

Postmenopozal Osteoporoz Tanısında Deoksipiridinolin'in Değeri[¶]

THE VALUE OF DEOXYPYRIDINOLINE IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS

Hacer SAVAŞ*, Ece AYDOĞ**, Şebnem KÖSEBALABAN***

* Uzm.Dr., SSK Etlik İhtisas Hastanesi Biyokimya Bölümü,

** Uzm.Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği,

*** Doç.Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü, Şefi, ANKARA

Özet

Osteoporoz; kemik kitlesinde azalma ve mikroskopik yapısında bozulma sonucunda kemik fragilitesinde artma ve kırıkların kolay ortaya çıkmasıyla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik yapım ve yıkımının duyarlı ve özgül belirleyicilerinin son birkaç yılda gelişmesiyle kemik turnoverinin noninvazif ölçümünde gelişmeler olmuştur. Kollajen piridinyum çapraz bağlarının, kollajen yıkımını gösteren iyi bir idrar belirteci olduğunu ispatlayan çalışmalar yapılmıştır.

Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Eğitim Hastanesi'nde hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan 68 idrar örneği otomatize kemilüminesan immünassay yöntem kullanılarak değerlendirildi. Bu hastalar kemik dansitometrilere göre 3 grupta sınıflandırıldı; (Grup 1) postmenopozal osteoporotik 22 hasta, (Grup 2) postmenopozal normal 26 olgu ve (Grup 3) premenopozal normal 20 olgu incelendi. İdrar deoksipiridinolin değerleri yüksek olan 20 hasta bir bifosfonat derivesi olan Alendronate ile 4 ay süreyle tedavi edildi.

İdrar Dpd/Cre değerlerini postmenopozal osteoporotik grupta, postmenopozal normal ve premenopozal normal gruba göre daha yüksek bulduk ($p<0.05$). Postmenopozal osteoporotik grupta dansitometri ve Dpd/Cre değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0.1$). Serum Ca^{+2} ve ALP değerleri postmenopozal osteoporotik grupta, postmenopozal normal ve premenopozal normal gruba göre daha yüksekti ($p<0.05$). Serum ve idrar Pi düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0.05$). Alendronat tedavisi verilen postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası Dpd/Cre değerleri arasında anlamlı bir düşme saptadık ($p<0.05$).

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışma kollajen yıkım ürünü olan idrar deoksipiridinolinin osteoporozun erken dönemde tanısında ve tedavi takibinde iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Deoksipiridinolin

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:264-271

Geliş Tarihi: 25.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Hacer SAVAŞ

Koza sokak Zümrüt sitesi
No: 98/46 Gaziosmanpaşa
06410 Çankaya, ANKARA

[¶] Bu çalışma 20-24 Nisan 1999 tarihleri arasında Antalya'da yapılan 1.Uluslararası Biyobilimler günlerinde poster olarak bildirilmiştir.

Summary

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. The noninvasive assessment of bone turnover has markedly improved in the past few years with the development of sensitive and specific markers of bone formation and bone resorption. Several studies in recent years have shown that the pyridinium crosslinks of collagen (especially deoxypyridinoline) provide good urinary markers of collagen degradation, primarily reflecting bone resorption.

A total of 68 urine samples from patients and healthy volunteers were analysed by automated chemiluminescence immunassay system in SSK Ankara Hospital. They were classified according to their bone densitometric values; Postmenopausal osteoporotic group 1 (n=22); postmenopausal normal group 2 (n=26); premenopausal normal group 3 (n=20). Twenty patients who have high urinary Dpd were treated with alendronate for 4 months.

We found that the urinary Dpd/Cre values in postmenopausal osteoporotic group were higher than postmenopausal and premenopausal group had ($p<0.05$). We could not observe any significant relationship between bone densitometry and Dpd/Cre values in postmenopausal osteoporotic group ($p>0.1$). Serum Ca^{+2} and ALP values in postmenopausal group were higher than postmenopausal and premenopausal normal groups had. There was no significant relationship in Pi levels of blood and urine ($p>0.05$). We observed a prominent decrease in Dpd/Cre values of the patients treated with alendronate for 4 months compared to the values before treatment and after treatment ($p<0.05$).

In conclusion, this study showed that deoxypyridinoline which is a degradation product of collagen in the urine is a good marker in the diagnosis and follow up of osteoporosis.

Key Words: Osteoporosis, Deoxypyridinoline

T Klin J Med Sci 2000, 20:264-271

KISALTMALAR

Dpd	: Deoksipiridinolin
Pyd	: Piridinolin
Dpd/Cre	: Deoksipiridinolin /Kreatinin
Ca^{+2}	: Kalsiyum
Pi	: Fosfor
ALP	: Alkalen fosfataz
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
DEXA	: Dual energy X-Ray Absorptiometry
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ACS	: Automated Chemiluminescence System

Osteoporoz, kemik kitlesindeki azalma sonucunda, klinik olarak hafif travmayla veya travma olmaksızın kolay bir şekilde kırılmasıyla kendini gösteren sistemik metabolik bir kemik hastalığıdır. Osteoporoz sonucu gelişen kırıkların neden olduğu morbidite ve mortalite önemli bir halk sağlığı problemidir (1,2). Kemiğin yapısında %30 organik, %70 inorganik maddeler yer alır. Organik bölümün %98'ini matriks oluşturur. Matriks kollajen ve nonkollajen proteinlerden oluşur. Total kemik proteinlerinin %90'ı tip 1 kollajenden meydana gelmiştir. Kollajenin sentezi esnasında oluşan çapraz bağlarla (piridinolin ve deoksipiridinolin) kollajenin gerim kuvveti sağlanır. Piridinolin (Pyd) ve deoksipiridinolin (Dpd) kollajen yıkımıyla beraber idrarla atılmaktadır (1,2). Serum kalsiyum (Ca^{+2}) ve alkalen fosfataz (ALP) tayiniyle osteoporozu değerlendirmek güçtür. Kemik matriksinin kollajen olmayan bölümünün sentezi olan osteokalsin, kemik sentez gücünü ölçmede kullanılmakla beraber, yeterli bir tanı kriteri değildir. Direkt radyografilerde kemik yoğunluğunun azalması, Singh indeksi (femur boynunda), kortikal kemik kalınlığıyla (metakarpallarda) veya trabekülasyon ve çökmeler (vertebralarda) osteoporoz için belirtilerse de, kemik kitle kaybını göstermede yetersizdirler. Ayrıca çekilen grafilere kemik sınırları bile güçlükle görülmektedir. En sağlıklı tanı radyoizotoplarla kemik kitlesi veya mineral miktarı dansitesini (yoğunluğunu) ölçmektir (1,2).

Postmenopozal kemik kaybı riski taşıyan kadınlara radyolojik olarak osteoporoz tanısı konmadan önce, günümüzde gelişen yeni biyokimyasal belirteçlerle, daha erken osteoporoz tanısı konabilmektedir. Bu yaş grubunda ilaçların yan etkisi tolere edilemez, ilaç etkileşimleri siktir, tedavi maliyeti bir hayli yüksek olmaktadır. Biyokimyasal belirteçlerle, başlamış olan kemik yıkımı erkenden gösterilebilirse, tedaviden fayda görecektir olan bu hastalara daha erken dönemde tedavi başlanarak kırık riski azaltılmış olacaktır (1-4).

Yeni terapötik ilaçların etkinliğini kısa sürede görebilmek için kemik mineral dansitesinin (KMD) yerini yeni biyokimyasal belirteçler almaya başlamıştır. Bu belirteçlerden kollajen parçalanma ürünü olan piridinolum çapraz bağlarından Deoksipiridinolin ; kemiğe spesifik olması, kolay ölçülebilmesi, diyetten etkilenmemesi, metabolize

olmaması nedeniyle günümüzde kemik turnoverindeki en popüler biyokimyasal belirteçtir (4-9).

Çalışmamızda postmenopozal kadınlarda kollajen yıkım ürünü olan Dpd idrar düzeylerini ölçerek, KMD gibi kemik turnoverinin durumunu gösteren önemli bir belirteç ile karşılaştırdık. Noninvazif ve kısa sürede bakılabilen idrar Dpd'nin KMD'nin yerini alıp almayacağını, idrar Dpd düzeylerinin postmenopozal osteoporotik hastalarda tedaviyi takip etmede iyi bir kriter olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık. Ayrıca bir grup hastaya osteoporoz tedavisinde son yıllarda popüler ilaçlardan olan Alendronat tedavisi uygulayarak tedavi öncesi ve sonrası idrar deoksipiridinolin düzeyini değerlendirdik.

Materyel ve Metod

Bu çalışma 1 Ağustos 1997 - 1 Mart 1998 tarihleri arasında Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) Ankara Eğitim Hastanesi Fizik tedavi kliniğine başvuran şahıslar arasında gerçekleştirildi. Kemik ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran postmenopozal kadın hastalara kemik dansitometrisi yapıldı. Kemik dansitometrisi dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) tekniği kullanılarak lomber vertebra ve femur boynu ölçümleri alındı. Ortalama kemik dansitesi 0.902 - 1.336 g/cm² idi.

Başvuranlar, WHO (Dünya sağlık örgütü) kriterleri kullanılarak menopozal durumları ve kemik dansitometrisindeki osteoporoz varlığına göre 3 grupta değerlendirildi.

Grup 1: Postmenopozal osteoporotik grup

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Fizik tedavi kliniğine başvuran, daha önce osteoporoz için herhangi bir tedavi almamış olan, atravmatik fraktür hikayesi olmayan yaş ortalaması 57.30 ± 5.59 yıl kemik dansitometri ortalama değeri 0.73864 ± 0.09271 g/cm² olan 22 postmenopozal osteoporotik hastadan oluşmaktaydı.

Grup 2: Postmenopozal normal grup

Atravmatik fraktür, endokrin, renal, metabolik hastalık hikayesi olmayan, yaş ortalaması 58.00 ± 5.07 yıl, kemik dansitometri ortalama değeri 1.140 ± 0.14 g/cm² olan postmenopozal 26 kadından oluşmaktaydı.

Grup 3: Premenopozal normal grup

Herhangi bir endokrin, renal, metabolik hastalık hikayesi olmayan, ilaç veya çalışma anında oral kontraseptif kullanmayan, menstrüel siklusun 1.-11. günleri arasında ve yaş ortalaması 43.10 ± 2.22 yıl olan 20 premenopozal sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı.

Çalışma gruplarından gece açlığını takiben sabah ilk idrar atıldı ve ikinci idrar örneği alındı. Örnekler çalışma gününde alınarak, taze çalışıldı. İdrar örnekleri $1000 \times g$ de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatanttan Dpd ve aynı spot idrardan kreatinin çalışıldı. Yirmidört saatlik idrarlarda Ca^{+2} ve Pi, alınan kan numunelerinde serum Ca^{+2} , Pi, ALP, kreatinin değerlerine bakıldı. Tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen sekonder osteoporozlu hastaları çalışma kapsamı dışında tutmak amacıyla, tiroid hormonlarının (T3, T4, sT3, sT4, TSH) düzeyine bakıldı. Tüm hastalarda tiroid fonksiyonları normal limitler içinde bulundu.

İdrar Dpd'si yüksek bulunan 20 hastaya 4 ay süreyle 10mg/gün Alendronat verildi. Dört ay sonunda yeniden idrar Dpd/Cre düzeyleri bakıldı.

İdrar Dpd düzeyine, direkt chemiluminescence (kemilüminesan) teknolojinin kullanıldığı kompetitif immünassay yöntemiyle ACS 180+ da chiron diagnostic Dpd kiti (Katalog numarası: 104828) ile bakıldı. ACS180+, solid fazda paramagnetik partiküllerin kullanıldığı, kemilüminesandaki değişikliği ölçen, kompetitif ve sandviç tipi ölçüm yapan otomatize heterojen immünassay cihazıdır (10).

Çalışılan Dpd değerleri, idrar konsantrasyonundaki değişkenliği düzeltmek için idrar kreatinin (Cre) değeriyle normalize edilmiştir.

Dpd/Cre (nM/mM)

Cinsiyet	Ortalama	Sınırlar
Kadın (25-45)	6.16	2.37 - 11.05
Erkek (25-55)	4.86	2.19 - 8.15

Uygulama

Her çalışma öncesinde iki nokta kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyonda chiron diagnostic Dpd kalibratör kiti (katalog numarası 104830) kullanıldı. Her çalışma öncesinde Dpd 1,2,3 kontrol konuldu.

Chiron Diagnostic DPD 1,2,3 kiti (Katalog numarası 110076) kullanıldı.

İdrar ve kan kreatinini tayininde Olympus 5200 AU otoanalizörü ve Biocon kreatinin kinetik kiti (Biosub crea-kinetic FLUITEST, katalog numarası=448) kullanıldı. Jaffe kinetik yöntemiyle bakıldı (11,12).

Ca^{+2} tayini Olympus 5200 AU otoanalizöründe Biocon Calcium - AIII kitiyle yapıldı. (Katalog numarası 2004) Ca^{+2} düzeyine Arsenazo III metoduyla bakıldı (13).

Kan ve idrar fosfor düzeyine Olympus 5200 AU otoanalizöründe, DMA fosfor kiti (katalog numarası 7500 -118) ile bakıldı. Serum alkalin fosfat (ALP) tayini Olympus 5200 AU otoanalizöründe, DMA Alkalin Fosfat kiti (katalog numarası 7500-103) kullanılarak yapıldı. Para nitro fenil fosfatın kullanıldığı Bowers ve Mc Comb yöntemi uygulandı (14).

Bulgular

Çalışmaya alınan Grup 1 (postmenopozal osteoporotik), Grup 2 (postmenopozal normal), Grup 3 (premenopozal normal)'ün ortalama idrar, Dpd/Cre, Ca^{+2} , Pi, serum Ca^{+2} , Pi, ALP sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İdrar Dpd/Cre değerlerine göre değerlendirildiğinde; Postmenopozal osteoporotik grupta, postmenopozal normal ve premenopozal normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) ($p < 0.05$).

Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal normal ve premenopozal normal gruplar arasında idrar Dpd/Cre ile KMD, idrar Ca^{+2} , Pi, serum Ca^{+2} , Pi ve ALP sonuçlarının istatistiksel karşılaştırması Tablo 2'de görülmektedir.

Postmenopozal osteoporotik ve postmenopozal normal grupta KMD ile Dpd/Cre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.1$) ($p > 0.1$).

Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal normal ve premenopozal normal grupta idrar Dpd/Cre, Ca^{+2} , Pi, Serum Ca^{+2} , Pi ve ALP sonuçlarının gruplararası istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal normal ve premenopozal normal grup ortalama idrar Dpd/Cre, Ca²⁺, Pi, Serum Ca²⁺, Pi ve ALP sonuçları

	İdrar Dpd/Cre NM/mM	İdrar Ca ²⁺ MEq/24s	İdrar Pi g/24s	Serum Ca ²⁺ mEq/L	Serum Pi mEq/L	Serum ALP U/L
Grup 1 (n= 22)	21.21± 7.89	14.52± 4.61	1.14± 0.34	4.98± 0.39	3.84± 0.48	104.45± 25.40
Grup 2 (n= 26)	9.76 ±7.30	9.85± 5.12	1.10± 0.17	5.08± 0.24	3.76± 0.39	111.61± 24.51
Grup 3 (n= 20)	8.23± 2.19	9.30± 3.80	1.02± 0.23	4.70± 0.32	3.78± 0.37	85.95± 13.98

Grup 1: Postmenopozal Osteoporotik Grup

Grup 2: Postmenopozal Normal Grup

Grup 3: Premenopozal Normal Grup

Tablo 2. Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal normal ve premenopozal normal gruplarda idrar Dpd/Cre ile kemik dansitometrisi, idrar Ca²⁺, Pi; serum Ca²⁺, Pi ve ALP sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması

	İdrar Dpd/Cre Dansitometri	İdrar Dpd/Cre İdrar Ca ²⁺	İdrar Dpd/Cre İdrar Pi	İdrar Dpd/Cre Serum Ca ²⁺	İdrar Dpd/Cre Serum Pi	İdrar Dpd/Cre Serum ALP
Grup 1	r = 0.09 p= 0.67	r = 0.04 p= 0.83	r = 0.49 p= 0.02	r =-0.15 p= 0.48	r = 0.32 p= 0.13	r = 0.06 p= 0.76
Grup2	r= 0.04 p=0.83	r= 0.31 p= 0.11	r = 0.28 p= 0.15	r =-0.19 p= 0.34	r = 0.23 p= 0.24	r =-0.03 p= 0.87
Grup3		r = 0.33 p= 0.14	r=-0.12 p= 0.60	r =-0.09 p= 0.68	r = 0.18 p= 0.43	r =-0.26 p= 0.26

Tablo 3. Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal normal ve premenopozal normal grupta idrar Dpd/Cre, Ca²⁺, Pi ve serum Ca²⁺, Pi, ALP sonuçlarının gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi

	İdrar Dpd/Cre	İdrar Ca ²⁺	İdrar Pi	Serum Ca ²⁺	Serum Pi	Serum ALP
Grup1-3	p <0.05	p< 0.05	p> 0.05	p< 0.05	p> 0.05	p< 0.05
Grup1-2	p< 0.05	p< 0.05	p> 0.05	p >0.05	p> 0.05	p> 0.05
Grup2-3	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p <0.05	p> 0.05	p< 0.05

Postmenopozal osteoporotik grupta idrar Dpd/Cre oranı ve idrar Ca²⁺ postmenopozal ve premenopozal normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05) (p<0.05).

Serum Ca²⁺ değerleri postmenopozal osteoporotik grupta, premenopozal normal gruba göre ve postmenopozal normal grupta, premenopozal normal gruba göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (p<0.05).

Serum ALP değerleri de postmenopozal osteoporotik grupta, premenopozal normal gruba göre ve postmenopozal normal grupta, premenopozal normal gruba göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (p<0.05).

Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal ve premenopozal normal grupların serum Pi sonuçları gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (p>0.05) (p>0.05).

Postmenopozal osteoporotik, postmenopozal ve premenopozal normal grupların idrar Pi sonuçları gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) ($p>0.05$) ($p>0.05$).

Postmenopozal osteoporozu olup, tedavi verilen 20 hastanın tedavi öncesi ve sonrası idrar Dpd/Cre sonuçları değerlendirildi. Tedavi öncesi idrar Dpd/cre ($n=20$) = 22.31 ± 8.03 nM/mM, 4 aylık Alendronat tedavisi sonrası idrar Dpd/Cre ($n=20$) = 9.73 ± 3.97 nM/mM bulunmuştur. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda tedavi sonrası idrar Dpd/Cre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür ($p < 0.001$).

İdrar Dpd/Cre değerlerinin postmenopozal osteoporotik, postmenopozal ve premenopozal normal grupta yüzde dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir ($p < 0.05$) ($p < 0.05$).

Alendronat tedavisi verilen postmenopozal osteoporozlu grupta idrar Dpd/Cre atılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Kemik mineral dansitesi ölçümü; tanı, tedavinin takibi, kırık riskinin saptanması açısından kullanışlı tekniklerdir. Ancak KMD, radyoaktiviteye maruziyet nedeniyle invazif ve ölçüm anında kemik turnoverinin durumunu tam olarak yansıtmamaktadır (15).

Kemik histomorfolojisi kemik turnoverini tam olarak gösteren iyi bir metoddur. Ancak, invazif,

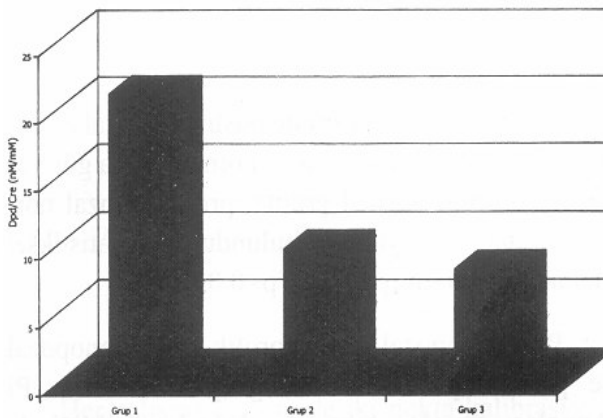
zaman alıcı, büyük gruplarda çalışma yapılamadığından çok kullanışlı bir metod değildir. Son yıllarda kemik turnoverini gösteren biyokimyasal belirteçlerde yoğun gelişmeler kaydedilmiştir. Biyokimyasal belirteçler noninvazif ve kısa sürede bakılabilen tetkiklerdir (15).

Uzun yıllar kemik rezorpsiyon belirteci olarak Hyp ve p-TRAP kullanıldı. Bu belirteçlerin sensitivite ve spesifisitesinin yüksek olmaması nedeniyle 1980'lerin sonlarına doğru Pyd ve Dpd, kemik rezorpsiyon belirteçleri olarak birçok çalışmada gösterildi (6,16).

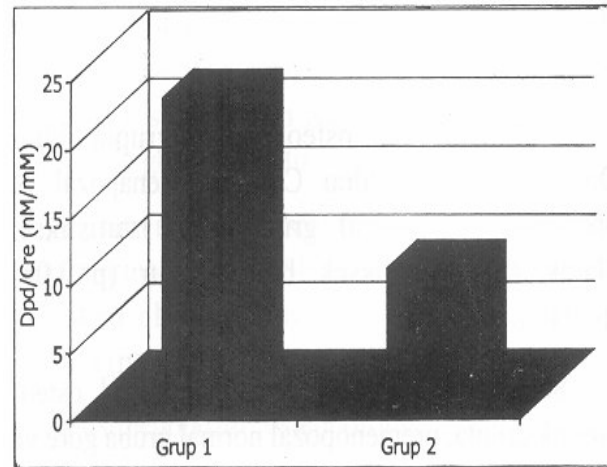
İdrar Pyd ve Dpd geçmişte bulunan kemik yıkım belirteçlerinden daha sensitif biyokimyasal belirteçlerdir (6,15,17-20). Kollajenin parçalanması esnasında çapraz bağlar dolaşıma geçerler ve kollajen sentezinde mevcut değildir. Bu nedenle Pyd ve Dpd kemik yıkımını göstermede spesifiktirler (15).

Robins ve arkadaşları, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre idrar serbest Pyd %16, Dpd %25 daha yüksek bulmuşlardır. Piridinolinde belirgin fark olmaması, osteoporozdan çok, yaşla olan değişim ve Pyd'nin başlıca artiküler ve intervertebral kartilajda bulunmasından kaynaklanır (21).

Seibel ve arkadaşları postmenopozal osteoporotik kadınlarda postmenopozal normal kadınlara göre kreatininle düzeltilmiş idrar Dpd düzeylerini %24 daha yüksek bulmuşlardır (21). Çalışmamızda da, postmenopozal osteoporozlu grupta (Grup 1)



Şekil 1. İdrar Dpd/Cre değerlerinin postmenopozal osteoporotik, postmenopozal ve premenopozal normal grupta yüzde dağılımı.



Şekil 2. Alendronat tedavisi alan postmenopozal osteoporotik hastaların tedavi öncesi ve 4 ay tedavi sonrası idrar Dpd/Cre sonuçları.

idrar Dpd/Cre düzeylerini postmenopozal normal gruba göre (Grup 2) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulduk ($p<0.05$).

Sinigaglia ve arkadaşları postmenopozal sağlıklı kadınlarda serum ile idrar Pyd ve Dpd seviyelerini premenopozal sağlıklı kadınlara göre belirgin yüksek bulmuşlardır (22). Bu sağlıklı kadınlarda idrar Dpd atılımının yüksek olmasının nedeni, postmenopozal dönemde östrojen çekilmesine bağlı kemik döngüsündeki artıştır (23). Overektomi yapılan sıçanlarda idrar piridinyum çapraz bağlarındaki belirgin artış, bu artışın östrojen çekilmesine bağlı olduğunu desteklemektedir (23).

Çalışmamızda östrojen düzeyiyle Dpd atılımı karşılaştırılması amaçlanmadığından ve postmenopozal durumu kesinleşmiş hasta grubuyla çalıştırmamızdan, hastaların östrojen düzeylerine bakmadık. Kemik mineral dansitometresine göre postmenopozal normal kadınların ($n=26$), altında idrar Dpd/Cre değerini 20.12 ± 10.12 nM/mM olarak postmenopozal osteoporotik kadınlarla aynı düzeyde bulduk. Kemik mineral dansitometresine göre normal olan kemik rezorpsiyonu başlamış hastalarda Dpd düzeyleri bakılarak erken dönemde osteoporoz tanısı koyulabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup, kit maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha büyük bir hasta grubunda çalışamadığımızdan, postmenopozal hastaların 6 adedindeki değer artışını tam olarak açıklayamadık.

Peaston ve arkadaşları, otomatize kemilüminesan sistemde Chiron Diagnostic ACS 180 kiti kullanarak yaptıkları çalışmada Dpd nin idrarla atılımının kemik rezorpsiyonunda sensitif bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir (24).

Rosano ve arkadaşları, Chiron Diagnostic kiti ile otomatize kemilüminesan immünassay yöntemiyle yaptıkları çalışmada tedavi almamış osteoporozlu hastalarda Dpd/Cre düzeyleri 9.47 ± 4.90 nM/mM değeriye, pamidronat (bifosfonat) tedavisiyle Dpd/Cre düzeylerinin 7.62 ± 3.16 nM/mM seviyelerine düştüğünü göstermişlerdir. Aynı hastalarda ELISA ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak; klinik laboratuvarlarda Dpd'nin ölçülebilmesi için otomatize kemilüminesan immünassay yöntemin kullanılabilirliğini göstermişlerdir (25).

Biz çalışmamızda postmenopozal osteoporozlu kadınlarda idrar Dpd/Cre düzeyini 21.21 ± 7.89 nM/mM olarak bulduk. Hastalara verilen alendronat tedavisiyle Dpd/Cre değeri 9.73 ± 3.97 nM/mM'e geriledi. İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir düşme saptadık.

Kushida ve arkadaşları osteoporozda rezorpsiyon belirteçlerinin yapım belirteçlerine göre daha değerli olduğunu göstermişlerdir (26).

Seibel ve arkadaşları piridinyum çapraz bağları ile yapım ve yıkım belirteçleri arasında iyi bir ilişki olduğunu göstermiştir (21). Yapılan çalışmalar piridinyum çapraz bağ atılımının yaşla progressif arttığını, yapım belirteçlerinde böyle bir değişikliğin olmadığını göstermektedir (27). Ohta ve arkadaşları erken menopoza giren kadınlarda (43 yaş ve öncesi) geç menopoza giren kadınlara göre (43 yaş sonrası) idrar Dpd/Cre oranını daha yüksek, kemik dansitometrisinin daha düşük olarak bulmuşlardır (28).

Dresner-Pollack ve arkadaşları yaşlı kadınlarda femoral, boyun uzun kemik kaybıyla kemik rezorpsiyon belirteçleri (idrar N telopeptid çapraz bağlar, serbest Pyd, total Pyd, total Dpd ve hidroksiprolin) arasında negatif korelasyon ($r=- 0.39, - 0.52, p<0.05$) bulmuşlardır (29).

Osteoporotik kadınlarda östrojen tedavisi ile idrar piridinyum çapraz bağlarında belirgin düşmenin gösterildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (23,30,31,32). Benzer sonuçlar bifosfonat tedavisiyle alınmıştır (31).

Kollerup ve arkadaşları, idrarla total Dpd atılımının kemik rezorpsiyonunda spesifik bir belirleyici olduğunu gösterdiler. Alendronat tedavisine başladıktan 1 hafta sonra idrar Dpd atılımında belirgin bir düşme, 3 hafta sonra maksimum bir azalma gösterilmiştir. Total Pyd ve hidroksiprolinin kemiğe spesifiteleri az olduğu için bu belirteçlerde daha az bir düşüş gözlenmiştir. Bifosfonat tedavisiyle serbest ve total Dpd dönüşmeleri arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Bifosfonat tedavisi kesildikten 4-12 hafta sonra total Dpd ve total Pyd düzeyi tedavi öncesi seviyesine dönmüştür (33).

Garnero ve arkadaşları alendronat tedavisiyle biyokimyasal belirteçler ile 6 ayda, lomber KMD si ile 2 yıl içinde belirgin değişiklik göstermişlerdir (31).

Kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal belirteçler ile menopozun ilk bir kaç haftasında görülebildiği; öte yandan radyolojik olarak görebilmek için genellikle en az 1 yıl geçmesi gerektiği gösterilmiştir (6). Yapılan birçok çalışma Dpd nin kemik rezorpsiyonunu göstermek için ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ilacın etkinliğini göstermek ve monitorize etmek için iyi bir belirteç olduğunu desteklemektedir (4,21,22,30,34-37).

Şimdiye kadar Dpd üzerine yapılan çalışmalar ve bizim yaptığımız çalışma Dpd nin kemik rezorpsiyonunu gösteren ideal bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı faktörler vardı. Ülkemizde plasebo bulmanın zorluğu nedeniyle plasebo kontrollü bir çalışma planlayamadık, ekonomik maliyetlerin yüksekliği nedeniyle tedavi sonrasında hastalara KMD çektiremedik. Kit maliyeti, çalışma kapsamına alınan vaka sayısında kısıtlamalara neden olmuştur.

Kullandığımız immünassay tekniyle, rutin laboratuarlarda, noninvazif, kısa sürede, düşük maliyetle osteoporoz tanısının konulabileceği ve verilen tedavinin etkinliğini takipte Dpd'nin önemli bir belirteç olduğunu göstermek için ön çalışma yapmış olduk.

KAYNAKLAR

1. Favus MJ. Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1993:3-37, 41-80.
2. Hahn TJ. Textbook of Rheumatology 2. In: Kelly H, Ruddy S, eds. Chapter 96, Metabolic Bone Diseases. 1989, WB Saunders Co. Philadelphia, Sayfa 1593-1627.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine: Krane S.M., Holick M.F. Osteoporosis. Volume 2 (Chapter 355), 14th Edition, 1998, McGraw Hill Co. Sayfa 2247-2253.
4. James IJ, Walne AJ, and Perrett D. The measurement of pyridinium crosslinks: A methodological overview. Ann Clin Biochem 1996, 33: 397- 420.
5. Risteli J, Risteli L. Assays of type 1 procollagen domains and collagen fragments; problems to be solved and future trends. Scand J Clin Lab Invest 1997, 57 (Suppl 227) :105-13.
6. Demers LM. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation. Scand J Clin Lab Invest. 1997, 57 (Suppl 227):12-20.
7. Kato T et al. Time course changes in bone metabolic markers after menopause. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1995, 47(1):43-8.
8. Anonymus. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993, 94:646-50.
9. Kanis JA. Estrogens, The Menopause and osteoporosis. Bone 1996, 9 (Suppl 5): 185S -190S.
10. Boland J, et al. The Ciba Corning ACS:180. Benchtop Immunassay Analyser. Clin Chem 1990, 36(9):1598-1602.
11. Bartels H et al. Clin Chim Acta 1972, 37:193-7.
12. Henry RJ. Clinical Chemistry. Principles and Techniques. 2nd ed. WB Saunders Co, 1974:147-89.
13. Smith HG., Bauer PJ: Biochemistry 1979, 18:5067-73.
14. Tietz. Fundamentals of Clinical Biochemistry. Edited by Carl A Burtis, Edward R Ashwood. 1996, 4th edition, WB Saunders Co, Pennsylvania, sayfa 314-5.
15. Takahashi M et al. Evaluation of bone turnover in postmenopause, vertebral fracture and hip fracture using biochemical markers for bone formation and resorption. J Endocrin Invest 1997, 20:112-7.
16. Takahashi M. Bone resorption markers. Rinsho Byori. 1996, 44(5): 415-22.
17. Delmas DP et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. J Bone and Miner Res 1991, 6(6):639-44.
18. Bettica P, et al. Clinical performance of galactosyl hydroxyllysine, pyridinoline and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. J Endocrin Metab 1996; 81(2):542-6.
19. Bonde M et al. Application of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. J Clin Endocrin Metab 1995; 80(3):864-8.
20. Cosman F et al: Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. Calcif Tissue Int 1996, 58:236-43.
21. Seibel MJ et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1993, 8(7):881-9.
22. Sinigaglia L et al. Serum levels of pyridinium crosslinks in postmenopausal women and in paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 1997, 61:279-84.
23. Seibel MJ, Robins SP, and John P. Urinary pyridinium crosslinks of collagen. TEM 1992; 3(7):263-70.
24. Peaston RT, et al. Urinary deoxypyridinoline: Evaluation of an automated chemiluminescence assay for Chiron Diagnostic ACS:180. Clin Chem 1997; 43(6):187.
25. Rosano TG et al. Automated chemiluminescence immunoassay for deoxypyridinoline: A clinical and analytical evaluation. Horm Clin Chem 1997; 43(6):182.
26. Kushida K et al. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporosis patients. J Clin Endocrinol Metab. 1995, 80(8):2447-50.

- 27.Kanis JA. Biochemical markers in osteoporosis. Scand J Clin Lab Invest 1997,57(Suppl 227):6S-11S.
- 28.Ohta H et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menapausal women. Bone 1996; 18(3):227-31.
- 29.Pollak RD et al. Biochemical Markers of Bone Turnover Reflect Femoral Bone Loss in Elderly Women. Calcif Tissue Int.1996,58:328-33.
- 30.Adachi JD. The correlation of bone mineral density and biochemical markers to fracture risk. Calcif Tissue Int. 1996; 59(Suppl 1):16S-19S.
- 31.Garnero P.,Delmas PD: New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int 1996; 59(Suppl 1):2S-9S.
- 32.Chen JT et al: Serum N-terminal osteocalcin is a good indicator for estimating responders to hormone replacement therapy in postmenapausal women. J Bone Min Res. 1996,11(11):1784-1792.
- 33.Kollerup G et al. Assessment of different markers of bone resorption in postmenapausal osteoporotic women treated with pamidronate Scand J Clin Invest 1997,57:479-86.
- 34.Jensen JEB, Kollerup G, Sorensen HA et al. Intraindividual variability in bone markers in the urine. Scand j Clin Lab Invest 1997; 57(Suppl 227):29S-34S.
- 35.Robins SP, et al. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. European J of Clin Invest 1991; 21:310-5.
- 36.Schlemmer A et al: Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks in premenapausal women. J Clin Endoc and Metabol 1992; 74(3):476-80.
- 37.Gomez B et al. Monoclonal antibody assay for free urinary pyridinium crosslinks. Clin Chem 1996; 42(8):1168-75.