belirlenen, yatarak ya da ayakta tedavi önerilen 53 hastanın uygun yöntemle alınmış 24 saatlik idrar kalsiyum düzeylerine bakıldı. 24 saatlik idrar atılımı 200 mg/gün'ün altında olanlar, çocuk hastalar ve idrar kalsiyum atılımını artıracak diğer herhangi bir nedeni olanlar, postmenopozal kadınlar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların dosyalarında radyolojik tetkiklerine ve tam kan sayımlarına bakıldı. Anemnezinde hiperkalsüriye neden olabilecek nedenler araştırıldı. Çalışma kriterlerine bu aşamada uyan hastalara ulaşıldı ve hastaların kanları tekrar alınıp sekonder hiperkalsüriye neden olabilecek hastalıkların ekartasyonu için gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmama kriterleri Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8. Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kalsiyum, kemik metabolizması ve monosit fonksiyonunu etkileyebilecek hastalıklar (Hiperparatiroidi, hipertiroidi, hiperkortisizm, granülomatöz hastalık, renal tubuler asidoz, neoplazm)</li><li>2. İlaç öyküsü (östrojen, progesteron, kortikosteroid, antikonvülzan, diüretik, vitamin D ve analogları, prostaglandin analogları, antiasit).</li><li>3. Konjenital üriner sistem anomalisi saptananlar</li><li>4. Kronik böbrek yetmezliği</li><li>5. Postmenopozal hastalar</li><li>6. Çocuk hastalar</li></ol>
--

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 200 mg/gün'ün üzerinde olan ve çalışmaya alınmama kriterlerinden herhangi birini taşımayanlara onam formları okutulup imzalatıldıktan sonra DEXA yöntemi kullanılarak L1-L4, total femur ve femur boynu kemik mineral yoğunlukları ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğunun

değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz tanı kriterleri kullanıldı (Tablo 1). Hastaların kanlarında aynı zamanda kemik yapım markırı olan osteokalsin ve yıkım markırı olan C-telopeptid bakıldı. Osteoporoz markırları ve diğer kan değerlerinin laboratuvarında kullanılan normal değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin normal değerleri**

<b>BİYOKİMYASAL TETKİKLER</b>	<b>REFERANS ARALIKLARI</b>
Serum kalsiyum	8,8-10,2 mg/dl
24 sa İdrar kalsiyumu	100-200 mg/gün
ALP	5-240 U/L
Osteokalsin	Erkek: 0-26,3 ng/ml Kadın: 0-31,2 ng/ml
PTH	15-65 pg/ml
C-telopeptid	0,01-0584 ng/ml
25 (OH) D <sub>3</sub>	30-60 ng/ml

Ng: nanogram, pg: pikogram, U: ünite

### **3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması**

Nisan 2007 - Ekim 2009 tarihleri arasında Üroloji Polikliniğine başvuran, tekrarlayan üriner sistem taşı olduğu belirlenen ancak 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri 200 mg/gün'ün altında bulunan hastalar kontrol grubuna alındı. Çalışma grubunun dışlama kriterleri kontrol grubunda da kullanıldı. Hastalara onam formları okutulup imzalatıldıktan sonra DEXA yöntemi kullanılarak L1-L4, total femur ve femur boynu kemik mineral yoğunlukları ölçüldü. Hastaların kanlarında rutin biyokimya dışında serum PTH, 25 (OH)D<sub>3</sub>, kemik yapım belirtici olan osteokalsin ve yıkım belirtici olan C-telopeptid bakıldı.





**Şekil 3. Çalışmada kullanılan DEXA cihazının görüntüsü**

### **3.3 İstatistiksel Değerlendirme**

Öncelikle tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Gruplararası ve değişkenler arası analizler için ise ortalamalar arası farkların anlamlılıklarının değerlendirilmesi, oranlar arası farkların anlamlılıklarının değerlendirilmesi yapıldı. Vaka ve kontrol gruplarının osteopeni ve osteoporoz riskleri % 95 güvenirlilik aralıklı odds oranları ile hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalamalar ve oranlar arası farklar için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Kritik anlamlılık seviyesi olarak 0,05 alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğinde takip edilen tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı olan 53 hasta alındı. Bu hastalar geliş sırasıyla hiperkalsiüri olan ve olmayanlar olarak çalışma ve kontrol gruplarına ayrıldı. Çalışma grubuna alınan 31 hastanın 29'u erkek (% 93,5) 2'si kadındı (% 6,5). Kontrol grubunda ise 22 hastanın 19'u erkek (% 86,4), 3'ü kadındı (% 13,6). Hastaların yaş ortalamaları çalışma grubunda 47, kontrol grubunda 50 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışma ve kontrol grubunun demografik bilgileri, laboratuvar değerleri ve kemik mineral yoğunluk ölçümlerinin sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Çalışma grubuna alınan 31 hastanın 10'u (% 32,3) normal vertebra T değerlerine sahipken, 20 hasta (% 64,5) osteopenik bulundu, 1 hastada (% 3,2) ise osteoporoz saptandı. Üriner sistem taşı olan fakat hiperkalsiüri saptanmayan kontrol grubunda ise 15 hasta (% 68,2) normal kemik mineral yoğunluğuna sahipti. Kontrol grubunda 6 hastanın (% 27,3) T değerleri osteopenik çıkmışken, 1 hastada (% 4,5) ise osteoporoz saptandı. Osteopeni ve osteoporoz olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde çalışma grubunda 10 hastanın (% 32,3) kemik mineral yoğunluğu normal iken 21 hastada (% 67,7) ise kemik mineral yoğunluğu azalmıştı. Kontrol grubunda ise 15 hastanın (% 68,2) T değerleri normal sınırlarda, 7 hastanın (% 31,8) ise kemik mineral yoğunluğu osteopeni ve osteoporozu gösterecek şekilde azalmıştı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hiperkalsiüri olan çalışma grubunda lomber ölçümlerde osteopeni ve osteoporoz riski, üriner sistem taşı olan fakat hiperkalsiüri saptanmayan kontrol grubuna göre yaklaşık 4,5 kat fazla bulundu ( $p=0,013$ ). Lomber T değerleri açısından her iki grubun karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubunun demografik bilgileri, laboratuvar değerleri ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri**

Değişken	Ortalama±SD		p değeri
	Çalışma (n=31)	Kontrol (n=22)	
Boy	172,13±6,9	170,45±6,6	0,379
Kilo	84,39±10,7	76,64 ±10,7	0,013
BMI	28,5465±3,7	26,4014±3,6	<b>0,041</b>
Serum Ca	9,444±0,39	9,141±0,3	0,004
İdrar Ca	331,19±153,2	103,00±57,7	0,000
ALP	217,29±52,2	209,23±58,2	0,607
OC	25,1290±9,3	22,1895±5,5	0,239
PTH	34,3677±10,1	43,1482±10,5	0,004
C-Telopeptit	0,39126±0,2	0,37482±0,1	0,759
D VIT	24,52±7,5	25,00±10,8	0,857
LOMBMD	0,96510±0,1	1,01173±0,1	0,156
LOMT	-1,096±1,0	-0,709±1,1	<b>0,013</b>
FBoyunBMD	0,86294±0,1	0,86773±0,1	0,891
FBoyunT	-0,419±0,9	-0,573±0,9	0,755
FEMTOBMD	0,91003±0,1	0,94809±0,1	0,273
FemTotalT	-0,761±0,8	-0,591±0,7	0,973

**BMI:** Vücut kitle indeksi, **D VIT:** D vitamini, **LOMBMD:** Lomber BMD, **LOMT:** Lomber T değeri, **FBoyunBMD:** femur boyun BMD, **FBoyunT:** Femur boyun T değeri, **FEMTOBMD:** Femur total BMD, **FEMTOTAT:** Femur total T değeri.

**Tablo 11. Lomber T değerlerine göre grupların karşılaştırılması**

			Lomber T değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
Grup	Çalışma grubu	sayı	10	20	1	31
		% oran	% 32,3	% 64,5	% 3,2	% 100
	Kontrol grubu	sayı	15	6	1	22
		% oran	% 68,2	% 27,3	% 4,5	% 100,0
Toplam		sayı	25	26	2	53
		% oran	% 47,2	% 49,1	% 3,8	% 100,0

Femur boynu T değerlerine göre çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki hastalarda 22'sinin T değerleri normal sınırlardaydı (% 71,0). Çalışma grubunda 9 hastanın (% 29,0) femur boynu T değeri osteopenik bulunmuşken, osteoporoz çıkan hasta yoktu. Kontrol grubunda ise 17 hastanın (% 77,3) sonuçları normal sınırlardaydı. 4 hastada (% 18,2) osteopeni, 1 hastada (% 4,5) ise osteoporoz saptandı. Hastalar T değerlerinin normal olup olmamasına göre sınıflandırıldığında çalışma grubunda 22 hastada (% 71,0) femur boynu T değerleri normal sınırlarda, 9 hastada (% 29,0) ise kemik mineral yoğunluğu azalmıştı. Kontrol grubunda ise 17 hastanın (% 77,3) T değerleri normal sınırlarda, 5 hastanın (% 22,7) ise T değerleri osteopenik ya da osteoporotik olarak bulundu. Femur boynu ölçümlerinde çalışma grubunda osteopeni ve osteoporoz riski, kontrol grubuna göre yaklaşık 1,4 kat artış bulundu. Femur boynu T değerleri açısından her iki grubun karşılaştırılmasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki grubun karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

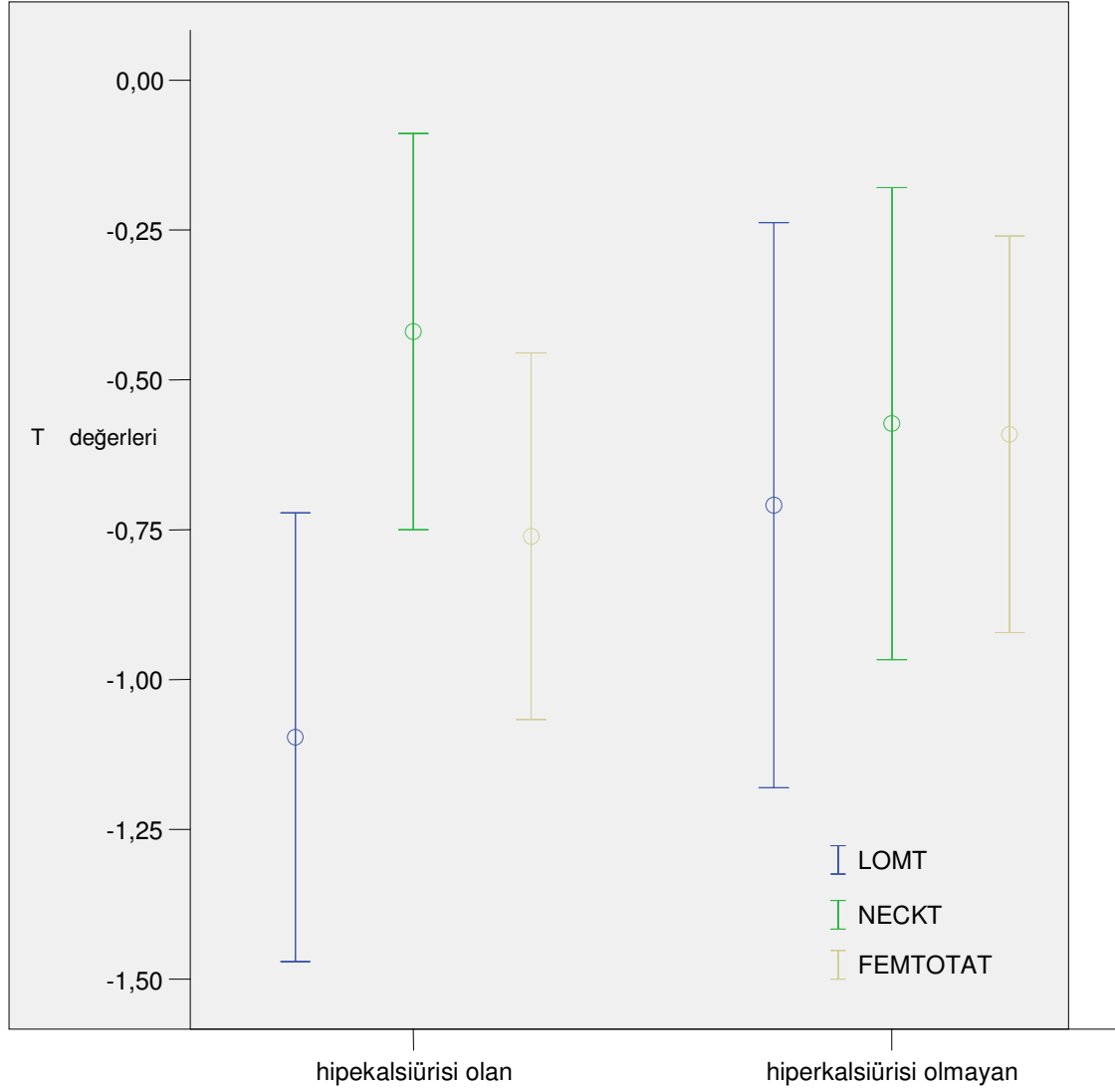
**Tablo 12. Femur boynu T değerlerine göre çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması**

			Femur boynu T değeri			Toplam	
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz		
Grup	Çalışma grubu	sayı	22	9	0	31	
		% oran	% 71,0	% 29,0	% 0	% 100	
	Kontrol grubu	sayı	17	4	1	22	
		% oran	% 77,3	% 18,2	% 4,5	% 100,0	
	Toplam		sayı	39	13	1	53
			% oran	% 73,6	% 24,5	% 1,9	% 100,0

Çalışma ve kontrol grubu total femur T değerleri açısından da karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 21 hastanın (% 67,7) kemik mineral yoğunluğu normal bulunurken, 9 hastada (% 29,0) osteopeni ve 1 hastada (% 3,2) osteoporoz saptandı. Kontrol grubunda ise 15 hastada (% 68,2) total femur T değeri normal sınırlardaydı. 7 hastada (% 31,8) osteopeni saptanmışken, osteoporoz saptanan hasta yoktu. Çalışma grubunda 21 hastada (% 67,7) T değerleri normal bulunmuşken 10 hastada (% 32,3) kemik mineral yoğunluğu azalmıştı. Kontrol grubunda ise 15 hastada (% 68,2) kemik mineral yoğunluğu normal sınırlarda olup, 7 hastada (% 31,8) azalmıştı. Çalışma grubunda osteoporoz ve osteopeni görülme riski kontrol grubuna göre 1,0204 kat artmıştı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total femur T değeri açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

**Tablo 13. Total femur T değeri açısından her iki grubun karşılaştırılması**

			Total femur T değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
Grup	Çalışma grubu	sayı	21	9	1	31
		% oran	% 67,7	% 29,0	% 3,2	% 100,0
	Kontrol grubu	sayı	15	7	0	22
		% oran	% 68,2	% 31,8	% 0	% 100,0
Toplam		sayı	36	16	1	53
		% oran	% 67,9	% 30,2	% 1,9	% 100,0



**Şekil 4. Lomber, femur boyun ve total femur T değerlerinin karşılaştırılması**  
**LOMT:** Lomber T, **NECKT:** Femur boyun T, **FEMTOTAT:** Total femur T

Hiperkalsiürisi olan çalışma grubunda 31 hastanın 18'sinde (% 58,1) serum osteokalsin değeri normal bulunmuşken, 13 hastada (% 41,9) ise serum osteokalsin değeri normal limitlerin üzerindeydi. Kontrol grubunda ise 22 hastanın 17'sinde (77,3) OC değeri normal iken, 5 hastada (22,7) yüksek bulundu.

Serum osteokalsin değeri normal olan 35 hastanın (% 66) 17'inde (% 48,6) lomber T değeri normal bulunmuşken, 17 hastada (% 48,6) osteopeni, 1 hastada (% 2,9)

osteoporoz saptandı. Serum osteokalsin değeri yüksek olan 18 hastanın (% 34) 8' inde (% 44,4) kemik mineral yoğunluğu normaldi. 9 hastada (% 50,0) osteopeni, 1 hastada (% 5,6 ) ise osteoporoz saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14. Lomber vertebra T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması**

			Lomber Vertebra T Değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
OC	Normal	sayı	17	17	1	35
		% oran	% 48,6	% 48,6	% 2,9	% 66
	Yüksek	sayı	8	9	1	18
		% oran	% 44,4	% 50,0	% 5,6	% 34
Toplam		sayı	25	26	2	53
		% oran	% 47,2	% 49,1	% 3,8	% 100

Serum osteokalsin değerleri ile femur boynu T değerleri karşılaştırıldı. Osteokalsin değeri normal olan 35 hastanın 24'ünde (% 68,6) T değeri normal olarak bulundu. 10 hasta (% 28,6) osteopenik, 1 hastada (% 2,9) ise osteoporoz saptandı. Osteokalsini yüksek olan 18 hastanın 15'inde (% 83,3) femur boynu T değerleri normal sınırdayken 3 hastada (% 16,7) osteopeni mevcut iken, osteoporoz saptanan hasta yoktu (Tablo 15).

**Tablo 15. Femur boynu T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması**

			Femur Boynu T Değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
OC	Normal	sayı	24	10	1	35
		% oran	% 68,6	% 28,6	% 2,8	% 66
	Yüksek	sayı	15	3	0	18
		% oran	% 83,3	% 16,7	% 0	% 34
Toplam		sayı	39	13	1	53
		% oran	% 73,6	% 24,5	% 1,9	% 100,0

Serum osteokalsin değerleri ile total femur T değerlerinin karşılaştırılmasında; serum osteokalsin değeri normal olan 35 hastanın 22'sinde (62,9) T değerleri normaldi. 12 hastada (% 34,3) osteopeni, 1 hastada (% 2,8) ise osteoporoz mevcuttu. Serum

osteokalsini yüksek olan grupta 14 hastanın (% 77,8) total femur T değeri normaldi. 4 hastada (% 22,2) osteopeni mevcutken osteoporotik hasta saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16. Total femur T değeri ile osteokalsin değerlerinin karşılaştırılması**

			Total Femur T Değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
OC	Normal	Sayı	22	12	1	35
		%Oran	% 62,9	% 34,3	% 2,8	% 100,0
	Yüksek	Sayı	14	4	0	11
		%Oran	% 77,8	% 22,2	% 0	% 100,0
Toplam		Sayı	36	16	1	53
		%Oran	% 67,9	% 30,2	% 1,9	% 100,0

Hasta ve kontrol grubunda hastaların C-telopeptid değerlerine de bakıldı. Çalışma grubunda 31 hastanın 23' ünün (74,2) C-telopeptid değeri normalken, 8 hastanın (25,8) yüksek saptandı. Kontrol grubundaki 22 hastanın 20' sinde (% 90,9) C-telopeptid değeri normal iken, 2' sinde (% 9,1) yüksek bulundu.

Hiperkalsiürisi olan çalışma grubunda 31 hastada C-telopeptid değerinin ortalaması 0,39 bulunmuşken kontrol grubunda 20 hastada ortama sonuç 0,37 olarak saptandı. Lomber T değeri sonucunda osteopeni saptanan 26 olgunun ortalaması 0,39 bulunurken osteoporozu olan 2 hastada sonuçlar 0,50 olarak saptandı. Lomber T sonucu normal çıkan 25 olguda ise ortalama C-telopeptid sonucu 0,366 idi (Tablo 17).

**Tablo 17. Lomber T değeri sonuçlarına göre C-telopeptid değerleri ortalamaları**

Lomber T değeri	Sayı	Ortalama C-telopeptid değeri
Normal	25	0,36600
Osteopeni	26	0,39258
Osteoporoz	2	0,50900

C-telopeptid değerleri ile vertebra ve femur T değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. C-telopeptid değeri normal olan 43 hastanın 22'sinde (% 41,5) T değeri normal bulunmuşken, 20 hastada (% 37,7) osteopeni, 1 hastada (% 1,9) ise osteoporoz saptandı. C-telopeptid değeri yüksek olan 10 hastanın 3'ünde (5,7) T değeri normal bulunmuşken, 6 hastada (11,3) osteopeni ve 1 hastada (1,9) osteoporoz saptandı. Lomber vertebra T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18' de verilmiştir.



**Tablo 18. Lomber vertebra T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması**

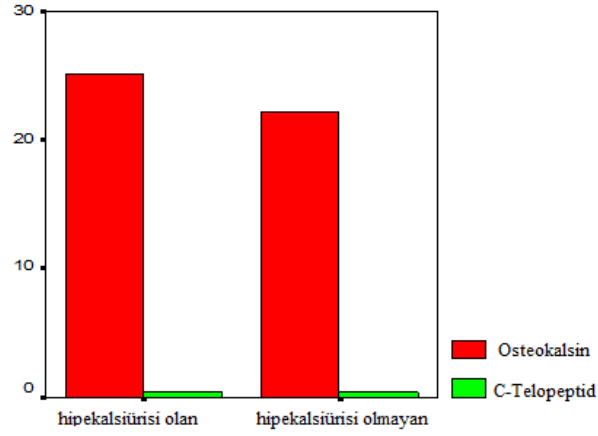
			Lomber Vertebra T değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
C-telopeptid	Normal	Sayı	22	20	1	43
		%Oran	% 41,5	% 37,7	% 1,9	% 81,1
	Yüksek	Sayı	3	6	1	10
		%Oran	% 5,7	% 11,3	% 1,9	% 18,9
Toplam		Sayı	25	26	2	53
		%Oran	% 47,2	% 49	% 3,8	% 100,0

C- Telopeptidi normal olan 43 hastanın 32'sinde (% 60,4) femur boyun T değeri normal bulunmuşken, 10 hastada (% 18,9) osteopeni, 1 hastada (% 1,9) ise osteoporoz bulundu. C-Telopeptidi yüksek olan 10 hastanın 7'sinde (% 13,2) T değeri normal iken, 3 hastada (% 5,7) osteopeni bulundu. Osteoporoz saptanan hasta yoktu. Femur boyun T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19. Femur boyun T değeri ile C-Telopeptid değerlerinin karşılaştırılması**

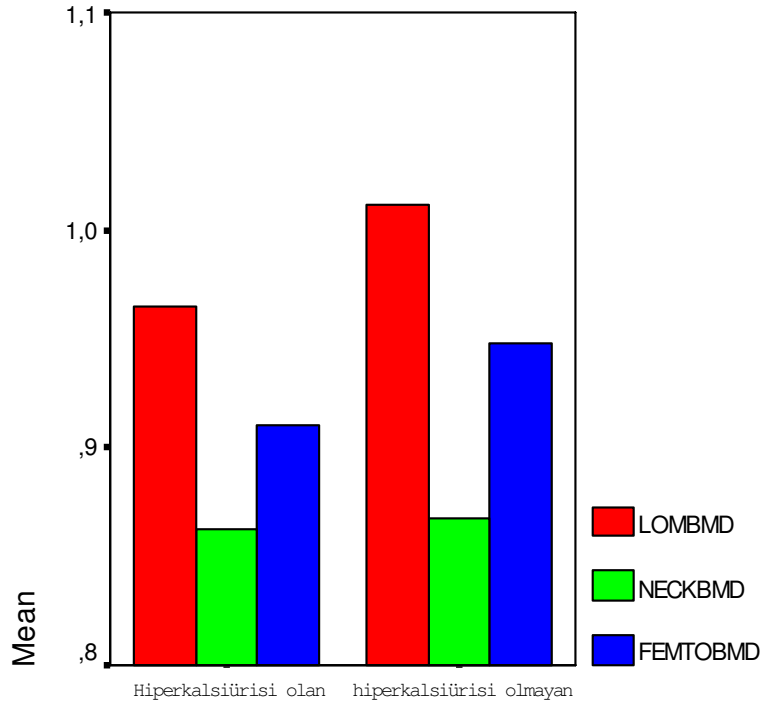
			Femur boyun T değeri			Toplam
			Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
C-telopeptid	Normal	Sayı	32	10	1	43
		%Oran	% 60,4	% 18,9	% 1,9	% 81,1
	Yüksek	Sayı	7	3	0	10
		%Oran	% 13,2	% 5,7	% 0	% 18,9
Toplam		Sayı	39	13	1	53
		%Oran	% 73,6	% 24,5	% 1,9	% 100,0

Gruplar arasında osteokalsin ve C-telopeptid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Lomber vertebra, femur boyun ve femur total T değerleri ile osteokalsin ve C-telopeptid yüksekliği arasında korelasyon yoktu. Şekil 5'de her iki grupta ortalama osteokalsin ve C-telopeptid değerleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



**Şekil 5. Gruplar arasında osteokalsin ve C-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması**

Her iki grupta lomber, femur boynu ve total femur kemik mineral yoğunlukları değerlendirildi. Hiperkalsürisi olan grupta 31 hastada kemik mineral yoğunluğunda % 3,5 azalma saptandı. Kontrol grubunda ise azalma mevcut değildi. Femur boynu kemik mineral yoğunluklarında çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla % 13,8 ve % 13,3 azalma saptandı. Total femur kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesinde çalışma grubunda % 9, kontrol grubunda % 5,2 azalma gözlemlendi. Kemik mineral yoğunluğu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 6. Gruplar arasında vertebra ve femur BMD değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastalara günlük diyetlerinde süt ve kahve tüketimleri, sigara ve alkol kullanımları soruldu. Çalışma grubunda günde 1 porsiyondan az süt tüketen hastalar 22 kişi (% 71,0) iken, 1-2 porsiyon tüketen hastalar ise 9 kişiydi (% 29,0). Kontrol grubunda ise günlük süt tüketimi 1 porsiyondan az olan 12 hastaya (% 54,5) karşılık günde 1-2 porsiyon tüketen hasta sayısı 10 kişiydi (% 45,5). Çalışma grubunda 12 hasta (% 38,7) hiç sigara kullanmadığını, 6 hasta (% 19,4) daha önceden kullanıp bıraktığını, 8 hasta (%25,8) yarım paket/gün, 5 hasta (% 16,1) ise günde 1 paket ya da daha fazla kullandığını belirtti. Kontrol grubunda ise hiç sigara kullanmayan 7 hasta (% 31,8) mevcutken 8 hasta (% 36,4) ise daha önceden kullanıp bırakmıştı. 2 hasta (% 9,1) günde yarım paket kullanmakta, 5 hasta (% 22,7) ise günde 1 paket ya da daha fazla sigara kullanmaktaydı. Her iki grubun kafein kullanımı açısından karşılaştırılmasında, çalışma grubunda kafein kullanmayan 29 hastaya karşılık (% 93,5) kontrol grubunda 19 hasta (% 86,4) bulunuyordu. Çalışma grubunda günde 1-2 fincan kahve içen 2 hasta (% 6,5), kontrol grubunda ise 13 hasta (% 13,6) mevcuttu. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tamamı alkol kullanımlarının olmadığını belirttiler.

Her iki grup arasında belirtilen osteoporoz risk faktörleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

Lomber T değerlerinde osteopeni ve osteoporozu saptanan 28 hastanın BMI' nin ortalaması 27,97 (SD:3,9) iken, osteopeni ve osteoporoz saptanmayan 25 hastanın BMI'nin ortalaması 27,31 (SD:3,71) idi. Femur boyun T değerlerinde osteopeni ve osteoporozu saptanan 14 hastanın BMI'nin ortalaması 27,36 (SD: 5,27) iken, osteopeni ve osteoporoz saptanmayan 39 hastanın BMI'nin ortalaması 27,76 (SD: 3,17) idi. Femur total T ölçümlerinde ise bu değerler sırasıyla 17 hastada 27,72 (SD: 5,01) ve 36 hastada 27,62 (SD: 3,13) olarak bulundu. Lomber ve femur T değerleri ile BMI arasında ilişki saptanmadı. Ancak çalışma grubundaki 31 hastanın BMI ortalaması 28,55 (SD: 3,70) iken, kontrol grubundaki 22 hastanın BMI ortalaması 26,40 (SD: 3,61) olarak bulundu. Her iki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,041$ ).

## 5. TARTIŞMA

IH olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren birçok erken çalışmada, aynı yaş ve cinsiyette olan normal kişilerle karşılaştırıldığında bu hastalarda kemik kütlesinde ya da kemik mineral yoğunluğunda azalmanın olduğu gösterilmiştir. Alhava ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada üriner sistem taşı olan hastalarda *single photon absorbtometry* (SPA) kullanılarak radiusta kemik mineral içeriği ölçüldü. Bu çalışmada üriner sistem taşı olan hastalar normal kişilerle karşılaştırıldığında radiusta kemik mineral yoğunluğu yaklaşık % 5 kadar düşük bulundu. Bu çalışmada sadece 5 hastada tanı anında hiperkalsiüri mevcuttu.<sup>138</sup> Fuss ve arkadaşları idiyopatik hiperkalsiüri olan 94 hastada distal radiusta azalmış kemik mineral içeriğini gösterdiler. Bu çalışmada düşük kalsiyum diyeti alan hastalarda kemik mineral içeriğindeki azalma daha belirgindi.<sup>139</sup> Casez ve arkadaşları tarafından yapılan daha yakın tarihli çalışmada 94 üriner sistem taşı olan hastada DEXA kullanılarak vertebrada Z skorunda azalma ortalama -0,55 bulunmuşken aynı yazarlar tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada vertebra kemik mineral yoğunluğu normal bulunmuştu. Bu iki çalışmada hastalar IH açısından araştırılmamıştı.<sup>140,141</sup> Birçok çalışmada ise üriner sistem taşı olan normokalsiürik hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular karışıkta. Bu çalışmaların yarısında aynı yaş ve cinsiyette olan normal bireylerle karşılaştırıldığında kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriğinde belirgin farklılık bulunmadı. Diğer taraftan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde nötron aktivasyonu, DEXA, *single energy quantitative computed tomography* (SEQCT) gibi daha hassas metotları kullanan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalmanın olduğu görüldü. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde bazı normokalsiürik, üriner sistem taşı olan hastalarda kemik kaybının olduğu fakat bu kemik kaybının IH olan hastalarda olduğu boyutlarda olmadığını göstermekteydi. Bu çalışmalarda üriner sistem taşı olan hastalar arasında IH olan ve olmayan kişiler kemik mineral yoğunluğu açısından karşılaştırılmamıştı.<sup>135,142,143</sup> Koçak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise üriner sistem taş hastalığı olan normokalsiürik 27 hastada femur boynu ve lomber bölgede kemik mineral yoğunlukları ölçüldü.<sup>144</sup> Trabeküler yapı içeren lomber bölgede kemik mineral yoğunluğu ve Z skorundaki düşüş belirgin ve anlamlı bulunmuşken

kortikal yapıyı içeren femoral bölgede azalma eğilimi göstermesine karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda üriner sistem taş hastalığı olan, idrar kalsiyum atılımı 200 mg/gün'ün altında olan, rutin biyokimyasal testlerinde başka anormallik saptanmayan hastalarda lomber bölgede ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğu ölçüldü ve erişkin hasta grubu olması nedeniyle T skoruna bakıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Trabeküler yapı içeren lomber bölgede T skorunun değerlendirilmesinde % 31,8 hastada osteopeni ve osteoporoz bulunmuşken, aynı oran femur boynu için % 22,7 bulundu. Femur boynunda elde edilen T değeri ortalaması -0,57 iken lomber bölgede elde edilen aynı değer -0,70 bulundu. Bu Koçak ve arkadaşlarının üriner sistem taşı olan normokalsiürik hastalarda yaptığı çalışmada da belirtilen, trabeküler yapı içeren lomber bölgedeki kemik mineral yoğunluğundaki anlamlı azalma ile uyumluydu. Bizim çalışmamızda da vertebradaki T skorundaki azalma femur boynuna göre daha belirgindi.

Bazı çalışmalarda elde edilen bulguların tutarsızlığına rağmen İH'de hem absorbtif hiperkalsiüri, hem de açlık hiperkalsiürisi varyantlarında kemik mineral dansitesinin azaldığı kabul edilmektedir. Daha az duyarlı SPA tekniğini kullanan iki çalışmanın dışında,<sup>145,146</sup> diğer tüm çalışmalarda İH olan üriner sistem taşı oluşturan hastalarda, vertebrada belirgin derecede ve korteksten zengin bölgelerde orta derecede olmak üzere kemik mineral dansitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bilgi hem absorbtif hiperkalsiüri hem de açlık hiperkalsiürisi için geçerlidir. Fakat bu sınıflama yapıldığında renal sızıntı ya da açlık hiperkalsiürisi olanlarda absorbtif hiperkalsiürisi olanlara göre çok daha belirgin derecede kemik mineral dansitesi kaybı görülmekte ve bu da renal hiperkalsiürideki sekonder hiperparatiroidizmin kemik kaybındaki rolüne işaret etmektedir. Diğer taraftan absorbtif hiperkalsiürisi olanlarda görülen kemik kaybı artmış intestinal kalsiyum absorpsiyonuna rağmen ortaya çıkmakta ve iskelet seviyesinde primer defektin altını çizmektedir. Buna ek olarak birçok İH hastasında hiperkalsiüriyi azaltmak için diyetle kalsiyum alımının azaltılması önerilmekte fakat bu da artmış kemik kaybına yol açmaktadır. Bu bilgi yakın zamanda Asplin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir.<sup>136</sup> Bu çalışmada vertebra ve femur boynu kemik mineral dansiteleri 22 üriner sistem taşı hastasında ve bunların yakınlarında değerlendirildi (14'ü hiperkalsiürik) ve 37 taşı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı (10'u hiperkalsiürik). Bu çalışmadan birçok ilginç bulgu ortaya çıktı. İki

grup arasında vertebra ve femur boynunda ortalama BMD ve Z skorları arasında fark yoktu. Bunun yanında taş oluşturan hastalarda azalmış kalsiyum alımında diğer gruba göre daha belirgin negatif kalsiyum dengesinde oldukları gözlemlendi. Bu bulgu üriner sistem taşı olan İH hastalarında kalsiyum alımı kısıtlandığında normal gruba göre daha fazla mineral kaybını gösteren çalışmalar ile uyumluydu. Erken çalışmaların büyük çoğunluğunda İH olan hastalar, hiperkalsiürik olmayanlarla karşılaştırıldığında, kemik kaybı açısından belirgin derecede artmış risk altındadır. Her ne kadar bu çalışmaların birçoğu az sayıdaki hasta grubuyla yapılmış ve çok azında hiperkalsiürinin tipi karakterize edilmiş olsa da azalmış kemik mineral yoğunluğunu gösteren bulguların tutarlılığı aradaki bağı kuvvetli olarak desteklemektedir. Asplin ve arkadaşlarının elde ettiği sonuca benzer şekilde bizim çalışmamızda da vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte, T skorları arasında anlamlı fark mevcuttu. Vertebrada T skoru ortalama -1,1 bulunmuşken aynı değerler femur boynu ve total femur için sırasıyla -0,4 ve -0,7 idi. Çalışma grubunda vertebrada osteopeni ve osteoporoz saptanan hasta oranı % 67,7 iken femur boynunda osteopeni ve osteoporoz oranı % 29 bulundu. Hastaların kemik mineral yoğunluğunu ise vertebra için ortalama % 96, femur boynu içinse ortalama % 86 bulduk. Tascia ve arkadaşları, İH alt grupları arasında yaptıkları çalışmada sadece renal hiperkalsiürisi olan grupta kemik mineral yoğunluğunun azaldığını buldular.<sup>147</sup> Diğer çalışmalarda elde edilen karışık bulguların sebebinin idiyopatik hiperkalsiürinin alt gruplarına bakılmaksızın yapılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Zanchetta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İH olan 20 erkek hastada kemik mineral yoğunluğunu araştırdılar.<sup>148</sup> Normokalsiürik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmasında lomber vertebra kemik yoğunluğunda yaklaşık % 15,4 oranında azalmanın olduğunu saptadılar. Lomber vertebra yoğunluğu üriner sistem taş hastalığının süresi ile negatif olarak koreleydi. Bizim çalışmamızda iki grup arasında lomber vertebra yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebinin kontrol grubunun normokalsiürik sağlıklı bireylerden değil üriner sistem taşı olan ancak hiperkalsiürik olmayan hasta populasyonunun seçilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Buna rağmen iki grubun lomber vertebra T skorlarının ölçümlerinde osteopeni ve osteoporoz riski hiperkalsiürisi olanlarda olmayanlara göre ortalama 4,5 (1,39 - 14,51) kez artmış olarak bulundu. Daha önceki çalışmalarda

belirtilen, sadece taş hastalığı olan kişilerde bile kemik mineral yoğunluğundaki azalma dikkate alınırsa bizim çalışmamızda bulduğumuz sonucun daha da anlamlı hale geleceği muhakkaktır. Eğer araştırma normokalsiürik sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak yapılırsa osteopeni ve osteoporoz riskinin daha da artacağını düşünmekteyiz.

Koçak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada belirtilen, taş hastalığı olanlarda izlenen vertebra kemik mineral yoğunluğunda, femur boynuna göre daha belirgin azalmanın olması Garcia ve arkadaşları tarafından çocuk hasta grubunda yapılan çalışmada da gösterilmiştir. Garcia ve arkadaşları, İH olan 21 hastada lomber vertebrada kemik yoğunluğunda kontrol grubuna göre belirgin azalma saptamışken Ward's üçgeninde ve proksimal femurda belirgin fark saptamadı.<sup>149</sup> Bizim çalışmamızda da femur boynu ve total femurda gözlenen T skorlarındaki azalma vertebra kadar belirgin değildi. Femur boyun T skoru ölçümlerinde, osteoporoz ve osteopeni riski hiperkalsiüri olanlarda, olmayanlara göre ortalama 1,39 (0,39 - 4,91) kez, femur total T skoru ölçümlerinde ise ortalama 1,02 (0,32 - 3,3) kez artmış olarak bulundu. Osteoporoz ve osteopeni riski belli oranlarda artmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar spongiöz kemikten oluşan vertebranın, kortikal kemikten oluşan femura oranla metabolik değişikliklerden daha fazla etkilenmesiyle açıklanabilir.

İH ile birlikte kırık insidansı popülasyonda nadir olduğundan dolayı İH ve kırık birlikteliğinin değerlendirilmesi geniş hasta gruplarını gerektirir. Melton ve arkadaşları, toplum temelli retrospektif kohort çalışma modelini kullanarak ve *Rochester Epidemiology Project*'den bilgiler edinerek 1950 ile 1974 yılları arasındaki kırık oranını değerlendirdiler. Vertebral kırık riski erkekler arasında belirgin derecede artmış bulundu ve standart ölüm oranı (SMR) 7 kat artmış bulundu. Kadınlarda ise SMR 2.4 idi. Artmış kırık riski sadece vertebralarda görülürken non vertebral kırıklarda artmış risk saptanmadı. İkinci popülasyon temelli çalışma 1309 kadın arasında yapıldı fakat BMD ve kırık ile üriner sistem taş hastalığı arasında ilişki gösterilemedi. Sadece 44 kadında üriner sistem taş hastalığının mevcut olması, çalışmanın BMD ile kırık arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz olduğunu göstermekteydi. Lourdale ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada böbrek taşı ile azalmış femur boynu BMD veya vertebra ve el bileği kırığı arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Böbrek taşı olan erkeklerde olmayanlara göre daha düşük femur boynu BMD değerlerini buldular. Bu çalışmada



kadınlarda ise aynı bulgular ortaya çıkmadı. Aynı zamanda erkeklerde vertebra ve el bileği kırığı prevalansı da artmıştı. Aynı çalışmada diyet kalsiyumunun böbrek taşı oluşumu ile BMD arasındaki ilişkiyi etkilemesi de araştırıldı. Böbrek taşı olan ve düşük süt tüketimi olan erkeklerde yaşa bağlı BMD değerleri böbrek taşı olmayanlara göre daha düşük bulundu.

Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada idiyopatik hiperkalsiüri olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi yanında biyokimyasal belirteçlerde değerlendirildi.<sup>150</sup> Biyokimyasal belirteçler olarak osteokalsin ve üriner deoksipridinolin değerlendirildi. OC ve DPD değerleri renal taşı olan hastalarda kontrol grubuna göre belirgin artmış bulundu. Bizim çalışmamızda ise biyokimyasal belirteçler olarak osteokalsin ve C-telopeptid kullanıldı. Hiperkalsiüri olan 31 hastanın 13'ünde OC değeri yüksek bulunmuşken, hiperkalsiüri olmayan 22 hastanın 5'inde yüksekti. C-telopeptid değeri ise hiperkalsiüri olanların 8'inde, hiperkalsiüri olmayanların ise 2'sinde yüksek bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında kemik döngüsü belirteçleri açısından anlamlı fark mevcut değildi. Ayrıca tüm hastalar normal, osteopeni ve osteoporoz olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında kemik döngüsü belirteçleri ile ilişki saptanmadı. Normal, osteopeni ve osteoporoz grupları arasında C telopeptid değerleri artma eğiliminde iken bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta sayısının artırılması ile C telopeptidteki bu artışın istatistiksel olarak daha önceki çalışmaları da destekler şekilde anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Erişkin erkeklerde normal BMI değerlerine sahip kişilerde böbrek taşı insidansı % 7,1 iken BMI değerleri 32'nin üzerinde olanlarda % 9,8'e çıkmaktadır. Erişkin kadınlarda ise aynı değerlerin % 2,5'tan % 4,4'e çıktığı bulunmuştur. Bu epidemiyolojik bilgilerin nedeni vücut ağırlığı ile taş oluşumuna yol açan tuzların atılımı arasındaki ilişki araştırıldığında ortaya çıkmaktadır. Vücut ağırlığı arttıkça, kalsiyum, oksalat ve ürik asit atılımı da normal ve böbrek taşı oluşturan kişilerde artmaktadır. Bunun yanında vücut ağırlığında küçük azalmalar dahi bu tuzların idrarla atılımında belirgin derecede azalmalara neden olmaktadır.<sup>151</sup> Bizim çalışmamızda da bu bilgileri destekleyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. İdrar kalsiyum atılımı yüksek olan çalışma grubunda BMI ortalaması 28,55 bulunmuşken, idrar kalsiyum atılımı normal olan kontrol grubunda BMI ortalaması 26,4 idi. Her iki grup arasında BMI değerlerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,04$ ). Vücut ağırlığının artması idrar

kalsiyum atılımını artırıyor görünmektedir. Bu, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Andrew ve arkadaşları tarafından İH ve/veya böbrek taşı olan 110 çocukta yapılan çalışmada, düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastalarda daha yüksek BMI değerleri bulundu.<sup>70</sup> Bizim çalışmamızda ise lomber ve femur T değerleri ile BMI arasında belirgin ilişki saptanmadı. Ancak hasta sayımızın nispeten az olması nedeniyle bu konuda yapılacak daha geniş çalışmaların daha farklı sonuçları verebileceğini düşünmekteyiz.

Her ne kadar otozomal dominant geçiş ekarte edilemese de, İH'de genetik geçişin poligenik orijinli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca birçok İH olan ailede de otozomal dominant geçişin olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışma grubumuzda da 1. dereceden yakın olan 2 hasta ve 2. dereceden yakın olan 4 hasta bulunuyordu. Ayrıca idrar kalsiyumu çok yüksek bulunan ve anamnezinde kırık olduğu öğrenilen bir hasta da 1 dereceden yakınlarında tekrarlayan üriner sistem taşı ve kırık hikayelerinin olduğunu belirtti ancak bu kişilere ulaşamadığından çalışmaya dahil edilemedi. Bu konuda yapılacak geniş hasta gruplu çalışmalara ihtiyaç bulunmakla birlikte İH'nin genetik temelini olduğu açıktır. İH saptanan olgularda yakınlarında da taş hikayesi sorgulanmalı ve idrarda kalsiyum atılımının yüksekliği yönünden araştırılmalıdır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda;

1. İdiyopatik hiperkalsiüri olan hastalar, idrar kalsiyumu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, trabeküler kemikten zengin olan vertebralarda, kortikal kemikten zengin olan femura göre kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma görüldü.

2. Her iki grupta kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca tüm hastalar kemik mineral yoğunluğuna göre normal, osteopeni ve osteoporoz olarak gruplandırıldığında da gruplar arasında kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

3. İdrar kalsiyum atılımı yüksek olan hastaların BMI, idrar kalsiyumu normal olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Vücut ağırlığının artması idrar kalsiyum atılımını artırıyor görünmektedir.

Sonuç olarak böbrek taşı olan hastalar idiyopatik hiperkalsiüri açısından araştırılmalı ve idrar kalsiyum atılımı yüksek olan kişilerde özellikle vertebrada osteopeni ve osteoporoz olabileceği akılda tutulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Giuseppe V, Laura S, Giovanni G.** Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol* **2008**; 23:503–506
2. **Ghazali S, Barrat TM.** Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* **1974**; 49:97–101
3. **Adayener C, Akyol İ, Şen B, Ateş F, Baykal K, İşeri C.** Tekrarlayan taş hastalığında biyokimyasal risk etkenlerinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* **2007**; 33(2):215-212
4. **Delvecchio FC, Preminger GM.** Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* **2003**; 13:229–233
5. **Fukumoto S, Matsumoto T, Ikeda K, Yamashita T, Watanabe T, Yamaguchi K, Kiyokawa T, Takatsuki K, Shibuya N, Ogata E.** Clinical Evaluation of Calcium Metabolism in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Arch Intern Med* **1988**; 148(4):921-925.
6. **Stoller ML, Kane JC, Meng MV.** Urologic Disorders. McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment 2008. 47<sup>th</sup> Ed, USA: The McGraw-Hill Companies, **2008**: 822-826.
7. **Stoller ML.** Urinary Stone Disease. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology. 16<sup>th</sup> Ed, USA: McGraw-Hill Companies, **2004**: 259-262.
8. **Ieki Y, Miyakoshi H, Nagai Y, Bando Y, Usuda R, Miyamoto I, Ohsawa K, Kobayashi K.** The frequency and mechanisms of urolithiasis in acromegaly. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* **1991**; 67(7):755-63.
9. **Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR.** Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplan* **2002**; 17 (8):1396 – 1401.
10. **Shaykh SF, Troischt T, Neiberger R.** Hypercalciuria. eMedicine Pediatrics  
Erişim: <http://emedicine.medscape.com/article/982261-overview> Erişim tarihi: 25.09.2009
11. **Mutlu N, Özkan L, Duman C, Eralp MMK, Meral H, Gökalp A.** Tekrarlayıcı Taş Hastalığı Olanlarda Metabolik Değerlendirme Sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* **2004**; 30(2):230-234.
12. **Sikora P, Glatz S, Stapenhorst B.B, Hesse M, Hoppe B.** Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* **2003**; 18: 996–9.
13. **Hilgenfeld MS, Simon S, Blowey D, Richmond W, Alon U.S.** Lack of seasonal variations in urinary calcium/creatinine ratio in school-age children. *Pediatr Nephrol* **2004**; 19:1153–55.

14. **Butani L, Kalia A.** Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* **2004**; 19:577–82.
15. **Mir S, Serdaroglu E.** Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. *Pediatr Nephrol* **2005**; 20:1562–5.
16. **Ersoy B, Ertan P, Uyanık BS, Kasırğa E, Ertılav N, Onağ A.** Sağlıklı okul ocuklarında idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. *T Klin Pediat* **2002**;11:6-9,
17. **Selimoglu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakelleoğlu C.** Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. *Turk J Pediatr* **1998**; 40: 399-404.
18. **Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran N, Gonzalez L, Cella M, Torelli M.** Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol* **1997**; 11:186-188.
19. **Yarış N, Siga E, Kalyoncu M, Dilber E, Ökten A.** Trabzon bölgesi ilkokul ağı çocuklarında idrarda kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri sıklığı. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2001**; 44:333-337.
20. **Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Yoshiyuki O, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamada T, Yamauchi K, Kitagawa T.** Low prevalence of hypercalciuria in Japanese Children. *Nephron* **2002**; 91: 439-443.
21. **Moore ES, Coe FL, Mc Mann BJ, Favus MJ.** İdiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* **1978**; 92:906-910.
22. **Hernandez MarcoR, Nunez Gomez F, Martinez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J.** Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children. *An Esp Pediatr* **1988**; 29:99-104.
23. **Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC.** Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatr* **1994**; 31:311-316.
24. **Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ.** Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* **1993**; 123:393–397.
25. **Matos V, Melle G van, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP.** Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* **1997**; 131:252–257.
26. **Portale AA.** Calcium and phosphorus. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric nephrology. 5<sup>th</sup> Ed, New York: Lippincott Williams-Wilkins, **2004**; 209–17.
27. **Rouse D, Suki WN.** Renal Handling of Calcium. Massry SG, Glossock RJ. Textbook of Nephrology, 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2001**; 319-323.

- 28. Guyton AC**, Tıbbi Fizyoloji, 7. Baskı, İstanbul: Acar Matbacılık Tesisleri, **1989**.
- 29. Taylor JG, Bushinsky DA**. Calcium and phosphorus homestasis. *Blood purification* **2009**; 27: 387-394.
- 30. Popovtzer MM**. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozuklukları. Schrier RW, Süleymanlar G. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları. 6<sup>th</sup> Ed, Ankara: Güneş Kitabevi, **2005**: 216-223.
- 31. Tekin M**. Edirne il merkezinde kreş, ilköğretim ve lise çağı çocuklarında hiperkalsiüri prevalansı. Uzmanlık tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, **2008**.
- 32. Potts JT**. Paratiroid bezinin hastalıkları ve diğer hiper- ve hipokalsemik bozukluklar. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15<sup>th</sup> Ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**: 2205-2245.
- 33. Heaney RP, Weaver CM**. Calcium and Vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics OF North America* **2003**; 32(1):181-194.
- 34. Silverman SL**. Calcitonin. *Endocrinology and Metabolism Clinics OF North America* **2003**; 32(1):273-284.
- 35. Vosburgh E, Peters T**. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* **1987**; 80: 34-37.
- 36. Pişkin MM, Karalezli G, Kılınç M**. Üriner sistem kalsiyum taş hastalığına bağlı kemik kütlesi değişiklikleri. *Genel Tıp Derg* **2008**;18(1):27-31.
- 37. Lerolle N, Lantz B, Paillard F, Gattegno B, Flahault A, Ronco P, Houillier P, Rondeau E**. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med*. **2002**; 113(2):99-103.
- 38. Hess B, Strub UH, Ackermann D, Jaeger P**. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* **1997**; 12: 1362–8.
- 39. Spivacow FR, Negri AL, Valle EE, Calvino I, Fradinger E, Zanchetta JR**. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* **2007**; 5:894–9.
- 40. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C et al**. Pediatric urolithiasis evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* **2003**; 37:129–133
- 41. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D.,** Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* **2008**; 40: 3–9.

- 42. William G, Hoff V.** Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* **2004**; 98: 45–8.
- 43. Amaro RC, Golberg J, Amaro JL, Padovani CR.** Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* **2005**; 31: 29–33.
- 44. Worcester EM, Coe FL.** New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. *Semin Nephrol* **2008** March; 28(2): 120–132.
- 45. Coe FL, Parks JH, Moore ES.** Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* **1979**; 300:337–340.
- 46. Liatsikos EN, Barbalias GA.** The influence of a low protein diet in idiopathic hypercalciuria. *International Urology and nephrology* **1999**; 31(3):271-276.
- 47. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G.** Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* **2008**; 179(5):1676-1682.
- 48. Lemann J.** Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria and Nephrolithiasis. Coe FL, Favus MJ. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; **1992**: 685–706.
- 49. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JGJ, Bindels RJM.** Acid-base status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. *J Am Soc Nephro* **2006**; 17:617–626.
- 50. Lemann J.** Idiopathic hypercalciuria. In: Coe FL, Favus M, editors. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Lippincott: **2002**; 673–697.
- 51. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JGJ, Bindels RJM.** Acid-base status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. *J Am Soc Nephro* **2006**; 17:617–626.
- 52. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al.** Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* **2002**; 346:77–84.
- 53. Lemann J, Lennon EJ, Piering WF, et al.** Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J Lab Clin Med* **1970**; 75:578–585.
- 54. Lemann J, Piering WF, Lennon EJ.** Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *N Engl J Med* **1969**; 280:232–237.
- 55. Lennon EJ, Lemann J, Jr, Piering WF, Larson LS.** The effect of glucose on urinary cation excretion during chronic extracellular volume expansion in normal man. *J Clin Invest* **1974**; 53:1424–1433.
- 56. Lennon EJ, Piering WF.** A comparison of the effects of glucose ingestion and NH<sub>4</sub>Cl acidosis on urinary calcium and magnesium excretion in man. *J Clin Invest* **1970**; 49:1458–1465.

- 57. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS.** The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* **1976**; 58:83–90.
- 58. Schwille PO, Rumenapf G, Kohler R.** Blood levels of glucometabolic hormones and urinary saturation with stone forming phases after an oral test meal in male patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis and in healthy controls. *Journal of the American College of Nutritio* **1989**; 8:557–566.
- 59. Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD, Zerwekh JE, Pak CYC.** İntestinal hyperabsorbtion of calcium and low bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Urol Res* **2008**; 36:233-239.
- 60. Brannan PG, Morawski S, Pak CYC, Fordtran JS.** Selective jejunal hyperabsorption ofcalcium in absorptive hypercalciuria. *Am J Med* **1979**; 66:42&-8.
- 61. Sutton RAL, Walker VR.** Responses to Hydrochlorothiazide and Acetazolamide in Patients with Calcium Stones. *N Engl J Med* **1980**; 13:709–713.
- 62. Srivastava T, Alon US.** Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol*, **2007**; 22:1659–73.
- 63. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinamba AL, Franca A, Andrade BH.** Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr* **2001**; 77:101–4.
- 64. Tabel Y, Mir S.** The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol* **2006**; 2:453–8.
- 65. Biyikli NK, Alpay H, Guran T.** Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* **2005**; 20:1435–8.
- 66. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi RB, Di Toro R.** Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* **2000**; 15:211–4.
- 67. Lau KK.** Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci.* **2009**; 1;1:52-9.
- 68. Schwaderer A, Srivastava T.** Complications of hypercalciuria. *Front Biosci.* **2009**; 1:306-15.
- 69. Çamurdan MO, Hasanoglu E, Hasanoglu A, Buyan N, Önal E.** Çocukluk Çağında İdiyopatik Hiperkalsiürinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerindeki Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* **2007**; 16:33-7.
- 70. Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM.** Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* **2008**; 23:2209–2214.
- 71. Audran M, Erick L.** Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* **2000**; 67:509-15.



- 72. Alon US, Zimmerman H, Alon M.** Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* **2004**; 19:516–20.
- 73. Heilberg IP, Schor N.** Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* **2006**; 50:823–31.
- 74. Rodriguez AF, Martin M.A, Garcia MJ, Polo MA, Pichardo SP, Gomez AZ.** Role of thiazides in prophylaxis of relapsing calcium stones. *Actas Urol Esp* **2006**; 30:305-9.
- 75. Pietrow PK, Karellas ME.** Medical management of common urinary calculi. *Am Fam Phy* **2006**; 74: 86-95.
- 76. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA.** Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep* **2006**; 8(1):70-5.
- 77. Faassen A, Ploeg EMC, Habets HML, Meer R, Hermus RJJ, Janknegt RA.** The effects of the calcium-restricted diet of urolithiasis patients with absorptive hypercalciuria type II on risk factors for kidney stones and osteopenia. *Urol Res* **1998**; 26: 65–9.
- 78. Freundlich M, Alon US.** Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* **2008**; 23(12):2215-20.
- 79. Bartl R, Frisch B, Bartl C.** Osteoporozun Tanımı. Tan AA, *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş, **2006**: 24-29.
- 80. Sambrook P, Cooper C.** Osteoporosis. *Lancet* **2006**; 367: 2010–18.
- 81. Kanis JA, Jonell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D.** Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int* **2004**; 75:90–99.
- 82. Eryavuz M.** Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. Gökçe YK(editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* **2002**: 1–10.
- 83. Kanis JA, C. Güler C.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* **2000**; 11: 192–202.
- 84. Delmas PD.** Do we need to change the WHO definition of osteoporosis. *Osteoporos Int* **2000**; 11: 189–191.
- 85. Melton J L.** Epidemiology Worldwide. *Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America*. **2003**; 32(1) :1-15.
- 86. Bali M, Karakan T.** Osteoporoz. Sağlık Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Matbacılık, **2004**: 2226-2237.

- 87. Kanis JA, Johnell O, De Laet C.** A meta- analysis of previous fracture and fracture risk. *Bone* **2004**; 35:375-82 .
- 88. Khosla S, Amin S, Orwoll E.** Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* **2008** June; 29(4): 441–464.
- 89. Cooper C.** Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* **1999**; 2:2-8.
- 90. Arya SN.** Osteoporosis. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine* **2000**; 5(2): 169–178.
- 91. Tüzün F.** Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu* **1999**; 9–15.
- 92. Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, Melton LJ.** Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporos Int.* **2003**; 14(9):728-33. Epub 2003 Jul 18.
- 93. Taxel P, Kenny A.** Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clinical Cornerstone* **2000**; 2(6): 11–19.
- 94. Eskiurt N.** Osteoporozda risk faktörleri. *Prospect* **1998**; 2(3):110–112.
- 95. Suzuki T.** Risk factors for osteoporosis in Asia. *J Bone Miner Metab* **2001**; 9: 133–41.
- 96. Dontas IA, Yiannakopoulos CK.** Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* **2007**; 7(3):268-272.
- 97. Struan FA, Ralston SH.** Genes and osteoporosis. *TEM* **1997**; 8(6): 232–236.
- 98. Ralston HS.** Genetic determinants of susceptibility of osteoporosis. *Curr opin pharmacol* **2003**; 3:286–290.
- 99. Mann V, Ralston SH.** Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphizm in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* **2003**; 32: 711–717.
- 100. Eryavuz M.** Osteoporoz epidemiyolojisi. Gökçe YK (editör). Osteoporoz. İstanbul: **1998**:8–32.
- 101. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S.** Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* **2001**; 6:128–132.
- 102. Mora S, Gilsanz V.** Establishment of Peak Bone Mass. *Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America* 2003; 32(1) :39-65.

- 103. Albagha OME, Ralston SH.** Genetic Determinants of Susceptibility to Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America* 2003; 32(1) :65-83.
- 104. Yamazaki S, Ischimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y.** Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22:500–508.
- 105. Bonura F.** Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgrad Med* 2009; 121(4):5-17.
- 106. Brouns F, Vermeer C.** Functional food ingredients for reducing the risks of osteoporosis. *Trends in Food & Technology* 2000; 11:22–23.
- 107. Rizzoli R, Amman P, Chevalley T, Philippe Bonjour J.** Protein intake and bone disorders in the elderly. *J Bone Spine* 2001; 68: 383–92.
- 108. Kaptoge S, Welch A, McTaggart A, Mulligan, Dalzell N, Day NE.** Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 418–428.
- 109. Baron JA, Farahmad BY, Weiderpass E, Michaelsson K, Alberts A, Persson I, Ljunghall S.** Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 983–988.
- 110. Arden NK.** Risk factors for osteoporosis. Arden NK, Spector DT. *Osteoporosis Illustrated*. London: Current Medical Literature Ltd. 1999: 36–50.
- 111. Chu Lau EM, Cooper C.** Risk factors for osteoporosis in Europa. *J Bone Miner Metab* 2001; 19:142–145.
- 112. Watts NB.** Diagnosis and evaluation of patients with osteoporosis. *Southern Medical Journal* 2004; 97(6):540–541.
- 113. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among and women. *Bone* 2002; 31(4): 508–514.
- 114. Lane N, Leboff MS.** Metabolik kemik hastalığı. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7.Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2006: 1473-1492.
- 115. Saitoğlu M.** Erkeklerde Osteoporoz Risk Faktörleri ve Somatotip İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ, 2006.
- 116. Raisz LG, Rodan GA.** Pathogenesis of Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics Of North America*. 2003; 32(1) :15-25.

- 117. Chambers TJ.** Regulation of the differentiation and function of osteoblasts. *J Pathol* **2000**; 192:4-13.
- 118. Khosla S.** The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* **2001**; 142:5050-5.
- 119. Fuller K, Murphy C, Kirsstein B et al.** TNF alpha potentially activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology* **2002**; 143:1108-18.
- 120. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC.** Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* **1996**; 2:1132-6.
- 121. Lorget F, Kamel S, Mentaverri R.** High extracellular calcium concentrations directly stimulate osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* **2000**; 268:899-903.
- 122. Ducy P, Starbuck M, Priemel M.** A Cbfa1 dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev* **1999**; 13:1025-1036.
- 123. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK.** Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* **2003**; 12(2):104-112.
- 124. Sarıdoğan ME.** Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon*, 2. Baskı, İstanbul:Nobel Matbacılık, **2004**: 1199-1220.
- 125. Glüer CC.** Quantitative ultrasound technique for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* **1997**; 12:1280-8.
- 126. Elçi A.** Postmenopozal kadınlarda serum total osteokalsin ve gamma karboksi glutamat kalıntısı taşımayan osteokalsin oranı ile kemik mineral dansitesi ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2004**.
- 127. Özgürtaş T, Kutluay T.** Yeni Kemik Markırları ve Klinik Kullanımlar. *Klin Tıp Bilimleri* **2001**, 21: 523-52.
- 128. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B.** Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* **2005**; 3(2): 73-83.
- 129. Bonner FJ, Chesnut CH, Lindsay R.** Osteoporoz. Arasıl T. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar* Ankara: Öncü Basımevi, **2007**: 699-719.
- 130. Kirazlı Y.** Osteoporotik kalça kırıklı hastada medikal tedavi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* **2009**: 55 Özel Sayı 1; 46-50.
- 131. Seeman E, Vellas B, Benhamon C, Aquina JP.** Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral and vertebral fractures in women eighty years of age and older. *JBMR* **2006**; 21:1113-20.

- 132. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY.** Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **2001**; 344:1434–41.
- 133. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E.** Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* **2005**; 20:1507–13.
- 134. Zerwekh JE.** Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* **2008**; 28(2):133–142.
- 135. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP.** Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Min Res* **1994**; 9: 1525–1532.
- 136. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J.** Bone mineral density and urine calcium concentration among subjects with and without hypercalciuria. *Kidney Int* **2003**; 63: 662–669.
- 137. Bordier P, Ryckewart A, Gueris J.** On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* **1977**; 63:398–409.
- 138. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P.** Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* **1976**; 10:154–156.
- 139. Fuss M, Peppersack T, Van Geel J.** Involvement of low calcium diet in the reduced mineral content in idiopathic renal stone formers. *Calcif Tissue Int* **1990**; 46:9–13.
- 140. Casez JP, Hug C, Ackermann D.** Bone mineral density of lumbar spine, femoral neck and distal tibia in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res* **1990**; 18:66.
- 141. Casez JP, Hug C, Hess B.** The myth of low bone mass in idiopathic calcium renal stone formers. *Kidney Int* **1993**; 44:264.
- 142. Velentzas C, Oreopoulos DG, Meema S.** Dietary calcium restriction may be good for patient's stone but not for their bones. In: Smith L, Robertson WG, Finlayson B, editors. *Urolithiasis; Clinical and Basic Research*. New York, NY: Plenum; **1981**; 847–854.
- 143. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CYC.** Reduced vertebral bone density in hypercalciuric Nephrolithiasis. *J Bone Min Res* **1992**; 7:1383–1388.
- 144. Koçak ve Arkadaşları.** İdiyopatik Tekrarlayan Üriner Sistem Taşlı Erkeklerde Kemik Mineral Yoğunluğu. *Ege Tıp Dergisi* **2003**; 42 (3): 179-182.
- 145. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R.** Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* **1979**; 28:1250–1254.

- 146. Lindergard B, Colleen S, Mansson W.** Calcium loading test and bone disease in patients with urolithiasis. *Proc EDTA* **1983**; 20:460–465.
- 147. Tasca A, Cacciola A.** Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* **2002**; 59(6):865-9.
- 148. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL.** Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* **1996**; 73:557-60
- 149. Garcia V, Ferrandez C.** Bone Mineral Density in Pediatric Patients With Idiopathic Hypercalciuria. *Pediatric Nephrology* **1997**; (11) :578-83.
- 150. Hekimsoy Z, Biberoğlu S, Kazımoğlu H, Kırkali Z, Kırkali G, Tokgöz Z.** Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone in Patients With Idiopathic Hypercalciuria. *The Endocrinologist* **2003**; 13: 417–421.
- 151. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E.** Body Weight, Diet and Water Intake in Preventing Stone Disease. *Urol. Int.* **2004**; 72(suppl 1):29–33.

## 8. EKLER

### Ek 1. Hastaların Bilgilendirilmiş Olur Formu

Osteoporoz düşük kemik kitlesi, kemik dokunun mikromimarisinin bozulması ve artan kırık riskine yol açan, kemik gücünün önemli ölçüde azalması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır.

Prof. Dr. Tunay Sarpel ve Dr. Eda Söker'in sorumluluğunda yürütülen bu çalışmanın amacı tekrarlayan böbrek taşı olan ve yüksek idrar kalsiyum atılımı başka nedenlerle açıklanamayan hastalarda kemik kitlesini değerlendirmektir. Çalışmamızda mevcut hastalığınızdan dolayı risk altında olduğunuz kemik erimesi hastalığı kemik taraması yapılarak araştırılacak ve hastalık saptanan kişilerde hekiminiz tarafından idrar ve kanda araştırılan bazı maddelerin kemik kütlesi üzerine etkisi incelenecektir.

Bu çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ettiğinizi onaylamanız gerekmektedir.

Yukarıda çalışmayla ilgili verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Çalışmanın nasıl yapılacağı konusunda bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Söz konusu klinik çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

#### Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

#### Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

#### Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı/ Görevi:

İmzası :

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Eda SÖKER  
**Doğum tarihi ve yeri** : 19.10.1979/ ADANA  
**Medeni durum** : Evli  
**Adres** : Yurt mah. Ahmet Sapmaz Bulv. Gizerler Plaza B  
Blok 13/26  
**Telefon** : 05059293480  
**Faks** : ----  
**E.posta** : eda\_akgun@mynet.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Varsa Mezuniyet Derecesi** : ----  
**Görev Yerleri** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD  
**Dernek Üyelikleri** : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği  
**Alınan Burslar** : ----  
**Yabancı Dil (ler)** : İngilizce  
**Diğer Hususlar** :