

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ HASTALARINDA
İRİSİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gökçe BAŞKAN KÜÇÜKER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gürkan AKGÖL**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Gürkan AKGÖL

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Doç.Dr. Gürkan AKGÖL'e, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Arzu KAYA'ya, Dr. Öğretim Üyesi Arif GÜLKESEN'e ve Dr. Öğretim Üyesi Gökhan ALKAN'a

Tez çalışmamda gösterdikleri yardımdan dolayı Prof. Dr. Dilara KAMAN ve Dr. Meltem YARDIM'a

Tez çalışmamın istatistiksel kısmında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Mustafa GÜR, Uzm. Dr. Zeynep SARICAN AYDEMİR, Uzm. Dr. Nevzat YEŞİLMEN, Uzm. Dr. Umut BAKAY, Uzm. Dr. Ali GÜRBÜZ, Uzm. Dr. Ayşe Ukbe BAYKUT, Uzm. Dr. Engin APAYDIN'a

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Canan DEMİRDAĞ GÜR, Dr. Mahmut ÇAKILLI, Dr. Mustafa Cihan AKÇA, Dr. Muhammed Şahin ELBASTI, Dr. Semra BAYAT, Dr. Şahizer BOŞNAK, Dr. Muhammed KORKMAZ

Her zaman yanımda olan, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen meslektaşım, asistan arkadaşım ve eşim Dr. Mehmet KÜÇÜKER'e

Beraber çalıştığımız ve her konuda desteklerini esirgemeyen fizyoterapistlerimize, hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakârlıkları olan değerli babam Mehmet Fatih BAŞKAN, annem Gülay BAŞKAN sevgili kardeşlerim Nimet Tuğçe BAŞKAN ve Dilara BAŞKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Osteoporoz düşük kemik kitlesi, kemiğin mikromimari yapısının bozulması sonucu kemiğin kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik ve metabolik bir hastalıktır. İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir. İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. İrisinin kemik metabolizması üzerine çeşitli etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Çalışmamız osteoporoz ve irisin arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya 40-65 yaş arası postmenapozal dönemdeki hastalar alındı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1 postmenapozal osteoporozu bulunan 40 hastadan oluşurken, grup 2 aynı yaş grubunda osteopenik veya normal kemik mineral yoğunluğuna sahip olan 40 kontrol hastasından oluşturuldu. Çalışmanın başında hastaların fizik muayeneleri ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, serum kan sedimentasyon değerleri, serum C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), karaciğer fonksiyon testlerinden alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), kreatinin kinaz (CK), kalsiyum (Ca), fosfor (P), parathormon (PTH), D vitamini ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri değerlendirildi. Son 1 yıl içinde yapılmış kemik dansitometreleri kaydedildi. İrisin değerlerini değerlendirmek üzere kan örnekleri alındı. Ayrıca tüm katılımcıların Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) yaşam kalitesi ölçütlerine bakıldı.

Çalışmanın sonucunda grup 1 ile grup 2 arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Grup 1 de femur total Z skorları ile irisin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Grup 1 de QUALEFFO total ve alt ölçekleri ile BMD değerleri arasında korelasyon saptanmadı. QUALEFFO, yaşam ölçütünün değerlendirmesinde; osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 de irisin ile BMD ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı. Grup 2 de irisin ile QUALEFFO total ve alt ölçekleri arasında korelasyon saptanmadı. Grup 2 de irisin ile D vitamini düzeyleri arasında pozitif derecede anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızda osteoporoz ve kontrol grubu hastalarının irisin düzeyleri arasında belirgin fark gözlenmedi. İrisin değerleri ile BMD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Osteoporoz ve irisin ilişkisin inceleyen çalışmalara devam edilmesi, bu konuda yapılan araştırmaların genişletilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Postmenapozal osteoporoz, irisin, yaşam kalitesi



ABSTRACT

ROLE OF IRISIN IN OSTEOPOROSIS

Osteoporosis is a systemic and metabolic bone disease characterized by low bone mass and micro architectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. Irisin is a thermogenic protein that converts the white adipose tissue into brown adipose tissue. Irisin is defined as a myokine that protects individuals from metabolic diseases and is released from skeletal muscle when regular exercise is performed. Irisin have various effects on bone metabolism. Our study was conducted to investigate the relationship between osteoporosis and irisin.

In this study, two groups of women between 40-65 years of age were included. Forty patients with postmenopausal osteoporosis were included in group 1, and 40 patients with osteopenia or normal body mineral density (BMD) were included in group 2. Physical examinations and routine biochemical tests were performed at the beginning of the study. Full blood count, serum blood sedimentation rates, serum C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), liver function tests; alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), creatine kinase (CK), calcium (Ca), phosphorus (P), parathormone (PTH), vitamin D and thyroid stimulating hormone (TSH) levels were evaluated. Bone densitometry was recorded made in the last one year. Blood samples were taken to evaluate the levels of irisin. Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) were also evaluated.

As a result of the study, no significant difference was found between the osteoporosis group (group 1) and control group (group 2) in terms of irisin levels. In Group 1, there was a negative correlation between femur total Z scores and irisin values. There was no correlation between QUALEFFO total-subcales and BMD measurements in group 1. QUALEFFO, in the assessment of life criteria; there was no significant difference between osteoporosis group and control group. No correlation was found between the irisin and BMD measurements in group 2. No correlation was found between the irisin levels and QUALEFFO total and subscales in Group 2. There was a positive correlation between irisin and vitamin D levels in the control group (group 2).

In our study, no significant difference between the irisin levels of osteoporosis and control group patients. No significant correlation was found between irisin values and BMD measurements. Studies on the relationship between osteoporosis and irisin should be continued and researches on this subject should be expanded.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, irisin, quality of life



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Osteoporoz	1
1.1.1. Sınıflama	3
1.1.1.1. Bölgesel osteoporozu yol açan nedenler	5
1.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri	6
1.1.2.1. Yaş, Cinsiyet, Irk	7
1.1.2.2. Hormonal Nedenler	8
1.1.2.3. Genetik	8
1.1.2.4. Beslenme	8
1.1.2.5. Vücut Tipi	9
1.1.2.6. İlaçlar	10
1.1.2.7. Fiziksel Aktivite	10
1.1.3. Patogenez	11
1.1.3.1. Kemik Yapısı	11
1.1.3.2. Kemik Minerali	12
1.1.3.3. Kemik Matriksi	12
1.1.3.4. Kemik Hücreleri	12
1.1.3.4.1. Osteoblastlar	12
1.1.3.4.2. Osteoklastlar	13
1.1.3.4.3. Osteositler	14
1.1.3.5. Kemik Remodelingi	14
1.1.3.6. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	15

1.1.3.6.1. Hormonlar	15
1.1.3.6.1.1. Parathormon	15
1.1.3.6.1.2. Kalsitonin	16
1.1.3.6.1.3. D Vitamini	16
1.1.3.6.1.4. Östrojen	16
1.1.3.6.1.5. Glukokortikoidler	17
1.1.3.6.1.6. Tiroid Hormonları	17
1.1.4. Klinik Bulgular	17
1.1.5. Tanı Yöntemleri	20
1.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri	21
1.1.5.1.1. Kemik Döngüsü Markırları	21
1.1.5.1.1.1. Kemik Yapım Markırları	22
1.1.5.1.1.1.1. Osteokalsin	22
1.1.5.1.1.1.2. Total ve Kemige Spesifik Alkalen Fosfataz	23
1.1.5.1.1.1.3. Prokollajen Peptidler	23
1.1.5.1.1.2. Kemik Yıkım Markırları	23
1.1.5.1.1.2.1. İdrar Kalsiyumu	23
1.1.5.1.1.2.2. İdrar Hidroksiprolini	24
1.1.5.1.1.2.3. İdrar Piridinolini ve Deoksipiridinolini	24
1.1.5.1.1.2.4. Tip I Kollajen Telopeptid	24
1.1.5.1.1.2.5. Asit Fosfataz	25
1.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	25
1.1.5.2.1. Düz Radyografiler	25
1.1.5.2.2. Single X-Ray Absorpsiyometri	26
1.1.5.2.3. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (Dexa)	26
1.1.5.2.4. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi	28
1.1.5.2.5. Kantitatif Ultrason	28
1.1.5.2.6. Kemik Sintigrafisi	28
1.1.5.2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	28
1.1.5.2.8. Kemik Biyopsisi	29
1.1.6. Osteoporoz Tedavisi	29
1.1.6.1. İlaç Tedavisi	29

1.1.6.1.1. Kalsiyum ve D Vitamini	29
1.1.6.1.2. Bifosfonatlar	30
1.1.6.1.3. Denosumab	31
1.1.6.1.4. Kalsitonin	31
1.1.6.1.5. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri	32
1.1.6.1.6. Anabolik Steroidler	32
1.1.6.1.7. Sodyum Florid	32
1.1.6.1.8. Parathormon	32
1.1.6.1.9. Stronsiyum	33
1.1.6.1.10. Kombinasyon Tedavisi	33
1.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler	34
1.1.6.2.1. Beslenme	34
1.1.6.2.2. Egzersiz	34
1.2. İrisin	34
1.2.1. İrisinin Yapısı	35
1.2.2. İrisin Hormonunun sentezi ve dokularda dağılımı	35
1.2.3. İrisin Hormonunun Başlıca Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkileri	36
1.2.4. İrisin ve Egzersiz İlişkisi	37
1.2.5. İrisin İle İlişkili Diğer Çalışma Örnekleri	38
1.2.6. İrisinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Hasta ve kontrol grubu	41
2.2. Biyokimyasal Değerlendirme	42
2.3. Klinik Değerlendirme	42
2.4. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR	44
3.1. Grupların Korelasyonu	50
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	64
6. EKLER	81
7. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	WHO'nun Osteoporoz Tanı Kriterleri	2
Tablo 2.	Değişik Açılardan Yapılan Osteoporoz Sınıflandırması	4
Tablo 3.	Osteoporozda Sınıflama	4
Tablo 4.	Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması.	6
Tablo 5.	Osteoporoz Risk Faktörleri	7
Tablo 6.	Osteoporoz risk faktörlerini belirlemek için yapılan FRAX çalışması anket formu	20
Tablo 7.	Kemik Turnover Markırları	22
Tablo 8.	Osteoporoz (grup1) ve kontrol (grup 2) grubunda yaş, boy, kilo ve BMI dağılımı	44
Tablo 9.	Grup 1 ve grup 2 nin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 10.	Meslek durumlarının karşılaştırılması	45
Tablo 11.	Medeni hallerinin karşılaştırılması	45
Tablo 12.	Sigara alışkanlıklarının karşılaştırılması	45
Tablo 13.	Çay ve kahve tüketiminin karşılaştırılması	46
Tablo 14.	OKS kullanımı ve immobilizasyan öyküsünün grup 1 ve grup 2'de karşılaştırılması	46
Tablo 15.	Grup 1 ve Grup 2 arasında geçirilmiş cerrahi öyküsü ve yüzdelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16.	Grup 1 ve Grup 2'nin egzersiz alışkanlıklarının karşılaştırılması.	47
Tablo 17.	Günlük kalsiyum tüketiminin grup 1 ve grup 2'de karşılaştırılması.	47
Tablo 18.	Grup 1 ve grup 2 arasında gebelik sayısı, menarş yaşı, menapoz yaşı, emzirme süresi, OKS kullanım süresi ve immobil kalma sürelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 19.	Grup 1 ve Grup 2 arasında rutin laboratuvar tetkiklerin karşılaştırılması	48
Tablo 20.	Ca, P, D vitamini ve PTH değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 21.	İrisin düzeylerinin grup 1 ve grup 2'de karşılaştırılması	49
Tablo 22.	Grup 1 ve Grup 2'nin DEXA değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 23.	QUALEFFO ölçeğinin grup 1 ve grup 2'de karşılaştırılması	50
Tablo 24.	Osteoporoz Grubunun (Grup 1) korelasyonları	52
Tablo 25.	Kontrol grubunun (Grup 2) korelasyonları	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Genant radyolojik değerlendirme yöntemi	26
Şekil 2. İrisinin vücutta sentezlendiği dokuların şematik gösterimi	36



KISALTMALAR LİSTESİ

1-25 (OH)2D3: 1-25 Dihidroksi D vitamin

ACSM	: Amerikan Spor Hekimliği Derneği
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BMC	: Bone mineral content
BMD	: Bone mineral density
BMI	: Body mass index (Vücut kütle indeksi)
BSAP	: Serum kemik spesifik alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C/S	: Sezeryan
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
CRPS	: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
CTX	: Uriner Tip I kollajenin karboksiterminal capraz bağlı peptidi
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsiometri
DFA	: Dual foton absorpsiyometri
DKK	: Dickkopf
dPyr	: Uriner total deoksipiridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal growth factor
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
F-dPyr	: Uriner serbest deoksipiridinolin
FNDC5	: Fibronektin tip 3 domain 5
FRAX	: Kırık riski değerlendirme aracı
FSH	: Follikul stimule edici hormon
g/cm³	: gram/santimetre küp
G1a	: Gamakarboksiglutamik asit

gr/cm2	: gram/santimetre kare
HGB	: Hemoglobin
HPA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal
HRT	: Hormon replasman tedavisi
Hyp	: Üriner hidroksiprolin
I	: İyot
ICTP	: Serum Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi
IFN Gama	: Interferon Gama
IL	: Interlökin
IU	: International Unit
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LH	: Luteinizan hormon
LRP	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein
MAPK	: Mitojen ile aktive kinaz
mg /dl	: miligram/ desilitre
mg/cm2	: miligram/santimetre kare
mm	: milimetre
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NF-KB	: Nükleer faktör kapa B
NTX	: Üriner Tip I kollajenin aminoterminal çapraz bağlı peptidi
OC	: Serum osteokalsin
OKS	: Oral kontrasepit
P	: Fosfor
PICP	: Serum prokollajen Tip I C-terminal telopeptit
PINP	: Serum prokollajen Tip I N-terminal telopeptit
PPRY	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör Y
PTH	: Parathormon
Pyr	: Üriner total piridinolin
QA	: Qualeffo ağrı
QFF	: Qualeffo fiziksel fonksiyon
QGS	: Qualeffo genel sağlık değerlendirmesi
QMF	: Qualeffo mental fonksiyon

QSF	: Qualeffo sosyal fonksiyon
QT	: Qualeffo total skor
QUALEFFO	: Quality of Life Questinnaire of the European Foundation
RA	: Romatoid artrit
RANKL	: Nükleer faktör kapa B ligandı reseptör aktivatörü
RF	: Romatoid faktör
RhPTH	: Teriparatide
SD	: Standart sapma
SERM	: Selektif östrojen reseptör modölatörleri
SOST	: Sklerostin geni
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TGF	: Transforming growth faktör
TRAP	: Tartrat rezistan asit fosfataz
TSH	: Tiroid stimulan hormon
nm	: nanometre
VDBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
VKI	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz küre
WHO	: World Health Organisation
NFATc1	: Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü 1
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
r-irisin	: Rekombinant irisin
1,25(OH)2D3	: 1.25- Dihidroksi vitamin D
25(OH)D3	: 25 Hidroksi vitamin D

1. GİRİŞ

1.1. Osteoporoz

Osteoporoz azalmış kemik kitlesi ve kemiğin mikromimari yapısının bozulması ile karakterize fragilitede ve fraktüre yatkınlıkta artışla seyreden metabolik ve sistemik bir hastalıktır (1).

İlk olarak 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından gözeli kemik anlamına gelen ‘‘porous bone’’ 1848’de Albright tarafından kemik içinde çok az kemik anlamına gelen ‘‘too little bone in bone’’ olarak isimlendirilmiştir (2).

Osteoporozu tanımlamak için gram kemik cinsinden değerle belirtilen Bone Mineral Content- kemik mineral içeriği (BMC) ya da bu değer in santimetrekare cinsinden düzeltilmesi ile elde edilen Bone Mineral Density- kemik mineral yoğunluğu (BMD) değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu yönden BMD ve BMC değerleri osteoporoz tanımında oldukça güvenilir kriterlerdir (3).

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kemik mineral yoğunluğu ve kırık oluşumunun her ikisini de kapsayan bir osteoporoz tanımı geliştirilmiştir (4-6).

NORMAL: Genç erişkine göre BMD veya BMC ‘nın -1 standart sapmanın (SD) altında olması.

OSTEOPENİ (Düşük Kemik Kütlesi): BMD’nin genç erişkine göre -1, 0 SD ile -2, 5 SD arasında olması.

OSTEOPOROZ: BMD’nin genç erişkine göre – 2, 5 SD’den fazla olması.

YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ: BMD’nin genç erişkine göre -2, 5 SD’nin üstünde olması ve eşlik eden bir veya daha fazla kırık bulunması. Bu tanı kriterleri Tablo 1’de de verilmiştir.

Tablo 1.WHO'nun Osteoporoz Tanı Kriterleri

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

SD: Standart deviasyon

Osteoporoz tanımı değişik şekillerde yapılmaktadır. 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresinde osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama ise tanı yöntemlerinden biri olan Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (4).

Maksimum kemik kütlesinin kazanılmasından hemen sonra (30-35 yaşlar) her iki cinsten de hayat boyu ortaya çıkan, her yıl maksimum kemik kütlesinde % 0,3-1 oranında kaybın olduğu 'yavaş kemik kaybı evresi' ile kadınlarda menopoza sonrası gelişen, her yıl maksimum kemik kütlesinin % 5-7'sinin azaldığı 'hızlı kemik kaybı' evresine girerler (7).

Osteoporoz tüm yaştaki kadınları etkileyen bir durumdur ve özellikle yaşlılardaki etkileri oldukça şiddetlidir (8). Over fonksiyonlarının durmasından sonraki ilk yıllarda başlayan kemik rezorpsiyonu ile kemik oluşumu arasındaki dengenin değişmesi, kemik yıkımında belirgin bir artıştan; özellikle postmenopozal kemik yıkımından sorumlu tutulmuştur. Remodeling döngüsünde yaşlanma ile artan değişimler, kemik kitlesi kaybına ve mikro yapıdaki bozulma ile kemik kalitesinde azalmaya neden olur. Postmenopozal kadınlarda hastalığın patogeneğinde asıl önemli olan overlerin fonksiyonlarının azalmasıdır (9-11).

İlk değerlendirme; klinik kırık risk faktörlerini saptamak için bir fizik muayene ve temel laboratuvar testlerini içerir. İlk değerlendirme bulguları anormal olan hastalar potansiyel osteoporoz hastası olarak ele alınıp, nedenlerini saptamak için ek testler gerekebilir. Buna ek olarak, düşük BMD değerleri ve düşük Z-skorları (yaş eşleştirilmiş karşılaştırma) osteoporozun ikincil nedenleri hakkında daha fazla değerlendirme gerektiren bireyleri tespit edebilir (12).

Oluşturduğu mortalite, morbidite ve kırık sonrası ortaya çıkan bakım masrafları nedeniyle tüm dünyada önemli bir sorundur (13).

Osteoporoz, bir kırık oluncaya kadar hiçbir klinik bulgu vermeyebilir. Bu önemlidir; çünkü birçok hasta klinik semptomları olmadığı halde yanlış osteoporoz tanısı alabilir, öte yandan birçok hasta osteoporoz tanısının gecikmesine bağlı olarak ağrılı kalça ve ayak bileği kırıkları ile gelebilir (12).

Kadınların % 40'ında 50 yaş sonrasında osteoporotik kırıklar ortaya çıkmakta iken asıl şiddetli kırıklar ise 65 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır. Amerika'da her yıl 250.000 yeni kalça kırığı vakası görülmektedir ve bu vakaların % 90'dan fazlası 70 yaş ve üzerindedir.

Omurga kırığı osteoporozda en sık görülen klinik tablodur. Bu kırıkların yaklaşık üçte ikisi asemptomatiktir ve çoğu akciğer grafisi veya batin grafisinde rastlantısal olarak teşhis edilir. Semptomatik vertebra kırığının klinik belirtileri, boy kaybı dahil olmak üzere ayrı ayrı incelenir (12).

Kalça kırığı; 90 yaş ve üzerindeki her 3 kadının birinde oluşmaktadır. Bu kırıkların % 20'si mortalite, % 25'i uzun dönem bakım ve % 50'si ise tam bakıma ihtiyaç duyma ile sonuçlanmaktadır. Öteyandan femur başı subkondral kırıkları hızlı bir kırık yıkımına ve sekonder osteoartrit gelişimine yol açabilir (14). Ayrıca her yıl 500.000 spinal fraktür ve 250.000 el bileği fraktörü görülmektedir. Bu kırıkların maliyeti yıllık 14 milyon dolardır (8).

Ülkemizde ise 50 yaş üzerinde her 10 kişiden birinde vertebra kırığı görülmekte, 80 yaşın üzerindeki 3 kadından birinde ve 9 erkekten birinde osteoporozla bağlı kalça kırığı görülmektedir. Bu kırıkların ülkemize maliyeti ise oldukça ağırdır (15).

1.1.1. Sınıflama

Osteoporoz için yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ve histolojik görünümüne göre birden fazla sınıflandırma mevcuttur (4, 16) (Tablo 2).

Postmenopozal osteoporoz ve senil osteoporoz birlikte envolüsyonel osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. Envolüsyonel osteoporoz Tip I ve II olmak üzere ikiye ayrılmıştır. 65 yaş öncesi görülen postmenapozal osteoporoz Tip I, 75 yaş üzerinde görülen ise senil osteoporoz Tip II olarak adlandırılmıştır.

Tablo 2. Değişik Açılardan Yapılan Osteoporoz Sınıflandırması

Yaşa göre	Juvenil, Erişkin, Senil
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler, Kortikal
Etyolojiye göre	Primer, Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel, Bölgesel
Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü (turnoverli), Yavaş döngülü (turnoverli)

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte yaygın olarak kullanılan sınıflama etyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır. Etyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir (17, 18) (Tablo 3).

Tablo 3. Osteoporozda Sınıflama

Primer osteoporoz	Sekonder osteoporoz
Postmenopozal osteoporoz	Endokrin Nedenler
Senil osteoporoz	Hipertiroidizm, Hipogonadizm, Cushing sendromu, Tip I
İdiopatik osteoporoz	Diabetes Mellitus, Akromegali
	Nutrisyonel Nedenler
	Skorbüt, Protein yetersizliği, A veya D hipervitaminozu
	İlaça Bağlı
	Kortikosteroid, Metotreksat, Heparin, Lityum, Tiroid hormonu, Kemoterapötikler, Tamoksifen (premenapozal kullanım)
	Gastrointestinal Nedenler
	İnflamatuvar barsak hastalıkları
	Gastrektomi
	İmmobilizasyona Bağlı
	Sistemik (parapleji, uzay uçuşu)
	Lokal (kırık sonrası)
	Maligniteye Bağlı
	Multipl myelom, kemik metastazı olan malign tümörler, sistemik mastositoz, ektopik parathormon salan tümörler

Sekonder osteoporozun etyolojisinde, endokrin, metabolik, hematolojik, romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları, maligniteler ve çeşitli ilaçların kullanımı rol oynamaktadır.

Bir diğ er sınıflama da lokalizasyonuna göre yapılabilir. Bölgesel osteoporoz kemiğ in bir bölümünü veya multipl kemikleri tutabilir. Genellikle etkilenen kemikte mekanik stresin azalmasına neden olan klinik patoloji ile birliktedir. Kemiğ in metabolik aktivitesi veya kan akımındaki değişiklikler ile kemiğ e binen yükün azalması bölgesel osteoporozun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Trabeküler kemik kaybı kortikal kemiğ e göre daha belirgindir ve 1 hafta gibi kısa sürede ortaya çıkabilir (19).

1.1.1.1. Bölgesel osteoporozu yol açan nedenler

1. Kırıklar
2. İmmobilizasyon
3. Kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS)
4. İnflamatuvar ve enfeksiyöz artritler
5. Total kalça replasmanı
6. Kalçanın geçici osteoporozu
7. Kas paralizisi
8. Tümörler (primer veya metastatik)
9. Metabolik hastalıklar

Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz fraktür tipi, hormonal değişikler, etyopatogenez ve bölgesel BMD değişikleri yönünden farklılıklar göstermektedir. Tip 1 osteoporoz 50-75 yaş arası postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve östrojen eksikliği ile karakterizedir. Menopoz sonrası ilk 3-4 yılda daha fazla görülür. Postmenopozal kemik kaybı, başlıca artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanır. Yapım ve yıkım arasındaki denge yıkım yönüne kaymıştır. Bunun nedenleri ise düşük östrojen seviyeleri, osteoklastik aktiviteyi arttıran sitokin düzeyleri ve artmış osteoblast apoptozudur. İdrarla kalsiyum atılımı artar. PTH ve 1,25- Dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D3) düzeyi düşür. En belirgin klinik bulgu düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra (genellikle crush-çökme) ve distal radius kırıklarıdır. Trabeküler kemik kaybı relatif olarak kortikal kemik kaybından daha hızlıdır ve trabeküler kemikler menopoz sonrası kısa süre içinde kırılmaya yatkın hale gelir. Bir çalışmada vertebra korpuslarındaki trabeküler kemiğ in, kortikal kemiğ e oranı 75/25

olarak tespit edilmiştir. Başka araştırmacılar femurda ki bu oranın 30/70 olduğunu bildirmişlerdir (2).

Tip II osteoporoz 70 yaş üzeri kadınları ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Kemik kaybı trabeküler ve kortikal kemikte eşit orandadır. Kemik kaybından sorumlu 2 mekanizma, sekonder hiperparatiroidizm ve yaşa bağlı olarak azalmış osteoblastik aktivitedir. Ayrıca genel hücresel yaşlanma, büyüme hormonu ve insülin-benzeri büyüme faktör seviyelerinde ve sitokinlere karşı hücresel cevapta azalma Tip 2 osteoporozun patofizyolojisinde yer almaktadır. Proksimal femur, proksimal tibia, pelvis ve vertebra (multipl-kama) kırıkları sık görülür (20). Kırıklar sıklıkla kortikal kemik açısından daha zengin olan kalçalarda görülmektedir (2, 21). Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması tablo 4’de verilmiştir (2).

Tablo 4.Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması.

	Tip I OSTEOPOROZ (Postmenapozal osteoporoz)	Tip II OSTEOPOROZ (Senil osteoporoz)
Yaş	51–75	75 ve üzeri
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel neden	Östrojen eksikliği	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vit rolü	İkincil azalmış	Birincil azalmış

1.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz; kırık ve diğer komplikasyonlarıyla birlikte getirdiği mali yükler ile tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir. Önleme maliyetleri tedavi maliyetlerine göre oldukça cüzdür. Bu nedenle yapılan çalışmaların çoğu hastalığın ve hastalığa bağlı kırıkların önlenmesine yöneliktir. Hastalığın önlenmesi için toplumsal risk faktörlerinin iyi bilinmesini gerekir. Böylelikle toplumda yüksek riskli bireyler tespit edilip gerekli önlemler alınabilecektir (22). Osteoporoz risk faktörleri tablo 5’de verilmiştir (22, 23).

Tablo 5. Osteoporoz Risk Faktörleri

Antropometrik	Minyon, zayıf, soluk, ince tenli
Genetik	Beyaz ırk, aile anamnezi, gen farklılıkları
Hormonal	Kadınlar, erken menapoz, geç menarş, hiçdoğum yapmamış olmak
Besinsel	Diyette düşük kalsiyum alımı, yüksek protein alımı, yetersiz güneşe maruziyet, D vitamini eksikliği, uygunsuz diyetle bağlı aşırı kilo kaybı
Yaşam stili	Sedanter hayat, sigara, alkol, kahve
Kullanılan ilaçlar	Diüretik, antikonvülzan, heparin, kortikosteroidler
Birlikte olan hastalıklar	Romatooid artrit, gastrektomi
Yaş	Özellikle postmenapozal kadınlarda

1.1.2.1. Yaş, Cinsiyet, Irk

Yaş, cinsiyet, ırk, kırık riski ve kemik kütlesi için önemli bir belirleyici olup değiştirilemez faktörlerdendir. Her iki cinsten de kemik kütlesi 20 yaşına kadar artmakta ve bu yaşta maksimum düzeyine ulaşmaktadır. 40 yaşına kadar ise ulaşılan kemi kütlesi korunmaktadır. 40 yaş sonrasında ise fizyolojik olarak kemik kütlesinde kayıp başlamaktadır. Kadınlarda ve erkeklerde genç erişkin dönemde kemik hacmi ve histolojik yapısı arasında önemli bir fark yoktur. Fark kortikal kemiğin kalınlığı ve çapı ile ilişkilidir. Erkeklerdeki kayıp yaşla doğru orantılı olarak kortikal kemiktedir. Erkeklerdeki kortikal kemikteki bu fazlalık nedeniyle apendiküler kemiklerde daha az kırık görülmektedir (24).

Kadınlarda trabeküler kemiklerde incelme ve kayıp, erkeklerde ise trabeküler kemiklerde sadece incelme görülür. Kırıklar 45 yaşına kadar erkeklerde, 45 yaşından sonra kadınlarda daha fazla görülür. Bu fazlalığın nedeni travmalardır. Kadınlar tüm hayatları boyunca erkeklere göre iki kat daha fazla kırık riskine sahiptir. Kadınlarda menapozu takiben hızlı bir kemik kaybı başlamakta, kemik kitlesinin % 10'unu kaybetmektedir. Kadınlar tüm hayatları boyunca kortikal kemikte % 35, trabeküler kemikte % 50 kayba uğramaktadırlar (17, 25).

Etnik özellikler kemik kaybında önemli bir unsurdur. Apendiküler kemik kitlesi Afrikalı ve Amerikalı kadınlarda menapoz öncesi ve sonrasında Kafkas kadınlarından daha yüksektir. Bununla Birlikte osteoporoz ve osteopeni insidansı beyaz Amerikalılarda, siyahi ve Meksika kökenli olanlara göre daha yüksektir (26).

İskandinav ülkelerinde kalça kırığı görülme sıklığı çok yüksektir. Kuzey Akdeniz ülkelerinde İskandinav ülkelerine göre daha az kalça kırığına görülmektedir. Genellikle Asya ırkında kalça kırığı seyrek olmasına rağmen, omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Distal ön kol kırıkları, Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlara oranla 3 kat daha az görülmektedir (24).

1.1.2.2. Hormonal Nedenler

Geç menarş, erken menapoz, ooferektomi sonrası gelişen iatrojenik menapoz, 6 aydan uzun süren amenore, doğum sayısının fazlalığı, doğurganlık süresinin kısa olması, uzun süreli emzirme ve doğum yapmamış olmak gibi faktörlerin osteoporoz riskini arttırdığı; oral kontraseptif kullanımının ise osteoporoz riskini azalttığı bilinmektedir (24).

Erken menopoz (45 yaş altı), erken dönemde hipoöstrojenemiye neden olmakta ve kemik mineral yoğunluğunu olumsuz şekilde yansıtmaktadır. Amerikan Tıp Birliği Bilimsel Konseyi, hormon replasman tedavisinin (HRT) etkin bir şekilde kullanılmasının osteoporozu önlediğini bildirmiştir (27). Kaplan ve Goevaers çalışmalarında, menopoz sonrası ilk 5 yıl HRT kullanımının Kemik mineral yoğunluğu kayıplarını büyük oranda azalttığını ifade etmişlerdir (27, 28).

1.1.2.3. Genetik

Osteoporozu hereditör bir yatkınlık söz konusudur. Yapılan çalışmalarda osteoporotik kadınların premenapozal kızlarında lomber vertebra, femur boynunda ölçülen BMD değerlerinin, premenapozal kadınların BMD değerlerinden düşük olduğu bulunmuştur. Monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda farklar bulunmuştur. Bu farklılık genetik yapıya bağlı olabileceği gibi çevresel faktörlere ve diyetle de bağlı olabilir (24).

1.1.2.4. Beslenme

İhtiyacın altında kalsiyum ve D vitamini alınması, aşırı miktarda kahve ve çay tüketilmesi, alkol ve sigara kullanımı, fazla miktarda tuz alınması, proteinden ve fosfattan zengin diyet osteoporoz risk faktörlerindendir (24). Yetersiz alınan mineral ve vitaminler de osteoporoz için önemli derecede risk faktörü olabilmektedir. K ve C vitaminlerinin kemik metabolizmasında etkili olduğu ve osteoporoz için koruyucu rol

oynadığı bilinmektedir. Magnezyum, demir, çinko ve bakır gibi elementlerin osteoporoz için muhtemel koruyucu rol oynadığı bilinmektedir (29).

Sigara kullanımına bağlı olarak PTH, 25-Hidroksi vitamin D ve 1.25-Dihidroksi vitamin D seviyesi düşmektedir. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonu azalmakta ve idrarla atılımı artmaktadır. Sigara içmek östrojen metabolizmasını etkiler, östrodiol üretimi azalır ve daha az aktif östrodiol meydana gelir. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin düzeyi azalmasıyla aktif östrojenlerin serbest serum düzeyi dahada azalır. Özellikle ileri yaşlarda kırık riskinin arttırır (30).

Ciddi cohort çalışmaları kafein kullanımının kalça fraktürü riskini arttırdığını göstermektedir. Hayvan deneylerinde kafein uygulamasının kemik turnoverinde ve kalsiyum atılımında hafif artışa neden olduğu gösterilmiştir (31).

Aşırı alkol tüketimi ise kalsiyum emilimini azaltıp ve kalsiyumun atılımını arttırarak kalsiyum metabolizmasını bozar. Ayrıca beslenme alışkanlığını bozarak protein ve tuz alımını da azaltmaktadır. Alkole bağlı olarak testosteron azalması ve steroid artışı kemik kaybını kolaylaştırmaktadır (24).

Güneş ışınına yetersiz maruziyet osteoporoz için risk oluşturmaktadır. Osteoporozu olan Türk kadınlarının karakteristik özelliklerinin araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada 994 hasta sorgulanmış ve güneş ışınından faydalanmaları sorulduğunda hastaların % 35'inin hiç güneş ışınından faydalanmadığı, % 26'sının ise 1 aydan daha az süre ile güneş ışınından faydalandığı öğrenilmiştir (32).

1.1.2.5. Vücut Tipi

Vücut kitlesi ile kemik kitlesi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Vücut ağırlığı ile lomber vertebralarda ve femur boynundan ölçülen BMD değerleri arasında tutarlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkinin sebebi birkaç hipotez ile açıklanmaktadır. Ağırlık fazla ise kemiğin üzerine daha fazla mekanik yük binmekte ve kemik bu yükü karşılayabilmek için uyum sağlamaktadır. Adipoz dokuda bulunan androstenedionun, estrona dönüşmesi artmakta, kısaca periferel dönüşüm de artış göstermektedir. Bu şekilde estron artışıyla osteoklastların enzimatik kemik yıkımı inhibe edilmektedir (27, 33). Ayrıca kilolu bayanlar paratiroid hormona (PTH) daha

az duyarlıdırlar ve böylelikle kemik kütlesi korunarak çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir.

Pik kemik kütlesi yaşamın ileri dönemlerindeki osteoporoz için önemli bir belirleyicidir. Pik kemik kütlesi kesin olmamakla birlikte 14-40 yaşlar arasında kazanılmaktadır. Longitudinal çalışmalarda vücut ağırlığı 10 ya da daha küçük yaştaki çocuklarda ölçülmüş ve daha ileri dönemdeki kemik kitlesiyle ilişkili bulunmuştur (34). Zayıf kadınlarda osteoporotik kırığa yakalanma riski daha fazladır. Bu hem daha düşük kemik kütleleri olmasından hemde mevcut yağ dokusunun düşmelere karşı kemiklere mekanik destek sağlayarak kırık oluşumunu önlemesinden kaynaklanmasındadır.

1.1.2.6. İlaçlar

En sık glukokortikoidler olmak üzere birçok ilacın kullanımı osteoporoz için risk faktörüdür. Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri arasında kalsiyum homeostazisini etkilemesi, seks hormonlarını etkilemesi, kemik formasyonunu inhibe etmesi ve belki de rezorpsiyonu arttırması gösterilebilir. Glukokortikoidler kalsiyum metabolizması üzerinde; gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonunu inhibe ederek, tübüler kalsiyum absorpsiyonunu azaltmak yoluyla hiperkalsiüriye sebep olarak etkili olurlar (35, 36). Ayrıca antikoagulan ve antikonvülsif ilaçlar, kemoterapötik ajanlar (metotreksat, siklosporin A), antitüberküloz ilaçlar, kolestramin, uzun süre heparin kullanımı ve alüminyum içeren antiasitler de osteopeni ve osteoporoza yol açabilmektedir (37, 38).

1.1.2.7. Fiziksel Aktivite

Doruk kemik kütlesi büyüme ile erişilen maksimum kemik kütlesidir. Yapılan bir çok çalışmada fiziksel aktivite ile doruk kemik kütlesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; vücut ağırlığını taşıma pozisyonunda yapılan aktivitelerin iskelet sağlığı için önemi belirtilmiştir. Mekanik ağırlık taşıma stresi, kemiğin yeniden yapılanmasında oldukça önemli olup, doruk kemik kütlesi oluşumunda ve aynı zamanda kemik kütlesinin korunmasında en önemli faktörlerdendir. Mekanik stres seviyesinin artmasının, hangi mekanizma ile kemik oluşumuna ve kemik kitlesinin artışına neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Fiziksel aktivitenin ve mekanik yüklenmenin azaldığı; uzamış yatak istirahati, güçsüzlük ve hemipleji gibi nedenlerle immobilizasyonda kalanlarda ve yerçekimsiz ortamda yaşayan astronotlarda kemik rezorbsiyonu artmakta, kemik yapımı azalmakta, hızlı bir şekilde kemik kaybı meydana gelmektedir (39, 40).

1.1.3. Patogenez

1.1.3.1. Kemik Yapısı

İskelet sistemi vücuda mekanik destek sağlayan, kasların yapışması nedeniyle harekette aktif rol oynayan, hayati organları koruyan ve kemik iliğini barındıran özel bir bağ dokusudur. Vücut total kalsiyum ve fosforunun % 99'unu içermekte ve bu geniş rezervuar nedeniyle kalsiyum ve fosfor homeostazisinde major rol oynamaktadır (41). Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da hücreler ve ekstrasellüler matriks oluşturur. Kemik matriksi kollejen lifler ve kollajen dışı çeşitli proteinler içerir. Kemik matriksinin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir (42).

Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongios) olmak üzere iki bölümdür. Bu iki form iskeletin % 90'nını oluşturmaktadır. Kompakt kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunurken trabeküler kemik ise uzun kemiklerin sonlarında ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur. Lameller yapıdadırlar ve içerisinde hematopoetik ya da yağlı kemik iliği bulunur (41).

Kortikal ve trabeküler kemik, aynı tip hücre ve matriks elemanlarını içerir. Kortikal kemiğin %80-90'ı kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran %15-25'dir. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu işlev görürken, trabeküler kemik ağırlıklı metabolik işlev görür (42).

Kemik dış (periosteal) ve iç (endosteal) yüzeylerden oluşur. Bu yüzeylerde, organize kemik hücreleri periosteum ve endosteum katmanlarını oluşturur. Kortikal kemik dokusu osteon veya Haversian sistemleri şeklinde organize olurlar. Kortikal kemiğin temel yapısal birimi olan osteon, 2 mm uzunluğunda 18 ve 200 mikron çapında tüp veya silindir şeklindedir. Aralarında osteositlerin barındığı konsantrik kollajen katmanlar vardır. Ortadaki kanalda ise besin maddelerinin ulaşımını sağlayan kan damarları vardır. Osteonlar birbirinden sement çizgileri ile ayrılır. Kemik dokusu; hücreler, kemik minareli, organik matriks ve sudan oluşur (42).

1.1.3.2. Kemik Minerali

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'ü kemik minarelleridir. Kemik minerali; kollagen liflerin içinde ve aralarında yer alan iğne, plak ve çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal temeli kalsiyum hidroksiapatit kristalidir. Hidroksiapatit içinde, bazen fosfat grubu yerine ufak miktarda karbonat veya hidroksil grupları yerine klor ve flor bulunabilir (42).

1.1.3.3. Kemik Matriksi

Kemik matriksi, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'idir. Kemik matriksinin %90'ını kollajen, kalanını ise kollajen dışı çeşitli proteinlerden meydana gelir. Matriksdeki kollojenin büyük kısmı tip 1 kollojenden oluşur. Kollajen osteoblastlar tarafından sentezlenir. Kemik yıkımı sırasında kollajenaz ve diğer enzimler yoluyla kollajenin parçalanmasıyla; hidroksiprolin, hidroksilizin, glikozidler, pridinium ve deoksipridinium içeren peptitler meydana gelir ve bu peptidler dolaşıma geçerler. Bunların idrardaki ölçümleri, kemik yıkımını gösteren önemli biyokimyasal belirteçlerdir (42).

1.1.3.4. Kemik Hücreleri

Kemik metabolizması bazı çevresel uyarılara duyarlı olan kemik hücrelerince ayarlanır. Kemik dokusunun en önemli hücreleri osteoklast, osteoblast, osteositlerdir (41).

1.1.3.4.1. Osteoblastlar

Osteoblastların prekürsörleri, multipotent mezenkimal kök hücreleridir (43). Kemik formasyonunu sağlayan hücrelerdir.

Runx2, transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir, osteoblast farklılaşması sürecinin başlatılmasında kritik önemi vardır. Runx2 osteoblast erken farklılaşma belirteçidir. Runx3 ile Runx2 birlikte hipertrofik kondrositlerin olgunlaşması için gereklidir (44).

Wnt sinyal yolağı, kısmen Runx2 gen ekspresyonu ile çalışan iskelet gelişiminde kritik öneme sahip olan bir diğer düzenleyicidir (45). Doğal Wnt sinyal aktivasyonu; Wnt proteinleri ile kıvrılmış ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-

ilgili protein 5 (LRP-5) yada LRP6 reseptörleri arasında bir kompleks oluşturulması sonucu meydana gelir (46).

Sklerostin SOST geninin ürünüdür ve Wnt sinyal yolağının negatif regülatörüdür. LRP-5 ve LRP-6'ya bağlanarak kompleks Wnt reseptör aktivasyonunu önler. Bu olay, kemik oluşumunun inhibisyonuna neden olur. Sklerostine ek olarak, Dickkopf (DKK) aile üyeleri, özellikle de DKK-1, LPR-5/6 reseptörüne bağlanarak Wnt yolunu inhibe eder. Wnt sinyal yolağı aynı zamanda, çözünür Frizzled-ilişkili protein gibi diğer proteinler ile de bloke olabilmektedir (47).

Osteoblastlar; osteoid sentezlerler, mineralizasyonu kontrol ederler ve growth faktörler salgırlar (41). Osteoid içindeki kollajen fibriller lineer kolonlar şeklinde dizilmişlerdir, gözenek ve boşluk alanları bulunur. Mineralizasyon bu bölgelerden başlamaktadır. Paratiroid hormonu ve 1,25(OH)2D3 vitamini kemik mineralizasyonuna olan etkilerini osteoblastlar üzerinde bulunan reseptörler aracılığıyla ortaya çıkarırlar. Osteoblastların bir diğer görevi ise osteoklastların aktivitesini düzenlemektir. Bu nedenle bu hücreler hem kemik yapımında, hem de yıkımında rol almaktadırlar (48).

1.1.3.4.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar multinükleer dev hücrelerdir ve monosit makrofaj sistemi ile aynı kök hücreden kaynak alırlar (41). Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) ligandı (RANKL) ve makrofaj koloni uyarma faktörü (M-CSF), osteoklastların gelişim, fonksiyon ve hayatta kalması için gerekli iki temel sitokindir. Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü 1 (NFATc1) ise osteoklast farklılaşması ve fonksiyonundan sorumlu ana transkripsiyon faktörüdür. Osteositler; kemik yeniden yapılanması sırasında osteoklast üretimi için gerekli olan RANKL için ana hücre kaynağıdır (49).

Kemiği rezorbe ederler. Bu fonksiyonunu karbonik anhidraz bağımlı proton pompası yoluyla hidrojen atomu atarak yaparlar. Çevresindeki ortamın pH'ı düştüğünde hücrelerden spesifik asit proteazlar salgınır. Bu proteazlar kemiğin yıkımına yol açarlar. Multinükleer osteoklastlar Howship laküna denilen rezorbe kemikteki boşluklarda bulunurlar (48).

Osteoklast üretimi uyarıcıları arasında kalsitriol, PTH, TNF-alfa, prostaglandin E2, IL-1, IL-6, IL-11 ve IL-17 bulunur. (bazıları indirekt olarak etki ederler) (49).

Osteoklast üretimini baskılayan interlökinler ise IL-4, IL-12, IL-13, IL-18dir. İnterferon- γ (IFN-gama) direkt olarak bir inhibitör etki ve indirekt olarak stimülator etki göstermektedir (50).

1.1.3.4.3. Osteositler

Osteoblast kaynaklı olgun hücreler osteosit olarak adlandırılır. Mineralize kemik içindeki lakünalarda yer alırlar. Metabolik olarak diğer hücrelere göre inaktif hücrelerdir. Kemik hücreleri arasında sinyal iletişimde rol oynadıkları düşünülür. Ancak rolleri henüz bilinmemektedir (48).

1.1.3.5. Kemik Remodelingi

Kemiğin yapısal bütünlüğünü sürdürebilmesi için gerek kortikal ve gerekse trabeküler kemikte yeni kemiğin oluşarak eski kemiğin yerini alması yani yeniden yapılanması olayına remodeling denir. Remodeling kemik yüzeyinde önce aktivasyon ve osteoklastik bir yıkımla başlar. Osteoblastlar tarafından mineralize olmamış kemik (osteoid) depolanmasıyla devam eder, ardından organik ekstrasellüler matriks mineralize olur (51). Rezorpsiyonu başlatan uyarıcının osteoblast kökenli bir ürün olduğu düşünülmektedir (52). Osteoblastlar iç ve dış uyarılara cevap vererek, M-CSF ve RANKL üretir. Bunlar osteoklastogenez için kritik faktörlerdir (52). Ayrıca osteoblastlardan köken alan kemik yüzeyel hücreleri; PTH gibi kemik rezorpsiyonunu başlatmada önemli olan maddelerin reseptörlerine sahiptir. Bu olaylar zinciri yaklaşık 3-4 ay içinde tamamlanır.

Kemiğin yeniden yapılanması; aktivasyon, rezorpsiyon, reversal ve formasyon fazından oluşur.

Aktivasyon fazı: Kemik yüzeyinde küçük bir bölgenin dinlenme fazından aktiviteye geçmesidir. Osteoklastlar bir araya gelirler, kemik yüzeyine çekim ve tutunma mekanizmaları başlar. Osteopontin, osteokalsin ve osteonektin gibi proteinler osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasında görev alırlar. Erişkin iskelette her 10 saniyede bir aktivasyon gerçekleşir (53).

Rezorpsiyon fazı: Osteoklastlar trabeküler kemik yüzeyinde günde 20 µm derinliğinde yıkım yaparlar. Bu sırada 4-12 gün içinde osteoklastlar 60 µm derinliğinde erozyon kavitesi meydana getirirler. Daha sonra çok çekirdekli hücrelerin yerini rezorpsiyon yapma yeteneği olan mononükleer hücreler alır.

Reversal faz: Kemik rezorpsiyonu ve yapımı arasındaki geçen süredir ve 7-10 gün arasındadır. Rezorpsiyon kavitesinde kollajenden fakir, proteoglikan, glikoprotein ve asit fosfattan zengin bir dolgu maddesi oluşur ve daha ileri kemik rezorpsiyonu önlenir.

Formasyon fazı: Osteoblastlar resorpsiyon kavitesi içinde bir hücre tabakası oluştururlar ve mineralize olmamış kemik dokusunu ve diğer matriks proteinlerini oluşturan osteoid matriksin tabakalarını sentezler. Osteoblastlar tarafından matriks yapımına başlanmasından birkaç gün sonra yeni oluşan osteoid dokuda mineralizasyon gerçekleşir. Mineralizasyon oluşunca yeniden yapılanma tamamlanmış olur (52).

Kemik rezorpsiyon ve formasyonu her zaman birbirini takip eden bir olaydır. Hiçbir zaman sadece formasyon veya sadece rezorpsiyon söz konusu değildir (54, 55).

1.1.3.6. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

1.1.3.6.1. Hormonlar

1.1.3.6.1.1. Parathormon

Parathormonun görevi ekstrasellüler kalsiyum miktarını normal sınırlarda tutmaktır. Böbrek ve kemikler üzerinde direk etki, barsaklarda ise indirek etkileri bulunur. Ekstrasellüler iyonize kalsiyum seviyesinin düşmesi ile salınan PTH böbreklere etki ederek kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Ayrıca 25 hidroksi D3'ün (25 OHD3), 1,25(OH)2D3'e dönüşümünü sağlayarak barsaklardan da kalsiyum absorpsiyonunu artırır (56).

Parathormonun kemik üzerine olan etkisi çift yönlüdür. Sürekli verilmesi kemik kaybına, aralıklı verilmesi ise kemik formasyonuna yol açar. Preosteoblastların sayısını ve osteoblasta dönüşümünü artırarak kemik yapımını uyarır. Kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisi de yine osteoblastlar aracılığıyla.

Osteoblastlar tarafından üretilen osteoprotegerin osteoklastların gelişimini ve aktivasyonunu azaltmaktadır. PTH osteoprotegerin sentezini inhibe ederek osteoklast aktivasyonuna ve bu yolla kemik rezorpsiyonuna neden olur (57).

1.1.3.6.1.2. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından üretilir. 32 aminoasitli yapıda bir polipeptittir. Kemik yıkımını yavaşlatabilen en önemli hormondur. Kemik yıkımı engelleme mekanizması özellikle osteoklast aktivitesini azaltmasıyla ilgilidir. Kemik rezorpsiyonun majör inhibitörüdür (58).

1.1.3.6.1.3. D Vitamini

Günümüzde D vitamini bir hormon olarak kabul edilmektedir. Dışardan alınabileceği gibi vücutta da sentezlenebilir. Güneş ışınına maruziyet engellenmedikçe tüm vücudun ihtiyacı deride 7- dehidrokolesterolden sentez yoluyla karşılanabilir (56).

Gençlerde diyetle yeterli miktarda olmasa bile derideki sentezi nedeniyle eksikliği daha az görülür. Yaşlanmayla birlikte D vitaminin alınımı ve sentezi azalmakta, eksikliği görülebilmektedir (59).

Diyetle alınan kolekalsiferol, D vitamini bağlayıcı protein ve α globüline bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25(OH)D3 vitaminine dönüşür. Bu dönüşüm D vitamininin diyetle alınan ve kutanöz üretilen miktarı yoluyla kontrol edilir. Böbrekte 1α hidroksilaz etkisiyle 1,25(OH)2D3 vitaminine dönüşür. Bu enzimin aktivitesi özellikle PTH ile artmakta fosfor ile azalmaktadır (59).

1,25 dihidroksi D3 (1,25 (OH)2D3) vitamininin majör hedef organı bağırsaklardır ve kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Bu şekilde indirek etkiyle kemik formasyonunu arttırmaktadır. Osteoblast fonksiyonunu direk olarak modüle ettiği gösterilmiştir (59).

1.1.3.6.1.4. Östrojen

Östrojenlerin kalsiyum dengesi üzerine olan etkileri ve postmenapozal osteoporozdaki önemi ilk olarak 60 yıl önce Fuller Albright tarafından açıklanmıştır (2). Daha sonraları yapılan çalışmalar östrojenlerle birlikte progestronların ya da sadece östrojenlerin hormon replasman tedavisinde kullanılması kemik turnoverini

azalttığı ve kemik kaybını önlediğini göstermiştir (60). Hem erkekte hem de kadında involüsyonel kemik kaybında seks steroidleri içinde östrojenlerin eksikliği öne çıkmaktadır. Östrojen eksikliğinde D vitamini üzerine olan etkilerinin yokluğu nedeniyle intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır. Paratiroid bezler üzerindeki etkilerinin azalması nedeniyle artan PTH kemik rezorpsiyonunun artışına neden olur. Remodeling dengesi yıkım yönüne doğru değişir. Osteoblastları ve kemik matriks proteinlerinin sentezini azaltması yoluyla kemik formasyonunu azaltır (61).

1.1.3.6.1.5. Glukokortikoidler

Steroidler osteoblast, osteoklast, osteositler üzerindeki direk etkiyle kemik remodelingini bozmakta ve mikrohasarların tamirine engel olmaktadır. PTH üzerine olan etkileri ve daha az oranda D vitamini üzerine olan etkileri kemik kaybına yol açmaktadır. Steroidler gonadal disfonksiyona neden olarak seks steroidlerinin kemik üzerindeki anabolik etkilerini azaltmaktadır. Kalsiyumun renal atılımını arttırıp, intestinal absorpsiyonunu azaltarak negatif kalsiyum dengesine neden olmakta bu da sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır. Bunlar gibi pek çok nedenle osteoporoza sebep olmaktadır (62).

1.1.3.6.1.6. Tiroid Hormonları

Normal kemik gelişimi için tiroid hormonlarının yeterli miktarda vücutta olması gereklidir. Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkileri bulunmaktadır. Kemik yıkımında olan bu artış kemik yapımı ile karşılanamaz ve osteoporoza sonuçlanır (63).

1.1.4. Klinik Bulgular

Osteoporoz ağrının olmadığı genelde sessiz seyreden bir durumdur. Ağrı olduğunda hastada kırık gelişmiş ve geç kalınmış bir tablodur o yüzden hastalarda klinik şüphe varsa daha iyi tetkik edilmelidir.

Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemik kaybı daha belirgin olduğundan vertebra, femur boyun ve distal radius kırıkları sık görülür. Senil osteoporozda ise hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı olduğu için vertebra, kalça ve uzun kemik kırıkları ön plandadır. Distal radius ve proksimal femur kırıkları

çoğunlukla düşme sonucu olmakla birlikte, vertebral kırıklar spontan veya minimal bir travma sonucu oluşabilmektedir (64).

Elli yaşındaki bir kadının tüm hayatı boyunca vertebral kırık geçirme riski % 15.6'dır. Vertebra kırıkları en sık T12 ve L1 vertebralarda görülmektedir. Kırıklar spontan olabilir veya ağırlık kaldırma, eğilme gibi günlük yaşam aktiviteleri sırasında meydana gelebilir. Vertebra kırıkları her zaman semptomatik değildir ve radyografilerde tesadüfen saptanabilir (65).

Hasta akut veya kronik sırt ve bel ağrısı şikayetiyle başvurabilir. Akut vertebra kırıklarında ani ve şiddetli ağrıyla birlikte paravertebral kas spazmı mevcut olabilir. Ağrı genellikle lokalize, spazmodiktir ve dermatomal yayılımı vardır. Ağrı öksürme, hapşıрма, ayakta durma ve fiziksel aktiviteyle artar. Kırık bölgesinde palpasyonla hassasiyet ve paravertebral kas spazmı saptanabilir. Kronik ağrı ise spinal deformite, ligamanların gerilmesi ve postür değişikliklerine bağlıdır (66).

Vertebral kırıklar wedge, crush, bikonkav olmak üzere üçe ayrılır. Kadınlarda en sık wedge deformite görülür. Her üç tip vertebra fraktüründede ağrı ve boy kısalması vardır, ancak boy kısalmasının en sık crush tip kırıklarda görüldüğü saptanmıştır (67).

Boydaki kısalma ile kompresyon kırık sayısında doğru orantı vardır. Özellikle 4 cm üzerindeki kısaltmalar fraktür lehine değerlendirilmelidir. Multipl kırıkları olan hastalarda boyda 10-20 cm'e kadar kısalma saptanabilir.

Dorsal kifozu artmış bazı hastalarda toraks volümü ve total akciğer kapasitesi azalır, egzersiz toleransı bozulabilir. Restriktif tipte solunum güçlükleri gelişebilir (68).

İleri osteoporotik hastalarda kostaların pelvise dayanması ile torakoabdominal basınç artar, bu da hiatal herni ve hazımsızlık, reflü, konstipasyon gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetlere yol açar (69).

Osteoporozun en ciddi komplikasyonu, mortalite ve morbidite oranı yüksek olan kalça kırıklarıdır (70). Kalça kırığı insidansı yaşla birlikte artar ve tüm kalça kırıklarının %80'i kadınlarda görülmektedir. 80 yaş civarında kümülatif prevalansı % 6 civarındadır. Beyaz kadınlarda 80 yaşına kadar kalça kırığı geçirme riski %15 iken erkeklerde bu oran % 5'tir. Kalça kırıkları genellikle düşme sonucu oluşur ve sıklığı kışın artmaktadır. Bunun nedeni kışın güneş ışınlarına daha az maruz kalma,

vitamin D eksikliği ve düşük ısılarda nöromusküler koordinasyonun bozulmasıdır (71).

Osteoporoz klinik tanısı; BMD ölçümü olmadan, özellikle omurga, kalça, el bileği, humerus, kaburga ve pelviste, bir frajilite kırığı varlığında yapılabilir. Frajilite kırıkları, motorlu araç kazası gibi büyük bir travma olmaksızın boy yüksekliği veya daha az bir yükseklikten düşme sonrası meydana gelen düşük enerjili kırıklardır. Bazı iskelet bölgeleri; kafatası, servikal omurga, eller, ayaklar ve ayak bilekleri frajilite kırıkları ile ilişkili değildir. Tekrarlayan mikrotravmalar nedeniyle meydana gelen stres kırıkları da frajilite kırıkları olarak kabul edilmez (12).

Bir frajilite kırığı yokluğunda, dual-enerji x-ray absorptiometri ile BMD değerlendirmesi (DEXA) WHO önerilerine göre, osteoporoz tanısı için standart testtir (72, 73).

Kırık riski Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX) ile değerlendirilebilir. FRAX; 40-90 yaş arası tedavi edilmemiş hastalar için femur boyun BMD kullanılarak veya kullanılmadan, klinik risk faktörleri değerlendirilerek 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık (kalça, klinik omurga, proksimal humerus ya da önkol 18 kırığı) olasılığını tahmin eden bilgisayar tabanlı kırık risk değerlendirme ölçeğidir (12). Bir frajilite kırığı öyküsü, bir sonraki kırık için önemli bir risk faktörüdür. Bir omurga kırığı olan kadınlarda gelecek yıl içinde yaklaşık yüzde 19 oranında başka bir kırık olacaktır (74).

Tablo 6. Osteoporoz risk faktörlerini belirlemek için yapılan FRAX çalışması anket formu

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: **Türkiye**

Adı / ID:

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi
Yaş: Doğum tarihi: Y: A: G:

2. Cinsiyet
☐ Erkek ☐ Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık ☒ hayır ☐ evet

6. Ebeveynde kalça kırığı ☒ hayır ☐ evet

7. Mevcut sigara kullanımı ☒ hayır ☐ evet

8. Glukokortikoidler ☒ hayır ☐ evet

9. Romatoid artrit ☒ hayır ☐ evet

10. Sekonder osteoporoz ☒ hayır ☐ evet

11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü ☒ hayır ☐ evet

12. Femur boynu KMY (g/cm²)
Seçiniz BMD

Temizle

Hesapla

1.1.5. Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır ancak en sık kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılmaktadır. Osteoporoz erken tanınması ve tedavi edilmesi gerekir. En önemli morbidite nedeni kırık olduğu için bu hastalar kırık olamadan tanı konmalı ve tedavisi düzenlenmelidir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da tanısal yaklaşımda hastanın detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Anamnezinde hastanın cinsi, yaşı, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü, sekonder osteoporoza neden olabilecek hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde özellikle kifoz, skolyozun var olup olmadığı araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki bu fraktürü bulunmayan hastaların çoğu asemptomatiktir. Primer ve sekonder osteoporozun ayırıcı tanısında her hastada mutlaka laboratuvar testleri yapılmalıdır.

1.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri

Primer osteoporozlu hastalarda bakılan rutin laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlar içerisinde buluruz. Sekonder osteoporozu ayırmak içinse kan sayımı, sedimentasyon, C reaktif protein (C-RP), karaciğer enzimleri, serum alkalen fosfataz (ALP), serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, üre, kreatinin, tiroid hormonları, kreatin kinaz, PTH, D vitamini, Romatoid faktör mutlaka bakılmalıdır. Ayrıca açlık kan şekeri, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve idrar elektroforezi, PTH, 25 (OH) D, TSH, serbest T3, serbest T4, LH, FSH, serum kortizol düzeyi, Bence Jones proteini tespit edilerek, hipertiroidi, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, multipl myeloma, renal osteodistrofi ve diyabet gibi hastalıklar dışlanabilir.

1.1.5.1.1. Kemik Döngüsü Markırları

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Kemiğin turnoverı, osteoblastlarca yapımın yanı sıra osteoklastlar tarafından da yıkım gibi zıt etkili fakat dengeli bir süreçtir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, growth faktörler ve sitokinler görev alırlar (75).

Kemik turnoverinin biyokimyasal göstergeleri, kemik hastalığını değerlendirmede çok faydalı ve non invaziv bir yöntemdir. Kemik matriksinin yapım ve yıkım oranları, kemiği oluşturan veya rezorbe eden hücrelerdeki önde gelen aktif enzimlerin miktarını tayin ederek veya bu sırada dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümü ile belirlenebilmektedir. Bu belirleyicilerin kemik döngüsünün ölçümünde noninvaziv olmaları, pahalı olmamaları, pek çok kere tekrar edilebilmeleri ve kemik hücre aktivitesini gösterebilmeleri gibi pek çok olumlu yönleri vardır. Ancak bu belirleyicilerin spesifite ve sensivitelerinin eşit olmaması ve bazılarının henüz yeterince araştırılmamış olmaları da negatif yönleridir (76). Kemik turnover markırları tablo 6’da verilmektedir (77, 78).

Tablo 7. Kemik Turnover Markırları

Kemik formasyon markırları	Kemik rezorpsiyon markırları
Serum osteokalsin (OC)	Üriner hidroksiprolin (Hyp)
Serum total alkalen fosfataz (ALP)	Üriner total piridinolin (Pyr)
Serum kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP)	Üriner total deoksipiridinolin (dPyr)
Serum prokollajen Tip I C-terminal telopeptit (PICP)	Üriner serbest piridinolin (F-Pyr)
Serum prokollajen Tip I N-terminal telopeptit (PINP)	Üriner serbest deoksipiridinolin (F-dPyr)
	Üriner Tip I kollajenin aminoterminal çapraz bağlı peptidi (NTX)
	Üriner Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi (CTX)
	Serum Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi (ICTP) Tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP)

1.1.5.1.1.1. Kemik Yapım Markırları

1.1.5.1.1.1.1. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen, küçük, hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve nonkollajenöz bir protein olup sentezi K vitaminine bağımlıdır (79).

Proteinin kalsiyum bağlama özelliğini sağlayan üç tane gamma-karboksiglutamik asid (Gla) kalıntısı mevcuttur. Osteokalsin sentezi 1,25-OH) $2D_3$ ile uyarılır. Serum osteokalsin değerinin pubertedeki hızlı iskelet büyümesi ile ilişkisi kuvvetlidir. OC'nin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir. Serum osteokalsini yaşa bağlı olan ve menapozdan sonra kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi gösterir. OC spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir, serum düzeyleri kemik yapımı ile doğru orantılıdır. Ancak peptid hızlı bir şekilde yıkılır ve sağlam peptid yapıları ile OC fragmanları dolaşımda birlikte bulunur. OC fragmanlarının heterojenitesi bu spesifik göstergenin klinik kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır. Sağlam molekülü ve OC fragmanlarını birlikte ölçen yöntemlerin daha stabil olacağı düşünülmektedir. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal belirteçtir (80).

1.1.5.1.1.1.2. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfatazin (ALP), osteoblastlar, bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan izoenzimleri vardır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim kısmının yani kemik alkalen fosfatazı ölçmek gereklidir. Serum alkalen fosfataz aktivite tayini kemik yapımının tayininde en sık kullanılan belirleyicidir. Yetişkinlerde normalde dolaşımdaki miktarın yarısı kadar kemiklerde bulunmaktadır (81).

Bu sebeple serum alkalen fosfatazının, osteoporozdaki gibi hafif miktarlardaki artışlarda spesifitesi düşüktür. Ayrıca orta derecede bir serum alkalen fosfataz artışı kemik mineralizasyon kusurunu gösterdiği gibi bu enzimin hepatik kısmının artışı ile ilgilide olabilmektedir. Serum alkalen fosfatazının sensitivitesini ve spesifitesini artırmaya yönelik olarak kemik ve karaciğer subgruplarını tespitine yönelik yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler, farklı etkili aktivatör ve inhibitörlerin kullanımına, serum elektroforezi, laktin presipitasyonu ve antikorların kullanımına dayanmaktadır. Gerçek bir gelişme, son zamanlarda bulunan kemik izoenzimlerine spesifik monoklonal antikor tekniğidir (76).

1.1.5.1.1.1.3. Prokollajen Peptidler

Kollajen tip I'in hücreler dışında işlenmesi sırasında fibril yapımında önce aminoasit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) ekstansiyon peptidleri meydana gelir. Bu peptidler dolaşımda dolanarak kemik yapım belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler. Kemik yapım hızı ile serum PICP ve PINP seviyeleri arasında anlamlı bir paralellik bulunmasına karşın bu komponentlerin serum konsantrasyonlarına kemik dışı dokularında katkısı bulunmaktadır (78, 82).

1.1.5.1.1.2. Kemik Yıkım Markırları

1.1.5.1.1.2.1. İdrar Kalsiyumu

Kreatin ile doğrulanmış; sabah alınan ilk spot idrarda ya da 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü kemik kaybını değerlendirmede hızlı bir değerlendirme aracıdır. Üriner kalsiyum düzeyleri ucuz bir yöntem olmasına rağmen sensitivitesi ve spesifitesi yüksek değildir. Çünkü diyetten, renal fonksiyonlardan, PTH ve östrojen düzeyleri

gibi faktörlerden düzeyleri değişebilir. Klinikte yüksek kemik döngüsünün erken belirleyicisi olarak kullanılabilir (82).

1.1.5.1.1.2.2. İdrar Hidroksiprolini

Hidroksiprolin, vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasittir. Kollajenin aminoasit içeriğinin % 13'ünü içerir. Prolinden posttranslasyonel hidroksilasyonla meydana gelir. Hidroksiprolin içeren peptitler kemik ve diğer dokulardan kollajenin prolitik yıkımıyla idrara bırakılır. İdrarla atılan hidroksiprolin toplamın % 10'u kadardır. Geri kalan hidroksiprolinin yaklaşık % 90'ı karaciğerde metabolize olur. Ayrıca hidroksiprolin Tip-I kollajenin sentezinden de açığa çıkar. İdrar hidroksiprolini diyetdeki kollajenden etkilenir. Paget hastalığı, osteoproz, metastaz yapmış kanser olaylarında idrar hidroksiprolini yaygın olarak kullanılan bir test yöntemidir. Ancak kemik yıkımının göstergesi olarak kullanılmasına rağmen sensivitesi düşüktür. Karaciğerde hızla metabolize edilmesi ve orijininin sadece kemik kollajeni olmaması nedeniyle iyi bir belirteç olarak kabul görmemektedir. Ayrıca diğer önemli bir konu da hidroksiprolinin C1q komplement ve diyetten düzeylerinin değişmesidir (83).

1.1.5.1.1.2.3. İdrar Piridinolini ve Deoksipiridinolini

Piridinolin ve deoksipiridinolin kemikteki Tip 1 kollajenin yapısında bulunan çapraz bağları oluştururlar ve kollajenin dayanıklılığını sağlarlar. Piridinolin kemik doku içerisinde bol miktarda bulunmaktadır ve deoksipiridinolin metabolik kemik hastalıkları için oldukça spesifiktir. Diyetten ve metabolik olaylardan düzeyleri değişmezler. Bunlardan dolayı kemik rezorpsiyonunun başarılı markırı olarak sayılabilirler. Son çalışmalar deksipiridinolin ve pridininin değişik metabolik hastalıklarda ve postmenapozal osteoporozda başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir (84).

1.1.5.1.1.2.4. Tip I Kollajen Telopektid

Kemiğin organik matriksinin % 90'dan fazlasını Tip I kollajenden oluşmaktadır. Kemik matriksinin remodelingi sırasında Tip I kollajen parçalanmakta ve kana küçük fragmanlar salınmaktadır. İdrarda piridinolin zincirleri ile birlikte N-terminal telopeptid ve C-terminal telopeptid atılımı mevcuttur. Postmenapozal

değişiklikleri göstermekte Tip I kollajenin telopeptidleri, piridinolin zincirlerine göre daha hassastır (85).

1.1.5.1.1.2.5. Asit Fosfataz

Bir lizozomal enzim olan asit fosfatazın çoğunluğu kemikte bulunmakla birlikte prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan 5 tip izoenzimi mevcuttur. Kemikte osteoklastlarda bulunmakta ve sekrete edilmektedir. Asit fosfataz güçlü bir enzimdir ve kemik rezorpsiyonunda güçlü bir rolü vardır (82).

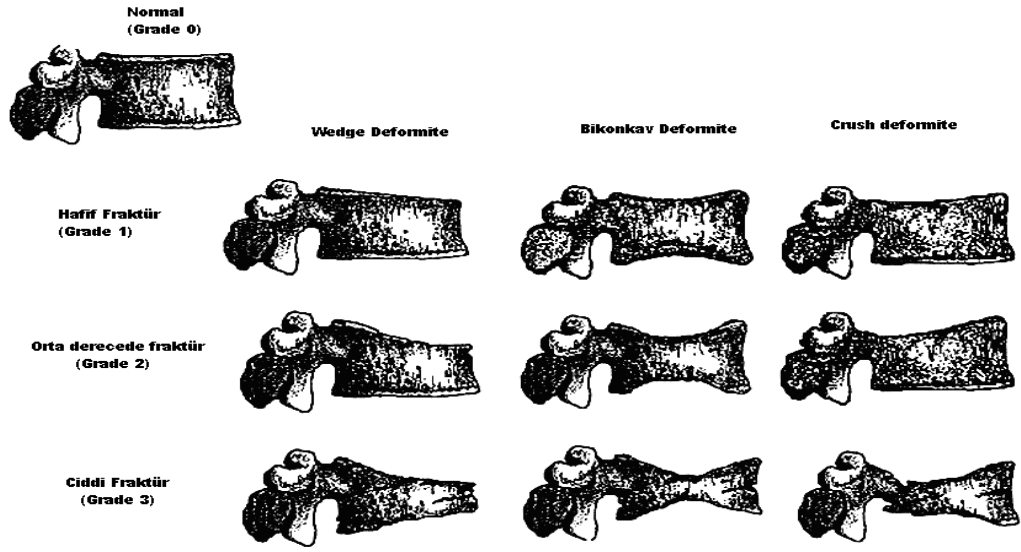
Plazma ve serumda bulunan tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) aktivitesi osteoklast aktivitesini göstermesinden dolayı kemik yıkım markırı olarak kullanılması düşünülmüştür. Ancak termal instabilitesinin iyi olmaması sebebiyle klinik kullanıma alınmamıştır. Postmenapozal osteoporotik kadınlarda serum düzeyi yükselmektedir (86).

1.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

1.1.5.2.1. Düz Radyografiler

Klinik pratikte konvansiyonel radyografiler osteoporotik vertebral fraktürlerin tespiti amacıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte henüz vertebral fraktür tanımlamasında uluslararası kabul görmüş bir yöntem mevcut değildir. Standart röntgen grafileri ile osteopeni ancak kemik yoğunluğundaki azalma % 30'u geçince belirlenebilir. Bu nedenle osteoporozun erken tanısında kullanımı uygun değildir. Yerleşmiş osteoporoza ait kırıkların tespit edilmesinde ve takibinde yararlıdır. Osteoporotik fraktür tanımlamasında önerilen birkaç yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımlar tanıyı kolaylaştırmakta ve hastalığın şiddeti ile ilerlemesi konusunda faydalı bilgiler vermektedir (87).

Genant ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemde T4 ile L4 arasındaki vertebra cisimlerinin yükseklerindeki azalma kullanılmıştır. Vertebra cisimlerinde değişiklik yoksa grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20-25 azalma; grade 1, vertebra cisim yüksekliğinde % 26-40 azalma; grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde % 40'dan fazla azalma; grade 3 olarak puanlanmıştır. Genant yöntemi şekil 1'de verilmektedir (87).



Şekil 1. Genant radyolojik değerlendirme yöntemi

1.1.5.2.2. Single X-Ray Absorpsiyometri

Single X-Ray Absorpsiyometride; Single Foton Absorpsiyometride kullanılan foton kaynağı X-Ray tüpü ile değiştirilmiştir. Işının şiddetini azaltmak için alüminyum levha kullanılmaktadır (88).

1.1.5.2.3. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (Dexa)

1987’de kullanıma giren DEXA ile BMD ölçümü osteoporozun tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen, radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir (89, 90).

Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve Xray detektörü bulunur. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. BMD’yi gr/cm² olarak ölçer. Skolyoz, dejeneratif değişiklikler ve aorta kalsifikasyonu BMD değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (5, 91).

Dejeneratif değişiklikleri fazla olan hastalarda BMD’yi değerlendirmek amacıyla lateral ölçüm tekniği geliştirilmiştir. Lateral ölçümde, vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak ölçülebilir. Yumuşak dokudan kaynaklanan

değişiklikler de kemik yoğunluğu ölçümlerini etkiler. Yumuşak dokular içinde en fazla yağ dokusunun miktar ve dağılımı ölçümler üzerinde etkili olur. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalarda teknik zorlaşır. Aşırı yağ dokusu X ışınının zayıflamasına yol açarak hatalı sonuçlara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda 2 cm'lik yağ dokusunun BMD ölçümünde % 9-10 oranında hataya yol açacağı gösterilmiştir. Lomber omurga BMD ölçümleri tedavinin takibinde, proksimal femur BMD ölçümleri ise kırık riskinin belirlenmesinde önemlidir (92).

İlaç tedavisi ile kırık riskindeki azalma ve DEXA ile ölçülmüş BMD artışı arasında ilişki vardır. Doğruluk ve tutarlılığı çok iyidir. Radyasyon dozu çok düşüktür (93). Maalesef nispeten pahalı olması ve daha fazla zaman alması, taşınabilir olmaması, sadece özel klinikler tarafından elde edilebilir olması yaygın kullanımını kısmen sınırlamıştır. Yapılan istatistiklerde postmenapozal kadınların % 25'inin DEXA bulunan servislere başvurabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte WHO'nun osteoporoz için hazırladığı kriterlerde kalça ve omurganın BMD değerleri kullanılmaktadır, pek çok çalışma bu değerlerin diğer bölgeler için uygun olmadığını göstermiştir (94). Günümüzde osteoporoz tanısını koymada BMD değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. Kullanılan radyolojik yöntemler arasında mevcut kısıtlılıklarına rağmen DEXA tekniği ile BMD ölçümü az radyasyon içermesi ve kullanım kolaylığı nedeniyle hala tercih nedenidir (95).

Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri kemik mineral içeriği (BMC; gram) ve kemik alanını (BA; cm²) ölçer, alansal kemik mineral yoğunluğunu (aBMD; gr/cm²) hesaplar. Günlük pratikte, DEXA sonuçlarına dayanan osteoporoz teşhisi yapılırken ham BMD (gr/cm²) değerleri yerine T- ve Z-skorları kullanılmaktadır. DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde BMD değerlendirilmesi WHO kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzeri kişilerde BMD'nin değerlendirilmesinde Z skoru önem kazanır. Z skorunun -2.0 SD'nin altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (96).

T-skoru, muayene edilen hastanın BMD'si ile standart genç erişkin (20-30 yaş) popülasyonun ortalama BMD'si arasındaki farkı standart deviasyon olarak tanımlar ve pik kemik kütleini ifade eder. Sağlıklı genç erişkin için normal BMD değeri T-skoru 0 olarak tanımlanır. Z-skoru ise hastanın BMD sonuçları ile aynı

cinsiyet ve yaş grubundaki kontrollerin ortalama BMD farkını standart deviasyon olarak ifade eder (90).

1.1.5.2.4. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile vertebral cisim içindeki trabeküler kemik kitlesi, kortikal kemikten bağımsız olarak ölçülebilir. Ölçüm sonucunu hacim (g/cm^3) olarak vermektedir. İki boyutlu (g/cm^2) olarak veren DEXA'ya göre kemik kitlesini daha doğru olarak saptamaktadır. Trabeküler kemiğin hacimsel dansitesi vertebral fraktür ile güçlü korelasyon göstermektedir (97).

1.1.5.2.5. Kantitatif Ultrason

Sadece periferik iskeletin değerlendirilebildiği bu yeni teknik küçük, taşınabilir ekipmana sahip olması, ucuz olması, hastaların iyonize radyasyona maruz kalmaması nedeniyle son yıllarda gittikçe tercih edilmektedir. Kolay ulaşılabilir trabeküler yapıya sahip olduğu için sıklıkla kalkaneus bölgesi seçilmektedir. Perimenapozal ve erken postmenapozal kadınlarda kantitatif ultrason ile BMD ölçümleri arasındaki ilişki zayıf bulunmaktadır. Ayrıca diğer bir dezavantaj da sensivitesinin düşük olmasıdır (98).

1.1.5.2.6. Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük bir tanı yöntemi olduğu için osteoporoz tanısında rutin olarak tercih edilmez. Osteoporozda kırıkların saptanması ve bu kırıkların eski veya yeni olup olmadığının ayırt edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca osteoporozun ayırıcı tanısında da tercih edilebilmektedir (94).

1.1.5.2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans görüntülemede (MRG) donanım ve yazılımda son zamanlarda meydana gelen gelişmelerle birlikte, trabeküler kemik yüksek çözünürlüklü değerlendirilebilmektedir. MRG'de düzlem çözünürlüğü in vitro $50\ \mu\text{m}$ ve in vivo $150\ \mu\text{m}$ gibi yüksek değerlerde elde edilebilmektedir. Aynı şekilde kesit kalınlıkları da oldukça inceltirilmiş olup in vitro $128\ \mu\text{m}$ ve in vivo $280\ \mu\text{m}$ 'lik kesit kalınlıklarına erişim mümkündür. MRG'de yüksek rezolüsyonlu görüntüler ve analiz teknikleri kullanılarak trabeküler kemikte histomorfometrik ölçümlerle analog

parametreler hesaplanabilmektedir. Bu sayede trabeküler kemik mimarisi analizi daha önceden kemik biyopsileri ile yapılabilirken, artık yüksek rezolüsyonlu MRG ile rahatlıkla değerlendirilebilmektedir (99,100). Manyetik rezonans görüntüleme erken tanıda özellikle eski ve yeni fraktürlerin ayırt edilmesinde yararlı bir yöntemdir (101).

1.1.5.2.8. Kemik Biyopsisi

Geçtiğimiz 35 yıl öncesinde kemik biyopsisi osteoporoz tanısı için önerilen yöntemler arasında yer almakla idi ancak günümüzde DEXA gibi noninvaziv tekniklerin geliştirilmesi ile kemik biyopsisine pek ihtiyaç kalmamıştır. Kemik kalitesi ve mikromimari yapısı hakkında bilgi veren, trabeküler düzeyde kemik döngüsünü ortaya koyan en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (94).

1.1.6. Osteoporoz Tedavisi

1.1.6.1. İlaç Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde amaç, kemik kitlesini ve kemik mikromimari yapısını geliştirerek kemik gücünü tamir etmek ve sonuçta vertebra ve periferik kırık riskini azaltmaktır. Antirezorptif tedavi ile osteoklastik aktivitenin inhibisyonu sonucu kemik döngüsü azalır, BMD artar. Yeni vertebral ve/veya periferik kırık riski % 20-50 oranında azalır. Bu etkiler seçilen tedavi ajanına ve tedavi süresine göre değişiklik gösterir (102).

1.1.6.1.1. Kalsiyum ve D Vitamini

Kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu osteoporoz tedavisinin temelini oluşturur. Osteoporoz tedavisinde veya önlenmesinde yeterli kalori alımını sağlayacak, kalsiyum ve D vitamini içeren uygun bir diyet önerilmelidir. Postmenopozal kadınlarda diyet ile yeterli kalsiyum alınıyorsa, (günde yaklaşık 1200 mg) kalsiyum suplementasyonu gerekmez. Beslenme ile alım yetersiz ise; ek elementer kalsiyum (genellikle 500-1000 mg/gün, yemek zamanlarında bölünmüş olarak) gerekir; böylece toplam kalsiyum alımı (diyet+suplementasyon) 1200 mg'a ulaşır. Kalsiyum takviyesinin kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkileri konusunda büyük bir tartışma vardır.

Kadınların da günlük 800 IU vitamin D alması gerekmektedir. Malabsorpsiyon veya D vitamininin hızlı bir şekilde metabolize olmasına neden olan antikonvülsan ilaç tedavisi gibi durumlarda daha yüksek dozlarla tedavi gerekmektedir. Tek başına diyet ile hedeflerine ulaşmak zor olduğu için osteoporozu olan postmenopozal kadınlar genellikle D vitamini takviyesi almak zorundadırlar. Yan etki olasılığı arttığından dolayı kalsiyum (Diyet + suplementasyon) toplam 2000 mg/gün'ü geçmesi tavsiye edilmemektedir. Genel endişe olarak kalsiyum suplementasyonu sağlıklı hastalarda böbrek taşı riskini arttırdığı yönindedir.

Korunmada Kalsiyum ve D Vitamini Yeterli kalsiyum alımı büyüme sırasında kemik oluşumunu, yaşlı popülasyonda yaşa bağlı kemik kaybının yavaşlamasını ve kırıkların azalmasını sağlar (103). Kemik kitlesinin adolesan çağda artması sadece yaşlı dönemde kırığa karşı koruma sağlamaz, aynı zamanda gençlikteki kırıkları da önleyicidir (104).

1.1.6.1.2. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kalsiyum karbonat'ın presipitasyonunu inhibe eden pirofosfat analoglarıdır. Antirezortif etkilerini; progenitör hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünü engelleyerek ve erken apoptoz ile osteoklast sayısında azalmaya neden olarak ve osteoklast aktivitesini engellemek suretiyle gösteririler. Bifosfonatların kemik döngüsü ve kemik yoğunluğundaki değişikliklerin yanısıra kemiğin kalitesi, yapısı ve direnci üzerine olan etkileri, kırık riski üzerindeki olumlu etkilerini açıklamaktadır.

Bifosfonatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır (105). Başlangıç tedavisi olarak; etkin olması, uygun maliyet ve uzun vadeli güvenlik verilerinin olması nedeniyle oral bisfosfonatlar tercih edilmektedir. FDA tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfonatlar; alendronat, D vitamini ile beraber alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit'dir. Etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfosfonatların osteoporozda kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır (106).

Bisfosfonatların kontrendike olduğu hastalarda (örneğin, akalazy, özofagus darlığı, özofagus varisleri, Barrett özofagus vb.), bisfosfonatlara karşı mide-bağırsak (GİS) intoleransı olan ya da takip yetersizliği olan (örneğin, en az 30 dakika boyunca dik kalamama) hastalarda intravenöz bisfosfonat tedavileri önerilmektedir (107).

Bisfosfonatlarla yapılmış çalışma sonuçlarına göre, osteoporozlu postmenopozal kadınlar ve erkekler ile glukokortikoid tedavisi alan hastalarda BMD'yi artırdığı, kemik döngü belirteçlerini azalttığı ve kırıkları önlediği gösterilmiştir. Ancak, uzun süreli kullanımda kemik metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (108, 109).

1.1.6.1.3. Denosumab

Denosumab; oral bisfosfonatları tolere edemeyen ve ilaç uyum sorunu olan yaşlı hastalarda, intravenöz bisfosfonatlarla akut fazreaksiyonu gelişen ve renal fonksiyon bozukluğu olan kırık riski yüksek olan hastalarda alternatif bir tedavidir.

Denosumab, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca arabulucu bir sitokin olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikoru olup, altı ayda bir uygulanan subkutan enjeksiyondur.

Denosumabın'ın osteoporozlu kadınlarda vertebra kırığı, vertebra dışı kırıklar ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskini azalttığı, 36 ay sonunda tüm vücut BMD değerini anlamlı düzeyde yükselttiği gösterilmiştir (110).

1.1.6.1.4. Kalsitonin

Kalsitonin, plazma kalsiyum seviyesinin yükselmesine cevap olarak tiroid bezinin C-hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Olgun, aktif osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır. Benzer farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri olan sentetik ve rekombinant kalsitonin preparatları mevcuttur. Bir peptid olarak, geleneksel yöntemle uzun yıllar parenteral veya intranazal olarak kullanılmış, oral formu farklı teknikler kullanılarak geliştirilmiştir (111-113).

1.1.6.1.5. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri(SERM)'ler, hedef dokuya göre östrojen reseptör agonist ya da antagonist davranış gösteren hormonal olmayan ajanlardır. İdeal SERM, meme veya endometriumu uyarmaksızın kemiği korumalıdır. Raloksifen, lasofoksifen ve bazedoksifen postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda plasebo ile karşılaştırıldığında BMD'de düzelme ve vertebra kırığı riskinde önemli bir azalma sağlamıştır. Raloksifenin, başlangıçta şiddetli vertebra kırığı olan kadınlarda vertebra dışı kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. SERM'ler, bisfosfonatları tolere edemeyen ya da bifosfonatları kullanmak istemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlarda bir seçenek olabilir. Özellikle bifosfonatların uzun süreli kullanımı konusunda tereddütleri olan daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilebilir (114).

1.1.6.1.6. Anabolik Steroidler

Tüm anabolik steroidler doğal androjenlerin türevidir. İnvitro deneyler anabolik steroidlerin osteoblastik hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiğini, kemik rezorbsiyonunu azalttığını, kemik formasyonunu arttırdığını göstermiştir. Nandrolonun kullanıldığı bir çalışmada orta radiustan ölçülen BMD'de ilk yıl sonunda % 3 düzelme sağladığı, distal radius ve lomber omurgada artış göstermediği tespit edilmiştir. Kalça fraktür riskinde anlamlı azalma yapmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca virilizasyon yapması ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle ateroskleroza hızlandırması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır (115).

1.1.6.1.7. Sodyum Florid

Florid düşük dozda tek başına ya da anti-rezorptif bir ajanla BMD'de belirgin artış sağlar. Ucuz bir ajandır. Fakat kırık etkinliği için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (116).

1.1.6.1.8. Parathormon

Parathormon, plazma iyonize Ca seviyelerinde düşmeye yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Kalsiyum dengesini sağlamak için kemikte kalsiyum mobilizasyonunu ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca 1 α -hidroksilaz

aktivitesini arttırarak 1.25(OH)2D3 sentezine ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunda artışı sağlar.

Parathormonun kemik üzerine hem anabolik, hem de katabolik etkileri bulunmaktadır. PTH'nın devamlı yüksek seviyesi kemik rezorpsiyonunu arttırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik formasyonunu arttırır. Anabolik etkisini osteoblastlar için mitojenik olan IGF-1 ve TGF- β aracılığıyla sağlar.

Teriparatidin (rhPTH 1-34) subkütan günlük enjeksiyonları osteoporozda değerlendirilmiş vertebral fraktürleri mevcut olan postmenopozal kadınlarda 21 aylık sürede yeni vertebral fraktür insidansında % 65-69 azalma ve vertebra-dışı fraktürlerde ise % 53-54 azalma yaptığı tespit edilmiştir. PTH bugün için özellikle diğer ilaçlara cevap vermeyen ya da yan etkiler nedeniyle diğer ilaçların kullanılmadığı şiddetli osteoporoz olgularının tedavisinde tercih edilebilmektedir (102, 104, 117).

1.1.6.1.9. Stronsiyum

Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta dönüşümünü uyarır, osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini arttırarak osteoklastları inhibe eder. Stronsiyum ranelat BMD'yi artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskinde azalma sağlar (111, 118).

1.1.6.1.10. Kombinasyon Tedavisi

İki antirezorptif ilacın birlikte kullanımı, BMD'yi arttırmasına rağmen, kırık riskinin azaltılmasında ek yarar sağlamaması, maliyet yükselmesi, kemik döngüsünü aşırı baskılamaya yönelik yan etki potansiyelinden ötürü önerilmemektedir (119, 120). PTH tedavisini takiben bir antirezorptif ajanın kullanılması (bifosfonat veya SERM) anabolik tedavi ile elde edilen yararlı etkinin devam etmesini, hatta daha iyi duruma gelmesine yol açar. Aksine, bisfosfonatların önce verilmesi kemik döngüsünü daha fazla baskılayarak, bifosfonat sonrası verilen PTH, denosumab ve stronsiyum ranelatın etki potansiyellerini inhibe eder (121).

1.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler

1.1.6.2.1. Beslenme

İyi beslenme ve yeterli kalorili dengeli diyet normal gelişmenin sağlanması için önemlidir. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve proteinden zengin beslenme çocukluk ve büyüme çağlarında doruk kemik kitlesine ulaşmada büyük önem taşır. Fikir birliği konferansının 1994'teki tavsiyelerine göre adölesanlar günde 1200-1500 mg, yetişkinler günde 1000 mg, 65 yaş üzerindeki günde 1500 mg kalsiyum almalıdır. Vitamin D kalsiyumun intestinal absorpsiyonu için gereklidir. Eğer güneş ışınına maruziyet yetersiz ise günde 400-800 IU D vitamini alınmalıdır (122).

1.1.6.2.2. Egzersiz

Kemik üzerine uygulanan dinamik stresler, biyolojik cevap olarak kemik kitlesinde artış sağlar. Bu olay en belirgin olarak genç yaştan itibaren düzenli spor yapan kadınlarda görülmüştür. Bu kişilerin menopoz yaşına geldiklerinde toplam kemik kitleleri, sedanter yaşam sürenlere kıyasla % 40 daha fazla olarak tespit edilmiştir. Fiziksel aktivite kemik kitlesinin yapısal yeterliliğini devam ettirir. Egzersiz yaşlılarda fonksiyonel bağımsızlığın idamesinde önemlidir. Kas gücünü, koordinasyonu ve dengeyi artırarak düşmeleri ve düşmeye bağlı kırıkların önlenmesinde önemlidir. Kas gücünde ve endüransta artmayla birlikte kardiyovasküler hastalık riskinde azalma meydana gelmektedir. Düzenli egzersiz ağrı şikayetini azaltır ve genel iyilik halini artırır (90, 123, 124).

Amerikan Spor Hekimliği Derneği (ACSM)'ne göre de osteoporotik bireyler için uygulanacak egzersiz programı; direnç egzersizleri, ağırlık kaldırmayı ve darbe etkili egzersizleri, esneklik, koordinasyon ve denge egzersizleri ile kardiyovasküler uygunluk artırıcı egzersizleri içermelidir (125).

1.2. İrisin

İrisin, 2012 yılında Boström ve ark. (126) tarafından keşfedilmiştir. Bu araştırmacılar irisin adını, Yunan mitolojisinde tanrılardan insanlara müjdeli haberler getiren Thaumias ile Elektra'nın kızı olanı gökkuşağı'nın sembolü "İris"den türetmişlerdir (126,127). İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir (126).

İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. Bu miyokinin, kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteini olduğu keşfedilmiştir. FNDC5 proteinin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir (128).

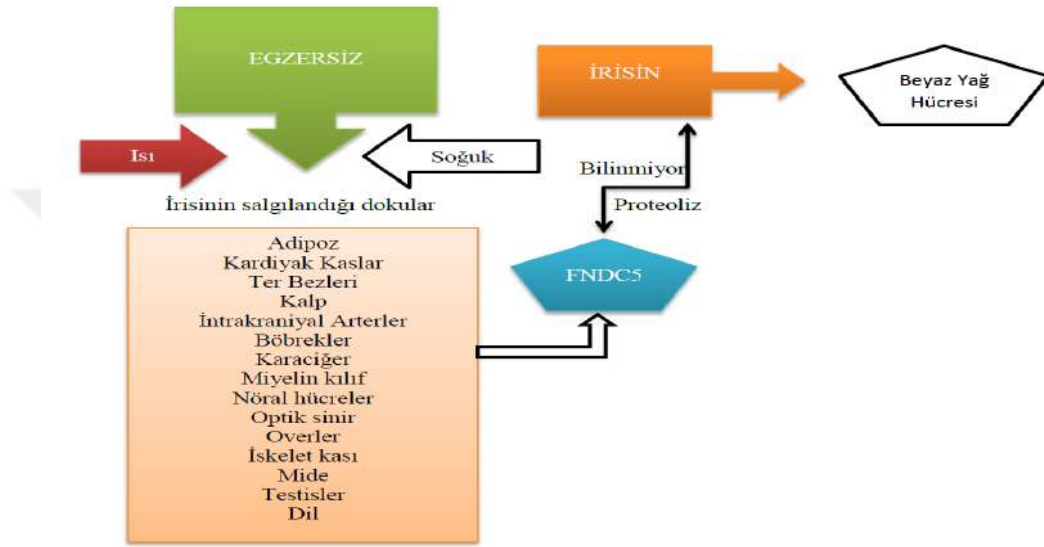
1.2.1.İrisinin Yapısı

İrisin, ilk kez kas dokusunda fark edilen 12 kDa moleküler ağırlığına sahip ve 112 aminoasit içeren bir proteindir (126). Böstrom ve ark. irisin molekülünün glikoprotein yapısında olduğunu belirtmişler ve western-blot analizlerinde çeşitli gruplar halinde olduklarını fark etmişlerdir. Bu çeşitli gruplar glikolize ve salgı olabilen proteinlerin genel özelliği olarak bilinmekteydi(126). İrisin, insan ve farelerde FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür (129). FRCP2 ve pep olarak da adlandırılan FNDC5, iki farklı grup tarafından ilk kez 2002 yılında keşfedilmiş ve tanımlanmıştır (130, 131). Farelerde irisin, 29 aminoasitlik bir sinyal peptid, 94 aminoasit içeren tekli FNIII fibronektin zinciri ve bir C terminalinden oluşur. Ağırlığı 32 kDa olan transmembran FNDC5, hücrel FNDC5 molekülünden büyüktür. Bu fark FNDC5 salgılanmadan önce C terminal bölgesinden ayrıldığı hipotezini desteklemektedir. Bu yüzden, FNDC5 proteolizi sonucu salgılanan irisin, evrimsel süreç içinde memelilerde iyi bir şekilde korunmuştur (132). Örneğin, fare ve insanlarda irisin %100 benzer olmasına rağmen, benzerlik oranı insülin için %83; glukagon için %90 ve leptin için %83'tür (126). İrisin sentezleyen başlıca dokular; iskelet kası, yağ dokusu, kalp dokusu, intrakraniyal arterler, böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ekrin ter bezi, mide, testisler, dil olarak gösterilmiştir (128).

1.2.2.İrisin Hormonunun sentezi ve dokularda dağılımı

İrisinin sentezi pankreasta ve periferik dokular arasındaki yağ bezlerindedir. İrisin sentezinin büyük bir kısmının iskelet kas dokusunda gerçekleştiği düşünülmektedir (126). Egzersiz sonrasında iskelet kas dokularında irisin'in prekürsörü olan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) m-RNA ekspresyonlarının ve protein (irisin) miktarlarının arttığı western blot yöntemiyle gösterilmiştir (133-136).

İrisin prekürsörü olan FNDC5 mRNA, dokularda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru sıralanmıştır: (kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, over, over kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina) (134). Aynı zamanda, irisin adipoz dokudan da salgılanmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar irisini miyokin ailesine ek olarak adipokin ailesinden de kabul etmektedir (128).



Şekil 2. İrisinin vücutta sentezlendiği dokuların şematik olarak gösterimi.

1.2.3.İrisin Hormonunun Başlıca Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkileri

İrisinin proteolizi ve salgılanması, epidermal growth factor (EGF) ve alfa transforming growth factor (TGF) gibi çoğu transmembran polipeptitleri gibidir. FNDC5 gen ekspresyonunun artması enerji harcamasına neden olan ve egzersizle uyarılan kas tabakasının önemli bir parçası olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ (PPAR γ) ve koaktivatör α (PGC1 α) ile doğrudan ilişkilidir. PGC1- α , biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasına aracılık eder. PGC1 α aynı zamanda birçok hücre tipinde oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi düzenler. Kas dokusu PGC1- α ekspresyonu ve muhtemelen salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, vascular endothelial growth factor (VEGF β), Lrg1 ve TIMP4 olarak adlandırılan beş farklı protein içerir. FNDC5, kahverengi adipoz dokusundan Elovl3, Cox 7 ve Otop1 gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz adipoz dokunun ürünü olan leptinin salınımını azaltır (126, 128).

İrisin prekürsörü olan FNDC5'in aşırı salınımı; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin, enerji harcanmasını ve ısı çıkışını artırmak için hücre içinde iki yol izler. Bunlardan birincisi; irisin hormonu reseptörüne bağlandığında, yağ yıkımını sağlayan siklik adenosin mono fosfat (cAMP), protein kinaz A (PKA) ve hormon sensitiv lipaz (HSL)/perilipin yolağı ile aktive edilir. Hücre membranında ilk önce adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artışı gerçekleşir. cAMP düzeyinin artışı protein kinazı aktive ederek hormon sensitiv lipazın aktivitesini sağlar. Hormon sensitiv lipazın aktive olması yağ yıkımını ve enerji harcamasını artırır. İkinci yol ise; FNDC5 irisin, çekirdeği henüz bilinmeyen bir yol ile uyarır ve UCP1 ekspresyonunu artırarak elektron transport sisteminde ATP üretimini bloke ederek ısı üretimini artırır. UCP1 ekspresyonunun artışıyla artan ısı üretimi, insülin direnci olan kişilerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması açısından enerji harcamasını artırır (137).

1.2.4.İrisin ve Egzersiz İlişkisi

İrisinin egzersiz ile olan ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Sonuçlar birbiriyle çelişkili bulunmuştur (128, 138, 139).

Egzersiz yapıldıktan sonra farelerde ve insanlarda iskelet kasında mRNA FNDC5'in arttığı Boström ve ark. (126) tarafından ifade edilmiştir. Farelerin karaciğerinde, FNDC5 ekspresyonunun nasıl olduğunu incelemek için, araştırmacılar adenovirus vektörleriyle farelerin karaciğerlerine FNDC5 enjekte etmişler ve farelerin adipoz dokularında FNDC5'in daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (140). Bu bilgiler doğrultusunda, bilinmeyen bir proteaz yoluyla FNDC5'den ayrılarak kana salgılanan irisin, beyaz adipoz dokuya ulaşarak bilinmeyen bir reseptörle etkileşmekte ve beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü sağlamaktadır. Bu nedenle irisinin bir egzersiz proteini olduğu da düşünülmektedir. İrisin, yağ yıkım sürecinde ATP'yi bloke ederek ısı üretimini sağlar (140).

Timmons ve ark. (141) 24 erişkin genç erkekte altı haftalık egzersiz programı sonrasında iskelet kası biyopsileri yapmışlar ve FNDC5'in mRNA miktarının değişmediği sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada, 20-80 yaş arası 43 erişkinde, 20 haftalık kontrollü ve sıkı antrenman sonucu yapılmış biyopsilerde FNDC5'in mRNA

miktarında farklılık göstermediği, dayanıklılık egzersiz programı uygulanan 10 yaşlı, 10 genç bireyde ise egzersiz programı uyguladıktan sonra yapılan biyopsilerde, yaşlı bireylerde FNDC5 mRNA'sında % 30'luk bir artış saptamışlardır. Timmons ve ark.(141) yapmış oldukları çalışmalar neticesinde irisin düzeylerinin egzersiz ile artıp artmadığıyla ilgili genelleme yapmanın doğru olmadığı kanısına varmışlardır. Başka bir çalışmada, farelerde egzersiz sonrası irisin düzeylerinin % 65 oranında arttığı rapor edilmiştir (142).

Lecker ve ark. (143) ise sistolik kalp yetmezliği olan 24 hastaya düşük ve yüksek aerobik performans uygulamışlar, yüksek aerobik performans yapanlarda FNDC5 m-RNA miktarlarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Raschke ve ark.(144) ise endurans ve kuvvetlendirme egzersizi yaptırdıkları deneklerden aldıkları iskelet kası biyopsilerindeki FNDC5 m-RNA miktarlarının egzersiz öncesi ve sonrasına göre değişmediği ve dolayısı ile farelerde görülen yararlı etkinin insanlar için geçerli olmadığını bildirmişlerdir.

Aydın ve ark. (145) yaşlı ve genç farelerde yüzdürme egzersizi sonrası egzersiz sonucunda dolaşımdaki irisin miktarının arttığını rapor etmişlerdir.

Başka bir çalışmada irisinin ısı ile mi yoksa egzersizle mi daha fazla salındığını tespit etmek amacıyla; 45 dakika egzersiz veya 45 dakika hamamda duş uygulanmış, egzersiz ve duş sonrası irisin miktarlarında artış olduğu belirlenmiş, ayrıca hamamda duş alma ile daha fazla irisin'in dolaşıma ve tükürüğe geçtiğini de bildirmişlerdir. İrisin artışının obez deneklerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (146).

Yetişkinler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda irisin düzeyi ve FNDC5 ekspresyonu anlamlı düzeyde artarken, bazı çalışmalarda ise aynı sonuç elde edilememiştir.

1.2.5. İrisin İle İlişkili Diğer Çalışma Örnekleri

İrisinin metabolik olaylar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, obez ve kontrol grupları karşılaştırılmış, obez grupta irisin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Erkek deneklerde irisin düzeyleri kadın deneklere göre daha yüksek tespit edilmiştir (128, 139, 147). Başka bir çalışmada ise irisin düzeylerinin yağ kütlesi ile doğru orantılı olduğu düşünülmüştür. Obezite cerrahisi geçiren hastalardan altı ay sonra

iskelet kası ve kan örnekleri alınmış, iskelet kası örneklerinde FNDC5 mRNA ve ayrıca dolaşımdaki irisin seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (134).

Zhang ve ark. (148) farelere rekombinant irisin hormonu vererek, bu hormonun kilo kaybına neden olduğunu ve glukoz homeostazını düzenlediğini göstermeyi amaçlamışlardır. Çalışmalar sonunda, irisin hormonunun UCP-1 ekspresyonu ile düzenlendiğini raporlamışlardır. İrisin hormonunun, hücre içinde p38 mitoz aktive edici kinazları fosforille ettiği ve hücre dışı sinyal ilişkili kinazı (ERK) aktive ettiği ve böylece obezite ve Tip 2 diyabeti önlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, irisin hormonunun pankreasın β hücrelerinden salınan ve yeni tanımlanmış bir hormon olan betatropinin salgılanmasını da uyardığı bildirilmiştir.

Dolaşımdaki düşük irisin seviyeleri ile kronik böbrek hastalıkları (149), alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (150) ve tip 2 diyabet (151, 152) gibi hastalıklar arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir.

Aydın ve ark. (153) akut Miyokard İnfarktüsünde (Mİ) irisin hormonunun kalp kasında artıp artmadığını incelemişlerdir. Onbir akut Mİ hastası ile 14 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Akut Mİ hastalarının tükürük ve serum irisin hormonu düzeylerinin 48 saat içinde düştüğünü bildirmişler ve bu sebeple tükürük ve serum irisin düzeylerinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

1.2.6. İrisinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

Fiziksel aktivitenin yeni kemik oluşumunu nasıl uyardığı belirsizdir. Yeni keşfedilen miyokin irisinin kemik metabolizması üzereni etkisini incelemek amacıyla Colaianni ve ark. (154) genç erkek farelere haftalık 100 ug kg dozda rekombinant irisin (r-irisin) enjekte etmişlerdir. Kortikal kemik kütlesi ve kuvvetinde, özellikle de korteks doku mineral yoğunluğu, periost çevresinde artış gözlemlemişlerdir. Bu anabolik etkinin esas olarak kemik oluşumunun uyarılması yoluyla, ve paralel olarak osteoklast sayılarının azalması sonucunda meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Kemik iliği stromal hücre kültürlerinde r-irisinin osteogenezi direkt reseptör aracılı bir eylemle uyardığını belirtmişlerdir (154).

Başka bir çalışmada ise irisinin kas kemik fonksiyonel birimi üzerindeki rolü araştırılmıştır (155). Rekombinant irisinin (r-irisin) transkripsiyon faktörü 4 ekspresyonundaki artış ile kemik yapıcı hücrelerin farklılaşmasını ve aktivitesini

arttırarak osteoblastları uyardığını ifade etmişlerdir. Düşük doz r-İrisinin aynı zamanda osteopontin'i arttırdığını ve sklerostin sentezini azalttığını belirtmişlerdir. Ayrıca düşük dozlarda uygulanan r-irisinin, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olan uncoupling protein 1 ekspresyonunu etkilemediğini böylece kemik dokunun uygulanan rekombinant irisine karşı yağ dokudan daha hassas olduğunu ifade etmişlerdir (155).

Qiao ve ark. (156) tarafından yapılan çalışmada, irisinin osteoblast proliferasyonunu teşvik ettiğini ve Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2, osterix / sp7 gibi osteoblastik transkripsiyon regülatörlerinin ekspresyonunu ve alkalenfosfataz, kollajen tip 1, osteokalsin ve osteopontini de içeren invitro osteoblast farklılaşma belirteçlerini arttırdığını göstermişlerdir. Bu osteojenik etkilere p38mitojen ile aktive protein kinazın (p38-MAPK) aracılık ettiğini de belirtmişlerdir.

Her ne kadar irisinin osteoblast farklılaşması ve aktivitesi üzerindeki doğrudan etkisi farelerde ve sıçan hücrelerinde in vivo ve in vitro çalışmalarla araştırılmış olsa da, bu hareketin insanlara dönüşüp dönüşmediği daha iyi anlaşılmalıdır. Keşfedilmesinden bu yana, insanlardaki çalışmalar, irisinin iskeletin fizyolojik ve patolojik koşullarındaki rolünü araştırmaya çalışmışlardır. Sporcularda irisin düzeyleri, kemik yoğunluğu ve kuvveti ile pozitif ilişkili bulunmuştur (157). Ayrıca menopoz sonrası kadınlarda ölçülen irisin konsantrasyonu vertebral fragilite kırıkları ile negatif korelasyon göstermiştir (158, 159). İlginç olarak, irisin seviyeleri, yaş ve cinsiyete bağlı olarak, sklerostin serum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir (160). Bu son veriler, r-irisin tedavisi ile sklerostin ekspresyonunun azaldığı Colaianni ve ark. (154)'nın farelerde elde ettiği bulguyu desteklemiştir.

Bu çalışmanın amacı irisinin kemik metabolizması ve postmenapozal osteoporoz ile ilişkisini araştırmaktır ve postmenapozal osteoporoz hastalarında irisin düzeylerini belirlemektir. Böylece, osteoporoz tedavisi ile ilgili yeni gelişmelere katkı sağlanabilir. İrisin düzeyini yükselten ilaçlar osteoporoz tedavisinde yeni bir seçenek olabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve kontrol grubu

Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 40 tanesi son bir yıl içinde yapılmış BMD ölçümüne dayalı WHO'nun osteoporoz kriterlerine uyan, DEXA ölçümüne göre lomberde veya femurda bir bölgede T skoru -2.5'den düşük olan hastalar iken (grup 1), 40 tanesi son bir yıl içinde yapılmış BMD ölçümüne göre Tskoru 1 ile -2.5 arasında olan normal ya da hafif osteopenik hastalardan (grup 2) oluşmaktaydı. Çalışmamızda grup 1; 40 yaş ile 65 yaş arasında, primer postmenapozal osteoporozu olan kadın hastalar arasından seçildi. Grup 2 ise aynı yaş grubunda primer postmenapozal osteoporozu olmayan, diğer dejenaratif nedenlerle polikliniğe başvuran kadın hastalar arasından seçildi. Çalışmaya 40 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar, erkek hastalar, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, sosyokültürel açıdan iletişim kurulamayacak hastalar, çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, vs.), vertebral fraktür öyküsü olan hastalar ve gebe hastalar dahil edilmedi. Ayrıca; sekonder nedenlere bağlı (endokrin hastalıklar, romatolojik hastalıklar, ilaca bağlı, malignite) osteoporoz gelişen hastalar ve senil osteoporozu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan her hastanın yaş, cinsiyet, kilo, boy vücut kitle indeksi gibi temel özellikleri ile eğitim durumu, mesleği, medeni hali, gebelik sayısı, çocuk emzirme süresi, menarş yaşı, menapoz yaşı, oral kontraseptif kullanım öyküsü ve süresi, daha önce geçirilmiş kırık öyküsü, düzenli egzersiz alışkanlığı, immobilizasyon öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, günlük çay ve kahve tüketimi, besin yoluyla günlük kalsiyum alımı gibi osteoporoz patogenezi üzerine etkili faktörler sorgulandı ve ayrıntılı olarak kaydedildi.

Çalışma öncesi, her hastaya, bu çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hasta bilgilendirilmiş onay formunu dikkatlice okumaları sağlandı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı ve imzalı müsaadeleri alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgular, öncelikle hastalıkları konusunda bilgilendirildi. Daha sonra çalışma amacımız sözlü ve yazılı olarak anlatılıp, çalışmaya katılmaya razı olan hastalara aydınlatılmış bir onay formu imzalatıldı (Ek-1).

Çalışmamız Fırat Üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı.

2.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalardan yaklaşık 5 cc periferik kan alındı. Rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, serum kan sedimentasyon değerleri, serum C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), karaciğer fonksiyon testlerinden; alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), kreatin kinaz (CK), kalsiyum (Ca), fosfor (P), üre, kreatinin, parathormon (PTH), D vitamini ve tiroid stimulan hormon (TSH), T3, T4 tetkikleri yapıldı. Hastalardan bu rutin tetkikler dışında çalışma amacı ile irisin düzeylerine bakıldı.

Grup 1 ve grup 2 katılımcılarından alınan kanlar aprotinin 500 KİU içeren tüplere alındı. 4000 RPM'de 5 dk santrifuj edildi ve serumlar ayrıldıktan sonra -80°C'de çalışılncaya kadar saklandı. Osteoporoz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum örneklerinde irisin düzeyleri, İrisin Enzymeimmunoassay (EIA) kiti (Phoenix Pharmaceuticals, katalog no: EK-067-29, Burlingame, USA) ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. İrisin Enzymeimmunoassay (EIA) elisa kitininölçüm aralığı: 0, 1ng/mL-1000ng/Ml minimum ölçülebilir düzeyi1, 22ng/mL, Intra-Assay: CV<10%, Inter-Assay: CV<15%, idi. AbsorbanslarBio-Tek ELX800 cihazı ile spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi.

2.3. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik sorgulamaları ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Grup 1 ve grup 2 katılımcılarına; Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO-41) anketi uygulandı.

Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis,Avrupa Osteoporoz Derneği tarafından geliştirilmiş, osteoporozda yaşam kalitesi değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, 41 soruluk bir kendini

değerlendirme anketidir (161). QUALEFFO–41, ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal etkinlik, genel sağlık değerlendirmesi ve zihinsel fonksiyon gibi; sağlığın beş boyutunu inceleyen 5 alt ölçeği mevcuttur. SF-36 ile karşılaştırıldığında ağrı, fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon alanlarında daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir (162). Türkçe için geçerlilik ve güvenirliği Koçyigit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ek 2) (163).

2.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler ‘Statistical Packages for Social Sciences Version 22.0 for MS Windows’ programı ile yapıldı. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma ile belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için Pearson ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi ve İndependet sample test kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 40 tanesi osteoporoz grubu (grup 1), 40 tanesi kontrol grubu (grup 2) olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Çalışmaya katılan osteoporoz grubunun yaş ortalaması $56,80 \pm 4,874$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $54,95 \pm 4,788$ idi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Osteoporoz grubunu kg ortalaması $72,72 \pm 13,395$ iken, kontrol grubunun kg ortalaması $76,96 \pm 13,472$ idi. Osteoporoz grubunun vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $29,2567 \pm 5,40446$ iken, kontrol grubunun BMI ortalaması $30,6200 \pm 4,94735$ idi. Her iki grubunun kg ve BMI ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Grupların demografik özellikleri tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Osteoporoz (grup1) ve kontrol (grup 2) grubunda yaş, boy, kilo ve BMI dağılımı

	Grup 1	Grup 2	P
N	40	40	
Yaş (yıl)	$56,80 \pm 4,87$ (46–64)	$54,95 \pm 4,79$ (42–64)	0,091>0,05
Boy (m)	$1,5798 \pm 0,06$ (1,45–1,73)	$1,5852 \pm 0,05$ (1,40–1,74)	0,665>0,05
Kilo (kg)	$72,72 \pm 13,39$ (52–108)	$76,96 \pm 13,47$ (59–113)	0,162>0,05
BMI (kg/m ²)	$29,26 \pm 5,40$ (20,31–41,85)	$30,62 \pm 4,95$ (23,44–42,05)	0,243>0,05

Çalışmaya alınan tüm hastalar kadın cinsiyetti. Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılar postmenapozal kadınlardan oluşuyordu. Çalışma grubuna alınan hastalardan grup 1den 10 kişi, grup 2’den ise 8 kişi okuma yazma bilmiyordu. Bu kişilere formları doldurmaları konusunda bağımsız bir gözlemci kararlara müdahale etmeksizin yardımcı oldu. Grup 1 ve Grup 2 arasında eğitim durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo9).

Tablo 9. Grup 1 ve grup 2 nin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Eğitim durumu			0.638
Okur-yazar değil	10 (%25)	8 (%20)	
Sadece okuma yazma biliyor	2 (%5)	5 (%12,5)	
İlkokul mezunu	21 (%52,5)	18 (%45)	
Ortaokul mezunu	1 (%2,5)	2 (%5)	
Lise mezunu	5 (%12,5)	7 (%17,5)	
Üniversite mezunu	1 (%2,5)	0 (%0)	

Çalışmaya katılan her iki grup arasında meslek ve çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10.Meslek durumlarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Meslek			0,569
Çalışmıyor	35 (% 87,5)	36 (%90)	
İşçi	2 (% 5)	2 (% 5)	
Memur	0 (%0)	1 (%1,3)	
Emekli	3 (%3,8)	1 (% 1,3)	

Her iki grubun medeni halleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11.Medeni hallerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Medeni hal			0,719
Evli	32 (%80)	32 (%80)	
Bekar	3 (%7,5)	2 (%5)	
Dul	4 (%10)	3 (%7,5)	
Boşanmış	1 (%1,3)	3 (%7,5)	

Çalışmaya katılan hastaların hiç biri alkol kullanmıyordu. Sigara kullanımı ise; grup 1’de; 31 hasta şimdiye kadar hiç sigara kullanmamış iken, grup 2’de; 33 hasta şimdiye kadar hiç sigara kullanmamıştı. Günde 1 adetten fazla sigara kullanımı grup 1’ de grup 2’ye göre daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12.Sigara alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Sigara kullanımı			0,145
Hiç kullanmamış	31 (%77,5)	33 (%82,5)	
Uzun zaman önce bırakmış	1 (%2,5)	0 (%0)	
Günde 1 adetten az	0 (%0)	3 (%7,5)	
Günde 1 adetten fazla	8 (%10)	4 (%5)	

Her iki grup arasında çay ve kahve tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Çay ve kahve tüketiminin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Çay ve kahve tüketimi			0,793
Yok	9 (%11,3)	8 (%10)	
Ara sıra	16 (%20)	14 (%17,5)	
Her gün	15 (%18,8)	18 (%22,5)	

Her iki gruba da osteoporoz patogenezinde rol aldığı bilinen oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü ve immobilizasyon öyküsü sorgulandı. OKS kullanım öyküsünde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,133$). İmmobilizasyon öyküsünde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. OKS kullanımı ve immobilizasyon öyküsünün grup 1 ve grup 2’de karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Oks kullanımı	8 (%20)	14 (%35)	0,133>0,05
İmmobilizasyon öyküsü varlığı	1 (%2,5)	4 (%10)	0,166>0,05

Daha önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Cerrahi varlığı ve türleri tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2 arasında geçirilmiş cerrahi öyküsü ve yüzdelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Cerrahi öyküsü	16 (%40)	16 (%40)	1,0
Disk herni vb omurga cerrahileri	2 (%5)	3 (%7,5)	
Protez veya kırık onarımı	4 (%10)	2 (%5)	
Sezeryan (C/S)	2 (%5)	4 (%10)	
Katarakt ve gözle ilgili diğer işlemler	1 (%2,5)	0 (%0)	
Apendektomi,kolesistektomi vb gis cerrahileri	7 (%17,5)	5 (%12,5)	
Diğer minör cerrahiler	0 (%0)	2 (%5)	

Her iki grup arasında kemik metabolizması üzerine anabolik etkisi olduğu bilinen egzersiz alışkanlığı ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2 nin egzersiz alışkanlıklarının karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	P
Egzersiz alışkanlığı			0,354
Düzenli egzersiz (Günlük 30 dk dan fazla)	2 (%5)	0 (%0)	
Düzensiz egzersiz (Günlük 30 dkdan az)	8 (%20)	9 (%22,5)	
Egzersiz yapmıyor	30 (%75)	31 (%77,5)	

Grup 1 ve grup 2 de çalışmaya alınan hastalara besinlerle kalsiyum alımı günlük en az 1 bardak süt, 1 kase yoğurt ve 4 parmak kadar peynir tüketimi olup olmadığı şeklinde sorgulandı. Günlük belirtilen miktar ve üzerinde tüketim yapanlar yeterli kalsiyum alınımı olarak tanımlandı. Belirtilen tüketim ölçütlerinden en az birini tüketenler (bir bardak süt, bir kase yoğurt veya 4 parmak kadar peynir) orta kalsiyum alınımı olarak tanımlandı. Bu düzeylerin altında veya hiç tüketmeyen katılımcılar ise yetersiz kalsiyum alımı olarak tanımlandı. Grup 1’de yetersiz düzeyde kalsiyum alımı grup 2’ye göre daha fazla kişide mevcuttu. Her iki grup arasında günlük kalsiyum tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Günlük kalsiyum tüketiminin grup 1 ve grup 2 de karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	P
Günlük kalsiyum tüketimi			0,640
Almıyor/yetersiz düzey	17 (%42,5)	13 (%32,5)	
Orta düzey	13 (%32,5)	16 (%40)	
Yeterli düzey	10 (%25)	11 (%27,5)	

Vertebra dışı kırık öyküsü grup 1’de grup 2’ye göre daha yüksekti. Grup 1’de nonvertebral kırık öyküsü 11 hastada varken, grup 2’de ise nonvertebral kırık öyküsü 3 hastada mevcuttu. Vertebral kırık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Nonvertebral kırık öyküsü bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,19).

Çalışmaya alınan hastaların menarş yaşı, menapoz yaşı, gebelik sayıları, emzirme süreleri, OKS kullanım süreleri ve immobilizasyon süreleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Grup 1 ve grup 2 arasında gebelik sayısı, menarş yaşı, menapoz yaşı, emzirme süresi, OKS kullanım süresi ve immobil kalma sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Gebelik sayısı	3,45±1,85 (0-7)	3,43±2,09 (0-8)	0,955>0,05
Menarş yaşı	13,55±1,47 (10-16)	13,40±1,43 (11-17)	0,644>0,05
Menapoz yaşı	45,40±8,77 (32-56)	48,15±5,29 (33-57)	0,93>0,05
Emzirme süresi (yıl)	4,15±3,35 (0-12)	3,57±3,09 (0-12)	0,421>0,05
Oks kullanım süresi (yıl)	0,20±0,59 (0-3)	0,76±1,52 (0-6)	0,36>0,05
İmmobilizasyon süresi (ay)	0,23±1,42 (0-4)	0,3±0,79 (0-4)	0,772>0,05

Her iki çalışma grubuna da rutin olarak kan hemoglobin, hematokrit, beyaz küre (WBC), sedimentasyon değerleri, CRP, RF, CK, AST, ALT, ALP üre, kreatinin, T3, T4 ve TSH değerlerine bakıldı. Bakılan parametreler arasından sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,04). Diğer biyokimyasal parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2 arasında rutin laboratuvar tetkiklerin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Hemoglobin (g/dl)	13,13±1,05 (9,7-15,2)	13,34±0,95 (11,4-14,9)	0,358
Hematokrit (%)	40,13±3,42 (32-46,1)	40,67±2,98 (35-45,8)	0,450
Beyaz küre (WBC) (10 ³ /mm ³)	6,9±1,63 (3,22-10,5)	6,11±1,64 (3,5-9,85)	0,955
Sedimentasyon (mm/saat)	21,55±9,42 (8-47)	15,52±8,54 (6-45)	0,04<0,05
CRP (mg/L)	3,64±1,23 (3,02-8,65)	3,84±1,44 (3,02-8,7)	0,487
RF (IU/ml)	10,79±0,59 (9,5-11,5)	10,99±0,67 (9,19-13,6)	0,135
CK (U/L)	83,75±27,68 (38-173)	98,60±44,42 (46-215)	0,077
AST (U/L)	20,57±7,61 (13-61)	20,72±4,76 (14-36)	0,916
ALT (U/L)	19,15±11,27 (11-82)	19,55±6,69 (7-42)	0,847
ALP (U/L)	87,75±26,02 (27-141)	70,2±17,3 (46-140)	0,420
Üre (mg/dl)	32,32±7,44 (18-53)	32,51±10,68 (4,27-66)	0,602
Kreatinin (mg/dl)	0,62±0,09 (0,37-0,80)	0,73±0,64 (0,49-0,93)	0,693
TSH (mU/L)	1,79±1,05 (0,5-5,19)	1,81±1,04 (0,5-5)	0,964
T3 (pg/ml)	3,13±0,51 (1,28-3,8)	3,21±0,49 (2,37-4,68)	0,449
T4 (ng/ml)	1,21±0,35 (0,9-3,15)	1,15±0,15 (0,89-1,5)	0,384

Her iki gruba da osteoporoz patogenezinde önemi olan Ca, P, D vitamini ve PTH düzeylerine bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20.Ca,P, D vitamini ve PTH değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Ca (mg/dl)	9,77±0,43 (8,9-10,9)	9,48±0,51 (8,6-10,3)	0,386
P (mg/dl)	3,56±0,49 (2,3-4,9)	3,44±0,82 (0,5-4,9)	0,466
D vitamini (ng/mL)	18,59±16,38 (1,3-84,3)	16,77±16,08 (0,2-92,1)	0,618
PTH (ng/L)	69,36±32,42 (23,7-228,3)	61,67±18,74 (33,6-101)	0,198

Çalışmamızda grup 1 ve grup 2'nin serum örneklerinde irisin düzeylerine bakıldı. Her iki grup arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0,985) (Tablo 21).

Tablo 21. İrisin düzeylerinin grup 1 ve grup 2'de karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
İrisin (ng/ml)	19,89±40,49 (3,84-261,77)	19,75±28,32 (0,60-168,58)	0,985>0,05

Grup 1 ve grup 2'deki bütün katılımcıların dosyalarından son 1 yıl içinde yapılmış DEXA ölçümleri kaydedildi. Her iki grubun L1,L4 BMD değerleri,T ve Z skorları L2,L4 BMD değerleri, T ve Z skorları, L1-L4 BMD değerleri, T ve Z skorları, L2-L4 BMD değerleri, T ve Z skorları kaydedildi. Ayrıca her iki grubun femur neck, femur wards ve femur total olmak üzere BMD değerleri, T ve Z skorları kaydedildi. Veriler tablo 22' de gösterilmiştir.

Tablo 22. Grup 1 ve Grup 2 nin DEXA değerlerinin karşılaştırılması

	Osteoporoz grubu	Kontrol grubu	P
L1,L4 BMD değeri	-0,73±0,41 (0,62–0,81)	0,93±0,81 (0,80–1,13)	0,000<0,05
L1,L4 T Skoru	-2,74±0,42 (-3,8–2,10)	-0,96±0,73 (-2,2–0,90)	0,000<0,05
L1,L4 Z Skoru	-1,52±0,55 (-2,7– -0,4)	0,16±0,83 (-1,7–1,9)	0,000<0,05
L2,L4 BMD değeri	0,74±0,53 (0,61–0,81)	0,96±0,98 (0,82–1,17)	0,000<0,05
L2,L4 T Skoru	-3,01±0,48 (-4,2– -2,40)	-1,05±0,76 (-2,30–0,90)	0,000<0,05
L2,L4 Z skoru	-1,74±0,58 (-3,10– -0,80)	0,11±0,86 (-1,80–1,90)	0,000<0,05
L1-L4 BMD Değeri	-0,74±0,44 (0,63–0,80)	0,95±0,79 (0,84–1,17)	0,000<0,05
L1-L4 T Skoru	-2,78±0,45 (-4,10– -2,50)	-0,88±0,70 (-1,90–0,90)	0,000<0,05
L1-L4 Z skoru	-1,55±0,50 (-2,6– -0,5)	0,23±0,80 (-1,4–1,9)	0,000<0,05
L2-L4 BMD Değeri	0,75±0,50 (0,62–0,81)	0,97±0,79 (0,84–1,15)	0,000<0,05
L2-L4 T Skoru	-3,00±0,45 (-4,1– -2,5)	-1,0±0,72 (-2,1–0,8)	0,000<0,05
L2-L4 Z Skoru	-1,76±0,57 (-3,0– -0,7)	0,2±0,81 (-1,5–1,90)	0,000<0,05
Femur Neck BMD Değeri	0,64±0,23 (0,63–0,89)	0,77±0,97 (0,62–0,99)	0,001<0,05
Femur Neck T skoru	-1,59±0,85 (-3,4–0,4)	-0,77±0,89 (-2,1–1,3)	0,000<0,05
Femur Neck Z Skoru	-0,46±0,86 (-2,2–1,7)	0,3±0,93 (-1,0–2,4)	0,000<0,05
Femur Wards BMD Değeri	0,37±0,57 (-3,1–0,66)	0,62±0,11 (0,42–0,92)	0,008<0,05
Femur Wards T Skoru	-2,36±0,9 (-4,3– -0,7)	-1,08±0,99 (-2,4–1,6)	0,000<0,05
Femur Wards Z Skoru			
Femur Total BMD Değeri	0,75±0,87 (0,56–0,95)	0,84±0,11 (0,5–1,09)	0,000<0,05
Femur Total T Skoru	-1,47±0,86 (-3,1–1,6)	-0,76±0,83 (-2,0–1,3)	0,000<0,05
Femur Total Z Skoru	-0,72±0,72 (-2,2–1,0)	-0,03±0,84 (-1,4–2,1)	0,000<0,05

Tablo 23. QUALEFFO ölçeğinin grup 1 ve grup 2 de karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
QA	36,30±21,95 (0-70)	32,87±23,11 (0-85)	0,499>0,05
QFF	24,20±11,88 (2,94-52)	23,13±12,07 (0-55,89)	0,693>0,05
QSF	51,56±16,99 (14,28-85,35)	56,23±19,02 (3,13-92,86)	0,25>0,05
QGS	57,25±12,56 (33,33-83,33)	57,29±15,12 (25-91,67)	0,989>0,05
QMF	44,78±13,46 (19,44-66,67)	45,47±15,91 (13,89-77,78)	0,834>0,05
QT	37,5±10,01 (12,72-59,51)	37,67±11,16 (17,87-62,38)	0,94>0,05

QA: Qualeffo ağrı **QFF:** Qualeffo fiziksel fonksiyon **QSF:** Qualeffo sosyal fonksiyon **QGS:** Qualeffo genel sağlık **QMF:** Qualffo mental fonksiyon **QT:** Qualeffo toplam puan

Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 katılımcılarına QUALLEFO-41 yaşam ölçeği uygulandı. QUALLEFO ölçeğinin alt başlıkları; ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık ve mental fonksiyon olmak üzere ayrı ayrı hesaplandı ve her iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca QUALEFFO toplam puanda hesaplanarak

karşılaştırıldı. Her iki grup arasında QUALEFFO alt ölçekleri ve toplam değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

3.1. Grupların Korelasyonu

Grup 1'e bakıldığında L1-L4 Z skorları ile L2-L4 Z skorları yaş ile anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdi ($p=0,00$). Femur neck T soru ile femur neck Z skorları BMI ve gebelik sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,05$). Femur total Z skorları BMI ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,05$). Femur total Z skoru ile irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Femur Neck BMD değerleri ile P değerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($p<0,01$). QFF ve QGS ölçekleri ile BMI arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). QMF ile P değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). İrisin ile femur total Z skoru arasında negatif korelasyon gözlemlendi. İrisin ile L1-L4 T ve Z skorları, L2- L4 T ve Z skorları, L1-L4 ve L2-L4 BMD değerleri, femur neck T ve Z skorları, femur total T skorları, femur neck ve femur total BMD değerleri, QA, QFF, QSF, QGS, QMF, QT skorları arasında ve diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon gözlenmedi. D vitamini ile Ca düzeyleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlenirken ($p<0,01$), D vitamini ve PTH değerleri arasında ise negatif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). D vitamini ile düzeyleriyle bakılan diğer parametreler arasında belirgin korelasyon saptanmadı. PTH ile D vitamini ve P değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Diğer parametrelerde ise belirgin korelasyon saptanmadı. Osteoporoz grubunun (grup 1) korelasyonları Tablo 24 'te gösterilmiştir.

Tablo 24.Osteoporoz Grubunun (Grup 1) korelasyonları

		Yaş	BMI	Gebelik Sayısı	ALP	P	D Vitamini	İrisin
L1-L4 T Skoru	r	0,012	0,257	0,109	-0,053	0,051	0,137	0,069
	p	0,944	0,109	0,503	0,744	0,755	0,399	0,671
L2-L4 T Skoru	r	-0,011	0,246	0,086	-0,026	-0,009	0,120	0,113
	p	0,946	0,126	0,599	0,873	0,956	0,460	0,489
L1-L4 BMD	r	-0,011	0,284	0,105	-0,068	0,054	0,148	0,069
	p	0,946	0,075	0,518	0,678	0,740	0,364	0,674
L2-L4 BMD	r	0,009	0,254	0,080	-0,041	0,011	0,127	0,114
	p	0,956	0,114	0,624	0,801	0,949	0,433	0,484
L1-L4 Z Skoru	r	0,596	0,237	-0,076	-0,121	-0,012	0,250	-0,011
	p	0,000	0,141	0,641	0,458	0,941	0,119	0,947
L2-L4 Z Skoru	r	0,547	-0,164	-0,059	-0,116	-0,049	0,210	0,010
	p	0,000	0,257	0,719	0,477	0,762	0,194	0,949
Femur Neck T skoru	r	-0,227	0,336	0,390	0,269	0,130	-0,160	-0,018
	p	0,158	0,034	0,013	0,094	0,425	0,326	0,914
Femur Total T Skoru	r	-0,073	0,242	0,033	0,279	0,170	-0,203	-0,247
	p	0,653	0,132	0,842	0,084	0,295	0,209	0,125
Femur NeckBMD	r	-0,220	0,045	0,047	0,265	0,422	-0,173	-0,264
	p	0,172	0,784	0,775	0,098	0,007	0,287	0,100
Femur TotalBMD	r	-0,113	0,372	0,271	0,271	0,114	0,110	0,004
	p	0,486	0,018	0,090	0,091	0,483	0,499	0,983
Femur Neck Z Skoru	r	0,078	0,324	0,371	0,163	0,174	-0,123	-0,066
	p	0,632	0,041	0,019	0,314	0,283	0,450	0,684
Femur Total Z Skoru	r	0,218	0,366	0,202	0,145	0,122	-0,105	-0,323
	p	0,177	0,020	0,210	0,372	0,454	0,517	0,042
QA	r	0,019	0,143	0,142	-0,293	0,044	0,084	-0,078
	p	0,908	0,378	0,381	0,067	0,787	0,606	0,631
QFF	r	-0,178	0,342	0,117	0,035	-0,036	0,028	0,011
	p	0,272	0,031	0,474	0,829	0,826	0,862	0,947
QSF	r	-0,162	0,058	0,117	0,260	-0,030	-0,077	-0,151
	p	0,318	0,723	0,471	0,105	0,852	0,638	0,353
QGS	r	-0,096	0,313	0,288	0,091	0,073	-0,090	-0,26
	p	0,554	0,049	0,072	0,577	0,656	0,582	0,872
QMF	r	-0,117	0,065	0,179	0,281	0,329	-0,076	0,188
	p	0,554	0,689	0,269	0,079	0,038	0,642	0,246
QT	r	-0,087	0,299	0,295	0,165	0,139	-0,064	-0,149
	p	0,594	0,061	0,064	0,308	0,395	0,695	0,358
İrisin	r	-0,142	-0,067	0,180	-0,193	0,016	0,189	1
	p	0,384	0,682	0,260	0,233	0,924	0,242	
Ca	r	0,139	0,004	0,033	-0,221	0,021	0,582	0,213
	p	0,391	0,978	0,837	0,171	0,899	0,000	0,188
PTH	r	-0,151	0,251	0,114	-0,298	-0,33	-0,351	-0,086
	p	0,353	0,118	0,483	0,062	0,038	0,026	0,597

QA: Qualeffo ağrı **QFF:** Qualeffo fiziksel fonksiyon **QSF:** Qualeffo sosyal fonksiyon **QGS:** Qualeffo genel sağlık **QMF:** Qualeffo mental fonksiyon **QT:** Qualeffo toplam puan

Grup 2'ye bakıldığında L1-L4 Z skoru ile L2-L4 Z skorları ile yaş değerleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Femur total T skorları ile BMI arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Femur total Z skorları ile BMI değerleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Femur neck Z skorları ile D vitamini değerleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Femur total BMD değerleri ile BMI değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). PTH ile femur total T skoru, femur total BMD, femur neck BMD, değerleri arasında pozitif korelasyon ($p<0,05$), femur neck T ve Z skorları, femur total Z skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,01$). QA skorları ile BMI arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,01$). QFF skorları ile ALP değerleri pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). QMF skorları ile ALP değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). QMF ile irisin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($P<0,05$). QT ile ALP değerleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. İrisin düzeyleri ile D vitamini arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($p=0,00$). İrisin ile L1-L4 T ve Z skorları, L2- L4 T ve Z skorları, femur neck T ve Z skorları, femur total T ve Z skorları, L1-L4 BMD, L2-L4 BMD, femur neck BMD, femur total BMD, QA, QFF, QSF, QGS, QT skorları arasında korelasyon saptanmadı. Ca değerleri ile P değerleri arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$). Diğer parametreler arasında belirgin korelasyon gözlenmedi. Kontrol grubunun (Grup 2) korelasyonları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25.Kontrol grubunun (Grup 2) korelasyonları

		Yaş	BMI	Gebelik Sayısı	ALP	P	D Vitamin	PTH	İrisin
L1-L4 T Skoru	r	0,083	0,083	-0,046	-0,177	0,225	-0,260	-0,125	-0,171
	p	0,611	0,610	0,780	0,274	0,162	0,105	0,444	0,293
L2-L4 T Skoru	r	0,094	0,070	-0,010	-0,190	0,230	-0,197	-0,094	-0,165
	p	0,562	0,666	0,949	0,240	0,153	0,222	0,563	0,308
L1-L4 BMD	r	0,085	0,073	-0,016	-0,196	0,216	-0,225	-0,149	-0,166
	p	0,603	0,653	0,920	0,225	0,181	0,163	0,358	0,307
L2-L4 BMD	r	0,108	0,093	-0,029	-0,156	0,231	-0,218	0,080	-0,170
	p	0,508	0,567	0,860	0,337	0,152	0,176	0,622	0,294
L1-L4 Z Skoru	r	0,464	0,074	0,070	0,095	0,281	-0,298	0,019	-0,140
	p	0,003	0,650	0,670	0,561	0,079	0,061	0,905	0,389
L2-L4 Z Skoru	r	0,463	0,110	0,111	0,213	0,296	-0,299	-0,041	-0,142
	p	0,003	0,499	0,496	0,187	0,066	0,061	0,802	0,382
Femur Neck T skoru	r	-0,123	0,190	0,145	-0,069	0,034	-0,275	0,446	-0,263
	p	0,450	0,241	0,372	0,670	0,867	0,081	0,004	0,101
FemurTotalTskoru	r	-0,112	0,402	-0,047	-0,071	0,031	-0,024	0,366	-0,145
	p	0,492	0,010	0,771	0,661	0,851	0,881	0,020	0,372
FemurNeck BMD	r	-0,114	0,156	0,181	-0,074	0,011	-0,278	0,399	-0,232
	p	0,482	0,337	0,263	0,652	0,944	0,082	0,011	0,149
Femur Total BMD	r	-0,107	0,355	-0,044	-0,037	0,040	0,004	0,381	-0,123
	p	0,510	0,024	0,787	0,821	0,805	0,981	0,015	0,451
Femur Neck Z Skoru	r	0,124	0,229	0,204	-0,033	0,084	-0,342	0,495	-0,260
	p	0,446	0,155	0,202	0,839	0,606	0,031	0,001	0,105
Femur Tot Z Skoru	r	0,131	0,396	0,045	-0,038	0,076	-0,093	0,431	-0,123
QA	p	0,420	0,011	0,783	0,818	0,641	0,569	0,006	0,449
	r	0,104	0,425	0,128	0,175	-0,190	-0,241	0,175	-0,135
	p	0,521	0,006	0,431	0,279	0,240	0,133	0,279	0,405
QFF	r	0,211	0,280	0,243	0,378	-0,052	-0,296	0,243	-0,258
	p	0,192	0,081	0,130	0,016	0,748	0,064	0,131	0,109
QSF	r	-0,126	0,254	-0,026	0,180	0,139	0,130	0,603	-0,154
	p	0,437	0,114	0,875	0,266	0,393	0,424	0,701	0,343
QGS	r	-0,104	-0,037	0,069	0,311	0,028	0,087	0,082	-0,053
	p	0,523	0,821	0,674	0,051	0,865	0,595	0,616	0,744
QMF	r	-0,026	0,026	0,106	0,421	0,041	-0,197	0,195	-0,337
	p	0,873	0,872	0,514	0,007	0,804	0,222	0,228	0,033
QT	r	0,132	0,294	0,212	0,408	0,005	-0,244	0,307	-0,281
	p	0,418	0,066	0,184	0,009	0,974	0,130	0,054	0,079
İrisin	r	0,093	-0,228	-0,158	-0,193	-0,096	0,656	-0,124	1
	p	0,568	0,157	0,330	0,233	0,555	0,000	0,447	
Ca	r	0,038	-0,058	-0,129	-0,142	-0,542	0,027	-0,012	0,003
	p	0,816	0,723	0,427	0,381	0,000	0,869	0,944	0,983
PTH	r	0,164	0,195	0,076	0,107	0,151	-0,306	1	-0,124
	p	0,312	0,228	0,642	0,511	0,353	0,055		0,447

QA: Qualeffo ağrı QFF: Qualeffo fiziksel fonksiyon QSF: Qualeffo sosyal fonksiyon QGS: Qualeffo genel sağlık QMF: Qualeffo mental fonksiyon QT: Qualeffo toplam puan

4. TARTIŞMA

Osteoporoz azalmış kemik kitlesi ve kemiğin mikromimari yapısının bozulması sonrasında fragilite ve frakturde yatkınlıkta artışla karakterize metabolik ve sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1).

Osteoporoz tüm dünyada yaygın olarak saptanan bir sağlık problemidir. İleri yaştaki insanlar ve özelliklede postmenapozal kadınlar büyük risk taşımaktadır. Günümüzde yaşlı populasyonun giderek artması osteoporoz ve buna bağlı fraktürlerin görülme sıklığının artmasına yol açmaktadır. Osteoporoz sıklığının önümüzdeki yüzyılda da tüm dünyada ciddi bir artış göstereceği düşünülmektedir (164).

Osteoporozun nedenleri etyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflanmaktadır. Özellikle postmenapozal kadınlarda risk göreceli olarak artmıştır. Postmenapozal kadınlarda uzun dönem östrojen yetersizliği; progresif kemik kaybına, kemik turnoverinde artışa, aşırı kemik rezorpsiyonuna ve yetersiz kemik formasyonuna yol açarak osteoporoza sebep olur (165).

Gelişmiş ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Osteoporoz; omurga ve kalça fraktürlerinin insidansında artışa, sonuçta fraktürle ilişkili olarak morbidite artışına neden olur. Her yıl A.B.D’ de osteoporoza bağlı 1, 5 milyon kişide fraktür oluşmaktadır ve her yıl kalça fraktürü hastalarının % 12-20’sinde mortalite görülmektedir (166).

Günümüzde osteoporoz tanı ve takibinde kemik mineral yoğunluğunun ölçümünde en sık kullanılan yöntem Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) görüntüleme yöntemidir.

Kemik formasyon ve rezorpsiyon markırlarının ise tedaviye cevabın erken işareti olarak yararlı olabileceği bildirilmektedir (167).

Osteoporoz etyolojisinde metabolik ve hormonal birçok etken varken irisin hormonunun osteoporoz ve kemik metabolizması üzerine etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır.

İrisin, 2012 yılında Boström ve ark. (126) tarafından keşfedilen beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü uyaran termojenik bir proteindir. İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. Bu miyokinin,

kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteini olduğu keşfedilmiştir. FNDC5 proteinin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir (128).

İrisin sentezleyen başlıca dokular; iskelet kası, yağ dokusu, kalp dokusu, intrakraniyal arterler, böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ekrin ter bezi, mide, testisler ve dil olarak gösterilmiştir (128).

İrisin prekürsörü olan FNDC5'in aşırı salınımı; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin; enerji harcanmasını ve ısı çıkışını artırır. Ayrıca irisin egzersizle ilişkisi olduğunu, egzersize yanıt olarak vücuttan salındığı ifade edilmiştir (126, 128).

İrisinin kemik metabolizması üzerine etkisini incelemek amacıyla Colaianni ve ark. (154) genç erkek farelere haftalık 100 ug/kg dozda r-irisin enjekte etmişlerdir. Kortikal kemik kütlesi ve enduransında, özellikle de korteks doku mineral yoğunluğu, periost çevresinde artış gözlemlenmiştir. Bu anabolik etkinin esas olarak kemik oluşumunun uyarılması yoluyla ve paralel olarak osteoklast sayılarının azalması sonucunda meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Kemik iliği stromal hücre kültürlerinde r-irisinin osteogenezi direkt reseptör aracılı bir eylemle uyardığını belirtmişlerdir (154).

Başka bir çalışmada ise irisinin kas kemik fonksiyonel birimi üzerindeki rolü araştırılmıştır (155). R-irisinin transkripsiyon faktörü 4 ekspresyonundaki artış ile kemik yapıcı hücrelerin farklılaşmasını ve aktivitesini arttırarak osteoblastları uyardığını ifade etmişlerdir.

Her ne kadar irisinin osteoblast farklılaşması ve aktivitesi üzerindeki doğrudan etkisi farelerde ve sıçan hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak gösterilmiş olsa da, bu etkinin insanlarda olup olmadığının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Engin Üstün ve ark. (168) 88 postmenapozal kadın hastanın alındığı çalışmada hastalar DEXA sonuçlarına göre T skoru ≤ -2.5 olan kadınlar osteoporotik olarak tanımlanmış (n=44) ve T skoru > -1 olan kontrol grubu (n=44) olarak tanımlanmıştır. ApoM, irisin ve chemerin seviyeleri, piyasada bulunan bir Enzymeimmunoassay (ELISA) kiti ile tespit edilmiştir. Her iki grup arasında yaş, VKİ, parite, kolesteroldüzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Osteoporozlu

kadınlarda serum irisin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. ($P = 0.007$). Bu çalışma da dolaşımdaki düşük seviyelerdeki irisinin osteoporoz ile ilişkili olabileceği ve osteoporoz patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir. Anastasilakis ve ark. (159) yaptığı bir çalışmada irisinin, postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve osteoporotik kırıklarla ilişkisini incelemişlerdir. Ayrıca irisin seviyelerinin 3 ay süreyle teriparatid veya denosumab tedavisinden etkilenip etkilenmediğini araştırmışlardır. A grubu postmenopozal kadınlarda spinal veya femur boynukemik mineral yoğunluğu -2.0 ın altında olanlar ile aynı yaşlardaki hastalar kontrol grubu olarak alınmıştır. ($n=50$, kontrol $=25$). Hasta grubun denosumab enjeksiyonundan önce ve 3 ay sonraki serum örnekleri alınmıştır. B grubu (TPTD grubu, $n = 25$; TPTD kontrol grubu, $n = 25$) daha ciddi hastalığa sahip kadınlar (LS veya FN BMD T skoru ≤ -2.8) ve yaşa uygun kontrollerin, ilk gruptaki zaman çizelgesi uygulanıp serum örnekleri alınmıştır. Önceki osteoporotik kırıklar ve PTH irisin ile bağımsız olarak negatif olarak ilişkili bulunmuştur. Ancak irisin ile BMD arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca denosumab ve teriparatid tedavilerinden 3 aysonraki serum irisin düzeylerinde değişiklik bulunamamıştır.

Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada plazma irisin ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) arasındaki ilişkinin bir örneklem yöntemiyle benimsenmesi amaçlamışlardır (169). Geniş ve elenmiş bir Çin yaşlı popülasyonuna ($N = 6308$) dayanarak, son derece yüksek ve düşük kalça BMD'si olan iki alt grup, sırasıyla ($N = 80$, yüksek ve düşük BMD $= 44: 36$) ve doğrulama için ($N = 60$, yüksek ve düşük BMD $= 30: 30$) seçilmiştir. Plazma irisin, P1NP ve p-CTx, ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Kadınlarla yaş eşleştirilmiş erkekler arasındaki plazma irisin düzeyi için anlamlı fark saptanmıştır. ($N = 80$, erkek ve kadın $= 42: 38$, $P=0.002$). Her iki keşifte ($P = 0.012$) ve validasyon örneklerinde ($P = 0.022$) gözlenen düşük BMD'li deneklere göre yüksek BMD'si olan hastalarda plazma irisin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, ancak, bu gözlem sadece erkekler ile sınırlı olarak raporlanmıştır. Çinli yaşlı erkeklerde plazma irisin düzeyleri kalça BMD'si ile ilişkili olarak raporlanmıştır. Colaianni ve ark. (170) kaffas futbolcular üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kasların kemik iskeleti olumlu yönde etkilediği ve futbol dahil olmak üzere farklı sporlarda toplam vücut

kemikmineral yoğunluğunun (TB-BMD) yüksek olduğu bilindiği için, futbolcularda serum irisin seviyeleri ile total ve kemik alt bölge BMD arasındaki korelasyonu araştırmışlardır. Bu çalışmaya Bari takımının Kafkas futbolcuları alınmıştır. ELISA kiti ile serum irisin seviyeleri ve tüm vücutta ve farklı kemik alt bölgelerinde kemik mineral yoğunlukları (baş, kollar, bacaklar, kaburga, dorsal vertebra, lomber vertebra, pelvis) DEXA yöntemiyle ölçülmüştür. İrisin ve tüm vücut BMD değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Ayrıca, irisin ile sağ kol, lomber vertebra ve kafa gibi farklı kemik bölgelerindeki BMD arasında doğrudan ilişki saptanmıştır. Ayrıca, irisinin dolaşımdaki seviyelerinin ve toplam Z-skorunun analizinde de pozitif bir eğilim gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, ilk defa futbolcularda irisin ile total veya kemik alt bölge BMD arasındaki korelasyonu “spor-hormon” tanımlı miyokinin ek sistemik etkisi olarak göstermişlerdir. Öte yandan, Palermo ve ark. (158) yaptığı bir çalışmada osteoporozlu postmenopozal kadınlarda irisin ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi ve irisin düzeylerinin fragilite vertebral kırıklarına olan etkisini araştırmışlardır. X-ray ile teyit edilen en az bir vertebral osteoporotik kırığı bulunan 36 aşırı kilolu birey ile, 36 aşırı kilolu osteoporozu bulunmayan birey çalışmaya alınmıştır. Serum irisin seviyeleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. DEXA kullanarak lomber omurga, kalça BMD ve tüm vücut kompozisyonunu değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmeler sonucunda; irisin ve BMD arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Serum irisin seviyeleri, daha önceki osteoporotik kırıkları olan deneklerde kontrollere göre daha düşük olarak saptanmıştır. Veriler, irisin seviyeleri ile vertebral fragilite kırıkları arasında ters bir korelasyon olduğunu doğrulamakla birlikte, BMD ile irisin seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. İrisinin BMD'den bağımsız olarak kemik sağlığı üzerinde koruyucu bir rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise; Grup 1’de serum irisin düzeylerinin ortalaması 19, 89 iken, Grup 2’de serum irisin düzeylerinin ortalaması 19,75 olarak saptandı. Çalışmamızda osteoporoz ve kontrol grubu arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1’de serum irisinin düzeyleri ile sadece femur total Z skoru arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Grup 2’de ise irisin seviyeleri ve BMD değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda kemik mineral yoğunlukları ve irisin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Bunun nedeni çalışma grubun sadece kadın cinsiyetle sınırlı olması, sadece postmenapozal osteoporoz olan hasta grubundan oluşması, katılımcıların belirli bir yaş aralığında tutulması, vertabral fraktür öyküsü olan hastaların çalışmaya alınmaması ile ilişkilendirilebilir.

İrisin ve BMI ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Obezite cerrahisi geçiren hastalardan altı ay sonra iskelet kası ve kan örnekleri alınmış, iskelet kası örneklerinde FNDC5 mRNA ve ayrıca dolaşımdaki irisin seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (134). Stengel ve ark. (171) yaptığı bir çalışmada dolaşımdaki irisin seviyeleri toplam 40 hastada saptanmıştır. Hastaların vücut kitle indeksleri; anoreksik, normal ve obez olarak sınıflandırılmıştır. İrisin ve farklı vücut indeksleri, vücut kompozisyonu parametreleri ve çeşitli homeostatik süreçlerde yer alan hormonlar arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Obez hastalarda; normal kilolu ve anoreksik hastalara göre daha yüksek serum irisin seviyeleri gözlenmiştir. İrisin ile vücut ağırlığı arasında ve BMI arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlenmiştir. Diğer yandan obez ve obez olmayan kadınlarda 16 haftalık direnç egzersizleri ile vücut kompozisyonlarındaki değişimlerin irisin ile olan ilgisini incelemek amacıyla çalışma yapılmıştır (172). Vücut kitle indeksi, vücut yağlı, yağsız kitle ve kas gücü ile dolaşımdaki serum irisin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Cavelier ve ark. (173) da D vitamini ile irisin düzeylerinin ilişkisini inceledikleri çalışmada irisin ile BMI arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise grup 1 katılımcılarının kg ortalaması $72,72 \pm 13,39$ iken, grup 2 katılımcılarının kg ortalaması $76,96 \pm 13,47$ dir. Ayrıca grup 1'in BMI ortalaması $29,26 \pm 5,40$ iken, grup 2'nin BMI ortalaması $30,62 \pm 4,95$ idi. Her iki grubun kg ve BMI değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda her iki grupta da total vücut kitlesi ve BMI değerleri ile irisin değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda her iki gruptaki katılımcıların BMI ortalamalarının birbirine yakın olmaları nedeniyle, irisin düzeyleri ile BMI ortalamaları arasında görmeyi beklediğimiz ilişkiyi görememiş olabiliriz.

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu arttıran, indirekt etki ile kemik formasyonunu uyaran hormon olarak sayılabilen bir moleküldür. D vitaminin osteoblast formasyonunu direk modüle ettiği de gösterilmiştir (59). İrisin ise kas, kemik metabolizmasında rol oynadığı düşünülen ve enerji tüketimini arttıran

yenikeşfedilen bir hormondur. D vitamininin de bazı çalışmalarda da benzer bir rol oynadığı görülmüştür. D vitamini takviyesinin yaşlı erişkinlerde kas gücü, yürüme ve denge üzerine etkisini sistematik olarak gözden geçirmek üzere sistematik inceleme ve metaanaliz çalışması yapılmıştır (174). 60 yaş üstü yetişkinler de bir egzersiz müdahalesi olmaksızın D vitamini takviyesinin kas gücü, yürüme ve denge üzerine etkisini incelemiştir. Günlük 800 ila 1,000 IU'luk dozlarda ek D vitamini kullanımının, dayanıklılık ve denge üzerinde sürekli olarak faydalı etkiler gösterdiği ifade edilmiştir. D vitamini takviyesinin kas gücü üzerine etkisini göstermek için, 5702 katılımcı, 52 randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik veri tabanı araştırması yapılmıştır (175). Bu sistematik derlemede yer alan çalışmalara dayanarak, D vitamini takviyesinin başlangıçtaki kan seviyesi 25(OH)D3 25 nmol / L olan erişkinlerde kas gücü üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Tek doz 100.000 IU D vitamininin 29 genç erişkinde irisin düzeylerini değiştirip değiştirmeyeceğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, D vitamini yükleme dozundan sonra irisin seviyeleri 0. gün, 3. gün, 7. günde 15. ve 28. günlerde ELISA yöntemi ile belirlenmiştir (175). 0, 3, 7, 15 veya 28 günlerde irisin değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. İlginç olarak; bir denekte, tüm çalışma boyunca popülasyon ortalamasının üç kat daha yüksek irisin düzeylerinin gözlemlendiği belirtilmiştir. D vitamininin, kas kuvveti üzerindeki etkileri irisin yoluna bağlı olmayabileceğini ifade etmişlerdir. Doğumdaki anneler ve yenidoğanlardaki vitamin D, onun bağlanma proteini (VDBP), adipokinler, adiponektin ve irisin arasındaki ilişkiyi incelemek ve yenidoğan antropometrik sonuçlar üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla tam süreli ve komplikasyonsuz doğum yapan sağlıklı anneler üzerinde kesitsel çalışma yapılmıştır (176). 70 anne ve 70 yenidoğan çalışmaya alınmıştır. Maternal ve kord kanında ki biyokimyasal belirteçler; VDBP, adiponektin, irisin, kalsiyum, albümin, paratiroid hormon, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D3 düzeyleri ölçülmüştür. Maternal VDBP düzeylerinin, maternal adiponektin ve irisin konsantrasyonları ile güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Yenidoğanlarda VDBP ve adiponektin arasında pozitif korelasyon saptanırken, irisin ile korelasyon saptanmamıştır. Hem maternal hem de neonatal D vitamini ile, adiponektin ve irisin arasında ilişkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise birinci grupta D vitamini ortalaması $18,59 \pm 16,38$ iken, ikinci grupta D vitamini ortalaması

16,77±16,08 olarak bulundu. Birinci grupta D vitamini değerleri ile irisin değerleri arasında korelasyon saptanmazken, ikinci grupta D vitamini ile irisin değerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu D vitaminin de irisin gibi kas kemik bağlantısında, kas ve kemik gücünün artmasında irisin ile benzer bir rol oynayabileceği görüşüne katkıda bulunulabilir.

Çeşitli hastalıkların izlenmesinde fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini ölçmeye yönelik indeksler son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi ölçütleri hasta takibinde psikososyal problemlerin gözlenmesi ve taranması, önemli sağlık problemlerine yönelik popülasyon çalışmaları, sağlık hizmetlerinden doğan yarar ve zararların belirlenmesi, medikal takipler, klinik araştırmalar, sağlık harcamalarının yönlendirilmesi gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi ölçütlerinin kullanılması ile, kas iskelet sistemi ile ilişkili hastalıklarda morbidite ve mortalitenin önceden belirlenmesi, hastalığın progresyonunun izlenmesi, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi gibi pek çok konuda yararlı bulgular sağlanmaktadır (177). Osteoporotik hastalarda yaşam kalitesi ölçümleri önemli bir yere sahiptir. Oleksik ve ark. (178) yaptıkları çalışmada, 7 ülkede 751 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde Qualeffo-41 ile yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya aldıkları kadınların 449'unun vertebra kırığı olan 302'sinin ise vertebra kırığı olmayan hastalardan oluşmuştur. Bu iki grup arasında ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık ve toplam skorlar arasında belirgin farklar saptamışlardır. Mental fonksiyon parametresinde iki grup arasında fark saptamamışlardır. Yaşın ve vertebral kırıkların artması ile ilişkili olarak yaşam kalitesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Romagnoli ve ark. (179) yapmış oldukları çalışmada 361 asemptomatik osteoporozlu hasta alınmış ve QUALEFFO ile yaşam kalitesi incelenmiştir. Çekilen direk radyografilerinde vertebral fraktörü tespit edilen hastalarda, fraktörü olmayan hastalara göre fiziksel fonksiyon komponentinde daha fazla bozulma olduğunu belirtmişlerdir. Azalmış BMD'si olan kadınların yaşam kalitesi ile ilgili çoğu çalışma, vertebral ve omurga dışı kırıklara sahip hastalara odaklanmaktadır. Bu amaçla normal BMD'si olan ve kırık gözetilmeksizin azalmış BMD'si olan hastalarda QUALEFFO ölçeğinin Polonya versiyonun değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır (180). Çalışma grubunda 85 hasta osteoporotik, 122 hasta osteopenik ve 97 hasta normal olarak sınıflandırılmıştır.

QUALEFFO ölçeğinin total ve alt skorlarının, osteoporotik ve osteopenik hastalarda, normal BMD'si olan hastalara göre anlamlı fark saptanmıştır. Osteoporoz insidansını azaltmayı ve kırıkların önlenmesini amaçlayan sağlık eğitiminin gelişmesine yardımcı olmak için kırık oluşmadan önce BMD'si düşük olan kadınların QUALEFFO ölçeği ile değerlendirilmesinin uygun olacağını ifade etmişlerdir. Başka bir çalışma ise osteoporozu olan ve fraktürü bulunmayan postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve yorgunluk düzeyini incelemek amacıyla yapılmıştır (181). Bu parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmek ve osteopeni veya normal BMD'si olanlar arasında sonuçları kıyaslamak amacıyla yapılmıştır. 113 kırığı olmayan postmenopozal osteoporoz olgusu, 172 osteopenisi olan, 102 normal BMD'si olan olgu çalışmaya alınmıştır. QUALEFFO-41 toplam puanları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise grup 1 ve grup 2 katılımcılarına QUALEFFO ölçeği uygulandı. Toplam puan ve alt kategorilerin puanları (ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık, mental sağlık) ayrı ayrı değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Grup 1'in QT skor ortalaması $37,5 \pm 10,01$ iken, Grup 2'nin QT skor ortalaması $37,67 \pm 11,16$ idi. Grup 1'in QA skor ortalaması $36,30 \pm 21,95$, QFF skor ortalaması $24,20 \pm 11,88$, QSF skor ortalaması $51,56 \pm 16,99$, QGS ortalaması $57,25 \pm 12,56$, QMFskor ortalaması $44,78 \pm 13,46$ idi. Grup 2'nin QA skor ortalaması $32,87 \pm 23,11$, QFF skor ortalaması $23,13 \pm 12,07$, QSF skor ortalaması $56,23 \pm 19,02$, QGS ortalaması $57,29 \pm 15,12$, QMFskor ortalaması $45,47 \pm 15,91$ idi. 2 grubun total ve alt grup skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'i oluşturan osteoporoz hastalarımız vertebral kırık öyküsü bulunmayan hastalardı. Hastalarımızda kırık öyküsü bulunmaması nedeniyle QUALEFFO skorları arasında fark saptanmamış olabilir. Yaş grubunun 40-65 yaş ile sınırlandırılmış olması ve beden kitle indekslerinin yakın olması nedeniyle QUALEFFO skorları arasında fark bulunmadığı düşünülebilir.

Her ne kadar çalışmamızda grup 1 ve grup 2 katılımcıları arasında irisin düzeyler arasında fark saptanmamış olsada, katılımcıların sadece kadın cinsiyet olması, 40- 65 yaş grubu ile sınırlandırılması, postmenopozal osteoporoz grubundan oluşması bu durumun sebepleri olarak sayılabilir. Kemik metabolizması ve irisin arasındaki ilişkinin araştırılması ve irisin düzeyinin artmasının sağlanarak osteoporoz

tedavisine yeni bir seçenek eklenmesi açısından irisin düzeyi ve osteoporoz ilişkisi ile ilgili insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.



5. KAYNAKLAR

1. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Janet D. Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med 2002; 137: 529-541
2. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. Kutsal YG (editör). Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 1-5.
3. Kanis JA (editör). Pathogenesis of osteoporosis and fracture; 22-55, Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communications Ltd., Oxford, 1994.
4. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. Kutsal YG (editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2002: 1-10.
5. Kanis JA, Güler C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int2000; 11: 192-202.
6. Delmas PD. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11: 189-191.
7. Selahattin Koloğlu. Osteoporoz. Ajans-Türk Basın ve Basım AŞ, 1998.
8. Greenspan SL. A 73 year old woman with osteoporosis. JAMA 1999; 16: 1531-1540.
9. Tietz NW. Text book of clinical chemistry, Second Edition, 1994 Garneo P , Rendu ES, Chapuy MC. Increase bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res 1996; 3: 337-349.
10. Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Bone mass and ageing. Baillieres Clin Rheumatol 1993; 3: 445-455.
11. Christiansen C, Lindsey R. Estrogens, bone mass and preservation. Osteoporos Int 1991; 1: 7-13.
12. Rosen HN, Marc KD. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. <https://www.uptodate.com>. Erişim tarihi 17.08.2018.

13. Bonjour JP, Ammann P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: A Review Related to the 1998 WHO Guidelines. *Osteoporos Int* 1999; 9: 379-393.
14. Yamamoto T, Bullough PG. The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint: A preliminary report. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2423-2427.
15. Kutsal YG, Çetin A, Ersöz Fİ, Sonel B, Yavuzer G, Akarırmak Ü, et al. I. Ulusal osteoporoz kongresi konsensus raporu. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8: 190-195.
16. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu* 1999; 9-15.
17. Morgan LS, Saag GK, Julian AB, Blair H. Osteopenic Bone Disease. Koopman WJ (editor). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2449-2513.
18. Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 331-337.
19. Schurman D, Maloney W, Smith R. Localized osteoporosis. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001: 385-400.
20. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Type I/Type II Model for involutional osteoporosis. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001;2: 49-58.
21. Hunter JD, Sambrook NP. Epidemiology of bone loss. *Arthritis Res* 2000; 2: 441-445.
22. Eskiuyurt N. Osteoporoz ve Rehabilitasyonu. Diniz F, Ketenci A (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000:237-259.
23. Suzuki T. Risk factors for osteoporosis in Asia. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 133-141.
24. Eryavuz M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Gökçe YK (editör). *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:6-21.

25. Rattanakul C, Lenbury Y, Krishnamara N, Wollkind DJ. Modeling of bone formation and resorption mediated by parathyroid hormone: response to estrogen, PTH therapy. *Bio Systems* 2003; 70: 55-72.
26. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (editorial). *JAMA* 2001; 285: 785-795.
27. Goevaers S, Lesusink G. The Prevalance of Low Bone Mineral Density in Dutch Perimenopausal Women. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 404-409.
28. Kaplan S. Postmenopozal Dönem Kadınların Kemik Mineral Yoğunluklarını Etkileyen Bazı Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Programı, 2003.
29. Göksoy T. Osteoporoz tanımı ve giriş. Göksoy T (editör). *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. Özlem Grafik Matbaacılık, 2000.
30. Beck BR, Shoemaker MR. Osteoporosis understanding key risk factors and therapeutic options. *The Physician and Sports Medicine* 2000; 28: 2-4.
31. Haentjens P, Vanderschueren D, Broos P, Opdecam P, Geusens P, Bonen S. Clinical risk factors for osteoporotic fracture in elderly women implications for fracture prevention. *Eur J Trauma* 2001; 4: 163-170.
32. Eryavuz M, Akyüz G, Kutsal YG, Ardiç F, Ardiçoğlu Ö, Cantürk F. Osteoporozu olan Türk kadınlarında karakteristik özellikler: çok merkezli çalışma. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8: 21-26.
33. Ersöz Fİ, Kutsal YK, Öncel S, Eryavuz M, Peker Ö, Ök Ş. A multicenter, case control study of risk factors for low tibial speed of sound among residents of urban areas in Turkey. *Rheumatol Int* 2002; 22: 20-26.
34. Akgün K. Erkeklerde Osteoporoz. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu İstanbul: 26 Şubat 1999: 63-72.
35. Tannirandorn P, Epstein S. Drug induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-659.

36. Reginster JY, Froidmont C, Lecart MP, Sarlet N, Defraigne JO. Alfacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 328-331.
37. Watts NB. Diagnosis and evaluation of patients with osteoporosis. *Southern Medical Journal* 2004; 97 (6): 540–541.
38. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among and women. *Bone* 2002; 31 (4): 508–514.
39. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Karlsson MK, Ornstein E, Sandstedt B, Sernbo I. Peripubertal moderate exercise increases bone mass in boys but not in girls: a population based intervention study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 230-238.
40. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001; 6: 128-132.
41. Compston J. The pathogenesis of osteoporosis. Arden NK, Spector DT (editors). *Osteoporosis Illustrated*. London: Current medical Litterature Ltd, 1999: 17-35.
42. Biberoglu S. Osteoporoz patogenezi Gökçe YK (editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2002: 1–10.
43. Jane E. Aubin, The stem cell of the osteoblast, Bilezikian JP (Ed) In: *Principles of Bone Biology* 2008; 85-107.
44. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res* 2010; 339 (1): 189-195.
45. 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.
46. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development* 2004; 131 (8): 1663-1677.

47. Li X, Zhang Y, Kang H. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280 (20): 19883-19887.
48. Bono CM, Einhorn TA. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J* 2003; 12: 90-96.
49. Stavros C Manolagas. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). last updated: 05.Mar. 2018
50. 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.
51. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: New facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (5): 935-941.
52. Altay ZE, Kemiğin Yapısal Özellikleri, Fizyolojik Fonksiyonları ve Osteoporozdaki Değişimi, Göksoy T (Ed); Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul, 2000: 3-31.
53. Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The Bone Organ System. Form and Function. In: Osteoporosis: Fourth Edition, 2013: 3-20.
54. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 180–193.
55. Eskiuyurt N. Osteoporozda risk faktörleri. *Prospect* 1998; 2: 110–112.
56. Tanakol R. Paratiroid hormon. Sencer E (editör). Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları. Ankara: Yeni Güven, 1999:26-30.
57. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 60-64.
58. Gennari C. Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. *Osteoporosis Int* 1999; 2: 81-90.
59. Nieves JW, Comsan F, Lindsay R. Skeletal physiology and osteoporosis. Gonzalez GE, Myers SJ, Edelstein EJ, Lieberman JS, Downey JA (editors). *Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. USA: Butterworth- Heinemann 2001: 101-125.

60. Marcus R. Postmenapusal osteoporosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 309-327.
61. Kiel PD. Adult bone maintenance. Korenman SG (editor). *Atlas of Clinical Endocrinology*. Hongkong: Paramount Printing Group Limited, 1999:29-38.
62. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001; 29: 498-505.
63. Sindel D. Sekonder osteoporoz. Gökçe YK (editör). *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:66-81.
64. Kanis JA, Johnell O. Ten Year Risk of Osteoporotik Fracture and the Effect of Risk Factors on Screening Strategies. *Bone* 2002; 30: 251-258.
65. O'neill TW, Silman AJ. Definiton and diagnosis of vertebral fracture. *The J Rheumatol* 1997;247: 1208-1211.
66. SinakiM. Critical appraisal of physical rehabilitation measure safter osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003;14: 773-779.
67. 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.
68. Schlaich C, Minne HW, Brucker T. Reduced pulmonay functions in patients with spinal osteoporotik fractures. *Osteoporos Int* 1998;8: 261-267.
69. Harry K, Gennant MD. Vertbral fractures in osteoporosis: A new method for clinical assesment. *Bone Miner Res* 1999;14: 138.
70. Kannus P, Parkari J, Niemi S. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *New Engl J Med* 2000; 343: 1506-1513.
71. Melton J, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Editörs): *Osteoporosis*, San Diego: Academic Press, 2001:557- 567.
72. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25 (10): 2359-2381.

73. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994; 4 (6): 368-381.
74. Lindsay R, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Flowers K. Risk of New Vertebral Fracture. *J Am Med Assoc* 2001;285 (3): 7-10.
75. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practices & Research Clinical Rheumatology* 2001;15: 385-400.
76. Ataman Ş. Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. Gökçe YK (editor). *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi 2001: 57-65.
77. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11: 467-480.
78. Bjarnason NH. Postmenopausal osteoporosis: biochemical markers for monitoring of bone metabolism. *Int Congr Ser* 2002;1229: 69-77.
79. Price PA. Vitamin K-dependent formation of bone Gla protein and its function. *Vitam Horm* 1985;42: 65-107.
80. Nelson HD, Helfand M. Screening for postmenopausal osteoporosis. Agency for Healthcare Research and Quality, 2002.
81. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *The American Journal of Medicine* 1997;103: 427-436.
82. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1999;30: 573-593.
83. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR. Procollagen Type I Carboxy-Terminal Extension Peptide in Serum as a Marker of collagen Biosynthesis in Bone. *J Bone Min Res* 1987;2: 437-439.
84. 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.

85. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, Christiansen C. Serum crosslaps one step elisa first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. Clin Chem 1998;44: 2281-2289.
86. Bayraktar F. Osteoporozda tanı yöntemleri. Yılmaz C (editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: 67-92.
87. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J 2003;12: 104-112.
88. Augat P, Fuerst T, Genant HK. Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. Osteoporos Int 1998;8: 299-310.
89. Sindel D. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DXA yöntemi. Galenos Dergisi 1998;11: 8-11.
90. Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012; 5: 6-10.
91. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL (Ed): Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, Saunders, 2000: 894-912.
92. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Editors): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:433-458
93. Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorbtometry. Available from: <http://www.uptodate.com>. Last updated: October 31, 2013.
94. Fiter J, Nolla JM, Vaquero CG, Aguila DM, Valverde J, Escofet DR. A comparative study of computed digital absorptiometry and conventional dual-energy x-ray absorptiometry in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001;12: 565-569.
95. Sindel D, Gula G. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. Turk J Osteoporos 2015;21: 23-29.
96. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:403-409.

97. Morii H, Genant HK. Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the consensus development conference at the second international conference on osteoporosis, Osaka 1997. *J Bone Miner Metab* 1998;16: 206-214.
98. Blake G, Fogelman I. The radiologic diagnosis of osteoporosis. Arden NK, Spector DT (editors). *Osteoporosis Illustrated*. London: Current medical Literature Ltd, 1999: 53-70.
99. Munding A, Wiesmeier B, Dinkel E, Helwig A, Beck A, Schulte-Moenting J. Quantitative image analysis of vertebral body architecture-improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography. *Osteoporos Int* 1993; 3:138 –147.
100. Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, et al. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: Relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 1996; 6: 376 –385.
101. Kanchiku T, Taguchi T, Kawai S. Magnetic resonance imaging diagnosis and new classification of the osteoporotic vertebral fracture. *J Orthop Sci* 2003;8: 463-466.
102. Hatemi HH, Tüzün F. *Osteoporoz Sempozyumu*. İstanbul, 2005.
103. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19: 83-99.
104. Kutsal YG. Osteoporozda kemik kalitesi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004: 463-466.
105. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126: 13-20.
106. National Osteoporosis Foundation. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.
107. Harold N Rosen M. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis .[http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Feb 2017

108. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91: 225-43.
109. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. *World J Orthop* 2012;3: 223-34.
110. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361: 756-65.
111. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7: 435-48.
112. Hamdy RC, Daley DN. Oral calcitonin. *Int J Womens Health* 2012;4: 471-479.
113. Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, Vally T, Trout R, Miller C, et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res* 2012;27: 1821-1829.
114. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric* 2012;15: 513-523.
115. Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C. Treatment of osteoporosis: Role of bone-forming agents. *Osteoporos Int* 1999;2: 91-96.
116. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1): 181-94
117. Mosekilde L, Reeve J. Treatment with PTH peptides. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001:725-746
118. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009;284: 575-584.

- 119.** Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182: 1864-1873.
- 120.** Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010;21: 1657-1680.
- 121.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24: 23-57.
- 122.** Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 2005;16: 799-805
- 123.** Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (Eds): Philadelphia: Lippincott, Physical Medicine and Rehabilitation, 1998;1453-1474
- 124.** Aliye T, Bölükbaşı N. Osteoporoz ve egzersiz. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 2004;4: 7-9.
- 125.** Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36: 1985-96.
- 126.** Boström P, Wu J, Jedrychowski MP. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481: 463-468.
- 127.** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 2014;61: 130-136.
- 128.** Aydin S. Three new players in energyregulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014;56: 94-110.

- 129.** İnci A, Aypak SÜ. İrisin ve Metabolik Etkileri. TürkiyeKlinikleri J Endocrin, 2016; 11: 15-21.
- 130.** Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. MousePEP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. Dev Dyn, 2002; 224: 154-67.
- 131.** Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H.Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. Gene2002; 297 (Suppl 1): 79-83.
- 132.** Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor?Adipocyte 2013; 1 24: 289-293.
- 133.** Bayless DS, Company JM, Jenkins NT. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. Metabolism 2013; 62: 1052- 1056.
- 134.** Huh JY, Panagiotou G, Mougios V. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism 2012; 61: 1725-1738.
- 135.** Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? J Physiol 2013; 591: 5393-5400.
- 136.** Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectintype III domain containing 5. Peer J 2014; 2: 605.
- 137.** Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al.FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. Biochim Biophys Acta 2015; 1852: 1867-1875.
- 138.** Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-GaleanoH, Romagnoli M, Perez-Quilis C. Inconsistency in circulating irisin levels: what is really happening? Horm Metab Res 2014; 46: 591-596.
- 139.** Elbelt U, Hofmann T, Stengel A. Irisin: what promise does it hold? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16: 541-547.

140. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a musclederived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides* 2014; 54: 89-100.
141. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene. *Nature* 2012; 488: 9-10.
142. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC1- α dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mec* 2012; 5: 293-295.
143. Lecker SH, Zavin A, Cao P. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 812-818.
144. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013; 8: 73680.
145. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68-73.
146. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13-18.
147. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Romagnoli M, Perez-Quilis C. Inconsistency in circulating irisin levels: what is really happening? *Horm Metab Res* 2014; 46: 591-596.
148. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes trough mitogen-activared protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63 (Suppl. 2): 514-25.
149. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: 64025.
150. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557- 562.

151. Choi YK, Kim MK, Bae KH. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
152. Liu JJ, Wong MD, Toy WC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 365-369.
153. Aydin S, Aydin S, KobatMA, KalayciM, ErenMN, Yilmaz M. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides* 2014; 56: 141-5.
154. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignatoro P, Buccoliero C. Thymokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112 (39): 12157-12162.
155. Colaianni G, Grano M. Role of Irisin on the bone-muscle functional unit. *BonekeyRep.* 2015; 4: 765.
156. Qiao X, Nie Y, Ma Y, Chen Y, Cheng R, Yin W et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *SciRep* 2016; 6:187.
157. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One* 2014; 9(6):148-152.
158. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82 : 615–619.
159. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int* 2014; 25 : 1633–1642.
160. Klangjareonchai T, Nimitphong H, Saetung S, Bhirommuang N, Samittarucks R, et al. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:2615-26145.

- 161.** Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF, Austin PA, et al. Development and validation of the miniosteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. Osteoporosis Quality of Life Study Group. *Osteopor Int* 1999; 10: 207-213.
- 162.** Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis QUALEFFO. Working party for quality of life of the european foundation for osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 150-60.
- 163.** Koçyigit H, Gülseren S, Erol A, Hizli N, Memis A. The reliability and validity of Turkish version of quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis QUALEFFO. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 18-23.
- 164.** Fujita T. Global assessment of risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 131-132.
- 165.** Stepan JJ, Vokrouhlicka. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* 1999; 288: 121-135.
- 166.** Karen M, Gunness M, Muchmore D, Lu Y, Wong M, Raisz G. A comparison of the effect of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2197-2202.
- 167.** Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatananavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in a clinical laboratory *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1083-1088.
- 168.** Engin Üstün Y, Çağlayan EK, Göçmen AY, Polat MF. Postmenopausal Osteoporosis Is Associated with Serum Chemerin and Irisin but Not with Apolipoprotein M Levels. *J Menopausal Med* 2016; 22 : 76-79.
- 169.** Wu LF, Zhu DC, Tang CH, Ge B, Shi J, Wang BH, et al. Association of Plasma Irisin with Bone Mineral Density in a Large Chinese Population Using an Extreme Sampling Design. *Calcif Tissue Int.* 2018; 103 : 246-251.

170. Colaiaanni G, Notarnicola A, Sanesi L, Brunetti G, Lippo L, Celi M, Moretti L, Pesce V, Vicenti G, Moretti B, Colucci S, Grano M. Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31: 21-28.
171. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125-30.
172. Tibana RA, da Cunha Nascimento D, Frade de Souza NM, de Souza VC, de Sousa Neto IV, et al. Irisin Levels Are not Associated to Resistance Training-Induced Alterations in Body Mass Composition in Older Untrained Women with and without Obesity. *J Nutr Health Aging* 2017; 21 : 241-246.
173. Cavalier E, Mismetti V, Souberbielle JC. Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000 IU vitamin D dose. *Ann Endocrinol* 2014; 75 : 162-164.
174. Muir SW1, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2291-300.
175. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859–871.
176. Karras SN, Polyzos SA, Newton DA, Wagner CL, Hollis BW, Ouweland JVD et al. Adiponectin and vitamin D-binding protein are independently associated at birth in both mothers and neonates. *Endocrine* 2018; 59 : 164-174.
177. Ünalın H. Osteoporozda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Tüzün F (editör). *Postmenapozal Osteoporoz Ve Yaşam Kalitesi*. İstanbul: Güneş Kitapevi, 2003:25-33.
178. Olesik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *Journal of Bone And Mineral Research* 2000; 15: 1384-1392.

- 179.** Romagnoli E, Carnevale V, Nofroni I, D'Erasmus E, Paglia F, Geronimo SD, et al. Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 975-980.
- 180.** Bączyk G, Samborski W, Jaracz K. Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures. *Arch Med Sci* 2016; 12: 819-827.
- 181.** Albayrak I, Aydogmus M, Ozerbil OM, Levendoglu F. The association between bone mineral density, quality of life, quality of sleep and fatigue. *Acta Clin Belg* 2016; 71: 92-98.



6.EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

Osteoporoz kemiğin kalitesinde düşme ve yapısında bozulma sonucu kırılabilirliğinde artışla karakterize bir hastalıktır. Özellikle menapoz sonrası kadınlar risk altındadır. Tedavi edilmediği takdirde özellikle omurlarda, el bileğinde ve kalçada kolaylıkla oluşabilecek kırıklar sonrasında; ağrı, kamburluk, boy kısalması ve hatta sakatlık gelişebilir.

Hastalığın erken tanı ve tedavisi mümkündür. Özellikle risk altında olduğu bilinen menapoza girmiş kadınlarda şikayeti olmasa dahi yapılacak kemik ölçümü mevcut olan osteoporozu gösterebileceği gibi osteoporoz riskini de ortaya koyabilir. Günümüzde osteoporoz için kullanılan ilaçların kemik kaybını ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz hastaları ve aynı yaş grubunda osteoporozu bulunmayan hastaların serum irisin düzeylerini inceleyeceğiz.

Bu çalışmada osteoporoz tanısı için daha önceden BMD ölçümleri bulunan hastalar alınacak ve sağlık durumu sorgusu yapılacaktır. Osteoporoz grubuna ve kontrol grubuna rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, serum kan sedimentasyon değerleri, serum CRP, RF, ALT, AST, ALP, CK, kalsiyum, fosfor, PTH, vitamin D, TSH, T3 ve T4 tetkikleri yapılacaktır. Her iki grubun serum irisin düzeylerine bakılacaktır. Katılımcılardan toplam 5 cc periferik kan alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmayakatıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Araştırmanın katılımcılar açısından taşıdığı olası riskler ve zararlar:

Kan alınması sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir. Az bir ihtimal dahi olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Olası riskler ve zararlara karşı alınacak önlemler:

Kan alınması sırasında az da olsa oluşabilecek kanama ve enfeksiyon riskine karşın, dezenfeksiyon kurallarına ve kanama kontrolüne azami gayret gösterilecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gökçe Başkan KüçükFırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağını belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam bu araştırma sırasında da hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özenle dikkat edileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin dikkatle korunacağına dair bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altınagirmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırmadaki uygulamalardan kaynaklanan herhangi bir sağlık sorunu olduğu takdirde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu olursa herhangi bir saatte Dr. Gökçe Başkan KüçükFırat'ı 0424333555/2021 nolu Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı servisinden veya 05069467055 nolu cep telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda olmadığımı, istemezsem katılmayabileceğimi biliyorum.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Katılmayı reddettiğim takdirde, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Ek 2. Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı :

Tlf :

Dosya no :

Yaş :

Cinsiyet :

Kilo :

Boy :

Vücut kitle indeksi :

Eğitim durumu, mesleği:

Medeni hali :

Ek hastalık (varsa) :

Kullandığı ilaçlar :

Gebelik sayısı :

Çocuk emzirme süresi:

Menarş yaşı :

Menapoz yaşı :

Oral kontraseptif kullanım öyküsü ve süresi:

Daha önce geçirilmiş kırık öyküsü:

Düzenli egzersiz alışkanlığı:

İmmobilizasyon öyküsü:

Sigara ve alkol kullanımı:

Günlük çay ve kahve tüketimi:

Cerrahi öyküsü:

Besin yoluyla günlük kalsiyum alımı:

Ek 3.QUALEFFO – 41

OSTEOPOROZDA YAŞAM KALİTESİ SORGULAMASI

A-AĞRI

Bu bölümdeki beş soru geçen haftada ki durumla ilgilidir.

1) Geçen hafta kaç kere sırt ağrınız oldu?

☐ Hiç olmadı ☐ Haftada bir gün yada daha az ☐ Haftada 2-3 gün ☐ Haftada 4-6 gün ☐ Hergün

2) Sırt ağrınız olduysa, gündüzleri bu ağrınız ne kadar sürdü?

☐ Hiç olmadı ☐ 1-2 saat ☐ 3-5 saat ☐ 6-10 saat ☐ Bütün gün

3) Sırt ağrınızın, en kötü olduğu anki şiddeti ne kadardır?

☐ Sırt ağrısı yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Dayanılmaz

4) Sırt ağrınız diğer zamanlarda nasıldı?

☐ Sırt ağrısı yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli ☐ Dayanılmaz

5) Sırt ağrınız geçen hafta uykunuzu b[]zdu mu?

☐ Haftada birden az ☐ Haftada bir kez ☐ Haftada iki kez
☐ Günaşırı ☐ Her gece

FİZİKSEL FONKSİYON

B-GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

Aşağıdaki 4 soru şimdiki durumu ilgilendirir.

6) Giyinirken sorun yaşar mısınız?

☐ Zorluk yok ☐ Biraz zorluk var ☐ Orta derecede zorluk var
☐ Biraz yardım gerekebilir ☐ Yardım olmadan olanaksız

7) Banyo yapma yada duş alma ile ilgili sorunlarınız var mı?

☐ Zorluk yok ☐ Biraz zorluk var ☐ Orta derecede zorluk var
☐ Biraz yardım gerekebilir ☐ Yardım olmadan olanaksız

8) Tualete giderken veya kullanırken sorunlarınız var mı?

☐ Zorluk yok ☐ Biraz zorluk var ☐ Orta derecede zorluk var
☐ Biraz yardım gerekebilir ☐ Yardım olmadan olanaksız

9) Rahat uyur musunuz?

☐ Rahat uyurum ☐ Arasıra uyanırım ☐ Sıklıkla uyanırım
☐ Bazen saatlerce uyanık kalırım ☐ Bazen tüm geceyi uykusuz geçiririm

FİZİKSEL FONKSİYON

C-EV İŞLERİ

Aşağıdaki 5 soru şimdiki durum ile ilgilidir. Eğer evinizde bu işleri başka birisi yapıyorsa, sizin yaptığınızı varsayarak cevap verin.

10) Temizlik yapabiliyor musunuz?

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlanarak
☐ Büyük zorlukla ☐ Mümkün değil

11) Yemekleri hazırlayabiliyor musunuz?

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlanarak
☐ Büyük zorlukla ☐ Mümkün değil

12) Bulaşıkları yıkayabiliyor musunuz?

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlanarak
☐ Büyük zorlukla ☐ Mümkün değil

13) Günlük alışverişinizi yapabiliyor musunuz?

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlanarak
☐ Büyük zorlukla ☐ Mümkün değil

14) Yaklaşık 10 kilo ağırlığındaki bir eşyayı kaldırıp 100 metre kadar taşıyabilir misiniz? (örneğin, içinde 12 süt şişesi olan bir kasa veya bir yaşındaki bir çocuk)

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlanarak
☐ Büyük zorlukla ☐ Mümkün değil

FİZİKSEL FONKSİYON

D-MOBİLİTE

Aşağıdaki 8 soru şimdiki durumla ilgilidir.

15) Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?

- ☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlukla
☐ Büyük zorlukla ☐ Sadece yardımla

16) Öne eğilebiliyor musunuz?

- ☐ Kolaylıkla ☐ Kolay ☐ Orta derecede ☐ Çok az ☐ Mümkün değil

17) Çömelebiliyor musunuz?

- ☐ Kolaylıkla ☐ Nispeten kolay ☐ Orta derecede ☐ Çok az ☐ Mümkün değil

18) Bir evin üst katına olan merdivenini çıkabiliyor musunuz?

☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ En az bir defa dinlenerek

☐ Sadece yardımla ☐ Mümkün değil

19) 100 metre kadar yürüyebilir misiniz?

☐ Hiç durmadan hızlıca ☐ Hiç durmadan yavaşça ☐ En az bir defa durarak ☐

Sadece yardımla Mümkün değil

20) Geçen hafta sokağa ne kadar sık çıktınız?

☐ Hergün ☐ Haftada 5-6 gün ☐ Haftada 3-4 gün ☐ Haftada 1-2 gün ☐

Haftada bir kereden az

21) Toplu taşıma araçlarına binebiliyor musunuz?

☐ Zorlanmadan ☐ Biraz zorlukla ☐ Orta derecede zorlukla

☐ Büyük zorlukla ☐ Sadece yardımla

22) Osteoporozla bağlı olarak vücudunuzun şeklinde değişiklikler oldu mu?

(Boy kısalması, belinizin kalınlaşması, sırt şekliniz gibi)?

☐ Hiç olmadı ☐ Biraz ☐ Orta derecede ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

E-Boş zaman, sosyal aktiviteler

23) Şu anda herhangi bir spor yapıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Evet ama kısıtlı ☐ Hiç

24) Kendi bahçe işlerinizi yapabiliyor musunuz?

☐ Evet ☐ Evet ama kısıtlı ☐ Hiç ☐ Soru geçerli değil

25) Şu anda herhangi bir hobiniz var mı?

☐ Evet ☐ Evet ama kısıtlı ☐ Hiç

26) Sinema, tiyatro vb. yerlere gidebiliyor musunuz (bedeni olarak sizi engelleyen durum var mı)?

☐ Evet ☐ Evet ama kısıtlı ☐ Hiç ☐ Yakınımda sinema ya da tiyatro yok

27) Son üç aydır arkadaşlarınız ya da akrabalarınızı ne kadar sık ziyaret ettiniz?

☐ Haftada bir kez ya da daha fazla ☐ Ayda bir iki kez ☐ Ayda bir kez den az

☐ Hiç

28) Son üç ayda sosyal aktivitelerehangi sıklıkta katıldınız? (dernek, sosyal ve dini toplantılar vb.)

☐ Haftada bir kez ya da daha fazla ☐ Ayda bir iki kez ☐ Ayda bir kezden az ☐ Hiç

29) Sırt ağrınız özel hayatınızla ilgili zorluklara neden oluyor mu? (Cinsel aktiviteler dahil)

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Orta derecede ☐ Ciddi derecede ☐ Soru geçerli değil

F-GENEL SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ

30) Genel olarak, yaşınıza göre sağlığınızın nasıl olduğunu söyleyebilirsiniz?

☐ Mükemmel ☐ İyi ☐ İdare ediyor ☐ Pek iyi değil ☐ Kötü

31) Geçen hafta içindeki genel yaşam kalitenizi nasıl derecelendirirsiniz (genel ahvaliniz v.s.) ?

☐ Mükemmel ☐ İyi ☐ İdare ediyor ☐ Pek iyi değil ☐ Kötü

32) Genel yaşam kalitenizi 10 yıl öncesiyle kıyaslarsanız nasıl derecelendirirsiniz?

☐ Şimdi çokdaha iyi ☐ Şimdi biraz daha iyi ☐ Değişiklik yok ☐ Şimdi biraz daha kötü ☐ Şimdi çok daha kötü

G-ZİHİNSEL FONKSİYONLAR

Aşağıdaki 9 soru geçen haftaki durumunuzla ilgilidir

33) Kendinizi yorgun hisseder misiniz?

☐ Sabahları ☐ Öğleden sonraları ☐ Sadece akşamlar ☐ Yorucu işlerden sonra ☐ Hemen hemen hiçbir zaman

34) Kendinizi mutsuz hisseder misiniz?

☐ Hemen hemen her gün ☐ Haftada3-5 gün ☐ Haftada 1-2 gün ☐ Bir kez kısa süreli ☐ Hemenhemen hiçbir zaman

35) Kendinizi yalnız hisseder misiniz?

☐ Hemen hemen her gün ☐ Haftada 3-5 gün ☐ Haftada 1-2 gün ☐ Bir kez kısa süreli ☐ Hemenhemen hiçbir zaman

36) Kendinizi zinde hisseder misiniz?

☐ Hemen hemen her gün ☐ Haftada 3-5 gün ☐ Haftada 1-2 gün

☐ Bir kez kısa süreli ☐ Hemenhemen hiçbir zaman

37) Geleceğinizden ümitlimisiniz?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Her zaman

38) Ufak tefek şeylere üzülmüşsünüz?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Her zaman

39) İnsanlarla kolay ilişki kurabiliyormusunuz?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Her zaman

40) Günün çoğunda iyimser bir ruh halinde misiniz?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Her zaman

41) Tamamen başkalarına bağımlı kalmaktan (elden, ayaktan düşmekten) korkuyor musunuz?

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Her zaman

QUALEFFO – 41 HESAPLAMA CETVELİ

QUALEFFO 41; ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık durumu ve mental fonksiyon olmak üzere 5 ana başlık altında 41 sorudan oluşmuştur. Bütün sorular standarttır. 1 en iyiyi, 5 ise en kötüyü gösterir. (33, 34, 35, 37, 39 ve 40. sorularda ters skorlama vardır) Skorlar bir alanın cevaplarının ortalaması alınarak hesaplanır ve skorlar 100 skora dönüştürülür. Cevap verilmemiş kısımlar hesaplama dışıdır. Eğer soruların % 30 veya fazlasına cevap verilmemişse alan skoru ve total skorun hesaplanması şüpheli kabul edilmelidir.

Gerçek skor-en düşük skor X 100= total Qualeffo skor dağılım

7. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum. İlköğrenimimi ve ortaöğrenimimi Kahramanmaraş'ta tamamladım. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2014 yılında Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitime başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.

