

Postmenopozal Kadınlarda Serum Sitokin, Osteokalsin, İntakt PTH Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğunun İlişkisi

The Relationship Among Between Serum Cytokine, Intact PTH, Osteocalcin and Bone Mineral Density Values in Postmenopausal Women

Yıldız M*, Kokino S*, Turan N**

ÖZET

Bu çalışma postmenopozal dönemdeki 108 kadın olgunun kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile serum sitokin, osteokalsin ve intakt parathormon değerlerini karşılaştırmak üzere planlandı. Randomize seçilen 108 postmenopozal kadın olgu KMY ve medikal tedavisine göre 3 gruba ayrıldı. İlk grup 18 osteoporozu olmayan ortalama yaşı 52.94 ± 4.90 yıl ve ortalama postmenopoz süresi 6.5 ± 4.76 yıl olan postmenopozal dönemdeki kadını kapsıyordu. İkinci grup medikal tedavi almayan, postmenopozal dönemde osteoporozu tesbit edilen, ortalama yaşı 53.60 ± 8.84 yıl ve ortalama postmenopoz süresi 9.73 ± 6.75 yıl olan 15 kadından oluşuyordu. Üçüncü grup tedavi altında bulunan, ortalama yaşı 58.52 ± 8.51 yıl ve ortalama postmenopoz süresi 13.20 ± 8.41 yıl olan 75 osteoporozlu kadındı. Femur Wards üçgeni, torakanter ve lomber omurga kemik mineral yoğunluğu t skoru dual foton X ışını absorpsiometri (DEXA) kullanılarak ölçüldü. Serum kalsiyum, fosfor, C-reaktif

SUMMARY

This study was designed to compare the bone mineral density (BMD) in 108 postmenopausal women with laboratory data including osteocalcin, intact parathyroid hormone and serum cytokine values. One hundred eighth postmenopausal women were randomly divided into 3 sub groups according to their BMD and medical treatment. The first group consisting of 18 postmenopausal women had no osteoporosis, mean age and mean duration of postmenopausal period were 52.94 ± 4.90 and 6.5 ± 4.76 years respectively. The second group consisting of 15 postmenopausal women had osteoporosis and was not treated, mean age and mean duration of postmenopausal period were 53.60 ± 8.84 and 9.73 ± 6.75 years respectively. The third group consisting of 75 postmenopausal osteoporotic women was under medical treatment, mean age and mean duration of postmenopausal period were 58.52 ± 8.51 and 13.20 ± 8.41 years respectively. Bone mineral density at femur Ward's triangle, trochanter and lumbar spine t score values were evaluated by dual X ray absorptiometry (DXA). Serum calcium,

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne

(**) Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Edirne

protein, eritrosit sedi-mentasyon hızı, sitokinler (interlökin-1, IL-1, interlökin-2, IL-2, interlökin-6, IL-6, interlökin-8, IL-8, tümör nekroze edici faktör alpha TNF- α), osteokalsin, intakt paratiroid hormon düzeyleri tesbit edildi. Tüm olgularda lomber omurga, femur torakanter ve Wards üçgeni t skorları ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Diğer taraftan gruplar arasında yaş, tedavi süresi, lomber omurga, torakanter, Wards üçgeni t skorları ve postmenopoz süresi arasında anlamlı farklılık bulunurken, İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, TNF- α , osteokalsin, intakt parathormon arasında yoktu. Sonuç olarak, özellikle erken postmenopozal dönemde sitokinlerin serum seviyelerinden çok kemik mikroçevresindeki düzeylerinin KMY ile korele olabileceğini düşünmekteyiz. Serum İL-6 düzeyi erken postmenopozal dönemde osteo-poroz tedavi etkinliğinin takibinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal dönem, kemik mineral yoğunluğu, sitokinler, osteokalsin, intakt paratiroid hormon

phosphorous, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, cytokines (interleukin-1, IL-1, interleukin-2, IL-2, interleukin-6, IL-6, interleukin-8, IL-8 and tumor necrosis factor alpha TNF- α), osteocalcin, intact parathyroid hormone were measured. In subjects, no significant correlation was observed between BMD t scores of lumbar spine, trochanter, Ward's triangle and cytokine values. On the other hand, among these groups significant difference was found between age, treatment duration, t scores of lumbar spine, trochanter, Ward's triangle and postmenopausal period, but not between IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , osteocalcin, intact parathyroid. As a conclusion we think BMD (especially in the early postmenopausal period) might be correlating with the levels of cytokines in bone microenvironment rather than serum levels. In the early postmenopausal osteoporosis period serum IL-6 value might be supporting to follow medical treatment efficiency.

Key words: Postmenopausal period, bone mineral density, cytokines, osteocalcin, intact parathyroid hormone

GİRİŞ

Kemikte yapım, yıkım döngüsü yaşam boyu kompleks bir metabolik aktivite ile sürer. Mekanik stresler, sistemik hormonlar, lokal sitokinler, prostoglandinler, growth faktörler ve bazı diğer sekonder mediatörler doğrudan ya da dolaylı olarak osteoblast ve osteoklastlar üzerine fizyolojik şartlarda olan bu döngüyü parakrin ve otokrin olarak kontrolle etkinlik gösterirler. Sitokinler arasında İL-1 ve TNF, kemik rezorpsiyonu üzerine potansiyel etkindirler. Ayrıca İL-1 PTH üzerinden dolaylı olarak da rezorpsiyona katılır. İL-1 ve TNF resorptif etkinliği tam kanıtlanmamış olan, proinflamatuvar etkinliği bilinen İL-8'in üzerine de etkilidirler. Resorptif sitokinler olarak İL-1 alfa, İL-1 beta, İL-2, İL-8, TNF, İL-11 kemik iliğinde bulunan progenitör hücre-

lerden osteo-klast farklılaşmasını artırır. Kemiğin stromal elemanlarının varlığında 1,25 dihidroksivitamin D, PTH, hemopoetik progenitör hücrelerden osteoklastların gelişimini artırır. TNF alfa ve beta formları resorptif etkinliği osteoklastların proliferasyonunu uyararak sürdürürler. İL-4 hem osteoklast formasyonunu hem de osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek etkinliğini gösterir. Ayrıca fibroblast, kondrosit, endotel hücrelerinin ürettikleri İL-8'in aktivitesi İL-4 tarafından kontrol edilirken İFN-8 tarafından da inhibisyona uğrar (1). İL-6 indirekt olarak İL-1 ve TNF artışına neden olarak resorptif olayda yerini alır. İL-6 mononükleer fagositler, vasküler endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından İL-1 ve TNF'ye cevap olarak sentezlenir. İL-13 osteoblast proliferasyonunu inhibe ederken İL-6 oluşumunu tetikleyerek do-

laylı olarak osteoklastlara destek verirler. G1a proteini olarak adlandırılan osteokalsin, osteoblast aktivitesinin spesifik belirleyicilerindendir. İskelet proteininin %1-2'sini oluşturur. Gün içinde değeri değişkendir. Gece-leri pik değerinde, öğleden sonraları ise %50 oranında serum değerinin olduğu bilinir. Osteokalsinin laboratuvar verilerin doğruluğu açısından alınan kan örneklerinde zamanlama önemlidir. Tanıda olduğu kadar antiresorptif tedavinin izlenmesinde de çok önemli bir değere sahiptir. Baskın olarak osteoblastlar tarafından sentez edilir ve kemiğin ekstraselüler matriksine katılır (2).

Osteoklastlar PTH'un etkisi altında kemik turnoverını sürdürürken, PTH'un Mg, sitrat, D vitamini metabolizmasındaki rolü önemli olup özellikle böbrek, kemikler ve barsak mukozalarını uyarak kandaki iyonik kalsiyumu sabit tutmaya çalışır. PTH yaşlanmayla ve serum kalsiyum oranının azalmasıyla artar. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde potansiyel bir ajan olarak öngörülen PTH, yüksek plazma konsantrasyonlarında kemik resorpsiyonunu, aralıklı olarak düşük dozlar da verildiğinde kemik formasyonunu stimüle edebilirliği üzerinde durulmaktadır.

Mekanik stresler ise orta yaşın üzerindeki postmenopozal kadınlarda, osteoporozun eşliğinde gövdenin ağırlığını yüklenen alt ekstremitelerde ve omurga sisteminde postural deformitelere yol açar. Gelişme çağındaki insanlarda ise bu faktör iskelet sisteminin olgunlaşmasında kemiğin mikroçatısının düzenlenmesi ve bunların korunmasında önemlidir.

Bu bilgilerin ışığında, Anabilim Dalımız Osteoporoz Tarama Polikliniğinde sitokinler, osteokalsin, PTH profilini incelemek ve osteodansitometrik verilerle korelasyonu değerlendirmek üzere çalışmamızı programladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya hastanemiz polikliniğine başvuran postmenopozal dönemde, yaş ortalaması $56,90 \pm 8,38$ olan 108 kadın randomize alındı. Çalışmadan dışlama kriterleri şunlardı: 1-Rutin tahlillerinde (sedimentasyon, C-reaktif protein, tam kan sayımı) anormallik olması, 2-Metabolik, endokrin, kronik inflamatuvar veya immobilizasyona neden olan ve son 3 ay içinde inflamatuvar hastalığı bulunması, 3-Hormonların sitokin düzeylerini etkilemesi nedeniyle hormon replasman tedavisi alması, 4-Patogenezlerinde sitokinlerin etkin olduğu düşünülen Alzheimer, majör depresyon, miyeloma gibi hastalıkların bulunması, 5-Kortikosteroid, tiroksin, antikonvulsan ve heparin gibi kemik dokusu üzerine etkili ilaçları kullanması.

Çalışmaya alınabilecek özellikteki olguların kimlik bilgileri, demografik özellikleri, yaşları, postmenopozal ve osteoporoz tedavi süreleri belirlendi. Boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Tüm olguların serum interlökin 1 (İL-1), interlökin 2 (İL-2), interlökin 6 (İL-6), interlökin 8 (İL-8), tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), osteokalsin (kan tüm olgulardan saat 11'de alındı) ve intakt parathormon (iPTH) düzeyleri çift antikor radyoimmünassay (RIA) yöntemi ile belirlendi. Aynı zamanda tüm olguların kemik mineral yoğunlukları dual foton X ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile omurgadan (L2, L3, L4), femur Ward üçgeninden ve femur torakanter bölgesinden yapılarak t skorları alındı. Olgulardan t skorlarına göre osteoporozu olmayan (grup 1), osteoporozu olup tedavi hiç almamış (grup 2), osteoporozu olan uygun tedaviyi almakta olan (grup 3) ve tüm olgular şeklinde dört grup oluşturuldu. Bu dört grubun postmenopoz süreleri, osteokalsin, intakt paratiroid hormon (iPTH),

sitokinlerin (İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, TNF- α) serum düzeyleri, lomber bölge t skorları (L2, L3, L4) ve femur t skorları (trokanter ve Wards üçgeni) ile ilişkisi ayrı ayrı incelendi.

İstatistiksel analiz "SPSS Ver 8,0 for Windows" programı kullanılarak, Pearson korelasyon testi, Kruskal-Wallis Varyans analizi, Dunnet T3 testi, Bonferroni testleri uygulandı, P <0,05 değeri anlamlılık değeri olarak alındı.

BULGULAR

Olgu grubu, yaşları 40 ile 74 arasında değişen, ortalama yaşları 56.90±8.3 olan, postmenopozal dönemdeki 108 kadından oluştu. Çalışmamızda postmenopozal dönemdeki osteoporozu olmayan 18 kadının (grup 1) ortalama yaşı 52.94±4.90, 15 osteoporozlu kadının (grup 2) ortalama yaşı 53.60±884, 75 osteoporozlu ve tedavi gören kadının (grup 3) ortalama yaşı 58,52±8,51 yıl idi. Grup 1 in ortalama postmenopozal süresi 6.5±4.76, grup 2 nin ortalama postmenopozal süresi 9.73±6.75, grup 3 ün ortalama postmenopozal süresi 13,20±8,41 yıl idi. Grup 1 de yaş ile İL-2 (p=.011, r=.584), İL1 ile İL-6(p=.002, r=.532), İL-6 ile İL-8 (p=.036, r=.497) arasında anlamlı pozitif, osteokalsin ile L2 t skoru (p=.002, r=-.672),

yaş ile trokanterik bölge t skoru (p=.027, r=.519) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (Tablo1). Grup 2'de kilo ile L3(p=.013, r=.623), L4(p=.046, r=.521) t skorları, boy ile TNF- α (p=.025, r=.575), İL1 ile L4 t skoru (p=.001, r=.744), İL-6 ile İL-8(p=.037, r=.547) arasında anlamlı pozitif, İL-2 ile trokanterik bölge t skoru (p=.018, r=.600) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (Tablo 2). Grup 3 de yaş ile İL-2 (p=.043, r=.235), kilo ile L2(p=.004, r=.327), L3(p=.023, r=.262), L4(p=.023, r=.263) t skorları, İL-6 ile İL-2 (p=.010, r=.294), L3 t skoru (p=.015, r=.280), İL-8 ile L4 t skoru (p=.015, r=.28), osteoporoz tedavi süresi ile İL-6 (p=.026, r=.256), İL-6 ile İL-2 (p=.000, r=.430), iPTH ile osteokalsin (p=.000, r=.408), İL-2(p=.001, r=0.368) ve İL-6(p=.264, r=.261) arasında anlamlı pozitif korelasyon, osteoporoz tedavi süresi ile L4(p=.023, r=-.262), ward (p=.043, r=.235), trokanter (p=.026, r=.256) t skorları, postmenopozal süre ile L4(p=.025, r=.260), wards üçgeni (p=.002, r=-.346) t skorları arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (Tablo 3).

Grup ayrımı yapılmaksızın tüm olgularda yapılan korelasyon analizine göre; iPTH ile osteokalsin (p=.008, r=.254), yaş ile İL-2

Tablo 1: Grup 1'de (n=18) sitokin, osteokalsin, PTH ile KMY ilişkisi

	L2- t skoru		L3 -t skoru		L4 -t skoru		Wards-t skoru		Trok-t skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İL-1	-.356	.147	-.378	.121	.000	1.000	-.147	.561	-.291	.242
İL-2	.156	.537	.079	.417	.420	.667	-.322	.192	-.275	.270
İL-6	-.116	.645	.057	.823	.324	.190	.071	.779	-.070	.783
İL-8	-.108	.675	.041	.872	.302	.224	.101	.690	.003	.990
TNF- α	.395	.105	.120	.636	-.018	.943	.176	.486	-.147	.561
Osteokalsin	-.672	.002	-.164	.517	-.048	.849	.134	.595	.088	.729
PTH	.068	.487	.049	.615	.013	.892	.002	.987	-.070	.469

r <0.01 (Anlamlı), p <0.05 (Anlamlı)

($p=.010$, $r=.247$), İL-6 ile İL-8($p=.000$, $r=.379$), iPTH ile TNF- α ($p=.002$, $r=.301$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo 4).

Üç grup (grup 1,2,3) arasında yapılan istatistiksel analizle yaş, osteoporoz tedavi süresi, L2, L3,L4, wards üçgeni, trokanterik bölge t skorları, postmenopozal süreler arasın-

Tablo 2: Grup 2'de (n=15) sitokin, osteokalsin, PTH ile KMY ilişkisi

	L2- t skoru		L3 -t skoru		L4 -t skoru		Wards-t skoru		Trok.-t skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İL-1	.414	.125	.413	.126	.744	.001	.344	.209	-.109	.699
İL-2	-.140	.618	-.191	.496	-.076	.788	-.416	.123	-.600	.018
İL-6	.044	.875	-.169	.548	-.227	.416	-.177	.528	.005	.985
İL-8	.065	.818	-.195	.486	-.154	.584	-.199	.477	.028	.921
TNF- α	-.387	.154	.147	.602	.059	.834	-.131	.643	-.252	.365
Osteokalsin	-.079	.779	-.234	.402	-.217	.437	-.416	.123	-.083	.768
iPTH	-.042	.881	-.076	.787	-.113	.688	.049	.863	.042	.883

r <0.01 (Anlamlı), p <0.05 (Anlamlı)

Tablo 3: Grup 3de (n=75) sitokin, osteokalsin, PTH ile KMY ilişkisi

	L2- t skoru		L3 -t skoru		L4 -t skoru		Wards-t skoru		Trok.-t skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İL-1	-.135	.249	-.157	.178	-.036	.756	.085	.468	-.023	.847
İL-2	.166	.155	.175	.132	.118	.315	.007	.949	-.063	.588
İL-6	.294	.010	.280	.015	.084	.473	.204	.080	.056	.634
İL-8	.143	.222	.199	.087	.281	.015	.040	.732	.102	.382
TNF- α	-.074	.530	-.064	.586	-.080	.495	-.017	.886	-.085	.470
Osteokalsin	.188	.107	.154	.187	-.011	.924	.104	.374	.093	.427
PTH	.142	.225	.133	.254	.055	.638	-.050	.668	-.081	.488

r <0.01 (Anlamlı), p <0.05 (Anlamlı)

Tablo 4: Tüm olgularda (n=108) sitokin, osteokalsin, PTH ile KMY ilişkisi

	L2- t skoru		L3 -t skoru		L4 -t skoru		Wards-t skoru		Trok.-t skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İL-1	-.061	.533	-.061	.532	.020	.833	.096	.325	.010	.920
İL-2	.119	.219	.079	.417	.420	.667	-.070	.473	-.122	.207
İL-6	-.015	.878	-.034	.724	-.059	.547	-.038	.697	.000	.998
İL-8	.031	.754	.015	.875	.094	.334	-.052	.595	.017	.862
TNF- α	.120	.217	.113	.245	.048	.624	.112	.247	.000	.997
Osteokalsin	.074	.444	.070	.472	-.017	.860	.070	.473	.071	.466
iPTH	.068	.487	.049	.615	.013	.892	.002	.987	-.070	.469

r <0.01 (Anlamlı), p <0.05 (Anlamlı)

da anlamlı farklılıklar bulunurken, İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, TNF- α , osteokalsin , iPTH bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(p>0.05). Fakat tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmayla gruplar arasında İL-6 da anlamlı farklılık (p <0.03) ve İL-6 için Post-hoc yöntemlerinden Bonferroni testi yapıldığında da farkın grup 2 de olduğu görüldü (Tablo 5).

TARTIŞMA

Kemik turnover sürecindeki kemik formasyonu ve resorpsiyon hızlarını göstermek için serum ve idrardaki biyokimyasal markerlar kullanılmaktadır. Yeniden yapılanma siklusunun düzenli işlemesi pek çok faktörün karşılıklı etkileşimi ile gerçekleşir. Kemik temel hücrelerinden osteoblastlar bir nedenle (menopoz, yaşlılık, metabolik) aktive olduğunda osteoklastları uyarırlarken, kollajen sentezini, çeşitli büyüme faktörleri ile sitokinlerin yapımını da hızlandırır. Sitokinler immun yanıtta, immun sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini kontrol eden immun sistem hormonlarıdır. Bir başka deyişle hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir. Kalsiyum homeostazında kilit görevi olan östrojenler ise kemik hücresi

fizyolojisini kontrol eden bir hormondur. 17 beta östradiolun serumdaki mol/l değeri fizyolojik şartlarda (10⁻¹⁰-10⁻⁹ mol/l) kemik yapımı ve yıkımını kontrol ederken hamilelikte bu oranının artması (10⁻⁸ mol/l), osteoporozda azalması (10⁻¹¹ mol/l) osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin artışına, dolayısıyla kemik resorpsiyonuna yol açar. Bu durum östrojen hormonunun postmenopozal osteoporozdaki rolünü de açıklamaktadır. D vitaminin en önemli etkisi Ca emilimini arttırması ve kemikte mineral metabolizmasını düzenlemesidir. Hipokalsemi ise PTH salınımı için majör bir uyarı yaparak osteoklastları uyarır. D vitamini azlığı da (alimenter, yapısal) PTH stimüle etmesi gibi birbirini kamçılayan döngülerle kemik yıkımını hızlandırır. Ayrıca PTH, İL-1 ve östrojen yetmezliği, istirahat halindeki stromal hücrelerden sitokinlerin (İL-2, İL-6, İL-11, İL-1, TNF, İGF) salınımına yol açarak osteoklastların gelişimini ve yıkım sahalarına sevkini sağlarlar (2).

Sitokinler üzerindeki çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. İmmun ve hematolojik sistemlere önemli etkileri olan birçok sitokinin iskelet hücreleri üzerine de etkisi vardır. Bunların kemik iliği hücrelerinden veya kemik mikroçevresinden oluştuğu ya da kemik

Tablo 5: Tüm olgu ve gruplarda sitokin, osteokalsin, PTH ortalama değerleri

	tüm olgular (n=108)		grup 1(n=18)		grup 2(n=15)		grup 3(n=75)	
	ort.	std devias.	ort.	std devias.	ort.	std devias.	ort.	std devias.
İL-1 (pg/ml)	4.99	0.07	5.00	0.01	5.00	0.12	4.99	0.08
İL-2 (U/ml)	587.53	257.32	599.11	268.00	526.53	167.86	596.96	270.25
İL-6 (pg/ml)	10.13	33.70	5.53	1.54	37.46	87.94	5.77	1.71
İL-8 (pg/ml)	8.74	9.44	7.00	1.82	11.39	17.12	8.64	8.40
TNF α (pg/ml)	5.03	2.69	5.96	4.99	4.94	1.92	4.83	1.94
OK (ng/ml)	8.77	4.03	9.08	2.80	9.15	4.63	8.62	4.20
iPTH (ng/ml)	50.98	24.94	52.81	35.39	48.66	20.11	51.01	23.09

OK: Osteokalsin, ort: ortalama, std. devias.: standart deviasyon

hücrelerinden sentezlendiği için kemik hücrelerine direkt etkili olduklarına inanılır. Bu sitokinler; İL-1, İL-6, makrofaj ve granulosit/makrofaj koloni stimüle edici faktörler ve TNF'dür. Romatolojik hastalıklar, immun sistem hasta-

lıkları, kanser tanı ve tedavisinde sitokin agonist ve antagonistleri tedavi protokollerine girerek patogenezlere bilinmeyen ve tartışılan noktalara ışık tutacaklardır (3,4,5).

Çalışmamızda sitokin düzeyleri ve sitokinlerle t skorları arasında korelasyon bulunamadı. Nitekim Birtane ve ark'nın 40 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada, lomber omurga, femur torakanter ve ward's üçgeni KMY t skoruyla hiçbir sitokin değeri arasında anlamlı korelasyon gözlemlemişlerdir (6). Menopozdan sonra sitokin düzeylerinin kendiliğinden sınırlanmış olarak azaldığı belirtilerek, postmenopozal sekizinci yılda yapılan kemik iliği kültürlerinde premenopozal dönemden daha düşük ve normal sınırlarda sitokin düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (7,8). Korelasyon saptamamanın muhtemel nedeni bizim tüm olgularımızın ortalama postmenopoz sürelerinin 11.60 ve grup 2'de 9.73, grup 3'de 13.20 yıl olmasıyla da bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz.

Osteoporozu bulunmayan grup 1 in postmenopozal süresi ise 6.5 yıldır ve beklenildiği gibi korelasyon yoktu. Çalışmamızda tüm olgularda sitokinlerle t skorları ve sitokinler arasında anlamlı hiç-bir ilişki bulunmazken her grubun kendi içinde korelasyonların olması gruplar (grup 1,2,3) arasında postmenopozal sürelerde ($p=0.000$) ve medikal tedavi açısından farklılıklar olmasıyla açıklanabilir. Grup 2'deki İL-6 ile İL-1 ve L2 t skoru arasındaki anlamlı pozitif ilişkide aynı şekilde postmenopozal süreyle ilişkilidir. Yapılan çalışmada İL-6 serum düzeyinin kemik kaybı ile

ilişkili olduğu ama menopoz sonrası 10 yıldan itibaren bu ilişkinin olmadığı belirtilmektedir (9). Özellikle İL-6'nın yaşla birlikte arttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur(10). Bizim çalışmamızda osteoporozu olup tedavi almamış (grup2) de İL-6'nın ortalaması 37.46 iken tedavi altında olan (grup 3) ve osteoporozu olmayan (grup1) olgulardaki ortalamalar sırasıyla 5.77 ve 5.53 'tür. Ayrıca tüm olgularda yaş ile İL-6 arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular postmenopozal osteoporozda serum İL-6'nın tedavi etkinliğinin takibi açısından önemli olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda sitokinlerle t skorları arasında kemik kaybını gösterecek şekilde anlamlı korelasyonların olmayışı ve hatta kemik kaybı ile birlikte sitokin düzeylerindeki anlamlı azalmanın varlığı postmenopozal süre ve 108 olgudan 75 (%69)'nun tedavi almakta olmasıyla da ilgilidir. Şenocak ve ark. 35 postmenopozal osteoporoz ve 15 osteoporoz saptanmayan grupta yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; hasta yaşı ve postmenopoz süresi ile biyokimyasal markerlar, biyokimyasal markerlarla kemik mineral ölçümleri arasında korelasyon bulunamamıştır (11).

İL-1, TNF-alfa ve İL-6 kemik resorpsiyonu üzerine etkili sitokinlerdir(12). Grup 1'de İL-1 ve İL-6($p=0.002$) arasındaki pozitif korelasyon ile birlikte tüm olgularda yine bir kemik resorptif hormonu olan iPTH ile TNF-alfa ($p=0.002$) arasındaki pozitif korelasyon bu sitokinlerin bilinen fonksiyonlarını desteklemektedir. PTH osteoklastlar üzerinde PTH reseptörleri bulunmadığı için direkt resorpsiyon yapamadığı ve osteoblast ya da osteoblast derive faktörlerin bulunmasıyla indirekt resorptif fonksiyonu gözlenmiştir(13). Bu bulgu osteoblast aktivitesinin fazla olduğu dönemlerde PTH'nun etkili olabileceğini dü-

şündürmektedir. Bu bilgi ile uyumlu olarak grup 3 ve tüm olgularda osteokalsin ile intakt paratiroid hormon anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Osteoporozu olmayan grup 1'de intakt PTH ile osteokalsinin korele olmaması da anlamlıdır. Bir kemik yapım belirteci olan osteokalsin ile L2 t skorunun grup 1'de pozitif korelasyon gösteriyor olması osteoporoz gelişmemiş olan bu hasta grubunda kemik yapımının daha sağlıklı olduğunu ifade edebilir. İL-8'in osteoporoz üzerine etkisine karar verilememiş (14) olmasına rağmen postmenopozal dönemde kemik kaybı ile ilişkisi kanıtlanmış İL-6 ile grup 1, grup 2 ve tüm olgularda pozitif anlamlı korelasyon göstermesi İL-8'inde postmenopozal dönemde kemik resorpsiyonuna etkili olduğunu düşündürmektedir.

İL-2 grup 2'de trokanter t skoru ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken grup 3'de böyle bir ilişki bulunamadı. 1.25 dihidroksivitamin D3'ün İL-2, İL-3 gibi lenfokinlerin salınımını düzenlemesinde etkin (15) ve alendronat tedavisi ile sitokin düzeylerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir(16,17). Grup 3'deki hastaların çoğunun (%70) tedavi protokolü içerisinde D vitamininin bulunması, D vitamini almayanların tümünün alendronat tedavisi almış olmasıyla grup 2'de olduğu gibi bir korelasyon bulunmasını önlemiştir. Bununla birlikte tüm olgularda yaş ile İL-2 ($p=.010$, $r = 0.247$)'nin anlamlı korelasyon göstermesi bu sitokin postmenopozal osteoporoz gibi ileri yaş ile ilişkili hastalıklarla ilgili olabileceğini telkin etmektedir.

Bizim çalışmamızda İL-2 dışında serum sitokinleri yaş ve postmenopozal süre ile artış göstermedi. Bu sonuç beklendi de invitro çalışmalarda kemik yıkımına yol açtığı gösterilen bu sitokinlerin serum seviyelerinden çok kemik mikroçevresinde buldukları miktarın

daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Pacifici ve ark'nında belirttiği gibi sitokinlerin tekil değil de kümülatif etkilerinin osteoporozla ilişkisi olabilir (7). Sonuç olarak, serum İL-6 düzeyi erken postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisi etkinliği takibinde yararlı ve özellikle erken postmenopozal dönemde sitokinlerin serum seviyelerinden çok kemik mikroçevresindeki düzeylerinin KMY ile korele olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Compston J. The Pathogenesis of Osteoporosis. In: Arden NK and Spector TD (eds). Osteoporosis Illustrated. Current Medical Literature 2000:17-35.
2. Biberoglu S. Osteoporoz patogenezi. Gökçe Kutsal Y (ed). Türkiye Klinikleri Fiz Tıp Rehab (Osteoporoz Özel Sayısı) 2002:11-16.
3. Sieper J, Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNF- α therapy. Ann Rheum Dis 2001;60:62-67.
4. Mease P J. Cytokine blockers in psoriatic arthritis . Ann Rheum Dis 2001;60:37-40.
5. Dorsey R, Kundu N, Yang Q, Tannenbaum CS, Sun H, Hamilton TA, Fulton AM. Immunotherapy with interleukin-10 depends on the CXCL chemokines inducible protein-10 and monokine induced by IFN- γ . Cancer Res 2002;62(9):2606-10.
6. Birtane M, Kokino S. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin değerleri ile kemik mineral yoğunluğu ve yapım-yıkım belirteçlerinin ilişkisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2001; 47 (2):4-9.
7. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1996;11:1043-1051.
8. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:2398-2402.
9. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. Clin Endocrinol Metab 2001;86(5):2032-42.

10. Young DG, Skinbinski G, Mason JI, James K. The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Rheumatol* 1995;14(2):157-60.
11. Şenocak Ö, Peker Ö, Akalın E. Osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik biokimyasal marker düzeyleri. *Türk Fiz Tıp ve Rehab Der* 1999(2):41-44.
12. Jorgensen NR. Cytokines and osteoporosis. *Ugeskr Laeger* 1997, 29;160(1):24-8.
13. Ernesto C. Regulation of Bone Remodelling. In: Favus M (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia, Second Edition:33-37.
14. Szankancz Z, Koch EA. Cytokines. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth Edition*, 275-290.
15. Ataman Ş. Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. Gökçe-Kutsal Y (ed). *Osteoporoz (Modern Tıp Seminerleri:19)*. Ankara, Güneş Kitapevi, 2001:55-65.
16. Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999; 26(11):2318-23
17. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol* 1998;27(1):38-41.