



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OSTEOPOROZDA HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. NURAN ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYHAN KAMANLI

2022 - SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OSTEOPOROZDA HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. NURAN ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYHAN KAMANLI

2022 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Tez Sahibi : Dr. Nuran ERYILMAZ

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Osteoporozda Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29/07/2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası 71522473-050.01.04-47339 dur.

Tarih:

.../.../.....

Nuran ERYILMAZ

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanı hocam saygıdeğer Prof. Dr. Ayhan KAMANLI'ya, tezimin son halini almasında yardımcı olan hocalarım Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU ve Prof. Dr. Kemal NAS'a, asistanlık sürecimde her konuda yardımını esirgemeyen canım arkadaşım Dr. Ayşenur FELEKOĞLU AYDENİZ'e, asistan arkadaşım Dr. Emre UZUN'a ,tez sürecimde ve hayatımın her anında maddi ve manevi her koşulda yanımda olan aileme, sevgili eşim Dr. Halil Alper ERYILMAZ ve biricik oğlum Egemen'e kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nuran ERYILMAZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Osteoporoz.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Patofizyoloji.....	2
2.1.2.1. Kemik remodellingi.....	3
2.1.2.2. Kemik yapım ve yıkımına etkili faktörler.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Sınıflandırma.....	6
2.1.5. Risk Faktörleri.....	7
2.1.5.1. Majör risk faktörleri.....	8
2.1.5.2. Minör risk faktörleri.....	8

2.1.6. Klinik bulgular.....	8
2.1.7. Tanı.....	9
2.1.7.1. Görüntüleme yöntemleri.....	9
2.1.7.1.1. Dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA).....	9
2.1.7.1.2. Konvansiyonel radyografi.....	10
2.1.7.1.3. Kantitatif ultrason.....	11
2.1.7.1.4. Vertebral morfometri.....	12
2.1.7.1.5. Radyografik absorbsiyometri.....	12
2.1.7.1.6. Kantitatif bilgisayarlı tomografi.....	12
2.1.7.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	13
2.1.7.2.1. Kemik yapım belirteçleri.....	14
2.1.7.2.1.1. Total ve kemiğe spesifik alkale	
fosfataz (ALP).....	14
2.1.7.2.1.2. Osteokalsin.....	14
2.1.7.2.1.3. Tip 1 kollajen propeptidleri.....	14
2.1.7.2.2. Kemik yıkım belirteçleri.....	15
2.1.7.2.2.1. Tartarata dirençli asit fosfataz.....	15
2.1.7.2.2.2. Katepsin K (cat K).....	15
2.1.7.2.2.3. Hidroksiprolin (HOP).....	15
2.1.7.2.2.4. Hidroksilizin glikozidler.....	16
2.1.7.2.2.5. Pridinolin ve deoksiptidinolin.....	16
2.1.7.2.2.6. Tip 1 kollajen çapraz bağlı	
telopeptidler.....	16
2.1.8. Tedavi.....	16

2.1.8.1. Farmakolojik tedavi.....	17
2.1.8.1.1. Kalsiyum ve D vitamini.....	17
2.1.8.1.2. Bifosfonatlar.....	17
2.1.8.1.3. Hormon replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler).....	18
2.1.8.1.4. Stronsiyum ranelat (SR).....	19
2.1.8.1.5. Paratiroid hormon (PTH).....	19
2.1.8.1.6. Denosumab.....	19
2.1.8.1.7. Kalsitonin.....	20
2.1.8.1.8. Yeni kuşak terapötikler.....	20
2.1.8.2. Non-farmakolojik tedavi.....	20
2.2. Hemogram Parametreleri.....	21
2.2.1. Lökosit.....	21
2.2.2. Nötrofil.....	21
2.2.3. Lenfosit.....	21
2.2.4. Monosit.....	21
2.2.5. Platelet.....	21
2.2.6. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR).....	21
2.2.7. Platelet/ lenfosit oranı (PLR).....	22
2.2.8. Monosit/lenfosit oranı (MLR).....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	35

6. KAYNAKÇA.....	45
7. EKLER.....	60
7.1. EK-1: Etik Kurul Onayı.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	61



KISALTMA ve SİMGELER

1,25 (OH)₂ D₃: 1,25 dihidroksi vitamin D

25 (OH) D₃: 25 Hidroksi vitamin D

ALP: Alkalen fosfataz

BMP: Bone morphogenic protein

BUA: Broadband ultrasound attenuation

CaSR: Calcium sensing receptor

CatK: Katepsin K

CCR2: C-C kemokin reseptörü 2

CLCN7: Klor kanalı 7

CRP: C-reaktif protein

CTX-I: C terminal telopeptid

DEXA: Dual energy X-ray Absorbsiyometri

DKK: Dickkopf

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Food and Drug Administration

ERK: Ekstraselluler sinyal regüle edici kinaz

FGF: Fibroblast growth faktör

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLP-2: Glukagon benzeri peptid -2

HA: Hidroksiapatit

HOP: Hidroksiprolin

HRT: Hormon replasman tedavisi

IFN- γ : İnterferon gama

IGF-I: Insulin like growth faktor-I

IL: İnterlökin

IU: Internasyonal unite

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

LH: Luteinleştirici hormon

LPR: Lipoprotein reseptör ilgili protein

M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör

MLR: Monosit/lenfosit oranı

MPV: Mean platelet volume

NET: Nötrofil ekstrasellüler trap

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

NTX-I: N terminal telopeptid

OP: Osteoporoz

OPG: Osteoprotogerin

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PGE₂: Prostoglandin E₂

PICP: C terminal prokollajen tip 1 propeptid

PINP: N terminal prokollajen tip 1 propeptid

PLR: Platelet/lenfosit oranı

PTH: Parathormon

RANKL: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa b ligandı

SD: Standart deviasyon

SDİ: Spinal deformite indeksi

SERM: Selektif östrojen reseptör modulatorü

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SNP: Single nucleotid polymorphism

SOS: Speed of sound

SOST: Sklerostin

SpA: Spondiloartropati

SR: Stronsiyum ranelat

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TGF- β : Transforming growth faktör beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Vertebral kırık değerlendirmesi	11
Şekil 4.1. Grupların Lomber ve Femur T skoru değerleri	27
Şekil 4.2. Grupların lenfosit ve monosit değerleri	29
Şekil 4.3. Grupların lenfosit ve nötrofil yüzdeleri	30
Şekil 4.4. Grupların NLR ve PLR değerleri	31
Şekil 4.5. Grupların B12 değerleri	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. DSÖ osteoporoz tanı kriterleri	2
Tablo 2.2. Osteoporoz sınıflandırması	6
Tablo 2.3. Primer ve sekonder osteoporoz sınıflandırması	6
Tablo 2.4. Tip I ve Tip II osteoporoz	7
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	25
Tablo 4.2. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırması	25
Tablo 4.3. Hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri	26
Tablo 4.4. Grupların hemogram parametrelerinin karşılaştırması	28
Tablo 4.5. NLR, PLR ve MLR'nin sedimantasyon ve CRP ile korelasyonu	31
Tablo 4.6. Grupların biyokimya ile sedimantasyon, CRP parametrelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.7. NLR, PLR ve MLR'nin lomber ve femur T skoru ile korelasyonu	33
Tablo 4.8. Vitamin B12'nin lomber ve femur T skoru ile korelasyonu	33
Tablo 4.9. D vitamininin NLR, PLR ve MLR ile korelasyonu	34

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve mikromimarisinde bozulma ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. Osteoporozla inflamasyon arasındaki ilişki sıkça vurgulanmaktadır. Çalışmamızda inflamasyon parametresi olarak değerlendirilen nörofil/lenfosit oranı (NLR), platelet /lenfosit oranı (PLR), monosit /lenfosit oranı (MLR) değerlerinin osteoporoz, osteopeni ve normal gruplar arasında farklılığına; lomber ve femur T skoru değerleri ile NLR, MLR, PLR değerlerinin korelasyonuna bakılarak osteoporoz ile inflamasyon arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM: 2019-2021 yılları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR polikliniklerine başvurup DEXA ile KMY ölçümü yaptırmış 350 kadın hastanın DEXA sonuçları ile hemogram parametreleri, NLR, PLR, MLR değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon(PTH), alkalen fosfataz (ALP), ürik asit ve B12 değerleri kaydedildi. Romatizmal hastalığı, malignitesi olanlar, steroid veya hemogram parametrelerini değiştirebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılarak 250 hasta KMY ölçümüne göre osteoporoz, osteopeni ve normal olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arası NLR, PLR, MLR nin farklılığına ve lomber ile femur T skoruyla korelasyonuna bakıldı. İstatistiki analizde değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA, Kruskal-wallis, mann-whitney u test, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 101'i osteoporoz, 100'ü osteopeni ve 49'u normal olarak sınıflandırıldı. Osteoporoz grubunda lenfosit ve monosit değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak düşük ($p<0,05$) bulunurken, nötrofil yüzdesi, NLR ve PLR değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NLR, PLR, MLR değerleri sedimentasyon ve CRP ile korelasyon göstermemiştir ($p>0,05$). Lomber ve femur T skoru ile PLR değeri negatif korelasyon göstermiştir. ($r = -0,250$, $p=0,00$; $r = -0,134$, $p=0,035$)

SONUÇ: Çalışmamızda NLR ve PLR'nin osteoporoz grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunması, lomber ve femur T skoru değerlerinin PLR ile negatif korelasyon göstermesi osteoporozun inflamatuvar bir süreç ile ilişkili bir hastalık olabileceğini, komorbid inflamatuvar hastalıkların osteoporozu derinleştirebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil/lenfosit oranı, osteoporoz, platelet/lenfosit oranı

ABSTRACT

Evaluation of hemogram parameters in osteoporosis

AIM: Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and deterioration in microarchitecture. The relationship between osteoporosis and inflammation is frequently emphasized. In our study, the difference between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR) values, which were evaluated as inflammation parameters, between osteoporosis, osteopenia and normal groups; The correlation between osteoporosis and inflammation was tried to be shown by looking at the correlation between lumbar and femur T score values and NLR, MLR, PLR values.

METHOD: 2019-2021 DEXA results and hemogram parameters, NLR, PLR, MLR values, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), vitamin D, calcium, phosphorus, parathormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), uric acid and B12 values were recorded. Patients with rheumatic diseases, malignancies, steroids or those using drugs that can change hemogram parameters were excluded from the study, and 250 patients were divided into 3 groups according to BMD measurement: osteoporosis, osteopenia and normal. The difference between the groups in NLR, PLR, and MLR and their correlation with the lumbar and femoral T score were examined. Distribution of variables in statistical analysis kolmogorov measured with the smirnov test. ANOVA, Kruskal-wallis and mann-whitney u test were used in the analysis of quantitative independent data, chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data, and fischer test was used when the chi-square test conditions were not met . SPSS 28.0 program was used in the analysis.

RESULTS: Of the patients, 101 were classified as osteoporosis, 100 with osteopenia and 49 as normal. While lymphocyte and monocyte levels were significantly lower in the osteoporosis group ($p < 0.05$) than in the other groups, neutrophil percentage, NLR and PLR values were found to be significantly higher. NLR, PLR, MLR values did not correlate with sedimentation and CRP ($p > 0.05$). Lumbar and femoral T score and PLR value showed a negative correlation. ($r = -0.250$, $p = 0.00$; $r = -0.134$, $p = 0.035$)

CONCLUSION: In our study, NLR and PLR were found to be significantly higher in the osteoporosis group compared to the other groups, and the lumbar and femoral T score values were negatively correlated with PLR, suggesting that osteoporosis may be a disease associated with an inflammatory process, comorbid suggested that inflammatory diseases may deepen osteoporosis.

Keywords: Neutrophil /lymphocyte ratio, osteoporosis, platelet /lymphocyte ratio

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, kemik kütlesinde kayıp ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu artmış kırık riski ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. Yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak prevalansı giderek artmaktadır. Osteoporozun bir sonucu olarak meydana gelen kırıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle osteoporotik kalça kırıklarından sonra immobilité ve buna bağlı kontraktürler, bası yaraları, kronik ağrı, vertebra fraktürlerinden sonra ise solunum problemleri ve gastrointestinal problemler eklenmekte, sağlık giderleri artmakta, morbidite ve mortalite artmaktadır. Çoğu hasta osteoporoz olduğunun farkında değildir ve kırık oluşmadan sağlık kuruluşuna başvurmaz. Bu nedenle osteoporozun erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir, erken teşhis ile morbidite ve mortalite önlenabilir.

Son zamanlarda osteoporozun inflamasyonla alakalı bir hastalık olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Sedimantasyon ve CRP değerlerinin ise osteoporozda sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Bu yüzden daha anlamlı olabilecek ve son yıllarda üzerinde durulan, kardiyovasküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda artış gösteren, inflamasyon markerı olarak değerlendirilen NLR, PLR ve MLR değerleri osteoporozda araştırılmaktadır. NLR, PLR ve MLR değerleri hem maliyet etkin olması, hem de basit bir hemogram testi ile bakılabilmesi nedeniyle tüm sağlık kuruluşlarında kolaylıkla incelenebilir.

Literatürde osteoporoz ile NLR, PLR ve MLR değerlerinin ilişkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda hastanemiz FTR polikliniklerine başvurup DEXA ile KMY ölçümü yapılan hastalarımızı osteoporoz, osteopeni ve normal olarak 3 gruba ayırdık ve gruplar arası hemogram parametrelerinin ve NLR, PLR, MLR değerlerinin farklılığına bakmayı amaçladık. Ayrıca lomber ve femur T skorları ile de NLR, PLR, MLR değerlerinin korelasyonuna bakıp osteoporoz ile bu değerlerin ilişkisine bakmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

2.1.1. Tanım

Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan kemiğin en sık görülen metabolik hastalığına osteoporoz denir (Cosman ve ark., 2014). Osteoporoz artmış kırık insidansına bağlı önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Siris ve ark., 2014).

Osteoporoz; ilk defa Jean Georges Lobstein tarafından “Porous bone (Gözenekli kemik)” olarak tanımlanmıştır. 1948’de de Albright tarafından “Kemik içinde çok az kemik” tanımlaması yapılmıştır (Uslu, 2004).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kemik mineral yoğunluğu (KMY)’na dayalı T skoru ile belirtilen osteoporoz (OP) tanımlaması yapmıştır (Tablo 2.1) (Glaser ve Kaplan, 1997).

Tablo 2.1. DSÖ'nün osteoporoz tanı kriterleri (Glaser ve Kaplan, 1997)

SINIFLAMA	KMY	T SKORU
NORMAL	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD* üzerinde olmak	≥ -1
OSTEOPENİ	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD arasında olmak	-1 ile -2.5 arasında
OSTEOPOROZ	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	≤ -2.5
YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	≤ -2.5 + frajilite kırığı

*SD: Standart deviasyon

2.1.2. Patofizyoloji

Kemik dokuda yapım ve yıkımın en önemli hücreleri osteoklast, osteoblast ve osteositlerdir (Compston, 1999).

Osteoblastlar pluripotent kök hücrelerden farklılaşırlar ve farklılaşmaları için Runx2 transkripsiyon faktörü gerekir (Komori, 2010). Osteoblastların salgıladıkları büyüme faktörleriyle kemik matrix oluşumu ve mineralizasyon gerçekleşir (Gaur ve ark., 2005). Osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa b ligand (RANKL) ın ikisi de osteoblastlar tarafından üretilir ve OPG/ RANKL oranı arttıkça osteoblastogenezis uyarılır. Wnt sinyal yolağı, extrasellüler sinyal regule edici kinaz (ERK) sistemi osteoblastogenezisten sorumludur. ERK in salınımı insulin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve fibroblast growth faktör (FGF) tarafından indüklenir (Ge ve ark., 2007). Sklerostin Wnt sinyal yolağının negatif regülatörüdür. Dickkopf (DKK) aile üyeleri, özellikle de DKK-1, lipoprotein reseptör ilgili protein 5 (LPR-5) reseptörüne bağlanarak Wnt sinyal yolağını inhibe eder (Cheng ve ark., 2020; Diarra ve ark., 2007).

Osteoklastlar monosit makrofaj sisteminden köken alır ve kemik rezorbsiyonunda görevlidir. Karbonik anhidraz enzimiyle asidik ortam yaratarak demineralizasyon sağlar. RANKL ve makrofaj koloni uyarma faktörü (M-CSF), osteoklastların gelişim ve fonksiyonları için gereklidir. Osteoklast üretimi uyarıcıları arasında kalsitriol, parathormon (PTH), tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α), prostaglandin E2 (PGE2) , interleokin 1 (IL-1), IL-6 ve IL-17 bulunur.

2.1.2.1. Kemik remodellingi

Kemik dokusu yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodelling) denilen iki süreç ile sürekli bir döngü halindedir. Yapılanma çocukluk döneminde olur, iskelet gelişimi tamamlanınca döngüde yeniden yapılanma fazı aktif hale geçer.

Kemiğin yapısal bütünlüğünü sürdürebilmesi için yeni kemiğin oluşarak eski kemiğin yerini alması, yani yeniden yapılanması olayına remodelling denir.

Remodelling döngüsünün aktivasyon, rezorbsiyon, geri dönüş, formasyon ve sessizlik olmak üzere beş evresi vardır.

Aktivasyon fazında osteoklastik aktivite başlar. Osteokalsin, osteopontin ve osteonektin gibi proteinler osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasında görevlidirler. Rezorbsiyon fazında kavite oluşumu olur. Geri dönüş fazında osteoblastik aktivasyon başlar ve rezorbsiyon kavitesinde proteoglikan,

glikoproteinden zengin bir dolgu maddesi olarak daha ileri kemik rezorbsiyonu önlenir. Formasyon fazında ise rezorbsiyon fazında oluşan kavite osteoblastlar tarafından doldurulur. Matriks yapımına başlandıktan birkaç gün sonra da osteoid dokuda mineralizasyon gerçekleşir. Sessizlik evresi ise bir sonraki döngüye kadar geçen sessiz evredir.

2.1.2.2. Kemik yapım ve yıkımına etkili faktörler

Kemik kitlesi ve remodellinge etkili faktörler arasında kişinin genetik yapısı, kalsiyum metabolizmasını düzenleyici hormonlar ile lokal büyüme faktörleri önem arz eder.

Genetik olarak vitamin D reseptör geni, östrojen reseptör, apolipoprotein E genleri osteoporozla ilgili bulunmuştur (Liu ve ark., 2003; Zhan ve ark., 2018). Sklerostin (SOST), bone morphogenic protein (BMP), klor kanalı 7 (CLCN7) genlerindeki polimorfizmler de osteoporozla ilişkili bulunmuştur (Liu ve ark., 2003).

Parathormon ekstrasellüler kalsiyum miktarını normal seviyede tutar. İyonize kalsiyum seviyesinin azalması ile salınan PTH un böbrekler üzerinden kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Bununla beraber 25 hidroksi D₃'ün (25 (OH) D₃), 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃)e dönüşümünü sağlayarak bağırsaklardan da kalsiyum absorpsiyonunu artırır (Tanakol, 1999). Parathormonun kemik üzerine olan etkisi iki yönlüdür. Devamlı verilirse kemik kaybına, aralıklarla verilirse ise kemik yapımına yol açar (Kin ve ark., 2004).

Kalsitonin kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Kemik yıkımını osteoklastik aktiviteyi azaltarak sağlar (Gennari, 1999).

Östrojen kemik rezorbsiyonunu engeller. Östrojen eksikliğinde, kemik yıkımında artışla beraber kemik yapımında da azalma olur. Östrojen aynı zamanda osteoklastların apoptozunu da uyarır, böylece osteoklastın ömrü azalır (Marcus, 2002). Östrojen, osteoblastlardan TGF- β salınımını artırır (Kiel, 1999).

Tiroid hormonları, kemik yıkımı ve yapımının ikisini de artırır. Hipertiroidili hastalarda, yüksek kemik döngülü osteoporoz görülebilir (Sindel, 2001).

Glukokortikoid kullanımı, osteoporozun en sık nedenlerinden biridir. Esas bozukluk, osteoblastların işlevlerinde bozulma ve yaşam sürelerinde azalmaya bağlı olarak kemik yapımındaki azalmadır.

TGF- β kemikte yoğun olarak mevcuttur. Osteoklastik aktiviteyi engeller, osteoblastik aktiviteyi uyarır. Yıkımla birlikte osteoblastlardan salınan TGF- β , osteoklastların apoptozunu artırır. Sonra da osteoblast öncüllerinin çoğalmasını uyarak kemik yapımını başlatır. (Kasagi ve Chen, 2013).

2.1.3. Epidemiyoloji

Osteoporoz prevelansı, ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı giderek artmakta ve osteoporoz; sekonder gelişen kırıklara bağlı olarak önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (Overgaard ve ark, 1992).

Kırık sayısının 2018 ile 2040 arasında %68 artması ve kırıklara bağlı maliyetin yılda 3,2 milyon ve toplamda 95 milyar doları aşması beklenmektedir (Hansen ve ark., 2019).

Kalça kırığında mortalite %12-20 olup, erkeklerde mortalite kadınların iki katıdır (Abrahamsen ve ark., 2009). Sağ kalan pek çok hastada ise deformite, fonksiyon kaybı, immobilité gibi durumlar görülmektedir.

Vertebra kırığı hakkındaki veriler genellikle asemptomatik olduğu için, kalça kırıkları kadar fazla değildir. 2010'da yapılan bir çalışmaya göre Amerika'da vertebra kırığı nedeni ile her yıl 45 yaş üstü 52,000 kişinin hastane başvurusu olmuştur (Harvey ve ark., 2010). Frajilite kırığı olan kadınların yaklaşık % 20'si tedavi almaktadır (Curtis ve ark., 2020). Radius kırıklarının % 85'i kadınlarda görülmekle beraber sıklığı menopozdan sonra hızla artmaktadır.

Türkiye Osteoporoz Derneği 'nin 50 yaş ve üzerindeki 26.424 kişi ile yapılan FRAKTÜRK çalışmasının istatistiğine göre femur boynu KMY ölçümüne göre erkeklerde %7,5, kadınlarda %12,9 osteoporoz saptanmıştır (Tüzün ve ark., 2012).

2.1.4. Sınıflandırma

Osteoporozun yaş, lokalizasyon, etyoloji, histolojik görünümüne veya tutulan kemik dokuya göre birçok şekilde sınıflandırması mevcuttur (Eryavuz, 2002). (Tablo 2.2)

Tablo 1.2. Osteoporoz sınıflandırması (Eryavuz, 2002)

Etyolojiye göre	Primer Sekonder
Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Kemik bölgesine göre	Trabeküler Kortikal
Lokalizasyona göre	Jeneralize Lokal
Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü (turnoverlı), yavaş döngülü (turnoverlı)

Primer osteoporoz belirgin bir neden olmaksızın gelişen osteoporozdur ve tip I (postmenapozal), tip II (senil), idiyopatik olarak üç gruba ayrılır.

Sekonder osteoporoz ise endokrinolojik hastalıklar, ilaç kullanımı, maligniteler, romatolojik hastalıklar, genetik hastalıklar gibi nedenlere ikincil gelişen osteoporozdur (Orimo ve ark., 2001). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Primer ve sekonder osteoporoz sınıflandırması (Orimo ve ark., 2001)

PRİMER OSTEOPOROZ	SEKONDER OSTEOPOROZ
Postmenapozal osteoporoz (tip I)	Endokrin Nedenler: Hipertiroidizm, Hipogonadizm, Cushing sendromu, Tip I Diabetes Mellitus, Akromegali
Senil osteoporoz (TİP II)	Gastrointestinal Nedenler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrektomi, Çölyak
İdiyopatik osteoporoz (juvenil, erişkin)	İlaça Bağlı: Steroid, Metotreksat, Heparin, Lityum, Kemoterapötikler, Tamoksifen, proton pompa inhibitörleri, antikonvulzanlar
	Nutrisyonel Nedenler: Protein yetersizliği, A ve D hipervitaminozu
	Maligniteler: Multipl myelom, kemik metastazı, ektopik parathormon salan tümörler
	İmmobilizasyona Bağlı: Sistemik (hemipleji, spinal kord yaralanması)
	Lokal (kırık sonrası)
	Otoimmün Hastalıklar: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus
	Genetik Hastalıklar: Kistik fibrozis Ehler-Danlos sendromu, glukojen depo hastalıkları, porfiria, hemokromatozis

Lokalize osteoporoz nedenleri ise kırıklar, immobilizasyon (alçılama), osteomyelit, refleks sempatik distrofi, kalçanın geçici osteoporozu, vertebranın geçici osteoporozu olarak sıralanabilir.

Primer osteoporozun alt grupları olan Tip I ve Tip II osteoporoz kırık çeşidi, etyopatogeneze ve hormonal değişimler yönünden farklılıklar gösterir (Tüzün, 1999). (Tablo 2.4)

Tablo 2.4: Tip I ve Tip II Osteoporoz (Tüzün, 1999).

	Tip I (postmenapozal)	Tip II (senil)
Yaş	51-75	>75
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, humerus üst uç
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Olası neden	Östrojen eksikliği	Yaşlanma
D vitamini rolü	İkincil azalmış	Birincil azalmış
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş

Tip I osteoporoz postmenopozal kadınlarda görülür ve östrojen eksikliğine bağlıdır. Normalde östrojen osteoklast aktivitesini baskılar. Menopoz sonrası azalmış östrojen aktivitesine bağlı osteoklastik aktivite egemendir ve kemik yapım yıkım döngüsünde yıkım baskın hale gelir. Menopoz sonrası 5-7 yıl arasında total kemik kütlesinin yaklaşık % 12'si kaybedilmiş olur (Recker ve ark., 2000). Östrojen yoksunluğunda aynı zamanda bağırsaklardan kalsiyum Emilimi azalır ve idrarla atılan kalsiyum artar. PTH ve 1,25-Dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D3) düzeyi düşer (Heaney ve ark., 1983).

2.1.5. Risk faktörleri

Osteoporozun önlenmesi için risk faktörleri iyi bilinmelidir. Osteoporoz kırık oluşumu ve diğer komplikasyonlar düşünüldüğünde toplumda önemli bir engellilik nedenidir ve mali yükü oldukça fazladır. Hastalığı önleme maliyeti ise tedaviye göre oldukça düşüktür. Yaşlı popülasyonun giderek arttığı ülkemizde de osteoporozun tanınip önlenmesi hem morbiditeyi hem de mali yükü azaltacaktır.

Risk faktörleri majör ve minör olarak ayrılabilir (Kutsal, 2016).

2.1.5.1. Major risk faktörleri

65 yaş üzerinde olmak, vertebrada çökme kırığı varlığı, aile öyküsünde osteoporotik kırık öyküsü varlığı, 3 aydan uzun süre sistemik glikokortikoid kullanım öyküsü, malabsorbsiyon sendromu, 40 yaş üzerinde düşük enerjili travma ile kırık geçirmek, radyografide osteopeni, primer hiperparatiroidi, hipogonadizm, erken menopo (45 yaş öncesinde).

2.1.5.2. Minör risk faktörleri

Romatoid artrit, antikonvulzan kullanımı, diyetle kalsiyum eksikliği, hipertiroidi, sigara, alkol kullanımı, düşük vücut ağırlığı, kronik heparin kullanımı.

2.1.6. Klinik bulgular

Osteoporozda klinik bulgu veya komplikasyonlar gelişmeden önce uzun süren bir sessizlik dönemi izlenir ve bu sürece “asemptomatik dansitometrik osteoporoz” denir. Sağlık taramaları sırasında tesadüfen saptanır. Bu dönemde tanı koymak hem hastalığın progresyonu açısından hem de kırık oluşumu gibi komplikasyonları önleme açısından çok önemlidir.

Sırt ağrısı, boya kısıalma, kifoz gelişimi ve kırıklar en sık klinik bulgulardır. Ağrı genelde ağır kaldırmakla veya hareketle ortaya çıkan künt karakterlidir. Ağrı ligamanlarda gerilme veya kronik vertebra kırıkları nedeniyle meydana gelir.

Osteoporozda kırıklar genellikle atravmatik frajilite kırıklarıdır. Kırıklar kafatası kemikleri dışında herhangi bir kemikte oluşabilir. En sık vertebralarda, femur boynunda ve distal radiusta görülür. Son zamanlarda distal femur, patella, proksimal tibia kırıklarında da artış gözlenmiştir (Kannus ve ark., 2001).

Akut vertebra kırıklarında ani başlayan şiddetli ağrı yanında paraspinal kas spazmı mevcuttur. Ağrı intratorasik basınç artışının olduğu öksürme, hapşıma, ıkınma gibi durumlarda artar. Kırıklar genelde kompresyon kırıklarıdır ve ağırlık taşıyan alt torakal ve üst lomber vertebralarda. (T11, T12, L1 ve L2) daha sık izlenir (Greendale ve Barrett, 1996). Kırık oluşumunda genellikle düşük enerjili travmalar söz

konusudur. Hastanın ayakta dururken boyunu aşmayan yükseklikten düşmesi sonucu oluşan kırıklar düşük enerjili travmaya bağlı kırıklardır.

Vertebral kırıklar kamalaşma, kompresyon, bikonkav olmak üzere üçe ayrılır. Kadınlarda en sık kamalaşma tipi kırık görülür. Her üç tip vertebra fraktüründe de ağrı ve boy kısalması olur, ancak boy kısalmasının en sık kompresyon tip kırıklarda görüldüğü saptanmıştır (Ismail ve ark., 1999).

Vertebra fraktürlerine bağlı dorsal kifoza artmış olan bazı hastalarda total akciğer kapasitesi azalır, restriktif tipte solunum güçlüğü gelişebilir (Schlaich ve ark., 1998). Multipl kırıklı olgularda alt kostaların iliak krestlere yaklaşması ile intraabdominal organlarda fonksiyon kaybı gelişebilir.

Osteoporozun en mortal komplikasyonu kalça fraktürleridir. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre daha yüksektir.

2.1.7. Tanı

2.1.7.1. Görüntüleme yöntemleri

2.1.7.1.1. Dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA)

Kemik ve yumuşak doku boyunca fotonların zayıflama katsayılarının kullanılmasına ve iki fotonun transmisyon profillerinin çıkarılmasına dayalı algoritmaların kullanımıyla; öngörülen kemik bölgesinde KMY tahmininin yapıldığı ölçüm yöntemi dual enerji X-Ray absorbsiyometri (DEXA) olarak adlandırılır.

Osteoporozlu hastaları taramada DEXA en yaygın kullanılan tekniktir. Lomber bölge, femur, ön kol veya tüm vücut KMY ölçümleri yapılabilir. DEXA da tarama iki boyutludur ve alansal yoğunluğu verir. (gr/cm^2)

DEXA ölçümleri klinik duruma bağlı olarak aynı cihaz ile 1-2 yıl arayla tekrarlanabilir. Kalça veya omurga ölçülemez veya yorumlanamaz ise, hiperparatiroidi mevcutsa ölçümler non dominant ön koldan yapılabilir. (Watts, 2004)

DEXA'nın avantajları, farklı bölgelerden ölçüm yapma imkanı, kullanımının kolay olması, incelemenin kısa sürmesi, doğruluk oranının yüksek olması, maruz kalınan

radyasyonun düşük olmasıdır (El Maghraoui ve Roux, 2008). Dezavantajları ise kortikal ve trabeküler kemik ayrımı yapılamaması ve ileri yaşta osteoartrit'in sık olması nedeniyle osteofitlerden dolayı ölçüm sonucunun yanıltıcı olabilmesidir (Albano ve ark., 2021).

DEXA endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

65 yaş üzerindeki kadınlar, 65 yaş altında olup, risk faktörü olan postmenapozal kadınlar, perimenapozal olup düşük vücut kitle indeksi olup, osteoporoz yapan ilaç kullanımı olanlar, geçirilmiş kırık öyküsü olanlar, 70 yaş üzeri erkekler, fragilite kırığı olan erişkinler, yaşa bakılmaksızın sekonder osteoporozu olanlar, uzun dönem sistemik glükokortikoid kullanımı olan postmenapozal kadınlar da DEXA çekimi endikedir.

Yirmi yaş ile menopoza arasındaki premenapozal kadınlarda osteoporoz tanısında Z skoru (kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanıp standart sapma olarak tanımlanması) kullanılmalıdır. Bu kişilerde sekonder nedenlere bağlı düşük KMY mevcutsa veya kırık için risk faktörleri varsa osteoporoz tanısı konulur.

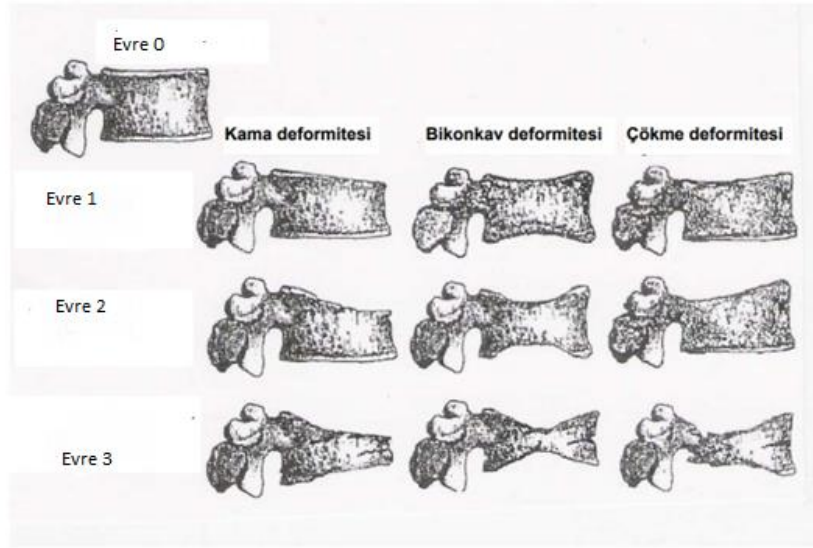
2.1.7.1.2 Konvansiyonel radyografi

En sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Osteoporozda radyolojik bulgular şöyle özetlenir (Anil ve ark., 2010).

1. Artmış radyolusensi: Radyoaktif ışınların absorpsiyonu kemiğin kalsiyum miktarına bağlıdır. Kemik mineralizasyonunun azalması görüntünün daha az yoğun olması ile ilişkilidir. Bu fark kemik yoğunluğu % 30-50 azalınca belirginleşir.
2. Kortikal kalınlık: Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemiğin ikisini birden etkiler. Kortikal kemikte rezorpsiyon endosteal, periosteal veya intrakortikal olabilir. Yoğun vaskülarizasyon nedeniyle endosteal yüzeyde rezorpsiyon daha belirgindir. Şiddetli osteoporozda korteks kalemle çizilmiş gibi inceler.
3. Trabeküler paternde değişiklik: Kansellöz kemiğin metabolizması daha hızlı olduğu için kemik kaybı kortikal kemikten daha hızlı gelişir.

Vertebral kırıklar osteoporozun en sık görülen komplikasyonlarından. En sık alt torakal vertebralarda görülür. Vertebral fraktür daha sık olduğu için ve daha erken ortaya çıktığı için kalça ve distal radius fraktürleri için uyarıcıdır.

Vertebranın en zayıf kısmı anterior ve süperior kısmıdır. Vertebra kırıklarında gözlenen en önemli bulgulardan biri farklı düzeylerde çökme ve onarım süreçlerinin bir arada görülmesidir. Kırıklar yüzey genişliği ile ters orantılı olduğu için daha geniş vertebra yüzeyine sahip olan erkeklerde kadınlara göre daha az görülür (Griffith ve Guilgemi, 2010)



Şekil 2.1: Vertebral kırık değerlendirme (Genant ve ark., 1993)

Gerçek bir osteoporotik kırıkta en az %20 yükseklik kaybı olmalıdır (Sindel ve Ketenci, 2012). Yükseklik kaybı %20-25 ise hafif, %25-40 arasındaysa orta, %40 üzerindeyse ciddi osteoporotik kırık olarak değerlendirilir. (Şekil 2.1) (Genant ve ark., 1993). Rutin olarak torakal ve lomber vertebraların antero-posterior ve lateral grafileri çekilmelidir. Pelvisin anterior görüntüsü alınmalıdır.

Vertebral görüntüleme endikasyonları ise; yakın zamanda geçirilmiş travma, dorso-lomber ağrı, uzun süre glukokortikoid kullanımı, progresif kifoz, >4 cm boy kısılmasıdır.

KMY -1 ile -2,5 arası hastalarda ise osteopenik evrede kırıkları yakalamak için vertebral görüntüleme yapılabilir.

2.1.7.1.3. Kantitatif ultrason

Kantitatif ultrason tüm yaş gruplarında kemik metabolizmasını değerlendirmek için kullanılabilir. Ultrason zayıflaması (Broadband Ultrasound Attenuation:

BUA) ve ses hızı (Speed of sound: SOS) olmak üzere iki parametre değerlendirilir. BUA hem dansite hem de yapısal parametrelerden etkilenir (Damilakis ve ark., 2007). Kantitatif ultrason düşük KMY olan hastaları osteoporoz veya osteopeni olarak ayıramamakta, ancak normal KMY değerlerinde DXA ile korelasyon göstermektedir. Bu nedenle kantitatif ultrason ön tarama testi olarak kullanılabilir. (Oral ve ark, 2004).

Kemiği hem kalitatif hem kantitatif olarak değerlendirir. Kantitatif ultrason aksiyel iskelet hakkında fikir vermediği için DEXA yerini alamaz, fakat kalkaneustan yapılan ölçümler fragilite kırığı riskini öngörebilir.

2.1.7.1.4. Vertebral morfometri

Vertebra boyutlarını ve vertebra korpus yüksekliklerini ölçerek osteoporotik vertebra kırıklarını belirleyen bir yöntemdir (Sindel ve Ketenci, 2012). Genant ve arkadaşları tarafından T4-L4 arasında tüm vertebralar görsel derecelendirme ile 0,1,2,3: kırık yok, hafif, orta, şiddetli kırık şeklinde değerlendirilerek spinal deformite indeksi (SDİ) hesaplaması geliştirilmiştir (Genant ve ark., 2005). Başlangıç SDİ değerleri yüksek olan hastaların ilerde vertebra kırığı için daha yüksek oranda risk taşıdığı belirtilmiştir (Genant ve ark., 2005).

2.1.7.1.5. Radyografik absorbsiyometri

El radyografilerinin bilgisayarla analizi ile kemik mineral yoğunluğu belirlenir. Hem trabeküler hem kortikal kemik değerlendirilebilir. DEXA ile yüksek oranda koreledir ve kalça kırık riskini göstermede önemli bir ön göstergedir (Adams, 2010). Düşük radyasyon içermesi ve çocuklarda uygulanabilirliği avantajları iken, sadece periferik iskeleti değerlendirmesi dezavantajıdır. Radyografik absorbsiyometri en çok pediatrik iskelet yaşı tayininde kullanılır.

2.1.7.1.6. Kantitatif bilgisayarlı tomografi

Trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı ölçebilir. DEXA dan farkı alansal değil, hacimsel yoğunluk ölçümü yapar. Alınan radyasyon oranı yüksektir. Ölçüm değeri, birim hacim başına hidroksiapatit (HA) kütlesi olarak ifade edilir.

120 HA /cm³ normal, 120-80 HA /cm³ osteopeni, <80 HA /cm³ osteoporoz olarak değerlendirilir.

2.1.7.2. Laboratuvar İncelemeleri

Primer osteoporozu olan hastalarda rutin yapılan biyokimyasal tetkikler genellikle normal sınırlar içerisinde. Sekonder osteoporozu dışlamak için eritrosit sedimentasyon hızı, hemogram, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz testleri yapılmalıdır. Bu testler yeterli olmadığı zaman ayırıcı tanı açısından 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı, serum/idrar elektroforezi, T3, T4, TSH, vitamin D3 düzeyleri, folikül stimüle edici hormon (FSH), çölyak antikorları, luteinleştirici hormon (LH), prolaktin, kortizol, testosteron, östrojen düzeylerine bakılmalıdır (Sepici, 2005).

Kemik döngüsü, osteoblastlar ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım esnasında dolaşıma geçen matriks elemanlarının ölçümüyle değerlendirilir. Kemik döngüsüne ait biyokimyasal belirteçler temel olarak kemik yapım ve yıkım belirteçleri olarak iki gruba ayrılır.

Kemik döngüsü belirteçleri kemik yapım ve yıkım döngüsüne ait toplam oranı yansıtır, kortikal ve trabeküler kemikte gerçekleşen değişiklikleri ayırt edemez (Dinçel, 2012). Bu tetkikler primer osteoporoz tanısında kullanılmaz, kemik yapım-yıkım hızını değerlendirmede ve tedavi etkinliğinin takibinde önemlidir. Bu belirteçlerin sekonder osteoporoz tanısında yardımcı olduğuna dair bazı veriler mevcuttur. Örneğin; primer hiperparatiroidide kemiğe spesifik alkalen fosfataz artar, glukokortikoide bağlı osteoporozda başta osteokalsin olmak üzere kemik yapım belirteçleri azalır. Kemik yapım belirteçlerinde referans değeri üst sınırının 1,5 katından fazla yükseklik varsa melanom, kemik metastazları, tirotoksikoz, yeni geçirilmiş kırık gibi osteoporoz dışı nedenler akla gelmelidir (Garnero, 2017).

Birçok çalışmada kemik döngü belirteçlerinin artışı artmış kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçlerin kısa süredeki kırığı öngörme yeteneği uzun zaman periyoduna göre daha fazladır (Blumsohn ve ark., 1995).

2.1.7.2.1. Kemik yapım belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri osteoblastlar tarafından sentezlenir. Bu belirteçler, enzim aktivitesi belirteçleri ve matriks proteinleridir (Dinçel, 2012).

2.1.7.2.1.1. Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (ALP)

Serum alkalen fosfataz aktivitesi özgülüğü ve duyarlılığı düşük olmakla beraber kemik yapının gösteren bir belirteçtir. Bu enzim kemik, bağırsak, karaciğer, plasenta ve böbrek tübüllerinde bulunur. Serumdaki ALP aktivitesinin %95'ini karaciğer ve kemik alkalen fosfatazı oluşturur.

Kemik alkalen fosfatazı kemik mineralizasyonunun esas düzenleyicisidir (Dinçel, 2012). Mineralizasyon sürecinde inhibitör etki gösteren inorganik pirofosfatı inhibe ederek hidroksiapatit sentezi için inorganik pirofosfat sağlar.

Alkalen fosfataz düzeyleri antirezorptif tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabın takibinde destek sağlar.

2.1.7.2.1.2. Osteokalsin

Kemik matriksinin kollajen olmayan esas proteinidir. Osteokalsin yapısında bulunan üç glutamil birimi posttranslasyonel K vitamini bağımlı karboksilasyon ile hidroksiapatite bağlanır. Osteoblastlarda osteokalsin sentezini D vitamini hızlandırır. Dolaşımdaki osteokalsin düzeylerinin intakt osteokalsin ve bunun N-terminal parçası olduğu belirlenmiştir (Blumsohn ve ark., 1995).

Hastanın yaşı, cinsiyeti ve sirkadyen ritm dikkate alınarak değerlendirildiğinde bu testin kemik için özgül olması, yaygın kullanılabilirliği avantajları arasında sayılır (Dinçel, 2012).

2.1.7.2.1.3. Tip 1 kollajen propeptidleri

Tip 1 kollajen öncü prokollajen olarak sentez edilir ve osteoblastlar tarafından salınır C-terminal (PICP) ve N-terminal (PINP) prokollajen tip 1 propeptidler yeni sentezlenen prokollajenin kollajene dönüşümü sürecinde özgül proteazlarca ayrılır ve ayrılan bu yapılar kan dolaşımına salınır (Dinçel, 2012). PICP ve PINP kemiğe özgül

olmamakla beraber kemik metabolizması, diğer tip 1 kollajen içeren dokulardan hızlı olduğundan serum miktarı sıklıkla kemik bileşenini ifade eder. (Kuo ve Chen, 2017)

Postmenapozal osteoporoz tedavisi yanı sıra büyüme hormonu ile yapılan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır (Chen ve ark., 2005).

2.1.7.2.2. Kemik yıkım belirteçleri

Kemik yıkım belirteçleri kollajen yıkım ürünleri ve osteoklast regüle edici proteinler olarak sınıflandırılır.

2.1.7.2.2.1. Tartarata dirençli asit fosfataz

Bu enzim, asidik Ph ta fosfataz gibi davranan, osteoklastlar, aktive makrofajlar, dendritik hücrelerden sentezlenen bir enzimdir ve reaktif oksijen radikallerini de oluşturur. Bu serbest radikaller osteoklast yıkımından açığa çıkan kemik matriks ürünlerinin endositozunu da sağlar (Nenonen ve ark., 2005). Bu belirteç osteoklast sayısının iyi bir indeksi olarak değerlendirilebilir.

2.1.7.2.2.2. Katepsin K (cat K)

Kemik kollajen yıkımından sorumlu, osteoklastlara özgü, sistein proteaz ailesinden bir enzimdir. Osteoklast fonksiyonlarını yansıtmaktan ziyade osteoklast sayısı hakkında bilgi verir. Lakun içine salınan bu enzim, kollajen molekülünün telopeptid bölgelerinin bütünlüğünü bozar. KMY ve kırık hikayesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (Holzer ve ark., 2005).

2.1.7.2.2.3. Hidroksiprolin (HOP)

Kemik yıkımı için düşük duyarlık ve özgüllüğe sahiptir. Total idrar hidroksiprolininin yaklaşık %10'u kollajen metabolizmasını gösterir ve bunun da sadece bir kısmı kemiğe aittir. Deri ve kaslardaki gibi birçok dokudaki kollajende de yaygın olarak bulunmaktadır. Kollajen aminoasitlerinin %13'lük kısmını oluşturur. Düşük duyarlıkta olması, diyetten etkilenmesi nedeniyle kemik döngüsü belirteci olarak çok kullanılmamaktadır.

2.1.7.2.2.4. Hidroksilizin Glikozidler

Glikolize olan bu aminoasit tekrar metabolize olmaz ve diyetten etkilenmez. Galaktozil hidroksilizin yapısı daha çok kemikte tip 1 kollajende bulunur. Galaktozil hidroksilizin miktarı osteoporotik kadınlarda ve kemik yıkımı fazla olan hastalarda da artmıştır. Yıkım belirteci olarak hidroksiprolinden daha hassastır. Galaktozil hidroksilizin idrar miktarı kemik yıkım belirteci olarak kullanılabilir (Garnero ve ark., 2005).

2.1.7.2.2.5. Pridinolin ve deoksiptidinolin

Tip 1 kollajen yapısındaki çapraz bağların oluşumunu sağlar. Diyet ile düzeyleri değişmez. Deoksiptidinolin kemik yıkım ürünü olarak oldukça spesifikdir. Deoksiptidinolin değişik metabolik kemik hastalıklarında ve postmenapozal osteoporozda başarı ile kullanılabilir (Zhan ve ark., 1999).

2.1.7.2.2.6. Tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptidler

Kemik organik matriksinin %90'ından fazlası Tip 1 kollajenden oluşmaktadır. Remodelling sırasında Tip 1 kollajen parçalanmakta ve küçük bileşenler halinde kana salınmaktadır. İdrarla atılan N-terminal telopeptid (NTX-I) ve C terminal telopeptid (CTX-I) kemik yıkımı için bir göstergedir. Yapılan bir çalışmada 6 aylık risedronat tedavisi öncesi ve sonrası idrar NTX değerleri bakılmış ve tedavi sonrasında idrar NTX düzeylerinde anlamlı düşüş görülmüştür (Zinnuroğlu ve ark., 2006). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde erken dönemde kullanılabileceği düşünülmüştür.

2.1.8. Tedavi

Osteoporoz tedavisinde amaç kemik kitlesini artırmak ve vertebra ile periferik kırık riskini azaltmaktır. 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde kalça veya vertebra kırığı olanlar, DEXA lomber veya kalça T skoru $< -2,5$ olanlar, osteopenik olup 10 yıllık kalça kırık olasılığı $> \%3$ olanlar ile 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $> \%20$ olanlar tedavi edilmelidir (Cosman ve ark., 2014).

2.1.8.1. Farmakolojik tedavi

2.1.8.1.1. Kalsiyum ve D vitamini

Kalsiyum ve D vitamini osteoporoz tedavisinin temelidir. Diyet ile günlük alımın 1200 mg olduğu öngörülüyorsa, ek suplementasyon gerekmez. Diyet ile yetersiz alımlarda takviye gereklidir. Günlük toplam kalsiyum alımı 800-1200 mg/gün olmalıdır. Hiperkalsemi, hiperkalsüri, hiperparatiroidi, renal hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Günlük 800 IU D vitamini kullanılması gerekmektedir. Gastrointestinal emilim bozukluğu olanlarda, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olanlarda günlük doz artırılabilir (Varena ve ark., 2013). Yetersizliği gösterilmedikçe yüksek doz D vitamini kullanımı önerilmez (Eriksen ve ark., 2013).

2.1.8.1.2. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, postmenopozal osteoporozlu hastaların çoğu için birinci basamak tedavi seçeneğidir (McClung ve ark., 2013). Erkek osteoporozu ve glukokortikoide bağlı osteoporozda da sıklıkla kullanılırlar. Ayrıca, Paget hastalığı, malign kemik hastalıkları (hiperkalsemi, miyeloma, metastatik kemik hastalığı) nda da endikedir.

Bifosfonatlar, hidroksiapatite bağlana pirofosfatın sentetik analoglarıdır. Kemik rezorbsiyonunu azaltarak etki gösterirler. (Xu ve ark. ,2013).

Genel olası yan etkiler, renal toksisite, çene osteonekrozu, atrial fibrilasyon, atipik femur kırıkları, grip benzeri bulgular, hipokalsemi, inflamatuvar göz hastalıkları, gastrontestinal yan etkiler ve özofagus kanseridir (McClung ve ark., 2013 ; Rizzoli ve Reginster, 2011).

Özofagus motilite bozukluğu olanlarda, hamile ve emzirenlerde kontrendikedir. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) <30 ml/dk altında olanlarda kullanılmamalıdır. Tedaviye başlanacak hastaların serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri normal aralıkta olmalıdır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar; alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asittir.

Alendronatın 70 mg/hafta dozunda kullanımı mevcuttur. Postmenapozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için ruhsatludur. Glukokortikoid osteoporozu ve

erkek osteoporozunda da onay almıştır. Alendronatın klinik omurga ve kalça kırıklarına etkisi sırayla 12 ve 18 ay arasında belirgin hale gelmektedir (Faustino, 2004).

Risedronat 5 mg /gün ve 35 mg/hafta dozunda mevcuttur. Vertebra veya kalça kırığı riskini azaltmak için postmenopozal osteoporoz tedavisi için ruhsatlıdır. Glukokortikoid ve erkek osteoporozu tedavisi için de onay almıştır. Metaanalizde vertebra kırık riskini %36, non vertebral kırık riskini %27 azalttığı tespit edilmiştir (Mellström ve ark., 2004).

İbandronik asitin aylık tablet (150 mg /ay) ve intravenöz enjeksiyon (3 ayda bir) şeklinde formları mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda vertebral kırık riskini azaltmak için ruhsat almıştır. KMY’de lomberde %4,4 ve total kalçada %3,6 artış edilmiştir. Kemik döngüsü belirteçlerinde de belirgin azalma gözlenmiştir (Papapoulos, 2003).

Zoledronik asit 5 mg, yıllık infüzyon şeklinde uygulanır. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda ve kırık riski artmış erkeklerde, yeni geçirilmiş düşük enerjili travmalara bağlı kalça kırıklarında endikasyon almıştır.

2.1.8.1.3. Hormon replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM’ler)

Hormon replasman tedavisi (HRT), bifosfonatlar kullanıma girmeden önce postmenopozal osteoporoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılıyordu. HRT nin postmenopozal kadınlarda iskelet üzerine bifosfonatlar kadar koruyucu etkileri bilinmekle beraber, iskelet dışı dokulardaki yan etkilerinden dolayı kullanımı zamanla azalmıştır. Östrojen veya östrojen ile kombine progesteron preparatları oral, transdermal veya peruktan olarak uygulanabilir.

Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneğinin HRT kullanım önerileri, vazomotor ve genitoüriner atrofiyi engellemek amacıyla kullanımı, osteoporoz için kullanılacaksa kalsiyum ve D vitamini desteğinin sağlanması, mümkün olan en düşük dozun kullanılması şeklindedir (Ertüngealp, 2004).

SERM’ler kemikte agonist, üreme dokularında antagonist etkileri olan östrojen agonistleridir. Raloksifen postmenopozal osteoporozda ruhsat almıştır.

2.1.8.1.4. Stronsiyum Ranelat (SR)

Stronsiyum ranelat ranelik asit ve stronsiyumun iki atomundan oluşur. Stronsiyum özellikleri açısından kalsiyuma benzer. SR; calcium-sensing receptor (CaSR) aracılığıyla proesteoblastik çoğalmayı ve farklılaşmayı artırır, OPG/RANKL oranını artırır ve osteoklastogenezisi azaltır (Hamdy, 2009).

Tedavi ile stronsiyumun kemikte birikimine bağlı olarak kemik yoğunluğu hızla artar. Sadece postmenopozal osteoporoz tedavisi için ruhsat almıştır. GFR 30 ml/dk altında ise kullanılmamalıdır ve alüminyum veya magnezyum içeren antiasitlerle beraber alınmamalıdır.

2.1.8.1.5. Paratiroid hormon (PTH)

PTH paratiroid bezlerden salgılanan 84 aminoasitli peptid yapılı bir hormondur ve asıl görevi kalsiyum homeostazını sağlamaktır. Kalsiyum algılama reseptörü, düşük kalsiyumu algılar ve PTH üretimini aktive eder. İntermittan olarak verilen PTH kemik döngüsü üzerine uyarıcı etkiye sahiptir. Tedavi ile trabeküler konnektivitede düzelme, kortikal kalınlıkta artış ve kemik mikroyapısında düzelme sağlanır (Cosman, 2008).

Kırık riski artmış postmenopozal kadınlar ile erkek osteoporozu tedavisinde ruhsatı vardır. Günlük 20 mikrogram subkutan uygulama şeklinde kullanılır. Tedavi süresi 18 aydır. Bifosfonatlara yanıtız veya tolere edemeyen ya da bifosfonatların kontrendike olduğu durumlarda, 65 yaştan büyük olup T skoru -4 SD den daha düşük olanlarda ya da T skoru -3,5 SD den daha düşük olup ikiden fazla kırığı olanlarda kullanımı söz konusudur. Kemğin Paget hastalığı, açıklanamayan ALP yüksekliği olanlar, epifizleri kapanmamış pediatrik hastalar, kemik metastazı ve primer kemik malignitesi olanlar ile hamile ve emzirenlerde kontrendikedir (Kanis ve ark., 2013).

2.1.8.1.6. Denosumab

Denosumab, RANKL ın insan kaynaklı monoklonal antikordur ve osteoklast fonksiyonnu inhibe ederek antirezorptif etki gösterir (Bekker ve ark., 2005). Postmenopozal osteoporozda, hormon ablasyon tedavisi alan prostat kanserli erkek hastalarda ruhsat almıştır. 6 ayda bir 60 mg subkutan olarak uygulanır. Beraberinde

kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalıdır. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir ve doz ayarlaması gerekmez (Jamal ve ark., 2011).

2.1.8.1.7. Kalsitonin

Kalsitonin plazma kalsiyum seviyesi yüksekliğine bağlı olarak tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılar. Aktif osteoklastları ihibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltır. Sentetik formu geliştirilmiş, parenteral ve intranazal olarak kullanılmıştır (Hamdy ve Daley, 2012). Mart 2013'te FDA tarafından nazal spreylerin piyasadan çekilmesine karar verilmiştir (Overman ve ark., 2013).

2.1.8.1.8. Yeni kuşak terapötikler

Sklerostin ve dickkopf-1 kemiğe spesifik Wnt/b katenin yolunun inhibitörüdür. Bunların varlığında osteoblast öncüleri çoğalamaz. Sklerostin ve dkk1 e karşı oluşturulan antikörler anabolik özelliğe sahiptir (Lippuner, 2012). Yapılan bir çalışmada sklerostine karşı geliştirilen antikör olan romasuzumab iyi tolere edilmiş, kemik formasyonunda artış ve kemik yıkım belirteçlerinde azalma sağlamıştır (Padhi ve ark., 2011). İyi bir tedavi alternatifi olabileceği düşünölmüştür (Lewiecki, 2011).

Odanacatib Katepsin K inhibitörüdür, osteoklast fonksiyonlarını azaltarak kemik formasyonunu korur (Ng, 2012).

Glukagon benzeri peptid (GLP-2) gece yatarken kullanıldığında antirezoptif etki gösterir (Deal, 2009).

2.1.8.2. Non-farmakolojik tedavi

Yeterli kalsiyum, fosfor ve D vitamini alımı doruk kemik kütleinin oluşumunda önemlidir. Diyetle yeterli protein alımı, kafein ve sigara kullanımının azaltılması da osteoporozdan korunmak için önemlidir.

Kemiğe uygulanan mekanik stresler, kemik kitlesinde artış sağlar. Egzersiz yaşlılarda kas gücünü, dengeyi arttırarak düşmeleri ve düşmeye bağlı kırıkların önlenmesinde etkilidir. Düzenli egzersiz ağrı şikayetini azaltır ve genel iyilik halini arttırır

2.2. Hemogram Parametreleri

2.2.1. Lökosit

Lökositler vücudun immun sisteminin temel hücreleridir. Granulositler ve monositler kemik iliğinde, lenfositler ve plazma hücreleri de lenf bezlerinde çoğalır. Ciddi enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında bu bölgelere taşınarak güçlü bir savunma sağlarlar.

2.2.2. Nötrofil

Nötrofiller kemik iliğindeki kök hücrelerden oluşurlar ve tüm beyaz kan hücrelerinin %40-70 ini oluştururlar. İnflamasyonun ilk aşamasında inflamatuvar bölgeye ilk göç eden hücrelerdir (Waugh, Wilson, 2008). Yaşam süreleri 4-5 gündür.

2.2.3. Lenfosit

Lenfositler T lenfositler, B lenfositler ve Natural Killer hücreleri olmak üzere üçe ayrılır. Kemik iliği kaynaklı B hücreleri antikor üretir, timus bezi kaynaklı T hücreleri vücudun hücre sel bağışıklık cevabından sorumludur. Natural killer hücreler ise bir virüs veya kanserleşme eğilimi gösteren vücut hücrelerini yok eder.

2.2.4. Monosit

Monositler lökositlerin yaklaşık %7'sini oluştururlar. Kemik iliğinde üretildikten sonra kan dolaşımına geçerler. Kan dolaşımında birkaç saat kaldıktan sonra dokulara geçerek farklı makrofaj türlerine olgunlaşırlar.

2.2.5. Platelet

Plateletler kanın pıhtılaşma fonksiyonunu sağlar. 9-10 günlük ömürleri tamamlanınca dalakta parçalanırlar. Herhangi bir yaralanma durumunda birbirlerine yapışarak koagülasyon kaskadı ile pıhtılaşmayı sağlar ve kanamayı durdururlar.

2.2.6. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)

NLR, nötrofil sayısının lenfosit bölünmesi ile elde edilen sonuçtur. Günümüzde NLR, hem akut inflamasyonu gösteren nötrofil artışı, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır.

NLR, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu'nun patofizyolojik mekanizması ile ilgilidir. İlk olarak akut miyokard enfarktüsli hastalarda mortaliteyi öngören önemli bir belirteç olduğunun gösterilmesi ile bazı yayınlarda inflamatuvar yanıtı aracılık ettiğinden söz edilmektedir (Tamhane ve ark., 2008). NLR'nin kronik inflamasyonun olduğu kardiyovasküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar, solid organ maligniteleri, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklarda arttığı ileri sürülmüştür (Dogru ve ark., 2016). NLR ülseratif kolit, akut pankreatit, akut apandisit, kolorektal kanser, meme ve akciğer kanserinde de araştırılmıştır (Azab ve ark., 2011; Cedre' s ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2008; Markar ve ark., 2010; Torun ve ark., 2012).

2.2.7. Platelet/ lenfosit oranı (PLR)

Plateletlerin tromboksan reseptörleri taşıması nedeniyle inflamasyonda rol aldığı bilinmektedir. Platelet / lenfosit oranı (PLR) da son yıllarda bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlanmış, özellikle kardiyovasküler hastalıklarda erken dönemde prognoz tayini yapılabileceği düşünülmüştür (Gary ve ark., 2013). Çeşitli neoplastik, protrombotik, metabolik hastalıklarda da PLR nin arttığı gözlenmiştir (Templeton ve ark., 2014; Tan ve ark., 2016). Romatoid artritli hastalarla yapılan çalışmalarda PLR nin hastalık aktivasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (Fu ve ark., 2015; Zengin ve ark., 2018).

2.2.8. Monosit/lenfosit oranı (MLR)

Periferik kanda monositlerin lenfositlere oranıyla hesaplanır. Bazı çalışmalarda osteoporozda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu gözlenmiştir. (Gao ve ark., 2019). HIV enfeksiyonunda da MLR nin arttığına dair bir çalışma mevcuttur (Gatechompol ve ark., 2021).

Malarya, Gullian Barre Sendromu, aktif tüberkülozda MLR'nin prognozu öngörmede etkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (Huang ve ark., 2018; Naranbhai ve ark., 2014; Warimwe ve ark., 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Kasım 2019- Haziran 2021 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurup, DEXA ile lomber ve femur KMY ölçümü yaptırmış 40-75 yaş arası 350 postmenopozal kadın hastanın verileri taranmıştır.

Romatizmal hastalığı olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, malignitesi olup, kemoterapi alanlar, kronik steroid kullanımı olanlar, aktif enfeksiyon bulguları olanlar, hemoglobin parametrelerini değiştirebilecek ilaç (metotreksat, sulfasalazin, azotiopurin, kemotreapotikler vs) kullanımı olanlar, primer hiperparatiroidi, Paget, osteomalazi gibi metabolik kemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bahsi geçen hastalıkları olan 100 hasta çalışmaya dahil edilmemiş olup, 250 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

DEXA sonuçlarına göre hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Bu çalışma 29/07/2021 tarihinde 71522473-050.01.04-47339 karar sayı numarası ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak hasta medikal kayıtları taranarak DEXA lomber ve femur T skorları, D vitamini düzeyleri, serum kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, ürik asit değerleri, sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP), B12, T3,T4, TSH değerleri, hemogram parametrelerinden hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet, mean corpuscular volüm (MPV) değerleri kaydedildi. Hemogramdaki değerlerine göre her hastanın nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR) değerleri de hesaplanarak kaydedildi.

Asıl değişkenlerimiz olan NLR, PLR, MLR parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldı. NLR, PLR, MLR değerlerinin lomber ve femur T skoru değerleriyle, sedimantasyon ve CRP ile korelasyonuna bakıldı.

DEXA ölçümleri Stratos DR marka 2016 model cihaz ile yapıldı.

Kalsiyum, fosfor, ürik asit ve ALP ölçümleri Beckman Couelter AU5800 marka ve model cihaz ile fotometrik yöntemle çalışıldı. PTH, T3,T4,TSH, vitamin B12

düzeyleri Abbott Architect i2000 marka ve model cihazla immün kemilüminesans yöntemle çalışıldı.

25 (OH) vitamin D düzeyleri Siemens Advia Centaur XPT immün kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Kanlar 4000 devirde 10 dk santrifüj edildi.

Hemogram parametreleri BC-6800 (Shenzhen Mindray Biomedical Electronics, Nanshan, PR Çin) otomatik hematoloji analizörü ile ölçüldü.

CRP, Behring II nefelometri sistemi (BN II, Siemens Medical Solutions USA, Inc) ile analiz edildi.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı ölçümü ise (ESR) ESR 100 Eritrosit Sedimentasyon Hızı Analizörü (Sistat, Ankara, Türkiye) ile Westergren yöntemi kullanılarak ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde, standart sapma, ortalama, medyan en düşük, en yüksek, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u ANOVA (Tukey test) kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, koşullar sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurup, DEXA ile KMY ölçümü yaptırmış 250 postmenopozal kadın hasta dahil edilmiştir.

KMY ölçüm sonuçlarına göre hastaların 101'i osteoporoz, 100'ü osteopeni ve 49'u normal olarak 3 grup halinde sınıflandırılmıştır.

Hastaların hepsi kadın olup, yaş aralığı 40-75 aralığındaydı. Vücut kitle indeksleri 18,6 ile 43,3 arasında değişmekteydi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ile lomber ve femur T skoru değerleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

	Min-Maks			Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş	40.0	-	75.0	59.0	59.0	±	7.0
Boy	140.0	-	178.0	156.0	156.9	±	6.2
Kilo	42.0	-	115.0	72.0	72.6	±	12.5
VKI	18.6	-	43.3	29.6	29.6	±	5.1
Lomber T skoru	-4.50	-	2.90	-2.20	-1.91	±	1.29
Femur T skoru	-4	-	2.70	-0.50	-0.57	±	1.38

Tablo 4.2: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırması

		Osteoporoz			Osteopeni			Normal			p	
Yaş	Ort.±ss	58.7	±	7.4	60.0	±	6.7	57.8	±	6.9	0.202	K
	Medyan	59.0			59.0			58.0				
Boy	Ort.±ss	156.0	±	5.6	155.9	±	5.7	160.9	±	6.9	<0.001	K
	Medyan	155.5			156.0			160.0				
Kilo	Ort.±ss	67.5	±	11.6	75.2	±	10.7	78.0	±	14.1	<0.001	K
	Medyan	67.5			74.0			75.0				
VKI	Ort.±ss	28.0	±	4.9	31.0	±	4.6	30.3	±	5.7	<0.001	A
	Medyan	28.1			30.9			30.5				

Osteoporoz grubunda ortalama yaş 58.7 ± 7.4 , osteopeni grubunda 60 ± 6.7 , normal grupta 57.8 ± 6.9 olarak bulundu. Osteoporoz, osteopeni ve normal grup arasında hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

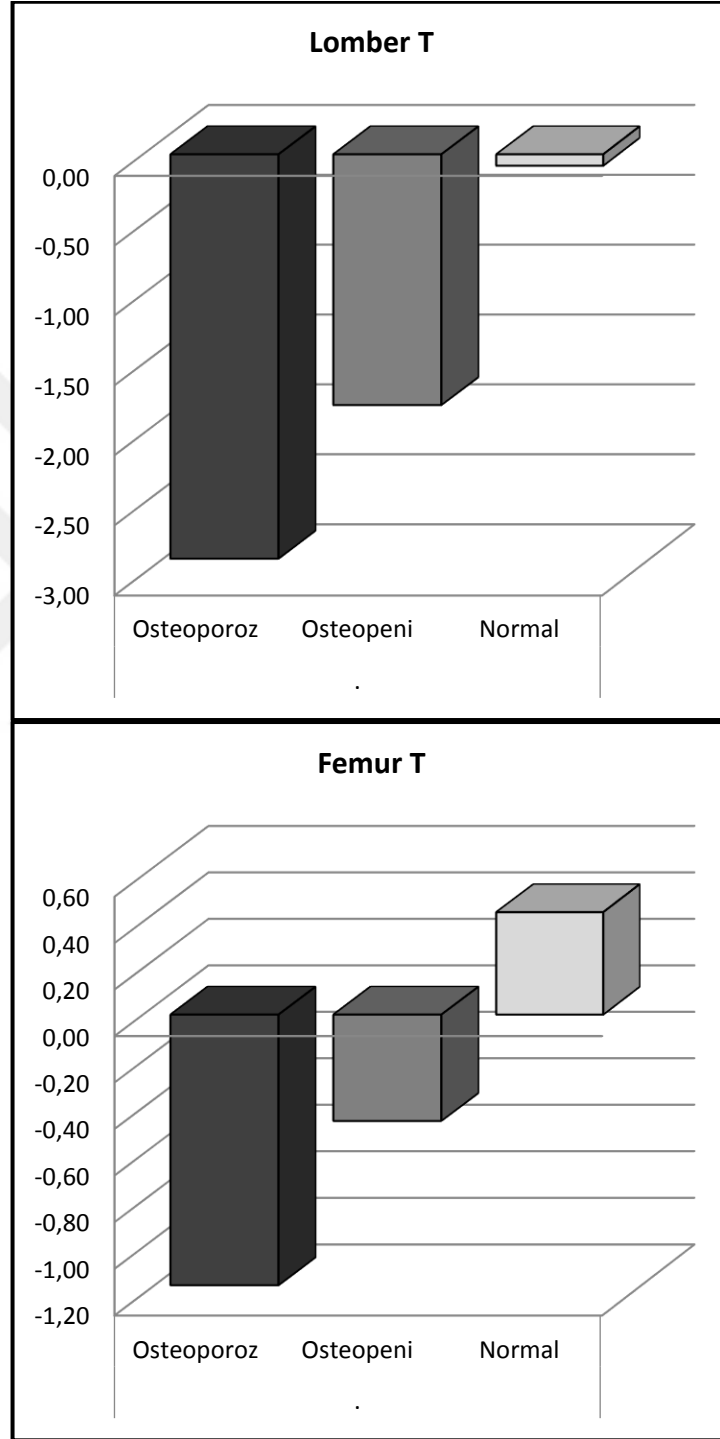
Osteoporoz ve osteopeni grubunda hastaların boyları normal gruptan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Osteoporoz ve osteopeni grupları arasında hastaların boyları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Osteoporoz grubunda kilo, VKİ, osteopeni ve normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Osteoporoz ve normal grupları arasında kilo ve VKİ anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışmaya alınan hastaların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MLR değerleri, sedimantasyon, CRP, ürik asit, kalsiyum, fosfor, D vitamini, PTH, ALP, B12, T3, T4, TSH değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri

		Min-Mak		Medyan	Ort.±ss		
Hemoglobin	10.00	-	15.80	13.00	13.02	±	0.95
Lenfosit	0.61	-	4.72	2.13	2.27	±	0.72
Nötrofil	1.99	-	7.88	3.81	3.91	±	1.12
Platelet	151.0	-	407.0	256.0	257.3	±	52.1
Lökosit	3.39	-	11.60	6.82	6.85	±	1.57
Monosit	0.09	-	0.91	0.44	0.46	±	0.14
NLR	0.51	-	7.24	1.69	1.87	±	0.83
PLR	46.8	-	365.0	116.9	123.9	±	45.0
MLR	0.06	-	0.66	0.20	0.21	±	0.08
Mon %	1.87	-	11.30	6.65	6.78	±	1.69
Lym%	11.7	-	61.9	33.9	33.2	±	7.6
Neu%	31.7	-	84.6	56.8	56.6	±	8.2
MPV	4.60	-	16.70	8.90	9.04	±	1.49
Sedimantasyon	4.00	-	68.00	19.00	21.04	±	12.16
CRP	1.00	-	21.00	3.00	4.08	±	2.78
Ürik Asit	2.20	-	8.20	4.60	4.66	±	1.14
D vitamini	4.00	-	115.00	17.00	19.73	±	11.83
Kalsiyum	8.50	-	11.70	9.80	9.74	±	0.48
Fosfor	1.80	-	4.90	3.40	3.39	±	0.60
PTH	19.50	-	209.00	59.00	65.02	±	26.28
ALP	25.00	-	179.00	80.00	81.76	±	24.75
T3	2.00	-	5.00	4.00	3.92	±	0.65
T4	0.82	-	18.00	12.00	12.33	±	2.18
TSH	0.03	-	7.00	1.26	1.49	±	1.00
B12	113.0	-	2000.0	306.0	387.6	±	299.7

Osteoporoz grubunda Lomber T değeri ve Femur T değeri osteopeni ve normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Osteopeni grubunda Lomber T değeri, Femur T değeri normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Grupların Lomber ve Femur T skoru değerleri

Grupların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

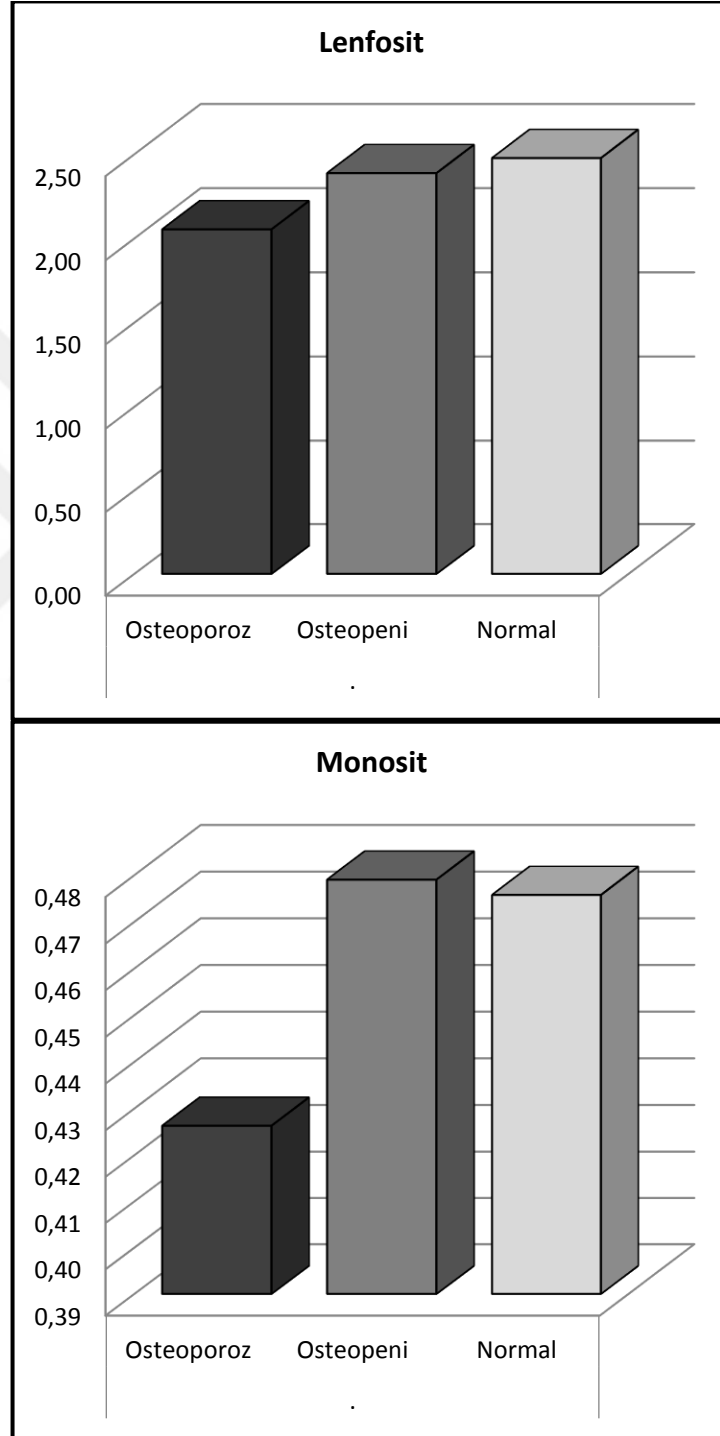
Tablo 4.4: Grupların hemogram parametrelerinin karşılaştırması

		Osteoporoz			Osteopeni			Normal			P	
Hemoglobin	Ort.±ss	12.94	±	0.94	12.98	±	0.98	13.25	±	0.87	0.152	A
	Medyan	12.90			13.00			13.10				
Lenfosit	Ort.±ss	2.05	±	0.65	2.39	±	0.72	2.48	±	0.76	<0.001	K
	Medyan	1.95			2.24			2.39				
Nötrofil	Ort.±ss	3.87	±	1.08	3.88	±	1.07	4.04	±	1.30	0.762	K
	Medyan	3.75			3.81			4.11				
Platelet	Ort.±ss	260.0	±	54.5	257.2	±	52.6	251.8	±	46.1	0.662	A
	Medyan	255.5			253.0			258.0				
Lökosit	Ort.±ss	6.57	±	1.52	6.94	±	1.41	7.26	±	1.88	0.058	K
	Medyan	6.38			6.93			7.20				
Monosit	Ort.±ss	0.43	±	0.12	0.48	±	0.14	0.48	±	0.15	<0.05	K
	Medyan	0.42			0.48			0.45				
NLR	Ort.±ss	2.04	±	0.92	1.76	±	0.76	1.74	±	0.68	<0.05	K
	Medyan	1.82			1.64			1.58				
PLR	Ort.±ss	138.3	±	50.3	116.1	±	38.9	109.4	±	36.2	<0.001	K
	Medyan	133.2			116.2			98.6				
MLR	Ort.±ss	0.22	±	0.08	0.21	±	0.08	0.20	±	0.09	0.365	K
	Medyan	0.21			0.20			0.19				
Mon %	Ort.±ss	6.7	±	1.8	6.9	±	1.7	6.7	±	1.5	0.475	A
	Medyan	6.5			6.8			6.8				
Lym%	Ort.±ss	31.3	±	7.0	34.5	±	8.1	34.5	±	7.1	<0.01	A
	Medyan	31.9			35.0			34.4				
Neu%	Ort.±ss	58.5	±	7.8	55.3	±	8.4	55.4	±	8.2	<0.05	A
	Medyan	58.2			55.4			55.3				
MPV	Ort.±ss	9.0	±	1.3	9.1	±	1.6	9.1	±	1.6	0,851	A
	Medyan	8.9			8.9			9.2				

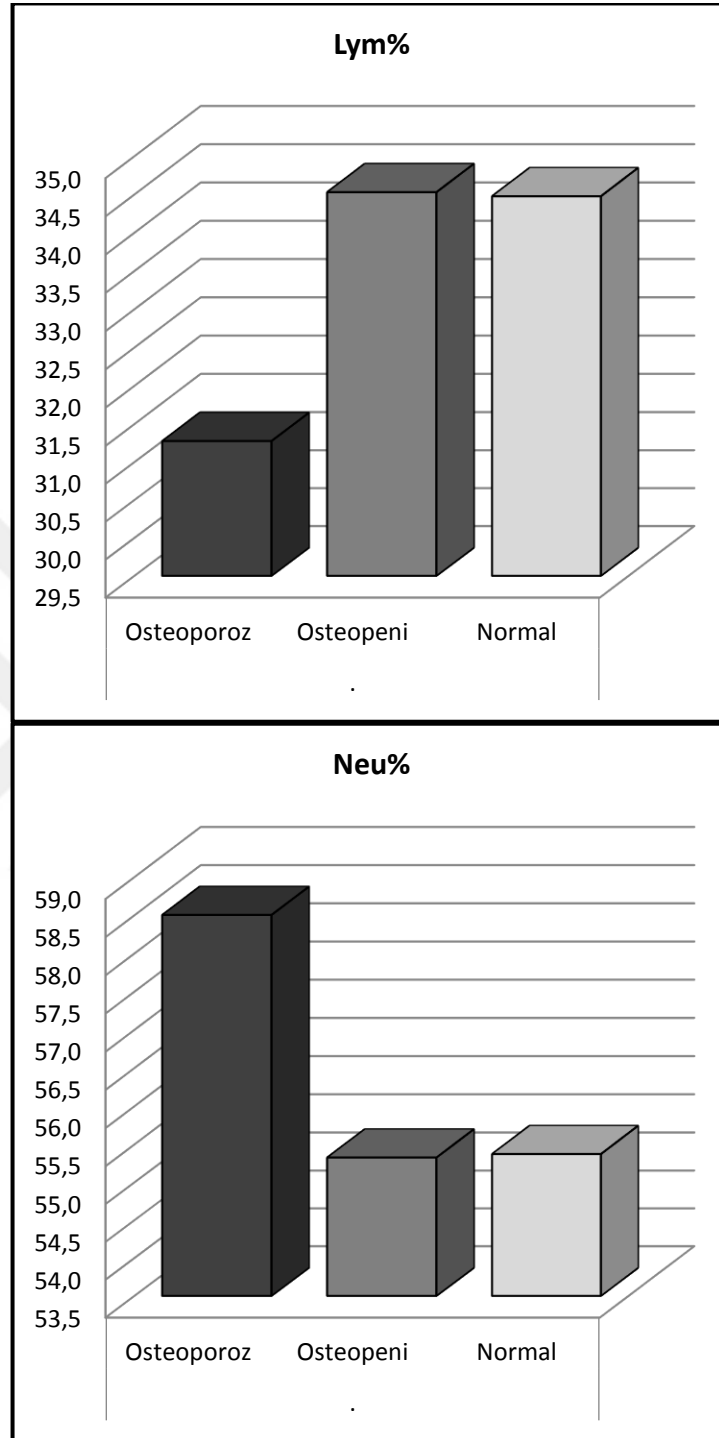
Osteoporoz, osteopeni ve normal grup arasında hemoglobin, nötrofil, platelet, lökosit, MLR, Monosit %, MPV değeri incelenmiş ve anlamlı (p >0.05) farklılık göstermemiştir.

Osteoporoz grubunda lenfosit, monosit, lenfosit % değeri incelenmiştir. Bu değerler osteoporoz grubunda, osteopeni ve normal gruba göre anlamlı (p <0.05) olarak daha

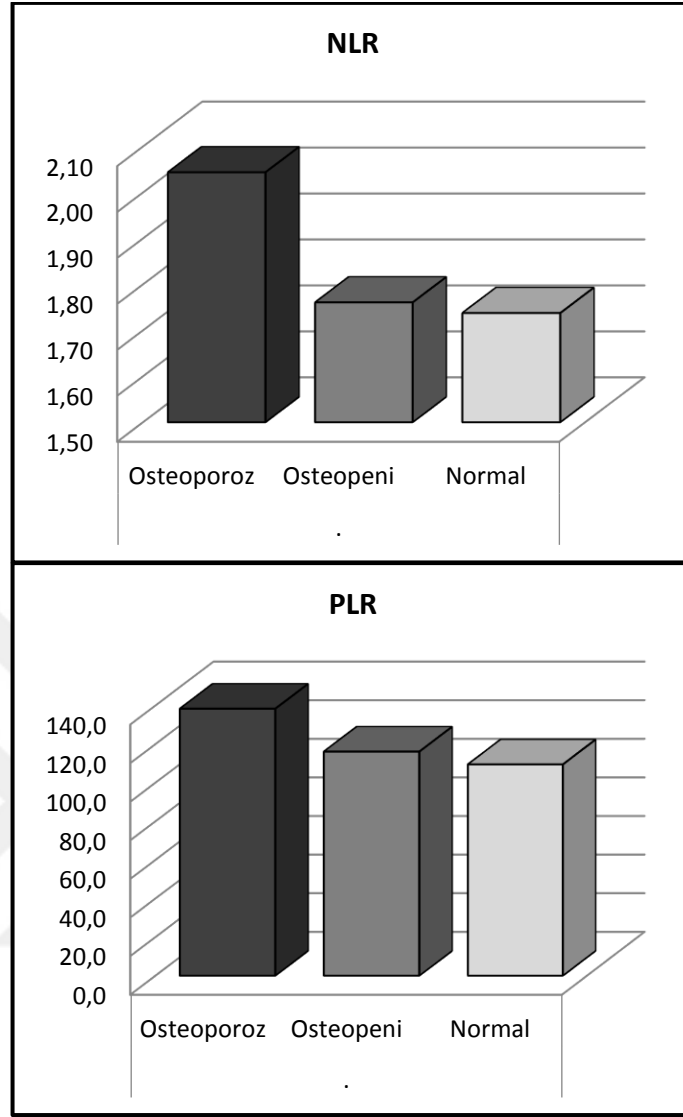
düşük bulunmuştur. Osteoporoz grubunda NLR, PLR, nötrofil % değeri osteopeni ve normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4)



Şekil 4.2: Grupların lenfosit ve monosit değerleri



Şekil 4.3: Grupların lenfosit ve nötrofil yüzdeleri



Şekil 4.4: Grupların NLR ve PLR değerleri

NLR, PLR ve MLR değerleri sedimantasyon ve CRP ile korelasyon göstermemiştir. ($r=0.076$, $p=0.229$ ve $r=0.031$, $p=0.626$; $r=0.032$, $p=0.615$ ve $r=-0.038$, $p=0.550$; $r=-0.078$, $p=0.220$ ve $r=-0.033$, $p=0.608$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. NLR, PLR ve MLR'nin sedimantasyon ve CRP ile korelasyonu

		Sedimantasyon	CRP
NLR	r	0.076	0.031
	p	0.229	0.626
PLR	r	0.032	-0.038
	p	0.615	0.550
MLR	r	-0,078	-0,033
	p	0,220	0,608

Osteoporoz, osteopeni ve normal grup arasında D vitamini, sedimantasyon, CRP, ürik asit, MPV, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, T3, T4, TSH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Osteoporoz ve osteopeni grubunda B12 vitamin değeri normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Osteoporoz ve osteopeni grupları arasında B12 vitamin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Grupların biyokimya ile sedimantasyon, CRP parametrelerinin karşılaştırması

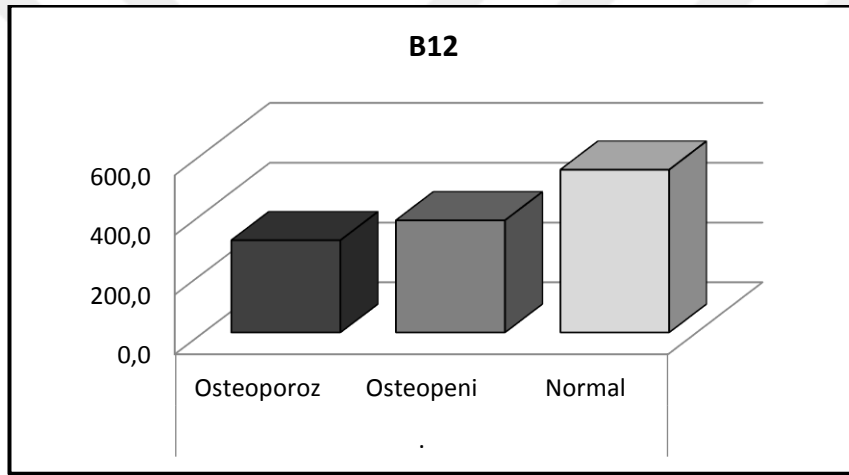
		Osteoporoz			Osteopeni			Normal			P	
D Vitamini	Ort.±ss	19.7	±	13.4	18.3	±	10.0	22.7	±	11.5	0.070	K
	Medyan	16.0			16.0			24.0				
Sedimantasyon	Ort.±ss	20.3	±	12.4	23.0	±	12.7	18.7	±	10.0	0.098	K
	Medyan	18.5			20.0			17.0				
CRP	Ort.±ss	3.8	±	1.8	4.1	±	3.1	4.7	±	3.5	0.144	K
	Medyan	3.0			3.0			3.0				
Ürik Asit	Ort.±ss	4.5	±	1.2	4.8	±	1.1	4.6	±	1.1	0.138	K
	Medyan	4.2			4.7			4.6				
Kalsiyum	Ort.±ss	9.6	±	0.5	9.8	±	0.5	9.8	±	0.5	0.102	K
	Medyan	9.7			9.8			9.8				
Fosfor	Ort.±ss	3.5	±	0.6	3.3	±	0.6	3.4	±	0.6	0.169	K
	Medyan	3.5			3.4			3.5				
PTH	Ort.±ss	66.4	±	29.6	64.2	±	24.1	63.7	±	23.3	0.891	K
	Medyan	60.0			59.0			58.0				
ALP	Ort.±ss	82.5	±	26.2	83.5	±	24.3	76.8	±	22.4	0.330	K
	Medyan	81.0			79.0			75.0				
T3	Ort.±ss	3.9	±	0.6	3.8	±	0.7	4.0	±	0.7	0.803	K
	Medyan	4.0			4.0			4.0				
T4	Ort.±ss	12.8	±	1.7	12.1	±	2.4	11.8	±	2.5	0.120	K
	Medyan	12.5			12.0			12.0				
TSH	Ort.±ss	1.40	±	0.84	1.51	±	1.17	1.63	±	0.96	0.531	K
	Medyan	1.13			1.07			1.33				
B12	Ort.±ss	309.4	±	116.7	375.9	±	266.9	544.9	±	474.8	0.016	K
	Medyan	294.0			302.0			397.5				

PLR değeri lomber ve femur T skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. ($r = -0,250$, $p=0,00$; $r = -0,134$, $p= 0,035$) NLR ve MLR değerleri lomber ve femur T skorları ile korelasyon göstermemiştir. ($p>0,05$) (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: NLR, PLR ve MLR'nin lomber ve femur T skoru ile korelasyonu

	NLR	PLR	MLR
Lomber T skoru	$r -0,105$ $p 0,099$	$r -0,250$ $p 0,000$	$r -0,84$ $p 0,183$
Femur T skoru	$r -0,076$ $p 0,233$	$r -0,134$ $p 0,035$	$r 0,005$ $p 0,932$

Grupların B12 değerleri Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Grupların B12 değerleri

Vitamin B12 düzeyleri lomber ve femur T skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir. ($r=0,174$, $p=0,023$; $r=0,158$, $p= 0,041$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Vitamin B12 nin lomber ve femur T skoru ile korelasyonu

Lomber T skoru	$r 0,174$ $p 0,023$
Femur T skoru	$r 0,158$ $p 0,041$

D vitamini düzeyleri ile NLR, PLR ve MLR korelasyon göstermemiştir. ($r=-0,25$, $p=0,691$; $r=0,006$, $p=0,927$; $r=0,110$, $p=0,082$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: D vitamininin NLR, PLR ve MLR ile korelasyonu

NLR	r -0.25
	p 0.691
PLR	r 0.006
	p 0.927
MLR	r 0.110
	p 0.082

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Osteoporoz, kemik kütlesi kaybı ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır (Li ve ark.,2013). Ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak prevelansı giderek artmakta ve sekonder gelişen kırıklar nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Tüm dünyada osteoporoz ve buna bağlı gelişen kırıklar engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olup, önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Yaş, cinsiyet, D vitamini eksikliği, fiziksel inaktivite, postmenopozal dönemde östrojen eksikliği, sigara, alkol kullanımı ve bazı beslenme alışkanlıkları ile steroidler başta olmak üzere bazı ilaç kullanımları osteoporoz için başlıca risk faktörlerindendir.

Son yıllardaki veriler inflamasyonun kemik remodellinginde ve osteoporoz patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Andersson ve ark., 2016). Pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1, IL-6, TNF- α , IL-11, IL-15 ve IL-17 nin osteoklastik aktiviteyi indükleyerek kemik rezorbsiyonuna neden olduğu bilinmektedir (Kimble ve ark.,1995; Kotake ve ark., 1999; Ogata ve ark.,1999). Bu sitokinler kemik rezorbsiyonunu esas olarak RANKL ve makrofaj koloni uyarıcı faktör aktivasyonu ve OPG üretimini azaltarak sağlarlar (Gillespie, 2007).

TNF- α inflammatuar osteolizisten asıl sorumlu olan sitokindir; periodontal inflamasyonda alveolar kemik kaybından ve romatoid artritte de periartiküler osteopeni oluşumunda anahtar rolü vardır (Teitelbaum, 2007). Antiinflammatuar olan IL-4, IL-10, IL-13 ise OPG seviyesini artırıp, RANKL aktivasyonunu azaltır (Zupan ve ark., 2013).

PTH, 1,25 Dihidroksi vitamin D3, östrojen ve tiroksin kemik üzerindeki etkilerini bu sitokinlerin üretimi veya inhibisyonu ile gerçekleştirir (Papanicolaou ve ark., 1998). Chakravarti ve arkadaşlarının çalışmasına göre de osteoklastogenezis ve RANKL aktivasyonu kemik erozyonu olur, eroze olan kemik ve kemiğe komşu bölgelerde en aktif olan hücrelerin de nötrofiller olduğu gösterilmiştir. Bu nötrofiller, inflame bölgeden göç ederek monosit aracılıklı RANKL aktivasyonu sağlarlar ki bu

patogenez de osteoporozun inflamasyonla ilişkisini göstermektedir (Chakravarti ve ark., 2009). 2007'de yapılan bir çalışmaya göre de romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarından elde edilen örneklerde, sinovyal sıvıdaki nötrofillerin RANK eksprese ettiği gözlenmiştir (Poubelle ve ark., 2007).

Başka bir deneysel çalışmada adaptif immun sistemin efektör hücreleri olan lenfositlerin yokluğunda kırık iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir (Toben ve ark., 2011).

Son zamanlarda, Srivastava ve arkadaşları immun sistem hücrelerinin osteoporoz patolojisindeki rolünü vurgulamak için "*immunoporosis*" terimini ortaya attılar. T helper (Th) hücrelerinin, diğer çeşitli bağışıklık hücreleri ile birlikte kemik homeostazında yer alan majör düzenleyici hücreler olduğunu vurguladılar (Srivastava ve ark., 2018).

Aktive edilmiş T hücreleri, çeşitli sitokinlerin ve faktörlerin salgılanması yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak kemik sağlığını modüle eder ve böylece kemiğin yeniden şekillenmesini düzenler. Th17 hücreleri, RANKL ve TNF- α 'nın daha yüksek seviyelerinin ekspresyonu yoluyla başlıca osteoklastogenezisten sorumlu hücrelerdir (Polanczyk ve ark., 2004).

Reguluar T hücreleri de IL-4, IL-10, TGF- β 1 üretimi yoluyla kemik kaybının majör inhibitörüdür (Glowacki ve ark., 2013). Reguluar T hücreleri hem in vitro hem de in vivo koşullarda monositlerin osteoklastlara farklılaşmasını engelleyerek kemik kaybının baskılanmasına da yol açar (Yuan ve ark., 2010).

Birçok çalışma romatoid artrit, lupus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ankilozan spondilit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarla osteoporozun yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Lori ve ark., 2015). Bu hastalıkların esas etkilerinin oluşmasında inflamasyon etkilidir ve dolaylı olarak da kemik metabolizması etkilenir.

Romatoid artritte nötrofil, platelet ve monositlerin etkileşimi hastalığın patofizyolojisinde ve dolaylı olarak osteoporozun oluşmasında inflamatuvar olayların rol aldığını gösterir (Erre ve ark., 2018). Nötrofillerin eklem mikro-ortamında

prooksidatif mediatörler ve litik enzimler salgılayarak patogeneizde rol aldığı bilinmektedir.

Romatoid artritteki osteoporoz inflamatuvar sitokin salınımı ve otoantikorlarla ilişkilidir. Artmış IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri direkt veya indirekt olarak osteoklastogenezisi uyarır. İnflame ortamda salınan metalloproteinazlar da kemik doku rezorbsiyonunda rol alır.

Romatoid artritte osteoporozdan esas sorumlu olan RANKL'dır (Black ve Rosen, 2016). Romatoid artritli hastaların sinovyumlarında RANKL gösterilmiştir, fakat sağlıklı insanların sinovyumunda görülmemiştir (Tak ve ark., 2001). Aktif romatoid artritli hastaların sinovyumundaki RANKL düzeyi remisyonadaki romatoid artritli hastalara göre daha yüksek seviyede bulunmuştur (Crotti ve ark., 2002).

Spondiloartropatilerde (SpA) de spinal inflamasyon ve kemik iliği ödemi azalmış KMY ile ilişkilendirilmiştir (Van der ve ark., 2012). Yine, CRP gibi inflamasyon parametreleri yüksek olan SpA'lı hastalarda KMY daha düşük ölçülmüştür (Van der ve ark., 2012).

Sistemik lupus eritematozusta (SLE) görülen osteoporoz da hastalığın kendi patogenezinden ziyade kullanılan ilaçlara, özellikle steroidlere bağlı görülmektedir (Tedeschi ve ark., 2019). RANKL ve OPG genlerindeki polimorfizmler de SLE de artmış vertebra kırık riski ile ilişkilendirilmiştir (Bonfa ve ark., 2015).

İn vitro ve hayvan çalışmalarında düşük KMY ile artmış IL-1, IL-6, CRP ve TNF- α düzeyleri arasında önemli korelasyon bulunmuştur (Gatti ve ark., 2012). Bir başka çalışmada da inflamatuvar sitokin seviyeleri yüksek olan kadın hastalarda artmış kalça kırık riskinin gösterilmesi inflamasyonun osteoporozdaki önemli etkisini vurgulamaktadır (Barbour ve ark., 2012).

Schett ve arkadaşlarının çalışması da yüksek CRP düzeyleri ile düşük KMY ve artmış kırık riskini ilişkilendirmiştir (Schett ve ark., 2006). Tersine, Berlunglundh ve arkadaşlarının çalışmasına göre de CRP düzeyi ile KMY arasında ilişki bulunmamış, artmış CRP düzeylerinin osteoporozla bağlı mortaliteyi öngörebileceği sonucuna varılmıştır (Berglundh ve ark., 2015).

Al-Daghri ve arkadaşları da çalışmalarında postmenopozal periyoddaki kadınlarda düşük KMY ile artmış IL-6 seviyelerinin ilişkisini göstermiştir (Al-Daghri ve ark., 2017). Karşıt olarak Sponholtz ve arkadaşlarının 2915 hasta ile yaptığı çalışmada da IL-6 ve TNF'nin HRT alan hastalarda kalça ve lomber KMY ile ilişkisi bulunmamıştır (Sponholtz ve ark., 2014).

D vitamini eksikliğinde de CRP ve IL-6 seviyelerinin arttığı, D vitamini takviyesi ile bu inflamasyon göstergelerinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Jamka ve ark., 2016). Tabatabaeizadeh ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek doz D vitamini suplementasyonu ile nötrofil lenfosit oranı (NLR) nın azaldığı gösterilmiştir (Tabatabaeizadeh ve ark., 2017).

Klinik pratikte inflamasyon göstergesi olarak lökosit sayısı (WBC), CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı kullanışlı, ancak spesifiteleri düşüktür (Shen ve ark., 2009).

Nötrofil, lenfosit ve trombositlerin inflamasyondaki rolleri düşünülerek *nötrofil lenfosit oranı (NLR)* ve *platelet lenfosit oranı (PLR)* sistemik inflamatuvar yanıtta yeni belirteçler olarak önemli görülmektedir (Gary ve ark., 2013).

Bu bağlamda nötrofil, lenfosit, monosit ve plateletlerin inflamasyondaki fonksiyonundan bahsedecek olursak; nötrofiller kemik iliğindeki kök hücrelerden oluşurlar ve tüm beyaz kan hücrelerinin %40 -70'ini oluştururlar. İnflamasyonun ilk aşamasında inflamatuvar bölgeye ilk göç eden hücrelerdir (Waugh ve Wilson, 2008). Fagositoz, degranulasyon ve nötrofil hücre dışı tuzak (NET) oluşturma yetenekleri ile inflamasyonda görev alırlar. NET'lerin protrombotik etkisi nedeniyle kardiyovasküler hastalıkta, preeklampside rol oynadığı gösterilmiştir (Mangold ve ark., 2015). İnflamatuvar sitokinlerin salınımıyla doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Hotchkiss ve Karl, 2003).

Plateletler pıhtılaşmada rol oynayan kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerden oluşur. Plateletler, lökositlerle küme oluşturarak nötrofil fonksiyonlarını modüle eder. Bu oluşumlar, nötrofillerde $\beta 2$ integrin'in üretimini indükler. Platelet- lökosit kümeleriyle etkileşim ayrıca nötrofillerde degranülasyona ve fagositoz artışına neden olur.

Plateletler ayrıca reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu indükler. Proinflamatuvar trombosit vezikülleri komşu fibroblast benzeri sinoviyositlerden IL-6 ve IL-8 salgılanmasını tetiklerler (Jenne ve ark., 2013). Plateletlerin tromboksan salgılamasından dolayı da inflamasyonda rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur (Kapur ve ark.,2015; Koupenova ve ark., 2018). Damar endotelini doğrudan etkileyerek ateroskleroz patogeneğinde rol alır (Henn ve ark., 1998). Kemik döngüsünde plateletler üzerindeki vitamin D reseptörleri de rol alır. Osteoporozda bu nedenle platelet fonksiyonları da önemlidir (Yan ve ark., 2018).

Lenfositler; T lenfositler, B lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden oluşur. Adaptif immun sistemin esas hücreleridir. T hücreleri hücresel bağışıklıkta, B hücreleri humoral bağışıklıkta görevlidir. T hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 gibi antiniflamatuvar sitokinlerin varlığında ise TH-2 hücrelere farklılaşarak inflamasyonda rol alırlar. Düşük lenfosit düzeyleri kötü sağlık durumu ve fizyolojik stresi yansıtır (Gibson ve ark., 2010).

Monositler kemik iliğinde üretilir ve dolaşıma salınarak oradan da infalmasyon bölgesine göç ederler. Dokularda sitokinler aracılığı ile makrofajlara farklılaşırlar, doku homeostazını sağlarlar. Dolaşımdaki monositler CD 14 ve CD 16 reseptörleri taşımalarına göre üç gruba ayrılırlar. Klisik yani inflamatuvar monositler CD 14 reseptörü taşıırken CD16 reseptörü taşımazlar, non inflamatuvar grup her iki reseptörü de taşıırken bir de ara form monositlerden bahsedilir (Orozco ve ark., 2021).

İnflamatuvar monositler C-C kemokin reseptörü 2 (CCR2) yüksek miktarda taşıırken, non inflamatuvar monositlerde düşük orandadır (Ingersoll ve ark., 2010).

NLR, PLR ve MLR son dönemde çoğu inflamatuvar hastalık için bir belirteç olarak gösterilmiş, etyopatogenezi tam aydınlatılamamış hastalıklarda da araştırılan markerlardır.

NLR, periferik kanda nötrofil sayısının lenfositlere oranı ile elde edilen oransal bir parametredir. Özellikle vasküler sistemdeki inflamatuvar olaylar için NLR, CRP'den daha sensitiftir, miyokard infarktüsüne bağlı mortaliteyi tahmin etmede CRP den daha üstündür (Tamhane ve ark., 2008). Retinal ven trombozu gibi tıkaçıcı damar

hastalıklarında da kontrol grubuna göre NLR daha yüksek bulunmuştur (Dursun ve ark., 2015).

NLR ülseratif kolit, akut pankreatit, akut apandisit, kolorektal kanser, meme ve akciğer kanserinde de araştırılmıştır (Azab ve ark., 2011; Cedre's ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2008; Markar ve ark., 2010; Torun ve ark., 2012). Romatoid artritte de NLR'nin prognostik önemi olduğuna dair çalışmalar vardır (Mercan ve ark., 2016; Zengin ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2016).

PLR değerinin de özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda protrombotik, neoplastik ve metabolik hastalıklarda arttığı gözlenmiştir (Li ve ark., 2017; Tan ve ark., 2016; Wang ve ark., 2018). Romatolojik hastalıklar ve malignitelerde, COVID-19 ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek PLR nin kötü prognoza işaret ettiğine dair yayınlar giderek artmaktadır (Templeton ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2016; Zhao ve ark., 2016). Akut iskemik inmede de PLR değerinin başlangıç klinik durum ve trombolitik tedavisinden alınan yanıtı öngörmede etkili olabileceği varsayılmıştır (Kömürcü ve ark., 2020).

MLR'nin bazı çalışmalarda osteoporozda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu gözlenmiştir (Gao ve ark., 2019). HIV enfeksiyonunda da MLR nin arttığına dair bir çalışma mevcuttur (Gatechompol ve ark., 2021). Malarya, Gullian – Barre Sendromu, aktif tüberkülozda MLR'nin prognozu öngörmede etkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (Huang ve ark., 2018; Naranbhai ve ark., 2014; Warimwe ve ark., 2013).

Sağlıklı bireylerde NLR ve PLR değerlerinin incelendiği bir çalışmada NLR değerinin erkeklerde daha yüksek olduğu, PLR değerinin de kadınlarda yüksek olduğu, NLR ve PLR değerlerinin ikisinin de yaşla beraber arttığı görülmüş (Wang ve ark., 2021).

Literatürde osteoporoz ile PLR, NLR ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur (Koseoğlu, 2017; Yılmaz ve ark., 2014; Yu ve ark., 2015). Eroğlu ve Karataş'ın 252 hasta ile yaptığı çalışmada, PLR değeri düşük KMY grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. ($p=0,02$) Bakılan diğer parametreler olan NLR, MLR ve MPV de osteoporoz, osteopeni ve normal gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiş. Aynı

çalışmada vitamin D düzeyleri ile PLR ve NLR arasında da negatif korelasyon saptanmış ($r=-0,3, p=0,00$; $r=-0,14, p=0,04$) (Eroğlu ve Karataş, 2019). Benzer şekilde Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasında vitamin D düzeyleri ile PLR ve NLR arasında negatif korelasyon bulunmuş ($r=-0,128, p<0,001$; $r=-0,75, p<0,001$) (Akbas ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda da NLR ve PLR değerleri osteoporoz grubunda osteopeni ve normal gruba göre *anlamlı olarak* yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,012, p<0,001$).

Bu çalışmalardan farklı bir sonuç olarak bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile NLR, PLR ve MLR arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,25, p=0,691$; $r=0,006, p= 0,927$; $r= 0,110, p=0,082$). Çinde yapılan bir çalışmada da 25 OH D vitamini düzeyi ile femur boyun KMY arasında korelasyon saptanmış ($r=0,23, p=0,08$) (Guo ve ark.,2017).Bizim bulgularımızda D vitamin düzeyi osteoporoz, osteopeni ve normal gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Eroğlu ve Karataş'ın çalışmasına benzer şekilde 211 hasta ile yapılan Köseoğlu'nun çalışmasında da PLR ile düşük lomber ve femur KMY arasında ilişki bulunmuş ($r=-0,139, p= 0,046$; $r=-0,21, p=0,02$) fakat NLR ile KMY arasında korelasyon saptanmamıştır. (Köseoğlu,2017) Bizim çalışmamızda da PLR ile lomber ve femur T skoru negatif korelasyon gösterdi ($r= -0,250, p=0,00$; $r= -0,134, p= 0,035$) ve NLR ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızın aksine, 498 postmenopozal hasta ile yapılan Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise NLR ile lomber KMY arasında negatif ilişki bulunmuş, PLR ile KMY arasında ilişki saptanmamış (Lee ve ark.,2019). Daha geniş kapsamlı bir çalışma olan 65 yaş üzerindeki 1635 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal olarak sınıflandırılmış. NLR değerleri osteoporoz grubunda ($2,54 \pm 1,45$), osteopeni ($2,37 \pm 1$) ve normal ($2,18 \pm 0,85$) gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. ($p<0,002$) Osteopeni ve normal gruplar arasında NLR düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemiş. Yine aynı çalışmada eritrosit sedimentasyon hızı osteoporoz grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0,049$). Lomber KMY ve femur KMY ile NLR'nin korelasyonu da anlamlı bulunmuştur ($r=0,348, p<0,001$; $r=0,264, p=0,004$) (Öztürk ve ark., 2013) .

Bizim çalışmamızda gruplar arasında sedimantasyon ve CRP değerleri anlamlı farklılık göstermeyip, ($p>0,05$) NLR, PLR ve MLR değerleri de sedimantasyon ve CRP ile korelasyon göstermedi ($r=0.076$, $p=0.229$ ve $r=0.031$, $p=0.626$; $r=0.032$, $p=0.615$ ve $r=-0.038$, $p=0.550$; $r=-0.078$, $p=0.220$ ve $r=-0.033$, $p=0.608$).

Huang ve arkadaşlarının 233 hasta ile yaptığı bir başka çalışmada da hastalar yine KMY ölçümlerine göre osteoporoz, osteopeni ve normal olarak sınıflandırılmış. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, albümin, trigliserid, NLR ve 25(OH) vitamin D değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). İleri yaş, düşük vücut kitle indeksi, düşük albümin, trigliserid ve 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile artmış NLR oranı osteoporoz için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Huang, Li,2016).

Bu çalışmalardan farklı bir sonuç olarak MLR'nin de osteoporoz için prediktif bir marker olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur. Gao ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 181 osteoporoz ve 111 sağlıklı kontrol grubunun hemogram parametrelerine bakılmış. Nötrofil, monosit, RDW değerleri osteoporoz grubunda anlamlı yüksek bulunurken, lenfosit, hemoglobin, platelet değerleri sağlıklı grupta yüksek bulunmuş. NLR, PLR ve MLR oranlarının hepsi de osteoporoz grubunda anlamlı yüksek bulunmuş ($p<0,05$). MLR ve NLR değerleri de CRP ile pozitif korelasyon göstermiş. ($r=0,380$, $p<0,001$; $r=0,339$, $p<0,001$).

Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer olarak lenfosit değeri osteoporoz grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). MLR, nötrofil, hemoglobin ve platelet değerleri gruplar arasında farklılık göstermezken, farklı bir sonuç olarak monosit sayısı bizim çalışmamızda osteoporoz grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Gao ve ark., 2019).

Fang ve arkadaşlarının çalışmasında da nötrofil sayısı osteoporoz grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken, monosit ve lenfosit sayılarında anlamlı fark bulunmamış. Ortalama trombosit dağılım genişliği (PDW) değeri ise osteoporoz grubunda anlamlı olarak düşük çıkmış (Fang ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da lenfosit ve monosit sayısı osteoporoz grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, nötrofil yüzdesi osteoporoz grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Ortalama platelet hacmi (MPV) ve PDW de plateletlerin fonksiyonunu indirekt olarak gösteren hemogram parametreleridir. Bazı çalışmalarda artmış MPV düzeyleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Gawaz ve ark.2005). Plateletlerin, endotelial hücreler ve lökositler arasındaki etkileşimi sonucu proinflatuar sitokin salınımı ve dolayısıyla tromboza eğilim görülebilir (Gawaz ve ark.,2005).

Diyabet, hipertansiyon, fiziksel inaktivite, sigara içimi gibi ortak risk faktörleri düşünüldüğünde, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıkların birbirine eşlik edebileceği düşünülebilir.

Platelet fonksiyonları ile osteoporoz arasındaki ilişki plateletlerden PGE_2 salgılanması ve bunun da RANKL aktivasyonu ile osteoklastlar üzerindeki etkisiyle açıklanabilir (Maitz ve ark., 2006). Ayrıca platelet aktivör faktör (PAF) ile de osteoporozun ilişkilendirildiği çalışmalar literatürde mevcuttur (Ishii ve ark., 2002).

Li ve arkadaşlarının çalışmasında da osteoporoz grubunda, osteopeni ve normal gruba göre kıyasla MPV değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Li ve ark., 2012). MPV ve PDW nin araştırıldığı başka bir çalışmada ise osteoporoz grubunda PDW ve MPV değerleri osteopeni ve normal gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuş (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,004$). MPV ve PDW nin femur total ve lomber KMY ile korelasyonuna bakıldığında ise PDW nin lomber ve femur KMY ile pozitif korele olduğu, ($r=0.245$, $p=0.022$, $r=0.310$, $p=0.004$) ancak MPV ile KMY arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Akbal ve ark.,2014). Bizim çalışmamızda MPV değeri gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

B grubu vitaminlerin de kemik sağlığı üzerine doğrudan ya da dolaylı olarak olumlu etkileri bulunmaktadır. B12 ve folat eksikliği olan kişilerde homosistein düzeyleri artmakta ve osteoporoza yatkınlık artmaktadır (Clarke ve ark.,2015; Selhub ve ark.,1993). Yüksek homosistein düzeylerinin kollajen çapraz bağ oluşumunu bozduğu, osteoblast ve osteoklast aktivitelerini etkileyerek fragilite kırıklarına yatkınlık oluşturduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Herrmann ve ark.,2008; McLean ve ark.,2004). Morris ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük B12 vitamin seviyesinin düşük kemik KMY ve artmış kırık riskiyle alakalı olduğu saptanmıştır (Morris ve ark., 2005).

Bizim çalışmamızda da kemik mineral yoğunluğu normal olan grupta B12 seviyesi osteopeni ve osteoporoz grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu .($p<0,05$) osteoporoz ve osteopeni grupları arasında ise anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) Vitamin B12 düzeyleri lomber ve femur T skoru ile de pozitif korelasyon gösterdi. ($r=0,174$, $p=0,023$; $r=0,158$, $p=0,041$) Bizim çalışmamızın tersine, B12 düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Kakehesi ve ark., 2012; Bucciarelli ve ark., 2010). B12 düzeyi ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Osteoporoz grubunda PLR ve NLR değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, kanaatimizce osteoporozun süregelen bir inflamatuvar sürecin sonucu olduğunu göstermektedir. Ayrıca T skoru ile PLR değerinin negatif korelasyon göstermesi PLR nin osteoporozda önemli bir belirteç olabileceğini ve komorbid inflamatuvar hastalıkların da osteoporozdaki bu süregelen inflamatuvar süreci derinleştireceğini düşündürmektedir.

Osteoporoz ile NLR ve PLR ilişkisini göstermek için daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6.KAYNAKÇA

Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1633- 1650.

Adams JE. Radiogrammetry and radiographic absorbtometry. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:531-40.

Akbal A, Gökmen F, Gencer M, İnceer B.Ş., Kömürcü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int.* 2014 ;25(9):2291-5.

Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci.* 2016; 12: 721-727.

Albano D, Agnolitto PM, Petrini M, Biacca A, Ulivieri FM, Sconfienza LM, Messina C. Operator related errors and pitfalls in DXA : how to recognize and avoid them. *Acad Radiol.* 2021; 28 (9):1276-86.

Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, Aljohani NJ, Al-Saleh Y, Amer OE, Sheshah E, Younis GZ, Al-Badr FBM. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96.

Andersson A, Bernardi AI, Nurkkala-Karlsson M, Stubelius A, Grahne L, Ohlsson C, Carlsten H, Islander U. Suppression of Experimental Arthritis and Associated Bone Loss by a Tissue-Selective Estrogen Complex. *Endocrinology.* 2016;157(3):1013-1020.

Anil G, Guglielmi G, Wilfred CG. Peh WCG. Radiology of osteoporosis. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:498-517.

Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M, Widmann WD. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2011; 11, 445–452.

Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski-Wende J, Greep, LaCroix AZ, Jackson RD, Wallace RB, Bauer DC, Allison MA, Cauley JA. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: The Women 's Health Initiative. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1167–1176.

Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Lesse PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2005; 20,2274-82.

Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, McGuigan F, Åkesson K. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos Int* 2015; 26: 727-735.

Bhan A, Rado AD, Rao S. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39:321-33.

Black DM, Delmas PD, Eastell R. Pivotal Fracture trial once-yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med*. 2007;357:1799-809.

Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 374, 254–262.

Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R. Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. *Clin Chem*. 1995;41:318-9.

Bonfa AC, Seguro LPC, Caparbo V, Bonfa E, Pereira RPM. RANKL and OPG Gene Polymorphisms: Associations with Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Premenopausal Systemic Lupus Erythematosus. *Osteoporos Int*. 2015; 26, 1563–1571.

Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, Ceccarelli E, Gennari L, Bader R, Valenti R, Franci B, Nuti R, Mannucci PM. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in postmenopausal women. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):301–5.

Cedre' s S, Torrejon D, Marti' nez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Margalef NM, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14: 864–869.

Chakravarti A, Raquil MA, Tesier P, Poubelle PE. Surface RANKL of Tol-like receptor4-stimulated human neutrophils activate osteoclastic bone resorption. *Blood*. 2009;114(8):1633- 1644.

Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman DM. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2005;20:962-70.

Cheng C, Wentworth K, Shoback D. New Frontiers in Osteoporosis Treatment. *Annu Rev Med*. 2020; 71:277-88.

Clarke M, Ward M, Dickey W, Hoey L, Molloy AM, Waldron L, Varghese A, McCann A, Blayney JK, McNulty H. B-vitamin status in relation to bone mineral density in treated celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 975-984.

Compston J. The pathogenesis of osteoporosis. In: Arden NK, Spector DT, eds. Osteoporosis Illustrated. London: Current medical Literature Ltd; 1999 , p: 17-35.

Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25:2359–2381.

Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15:495-501.

Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis and from normal patient; semiquantitative and quantitative analysis. Ann Rheum Dis. 2002; 61:1047- 105.

Curtis EM, Woolford S, Holmes C, Cooper C, Harvey NC. General and specific considerations as to why osteoporosis-related care is often suboptimal. Curr Osteoporos rep. 2020; 18:38-46.

Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. Eur Radiol. 2007;17:1591-602.

Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2009;21:380-5.

Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G. Dickkopf-1 is a Master Regulator of Joint Remodeling. Nat Med. 2007; 13, 156– 163.

Dinçel SA. Osteoporozda Laboratuvar. Ataman Ş, Yalçın P, editörler. Romatoloji. 1. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri ; 2012. s:1141-1156.

Dogru M, Evcimik MF, Cirik AA. Is neutrophil-lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Oct;273(10):3175-8.

Dursun A, Ozturk S, Yucel H, Ozec AV, Dursun FG, Toker MI, Erdogan H, Arici MK, Topalkara A. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2015; 25: 343346.

El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice .Q J Med 2008 ;101 :605-17 .

Eriksen EF, Halse J, Moen MH. New developments in the treatment of osteoporosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:620-36.

Erre, GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest. 2018 ; e13037.

Eroğlu S ,Karatas G. Platelet/lymphocyte ratio is an independent predictor for osteoporosis. Saudi Med J 2019; 40(4) :360-366.

Ertüngealp E. Hormon Replasman Tedavisi. Kutsal YG, editör. Osteoporozda Kemik Kalitesi, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s: 257-97.

Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. s: 1-10.

Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. J Clin Lab Anal. 2019;00:e23016.

Faustino PLR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. Maturitas. 2004;48:179-92.

Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, Tang Q, Huang Y, Huang F, Liang Y, Yang Z, Zhong R.. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clin Lab. 2015;61:269-273.

Garnero P, Borel O, Gineyts E, Duboeuf F, Solberg H, Bouxsein ML, Christiansen C, Delmas PD. Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. Bone 2005 ;38 :300-9

Garnero P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. Mol Diagn Ther. 2017; 21:401-418

Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Rief P, Hackl G, Pilger E, Brodmann M. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. PLoS One 2013;8:e67688.

Gatechompol S, Sophonphan J, Kerr SJ, Ubolyam S, Avihingsanon A, van Leth F, Cobelens F. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a predictor of TB among people living with HIV. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(11):933-938.

Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Adami S, Rossini M. Sclerostin and DKK1 in Postmenopausal Osteoporosis Treated With Denosumab. J Bone Min Res. 2012;27(11):2259–2263.

Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem*. 2005; 280 (39): 33132-33140.

Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*, 2005;115:3378–3384.

Ge C, Xiao G, Jiang D, Franceschi RT. Critical role of the extracellular signal-regulated kinase-MAPK pathway in osteoblast differentiation and skeletal development. *J Cell Biol*. 2007;176(5):709–18.

Genant H, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone* 2005;37:170-4.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-1148.

Gennari C. Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. *Osteoporosis Int*. 1999; 2: 81-90.

Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffery RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 186–191.

Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:103.

Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: definition and clinical presentation. *Spine*. 1997; 22(24): p. 12S-16S.

Glowacki AJ, Yoshizawa S, Jhunjhunwala S, Vieira AE, Garlet GP, Sfeir C, Little SR. . Prevention of inflammation mediated bone loss in murine and canine periodontal disease via recruitment of regulatory lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 ;110:18525–30.

Gomez D, Farid S, Malik HZ., Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2008; 32, 1757– 1762.

Greendale GA, Barrett CE: Outcomes of Osteoporotic Fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kanders J, eds. *Osteoporosis*. Academic Press, London, 1996, p:637-42.

Griffith JF, Guilgelmi G. Vertebral fracture. *Radiol Clin North Am*. 2010;48: 519-29.

Guo L, Gao Z, Ge H. Effects of serum 25-hydroxyvitaminD level on decreased bone mineral density at femoral neck and total hip in Chinese type 2 diabetes. *PLoS One* 2017; 12: e0188894.

Hamdy NAT. Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:9-13.

Hamdy RC, Daley DN. Oral calcitonin. *Int J Womens Hhealth*. 2012;4:471-9.

Hansen D. Medicare cost of osteoporotic fractures .The clinical and cost burden of an important consequence of osteoporosis .Milliman research report .August 2019

Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):99.

Heaney RP, Recker RR, Omaha PD. Menopausal changes in calcium balance performance. *Nutr Rev*. 1983;41(3):86–9.

Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Berghaus GM, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391: 591–594.

Hepgüler S, Gökay ZA. Osteoporozda Korunma ve Tedavi Yöntemleri. Ataman Ş, Yalçın P, editörler . *Romatoloji*, 2. Basım, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; S: 1157-1184.

Herrmann M, Umanskaya N, Wildemann B, Colaianni G, Widmann T, Zallone A, Herrmann W. Stimulation of osteoblast activity by homocysteine. *J Cell Mol Med*. 2008;12:1205–10.

Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: a novel marker for the prediction of nontraumatic fractures ? *Lab Clin Med*. 2005 ;146:13-7.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–150.

Huang C, Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3):762-765.

Huang, Y., Ying, Z., Quan, W., Xiang, W., Xie, D., Weng, Y., Li, X., Li, J., & Zhang, X. The clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in Guillain-Barre syndrome. *Int J Neurosci*. 2018; 128(8), 729–735.

Ingersoll MA, Spanbroek R, Lottaz C, Gautier EL, Frankenberger M, Hoffmann R, Lang R, Haniffa M, Collin M, Tacke F, Habenicht AJR, Heitbrock LZ, Randolph GJ. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. *Blood*. 2010; 115:e10-9.

Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002; 68–69:599–609.

Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman A J. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. Osteoporos Int. 1999;9: 206-213.

Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. . Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function. J Bone Miner Res. 2011;26:1829-35.

Jamka M, Woźniewicz M, Walkowiak J, Bogdański P, Jeszka J, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. Eur J Nutr. 2016; 55: 2163-2176.

Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. Int J Lab Hematol. 2013;35(3):254-61.

Johansson H, Oden A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran S. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. Calcif Tissue Int. 2014;94(5): 560-7.

Takehashi AM, Carvalho AV, Maksud FAN, Barbosa AJA. Serum levels of vitamin B12 are not related to low bone mineral density in postmenopausal Brazilian women. Rev Bras Reumatol Intenat. 2012;52(6): 863–9.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013;24: 23-57.

Kannus P, Niemi S, Palvanen M, Parkkari J, Pasanen M, Jarvinen M, Vuori I. Continuously rising problem of osteoporotic knee fractures in elderly women. Nationwide statistics in Finland in 1970-1999 and predictions until the year 2030. Bone. 2001;29(5) :419-23.

Kapur R, Zufferey A, Boilard E, Semple JW. Nouvelle cuisine: platelets served with inflammation. J Immunol. 2015; 194: 5579-5587.

Kasagi, S, Chen, W. Tgf-beta1 on osteoimmunology and the bone component cells. Cell Biosci. 2013; 15;3(1):4.

Key LL, Rodriguiz RM, Willi SM. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. N Engl J Med. 1995;332 (24): 1594-1599.

Kiel PD. Adult bone maintenance. In: Korenman SG (ed). Atlas of Clinical Endocrinology. Hongkong: Paramount Printing Group Limited, 1999, p:29-38.

Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, Kung VT, Williams C, Pacifici R. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology*. 1995;136:3054 – 3061.

Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010; 339 (1): 189-195.

Koseoglu SB. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomark Med*. 2017; 11: 5-10.

Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999;103:1345–1352.

Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res*. 2018; 122: 337-351.

Kömürcü HF, Gözke E, Doğan P, Kalyoncu A. Changes in neutrophil, lymphocyte, platelet ratios and their relationship with NIHSS after rtPA and/or thrombectomy in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(8), 105004.

Kuo TR, & Chen. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017; 5(1).

Kutsal YG. Osteoporoz. Beyazova M, Kutsal YG., editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3. Basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2016. s: 2149-73.

Lewiecki EM. Sclerostin : a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discov Med*. 2011;12:263-73.

Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:40426.

Li XS, Zhang JR, Meng SY, Li Y, Wang RT Mean platelet volume is negatively associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2012, 30:660.

Li Y, Xuan M, Wang B, Yang J, Zhang H, Zhang XZ, Guo XH, Lü XF, Xue QY, Yang G, Ji Q, Liu Z, Li C, Wu T, Sheng Z, Li P, Tong J.. Comparison of parathyroid hormone (1-34) and elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month randomized, multicenter controlled trial in China. *Chinese Med J*. 2013;126(3):457-463.

Lippuner K. The future of osteoporosis treatment- a research update. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:13624.

Liu Y, Liu Y, Recker R, Deng HW. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol*. 2003;177(2):147–96.

Lori J, Catherine G, Henry A, Robert V, Kathleen G, Eva C, Duggan C.. Bone Loss and Vitamin D Deficiency in Children Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):687–692.

Maitz P, Kandler B, Fischer MB, Watzek G, Gruber R. Activated platelets retain their potential to induce osteoclast-like cell formation in murine bone marrow cultures. *Platelets*. 2006;17:477–483.

Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer M, Jakowitsch J, Panzenböck A, Simon D, Laimer D, Bangert C, Kammerlander A, Mascherbauer J, Winter PM, Distelmaier K, Adlbrecht C, Preissner KT, Lang IM. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res*. 2015;116(7):1182-92.

Marcus R. Postmenopausal osteoporosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002; 16: 309-327.

Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, & Kan Y.T The diagnostic value of neutrophil: Lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chirurgica Belgica*. 2010; 110, 543–547.

McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Kendler D, Yuen CK, Lewiecki EM. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013;126:13-20.

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*. 2004;350: 2042–9.

Mellström DD, Sörenson OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;10.1007/s00223-004-0286-7.

Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut BA, Atas N, Ozturk MA, Haznedaroğlu S, Goker B. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:597-601.

Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone*. 2005; 37: 234-242.

Naranbhai V, Hill AV, S Abdool Karim, S. S., Naidoo, K., Abdool Karim, Q., Warimwe, G. M., McShane, H., & Fletcher, H. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2014 209(4), 500–509.

Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lethimäki T, Gayk HC, Rasi KU, Heionen A, Kannus P, Sievanen H, Vouri I, Vaananen HK, Halleen JM. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2005 ;20:1804-12.

Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis . *Clin Interv Aging.* 2012;7:235-47.

Ogata Y, Kukita A, Kukita T, Komine M, Miyahara A, Miyazaki S, Kohashi O. A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with IL-2. *J Immunol.* 1999;162: 2754 –2760.

Oral A, Yalman A, Sindel D. Differences between the right and left foot in calcaneal quantitative ultrasound measurements. *Eur Radiol.* 2004;14:1427-31.

Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19: 331-337.

Orozco SL, Canny SP, & Hamerman, J. A. Signals governing monocyte differentiation during inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2021; 73, 16–24.

Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. *Calcified Tissue Int.* 1992; 50: 30-35.

Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(12):1675-84.

Öztürk ZA, Yeşil Y, Kuyumcu ME, Bilici M, Öztürk N, Yeşil NK. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57:81-5.

Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single placebo controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011;26:19-26.

Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(2):127-37.

Papapoulos SE. Ibandronate: A potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *IJCP.* 2003;57:417-22.

Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, Afentoulis M, Vandenbark AA, Ziegler SF, Offner H.. Estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J Immunol.* 2004;173:2227–30.

Poubelle, PE., Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, & Marceau, AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther.* 2007, 9, R25.

Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15: 60-64.

Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):1965–73.

Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4:593-60.

Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14: 180–193.

Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, Oberhollenzer F, Lorenzini R, Redlich K, Axmann R, Zwerina J, Willeit J. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch. Intern Med.* 2006 ;166(22), 2495–2501.

Schlaich C, Minne HW, Brucker T. Reduced pulmonay functions in patients with spinal osteoporotik fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8: 261-267.

Selhub J, Jacques PF, Rush D, Rosenberg IH, Wilson PWF. Vitamin status and intake as primary determinants of Homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270(22):2693–8.

Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Gökçe Kutsal Y, editör. *Osteoporoz.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2005. s: 125-45.

Shen H, Zhang N, Zhang X, Ji W. C-reactive protein levels after 4 types of arthroplasty. *Acta Orthop.* 2009;80:330-3.

Sindel D. Sekonder osteoporoz. Gökçe YK, editör. *Osteoporoz.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s:66-81.

Sindel D.,Ketenci A. Osteoporozda Klinik Bulgular ve Görüntüleme. Ataman Ş, Yalçın P, editörler. *Romatoloji,* Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. s: 1125-1140.

Singer FR. Human calcitonin treatment of Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1977;127:86-93.

Siris, E, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos int.* 2014 ;25(5): p. 1439-1443.

Sponholtz TR, Zhang X, Fontes JD, Meigs JB, Cupples LA, Kiel DP, Hannan MT, McLean RR. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a community-based cohort of men and women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1233-1240.

Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front immunol.* 2018;9:657.

Stavros C Manolagas. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). last updated: 20.12.2021

Tabatabaeizadeh SA, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E4, Esmaeili H, Ferns GA, Abdizadeh MF, Mobarhan MG. High Dose Supplementation of Vitamin D Affects Measures of Systemic Inflammation: Reductions in High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Distribution. *J Cell Biochem.* 2017; 118: 4317-4322.

Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KP, van de Geest DA, Overbeek M, Bennett BL, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(8):1897-907.

Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:653-7.

Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet: lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3837.

Tanakol R. Paratiroid hormon. Sencer E, editör. *Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları*. Ankara: Yeni Güven; 1999. s: 26-30.

Tedeschi, S.K.; Kim, S.C.; Guan, H.; Grossman, J.M.; Costenbader, K.H. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71, 1141–1146.

Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007;170(2):427-35.

Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, Seruga B, Ocana A, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of platelet: lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1204-12.

Toben D, Schroeder I, El Khassawna T, Mehta M, Hoffmann JE., Frisch JT, Schell H, Lienau J, Serra A, Radbruch A, Duda GN. Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. *J Bone Miner Res.* 2011; 26, 113–124.

Torun, S., Tunc, BD., Suvak B., Yildiz, H., Tas, A., Sayilir, A., Ozderin YO, Beyazit Y, Kayacetin E. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36, 491– 497.

Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA, . Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949-55.

Uslu H. Postmenopozal raloksifen HCL kullanımının serum homosisteini, lipid profili, koagülasyon profili ve kemik mineral yoğunluğu T skorları üzerine etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın - Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2004, İstanbul.

Van Der Weijden, M.A.C.; Claushuis, T.A.M.; Nazari, T.; Lems, W.F.; Dijkmans, B.A.C.; Van Der HorstBruinsma, I.E. High Prevalence of Low Bone Mineral Density in Patients within 10 Years of Onset of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Clin Rheumatol.* 2012; 31, 1529–1535.

Varenna M, Bertoldo F, Monaco MD, Giusti A, Martini G, Rossini M. Safety profile of drugs used in treatment of osteoporosis : a systematical review of the literature. *Reumatismo.* 2013 Oct 31;65(4):143-66.

Wang, J., Zhang, F., Jiang, F., Hu, L., Chen, J., & Wang, Y. Distribution and reference interval establishment of neutral-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults. *J Clin Lab Anal.* 2021 ;35(9).

Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol* 2018;37:4- 11.

Warimwe, G. M., Murungi, L. M., Kamuyu, G., Nyangweso, G. M., Wambua, J., Naranbhai, V., Fletcher, H. A., Hill, A. V. S., Bejon, P., Osier, F. H. A., & Marsh, K. The ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood correlates with increased susceptibility to clinical malaria in Kenyan children. *PLoS One.* 2013; 8(2), e57320.

Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using DXA. *Osteoporos Int.* 2004;15:847-54.

Waugh DJJ, Wilson C. The Interleukin-8 Pathway in Cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(21):6735.

Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, Lu SB, Peng J. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med. 2013;11:303.

Yan P, Xu Y, Wan Q, Feng J, Yang J, Li H. Impact of MPV and PDW on bone mineral density and their relationship with osteoporosis in Chinese patients with type 2 diabetes. Int J Clin Exp Med. 2018; 11: 2337-2349.

Yilmaz H, Uyfun M, Yilmaz TS, Namuslu M, Inan O, Taskin A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2014; 48: 25-33.

Yu XY, Li XS, Li Y, Liu T, Wang RT. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Gerontol Geriatr. 2015; 61: 76-80.

Yuan FL, Li X, Lu WG, Xu RS, Zhao YQ, Li CW, Li JP, Chen FH. Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss. Biochem Biophys Res Commun. 2010 ;402:173–6.

Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, Kisacik B, Onat AM.. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 2018;77:144-150.

Zhan Z, Yamamoto I, Morita R, Miura H. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as bone metabolic markers in predicting therapeutic effects of estrogen and alfacalcidol in women with osteoporosis. J Bone Miner Metab. 1999;17: 113-118.

Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, Tao Y, Zhang S, Feng X, Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and MetaAnalysis. Scientific Reports ,2018; 8:981.

Zhang Y, Yin Y, Kuai S, Shan Z, Pei H, Wang J. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis. Int J Clin Exp Med. 2016;9:22076-22081.

Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. Int J Cancer. 2016;139: 164–70.

Zinnuroğlu M, Sepici-Dinçel A, Sepici V, Kayak Karataş G. Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda 6 Aylık Risedronat Tedavisi İle Serum ve İdrar N-Telopeptid Düzeylerinin Değişimi. Turk J Osteoporos. 2006;12:55-9.

Zupan, J.; Jeras, M.; Marc, J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochem Med. (Zagreb)*. 2013; 23, 43–63.



7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.07.2021-47339



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



50
yıl

Sayı : E-71522473-050.01.04-47339 - 390
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

29.07.2021

Sayın Prof. Dr. Ayhan KAMANLI

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

İlgi : 05.07.2021 tarihli 390 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Osteoporozda Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
29.07.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: BS955FAYLS Pin Kodu: 72292
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd/ek=5783&eD=BS955FAYLS&eS=47339>
Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

Adı	NURAN	Soyadı	ERYILMAZ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	TC	Tel:	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	SELÇUK ÜNİVERSİTESİ		2017
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1 PRATİSYEN HEKİM	KONYA HADİM DEVLET HASTANESİ	2017-2018	
2 ASİSTAN HEKİM	SAKARYA ÜNİV. EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	2018-	
3			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	ORTA	ORTA