

Postmenopozal Osteoporoz Olgularında Tip I Kollajen N-Telopeptid X, Vertebra Morfolojik Parametreleri ve DEXA Değerleri Arasındaki Korelasyonların Araştırılması

Investigating Correlation between Type I collagen N-Telopeptides X, Morphologic Parameters of Vertebra and DEXA values of the Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Savaş Gürsoy*, Tekin Karslıgil**, Ercan Madenci*, Emine Arıca*, Sema Keven*

ÖZET

Osteoporoz en sık görülen iskelet sistemi hastalığı olup, önemli bir halk sağlığı problemidir. Tip I kollajen telopeptidler (NTx) kemiğin osteoklastlarca gerçekleştirilen yıkımının spesifik göstergesi olarak tanımlanmış ve NTx'in idrar düzeyinin menopoz döneminde arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamıza 50 kadın alındı. Çalışmada olguların yaş ortalaması 64.7 ± 2.7 yıl, yaş aralığı ise 45-69 olarak saptandı. Olguların menopoz ortalama süresi 15.4 ± 3.1 yıl olarak saptandı. 30 kadın olgu da kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 63.9 ± 2.1 yıl, yaş aralığı ise 44 - 68 olarak saptandı. Kontrol grubunda menopoz ortalama süresi 14.1 ± 2.5 yıl olduğu bulundu. Olgu ve kontrol grupları arasında NTx düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Olgu ve kontrol grubunun vertebra morfolojik parametreleri arasında anlamlı farklar olduğu saptandı. Olgu grubunda L1 ve L2 DEXA (T) değeri ile NTx idrar düzeyi arasında korelasyonların varlığı görüldü.

Sonuç olarak NTx idrar düzeyi ile vertebra morfolojik parametreleri ve DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyonların olduğu düşünülmektedir.

ABSTRACT

Osteoporosis is the most often seen skeletal disease that is an important public health problem. Type I collagen N-Telopeptides (NTx) is described as the specific marker of bone resorption. Its urinary level increases during the menopausal period.

In our study, 50 female patients were included. Their mean age was 64.7 ± 2.7 years and ranges between 45-69. Their mean menopause duration was 15.4 ± 3.1 years. The control group was established with 30 female patients. Their mean age and ranges were 63.9 ± 2.1 years and 44-68 respectively. Their mean menopause duration was 14.1 ± 2.5 years.

The difference level of urinary NTx was found to be significant between patients and control group. Significant differences were found between the vertebra morphologic parameters of the patients and control group. In addition, correlation was determined between level of urinary NTx and lumbar DEXA (T) values.

In conclusion, significant correlations were found to exist between the level of urinary NTx, vertebra morphologic parameters and DEXA values.

(*) İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
(**) Çalışmamıza Katılan Diğer Üyeler

Anahtar Sözcükler: Osteoporosis, Osteomark, Tip I Kollajen N-Telopeptid (NTx), Vertebra morfolojisi

Key Words: Osteoporosis, Osteomark, Type I Collagen N-Telopeptides (NTx), Morphology of Vertebra

GİRİŞ

Osteoporoz (OP) en sık görülen iskelet sistemi hastalığı olup, yaygın endokrinopati içinde tanımlanan önemli bir halk sağlığı problemidir. Öncelikle kadınları daha fazla etkilemesine karşın, ortalama yaşam süresinin artması hastalığın önemini her iki cins için artırmıştır. Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artışı ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Postmenopozal osteoporoz (PMO) olgularında trabeküler kemik yapısındaki vertebralarda kemik kaybı ön plandadır. Bu bölgelerde oluşan kemik kaybı sonucu vertebralarda kama veya balık şeklinde olduğu gibi vertebra yüksekliğinin azalması ya da değişik tipte vertebra kırıkları ile karakterizedir (1).

Osteoporoz tanısında hastanın öyküsünün ve klinik muayenesinin yanısıra DEXA çalışmaları altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca OP tanı ve tedavisinin izlenmesinde kullanılacak çeşitli radyolojik ölçütler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalar arasında vertebra geometrisiyle Saville osteopeni skoru, Kleerekoper'in vertebra deformite skoru sayılabilir (2).

Organizmada kemiklerin yapım ve yıkım süreçlerinin dengede olduğu aktif bir döngü içinde olduğu bilinmektedir. Kemik yapımını yansıtan parametreler arasında osteokalsin, alkalin fosfataz ve prokollajen peptidler sayılabilir. Tip I kollajen telopeptitler (NTx) ise kemiğin osteoklastlarca gerçekleştirilen yıkımının spesifik göstergesi olarak tanımlanmıştır. NTx'in idrar düzeyi menopoz döneminde, primer hiperparatroidi, hipertroidi ve paget hastalığında artar. Antirezorptif tedavi gören ol-

gularda NTx idrar düzeyinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (3,4).

Bu çalışma OP olgularında NTx idrar düzeyi ile vertebra ortalama yüksekliği, eni, alanı ve DEXA değerleri arasında korelasyonların varlığını araştırmak amacı ile planlanmıştır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalımıza başvuran olgulardan 50 kadın çalışmaya alındı. Çalışmada olguların yaş ortalaması 64.7 ± 2.7 yıl, yaş aralığı ise 45-69 olarak saptandı. Olguların menopoz ortalama süresi 15.4 ± 3.1 yıl olarak saptandı. Başvuran olgulardan aşağıda belirtilen kriterlere uyan 30 kadın olgu da kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubunda yaş ortalaması: 63.9 ± 2.1 yıl, yaş aralığı ise: 44 - 68 olarak saptandı. Kontrol grubunda menopoz ortalama süresi: 14.1 ± 2.5 yıl olduğu bulunmuştur. Çalışmaya alınma kriteri olarak olgu ve kontrollerin menopozda olması, DEXA değerlerinin Dünya Sağlık Örgütü'nün "OP" ve "Normal" tanımına uygun olması olarak belirlendi (1). Osteoporozla ilgili herhangi bir kırığı olanlar ile, metabolik, enfeksiyöz, endokrinolojik veya malign bir hastalığın varlığından kuşkuyla ilgili olgular çalışmaya alınmadı. Olgu ve kontrollerin L1-4 vertebralarda DEXA değerlendirmeleri, ortalama yüksekliği, eni ve alanı Hologic QDR-1500 and Lunar DPX cihazı ile yapıldı.

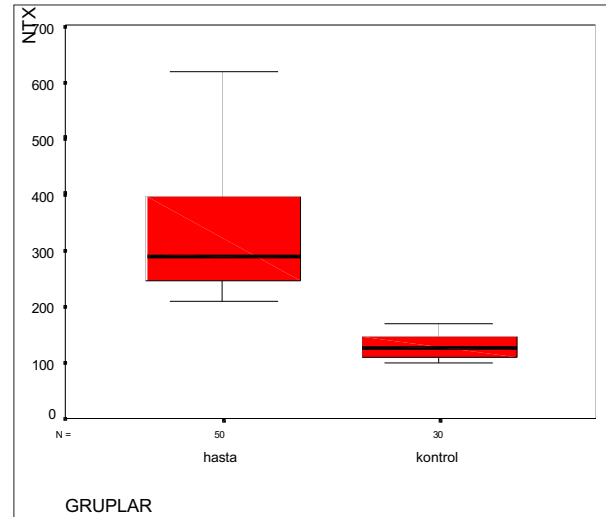
NTx idrar düzeyinin belirlenmesi : Bu amaç için "Osteomark" olarak isimlendirilen "Ntx testi" kullanılmıştır (Seattle, USA). Hasta ve kontrollerden örnek olarak sabah ikinci idrar veya 24 saatlik idrar alınmış ve çalışılincaya kadar -20°C 'de saklanmıştır. Çalışma, üreti-

ci firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Osteomark, solid faz olarak NTx absorbe edilmiş mikroveller kullanılarak hazırlanmış kompetitif inhibisyona dayalı ELISA testidir. Örnekteki NTx, solid fazdaki NTx ile horseradish peroxidase kaplı antikora bağlanmak için yarışmaktadır. Solid faza bağlı antikör miktarı bu nedenle zıt olarak örnekteki NTx miktarını vermektedir. Örnekteki NTx konsantrasyonunun kantitatif değeri spektrofotometrik olarak saptanmakta ve standart kalibrasyon eğrisinden hesaplanmaktadır. Çalışma değerleri, idrar dilüsyonlarında üriner kreatinin saptanmasıyla düzeltilir ve litrede nanomol cinsinden kemik kollagen ekvivalenti / litrede milimol kreatinin (nanomole bone collagen equivalents nM BCE / milimole creatinine) olarak sunulur. Bu amaçla sırası ile aşağıdaki işlemler yapılır (5).

1. İdrardaki kreatinin düzeyleri (11.3)'e bölünerek idrar kreatini'nin milimol/litre (mM/L) olarak değeri bulunur.

Tablo 1: Olgu ve Kontrollerin Demografik Özellikleri

	Olgu (n: 50)	Kontrol (n:30)
Yaş (yıl) :	64,7±2,7	63,9±2,1
Boy (cm) :	150,7±5,3	151,7±5,6
Ağırlık (Kg) :	65,9±8,3	68,8±3,5
VKİ (Kg/m ²) :	28,6±4,1	29,4±2,2
Menopoz süresi (yıl) :	15,4±3,1	14,1±2,5



Grafik 1: Olgu ve Kontrollerin NTx Düzeyleri

2. Sonuçları mM/L olarak saptanan kreatinin değerine bölünerek nM BCE/ mM/L birimine dönüştürülür.

3. Normal değerleri erkeklerde : 13-78 nM BCE /mM/L , kadınlarda (Premenopozal) : 14-74 nM BCE/mM/L olarak kabul edilmektedir.

BULGULAR

Olgu ve kontrollerin demografik özellikler arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Olgu ve kontrol grupları arasında NTx düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu saptadık. (Grafik 1, p<0.001). Grafik 1' de olguların NTx değerlerinin daha heterojen ve medyan çizgisinin 300 nM BCE/mM/L değerine yakın olduğu görülüyor.

Olgu ve kontrollerin L1-4 vertebra DEXA (T ve Z) değerleri tablo 2 de sunulmuştur. Vertebra yüksekliği, eni ve alanları ile ilgili veriler tablo 3 te sunulmuştur. Olgu ve kontrol grubunda bu parametrelerden L3 vertebra yüksekliği, L1-4 vertebraların enleri ve alanları arasında anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo 3). İlk iki parametrenin anlamlılık düzeyinin p<0.05 olduğu; alanlar arasındaki farkın anlamlılık düzeyinin ise p<0.008 olduğu görüldü.

Olgu grubunda NTx düzeyleri ile vertebra DEXA değerleri ve morfolojik parametreleri arasında saptanan anlamlı korelasyonlar tablo 4'te sunulmuştur. Bu ilişkilerden L1 ve L2 DEXA (T) değeri ile NTx düzeyi arasında saptanan korelasyonların anlamlılık düzeyi diğerlerine göre daha belirgindi. Anılan parametreler arasındaki korelasyonların grafiği ve doğru denklemi grafik 2 ve grafik 3 te sunulmuştur.

Tablo 2: Olgu ve Kontrollerin Lomber DEXA Değerleri

	OLGU	KONTROL
L ₁ T/Z	-3,2±0,8 / -1,7±0,9	-0,8±0,6 / 0,1±0,8
L ₂ T/Z	-3,3±1,0 / -1,9±0,9	-0,9±0,6 / 0,2±0,8
L ₃ T/Z	-2,7±1,4 / -1,4±0,9	-0,4±0,8 / 0,4±0,9
L ₄ T/Z	-2,6±1,5 / -1,2±1,0	-0,3±0,8 / 0,4±0,8

tur. Benzer karşılaştırma kontrol grubunda da yapıldı ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4: NTx Düzeyi-Vertebra Ölçüm Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

TARTIŞMA

Osteoporoz prevalansının yaklaşık %0,6 olduğu, görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmanın sonuçları vertebral deformite prevalansının % 40 olduğunu göstermiştir (6).

OP tanısında DEXA'nın altın standart olarak

kabul edilmesine karşın yalancı negatif sonuçların da önemli oranda olduğu düşünülmektedir. Örneğin şişman olgularda DEXA'nın uygulanabilirliğinin zor olduğu; bu yöntemde osteofitler, hiperosteoz sendromları, aort kalsifikasyonu ve vertebra kırıkları gibi tabloların yalancı negatifliğe neden olabileceği bildirilmiştir (7). Bu nedenle OP tanı ve tedavinin izlenmesinde kullanılacak yeni ölçütlerin oluşturulmasına yönelik çok sayıda çalışmalar arasında tip I kollajen N- telopeptidlerin (NTx) idrar düzeyinin kemik yıkımının seçici göstergesi olduğu vurgulanmıştır (8-10).

Çalışmamızda NTx düzeyi olgu ve kontrol

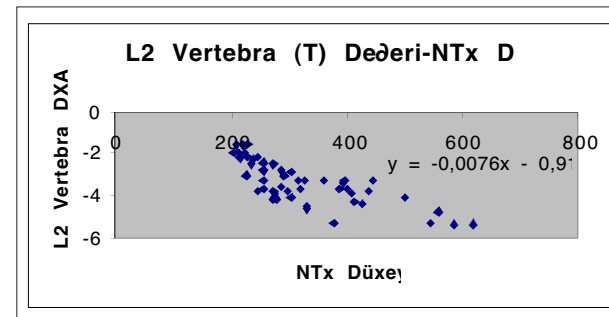
Tablo 3: Olgu ve Kontrollerin Vertebra Ölçüm Değerleri

		Yükseklik (cm)	En (cm)	Alan (cm ²)
OLGU	L1	2,9±0,2	3,6±0,2*	10,6±1,2*
	L2	3,1±0,2	3,7±0,3*	11,7±1,4 *
	L3	3,1 ±0,3*	4,0±0,3*	13±1,4*
	L4	3,4±0,02	4,4±0,4*	14,5±1,7*
KONTROL	L1	2,9±0,2	3,9±0,3*	11,6±1,3*
	L2	3,1±0,2	4,1±0,3*	12,6±1,5*
	L3	3,6±0,1*	4,2±0,3*	14,1±1,5*
	L4	3,5±0,3	4,6±0,3*	16,1±2,0*

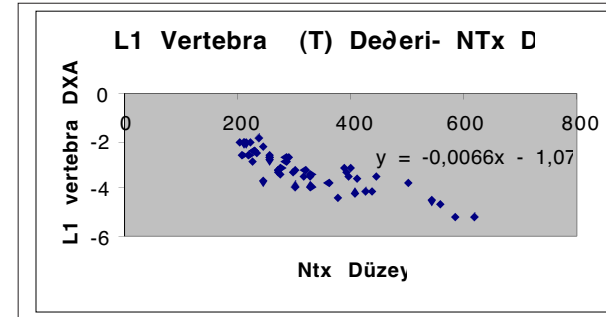
* İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4: NTx Düzeyi-Vertebra Ölçüm Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

NTx					
T1	r: -0,898/ p: 0,001	T4	r:-0,493/ p:0,001	Z1	R:0,637/p:0,001
T2	r:-0,877/ p: 0,001	Y3	r:-0,232/p:0,038	Z2	R:0,714/p:0,001
T3	r:-0,527/ p:0,001	Y4	r:-0,243/p:0,030	Z3	R:0,734/p:0,001



Grafik 2: L1 Vertebra DEXA (T) Değeri ve NTx Düzeyi



Grafik 3: L2 Vertebra DEXA (T) Değeri ve NTx Düzeyi

grubunda anlamlı olarak farklı bulundu. Olgu NTx düzeylerinin daha heterojen bir görünüm sergilemesine karşın değerlerin çoğunun %50' lik dilim içinde, 200-400 nmBCE/Nmol aralığında olduğundan bu parametrenin çeşitli karşılaştırmalarda kullanılabilir bir kriter olabileceğini düşündük (Grafik1).

Postmenopozal kadınlarda vertebral kırıkların görülme sıklığı kesin bilinmemekle birlikte kalça kırıklarında olduğu gibi yaşla eksponansiyel olarak arttığı bildirilmiştir (11). Bir çalışmada vertebral vücut indeksi ile KMY'nun birlikte, olguların taşıdığı vertebra kırık riskini açıklayabileceği savunulmuştur (12).

Osteoporotik olgularda gözlenen vertebra deformatelerinin incelemek amacı ile düzenlenmiş çalışmada vertebra morfolojik parametreleri arasında vertebra yüksekliğindeki kayıp yüzdesinin pratik ve kullanılabilir olduğu savunulmuş (13).

T5-L5 Vertebraları kapsayan bir çalışmada vertebra yüksekliklerini komşu vertebra yüksekliğine oranlayarak göreceli bir ölçüt "omurganın deforme indeksi" oluşturulmuş ve bu parametrenin OP olgularının izlenmesinde yararlılığı ve (14) vertebra morfolojik parametrelerle BMD arasında pozitif ilişkinin varlığı (15) gösterilmiştir.

Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarının vertebra morfolojik parametrelerinden L3 vertebra yüksekliği, L1-4 vertebraların enleri ve alanları arasında anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo 3). İlk iki parametrenin anlamlılık düzeyinin $p < 0.05$; alanlar arasındaki farkın anlamlılığının ise $p < 0.008$ düzeyinde olduğu görüldü.

Çalışmamızda olgu ve kontrollerin vertebra yüksekliği, eni ve alanları arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmada NTx düzeyleri ile vertebra morfolojik parametrelerinden sadece L3-4 vertebra yüksekliği arasında zayıf bir korelasyon olduğu görüldü. NTx düzeyi ve yükseklik arasındaki negatif ilişki OP kliniği ile uyumludur. Kemik yı-

kımının göstergesi olan NTx idrar düzeyinin artması, vertebra yüksekliğinde azalmanın nedeni arasında sayılabilir. Biz anılan parametreler ile NTx düzeyi arasında anlamlı ilişkilerin, olasılıkla olgu sayısının artırılması ile, gösterilebileceğini düşünüyoruz.

NTx idrar düzeyi ile L1-2 vertebra DEXA (T) değerleri arasında saptanan doğrusal denklemlerin klinik yararı olduğunu düşünüyoruz. Örneğin , saptanan bir NTx idrar düzeyi ile L1 veya L2 DEXA (T) yaklaşık değeri bulunabilir. Bu bilgi olgunun tanısında veya tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir bir veri olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak NTx idrar düzeyi ile vertebra morfolojik parametreleri ve DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyonların olduğunu düşünüyoruz. Daha fazla sayıda olgu ve kontrolleri kapsayan çalışmalarla anılan parametreler arasında klinikte kullanılabilir daha güvenilir verilerin elde edilebileceğine inanıyoruz.

KAYNAKÇA

1. Eryavuz-Sarıdoğan M: Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Ed: Gökçe-Kutsal Y, Modern Tıp Seminerleri 19. Osteoporoz. Güneş Kitabevi, Ankara. 2001; 1-21.
2. Sepici V. Osteoporozda tanı yöntemleri. Editörler: Ertüngenalp E, Seyisoğlu H : Menopoz ve Osteoporoz. Form Reklam, İstanbul. 2000;391-406.
3. Atley LM, Mort JS, Lalumiere M, Eyre DR. Proteolysis of human bone collagen by cathepsin K: Characterization of the cleavage sites generating the cross-linked N-telopeptide neoepitope. Bone 2000; 6; 241-248 (Abstract).
4. Hanson DA, Weis MAE, Bollen MA, Maslan SL, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone and Mineral Research 1992; 7;1251-1258.
5. Lieb MS: Use of NTx assay in a woman with postmenopausal osteoporosis. In: moderator: Troum MO: The Clinical Utility Of Cross-Linked N-Telopeptides (NTX). Regional Consensus Conference. Los Angeles, 1996; 7.
6. Gökçe-Kutsal Y: Osteoporoz. Editörler: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş

- Kitabevi, Ankara. 2000;2;1872-1893.*
7. Morgan LS, Saag GK, Julian AB, Blair H: Osteopenic Bone Disease. In: Ed: Koopman JW. *Arthritis and Allied Conditions, 14 th Volume 2, 2001; 2449-2513.*
 8. Rosen HN, Pollak DR, Moses AC, Rosenblatt M, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int 1994; 54; 26-29.*
 9. Garnero P, Shih JW, Gineyts E, Karpf BD, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate Treatment. *J Clin Endocrinol Metab 1994; 1693-1700.*
 10. Eker P. Osteoporozda tip 1 kollajen N-telopeptid'in (NTx) yeri ve önemi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2000;3;44-49.*
 11. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone 1992 ; 1-10 (Suppl 2).*
 12. Goh JC, Low SL, Bose K. Vertebral body index and bone mineral density in women with spinal fractures. *Acta Orthop Scand 1994; 522-4.*
 13. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, et al. Defining incident vertebral deformity: A prospective comparison of several approaches. *J Bone Miner Res 1999;14:90-101 (Abstract).*
 14. Sauer P, Leidig G, Minne HW, Duckeck G. Spine deformity index versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res. 1991; 3; 227-38.*
 15. Sone T, Tomomitsu T, Miyake M, Takeda N, et al. Age-related changes in vertebral height ratios and vertebral fracture. *Osteoporos Int 1997;2:113-8.*