

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREMENOPÖZAL VE POSTMENOPÖZAL KADINLARDA
İNTERLÖKİN 31 VE 33'ÜN OSTEOPOROZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Begüm TATLİSEVİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

ZONGULDAK

2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREMENOPÖZAL VE POSTMENOPÖZAL KADINLARDA
İNTERLÖKİN 31 VE 33'ÜN OSTEOPOROZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Begüm TATLİSEVİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

ZONGULDAK

2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, klinik tecrübelerinin yanında cerrahi yaklaşımını hayranlıkla izleyip örnek aldığım, jinekolojik onkoloji yandalını istememde etkisi çok fazla olan, iş ahlakı ve iş disiplini ile uzmanlık hayatıma ışık tutan, kişiliği ile de asistanlık süresi boyunca baba şefkatini esirgemeyen çok kıymetli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA hocama gönülden saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresi boyunca engin tecrübelerini anne sevgisi ve şefakati ile aktaran, jinekolojik onkoloji yandalını hedef edinmeme ve yandal asistanlığımı yanında yapmak istememe neden olan, cerrahi yaklaşımıyla büyüleyen, hasta yaklaşımı ve merhametini her daim örnek alacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Müge HARMA'ya tüm kalbimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahi ve klinik yaklaşımını özveriyle paylaşan, iyi bir hekim olmanın yanı sıra iyi ve mutlu bir insan olmanın kıymetini gösteren, tezimde emeğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN hocama teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir hekim olmam için deneyim ve emeklerini esirgemeyen, medikolegalkonularda yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Aykut BARUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübelerini özveriyle paylaşan, intörlüğümde kliniğimizde jinekolojik onkoloji asistanyken tanıdığım, abla sıcaklığını hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda her zaman destek olan, cerrahi ve klinik yaklaşımıyla örnek olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen, akademik konularda bilgilerini her zaman aktaran değerli hocam Sayın Doç. Dr. Görker SEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalıştığım süre boyunca cerrahi ve klinik tecrübelerini paylaşan, çalışma azmiyle örnek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Adile Yeşim AKDEMİRE'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalıştığım kısa süre de cerrahi ve klinik yaklaşımıyla çok şey öğrendiğim, tecrübelerini ve emeklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Atay ÖZTEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin immünolojik çalışma aşamasını özveriyle yapan, yardımını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. İshak Özel TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik aşamasında çalışmama yaptığı değerli katkılarından dolayı hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fűrüzan KÖKTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, her daim birbirize destek olduğumuzu bildiğim, ömür boyu sürececek dostluklar kazandığım ve deneyimlerinden yararlandığım değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelememdeki emeklerini asla ödeyemeceğim, her zorlukta yanlarına koştüğüm, varlıklarına her an şükrettiğim, canımdan çok sevdiğim sevgili anneme, babama, kardeşime ve anneanneme tüm kalbimle sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma girdiği andan beri, benim için herşeyi kolaylaştıran, tüm zorlukların aşılabilir olduğunu gösteren, asistanlık ve tez yazma sürecimde yardımlarını, desteğini esirgemeyen ve emeği çok olan yol arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ali AYDIN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak, 2023

Dr. Begüm TATLISEVİM

ÖZET

Begüm Tatlısevim, Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda İnterlökin 31 ve 33'ün Osteoporoz Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023

Amaç: Premenopozal ve postmenopozal kadın popülasyonunda interlökin (IL)-31 ve IL-33'ün kemik mineral yoğunluğuna etkilerini araştırmak

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma 2022 Mart- 2023 Mart tarihleri arasında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, son 6 ay içerisinde tarama amaçlı DEXA çekilen seksen iki kadın hastada yapılmıştır. Kırk postmenopozal kadın çalışma grubu, kırk iki premenopozal kadın kontrol grubu olarak seçildi. Hastaların özgeçmiş bilgileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri ve çekilen DEXA sonuçları hastanemiz sistemindeki dosyalarından öğrenilerek kaydedildi. Hastaların IL-31 ve IL-33 değerleri çalışıldı.

Bulgular: Premenopozal ve postmenopozal grupta kemik mineral yoğunluğu normal ve azalmış olan kadınların interlökin seviyeleri ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Ancak postmenopozal grupta yer alan osteopenili kadınlarda IL-31 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış olduğu bulundu.

Sonuç: IL-31 ve IL-33 gibi osteoporoz mekanizmalarında yer alan sitokinler ile osteoporoz arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar sözcükler: premenopoz, postmenopoz, osteoporoz, interlökin

ABSTRACT

Begüm Tatlısevim, Effect of Interleukin 31 and Interleukin 33 on Osteoporosis in Premenopausal and Postmenopausal Women, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Specialization Thesis in Medicine, 2023

Objective: To investigate the effects of interleukin (IL)-31 and IL-33 on bone mineral density in the premenopausal and postmenopausal female population.

Material and Method: This study was conducted between March 2022 and March 2023 on eighty-two female patients who applied to Zonguldak Bülent Ecevit University Application and Research Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic and had DEXA performed for screening purposes in the last 6 months. Forty postmenopausal women were selected as the study group and forty-two premenopausal women were selected as the control group. Patients' background information, physical examination findings, laboratory values and The DEXA results were recorded from the files in our hospital system. IL-31 and IL-33 values of the patients were studied.

Results: No statistical difference was detected between interleukin levels and other parameters of women with normal and decreased bone mineral density in the premenopausal and postmenopausal groups. However, it was found that there was an increase in IL-31 levels in women with osteopenia in the postmenopausal group, although it was not statistically significant.

Conclusion: No relationship was detected between osteoporosis and cytokines involved in osteoporosis mechanisms, such as IL-31 and IL-33.

Keywords: premenopause, postmenopause, osteoporosis, interleukin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menopoz	3
2.1.1. Menopoz Fizyolojisi	3
2.1.2. Menopoz Döneminde Semptomlar	4
2.1.2.1. Vazomotor Semptomlar	4
2.1.2.2. Vazomotor Semptomların Değerlendirilmesi	4
2.1.2.3. Vazomotor Semptomların Tedavisi	5
2.1.2.4. Genitoüriner Sistemi Etkileyen semptomlar	5
2.1.2.5. Psikolojik ve Psikosomatik Semptomlar	5
2.1.2.6. Kardiyovasküler Sistemi Etkileyen Semptomlar	6
2.1.2.7. Merkezi Sinir Sistemine Etki Eden Semptomlar	6
2.1.2.8. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkileri	6
2.2. Osteoporoz	7
2.2.1. Osteoporoz Fizyolojisi	8
2.2.2. Osteoporozda Risk Faktörleri ve Tanı	9
2.2.2.1. Osteoporozda Risk Faktörleri	10
2.2.2.2. Osteoporozda Tanı	10
2.2.2.3. Dual-Energy X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)	11
2.3. Menopoz ve Osteoporoz İlişkisi	12
2.4. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	14
2.4.1. Sitokinler	14

2.4.2. Sitokinler ve Osteoporoz İlişkisi	15
2.4.3. İnterlökin-31	19
2.4.4. İnterlökin-33	23
2.4.5. Osteoporozda İnterlökin-31 ve İnterlökin-33'ün Klinik Önemi	29
2.4.6. Geleceğe Bakış Açıları ve Son Açıklamalar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Klinik Veri Toplanması	39
3.3. İmmünolojik İnceleme	39
3.5. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA	58
8. EKLER	77
Ek 1: Etik Kurul Onayı	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	Açıklaması
AF	Aktive Edici Fonksiyon
ALP	Alkalen fosfataz
BMD	Kemik Mineral Yoğunluğu
BMP	Kemik Morfogenetik Proteini
CCL	C-C Motif Chemokine Ligand
C-FMS	Koloni Uyarıcı Faktör-1 Reseptör
CFU-GM	Granülosit- Makrofaj Kolonileri
CTX	Kollajen Tip I'in C-Terminal Telopektiti
CXCL	C-X-C Motif Chemokine Ligand
DAMP	Tehlikeyle İlişkili Moleküler Model
DBD	DNA Bağlama Alanı
DEXA	Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E2	Östradiol
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ER	Östrojen Reseptörü
ERK	Extracellular Signal Regulated Kinase
ESR	Östrojen ReseptörGeni
FASL	Fas ligandı
FBMD	Femur Kemik Mineral Yoğunluğu
FIZZ	İnflamatuar Bölge
FOXP3	Forkhead Box P3
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
FT Skor	Femur T skor
FZ Skor	Femur Z Skor
GP	Glikoprotein
HGB	Hemoglobin
HMGB1	High Mobility Group Box 1

IFN- γ	İnterferon Gama
IL	İnterlökin
ILC2	Doğuştan Gelen Lenfoid Hücreler Tip 2
IL-R	İnterlökin Reseptörü
IRF	İnterferon Düzenleyici Faktör
JAK	Janus - Aktif Kinaz
JNK	c-Jun N-Terminal Kinaz
LBD	Ligand Bağlama Alanı
LBMD	Lomber Vertebra Kemik Mineral Yoğunluğu
LT Skor	Lomber Vertebra T Skor
LZ Skor	Lomber Vertebra Z Skor
MAPK	Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MSC	Mezenkimal Kök Hücre
NFATc1	Aktive Edilmiş T Hücresi Sitoplazmik Nükleer Faktörü 1
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NK	Natural Killer
OCh	Hasarlı Osteosit
OCP	Osteoklast Progenitörleri
OPG	Osteoprotegerin
OSMR	Onkostatin-M Reseptörü
P1NP	Tip 1 Kolajenin N-Terminal Propeptidi
PI3K/AKT	Fosfatidilinositol 3-kinaz/Protein kinaz
PsA	Psoriatik Artrit
PTH	Paratiroid Hormon
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SD	Standart Sapma
SEMA3A	Semaforin 3A

SOCS	Sitokin Sinyallemesinin Baskılayıcısı
sST2	Soluble ST2
ST2	İnterlökin 1Reseptör benzeri Reseptör
STAT	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörleri
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TH	T Helper hücre
TNF- α	Tümör Nekroz faktörü alfa
TRAF	Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İlişkili Faktör
TREG	T Düzenleyici Lenfosit
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VVA	Vulvovajinal Atrofi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Osteoporoz Risk Faktörleri	10
2	IL-31 ve IL-33 Genel Bilgiler	36
3	BMD (Kemik Mineral Yoğunluğu) Değerlendirme	41
4	Grupların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması	43
5	Hormon, Kan, İnflamatuar Mediyatörler ve Osteoporoz Değerleri Bakımından Grupların Karşılaştırılması	45
6	Grupların Kemik Yoğunluğu Açısından Karşılaştırılması	46
7	Postmenopozal BMD Normal ve Azalmış Hastaların IL-31 ve IL-33 Seviyeleri Açısından Değerlendirilmesi	46
8	Premenopozal BMD Normal ve Azalmış Hastaların IL-31 ve IL-33 Seviyeleri Açısından Değerlendirilmesi	47
9	Postmenopozal Grupta Yaş ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	47
10	Premenopozal Grupta Yaş ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	47
11	Postmenopozal Grupta VKİ ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	48
12	Premenopozal Grupta VKİ ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	48
13	Postmenopozal Grupta FSH, PTH ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	48
14	Premenopozal Grupta FSH, PTH ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki	49
15	BMD’de azalma Saptanan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların IL-31 ve IL-33 Düzeyleri Bakımından Değerlendirilmesi	49
16	BMD Normal Olan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların IL-31 ve IL-33 Düzeyleri Bakımından Değerlendirilmesi	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Osteoklastogenezin moleküler mekanizması	7
2	Osteoporozun Patofizyolojisi	14
3	Osteoporoz ve IL-31/33 İlişkisi	16
4	IL-31'in Kemiğin Yeniden Şekillenmesindeki Rolü	21
5	IL-33'ün Kemiğin Yeniden Şekillenmesindeki Rolü	25
6	Yıkama İşlemi Yapılan BİO-TEK marka ELx50 Auto Strip Washer Model Cihaz	40
7	Okuma İşlemi Yapılan BİO-TEK marka ELx800 uv Universal Microplate Reader Model Elisa Cihazı	41

1. GİRİŞ

Menstürasyonun sona ermesi olarak tanımlanan menopoza, 30'lu yaşların sonuna doğru azalmaya başlayan ve 50'li yaşlarda tamamen kaybedilen overyan foliküler aktivitedir (1). Yapılan çalışmalarda Türkiye' deki kadınlarda menopoza yaşı ortalama 46 yaş olarak bulunmuştur (2). İlerleyen yaş ile birlikte overlerde üretilen östrojen azalmaya başlar ve sonrasında da östrojen üretimi hemen hemen durma aşamasına gelir (3). Östrojen, kemik döngüsünün düzenlenmesi üzerindeki etkisini osteoklast hücreleri aracılığıyla gerçekleştirir. Östrojen hormonunun azaldığı durumlarda, kemik mineral yoğunluğu (BMD) azalmaktadır (4).

Menopoza geçiş dönemi perimenopozal dönem olarak adlandırılır (5). Folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyindeki yükselme ile birlikte östrojen hormon seviyelerinde meydana gelen azalma, perimenopozal dönemdeki kadınlarda visseral adipoz doku miktarında artışa neden olur (6). Postmenopozal dönemde ortaya çıkan obezite ciddi bir sağlık problemi olup, kemik yoğunluğunun azalmasına karşı koruyucu gibi düşünülse de, artmış yağ dokunun kemik gücünü azaltarak kemik kırıklarına neden olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle postmenopozal dönemde osteoporoz önemli bir sağlık problemidir (7-11).

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve düşük mineral yoğunluğu nedeniyle kemik sağlamlığının azalması, bununla beraber total kemik dokusunun mikroskopik düzeyde yapı taşlarının hasarlanması sonucu kemik dayanıklılığında azalma ile kendini gösteren bir hastalıktır (12-14).

Perimenopozal dönem, kemik gücünde kritik bir değişim dönemidir ve ileri yaşlarda osteoporoza zemin hazırlar (15). Kadınlarda osteoporoz nedenli kemik kırıkları %30'lara varmaktadır (16,17). Yapılan çalışmalarda, ülkemizde postmenopozal kadınlardaki osteoporoz sıklığı %12,9'dur (18). Kemik kütle ölçümünde kullanılan Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA) cihazı osteoporoz hastalığının tanısında kullanılmaktadır (7).

Osteoporoz, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik rezorpsiyonu ile osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik oluşumu arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği kemik erimesine neden olur. Kemik ve bağışıklık sistemi arasındaki bağlantılara odaklanan

multidisipliner bir araştırma alanı olan osteoimmünolojinin son keşifleri, kemiğin yeniden şekillenmesinin, sıkı bir immünolojik kontrol altında olduğunu kesin olarak göstermiştir. Kemik hücrelerinin aktivitesi sitokinler tarafından düzenlenir (19,20). Örneğin, interlökin (IL)-6, IL-17, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ), osteoklast üretimini destekleyerek ve osteoblast farklılaşmasını inhibe ederek kemik kaybına yol açar (21, 22). IL-4, IL-12 ve IL-33 gibi diğer sitokinler, osteoklast farklılaşmasının güçlü baskılayıcılarıdır ve kemik kaybını engeller (23, 24). Ek olarak, bu sitokinlerin çoğu pleiotropik fonksiyonlara sahiptir ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolleri hücre tipine ve konsantrasyonuna bağlıdır. Ek olarak farklı fizyolojik ve patolojik koşullarda yer alan değişken sitokin ağından da etkilenir (25).

IL-1 ailesine ait IL-3, hematopoezde, immün tepkinin düzenlenmesinde ve inflamasyonda çok sayıda reseptör üzerinden, pleiotropik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Az sayıda çalışma, IL-31' in kemik metabolizması üzerinde ise osteoklastojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kanserde etkili olduğu bilinen IL-33, esas olarak proinflamatuvar uyarıyı takiben stromal hücreler tarafından eksprese edilen bir T helper (TH) 2 sitokindir. Ayrıca kemik yapım ve yıkım döngüsünde yapım lehine etki gösterdiği, yapılan az sayıdaki çalışmada ortaya konmuştur.

IL-31 ve IL-33'ün daha önce kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili çok az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda IL-31 ve IL-33' ün premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Menopoz

Menopoz belirtilerinin ortaya çıktığı dönem olan perimenopozal dönem, menopoz belirtilerinin yerleştiği menopoz dönemi ve bunu izleyen postmenopozal dönemin tamamına " Klimakterium " adı verilmektedir. Perimenopozal dönem, düzensiz menstrual siklus ve doğurganlık ihtimalinde azalma ile karakterize, süresi aylardan yıllara kadar değişiklik gösterebilen klimakteriumun ilk aşamasıdır. Perimenopoz; menopoz öncesi dönemin bir kısmını, menopozu ve postmenopozal dönemin ilk senesini içermektedir. Süresi değişkenlik göstermektedir. Postmenopoz; üremenin kaybolduğu ve osteoporoz gibi durumların görüldüğü menopoz sonrasındaki ilk 10 yılı içermektedir (26).

Menopoz geriye dönük olarak 12 ay süreyle spontan adetlerin kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Dünyada çoğu kadında menopoza girme yaşı 49 ila 52 yaş arasındadır. Ülkemizdeki kadınların yaklaşık yarısı 48-49 yaş aralığında menopoza girmekte olup ortalama yaş 46 olarak bildirilmiştir. 40 yaşından erken dönemde görülme oranının ise %1'den daha az olduğu gösterilmiştir. Yaşam süresinin artmasına bağlı olarak menopoz yaşında ilerleme olması beklenmektedir. Düşük vücut kitle indeksi, genetik faktörler, beslenme değişiklikleri, nulliparite, sigara ve alkol kullanımı, erken menopozla ilişkili risk faktörü olarak sayılabilmektedir (27).

2.1.1. Menopoz Fizyolojisi

Kadınlar belli bir oosit rezervi ile doğarlar ve üreme yıllarında bu oositler, yumurtlama ve atrezi yoluyla yavaş yavaş tükenir. Azalan oosit sayısı nedeniyle overden daha az inhibin B salgılanır ve overin FSH üzerindeki negatif geri bildirimi azalır. FSH seviyesinde ortaya çıkan artış, erken menopozal geçişte östradiol seviyelerinin korunmasıyla birlikte uzamış foliküler faza ve hızlandırılmış foliküler kayba yol açarak sonuçta tükenmeye sebep olur (28).

2.1.2. Menopoz Döneminde Semptomlar

2.1.2.1. Vazomotor Semptomlar

Kadınların %65'ini etkilemekte olan sıcak basmaları ve gece terlemeleri vazomotor semptomlar arasında yaygın görülmektedir. Sıcak basması genellikle göğüste, boyunda ve yüzde hissedilen, sıklıkla terleme ve ardından üşümeyle, bazen de çarpıntı ve kaygıyla ilişkilendirilen spontan sıcaklık hissi olarak görülür. Sıklıkla 5 dakikadan az sürer fakat bazen 30 dakikaya kadar da sürebilir. Bazen sıcak yiyecek ve içeceklerle, ortam sıcaklığı ile ve stres ile tetiklenirler. Gece terlemeleri ise, geceleri meydana gelen ve sıklıkla sıcak basması şeklinde olan durumlara verilen isimdir. Bu semptom da menopozal dönemde sıklıkla görülmektedir. Ayrıca el ve ayaklarda uyuşma, titreme, kulak çınlaması, bulantı, nefes darlığı, baş ağrısı ve dönmesi ve dikkati toplayamama gibi semptomlar da görülmektedir (29).

2.1.2.2. Vazomotor Semptomların Değerlendirilmesi

40'lı yaşların sonları ile 50'li yaşların ortaları arasındaki bir kadında vazomotor semptomların olması, eğer başka bir nedenden şüphelenilmiyorsa öncelikle menopozu düşündürür. Dikkatli ve detaylı bir öykü alınması genellikle diğer nedenleri dışlayabilir ve böylece doğrulama için laboratuvar testlerine gerek duyulmaz. FSH düzeyinin ölçülmesi genellikle tanının doğrulanmasına yardımcı olmaz.

Panik ataklar ve yüksek stres, sıcak basmasına benzer semptomlara neden olabilir. İlginç bir şekilde, geniş kapsamlı bir çalışmada, başlangıçtaki anksiyete semptomlarının daha sonraki vazomotor semptomlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sıcak basması ve adet düzensizliği menopozal geçişin belirtileridir, ancak bazı kadınlarda vazomotor semptomlar yıllarca devam edebilir (28).

2.1.2.3. Vazomotor Semptomların Tedavisi

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, birçok plasebo ve medikal tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda ise sistemik östrojenin vazomotor semptomların tedavisinde en etkili yöntem olduğu saptanmıştır ve semptomları hafifletmek için en düşük östrojen dozunun kullanılması önerilmiştir. Vajinal östrojen ise vulvovajinalatrofi (VVA)'nin en etkili tedavisidir (28).

2.1.2.4. Genitoüriner Sistemi Etkileyen semptomlar

Menopozun genitoüriner sendromu, yaşlanma ve menopoza bağlı VVA ile alt üriner sistem semptomlarını kapsayan bir durumdur. Menopozal dönemde hem yaşlanmanın etkisiyle hem de östrojen miktarında düşme nedeniyle sfinkter tonusunda azalma, paraüretral kas ve bağ dokularında atrofi gelişir. Bu durum sfinkter yetmezliğine yol açarak inkontinans gelişmesine neden olmaktadır. Genitoüriner semptomlar menopoz sonrası dönemde baskındır ve cinsel işlevi ve yaşam kalitesini etkileyebilir (30,31).

2.1.2.5. Psikolojik ve Psikosomatik Semptomlar

Yapılan çalışmalarda, kadınların menopozal geçiş sırasında menopoz öncesi döneme kıyasla iki ila dört kat daha fazla depresif belirtiler yaşama ihtimali olduğu gösterilmiştir. Depresif semptomlar, hormonal dalgalanmalarla ve vazomotor semptomların varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Depresif semptomları hafifletmek için kullanılan plasebo ya da herhangi bir medikal tedavinin etkisi belirsizliğini korurken yapılan küçük randomize kontrollü çalışmalarda, transdermal östrojenin iyileşmede plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur. Bunların dışında sinirlilik, sık ve kolay ağlama, uykusuzluk, unutkanlık, cinsel istekte azalma, dikkatsizlik ve karar vermede zorluk çekme gibi semptomlar görülebilmektedir (28).

2.1.2.6. Kardiyovasküler Sistemi Etkileyen Semptomlar

Genel olarak kardiyovasküler problemler, erkeklere göre kadınlarda daha az görülmektedir. Ancak elli beş yaşından sonra menopoza ile birlikte kardiyovasküler hastalık gelişme riski genç kadınlara göre artış göstermektedir. Yetmiş yaşından sonra ise kadınlarda ve erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların olma olasılığının hemen hemen aynı oranda olduğu gösterilmiştir (32,33).

2.1.2.7. Merkezi Sinir Sistemine Etki Eden Semptomlar

Beynin çoğu bölgesinde östrojen reseptörleri yer almaktadır. Nörotransmitterler ile ilişkili olan östrojen hormonunda meydana gelen azalma sonucunda özellikle hafıza ve kognitif fonksiyonlarda bozulmalar meydana gelmektedir. Alzheimer hastalığının ve demansın bu değişimlerden dolayı menopozda artabileceği öne sürülmüştür (34,35).

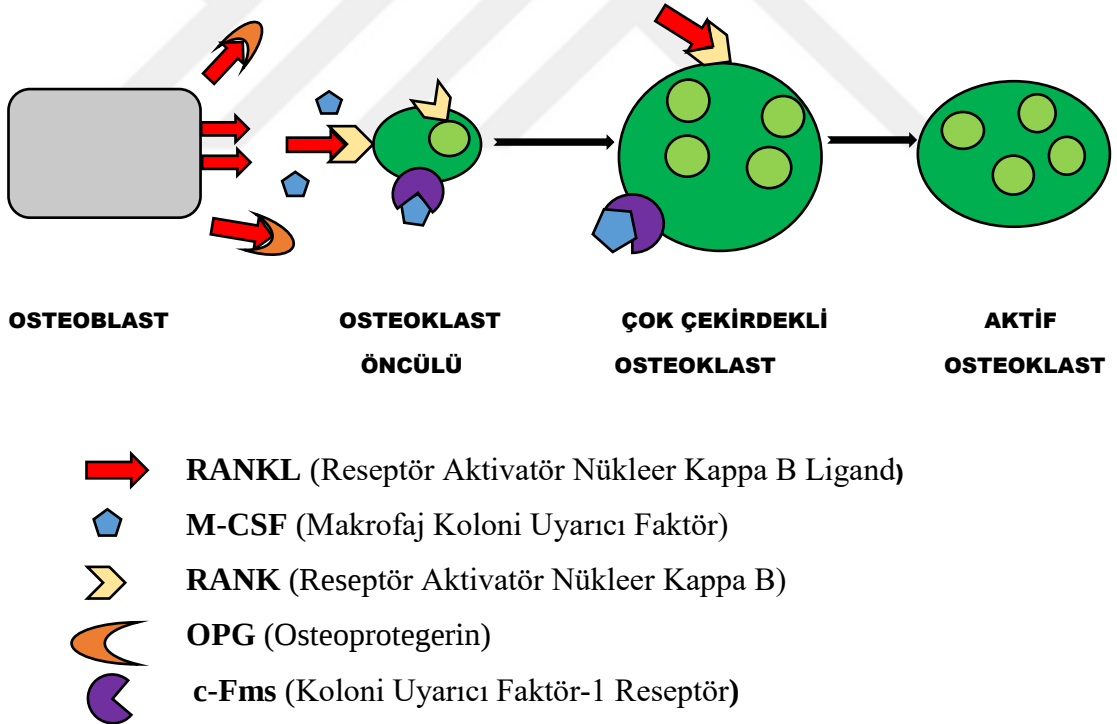
2.1.2.8. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkileri

Kemik kütlesi ortalama olarak 25 yaşından sonra azalmaya başlamaktadır. Bu durum menopozda, östrojen seviyelerindeki azalmayla ilişkili olarak devam etmektedir. Kadınlarda menopozal ve postmenopozal dönemde kemik kütlesinde % 25 ten fazla azalma meydana gelmektedir. Kemik kütlesindeki azalmaya neden olan etmenler östrojen eksikliğinin yanında sigara ve alkol tüketimi, kalsiyum eksikliği, azalmış protein alımı, yetersiz egzersiz, genetik faktörler, kronik hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ve medikal hastalıklar sayılabilir.

İskelet sistemi vücuttaki en büyük sistemlerden biridir. Küçük fakat oldukça aktif hücresel fraksiyona sahip mineralize bir matriksten oluşur. Olgun kemik hücreleri, kemik iliğindeki mezenkimal hücrelerden üretilen osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Osteoblastlar aynı zamanda rezorpsiyonun başlatılmasında da önemli bir role sahiptir. Osteositler ile birlikte, osteoklastogenez için gerekli olan reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand (RANKL)'ı salgırlar (36).

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz, normal iskelet oluşumunu sağlayan kemiğin mikro mimarinin bozulması ve kemik kütlesinde kayıp sonucu kemiklerin zayıflaması ve kırılma riskinde artış ile karakterize bir hastalıktır. Osteoporoz, osteoklast hücreleri tarafından kemik emilimi ile osteoblast hücreleri tarafından kemik oluşumu arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu sürecinde, osteoblast hücreleri, osteoklast hücrelerinin farklılaşmasının modüle edilmesine katılan RANKL ve OPG'yi eksprese eder. RANKL, RANK'a bağlanır ve osteoklast farklılaşmasının aktivasyonuna yol açarken, OPG, RANKL-RANK etkileşiminin inhibisyonu yoluyla yukarıda belirtilen etkiyi inhibe eder. Osteoblastlar, osteoklast öncüllerinde veya çok çekirdekli osteoklastlarda sırasıyla RANK ve c-Fm'lere bağlanarak osteoklastojen sırasında farklılaşmayı veya füzyonu teşvik eden RANKL ve M-CSF'yi salgılar ve sonunda osteoklastların aktivasyonuna yol açar (37) (Şekil 1).



Şekil 1: Osteoklastogenezin moleküler mekanizması (37).

Kırık oluşana kadar osteoporoz hiçbir belirti göstermeyebilir. Postmenopozal dönemdeki her 2 kadından 1'inin yaşamı boyunca osteoporotik kırık geçireceği tahmin edilmektedir. Bu kırıklar, basit travma sonucu meydana gelmektedir. Ayakta durma yüksekliğinden, hatta daha az yükseklikten düşmeye eşdeğer bir travmadan kaynaklanabilir. Omurga ve kalça kırıklardan en çok etkilenen bölgelerdir. Bu kırıklar meydana geldikten sonra hastalarda morbidite ve mortalitede önemli bir artış, fonksiyonel durumda bir düşüş ve ek kırık riskinde artış meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalar bu problemlerin azaltılmasında, kırıklar oluşmadan önce osteoporozun teşhis ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır (38,39).

2.2.1. Osteoporoz Fizyolojisi

Sağlıklı kemik, osteoblast aracılı kemik oluşumu ve osteoklast aracılı kemik yıkımı yoluyla sürekli bir yeniden şekillenme sürecindedir. Osteoporoz, osteoblast ve osteoklast fonksiyonları arasındaki dengesizliğin bir sonucudur ve kemik oluşumunun azalmasına veya daha yaygın olarak kemik yıkımının artması sonucu ortaya çıkar. Postmenopozal kadınlarda ise osteoporozdan sorumlu olan ana faktör, hızlı kemik kaybına yol açan östrojen eksikliğidir. Osteoklastlar kemik iliğindeki granülosit-makrofaj kolonileri (CFU-GM)'nden üretilir. Farklı proinflatuar sitokinler bu süreci uyarır ve bu sitokinlerin üretimi östrojen tarafından çeşitli mekanizmalar ile düzenlenir. Yapılan bir çalışmada, overleri alınmış farelerde östrojen eksikliğinin, TNF- α üretimini arttırarak, kemik yıkımında artışa yol açtığı belirtilmiştir. Östrojen veya TNF- α bloke edici ajanların uygulanması sonucunda bu farelerde kemik kaybında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (40).

Östrojen ayrıca dolaylı olarak RANKL reseptör aktivatörünün aktivitesini de etkilemektedir. Stromal osteoblastlar, osteoklast öncülleri üzerinde yer alan reseptör olan, resptör aktivatör nükleer kapa B (RANK)'ye bağlanır böylece osteoklast farklılaşmasına, osteoklast aktivitesinin artmasına ve osteoklast apoptozunun azalmasına neden olarak negatif yönde sinyallemeye yol açan RANKL'ı salgılar. Östrojen, RANKL'ı nötralize eden ve çözünür bir protein reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) üretimini arttırır, böylece dolaylı olarak osteoklast farklılaşmasını azaltır (41).

Sonuç olarak östrojen, Fas/Fas ligandı (FasL) sistemi seviyesini etkileyerek osteoklast apoptozunu indükler. Fas/FasL sisteminin aktivasyonu birçok hücre tipinde önemli bir apoptotik sinyal meydana getirmektedir. Fare modellerinde yapılan çalışmada östrojen, osteoblastlarda FasL transkripsiyonunu artıran östrojen reseptörü olan, östrojen reseptör (ER)- α 'ya bağlanır. Osteoblastlar tarafından üretilen ve çözünebilir özellikte olan FasL, daha sonra osteoklastlar üzerindeki Fas reseptörünü aktive ederek osteoklast apoptozuna neden olur. Bu moleküler etkiler klinik olarak perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde kemik kaybının hızlanmasına yol açar; bu oran yaklaşık olarak omurgada yılda %2 ve kalçada ise yılda %1 civarındadır. Meydana gelen bu kemik kaybı, postmenopozal dönemin ilk 5 yılında en belirgin düzeyde olup, daha sonra yavaşlamakta ve yaklaşık 10 yılda sabitlenmektedir (42).

Postmenopozal dönemde östrojen replasmanı verilen kadınlarla, plasebo ilaç verilen kadınlar kıyaslandığında, östrojen alan kadınlardan alınan transiliak kemik biyopsilerinde, osteoklast erozyon yüzey alanının ve derinliğinin azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak osteoklast aktivitesini azaltarak bu kemik kaybını durdurabildiği belirtilmiştir. Bu durum kemiklerin kırılma oranlarında önemli oranda azalma sağlamaktadır (43).

2.2.2. Osteoporozda Risk Faktörleri ve Tanı

Osteoporozun değerlendirilmesinde ayrıntılı bir öykü ve detaylı bir fizik muayene en önemli basamaktır. Klinisyen değerlendirme yaparken, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak osteoporoz olasılığını göz önünde bulundurmalıdır. Bu risk faktörlerine ait soruların yanı sıra hastalara boy kaybı sorulmalı ve fizik muayenede yıllık boy ölçümü de yapılmalıdır (16).

2.2.2.1. Osteoporozda Risk Faktörleri

Tablo 1: Osteoporoz Risk Faktörleri

Daha önceden minör travma sonrası meydana gelen kırık öyküsü
Ebeveynlerden herhangi birisinde kalça kırığı öyküsü
Romatoid artrit
Sigara kullanımı
Glukokortikoid kullanımı (>3 ay boyunca günlük 5 mg prednizona eşdeğer)
Aşırı alkol alımı (günde ≥ 3 içecek)
Düşük vücut ağırlığı (<57,6 kg)

Ulusal Osteoporoz Vakfı'na göre, 65 yaş üstü ve postmenopozal dönemdeki kadınlar, menopoza geçiş çağındaki 50 yaş üzeri kadınlar ve kırık için klinik risk faktörlerine sahip olan kadınlar osteoporoz açısından taranmalıdır. Yaşa dayalı bu öneriler, hiçbir önemli risk faktörü olmayan 65 yaş altı kadınların, BMD'sine bakılmaksızın genellikle düşük kırık riski altında olduğu gerçeğini dikkate almaktadır. Düşük T skorlarına sahip kadınlarda bile kırık riski, normal T skorlarına sahip olanlarla karşılaştırıldığında 65 yaşına kadar yalnızca minimal düzeyde yüksek kalır ancak 65 yaş ve üzeri kadınlarda risk belirgin bir şekilde artmaya başlar. Yaş kriterinden bağımsız olarak minör travma sonrasında kırık öyküsü olan her yaştaki kadınların daha fazla değerlendirilmesi gerekir (44).

Düşük BMD için risk faktörlerine sahip olan bazı genç ve premenopozal dönemdeki kadınlarda tarama yapılması gerekmesine rağmen, bu gruptaki osteoporoz hastalarına tanı koymak zor ve zaman zaman tartışmalıdır. Dahası, genç yaş grubundaki kadınları tedavi etmek, yaşamı boyunca ilacın yan etkilerinin görülme olasılığını önemli ölçüde artırabilir. Bu net olmayan durumlar göz önüne alındığında, genç kadınlarda rutin BMD taraması önerilmemekte ancak önemli klinik endişeler varsa osteoporoz düşünülmesi gerekmektedir (16).

2.2.2.2. Osteoporozda Tanı

Osteoporoz tanısı, minör travma ile meydana gelen kırık varlığına veya DEXA görüntülemesinde elde edilen T skorlarına göre konur. Kemik kırılabilirliğinde artış olan

ve minör travmalarda bile kırık meydana gelen kadınlarda, T skoruna bakılmaksızın klinik osteoporoz vardır denilebilir (45).

Ek olarak, postmenopozal bir kadında herhangi bir bölgede (lomber omurga veya femur boynu) -2,5 veya altında bir T skoru osteoporoz ile uyumludur. Osteopeni olarak da bilinen yaşa göre düşük BMD tanısı, T skoru -1 ile -2.5 arasında değere sahip hastalara konulmaktadır (45). Vertebral kompresyon kırığını değerlendirirken vertebral kırık analizi için omurga görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu kırıklar her zaman klinik olarak belirti vermeyebilir ve DEXA’ da düşük BMD ile ilişkili olmayabilir, fakat mevcut olduklarında osteoporoz tanısını doğrulamaktadır. Osteoporoz ile uyumlu DEXA bulguları olan tüm postmenopozal kadınlarda, özellikle sırt ağrısı, kifoz, boy kaybı veya yaygın glukokortikoid kullanım öyküsü gibi klinik olarak yüksek şüphe varlığında, vertebral kırıklara yönelik değerlendirme düşünülmelidir (46).

Düşük BMD’li postmenopozal kadınların çoğunda, östrojen eksikliğine bağlı osteopeni veya osteoporoz olmasına rağmen; düşük BMD etyolojisinde, besinsel kalsiyum ve/veya D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, malabsorbtif bozukluklar, uzun süreli glukokortikoid maruziyeti ve kronik böbrek hastalığı gibi predispozan faktörlerde yer almaktadır. Ayrıntılı hikaye ve fizik muayeneye ek olarak tüm hastalarda 25-hidroksivitamin D, kalsiyum, paratiroid hormonu, tiroid uyarıcı hormon, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin laboratuvar testleriyle değerlendirilmesi postmenopozal osteoporoz ile bu durumlar arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmada önemli bir rol oynamaktadır (39).

2.2.2.3. Dual-Energy X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)

Osteoporoz taramasında DEXA ile BMD’nin ölçülmesi kullanılmaktadır. DEXA, “alansal” BMD’yi (omurganın L1-L4 bölgesi ve femur boynundaki birim alan başına düşen kemik kütlesi (g/cm²)) tahmin etmek için x-ışını teknolojisini kullanır. Daha sonra BMD, genç sağlıklı yetişkinler (T skoru) ve aynı yaştaki popülasyon (Z skoru) ortalamasından standart sapma (SD) sayısı cinsinden ifade edilir. DEXA ayrıca BMD’yi distal yarı çapın üçte birinden ölçebilir, ancak klinik uygulamaları yalnızca birkaç klinik senaryo ve hastalık durumuyla sınırlı olduğundan bu ölçüm rutin olarak

yapılmamaktadır (44). DEXA taramalarının yaygın olarak kabul edilen kalite ve güvenlik önlemlerine uyan tesislerde yapılması gerekse de, tedaviyi yapan klinisyenin de aşına olması gereken bazı önemli sınırlamalar vardır. DEXA sonuçları hem dış etkenlerden (küpe, kolye gibi) hem de osteoartrit, vertebral kırıklar, cerrahi donanım, kontrast madde ve vasküler kalsifikasyonlar gibi iç etkenlerden etkilenebilir. Obezite ve artan vücut yağ kitlesi, özellikle de pannikulus femurun üzerinde olduğunda, çekim hassasiyetini önemli ölçüde azaltarak hatalara yol açabilir bu yüzden DEXA çekiminde görevli sağlık çalışanı mümkün olduğunca yağ kıvrımlarını geri çekmeye dikkat ederek hata oranını azaltmaya çalışmalıdır. DEXA dışında, kemik yoğunluğunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi ve kantitatif ultrason gibi birçok görüntüleme yöntemi mevcut olmasına rağmen DEXA altın standart olarak kabul edilen yöntemdir (47).

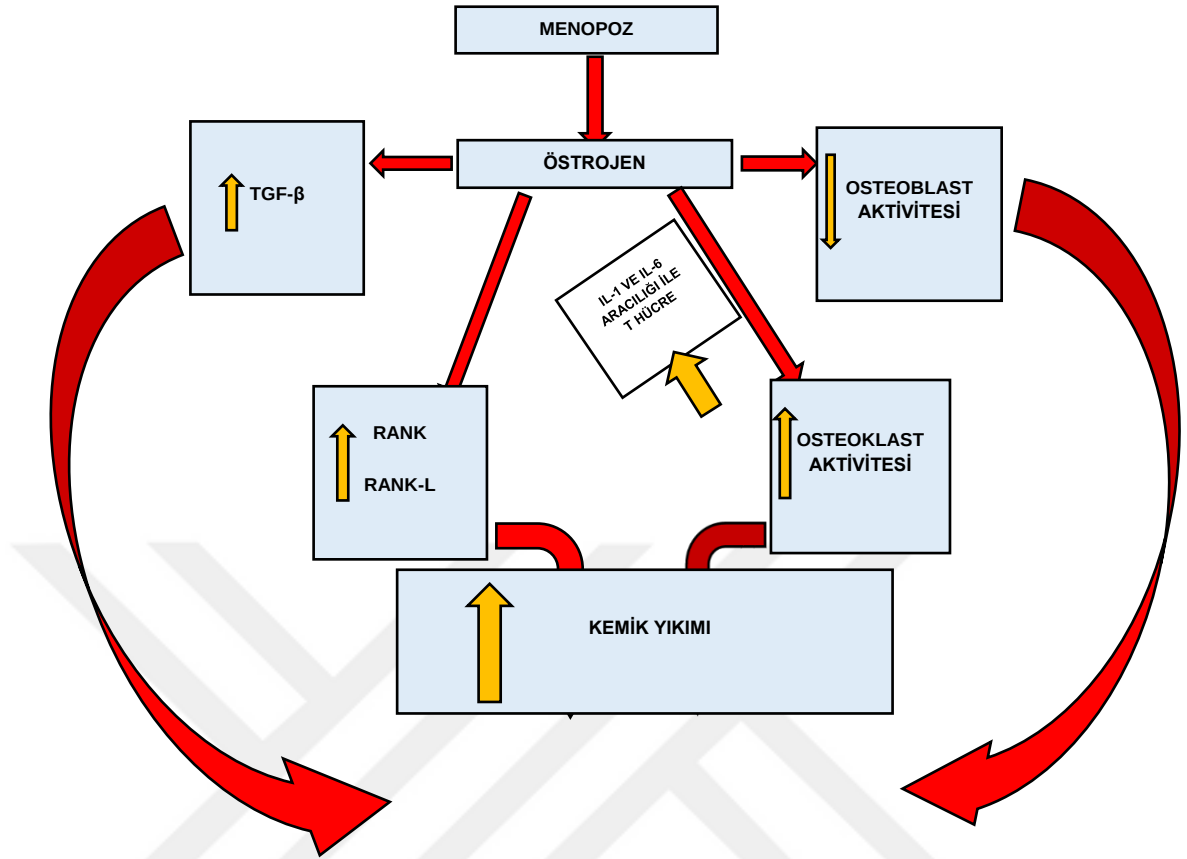
2.3. Menopoz ve Osteoporoz İlişkisi

Menopozal ve postmenopozal dönemde, kemik döngüsü üzerine önemli etkisi olan östrojen, seviyesindeki azalma ile birlikte kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin yıkım lehine bozulmasına neden olmaktadır. Östrojen etkilerini, ER α ve ER β olmak üzere iki reseptör üzerinden gösterir (48).

Östrojen reseptör geni (ESR)1 tarafından kodlanan ve 1986'da klonlanan ER α , 10 yıl sonra ESR2 geni tarafından kodlanan ER β 'nın keşfedilip klonlanmasına kadar östrojenler için benzersiz reseptör olarak kabul edilmiştir. Yapısal olarak yakından ilişkili olmasına rağmen, östrojen reseptörlerinin ekspresyon modelleri farklıdır. ER α yalnızca dişi ve erkeklerdeki üreme organlarında (uterus, meme, testisler, epididim vb.) değil aynı zamanda karaciğer, kaslar ve kalp gibi üreme dışı organlarda da yaygın olarak eksprese edilirken, ER β esas olarak overlerde ve prostat bezinde eksprese edilir. Ancak her iki reseptör de kemik dokusunda eksprese edilir. Nükleer reseptör süper ailesinin üyeleri olarak ER α ve ER β , A'dan F'ye kadar altı yapısal alan, bir DNA bağlama alanı (DBD) ve bir ligand bağlama alanı (LBD) ile birlikte iki Aktive Edici Fonksiyon olan AF1 ve AF2 'ye sahiptir. Bu reseptörler, kofaktör alımında ve ince kromatinin yeniden modellenmesinde ve gen transkripsiyonunda rol oynar (49).

ER α ve ER β 'nin eksik olduğu fare modelleri, kemik dokusundaki her bir reseptörün ilgili rolünün incelenmesine olanak sağlamıştır. O zamandan beri ER α (ER α -/-) ve ER β (ER β -/-) açısından tamamen eksik olan yeni modeller geliştirilmiştir. Sağlam dişi ve erkek farelerde yapılan ilk çalışma, ER α delesyonunun, her iki cinsiyette de azalmış kemik döngüsü ve azalan trabeküler kemik hacmi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ER β delesyonu, yalnızca dişi farelerde aynı etkilere sahiptir. Her iki reseptörün delesyonunun trabeküler kemik hacminde ve döngüsünde bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. ER α -/- farelerde, endokrin geri bildirim döngülerinin derin bir şekilde bozulmasına bağlı olarak, dişilerde ve erkeklerde dolaşımdaki östradiol (E2) ve testosteron düzeylerinde güçlü bir artış olduğu gösterilmiş olup, ER delesyonunun etkilerini daha iyi anlamak için gonadektomi uygulanmış ve bu işlemin tüm kemik parametrelerinde (KMY, kortikal kalınlık) azalma ve kemik döngüsünde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. E2'nin sistemik olarak uygulamasının, ER α -/- dişi ve erkek farelerde kemik özelliklerini geri getiremediği, buna karşılık, ER β -/- farelerde sistemik uygulanan E2'ye yanıt olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar hem erkeklerde hem de kadınlarda östrojene verilen kemik yanıtlarında ER α 'nın belirgin rolünü gösterirken, ER β 'nin kadınlarda yalnızca küçük bir koruyucu rolü olduğunu ortaya koymuştur. ER β 'nin, ER α -/- farelerde, ER α etkilerini telafi etmek için yeterli olmadığını ve ER α 'nın, östrojenin osteoprotektif etkilerinde gerçekten merkezi bir aktör olduğunu göstermiştir. Farklı kemik hücrelerinde, ER α 'nın koşullu delesyonlu fare modellerinin kullanılması, östrojenin trabeküler ve kortikal kemik bölmeleri üzerindeki koruyucu etkilerinin farklı hücre tiplerini içerdiğini göstermiştir (50). E2'nin osteoklastlar üzerindeki doğrudan etkisi ile trabeküler kemik üzerindeki kemik koruyucu etkilerini göstermektedir. Osteoblast progenitörlerindeki ER α , dişi farelerde kortikal kemik kütlesi ediniminde önemli bir role sahipken, osteoblast mezenkimal öncüllerindeki ER α , östrojenin endokortikal kemik rezorpsiyonuna karşı koruyucu etkilerinde rol oynadığı saptanmıştır (51,52).

Postmenopozal osteoporozun gelişimine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri östrojen eksikliğidir. Şekilde gösterildiği gibi östrojen eksikliği, osteoklast oluşumunu artırır ve osteoblast üretimini azaltır, böylece kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu arasında dengesizliğe neden olur (53) (Şekil 2).



(RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B, RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand, IL: İnterlökin, TGF-β: Dönüştürücü Büyüme Faktörü)

Şekil 2: Osteoporozun Patofizyolojisi (53).

2.4. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

2.4.1. Sitokinler

Sitokinler, kendilerini salgılayan hücrelerin mikroçevresinde güçlü bir aktiviteye sahip olan, hormonlara benzeyen ve hücreden hücreye mesaj iletiminde görevli habercilerdir. Çoğunun immünomodülatör etkisi vardır. Sitokin ismi Yunanca sito (hücre) ve kinos (hareket) kelimelerinden türemiştir ve hücresel trafikteki (örneğin enfeksiyon bölgelerine doğru) rollerini ima etmektedir. Yapısal ve genetik olarak sitokinler, mikroçevredeki bazı habercilerden farklı olarak polipeptitler, proteinler ve glikoproteinler olarak tanımlanır. Sitokinlerin fizyolojik rolü genel olarak doku

homeostazisi ve hücrel aktivasyon, yer değiştirme ve farklılaşmadır. Tanımlanan en eski işlevi bağışıklık sistemini dñzenlemektir. Meydana gelen travmaya, inflamasyona ve enfeksiyona karşı vñcudun cevabında rol almaktadır. Ancak sitokinlerin çoğunun etkilerine ilişkin ayrıntılar hala bñyñk òlçñde bilinmemektedir. Pek çok hastalık ile bağışıklık sistemi arasında sitokinlerin de dahil olduğu karmaşık bir iletişim mevcuttur. Sitokinlerin etkisine ilişkin araştırmalar bu nedenle patofizyolojilerinin anlaşılması açısından ònemlidir. Bazı sitokinlerin kemik metabolizması ùzerine etkileri mevcuttur (54).

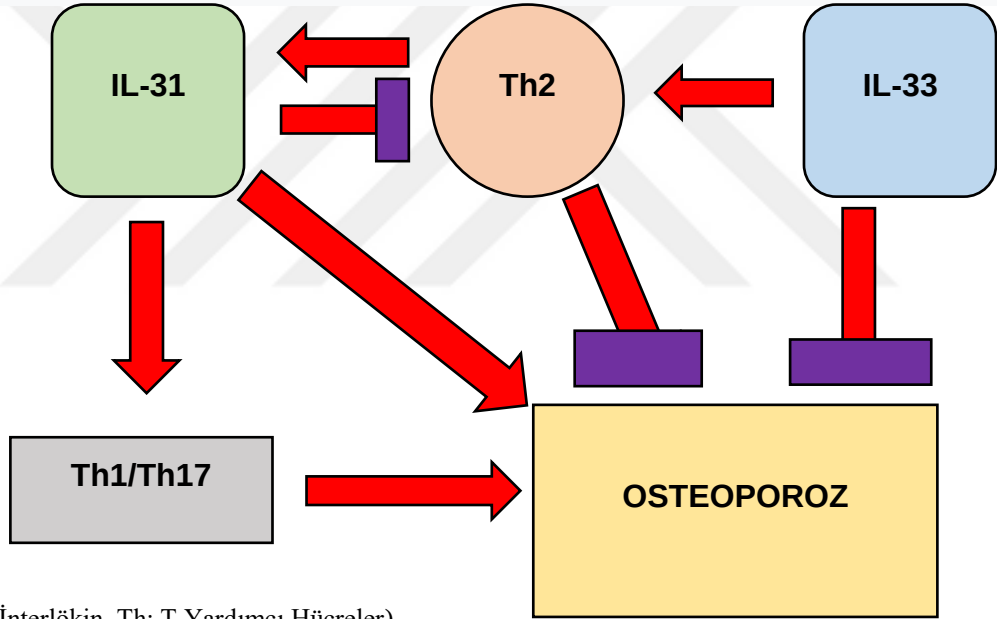
Kemik, mineralize protein matriksinden ve òzel hñcrelerden (osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar) oluşan metabolik olarak aktif bir dokudur. İskelet yaşam boyunca sñrekli olarak yeniden şekillenir. Osteoklastların (lizozomal enzimler içeren miyeloid serinin dev hñcreleri) aracılık ettiği kemik rezorpsiyonunun ardından osteoblastların (mezenkimal kñk hñcrelerden tñretilen osteosit òncñlleri) aracılık ettiği kemik oluşumu gelir. Ařırđ kemik erimesi meydana geldiğinde ve/veya yetersiz kemik oluşumu durumunda, kırđ riskinin arttığı osteoporoz durumu gelişir (54).

2.4.2. Sitokinler ve Osteoporoz İlişkisi

Osteoporoz, kemik kñtlesi kaybđ, BMD azalması, kemiğin fiziksel gñcñnñn bozulmasına ve iskeletin kırđlanlıęının artmasına yol açan kemik mikro mimarisinin bozulmasıyla karakterize, aęırlıklđ olarak kadđnlarda gñrñlen bir iskelet patolojisidir. Kñçñk travmalarda bile bñyñk kırđ riskine sahip olan osteoporoz, etyopatogenetik mekanizmaları çeşitli şekillerde òrtñřen çok faktñrlñ bir hastalıktır (55,56).

Kemik yapımının ve yıkımının çeşitli aşamaları, karmaşık bir sitokin aęđ tarafından hassas bir şekilde ve dinamik bir denge içinde dñzenlenir. Bağışıklık sistemi ile kemik arasındaki karşılıklı etki, bağışıklık ve kemik hñcreleri arasındaki yoğun çapraz etkileşim yoluyla hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda kemik dñngñsñnñ etkilemektedir. Bu ilişki, hñlâ kısmen çñzñlmemiř olmasına rağmen umut verici bir araştırma alanını temsil etmektedir, çñnkñ anlaşılması osteoporoz için hedefe yñnelik tedavi stratejilerinin tasarđmına yeni bakış açıları sağlayabilir. şekil 3'te sitokin osteoporoz ilişkisi gñsterilmiřtir.

İmmün sistem ve iskelet sistemi arasındaki bağlantının incelenmesi, kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde rol oynayan çok sayıda sitokinin keşfedilmesine yol açmış ve osteoporozun patogenezi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Osteoporozda Th1 ve Th17 profilindeki inflamatuvar sitokinlerin rolü iyi bilinmektedir. Ancak osteoporozdaki etkileri yakın zamanda ortaya çıkan, yeni keşfedilen iki Th2 sitokini olan, IL-31 ve IL-33 ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Klinik ve deneysel gözlemler, IL-33/IL-31 ekseninin osteoporozda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. IL-33, Th2 hücreleri tarafından IL-31 salgılanmasını indükler ve RANKL'a bağımlı osteoklastogenezi inhibe ederek kemik kaybına karşı koyar. IL-31, Th1/Th17 osteoklastogenetik inflamasyonu etkiler ve Th2 osteoprotektif süreçlerini sınırlandırır, böylece osteoporozu destekler (57) (Şekil 3).



(IL: İnterlökin, Th: T Yardımcı Hücreler)

Şekil 3: Osteoporoz ve IL-31/33 ilişkisi (57).

Osteoporozu neden olan patolojilerin çoğu kronik inflamatuvar bir süreçtir. Menopozal ve postmenopozal dönemde östrojen azalması ve yaşlanma süreci, osteoklastojenik özellikler sergileyen inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak osteoporozu tetikler. Lokal ve sistemik kemik kaybı aynı zamanda inflamatuvar romatizmal durumların ayırt edici özelliğini temsil eder ve kemik ile bağışıklık sistemi arasındaki yakın etkileşimi yansıtır. Bu da osteoklast hiperaktivasyonuna ve bunun

sonucunda kemik yapımının ve yıkımının ayrılmasına yol açar. Kemik rezorpsiyonundaki merkezi sinyal yolu, esas olarak osteoblastlar tarafından eksprese edilen, osteoklast öncülleri ve olgun osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörüne bağlanan, böylece osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu indükleyen RANKL sistemidir (58-60).

Bununla birlikte, RANKL yalnızca osteoblastlar tarafından değil aynı zamanda matrikse gömülü olan kondrositler ve osteositler dahil çeşitli diğer hücre tipleri tarafından da eksprese edilir. Osteositlerden eksprese edilen RANKL'ın, kemik kaybından sorumlu olduğuna, osteoblastlar veya bunların progenitörleri tarafından üretilen RANKL'ın ise yetişkin kemiğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunduğu dair kanıtlar vardır. Bu nedenle matriks rezorpsiyonu, matriksin içine gömülü hücreler tarafından kontrol edilir (61,62).

Kemiğin yeniden şekillenmesinde yer alan karmaşık düzenleyici faktör ağının her bir sitokini, pleiotropik işlevlere sahiptir ve hedef hücrelere ve spesifik mikro ortamdaki diğer sitokinlerin etkisine bağlı olarak farklı etkiler gösterir (63,64).

IL-6, IL-17, IFN- γ ve TNF- α , makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi osteoklastojenik sitokinler kemik erimesini teşvik eder ve osteoblastları inhibe eder. Bunun yanında IL-4, IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ve IL-12 gibi diğer sitokinler ise osteoklastları baskılar ve osteogenezi destekler. Th1 profilindeki sitokinlerin çoğunun osteoklastojenik olduğuna, Th2 sitokinlerinin ise kemik üzerinde osteoanabolik ve koruyucu işlevler gösterdiğine yaygın olarak inanılmaktadır (65).

IL-6, multipl miyelomda neoplastik plazma hücreleri tarafından üretilen önemli bir osteoklastojenik faktördür ve aynı zamanda menopozal osteoporozda kemik kaybının önemli bir belirleyicisidir. Öte yandan, Th2 hücrelerinin, çeşitli Th1 aracılı hastalıklarda anti-inflamatuar aktiviteden sorumlu olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır ve bu nedenle, en azından bazı durumlarda, diğer inflammatuar hücrelerin osteoklastojenik fonksiyonlarına karşı koyabilir (66). Bu nedenle osteoporoz, Th1/Th17 hücrelerinin aracılık ettiği yaşa bağlı inflammatuar bir hastalık olarak düşünülebilir. Proinflammatuar sitokinler hem düşük dereceli inflamasyonu hem de bozulmuş DNA onarımını indükleyerek hücre yaşlanmasına, biyolojik yaşlanmaya ve immün yaşlanmayı karakterize eden yeniden immün yapılanmaya yol açar.

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 gibi Th1 profiline ait proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, hem birincil hem de ikincil osteoporozun arka planını oluşturur. Buna karşılık, IL-4 gibi Th2 profilindeki sitokinler ve IL-10 gibi düzenleyici sitokinler ağırlıklı olarak osteoanabolik fonksiyona sahiptir ve genellikle osteoporoza karşı koruyucu olarak kabul edilir. Ayrıca T lenfositleri olmayan fareler, paratiroid hormon (PTH)'unun katabolik aktivitesinden korunur ve Th2 lenfositleri, kemik kaybını inhibe ederek RANKL/OPG oranını düşürür. Osteoartritli hastaların sinoviyal sıvısında ve periferik kanında düşük konsantrasyonlarda Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-10 mevcuttur. IL-4, hem in vivo hem de in vitro kemik rezorpsiyonunu inhibe eder, böylece Th2 lenfosit serisinin osteoporozda osteoprotektif bir rol oynadığını açıkça ortaya koyar (67). Öte yandan kemik erimesinin ana inhibitörleri arasında yer alan T düzenleyici lenfosit (Treg)'ler; TGF-1, IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin üretimini indükler. Treg hücreleri ayrıca Th17 lenfositlerini ve Th17 aracılı inflamatuvar kemik kaybını da inhibe eder. Ek olarak Treg'ler hem in vitro hem de in vivo monositlerin osteoklastlara farklılaşmasını baskılar (68).

Bu nedenle sitokinler, osteoklastların çoğalması ve farklılaşması üzerindeki uyarıcı veya engelleyici etkilerine göre sınıflandırılmıştır. Çoğunlukla Th1/Th17 serisindeki inflamatuvar sitokinler, osteoklastogenez üzerinde uyarıcı etkiler gösterirken, Th2 sitokinlerin, osteoklastların çoğalması ve farklılaşması üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (69,70).

Ancak birçok faktöre bağlı olarak kemik döngüsü üzerinde değişken ve pleiotropik etkiler gösteren bazı sitokinler vardır. Örneğin, Th1 sitokin IFN- γ , osteoklastogenezde, doğrudan veya dolaylı etkinin dengesine ve ayrıca osteoklast farklılaşmasının aşamasına bağlı olarak nihai etkide çelişkili roller oynar. IFN- γ , RANK-RANKL yolağını hedef alarak osteoklastların erken farklılaşmasını engellerken, osteoklast oluşumunun geç aşamasında tek çekirdekli osteoklastların füzyonunu teşvik eder. Ayrıca bağışıklık tepkilerini aktive ederek dolaylı olarak osteoklastik faktörleri artırır (71).

Bu nedenle pleiotropik sitokin IFN- γ , osteoklastlar üzerindeki spesifik reseptörüne bağlanarak ve tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili faktör (TRAF)-6 proteazomal bozulmayı indükleyerek ve bunun sonucunda RANKL'ın aracılık ettiği transdüksiyon sinyalinin inhibisyonunu sağlayarak, kemik döngüsünün fizyolojik

koşullarında bir antiosteoklastojenik sitokin olarak işlev görür. Ancak postmenopozal osteoporoz, inflamasyon veya enfeksiyonlarda IFN- γ 'nın net etkisi, antijen güdümlü T hücresi aktivasyonu ve RANKL üretimi yoluyla kemik rezorpsiyonuna yöneliktir (20). Ayrıca makrofaj polarizasyonunun düzenlenmesi, kemik oluşumunun arttırılmasında ve kemik homeostazisinin korunmasında büyük öneme sahiptir (72,73).

Özellikle M1 makrofajları, immünomodülatör faktörlerin (sitokinler ve kemokinler) salgılanması yoluyla pro-inflamatuar sitokin ekspresyonunu ve kemik kaybını uyarır, oysa M2 makrofajları, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve kemik morfogenetik proteini (BMP)-2 salgılanması yoluyla, kemik onarımını teşvik eden anti-inflamatuar etki gösterir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular osteoporozun farklı faktörlerin karmaşık bir şekilde örtüşmesiyle belirlendiğini göstermektedir.

Son zamanlarda Th2 serisindeki iki yeni sitokin olan IL-31 ve IL-33'ün kemik yeniden şekillenmesinde ve osteoporozdaki rolüne dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (74-76). IL-31 ve IL-33'ün keşfinden bu yana osteoimmünoloji bağlamında olası ilişkileri ortaya koyulmuştur. IL-33/IL-31 eksen, kronik inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir inflamatuvar yol olarak zaten bilinmekteydi. Bir molekülün ekspresyonu diğerinin üretimini indükleyebilir, böylece hastalık gelişimiyle sonuçlanan sürecin bir amplifikasyon devresini oluşturabilir. Bununla birlikte, alerjik solunum yolu hastalıklarının gelişimini karakterize eden Th2/IL-31 ve Th17 immün yanıtlarında IL-33/ST2 ekseninin rolü yakın zamanda açıklığa kavuşturulmasına rağmen, osteoporozda IL-31 ve IL-33 arasındaki ilişki oldukça tuhaftır ve literatürdeki veriler sıklıkla çelişkilidir (77).

2.4.3. İnterlökin-31

Th2 kökenli pleiotropik sitokin olan IL-31, bağışıklık ve inflamasyonda önemli bir rol oynar. IL-31, IL-6 ve onkostatin M'yi de içeren glikoprotein (GP)130/IL-6 sitokin ailesine ait sarmal bir moleküldür. IL-31 gen ekspresyonu, hem IL-4 hem de IL-33 tarafından düzenlenir ve mast hücrelerinden salgılanması, immünoglobulin E ve nöropeptit P uyarımı ile arttırılır (78,79).

IL-31 reseptörü (IL-31R), onkostatin-M reseptörü (OSMR) ve IL-31 reseptörü α (IL-31RA) olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerik reseptördür. IL-31

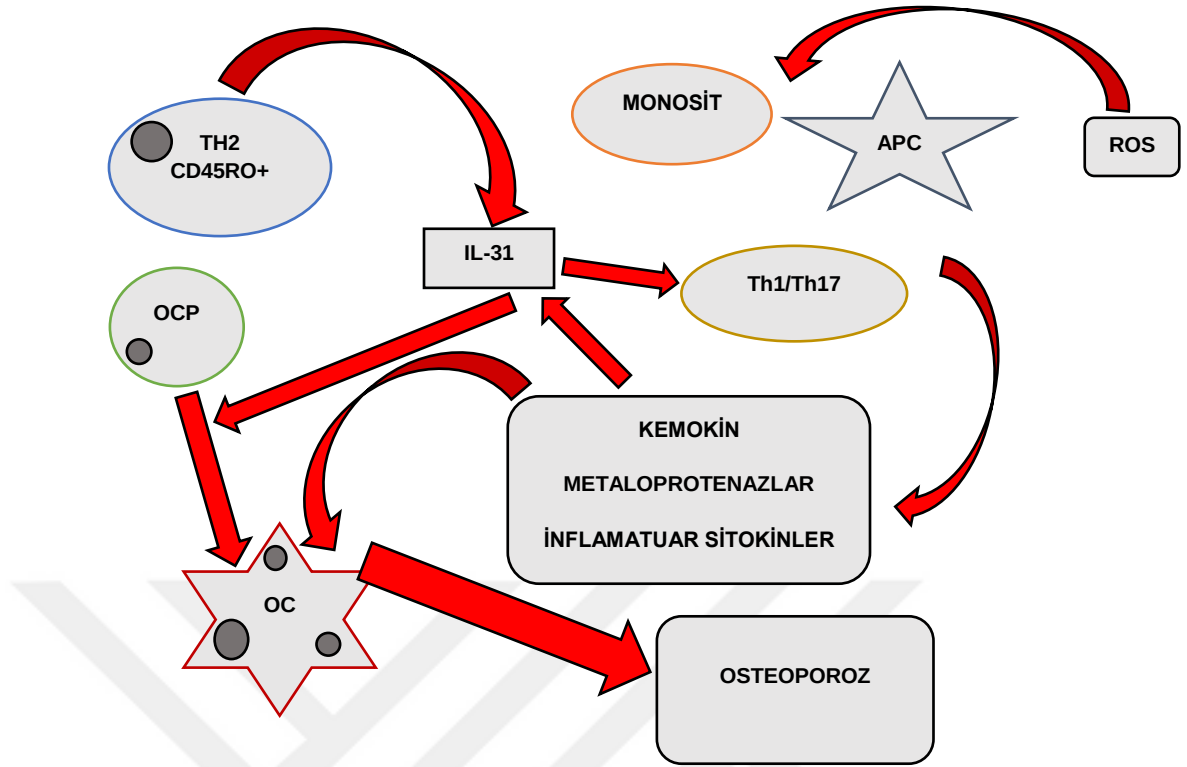
ile aktive edilmiş monositler ve miyeloid progenitör hücreler dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinde eksprese edilir (69).

Esas olarak Th2 fenotipine doğru eğilmiş ve aktive edilmiş CD45RO pozitif T lenfositleri tarafından üretilen IL-31, farklı dokular üzerinde etki gösterir, hücre proliferasyonu ve doku yeniden yapılanması üzerinde çoklu düzenleyici işlevler gerçekleştirir ve aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin üretimini de indükler. Ayrıca IL-31R aktivasyonu, hematopoetik hücrelerin olgunlaşmamış alt popülasyonlarının sayısını artırır ve bunların döngü durumlarının pozitif düzenlenmesinde rol oynar (80).

IL-31, atopik dermatit ve kronik spontan ürtikerin patogeneğinde ve ilerlemesinde merkezi rol oynar. CD45RO pozitif Th2 lenfositlerinin yanı sıra makrofajlar, dendritik ve eozinofilik hücreler tarafından da salınan IL-31, alerjik hastalıklardan muzdarip hastalarda kaşıntıya aracılık ederken, inflamasyonlu veya hasar görmüş doku tarafından salgılanan IL-33, lokal erken uyarı sinyali olarak işlev görür (81). Bununla birlikte, IL-31 öncelikle Th2 tepkilerini ve alerjik belirtileri tetiklese de, aynı zamanda Th2 inflamasyonunu da baskılar (82,83).

IL-31 sinyal sistemi, aynı zamanda kemik yıkımında görevli osteoklastların öncüleri olan miyeloid progenitörlerin homeostazisinin korunmasında rol oynar (84). IL-31, monositlerin ve makrofajların aktivasyonunu indükler ve matriks metaloproteinazlar ve kemokinlere ek olarak osteoklastojenik sitokinlerin üretimine yol açan proinflamatuvar sitokin genlerinin transkripsiyonunu artırır (85). Son olarak, aynı zamanda Th1/Th17 lenfosit farklılaşmasını ve antijen sunan hücre fonksiyonunu da düzenler (86).

IL-31'in kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolü; esas olarak Th2 CD45RO+ tarafından üretilen IL-31, OCP'den olgun osteoklastlara farklılaşmasını indükleyerek osteoklastogenezi desteklemesidir. IL-31, reaktif oksijen türleri ile sinerji içinde, aynı zamanda kemokinler, metaloproteinazlar ve inflamatuvar enzimler üretmek üzere antijen sunan hücreleri, monositleri ve Th 1 ve Th 17 lenfositlerini indükleyerek dolaylı olarak osteoklastogenezi uyarır. Bütün bu olaylar osteoporozun gelişmesine yol açar (57) (Şekil 4).



(Th2 CD45RO+: T Helper Hafıza Hücreleri, OCP: Osteoklast Progenitörleri, OC: Osteoklast, ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri, APC: Antijen Sunan Hücreler, Th1/Th17: T Helper 1 VE 17 Lenfositleri)

Şekil 4: IL-31'in Kemığın Yeniden Şekillenmesindeki Rolü (57).

Osteoporoz gelişiminde patogenetik olarak rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin çoğu, IL-31 tarafından düzenlenir. Örneğin, hem kemığın yeniden şekillenmesinde hem de inflamasyonda rol oynayan sinyal yolları, Janus-aktif kinaz (JAK) ve önemli sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT)'nin yanı sıra Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB), fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz (PI3K/AKT) dahil olmak üzere bu sinyal yolunun aşağısındaki moleküller ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolları, IL-31 tarafından düzenlenir. STAT-1 ve STAT-3, osteoklastların çoğalmasına ve aktivasyonuna yol açan hücre içi olaylara aracılık eder (87).

IL-31 aynı zamanda hücre dışı sinyalleme düzenleyen kinazlar (ERK)1 ve 2 de dahil olmak üzere kemik döngüsü regülasyonunda yer alan ek transkripsiyon faktörlerinin sinyallenmesinde de görev alır. İn vitro çalışmalar, IL-31'in, osteoklastların toplanması, farklılaşması ve fonksiyonu için gerekli olan kemokinlerin,

metaloproteinazların ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığını göstermiştir. IL-31/IL-31RA etkileşimi, STAT1/3/5 ve MAPK aktivasyonu aracılığıyla, merkezi etki gösteren proinflamatuvar sitokin ve kemokin ekspresyonuna yol açan sinyalleri başlatır. Böylece hem Th2 sitokin aracılı inflamatuvar hastalıklarda hem de kemik erimesinde rol oynar ve osteoporoza yol açar (88,89).

STAT1 aktivasyonu C-C Motif Chemokine Ligand (CCL)-17 ve CCL-22 kemokinlerini indükler. Bu kemokinler, osteoklastların ve bunların öncüllerinin kemik rezorpsiyon bölgelerindeki lokalizasyonunu yönlendirir; proinflamatuvar sitokinler ve RANKL tarafından aktivasyonu üzerine, osteoklastların olgunlaşmaları tamamlanır. IL-31'in indüklediği ERK 1/2 sinyali, kıkırdak homeostazisini ve osteokondrom oluşumunu etkiler. IL-31 ayrıca, anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastazında rol oynayan epidermal büyüme faktörü (EGF) ve VEGF'nin gen ekspresyonunun artışı önemli ölçüde düzenleyebilir (90-93). Bu nedenle inflamasyon ve anjiyogenez arasındaki ilişkiye göre, IL-31'in tümör oluşumu ve kemik metastazı süreçlerinde rolü olduğu varsayılmıştır (94).

IL-31, diğer IL-6 ailesi sitokinleri tarafından aktive edilir ve STAT reseptör yoluyla hücre proliferasyonu kontrol eder. Kemik dokusunun hasarlanması ve onarımının yanı sıra, bu yolakla tümör oluşumu ve kemik metastazında da muhtemelen potansiyel rol oynar. IL-31 ile ilgili sinyal yollarındaki bir arıza, osteoporozun yanı sıra diyabet, kanser, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir ve hepsi bir şekilde kemiğin yeniden yapılanmasındaki bozulma ve osteoporozla da ilişki içindedir.

IL-31'in kemik metabolizmasındaki önemli rolü, Th2 sitokinlerinin artan üretimi ile karakterize olan IL-31/IL-31R bloke edilmiş farelerin kemik fenotiplerinde gösterilmiştir. Bu fareler ile yapılan çalışmada Th2 inflamasyonunun sınırlandırılmasında IL-31/IL-31R etkileşiminin düzenleyici bir rolü olduğu gösterilmiştir. IL-31 sinyallemesinin eksikliği, birden fazla JAK-STAT ve MAPK sinyal yolunun ve özellikle RANKL aracılı osteoklastogenezde merkezi olan STAT3'ün aktive edilmesinde başarısızlığa neden olur. Ayrıca IL-31RA eksikliği olan fareler, aşırı ekspresyonu osteopetroz fenotipine neden olan onkostatin M'ye karşı yüksek yanıt verir (69,95).

Özet olarak IL-31, kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynayan sitokinler arasında anahtar bir aracı gibi görünmektedir. IL-31, çeşitli hücre tiplerine etki ederek IL-1, IL-6 ve C-X-C Motif Chemokine Ligand (CXCL) 1, CXCL8, CCL2 ve CCL18 kemokinlerinin salınımını güçlü bir şekilde indükler (96). Bu nedenle IL-31, osteoklast öncüllerinin toplanmasında ve immün aracılı kemik rezorpsiyonunda rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu yoluyla dolaylı olarak işlev görür. IL-31'in bazı fonksiyonları IL-17'ninkilere benzer ve her ikisinin de inflamatuvar sitokinleri indüklemeye ve kemik rezorpsiyonunu arttırmada etkileri vardır (97).

Öte yandan, inflamatuvar sitokinler, özellikle IFN- γ , IL-1 β ve TNF- α , IL-31 ve reseptörlerinin ekspresyonunu artırabilir. Yaşlanma sırasında proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de artar. Monositlerde, dendritik hücrelerde ve T lenfositlerde IL-31'in ekspresyonu, ROS tarafından indüklenebilir ve yaşa bağlı kemik yıkımını artırır (98).

2.4.4. İnterlökin-33

IL-33, esas olarak proinflamatuvar uyarıyı takiben stromal hücreler tarafından eksprese edilen bir Th2 sitokindir. IL-33 bir sitokin ve alarmin olarak gen transkripsiyonunu kontrol edebilen bir nükleer faktör olarak işlev görür (74). Bir alarmin olan IL-33, hücre hasarı ve hücre ölümünden sonra salınır, diğer sitokinlerin salınmasını indükler (99). IL-33 ayrıca hücre dışı olarak IL-1 reseptör ailesi üyesi ST2 (IL-1R benzeri 1) için bir ligand görevi görür ve IL-33'ün ST2'ye bağlanması ile yolağın devamını aktive ederek, IL-31 ile Th2 sitokinlerinin transkripsiyonunun artmasına yol açar (100).

ST2 esas olarak doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, mast hücreleri ve Th2 lenfositleri tarafından eksprese edilir, ancak son zamanlarda doğal öldürücü (NK) hücreler, Treg ve Th1 lenfositlerde de eksprese edildiği bulunmuştur (101). ST2'nin farklı bağlanma şekilleri sonucunda, hücre dışı IL-33'ü bağlayarak tuzak reseptör görevi gören ve böylece IL-33'ün membran reseptörü ile etkileşimini önleyen çözünür bir form (sST2) dahil olmak üzere farklı reseptör formları üretilir. Buna göre rekombinant sST2, solunum yolu alerjisinde IL-33'ün proinflamatuvar etkisini antagonize eder (76,77,102).

IL-33'e bağılı yolağın devam etmesi için, IL-33'ün aksesuar bir reseptörü olan IL-1R3'ün çalışmasına ihtiyaç duyulur. ST2/IL-1R3 transdüksiyon sinyali NF-κB, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve MAPK'nin aktivasyonuna yol açar (82,83). IL-33, saf T hücrelerini aktive eder ve bunların bir Th2 fenotipine doğru olgunlaşmasını teşvik ederek Th2 tipi sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. IL-33, eozinofiller, mast hücreleri, tip 2 doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC2) ve Th2 lenfositler dahil olmak üzere çeşitli adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini etkiler (80-82). IL-33, NF-κB ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla IL-5, IL-13 ve CCL5, CCL17, CCL24 kemokinlerin üretimini indükler (94,103). IL-33'e yanıt hücre tipine, doku mikro ortamının hücresel bileşimine ve yardımcı uyarıcı sitokinlerin varlığına bağlıdır (104-107).

Hücre hasarı ve hücresel bütünlüğün kaybı üzerine, High mobility group box 1 (HMGB1) ve IL-1 a'ya benzer şekilde çift fonksiyonlu bir alarmin görevi gören IL-33 çekirdekten salınır. Ancak diğer alarminlerden farklı olarak IL-33, hücre dışı alanda hızla oksitlenir. IL-33'ün oksidasyonu, fonksiyonunun inhibe olmasında önemli bir mekanizmadır (107). IL-33'ün daha önceden inflamatuvar kemik rezorpsiyonunun başlatılması ve kronikleşmesiyle ilişkili olduğu bilinse de, son zamanlarda kemik kaybı ve inflamasyonun azaltılmasında bir rolü olduğu öne sürülmüştür (108). Şekil 5'te IL-33'ün kemik döğüsü üzerindeki etki mekanizması gösterilmiştir.

İnflamatuvar uyarımdan sonra stromal hücreler, hemopoietik miyeloid hücrelerden, osteoklast oluşumunu doğrudan bloke eden ve osteoklast öncü farklılaşmasını, sitokin üreten makrofajlara ve antijen sunan hücrelere doğru kaydıran IL-33'ü üretir. Hasar görmüş osteositler (OCy), inflamasyonu tetiklemenin yanı sıra, aynı zamanda kemik matrisinin mineralizasyonunu uyaran IL-33'ü de serbestler. IL-33, olgun osteoblastları ve bunların kemik iliği progenitörleri olan mezenkimal kök hücreleri uyarak, bunların farklılaşmasına ve olgunlaşmasına doğrudan etki eder. RANKL üretilmesine ve osteoprotegerin üretiminin aktive edilmiş osteoblastlar tarafından kısmen bloke edilmesine rağmen, IL-33'ün iskelet üzerindeki yaygın etkisi anti-osteoporotiktir (57) (Şekil 5).

osteoklastların oluşumunu ve aktivitesini azaltarak ve bunların apoptozunu indükleyerek, mekanik uyarılara yanıt olarak alveolar kemiğin mimari yapısının korunmasına katılır (106).

Östrojen α reseptörü bloke olan farelerde IL-33 mRNA'da bir artış gözlemlenmiştir (101,108). Her ne kadar hem IL33/ST2 hem de östrojen çoğu iskelet segmentinde kemik kaybından korusa da, ooferektomi IL-33/ST2'ye bağımlı kemik rezorpsiyonunu indükler. IL-33, IL-18 gibi IL-1 sitokin ailesine aittir ve zıt etkilerlede kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyebilir: IL-1, osteoblastlardan RANKL üretimini uyarır ve bunun sonucunda osteoklastogenez gerçekleşir. Makrofajlar ve osteoblastlar tarafından salgılanan IL-18, osteoklastları inhibe eder ve osteoblast proliferasyonunu ve kemik oluşumunu uyarır (76,80-82). IL-33'ün kemik döngüsü üzerindeki etkilerine ilişkin in vitro çalışmaların ve hayvan modellerinin çoğunda, zıt etkiler göstermektedir.

IL-33'ün kemik biyolojisindeki rolüne ilişkin çelişkili gözlemler hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Okragly ve ark. IL-33 olmayan farelerde BMD'nin ve kemik gücünün normal olduğunu, ancak osteoblastlarda IL-33'ün transgenik aşırı ekspresyonu durumunda hızlı kemik kaybı olduğunu bildirmişlerdir (109). Bunun IL-33'ün kemik rezorpsiyonunda yer alan hücreler üzerinde doğrudan bir etkisi olup olmadığı veya IL-33 tarafından indüklenen diğer proinflamatuvar sitokinlere bağlı dolaylı bir etki olup olmadığı açık değildir. Buna karşılık, alveolar kemikte mekanik yüklemeye maruz bırakılan ST2 eksikliği olan (ST2^{-/-}) fareler, mekanik yüklemenin neden olduğu kemik rezorpsiyonunu, osteoklast sayısını ve prorezorptif belirteçlerin ekspresyonunu artırırken periodonsiyumda azalmış sayıda osteoblast ve apoptotik hücre sergilerler (110). Yabani tip farelere kıyasla osteoblast sinyal moleküllerinin ekspresyonunun azalması, IL-33/ST2'nin anti-osteoklastojenik etkilere sahip olduğunu ve osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azalttığını düşündürmektedir. IL-33^{-/-} ve ST2^{-/-} farelerinde periferik dokularda ILC2'lerde azalma vardır; bu, IL-33'ün ILC2'lerin bir aktivatörü olduğunu ve bunun da bağışıklık düzenleyici işlevler uyguladığını ve fareleri kemik yıkımından koruduğunu gösterir (111,112).

IL-33 ve ST2 yolağı bloke edilmiş fareler, hem kan hem de kemik iliği bölümlerinde granülosit tepkilerinde homeostatik düzensizlik gösterir; bu, IL-33'ün, kemik hücrelerinin yanı sıra, dolaylı olarak kemiği etkileyebilen birçok başka hücre

tipi üzerinde de etki gösterdiğini düşündürür. Örneğin, IL-33, eozinofil bağılılığını düzenlemede IL-5'ten önce gelir ve hem alerjik hem de kemik hastalıklarına yol açan karmaşık sitokin ağına katkıda bulunur (113,114). Shulze ve ark. (115) IL-33'ün kemik iliği öncü hücrelerinden osteoklast oluşumunu doğrudan durdurduğunu gösterdi ve Zaiss ve ark. (116) miyeloid kemik iliği progenitörlerinin osteoklastlardan makrofajlara farklılaşmasında bir artış olduğunu tanımladı. Öte yandan, IL-33 aynı zamanda osteoblastlar üzerinde de etki göstererek OPG ekspresyonunu azaltır ve osteoklastojenik faktörlerin üretimini artırır, bunun sonucunda inflamatuvar koşullar altında kemik rezorpsiyonunu indükler (117). Bazı raporlar IL-33'ün in vitro matriks mineralizasyonunu uyardığını öne sürmektedir (118). Ancak diğer çalışmalarda bu spesifik etkiyi doğrulamamıştır (119).

IL-33, Th2 aracılı süreçlere katılarak osteoblast olgunlaşmasını uyarır ve osteoklastogenezi azaltır (120). Mun ve ark. IL-33'ün insan monosit öncüllerinden osteoklast farklılaşmasını doğrudan desteklediğini, dolayısıyla RANKL yoluyla bağımsız olarak kemik yıkımını indüklediğini gösterdi (121). Aksine, Kiyomiya ve ark. IL-33'ün RANKL'a bağımlı osteoklast oluşumunu inhibe ettiğini gösterdi (122). Benzer şekilde Zhu ve ark. (123) IL-33'ün, RANKL'ın indüklediği osteoklast oluşumunun ana düzenleyicisi olan aktive edilmiş T hücresi sitoplazmik 1'in (NFATc1) nükleer faktörünün inaktivasyonu yoluyla osteoklast farklılaşması üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu gösterdi ve Velickovic ve ark. (124) IL-33 reseptörü eksik olan farelerin, artmış osteoklast oluşumu ve düşük kemik kütlesi sergilediğini gösterdi.

IL-33, IL-10 ve IL-4 gibi anti-osteoklastojenik sitokinlerin sentezini uyarır, böylece osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını makrofajlara ve dendritik hücrelere doğru kaydırır (125). IL-33'ün bazı in vitro çalışmalarda gösterilen olası osteoklastojenik etkisi, in vivo olarak RANKL ile karşılaştırıldığında oldukça zayıftır ve üzerinde etki gösterdiği spesifik osteoklast progenitör alt popülasyonu da dahil olmak üzere birçok değişkene büyük ölçüde bağlıdır (126). Aslında, miyeloid progenitör havuzunda, IL-33 stimülasyonuna farklı yanıt veren hücre alt grupları tanımlanmış olup, bu durum literatürdeki açıkça çelişen sonuçları kısmen açıklamaktadır (127). Bu nedenle, IL-33'ün pleiotropik etkisi ve literatürde bulunan

tartışmalı sonuçlar nedeniyle, bu sitokinin kemik homeostazisi üzerindeki genel etkisinin tanımlanması zordur.

Hasarlı hücrelerden IL-33 de dahil olmak üzere alarminlerin veya tehlikeyle ilişkili moleküler model (DAMP)'lerin salınması, bağışıklık hücrelerinin doku hasarı konusunda uyarılmasını sağlayan ilgili bir mekanizmadır ve alarminler, akut veya kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde anahtar bir rol oynar (128,129). Kondrositlerin, osteoblastların ve osteositlerin hücre ölümleri, iskelet gelişiminde, onarımında ve ayrıca osteoporozun patogeneğinde önemli rol oynar. Alarmin salınımı yoluyla osteosit ölümü ve otofajinin indüklediği artmış osteoklastogenez tarif edilmiştir (130).

Osteosit hücre ölümü ve otofaji, makrofajlar, dendritik hücreler, monositler ve nötrofiller üzerindeki reseptörlerine bağlanarak DAMP'leri serbest bırakarak, osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu indükleyen TNF-a, IL-6 ve IL-1 dahil proinflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik eder. Sonuç olarak, osteoklast öncülleri RANKL/RANK sinyali yoluyla olgun osteoklastlara farklılaşır, dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna yol açar ve aynı zamanda hasarlı kemiğin yenilenmesini sağlar (94,131). Bu nedenle, IL-33'ün çift fonksiyonlu görevi ya kemik dokusu onarmını sağlayarak iskelet üzerinde faydalı etkiler gösterebilir ya da osteoporoza yol açacak şekilde zararlı inflamasyonu tetikleyebilir (106). IL-33, kemiğin yeniden şekillenmesinde hücre, moleküler ve transkripsiyonel seviyelerde etki göstererek pluripotent fonksiyonlara aracılık etmekte ve osteoporozu hafifletmekte potansiyel değere sahiptir (107,132-136).

IL-33, Treg aktivasyonu ve NF-κB aracılı gen transkripsiyonunun inhibisyonu yoluyla da kemik üzerinde koruyucu etkiler gösterir. Çekirdekte IL-33, nükleozom yüzeyindeki H2A-H2B dimerik histonların asit kısmına bağlanarak gen transkripsiyonunu baskılar ve IL-33'ün transkripsiyon faktörü NF-κB ile etkileşimine izin verir. Sonuç olarak NF-κB'nin DNA'ya bağlanmasının tehlikeye girmesi, NF-κB'ye bağımlı proinflamatuvar gen transkripsiyonunun azalmasına yol açar (137).

Foxp3⁺ Treg hücreleri, bağışıklık homeostazisindeki rolüne ek olarak, hematopoetik kök hücrelerin farklılaşması ve osteoklastların işlevi de dahil olmak üzere metabolik ve rejeneratif süreçlerde de kritik işlevler gerçekleştirir. Ayrıca Foxp3⁺ Treg hücrelerinin hematopoez üzerindeki etkisi, bunların osteoklast gelişimi

ve fonksiyonu üzerindeki düzenleyici etkileri aracılığıyla gerçekleşir ve bunun sonucunda kemik iliği boyutu ve bileşimi üzerinde etkisi olur (138).

Foxp3⁺ Treg hücre fonksiyonunun modülasyonu, yalnızca romatizmal hastalıklarla ilişkili inflamatuvar kemik kaybında değil, aynı zamanda dismetabolik, neoplastik ve ilaca bağlı osteoporoz gibi anormal kemik yeniden yapılanmasının otoimmün olmayan hastalıklarda da kemik homeostazisini yeniden sağlamak için umut verici bir yaklaşımı temsil edebilir.

2.4.5. Osteoporozda İnterlökin-31 ve İnterlökin-33'ün Klinik Önemi

Bağışıklık sisteminin, kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkisine sitokinler aracılık eder. Bazı sitokinler kemik erimesine katkıda bulunurken, bazı sitokinler koruyucu etkiler gösterir ve bazıları da pleiotropik işlevler gerçekleştirir (139-141). IL-31 ve IL-33 osteoporozda önemli bir rol oynar ancak nihai etkileri, karşılıklı etkileşimleri ve sonuçta iskeletimizin sağlığını kontrol eden karmaşık kemik yeniden yapılanma sürecinin çeşitli aşamalarında yer alan diğer sitokinlerin ve baskılayıcı ve/veya uyarıcı faktörlerin birleşik etkisi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (132).

Yaşlanma ve seks steroidlerinin eksikliği kemik ortamında IL-31 ve IL-33'ün yanı sıra bunların reseptörlerini de düzenler. Menopoz sonrasında gelişen osteoporoz, bağışıklık, kemik ve endokrin sistemleri arasındaki karşılıklı etkileşimin açık bir örneğidir. Postmenopozal dönemde östrojen azalması, T hücresi ve makrofaj aktivasyonunu artırır, bu da osteoklast oluşumunun kronik uyarılmasından ve bunun sonucunda kemik kaybından sorumlu olan inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır (20). Osteoklastogeneze ve kırık riskinde artışa yol açan inflamatuvar reaksiyonların devam etmesi, kronik inflamasyonla karakterize olan yaşlanma durumunda da mevcuttur (142).

Yaşlanma sürecinde, yaşam boyu kronik antijenik yüke ve oksidatif strese maruz kalan Treg'ler tarafından, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinin bozulmasının yanı sıra, kemik döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan, IL-31 de dahil olmak üzere büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokinler salgılayan ve kendisi de proinflamatuvar hücreler olan efektör hafıza hücrelerinin sayısında artış vardır (20).

Yaşlanmayla birlikte osteoblast sayısı ve aktivitesi azalır, bu da kemik kütlesinin yaşa bağlı azalmasına neden olur (143). İnflamasyon, kemik yıkımını teşvik ederek ve kemik oluşumunu engelleyerek osteoporozu tetikler (144).

IL-31'deki artış postmenopozal kadınlarda azalan BMD ile ilişkilendirilmiştir. IL-31'in, reseptörüne bağlanması, STAT'ların, MAPK'nın ve JNK sinyal yollarının fosforilasyonu ve aktivasyonu ile sonuçlanır (104). IL-31, yaşlanma sırasında da doku inflamasyonunda ve kemik yıkımında patojenik bir rol oynar. Pro-inflamatuar sitokinlerin etkisine bağlı olarak düşük dereceli inflamasyon, DNA onarımını bozarak hücre ve immünolojik yaşlanmanın yanı sıra biyolojik yaşlanmaya da yol açar (145). Bununla birlikte, her bir inflamatuvar sitokinin kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki nihai etkisi, spesifik hücre hedefine ve kemikteki sitokin ortamına bağlıdır. Örneğin, IL-33 dengeli osteoklasttan alternatif olarak aktive edilmiş makrofaj farklılaşmasına kaydırır ve inflamatuvar kemik kaybına karşı koruma sağlar (116).

Yaşlanma, makrofaj fenotipleri ve fonksiyonlarında önemli düzenleyicileri olan hem Treg'i hem de IL-31/IL33 ilişkisini etkiler. İnflamatuar Bölge (Fiz) 1 içeren özel belirteçlerle karakterize edilen, proinflamatuvar (M1) veya antiinflamatuvar (M2) fenotipe doğru makrofaj polarizasyonunda yaşa bağlı kusurlar gösterilmiştir (146). Seks steroid hormonları, alternatif makrofaj aktivasyonu ile ilişkili farklı genlerin ekspresyonunu seçici olarak düzenleyerek, alternatif makrofaj aktivasyonunu modüle eder (147,148). Tip 2 bağışıklığa bağlı alternatif bir aktivasyon fenotipi elde eden makrofajlar, IL-33R'yi aktive eder ve geni IL-31 tarafından aktive edilen inflamasyonla ilişkili Fiz1 proteinini eksprese eder (69,149).

Doğuştan gelen lenfoid hücre ailesinin, osteoporoz da dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıkların düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Özellikle ILC2'ler, IL-33'e bağımlı bir proliferasyon gösterir ve IL-33 ve IL-25'e yanıt veren IL-5 ve IL-13'ü üretir (150). Ek olarak TGF- β , ILC2 progenitörlerinde IL-33 reseptörü ST2'yi kodlayan genin ekspresyonunu artış yönünde düzenler. ILC2 progenitörlerinin üretimi ve bakımı için gerekli olan TGF- β sinyali yaşlanmayla birlikte değişir (151).

IL-33 ayrıca farelerde Treg'lerin toplanmasında ve işlevinde de önemli bir rol oynar. Treg'lerin ise kemiğin onarımı ve yenilenmesinde önemli görevleri vardır. IL-33, yaralanma bölgesine Treg aktivasyonuna katılır. Treg'ler M1 makrofaj aracılı inflamasyonu inhibe eder. Kemikte, Treg'lerin osteoblast progenitör farklılaşmasını

desteklemek için Th1, CD8+ ve M1 makrofajlarını inhibe etme işlevi gören CCL22 yoluyla toplandığı düşünülmektedir. Treg'ler ayrıca progenitör hücrelerden osteoblast farklılaşmasını doğrudan destekleyebilir. Örneğin, Treg'lerin, IFN- γ ve TNF- α salgılayan CD4+ geleneksel T hücrelerini inhibe ederek mezenkimal kök hücre (MSC) bazlı kemik rejenerasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İn vivo deneyler aynı zamanda Treg'lerin TNF- α 'nın neden olduğu kemik tahribatını ve ooferektominin neden olduğu kemik kaybını koruduğunu da göstermiştir (152). IL-33, Treg'in ST2 reseptörüne etki ederek genç farelerde hasarlı dokularda Treg'lerin birikmesini sağlar (153).

IL-33(+) hücreleri yaşlı farelerde azalır ve onarım süreçlerini başlatmak için yaralı dokularda birikemez. İskelet kasının ve kemiğin normal onarımı, IL-33 ile indüklenip, lokal olarak çoğalan özel bir Treg hücresi popülasyonu ile olur. Kas ve kemik onarımının akut yaralanma sonrasında tamiri yaşlı farelerde, genç farelere kıyasla ciddi şekilde bozulmuştur, çünkü IL-33'e bağlı Treg birikimi daha azdır (154). Böylece IL-33, genç farelerde Treg hücre homeostazisini düzenlerken, yaşlı farelerde, Treg hücre birikimi, iskelet kası ve kemik rejenerasyonundaki eksiklikleri iyileştirir (155).

Klinik durumlarda IL-33, çift fonksiyonlu bir alarmin olarak kabul edilebilir. Atopik inflamasyonu tetikler, çeşitli otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynar, enfeksiyonlara ve ateroskleroza karşı koruyucudur (135,136). Bu nedenle hastalığa bağlı olarak ya bağışıklık aracılı patolojileri tetikleyebilir ya da altta yatan inflamasyonun çözümünü teşvik edebilir ve hastalık sürecini hafifletmek için potansiyel terapötik değere sahip olabilir (107,131,132). Osteoporozun bir Th1 bağışıklık tepkisi ile karakterize olduğu göz önüne alındığında, IL 33/ST2 ilişkisi, Th1'den Th2 bağışıklık tepkisine geçişi indükleyerek koruyucu etkiler gösterebilir (101).

İlginç bir şekilde, bilinen bir osteoporotik risk faktörü olan sigara içimi, IL-4, IL-5 ve IL-13 dahil olmak üzere osteoprotektif Th2 sitokinlerin salınımını azaltarak Th2 hücreleri ve ILC2 üzerindeki ST2/IL-1R3 ekspresyonunda dramatik bir azalmaya neden olur. Her ne kadar IL-33, artriti açıkça kötüleştirse ve IL-33 blokajı, otoimmün durumlarda hastalığın ilerlemesini hafifletse de, IL-33 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, kemik hastalığının gelişimine karşı oldukça modüle

edici ve hatta koruyucu bir etkiyi göstermektedir. Bu nedenle IL-33, spesifik inflamasyona bağılı olarak değişken etkiler gösterebilir. İnflamatuar stres sırasında hasarlı hücreler tarafından IL-33'ün hücre dışı salınımı bile alerjik inflamasyon bağlamında zararlı olabilir veya osteoporoz durumunda olduğu gibi koruyucu ve onarıcı olabilir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular sonuçta IL-33'ün kemikteki kendine özgü işlevi anti-osteoklastojenik Th2 sitokinlerin güçlü bir indüksiyonu olan pleiotropik bir sitokin olduğunu göstermektedir (119).

Kemiğin yeniden şekillenmesinde IL-33 ile östrojen arasındaki fonksiyonel ilişki hala tam olarak anlaşılamamıştır. Postmenopozal osteoporozda östrojen seviyelerindeki azalma, kemik döngüsünün hızlanmasına ve BMD'nin azalmasına yol açan trabeküler ve kortikal kemik kaybının temel nedenidir (156). Östrojenler, RANK kaynaklı osteoklastik farklılaşmayı doğrudan inhibe eder, kemik iliği stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından OPG salgılanmasını artırır ve IL-10 ve semaforin 3A (Sema3A) üretimini artırır (157). Üstelik östrojen eksikliği aynı zamanda TNF- α , IL-1 ve IL-6 üretimindeki artış yoluyla osteoklastogenezi artırarak kemik kaybına neden olur (158).

Fizyolojik koşullar altında hem IL-33 hem de östrojen omurgaları, uzun kemikleri ve maksillayı kemik kaybından korur. Öte yandan, IL-33 inaktive olan (IL-33^{-/-}) farelerde gözlenen azalmış BMD'li osteopenik fenotip, IL-33'ün osteoprotektif rolünü doğrulamaktadır. Ayrıca, IL-33'ün veya reseptörünün tükenmesi, farelerde femur, vertebra ve maksiller kemikte kemik kaybına neden olur; bu, IL-33'ün hem kortikal hem de süngerimsi kemiği kontrol ettiğini düşündürür (101). Hem IL-33 hem de östrojen tarafından arttırılan IL-10, osteoklastogenez üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir. Östrojenlerden farklı olarak IL-33'ün, TNF- α kaynaklı kemik yeniden yapılanması üzerinde çok az etkisi vardır (95).

IL-33, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 ile birlikte postmenopozal kadınlarda ferritin ile de ilişkilidir, bu da bu anti-inflamatuar ve anti-osteoklastojenik sitokinlerin demir metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynadığını düşündürür (104).

IL-33^{-/-} ve ST2^{-/-} fare modellerinden elde edilen bulgular, IL-33 ve reseptörünün, fizyolojik kemik yeniden yapılanması sırasında maksilla ve femuru kemik kaybından koruduğunu ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, maksiller kemikte

eksprese edilen IL-33, periodontitis gibi bakteriyel enfeksiyon bağlamında RANKL'a bağımlı bir şekilde artan kemik kaybıyla ilişkilidir ve oofektominin neden olduğu, IL-33/ST2 sinyallemesine bağlı kemik rezorpsiyonu özellikle maksiller kemikte meydana gelmektedir. Bölgeye özgü bir şekilde femurda veya omurgalarda meydana gelmemektedir. Bu sonucun, oofektominin neden olduğu bu kemik bölgelerinde IL-33'ün diferansiyel üretimi ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (101,115).

Menopoz sonrası kadınlarda serum IL-33 düzeylerini araştıran yeni bir çalışmada, osteoporotik hastalarda bu sitokinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-33 ile rezorpsiyon belirteci kollajen tip I'in C-terminal telopeptit (CTX)'i arasında negatif bir korelasyon gösterilmiş olup, bunun da IL-33'ün in vivo osteoklastogenez üzerinde inhibitör bir etkisi olduğu ortaya koyulmuştur. Menopoz sonrası osteoporozda düşük IL-33 düzeylerinin bulunması, IL-33'ün osteoklast farklılaşması üzerinde inhibitör etkisi olduğunu öne süren önceki gözlemlerle tutarlıdır (101). IL-33'ün kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki nihai etkisi, hastalığın ciddiyetine ve hormonal etkilere bağlı değişmekle birlikte klinik bağlama göre belirlenir (159).

Saleh ve ark. (118), PTH ve onkostatın-M'nin osteoblastlarda IL-33 mRNA düzeylerini arttırdığını göstermiştir. Bu sonuç, postmenopozal osteoporozda serum PTH ve IL-33 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. PTH, bu hormonun osteoanabolik etkilerine katılan IL-33 üretimini uyarır. Ayrıca, IL-33 ile anabolik kemik belirteci, tip 1 kolajenin N-terminal propeptidi (P1NP) arasında pozitif bir korelasyon sonucuna ulaşılması da bu hipotezi destekler görünmektedir. Ayrıca, osteoporozlu menopozal kadınlarda serum IL-33 seviyeleri normal BMD'li kadınlara göre daha düşük olmasına rağmen, IL-33'ün kemik üzerindeki olası koruyucu etkisi, muhtemelen diğer osteoklastojenik sitokinlerin müdahalesi nedeniyle hastalık ilerledikçe kaybolma eğilimindedir.

D vitamini, PTH ile birlikte fizyolojik kemik döngüsü için vazgeçilmezdir ve aynı zamanda önemli immün düzenleyici işlevleri de yerine getirir. Yaşlılarda ve menopozdaki kadınlarda çok yaygın olan D vitamini eksikliği, osteoporotik ana risk faktörlerinden birini temsil eder ve osteoporozu önlemek ve anti-osteoporotik tedavileri desteklemek için D vitamini takviyesi önerilir. D vitamini eksikliği aynı zamanda osteoporozu neden olan birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın da arka planını oluşturur. Yakın zamanda IL-33 ve IL-31'in, IL-25 ile birlikte D vitamini

eksikliğini içeren inflamatuvar süreçlerin modülasyonuna katıldığı gösterilmiştir (160,161).

Th2 sitokinleri her zaman kemiği olumlu yönde etkilemez (162). Ancak Th2 sitokin IL-31'in osteoporoz gelişiminde önemli ölçüde rol oynadığı ve osteoporoz gelişimine bile katkıda bulunabildiği yakın tarihli bir çalışmada gösterilmiştir (75). Özellikle, postmenopozal osteoporozda serum IL-31 düzeylerinde bir artış olduğu gösterilmiş, ancak BMD değerleri ve minör travma kırıklarının varlığı ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon bulunamamıştır. Ek olarak, ileri yaştaki hastalarda daha yüksek IL-31 seviyeleri bulunmuş olup; bu durum, bu sitokinin immün yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkları, özellikle yaşlılık osteoporozunu tetikleyen süreçlerde rol oynadığını ortaya koymuştur (102). Osteoporozu olan yaşlı bireylerde, sağlıklı genç ve yaşlı kontrol bireylere göre daha yüksek IL-31 serum seviyeleri bulunmuştur (75).

Yaşlanan inflamatuvar hücreler tarafından artan IL-31 üretimi, senil osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Artan IL-31 üretimi, osteoklastojenik sitokinlerin üretimini artırarak kemik yıkımını artırabilir. IL-31, Th2 profiline ait olmasına rağmen, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve matriks metaloproteinazların salgılanmasını indükler, bunun sonucunda osteoklast üretimi ve kemik rezorpsiyonunu tetikler ve bu da ona karşı gelecekte anti-osteoporotik tedavilerin geliştirilme ihtimalini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda genel olarak, osteoporozda IL-33'ün azaldığı, IL-31'in ise arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, osteoporoz ile ilişkili olarak IL-31'in osteoklastojenik olduğu, IL-33'ün ise koruyucu olduğu genel olarak ileri sürülebilir.

Bazı yazarlar, IL-33/ST2 ilişkisinin hem Th17 hücrelerinin oluşumunda hem de IL-31 üretiminde rol oynadığını göstermiştir (163). Bu nedenle IL-31 ve IL-33 birbiriyle yakından bağlantılıdır; IL-31, kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde zararlı etkilerle aşırı Th2 tipi etkileri azaltmaktadır. Son kanıtlar, IL-33/IL-31 ilişkisinin, psoriatik artrit (PsA) hızlanmış ateroskleroz ile osteoporoz arasında bir bağlantı oluşturduğunu göstermektedir (70). Tüm bu veriler aynı zamanda IL-33/ST2 yolağının aktivasyonunun, Th2/IL-31 ve Th17 immün yanıtlarının bir biyolojik belirteci olarak değerlendirilebileceğini de göstermektedir (76,164,165). İnflamatuvar sitokinler ayrıca neoplastik osteolizin gelişiminde merkezi rol oynar. Nekrotik veya inflamasyonlu dokulardan üretilen IL-33 ve ST2 reseptörü kanser hastalarında artmaktadır. IL-31'in

ayrıca ana metastatik konumu iskelet olan meme kanseri gibi bazı kanserlerde de arttığı bulunmuştur (166).

IL-31'deki artış, menopoza sonrası kadınlarda BMD'nin azalmasıyla ilişkilidir; IL-33'ün ise kemik kaybı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu görülmektedir (76). Bununla birlikte, menopoza eşlik eden inflamatuvar süreç çok faktörlüdür, sadece immün yaşlanma ve östrojen azalmasına bağlı değil aynı zamanda bir kısmı kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyen metabolizma bozuklukları, eşlik eden hastalıklar, ilaç alımı, bağırsak florası ve beslenme faktörleri gibi diğer faktörlere de bağlıdır (102). IL-31'in indüksiyonuna IL-4/STAT6 ve IL-33/NF-kB transdüksiyon yolları aracılık ederken, JAK-STAT sinyal yolunun inhibe edilmesinde rol oynayan bir gen ailesi olan sitokin sinyalleme sisteminin baskılayıcısı (SOCS) tarafından down regüle edilir (167). Bu nedenle araştırmacılar son zamanlarda dikkatlerini tek molekülden yapılandırılmış fonksiyonel eksen hipotezine kaydırdılar (78,81). IL-31 ve IL-33'ün immün-iskelet sistemi arayüzündeki rollerine ilişkin bilginin derinleştirilmesi, osteoporozda çok önemli olan osteoklastojenik inflamatuvar reaksiyonları tetikleyen bağışıklık sisteminin işleyişinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

2.4.6. Geleceğe Bakış Açıları ve Son Açıklamalar

Osteoimmünoloji bağlamında IL-31 ve IL-33 arasında ortaya çıkan yakın ilişki ve bunların karşılıklı dengesi, kemiğin yeniden şekillenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır.

IL-31 çok çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenler, proinflamatuvar sitokinleri indükler ve hücre proliferasyonunu ve doku rejenerasyonunu kontrol eder. IL-33, bir hasar sinyali sonrasında farklı doku ve organ hücrelerinden salınan bir alarmdir. Bu iki interleukin arasında hem serum hem de doku düzeyinde yakın bir ilişki bulunmakta ve aralarında fonksiyonel bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Farklı hücre tiplerinden gelen sinyaller, IL-33/IL-31 yolağının aktivitesini modüle eder (127).

Tablo 2 (57)'de, IL-31 ve IL-33 ile ilgili genel bilgiler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2: IL-31 ve IL-33 Genel Bilgiler

	IL-31	IL-33
Sitokin Ailesi	IL-6 Ailesi Sitokini	IL-1 Ailesi Sitokini, Alarmin
Üretim	Aktive Edilmiş Monositler, Miyeloid Progenitörler, Makrofajlar, Eozinofiller Dendritik ve CD45RO+ Th2 hücreleri	Pro-inflamatuar stimülasyonun ardından, Çoklu organ ve hücre tipleri (esas olarak kemik iliği stromal hücreleri, fibroblastlar, epitelyal ve endotel hücreleri)
Homeostatik Fonksiyon	Hücre döngüsü ve doku yeniden yapılanması, doku hasarı ve onarım süreçleri üzerinde çoklu düzenleyici işlevler; Th2 yanıt indüksiyonu; EGF ve VEGF düzenlemesi	Doku hasarı konusunda uyarı; Gen transkripsiyon kontrolü; hücre hasarı sırasında bağışıklık tepkisinin güçlendirilmesi ve doku onarımı; Th2 hücre olgunlaşması ve kemo-çekim; Th2 ile ilişkili sitokin indüksiyonu; Eozinofil aktivasyonu ve mast hücre degranülasyonu; IL-31 dahil olmak üzere inflammatuar yanıtlarda yer alan genlerin transkripsiyonu; Foxp3+ Treg hücre indüksiyonu
Reseptör	IL-31RA/OSMR	IL1RL1/ST2
Kemikteki Etkisi	OPC çoğalması; Monosit/Makrofaj aktivasyonu; Artan proinflammatuar sitokin gen transkripsiyonu, Osteoklastojenik sitokinlerin, matris metaloproteinazların ve kemokinlerin üretimi; Th1/Th17 lenfosit farklılaşması; APC fonksiyon düzenlemesi; Tümör oluşumu ve kemik metastazları	NF-Kb transkripsiyonunun baskılanması; NFATc1 inaktivasyonu; RANK/RANKL sinyalleşmesinin inhibisyonu; Kemik rezorpsiyonunun azalması; OC apoptoz indüksiyonu; OB fonksiyonu uyarımı; anti-osteoklastojenik sitokin indüksiyonu; Mekanik uyarılara yanıt olarak mimari kemik yapısının korunması; Miyeloid kemik iliği progenitörlerinde OC'den makrofajlara geçiş

(I: İnterlökin, Th:T Helper, OPC: Osteoklast Prekürsör Hücre, OC: Osteoklast, OB: Osteoblast, APC: Antijen Sunan Hücre, EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, TREG: T Düzenleyici Hücre, NF-KB: Nükleer Faktör-Kappa B, NFATc1: Aktive Edilmiş T Hücresi Sitoplazmik Nükleer Faktörü 1)

Çeşitli patolojilerde yer alan IL-33/ST2 yolağı, IL-31 üreten Th17 hücrelerinin oluşumunu etkiler. Bu nedenle IL-33/ST2 yolağının aktivasyonu, Th2/IL-31 ve Th17 bağışıklık tepkilerinin iyi bir biyobelirteci olarak düşünülebilir. Her iki sitokin (IL-31RA ve ST2) reseptörleri fibroblastlarda aynı anda eksprese edilir, bu da bu hücreler üzerinde sinerjistik bir uyarıcı etki olduğunu düşündürür (69,167).

IL-33/IL-31 yolağının kemik üzerindeki nihai etkileri, büyük ölçüde karşılıklı etkilerinin altında yatan kompleks ilişki yumağı tarafından belirlenir. Osteoporotik durumun kendine özgü klinik özelliğinin yanı sıra diğer inflamatuvar sitokinlerin ve kostimülatör sinyallerin etkisi, IL-31 ve IL-33'ün kemik döngüsü üzerindeki nihai etkisini etkiler. Bu nedenle osteoporoz özelinde IL-33/IL-31 yolağının spesifik rolü ilgi çekici bir konudur (168).

İnflamatuvar hastalıkların çoğunda IL-31 ve IL-33 yolları birbirine bağlıdır ve bunların ekspresyonu ile hastalığın şiddeti arasında önemli bir pozitif korelasyon vardır (167).

Bunlardan birinin artan ekspresyonu diğerini tetikleyebilir, bu da inflamasyonun artmasına ve hastalığın ilerlemesine yol açabilir. Ancak osteoporozda farklı ve daha karmaşık bir durum ortaya çıkmaktadır. IL-31 düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterirken, IL-33 ters korelasyon göstermektedir. Gelecekte amaç, hem inflamatuvar yanıtları hem de kemik dönüşümünü modüle edecek şekilde karşılıklı dengeyi etkilemek olacak gibi gözükmemektedir. Birçok klinik ve deneysel gözlem, IL-31'in osteoporozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. İn vitro çalışmalar ise IL-31'in Th1 ve Th17 lenfositlerin farklılaşması üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. IL-31, antijen sunan hücrelerin yeniden modülasyonu yoluyla dolaylı olarak ve T hücreleri üzerindeki negatif düzenleyici sinyal IL-31/IL-31R aracılığıyla doğrudan bağışıklık ve inflamatuvar yanıtları düzenler, böylece osteoporozda büyük ölçüde koruyucu olan Th2 inflamatuvar süreçlerini spesifik olarak sınırlandırır (119). Aksine, IL-33, RANKL'a bağımlı osteoklastogenezi inhibe eder, böylece inflamatuvar durumlara eşlik eden kemik kütlesi kaybına karşı koyar (169,170).

Osteoporozun patogenezindeki önemi göz önüne alındığında, hem IL-31 hem de IL-33, osteoporotik hastaların tanı ve takibinde biyobelirteç olarak kullanılabilir. IL-31/IL-33 dengesinin değiştirilmesi, osteoporozun başlangıcı ve ilerlemesinin altında yatan ilk immünolojik tepkilere müdahale edebilir. IL-31 ve IL-33 sitokinlerine veya bunların reseptörlerine karşı monoklonal antikolar ve füzyon proteinleri gibi hedefe yönelik biyolojik tedaviler bazı alerjik hastalıklarda hala test edilmektedir (88,171,172). Atopik dermatitte kaşıntıdan sorumlu olan IL-31 ilk terapötik hedef olmuştur. Özellikle nemolizumabın (anti-IL-31RA antikoru) uygulanması kaşıntı

tedavisinde etkili ve güvenli görünmektedir. Hem IL-31 hem de IL-33 reseptörlerine yönelik bispesifik antikolar geliştirilme aşamasındadır. Öte yandan, IL-33 bir alarm verici görevi görür: nekrotik hücreler, endojen bir uyarı sinyali olarak işlev gören IL-33'ün entegre biyoaktif formunu serbest bırakır. Hücre ölümünden sonra IL-33'ün artan ekspresyonu, IL-31 dahil diğer sitokinlerin indüksiyonuna neden olur (173,174).

Özellikle IL-33, CD4⁺ Th hücreleri tarafından IL-31'in IL-4'e bağımlı salınmasını teşvik eder. IL-33 osteoprotektif bir sitokin olarak kabul edildiğinden, osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde yararlı bir farmakolojik araç haline gelebilir. Ancak terapötik bir hedef olarak, çok yönlü işlevleri nedeniyle iki ucu keskin bir kılıç olabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Mart 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, son 6 ay içerisinde tarama amaçlı DEXA çekilen seksen iki kadın dahil edildi. Son 1 yıldır adet olmayan ve FSH değeri 20'nin üzerinde olan kadınlar postmenopozal, düzenli adet gören ve FSH değeri 20'nin altında olan kadınlar premenopozal olarak kabul edildi. Kırk postmenopozal kadın çalışma grubu, kırk iki premenopozal kadın kontrol grubu olarak seçildi. Otuz beş yaş altı ve altmış yaş üzeri hastalar, tiroid hastalığı, malignite, kronik hipertansiyon, metabolik hastalıklar gibi ek hastalığı olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Klinik Veri Toplanması

Hastaların sistemdeki dosyalarından, yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayıları gibi özgeçmiş bilgilerine, hemoglobin, ALP, Vitamin D, sedim, CRP, FSH, TSH ve PTH gibi laboratuvar değerlerine, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi fizik muayene bulgularına, DEXA sonuçlarına ulaşıldı.

Hastalardan IL-31 ve IL-33 çalışılmak üzere, 2'şer cc venöz kan alınarak, biyokimya tüpüne koyuldu ve çalışılmak üzere immünoloji laboratuvarına gönderildi.

3.3. İmmünolojik İnceleme

IL-31 ve IL-33 düzeyleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi immünoloji laboratuvarında USCN markalı SEB980Hu üretim numaralı elisa kitleri kullanılarak çalışıldı. İnterlökin kitlerinin çalışmaları, ticari firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Standartlar ve örnekler 'Elisaplate' 100 mikrolitre eklendi. Bir saat 37 santigrat derecede inkübe edildi. İnkübasyon sonrası çukurlardan sıvılar kaldırıldı ve yıkama yapılmadı. Sonrasında 100 mikrolitre Detexion Reagent A eklendi, 37 santigrat derecede 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon

sonrası 3 kez yıkama gerçekleştirildi. Yıkama işlemi BİO-TEK marka ELx50 Auto Strip Washer model cihaz ile yapıldı. Sonra 100 mikrolitre Detexion Reagent B eklendi ve 30 dakika 37 santigrat derecede inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 5 kez yıkama yapıldı. Doksan mikrolitre substrat solüsyonu eklendi, 37 santigrat derecede 15 dakika inkübe edildi. Her çukura 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi. Beklemeksizin 450 nanometre dalga boyunda, BİO-TEK marka ELx800 uv Universal Microplate Reader model elisa cihazında okuma işlemi yapıldı. Optik dansite değerleri standart ve kontrollere göre değerlendirilerek her bir örneğin sitokin konsantrasyonları hesaplandı. Değerlerin hesaplanmasında; standart değerleri Microstat programına girilip, regresyon analizi yapıldı. Regresyon katsayısı 0,98'in üzerinde olduğu bulundu. Örneklerin optik dansiteleri programa girilerek, aynı programda IL-31 ve IL-33 konsantrasyonları hesaplandı.



şekil 6: Yıkama İşlemi Yapılan BİO-TEK marka ELx50 Auto Strip Washer Model Cihaz



Şekil 7: Okuma İşlemi Yapılan BIO-TEK marka ELx800 uv Universal Microplate Reader Model Elisa Cihazı

3.4-DEXA İNCELEMESİ

Kemik mineral yoğunluğunun tespiti için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi radyoloji bölümünde Hologic QDR 4500w elite marka dansitometri cihazı kullanılmıştır.

DEXA çekimi sonrasında; T Skoru, -1' ve üzerinde olan hastalar normal, -1 ve -2,5 arasında olan hastalar osteopenik , -2,5'un altında olanlar ise osteoporotik olarak değerlendirildi (175).

Tablo 3: BMD (Kemik Mineral Yoğunluğu) Değerlendirme

T Skoru	
-1 ve üzeri	Normal
-1 ile -2,5 arası	Osteopeni
-2,5 ve altı	Osteoporoz

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min-max), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sözel değişkenler bakımından grupların kıyaslanmasında Ki-kare testiden faydalanıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 82 hasta dahil edildi. Hastaların, 40 (% 48,8)'ı çalışma yani postmenopoz grubunda, 42 (%51,2)'si kontrol yani premenopoz grubundaydı. Çalışmaya 35 ve yaş üzeri hastalar dahil edilmiş olup, Hastaların yaş aralığı 35 ila 60 idi ve yaş ortalaması $45 \pm 6,1$ idi. Hastaların ortalama kilosu $71,6 \pm 12,7$ olup, kilo aralığı 49 ila 107 arasındaydı. Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksleri 18 ile 41,8 arasında değişirken ortalaması $27,5 \pm 4,9$ olarak hesaplandı. Hastaların gebelik ve doğum sayıları 0 ile 8 arasında değişirken, yaşayan çocuk sayılarının 0 ile 6 arasında olduğu gözlemlendi.

Postmenopoz grubundaki hastalar 40 ila 60 yaş arasında iken ortalama yaş 47 idi. Premenopoz grubundaki hastalar 35 ila 50 yaş arasında iken ortalama yaş 42 idi. Vücut kitle indeksi postmenopozal grupta ortalama $29,2 \pm 5,4$ olarak hesaplanırken, premenopozal grupta $25,8 \pm 3,6$ olarak hesaplandı. Postmenopozal grupta gebelik ve doğum sayıları 0 ile 8 arasında değişirken, yaşayan çocuk sayısı 0 ile 6 arasındaydı. Premenopozal grupta ise gebelik, doğum ve yaşayan çocuk sayıları sayılarının 0 ile 4 arasında olduğu gözlemlendi. Gruplar incelendiğinde yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Boy ve kilo açısından gruplar benzerdi (sırasıyla $p=0.174$, $p=0.008$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Postmenopozal (n=40)	Premenopozal (n=42)	p
Yaş	47 (40-60)	42 (35-50)	<0.001
Boy (cm)	159 (152-175)	163 (150-174)	0.174
Kilo (kg)	$75,4 \pm 14,1$	$68,0 \pm 10,0$	0.008
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	$29,2 \pm 5,4$	$25,8 \pm 3,6$	0.001
Gravida	3 (0-8)	2 (0-4)	<0.001
Parite	2 (0-8)	1 (0-4)	0.001
Yaşayan Çocuk Sayısı	2 (0-6)	2 (0-4)	0.001

Yaş, boy, gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı için veriler; Medyan (Minimum-Maksimum) olarak, kilo ve vücut kitle indeksi için veriler; Ortalama Değer $\pm$ Standart Sapma olarak sunulmuştur.

Postmenopozal grubun ortalama hemoglobin düzeyi, $12,6 \pm 1,3$ iken premenopozal grubun ortalaması $12,7 \pm 1,0$ idi. İki grup hemoglobin düzeyleri açısından benzer bulundu ($p=0.666$).

Hormonal değerler açısından gruplar incelendiğinde; postmenopozal grubun FSH, TSH ve PTH değerleri sırasıyla ortalama $44,5$ ($3,6 - 104,3$), $1,9$ ($0,2 - 7,2$) ve $39,0$ ($13 - 111$) iken, premenopozal grubun ortalama değerleri sırasıyla $6,2$ ($1,3 - 19,5$), $1,8$ ($0,03 - 3,7$) ve $38,7$ ($18 - 72,3$) idi. Gruplar arasında FSH değeri açısından anlamlı fark bulunurken, TSH ve PTH değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.842$, $p=0.759$).

ALP, Vitamin D, Sedim ve CRP düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.049$, $p=0.200$, $p=0.543$, $p=0.643$).

Çalışmada inflamatuvar mediyatörlerden IL-31 ve IL-33 değerleri incelendiğinde, postmenopozal grupta IL-31 ortalama $44,8$ ($0,2 - 1008,2$) ve premenopozal grupta $29,8$ ($0,2 - 482,8$) olup, gruplar IL-31 açısından benzer saptandı ($p=0.097$). Aynı şekilde IL-33 açısından postmenopozal ve premenopozal grup incelendiğinde sırasıyla ortalamaları, $0,9$ ($0,9 - 9,7$) ve $0,9$ ($0,9 - 9,7$) olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.588$).

Postmenopozal grubun LBMD değeri $1,0 \pm 0,1$, LT skoru $-0,004 \pm 1,2$ ve LZ skoru $0,7 \pm 1,2$ olarak hesaplanırken, premenopozal grubun LBMD değeri $0,9 \pm 0,1$, LT Skoru $-0,4 \pm 1,1$ ve LZ skoru $-0,1 \pm 1,1$ olarak hesaplandı (sırasıyla $p=0.059$, $p=0.106$, $p=0.001$). Postmenopozal grubun FBMD değeri $0,7 \pm 0,1$, FT skoru $-0,35$ ($-2,60 - 3,40$), FZ skoru $0,7$ ($-1,3 - 4,9$) iken, premenopozal grubun FBMD değeri $0,7 \pm 0,1$, FT skoru $-0,6$ ($-2,5 - 4,3$), FZ skoru $-0,05$ ($-2,4 - 5,1$) idi (sırasıyla $p=0.158$, $p=0.323$, $p<0.001$). Kemik yoğunluğu açısından gruplar incelendiğinde, premenopozal grup ve postmenopozal grup sadece LZ Skor ve FZ Skor bakımından farklı idi (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$).

İki grup arasında sadece LZ Skor, FZ Skor, FSH, bakımından anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), diğer parametreler açısından gruplar benzer bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Hormon, Kan, İnflamatuvar Mediyatörler ve Osteoporoz Değerleri Bakımından Grupların Karşılaştırılması

Parametreler	Postmenopozal (n=40)	Premenopozal (n=42)	p
Hgb	12,6 ± 1,3	12,7±1,0	0.666
LBMD	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0.059
LT Skor	-0,04 ± 1.2	-0,4 ± 1.1	0.106
LZ Skor	0,7 ± 1.2	-0.1 ± 1,1	0.001
FBMD	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0.158
FSH	44,5 (3,6 - 104,3)	6,2 (1,3 - 19,5)	<0,001
TSH	1,9 (0,2 - 7,2)	1,8 (0,03 - 3,7)	0.842
IL-33	0,9 (0,9 - 9,7)	0,9 (0,9 - 9,7)	0.588
IL-31	44,8 (0,2 - 1008,2)	29,8(0,2 - 482,8)	0.097
FT Skor	-0,35 (-2,60 - 3,40)	-0,6 (-2,5 - 4,3)	0.323
FZ Skor	0,7(-1,3 - 4,9)	-0,05(-2,4 - 5,1)	<0.001
PTH	39,0 (13 - 111)	38,7 (18 - 72,3)	0.759
ALP	76,0 (32 - 180)	64,5 (40 - 122)	0.049
VİTAMİN D	22,1 (3,4 - 45,3)	20 (6,7 - 43,9)	0.200
SEDİM	12 (2 - 76)	14 (2 - 79)	0.543
CRP	3,5 (0,3 - 41,7)	3,5 (0,2 - 50,9)	0.643

Hgb, LBMD, LTskore, LZskor, FBMD için veriler; Ortalama Değer ± Standart Sapma olarak, FSH, TSH, IL-31, IL-33, FTskor, FZ skor için veriler; Medyan (Minimum-Maksimum) olarak sunulmuştur. (Hgb: Hemoglobin, LBMD: Lomber Vertebra Kemik Mineral Yoğunluğu, LT Skor: Lomber Vertebra T Skor, LZ Skor: Lomber Vertebra Z Skor, FBMD: Femur Kemik Mineral Yoğunluğu, FT Skor: Femur T skor, FZ Skor: Femur Z Skor, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, IL: İnterlökin, PTH: Paratiroid Hormon, ALP: Alkalen fosfataz)

Çalışmaya alınan hastaların 40 (% 48,8)'ı postmenopoz grubunda, 42 (%51,2)'si premenopoz grubundaydı. Çalışmaya alınan hastalar kemik yoğunluğu bakımından değerlendirildiğinde, 50 (%61)'sinde kemik yoğunluğunun normal olduğu, 27 (%32,9)'sinde osteopeni varlığı gözlemlendi. Hastaların 5 (%6,1)' inde ise osteoporoz vardı. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; postmenopozal grubun 28 (%70)'inde patoloji saptanmazken, 10 (%25)' unda osteopeni, 2 (%5)'sinde ise osteoporoz saptandı. Premenopozal grupta ise hastaların 22 (%52,4)'sinin kemik mineral yoğunluğu normaldi. 17 (%40,5)' sinde osteopeni, 3 (%7,1)'ünde ise

osteoporoz vardı. Kemik değeri değerlendirilmesi bakımından gruplar benzer bulundu ($p=0.238$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların Kemik Yoğunluğu Açısından Karşılaştırılması

	Postmenopozal	Premenopozal	p
Normal	28 (%70)	22 (%52,4)	0.238
Osteopeni	10 (%25)	17 (%40,5)	
Osteoporoz	2 (%5)	3 (%7,1)	
Toplam	40 (%100)	42(%100)	

Kırk hastadan oluşan postmenopozal grupta, BMD normal olan 28 hasta (%70), osteopeni olan 10 hasta (%25) ve osteoporoz olan 2 hasta (%5) vardı. BMD normal olan hastalarda IL-31 ve IL-33 değerleri sırasıyla ortalama 48,7 (0,2 – 1008,2) ve 0,9 (0,9-9,7) iken, BMD azalmış (osteopeni + osteoporoz) olan hastalarda 62,7 (0,2-876,1) ve 0,9 (0,9-0,9) idi. Postmenopozal grupta BMD normal olan ve azalmış olan hastalarda IL-31 ve IL-33 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.961$ ve $p=0.883$) (Tablo 7).

Tablo 7: Postmenopozal BMD Normal ve Azalmış Hastaların IL-31 ve IL-33 Seviyeleri Açısından Değerlendirilmesi

	BMD		p
	Normal	Osteopeni/Osteoporoz	
IL-31	48,7 (0,2 – 1008,2)	62,7 (0,2-876,1)	0.961
IL-33	0,9 (0,9-9,7)	0,9 (0,9-0,9)	0.883

(BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu)

Kırk iki hastadan oluşan premenopozal grupta, BMD normal olan 22 hasta (%52,4), osteopeni olan 17 hasta (%40,5) ve osteoporoz olan 3 hasta (%7,1) vardı. BMD normal olan hastalarda IL-31 ve IL-33 değerleri sırasıyla ortalama 28,8 (0,2 - 482,8) ve 0,9 (0,9-0,9) iken, BMD azalmış (osteopeni + osteoporoz) olan hastalarda 32,2 (0,2 -233,2) ve 0,9 (0,9 – 19,3) idi. Premenopozal grupta BMD normal olan ve azalmış olan hastalarda IL-31 ve IL-33 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.922$ ve $p=0.547$) (Tablo 8).

Tablo 8: Premenopozal BMD Normal ve Azalmış Hastaların IL-31 ve IL-33 Seviyeleri Açısından Değerlendirilmesi

	BMD		p
	Normal	Osteopeni/Osteoporoz	
IL-31	28,8 (0,2 - 482,8)	32,2 (0,2 -233,2)	0.922
IL-33	0,9 (0,9-0,9)	0,9 (0,9 – 19,3)	0.547

(BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu)

Postmenopozal gruptaki hastalar 40 ve 60 yaşları arasındaki hastalardan oluşmaktaydı, grubun yaş ortalaması 47 idi. Yaş ile IL-31 ve IL-33 seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.19$, $p=0.240$; $r=-0.11$, $p=0.495$) (Tablo 9).

Tablo 9: Postmenopozal Grupta Yaş ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	Yaş	
	r	p
IL-31	-0,19	0.240
IL-33	-0,11	0.495

Premenopozal gruptaki hastaların yaş ortalaması 42 olup, 35 ve 50 yaşları arasındaki hastalardan oluşmaktaydı. Bu grupta da yaş ile IL-31 ve IL-33 seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $r=0.336$, $p=0.029$, $r=0.102$, $p=0.522$) (Tablo 10).

Tablo 10: Premenopozal Grupta Yaş ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	Yaş	
	r	p
IL-31	0,336	0.029
IL-33	0,102	0.522

Postmenopozal grubun VKİ ortalaması $29,2 \pm 5,4$ olup, IL-31 ve IL-33 seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde, aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $r=-0.194$, $p=0.229$, $r=0.111$, $p=0.495$) (Tablo 11).

Tablo 11: Postmenopozal Grupta VKİ ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	VKİ	
	r	p
IL-31	-0,194	0.229
IL-33	0,111	0.495

Premenopozal grubun VKİ ortalaması $25,8 \pm 3,6$ olup, IL-31 ve IL-33 seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde, aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.067$, $p=0.674$, $r=-0.200$, $p=0.203$) (Tablo 12).

Tablo 12: Premenopozal Grupta VKİ ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	VKİ	
	r	p
IL-31	-0,067	0.674
IL-33	-0,200	0.203

Hormonal açıdan postmenopoz grubu değerlendirildiğinde, FSH ve PTH düzeyleri ile IL-31 ve IL-33 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=-0.094$, $p=0.562$, $r=0.118$, $p=0.469$, $r=0.013$, $p=0.937$, $r=0.132$, $p=0.417$) (Tablo 13).

Tablo 13: Postmenopozal Grupta FSH, PTH ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	FSH		PTH	
	r	p	r	p
IL-31	-0,094	0.562	0,013	0.937
IL-33	0,118	0.469	0,132	0.417

Hormonal açıdan premenopoz grubu değerlendirildiğinde, FSH ve PTH düzeyleri ile IL-31 ve IL-33 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=0.168$, $p=0.288$, $r=-0.204$, $p=0.196$, $r=0.085$, $p=0.593$, $r=0.016$, $p=0.919$) (Tablo 14).

Tablo 14: Premenopozal Grupta FSH, PTH ile IL-31 ve IL-33 Değerleri Arasındaki İlişki

	FSH		PTH	
	r	p	r	p
IL-31	0,168	0.288	0,085	0.593
IL-33	-0,204	0.196	0,016	0.919

Çalışmaya alınan 82 hastanın 32'sinde (%39) BMD' de azalma (osteopeni+osteoporoz) saptandı. BMD' de azalma olan hastaların 12'si (%37,5) postmenopozal olup, 20'si (%62,5) premenopozal hastadır. BMD'de azalma saptanan premenopozal ve postmenopozal hastalar IL-31 ve IL-33 seviyeleri bakımından incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.204$, $p=0.639$) (Tablo 15).

Tablo 15: BMD'de azalma Saptanan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların IL-31 ve IL-33 Düzeyleri Bakımından Değerlendirilmesi

	BMD Azalmış		p
	Postmenopozal (n=10)	Premenopozal (n=17)	
IL-31	62,7 (0,2 – 876,1)	32,2 (0,2 – 233,2)	0.204
IL-33	0,9 (0,9-0,9)	0,9 (0,9-19,30)	0.639

Çalışmaya alınan 82 hastanın 50 sinde (%61) BMD normaldi (osteopeni ve osteoporoz yoktu). Osteopeni ve osteoporoz olmayan hastaların 28 i (%56) postmenopozal olup, 22 si (%44) premenopozal hasta idi. BMD normal olan hasta grubunda premenopozal ve postmenopozal hastalar IL-31 ve IL-33 seviyeleri bakımından incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.113$, $p=0.375$) (Tablo 16).

Tablo 16: BMD Normal Olan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların IL-31 ve IL-33 Düzeyleri Bakımından Değerlendirilmesi

	BMD Normal		p
	Postmenopozal (n=28)	Premenopozal (n=22)	
IL-31	48,7 (0,2-1008,2)	28,8 (0,2-482,8)	0.113
IL-33	0,9 (0,9-9,7)	0,9 (0,9-0,9)	0.375

5. TARTIŞMA

Son yıllarda artan sayıda, immünolojik sistemin, fizyolojik ve/veya patolojik durumlarda, kemiğin yeniden şekillenmesini nasıl etkilediğini ve düzenlediğini anlamaya yönelik çalışmalar mevcuttur (176,177). Bu çalışmalar neticesinde, bir tür kronik immünolojik sistem hastalığı olarak yeni bir osteoporoz kavramı ortaya çıkmıştır (178,179). Bilindiği üzere yaşlanma ve östrojen eksikliği osteoporoz gelişimindeki en önemli iki risk faktörüdür. Ancak azalmış kemik mineral yoğunluğu çeşitli immünolojik durumlarla ilişkili olabilir. Bu bağlamda bazı sitokinlerin plazma seviyeleri ile osteoporoz gelişimi arasında olası bir korelasyon olduğuna dair literatürde çalışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, IL-31 ve IL-33' ün kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini inceledik.

JurajPayer ve ark. (180) yaptığı bir çalışmada premenopozal kadınlarda düşük BMD' nin, postmenopozal kadınlarda olduğu gibi kırık riski ile ilişkili olmayacağını, diğer risk faktörlerinin de dikkate alınması gerektiğini, bu nedenle tanıda sadece dansitometrik incelemenin yeterli olamayacağını belirtmiştir. Premenopozal kadınlardaki BMD düşüklüğünün çoğunun, kemik metabolizmasını etkileyen kronik hastalıklarla ve immünolojik süreçler ile ilişkili olduğunu ve bu hastalıkların teşhisine yönelik incemelerin daha anlamlı sonuçlar vereceğini ifade etmiştir. Hatta altta yatan hastalığın ve süreçlerin tedavisi kemik kalitesinin yanı sıra kemik yoğunluğunu da artırabileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal gruptaki hastaların, BMD'de azalma olanlar ile normal olanlarda immünolojik osteoporozda son zamanlarda önem kazanan bir sitokin olan IL-31 ile ilişkilerini, hem kendi aralarında ve hem de birbirleri arasında değerlendirdik ve anlamlı farklılıklar elde edemedik (Sırasıyla p: 0.922, p: 0.961). İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamamış olsak da premenopozal ve postmenopozal gruplardaki osteopenili hastaların IL-31 seviyesinin, BMD'si normal olan hastalara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Massimo De Martinis ve ark. (57) yaptığı bir çalışmada, osteoporozda, kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde rol oynayan IL-31 ve IL-33 sitokinlerinin etkilerini değerlendirmişlerdir. IL-33, Th2 hücreleri tarafından IL-31 salgılanmasını

indüklediği ve RANKL'a bağlı osteoklastogenezi inhibe ederek kemik kaybını azalttığı sonucuna ulaşmışlar. Öte yandan IL-31'in, Th1/Th17 osteoklastogenetik inflamasyonunu etkilediğini ve Th2'nin osteoprotektif süreçlerini sınırlandırdığını ve böylece osteoporozu desteklediğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kemik mineral yoğunluğu azalmış hastalarda IL-31 seviyesinde artış saptadık. Daha çok sayıda hasta ile çalışılarak, daha fazla osteoporozlu hasta çalışmaya dahil edilirse farklı sonuçlar elde edilebilir.

LiaGinaldi ve ark. (75) yaptığı bir çalışmada, ilk kez, BMD azalmış postmenopozal kadınlarda IL-31 serum düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Osteoporozun ciddiyetiyle ve/veya kırıkların varlığıyla anlamlı bir ilişki ortaya koyamamaları da, yaşlı hastalarda IL-31'in daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişler ve yaşla ilişkili olduğu sonucuna varmışlar. Çalışmalarında 65 yaş ve üstü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir IL-31 seviyesi artışı bulurken, genç hastalarda anlamlı bir sonuca ulaşamamışlar. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda yaş ile IL-31 ve IL-33 seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda, Premenopozal kadınlardan oluşan grupta yaş ortalamasını 42, postmenopozal kadınların oluşturduğu grupta ise 47 olarak bulduk. Premenopozal ve postmenopozal kadınların yaş ortalaması ile IL31 ve IL-33 seviyeleri arasında istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde ettik. LiaGinaldi ve ark. yaptığı bu çalışmaya baktığımızda, çalışmamızdaki kadınların yaş ortalamasının 65 yaş ve altında olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemediğimiz kanaatine vardık.

LiaGinaldi ve ark. (76) yaptığı bir başka çalışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınların serum IL-33, D vitamini, kalsiyum, ALP ve PTH serum düzeyleri değerlendirilmiş. Çalışmalarında, 50 postmenopozal osteoporotik hastada ve 28 sağlıklı postmenopozal kadında serum IL-33 seviyeleri, enzim bağlantılı immünosorbent tahlili ile ölçülmüş. Her iki çalışma grubunda BMD, bizim çalışmamızda olduğu gibi, DEXA ile ölçülmüş. Aynı zamanda, D vitamini, kalsiyum, ALP ve PTH serum düzeylerinin yanı sıra tip 1 kolajenin C-terminal telopeptidi ve tip 1 prokollajenin N-terminal propeptidi gibi kemik dönüşüm belirteçleri de değerlendirilmiş. Çalışmalarında, postmenopozal osteoporotik kadınlarda IL-33 seviyeleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuş

ve serum PTH seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. IL-33'ün, D vitamini ve ALP serum seviyelerinin ilişkisi değerlendirildiğinde ise, yaptığımız çalışmada ulaştığımız sonuçlar ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya koyamamışlardır. Çalışmamızda, premenopozal ve postmenopozal gruptaki, osteopenik ve osteoporotik hastalar ile BMD normal kadınların, IL-33, PTH, D vitamini ve ALP serum seviyelerini hem kendi aralarında ve hem de birbirleri arasında karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görmedik (Sırasıyla, p: 0.588, p: 0.759, p: 0.200, p: 0.049). Çalışmamızdaki BMD değerleri, LiaGinaldi ve ark. yaptığı çalışmadaki BMD değerlerinden daha yüksek olduğu için anlamlı sonuç elde edememiş olabileceğimizi düşündük.

Antonia Garcia-Martin ve ark. (181) postmenopozal 92 sağlıklı kadında, FSH'nin serum düzeylerinin kemik yıkımındaki rolünü değerlendirmek için kesitsel bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. FSH, luteinize edici hormon, estradiol ve osteokalsin gibi kemik dönüşüm belirteçlerinin serum seviyelerine bakmışlar. FSH değerlerindeki saptanan yüksekliğin, diğer belirteçlere göre kemik erimesine daha fazla katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Serum osteokalsin seviyeleri ile FSH arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

Libo Yang ve ark. (182), 174 kişi ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmalarında ötiroid postmenopozal kadınlarda tiroid fonksiyonu ve tiroid otoimmün cisimciklerinin (TPOAb ve TgAb) osteoporoz ile ilişkisini araştırmışlar. Serum TSH, T3, T4, TPOAb, TgAb, D vitamini, kalsiyum ve kemik mineral yoğunluğu ölçmüşler. Osteoporozlu hasta grubunda TSH düzeyleri daha düşük olarak bulmuşlar. Ayrıca TSH düzeylerinin, lomber omurga BMD ve femur boynu BMD ile korele olduğunu göstermişler. Sonuçlar, düşük-normal TSH düzeylerinin, postmenopozal kadınlarda osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda, premenopozal ve postmenopozal gruptaki, BMD' de azalma olan ve normal olan kadınların FSH ve TSH serum seviyelerini hem kendi aralarında ve hem de birbirleri arasında karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik (Sırasıyla, p: <0,001, p: 0.842). Bu sonuç çalışmamıza katılan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

LiangShi ve ark. (183) yaptığı bir çalışmada, çinli postmenopozal obez kadınlarda chemerin seviyesinin BMD ile ilişkisine bakmışlardır. Chemerin yeni bir

adiposit türevi hormondur ve adipogenezi düzenleyen kemo-çekici bir sitokindir ve bu bileşik yeni bir adipositokin olarak bilinir. Yağ dokusundan salınan chemerin obeziteyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Aşırı kilolu ve obez kişilerde serum chemerin konsantrasyonları artar. Invitro çalışmalar chemerinin adiposit gelişimini ve metabolik fonksiyonu düzenlediğini göstermiştir. Ancak son çalışmalar chemerinin kemik metabolizmasını da düzenlemede rol oynayabileceğini göstermiştir. Chemerin osteoklastogenezi teşvik eder. Bir adipositokin olarak chemerin, Çinli postmenopozal obez kadınların kemik kütlesini olumsuz yönde etkilemiştir. Serum chemerin düzeylerinin lomber bölgedeki BMD ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Yaş, menopozdan sonraki süre ve yağ kütlesinin, femoral ve lomber BMD ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal grubu hem kendi içinde hem de iki grup arasında vücut kitle indeksi ile IL-31 ve IL-33 değerlerini karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Bunun sebebi çalışılan sitokinlerin etki mekanizmalarında farklı yolların olması ve çalışmamızda bunların hepsinin çalışamaması olabilir.

JochenSchulze ve ark. (115) yaptığı bir çalışmada, IL-33'ün farklılaşmış osteoblastlarda eksprese edildiği ve kemik iliği öncü hücrelerinden osteoklast oluşumunu bloke ettiği hipotezini araştırmışlardır. Osteoblast farklılaşması sırasında IL-33 ekspresyonunun arttığını gözlemlemişler ve bunun kemik oluşumu üzerindeki olası etkisini analiz etmişlerdir. IL-33'ün matriks mineralizasyonunu etkilemediğini ancak RANKL'ı kodlayan gen olan *Tnfrsf11*'in ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Bu bulgu ışığında, IL-33 reseptörü ST2'den yoksun olan *Il1rl1* eksikliği olan farelerin iskelet fenotipini analiz etmişler. Yapılan analiz sonucunda ilginç bir şekilde, bu farelerde normal kemik oluşumu görülmüş ancak kemik yıkılımının arttığı ortaya konulmuş ve dolayısıyla trabeküler kemik kütlesi düşük olarak bulunmuş. Bu bulgu, IL-33'ün osteoklastogenez üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu öne sürdüğünden, daha sonra kemik iliği öncü hücrelerinden osteoklast farklılaşmasını analiz etmişler ve IL-33'ün, RANKL ve M-CSF varlığında bile TRACP+ çok çekirdekli osteoklastların oluşumunu tamamen ortadan kaldırdığını gözlemlemişler. Moleküler çalışmalarda, IL-33'ün osteoklast farklılaşmasının anahtar transkripsiyon faktörlerinden birini kodlayan *Nfatc1* ekspresyonunu baskıladığı ve makrofajların osteoklastojenik farklılaşması üzerinde doğrudan olumsuz bir etkisi olduğunu

saptamışlar. Bu bulgular, IL-33'ün kemik erimesinin bir inhibitörü olarak önceden bilinmeyen bir fonksiyonunu ortaya çıkarmıştır.

J Malcolm ve ark. (184) yaptığı bir çalışmada, *porphyromonas gingivalis* ile gelişen bakteriyel enfeksiyon sonrasında meydana gelen peridontal kemik kaybının, osteoprotegerin uygulanması ile azaldığını ortaya koymuşlar. Osteoprotegerin, TNF bağımlı ailenin bir üyesi ve RANKL reseptör aktivatörüdür ve kemik resorpsiyonunu inhibe eder. *Porphyromonas gingivalis* ile oluşan enfeksiyon sonrasında, RANKL'ın indüksiyonu aracılığı ile peridontal kemik kaybının arttığı gösterilmiştir. Osteoprotegerin uygulamasıyla, RANKL yolu hedeflenerek, *porphyromonas gingivalis* ile enfekte olmuş farelerde, IL-33 ile tedavi sonucunda periodontal kemik yıkımının ortadan kalktığı gösterilmiştir. IL-33'ün daha önce tanınmayan bir rolünü ortaya koymuşlar ve bu yolun periodontitiste yeni bir terapötik hedef olarak manipülasyona uygun olabileceğini düşündürmüşlerdir.

Angela J Okragly ve ark. (109) yaptığı bir araştırmada, yüksek IL-33 seviyeleri kemik patolojisine neden olduğu ancak IL-33'ün yokluğu normal kemik homeostazisini olumsuz etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır. IL-33, IL-1 ailesinin bir üyesidir. IL-33 etkilerini, reseptörü ST2 ve IL-1RAcP aracılığıyla yapmaktadır ve TNF α , IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ gibi bir dizi proinflamatuvar aracın üretimini indükler. IL-33'ün kemik homeostazisindeki rolü hakkında çelişkili raporlar mevcuttur; bunlardan bazıları IL-33'ün kemik için koruyucu bir rol oynadığını gösterirken diğerleri IL-33'ün eş zamanlı kemik yıkımı ile inflamatuvar artriti indüklediğini göstermektedir. IL-33'ün kemik biyolojisinde in vivo oynadığı rolü daha iyi açıklığa kavuşturmak için, IL-33 olmayan farelerin yanı sıra IL-33'ün sitokin formunun aşırı eksprese edildiği fareleri de incelemişler. Yaşamın ilk 8 ayı boyunca, femur ortası kortikal BMD ve kemik gücü, IL-33'ü normal olan fareler ile, IL-33 olmayan farelerde benzer olarak bulunmuş. Ancak IL-33'ün yokluğunda dişi farelerde bel omurgalarında ve distal femurda daha yüksek BMD gözlemlenmiştir. Buna karşılık, IL-33'ün aşırı ekspresyonu, kemik hacminde, mineral yoğunluğunda ve gücünde belirgin ve hızlı bir azalmayla sonuçlanmış. Bu durumun inflamatuvar sitokinlerdeki (IL-6 ve IFN- γ) güçlü bir artışla ilişkili olduğunu; IL-33'ün doğrudan bir etkisi veya diğer araçların indüksiyonuna bağlı olarak dolaylı bir etkiyle kemik patolojiye sebep olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, zararlı kemik etkilerine, osteoklast sayısındaki ve C-terminal telopeptid

kollajen-I'in kemik erime belirtecindeki artışlar da eşlik etmiş. Daha önceki çoğu çalışmanın aksine, IL-33'ün yokluğunun normal kemik homeostazisinde hiçbir olumsuz sonucu olmadığını, dolaşımdaki yüksek IL-33 seviyelerinin ise patolojik kemik kaybına katkıda bulunduğunu göstermişler. Biz de çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal gruptaki hastaların, BMD değerinde azalma (osteopeni/osteoporoz) olanlar ile BMD normal olanların IL-33 ile ilişkilerini, hem kendi aralarında ve hem de birbirleri arasında karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edemedik.



6. SONUÇ

Kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde, osteopeni/osteoporoz gibi BMD’ de azalma ile seyreden hastalıklar sık görülmektedir. Bunun ciddi bir sağlık sorunu olması ve patofizyolojisinde aydınlatılmamış noktalar bulunması bu konu ile ilgili yeni ve daha geniş çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda IL-31 ve IL-33 gibi osteoporoz mekanizmalarında yer alan sitokinler ile osteoporoz arasında ilişki saptanmadı. IL-31 ve IL-33 gibi sitokinlerin bu hastalıkların mekanizmalarındaki yerinin ve bu hastalık üzerine etkilerinin ortaya konulması, ileride geliştirilebilecek tedavi protokolleri için önem arz etmektedir. Daha geniş kapsamlı hasta gruplarına sahip daha fazla sayıda çalışma ile IL-31 ve IL-33’ün premenopozal ve postmenopozal kadınlarda BMD’ye etkisinin araştırılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *EndoPractice*. 2011;17:1–25.
2. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Türkiye Kadın Sağlığı Araştırması. Ankara; 2014.
3. NICE. Women with symptoms of menopause should not suffer in silence. <https://www.nice.org.uk/news/article/women-with-symptoms-of-menopause-should-not-suffer-in-silence>. 12 Aralık 20.
4. Mitchell BD, Ve Yerges-Armstrong LM. The genetics of bone loss: challenges and prospects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1258-68.
5. Stanzel KA, Hammarberg K, Nguyen T, Fisher J. They should come forward with the information': menopause related health literacy and health care experiences among Vietnamese-born women in Melbourne, Australia. *Ethnicity Health*. 2020.
6. O'Connor D, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S, Gray-Donald K, Rossiter M, Adamo K, Brett K, Khatri N, Robinson N, Tumback L. Canadian consensus on female nutrition: adolescence, reproduction, menopause and beyond. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2016, 38(6): 508-554.
7. Novakofski KC. Beslenme ve Kemik Sağlığı. İçinde: Besin ve Beslenme Bakım Süreci, Akbulut G, (Çeviri editörü), *Food & the Nutrition Care Process*, Mahan LK, Raymond JL. 14. Baskı. Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri. 2019: 456-467.
8. Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1986, 38:318–322.
9. Lau EM, Chan YH, Chan M, Woo J, Griffith J, Chan HH, Leung PC. Vertebral deformity in Chinese men: Prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66:47–52.

10. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *OsteoporosInt*, 2005, 16:1330–1338.
11. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83:146–154.
12. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:90–99.
13. Kanis JA, C. Güler C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *OsteoporosInt* 2000; 11: 192–202.
14. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organisation, Study group on assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: Technical Report Series, 1994.
15. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9–12. [PubMed: 8830981].
16. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *OsteoporosInt*, 2014, 25: 2359-2381.
17. International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics. <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics>. 24 Kasım 2021.
18. Tüccar G, Bakıracı B, Köksal E. Pre ve postmenopozal kadınlarda besin tüketim durumu FRAX® kırık riski ile ilişkili midir? *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2017, 45(2):116-127.
19. Zhao, R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective. *Int J Med Sci* 9, 825–832 (2012).
20. Ginaldi, L. & De Martinis, M. Osteoimmunology and beyond. *Curr Med Chem* 23, 3754–3774 (2016).

21. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *CurrOsteoporosRep*. 2009;7:134–9.
22. David JP, Schett G. TNF and bone. *CurrDirAutoimmun*. 2010;11:135–44.
23. Fujii T, Kitaura H, Kimura K, Hakami ZW, Takano-Yamamoto T. IL-4 inhibits TNF α -mediated osteoclast formation by inhibition of RANKL expression in TNF- α activated stromal cells and direct inhibition of TNF- α -activated osteoclast precursors via a T-cell-independent mechanism in vivo. *Bone*. 2012;51:771–80.
24. Saleh H, Eeles D, Hodge JM, Nicholson GC, Gu R, Pompolo S, et al. Interleukin-33, a target of parathyroidhormone and oncostatin m, increases osteoblastic matrix mineral deposition and inhibits osteoclast formation in vitro. *Endocrinology*. 2011;152:1911–22.
25. Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of proinflammatory cytokines on osteoclasts. *BiochemMed*. 2013;23:43–63.
26. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. IIV.Baskı. Ankara: Ankara Sistem Ofset Matbaacılık; 2009. 451-464s.
27. Karanisoğlu H. Klimakterik Dönem. içinde: Coşkun A. Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı. İstanbul: Vehbi Koç Vakfı Yayınları; 1996. 204-211s.
28. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015 May;99(3):521-34. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
29. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760-70. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60346-3. PMID: 18313505.
30. Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 1987 Feb;47(2):341-4. PMID: 3817175.
31. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas*. 1997 Jul;27(3):203-14. doi: 10.1016/s0378-5122(97)83974-6. PMID: 9288692.
32. Günalp S, Tuncer S. Menapoz ve Hormon Tedavisi. Kadın Hastalıkları ve Dogum Tanı-Tedavi. Ankara: Pelikan Yayınları; 2004. 585-601.
33. Bastos CA, Oppermann K, Fuchs SC, et al. Determinnts of Ovarian Volume in Pre-Menopausal Transition, and Post-menopausal Women: Apopulation-Based Study. *Maturitas* 2006; 53: 405-412.

34. Hassa H. Estrojenler santral sinir sistemi ilişkisi ve tedavide kullanımları açısından güncel yaklaşımlar. Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler 2005; 2: 47- 54s
35. Frances R, Batzer MD. Çağdaş Sorunlar, Perimenopoz ve Menopoz. Kahramanoğlu M.(Çev), 2002.
36. Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. Br Med J. 1980 Jul 19;281(6234):181-3. doi: 10.1136/bmj.281.6234.182. PMID: 6447529; PMCID: PMC1713692.
37. Xu J, Yu L, Liu F, Wan L, Deng Z. The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: a review. Front Immunol. 2023 Jul 5;14:1222129. doi: 10.3389/fimmu.2023.1222129. PMID: 37475866; PMCID: PMC10355373.
38. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221. PMID: 30907953.
39. Muñoz M, Robinson K, Shibli-Rahhal A. Bone Health and Osteoporosis Prevention and Treatment. Clin Obstet Gynecol. 2020 Dec;63(4):770-787. doi: 10.1097/GRF.0000000000000572. PMID: 33017332
40. Kurihara N, Chenu C, Miller M, Civin C, Roodman GD. Identification of committed mononuclear precursors for osteoclast-like cells formed in long term human marrow cultures. Endocrinology. 1990 May;126(5):2733-41. doi: 10.1210/endo-126-5-2733. PMID: 2184023.
41. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 31;95(7):3597-602. doi: 10.1073/pnas.95.7.3597. PMID: 9520411; PMCID: PMC19881.

42. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1999 Sep;140(9):4367-70. doi: 10.1210/endo.140.9.7131. PMID: 10465311.
43. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest*. 1992 Mar;89(3):883-91. doi: 10.1172/JCI115668. PMID: 1541679; PMCID: PMC442934.
44. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):209. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr;31(4):801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
45. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin Med (Lond)*. 2014 Apr;14(2):187-91. doi: 10.7861/clinmedicine.14-2-187. PMID: 24715132; PMCID: PMC4953292.
46. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.047. PMID: 16448873.
47. Blake GM, Fogelman I. Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 Sep;6(3):207-18. doi: 10.1055/s-2002-36718. PMID: 12541198.
48. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications.
49. McNamara LM. Osteocytes and Estrogen Deficiency. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Dec;19(6):592-603. doi: 10.1007/s11914-021-00702-x. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34826091.

50. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications.
51. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.
52. Li J, Chen X, Lu L, Yu X. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Apr;52:88-98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.02.003. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32081538.
53. Cite this article as: Koshy F, George K, Poudel P, et al. (June 16, 2022) Exercise Prescription and the Minimum Dose for Bone Remodeling Needed to Prevent Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Cureus* 14(6): e25993. doi:10.7759/cureus.25993
54. The Cytokines of the Immune System The Role Of Cytokines In Disease Related To Immune Response.
55. Akkawi, I.; Zmerly, H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints* 2018, 6, 122–127.
56. De Martinis, M.; Sirufo, M.M.; Ginaldi, L. Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Curr. Med. Chem.* 2019, 26, 1–16.
57. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 13;21(4):1239. doi: 10.3390/ijms21041239. PMID: 32069819; PMCID: PMC7072890.
58. Coury, F.; Peyruchaud, O.; Machuca-Gayet, I. Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.* 2019, 10, 679.
59. Terashima, A.; Takayanagi, H. Overview of Osteoimmunology. *Calcif. Tissue Int.* 2018, 102, 503–511.
60. Giovos, G.; Yavropoulou, M.P.; Yovos, J.G. The role of cellular senescence in diabetes mellitus and osteoporosis: Molecular pathways and potential interventions. *Hormones* 2019, 18, 339–351.
61. Xiong, J.; Onal, M.; Jilka, R.L.; Weinstein, R.S.; Manolagas, S.C.; O'Brien, C.A. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat. Med.* 2011, 17, 1235–1241.

62. Xiong, J.; O'Brien, C.A. Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. *J. Bone Miner. Res.* 2012, 27, 499–505.
63. Xie, Y.; Zhang, L.; Xiong, Q.; Gao, Y.; Ge, W.; Tang, P. Bench-to-bedside strategies for osteoporotic fracture: From osteoimmunology to mechanosensation. *Bone Res.* 2019, 7, 25.
64. Walsh, M.C.; Takegahara, N.; Kim, H.; Choi, Y. Updating osteoimmunology: Regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018, 14, 146–156.
65. Amjadi-Moheb, F.; Akhavan-Niaki, H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: Epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 14641–14650.
66. Azizieh, F.; Raghupathy, R.; Shehab, D.; Al-Jarallah, K.; Gupta, R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause* 2017, 24, 1057–1064.
67. Zhang, J.; Fu, Q.; Ren, Z.; Wang, Y.; Wang, C.; Shen, T.; Wang, G.; Wu, L. Changes of serum cytokines-related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2015, 31, 183–190.
68. Scheidt-Nave, C.; Bismar, H.; Leidig-Bruckner, G.; Woitge, H.; Seibel, M.J.; Ziegler, R.; Pfeilschifter, J. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 2032–2042.
69. Edukulla, R.; Singh, B.; Jegga, A.G.; Sontake, V.; Dillon, S.R.; Madala, S.K. Th2 Cytokines Augment IL-31/IL-31RA Interactions via STAT6-dependent IL-31RA Expression. *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 13510–13520.
70. Shen, J.; Shang, Q.; Wong, C.-K.; Li, E.K.; Kun, E.W.; Cheng, I.T.; Li, M.; Li, T.K.; Zhu, T.Y.; Yu, C.-M.; et al. Carotid plaque and bone density and microarchitecture in psoriatic arthritis: The correlation with soluble ST2. *Sci. Rep.* 2016, 6, 32116.
71. Tang, M.; Tian, L.; Luo, G.; Yu, X. Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology. *Front. Immunol.* 2018, 9.
72. Srivastava, R.K.; Dar, H.Y.; Mishra, P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis Role of T Cells. *Front. Immunol.* 2018, 9, 657.

73. Zhu, K.; Yang, C.; Dai, H.; Li, J.; Liu, W.; Luo, Y.; Zhang, X.; Wang, Q. Crocin inhibits titanium particle-induced inflammation and promotes osteogenesis by regulating macrophage polarization. *Int. Immunopharmacol.* 2019, 76, 105865.
74. Catalan-Dibene, J.; McIntyre, L.L.; Zlotnik, A. Interleukin 30 to Interleukin 40. *J. Interf. Cytokine Res.* 2018, 38, 423–439.
75. Ginaldi, L.; De Martinis, M.; Ciccarelli, F.; Saitta, S.; Imbesi, S.; Mannucci, C.; Gangemi, S. Increased levels of interleukin 31 (IL-31) in osteoporosis. *BMC Immunol.* 2015, 16, 60.
76. Ginaldi, L.; De Martinis, M.; Saitta, S.; Sirufo, M.M.; Mannucci, C.; Casciaro, M.; Ciccarelli, F.; Gangemi, S. Interleukin-33 serum levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Sci. Rep.* 2019, 9, 3786.
77. Imai, Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2019, 96, 2–7.
78. Petra, A.I.; Tsilioni, I.; Taracanova, A.; Katsarou-Katsari, A.; Theoharides, T.C. Interleukin 33 and interleukin 4 regulate interleukin 31 gene expression and secretion from human laboratory of allergic diseases 2 mast cells stimulated by substance P and/or immunoglobulin E. *Allergy Asthma Proc.* 2018, 39, 153–160.
79. Stott, B.; Lavender, P.; Lehmann, S.; Pennino, D.; Durham, S.; Schmidt-Weber, C.B. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 132, 446–454.
80. Guarneri, F.; Minciullo, P.L.; Mannucci, C.; Calapai, F.; Saitta, S.; Cannavò, S.P.; Gangemi, S. IL-31 and IL-33 circulating levels in allergic contact dermatitis. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 47, 156–158.
81. Murdaca, G.; Greco, M.; Tonacci, A.; Negrini, S.; Borro, M.; Puppo, F.; Gangemi, S. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5856.
82. Lin, W.; Zhou, Q.; Liu, C.; Ying, M.; Xu, S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci. Rep.* 2017, 7, 17797.
83. Perrigoue, J.G.; Li, J.; Zaph, C.; Goldschmidt, M.; Scott, P.; De Sauvage, F.J.; Pearce, E.J.; Ghilardi, N.; Artis, D. IL-31–IL-31R interactions negatively regulate type 2 inflammation in the lung. *J. Exp. Med.* 2007, 204, 481–487.

84. Broxmeyer, H.E.; Li, J.; Hangoc, G.; Cooper, S.; Tao, W.; Mantel, C.; Graham-Evans, B.; Ghilardi, N.; De Sauvage, F.J. Regulation of myeloid progenitor cell proliferation/survival by IL-31 receptor and IL-31. *Exp. Hematol.* 2007, 35, 78–86.
85. Rosine, N.; Etcheto, A.; Hendel-Chavez, H.; Seror, R.; Briot, K.; Molto, A.; Chanson, P.; Taoufik, Y.; Wendling, D.; Lories, R.; et al. Increase In IL-31 Serum Levels Is Associated With Reduced Structural Damage In Early Axial Spondyloarthritis. *Sci. Rep.* 2018, 8, 7731.
86. Kasraie, S.; Niebuhr, M.; Werfel, T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy* 2010, 65, 712–721.
87. Park, K.; Park, J.H.; Yang, W.J.; Lee, J.J.; Song, M.J.; Kim, H.P. Transcriptional activation of the IL31 gene by NFAT and STAT6. *J. Leukoc. Biol.* 2012, 91, 245–257.
88. Hamann, C.R.; Thyssen, J.P. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018, 78, S37–S42.
89. Chen, Z.; Yue, S.X.; Zhou, G.; Greenfield, E.M.; Murakami, S. ERK1 and ERK2 regulate chondrocyte terminal differentiation during endochondral bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 2015, 30, 765–774.
90. Cornelissen, C.; Lüscher-Firzla, J.; Baron, J.M.; Lüscher, B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur. J. Cell Biol.* 2012, 91, 552–566.
91. Jones, S.A.; Jenkins, B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2018, 18, 773–789.
92. Miake, S.; Tsuji, G.; Takemura, M.; Hashimoto-Hachiya, A.; Vu, Y.H.; Furue, M.; Nakahara, T. IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4053.
93. Wehenkel, M.; Corr, M.; Guy, C.S.; Edwards, B.A.; Castellaw, A.H.; Calabrese, C.; Pagès, G.; Pouyssegur, J.; Vogel, P.; McGargill, M.A. Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling in CD4-Expressing Cells Inhibits Osteochondromas. *Front. Immunol.* 2017, 8, 577.

94. Zeng, X.; Zhang, Z.; Gao, Q.-Q.; Wang, Y.-Y.; Yu, X.-Z.; Zhou, B.; Xi, M.-R. Clinical Significance of Serum Interleukin-31 and Interleukin-33 Levels in Patients of Endometrial Cancer: A Case Control Study. *Dis. Markers* 2016, 2016, 1–7.
95. Perrigoue, J.G.; Zaph, C.; Guild, K.; Du, Y.; Artis, D. IL-31-IL-31R interactions limit the magnitude of Th2 cytokine-dependent immunity and inflammation following intestinal helminth infection. *J. Immunol.* 2009, 182, 6088–6094.
96. Schnittker, D.; Kwofie, K.; Ashkar, A.; Trigatti, B.; Richards, C.D. Oncostatin M and TLR-4 Ligand Synergize to Induce MCP-1, IL-6, and VEGF in Human Aortic Adventitial Fibroblasts and Smooth Muscle Cells. *Mediat. Inflamm.* 2013, 2013, 1–14.
97. Cornelissen, C.; Brans, R.; Czaja, K.; Skazik, C.; Marquardt, Y.; Zwadlo-Klarwasser, G.; Kim, A.; Bickers, D.; Luscher-Firzla, J.; Lüscher, B.; et al. Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin-31 expression in T lymphocytes, monocytes and dendritic cells. *Br. J. Dermatol.* 2011, 165, 966–975.
98. Azizieh, F.Y.; Shehab, D.; Al Jarallah, K.; Mojiminiyi, O.; Gupta, R.; Raghupathy, R. Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *J. Inflamm. Res.* 2019, 12, 99–108.
99. Dattagupta, A.; Immaneni, S.; Sathyamurthy, I. ST2: Current status. *Indian Heart J.* 2018, 70, S96–S101.
100. Villarreal, D.O.; Weiner, D.B. Interleukin 33: A switch-hitting cytokine. *Curr. Opin. Immunol.* 2014, 28, 102–106.
101. Macari, S.; Madeira, M.F.M.; Lima, I.L.A.; Pereira, T.S.F.; Dias, G.J.; Cirelli, J.A.; De Molon, R.S.; Fukada, S.Y.; Szawka, R.E.; Garlet, G.P.; et al. ST2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner. *J. Cell. Biochem.* 2018, 119, 8511–8521.
102. Vocca, L.; Di Sano, C.; Uasuf, C.G.; Sala, A.; Riccobono, L.; Gangemi, S.; Albano, G.D.; Bonanno, A.; Gagliardo, R.; Profita, M. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases. *Immunobiology* 2015, 220, 954–963.
103. Miller, A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J. Inflamm.* 2011, 8, 22.

104. Ilesanmi-Oyelere, B.L.; Schollum, L.; Kuhn-Sherlock, B.; McConnell, M.; Mros, S.; Coad, J.; Roy, N.C.; Kruger, M.C. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: A cross-sectional overview. *Immun. Ageing* 2019, 16, 15.
105. Molofsky, A.B.; Savage, A.K.; Locksley, R.M. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation. *Immunity* 2015, 42, 1005–1019.
106. Laperine, O.; Cloitre, A.; Caillon, J.; Huck, O.; Bugueno, I.M.; Pilet, P.; Sourice, S.; Le Tilly, E.; Palmer, G.; Davideau, J.-L.; et al. Interleukin-33 and RANK-L Interplay in the Alveolar Bone Loss Associated to Periodontitis. *PLoS ONE* 2016, 11, 11.
107. Bertheloot, D.; Latz, E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: Dual-function alarmins. *Cell. Mol. Immunol.* 2017, 14, 43–64.
108. Shen, J.; Shang, Q.; Wong, C.-K.; Li, E.K.; Kun, E.W.; Cheng, I.T.; Li, M.; Li, T.K.; Zhu, T.Y.; Yu, C.-M.; et al. Carotid plaque and bone density and microarchitecture in psoriatic arthritis: The correlation with soluble ST2. *Sci. Rep.* 2016, 6, 32116.
109. Okragly, A.J.; Hamang, M.J.; Pena, E.A.; Baker, H.E.; Bullock, H.A.; Lucchesi, J.; Martín, A.P.; Ma, Y.L.; Benschop, R.J. Elevated levels of Interleukin (IL)-33 induce bone pathology but absence of IL-33 does not negatively impact normal bone homeostasis. *Cytokine* 2016, 79, 66–73.
110. Lima, I.L.; Macari, S.; Madeira, M.F.; Rodrigues, L.F.; Colavite, P.M.; Garlet, G.P.; Soriani, F.M.; Teixeira, M.M.; Fukada, S.Y.; Silva, T.A. Osteoprotective Effects of IL-33/ST2 Link to Osteoclast Apoptosis. *Am. J. Pathol.* 2015, 185, 3338–3348.
111. Omata, Y.; Frech, M.; Primbs, T.; Lucas, S.; Andreev, D.; Scholtysek, C.; Sarter, K.; Kindermann, M.; Yeremenko, N.; Baeten, D.L.; et al. Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice. *Cell Rep.* 2018, 24, 169–180.
112. Stier, M.T.; Zhang, J.; Goleniewska, K.; Cephus, J.Y.; Rusznak, M.; Wu, L.; Van Kaer, L.; Zhou, B.; Newcomb, D.C.; Peebles, R.S. IL-33 promotes the egress of group 2 innate lymphoid cells from the bone marrow. *J. Exp. Med.* 2018, 215, 263–281.

113. Johnston, L.K.; Hsu, C.-L.; Krier-Burris, R.A.; Chhiba, K.D.; Chien, K.B.; McKenzie, A.; Berdnikovs, S.; Bryce, P.J. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J. Immunol.* 2016, 197, 3445–3453.
114. Sirufo, M.M.; Suppa, M.; Ginaldi, L.; De Martinis, M. Does Allergy Break Bones? Osteoporosis and Its Connection to Allergy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 712.
115. Schulze, J.; Bickert, T.; Beil, F.T.; Zaiss, M.M.; Albers, J.; Wintges, K.; Streichert, T.; Klaetschke, K.; Keller, J.; Hissnauer, T.-N.; et al. Interleukin-33 is expressed in differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from bone marrow precursor cells. *J. Bone Miner. Res.* 2011, 26, 704–717.
116. Zaiss, M.M.; Kurowska-Stolarska, M.; Böhm, C.; Gary, R.; Scholtysek, C.; Stolarski, B.; Reilly, J.; Kerr, S.; Millar, N.L.; Kamradt, T.; et al. IL-33 Shifts the Balance from Osteoclast to Alternatively Activated Macrophage Differentiation and Protects from TNF- α -Mediated Bone Loss. *J. Immunol.* 2011, 186, 6097–6105.
117. Da Luz, F.A.C.; Oliveira, A.P.L.; Borges, D.; Brígido, P.C.; Silva, M.J.B. The Physiopathological Role of IL-33: New Highlights in Bone Biology and a Proposed Role in Periodontal Disease. *Mediat. Inflamm.* 2014, 2014, 1–8.
118. Saleh, H.; Eeles, D.; Hodge, J.M.; Nicholson, G.C.; Gu, R.; Pompolo, S.; Gillespie, M.T.; Quinn, J.M.W. Interleukin-33, a Target of Parathyroid Hormone and Oncostatin M, Increases Osteoblastic Matrix Mineral Deposition and Inhibits Osteoclast Formation in Vitro. *Endocrinology* 2011, 152, 1911–1922.
119. Saidi, S.; Bouri, F.; Lencel, P.; Duplomb, L.; Baud'huin, M.; Delplace, S.; Leterme, D.; Miellot, F.; Heymann, D.; Hardouin, P.; et al. IL-33 is expressed in human osteoblasts, but has no direct effect on bone remodeling. *Cytokine* 2011, 53, 347–354.
120. Keller, J.; Catala-Lehnen, P.; Wintges, K.; Schulze, J.; Bickert, T.; Ito, W.; Horst, A.K.; Amling, M.; Schinke, T. Transgenic over-expression of interleukin-33 in osteoblasts results in decreased osteoclastogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 417, 217–222.

121. Mun, S.H.; Ko, N.Y.; Kim, H.S.; Kim, J.W.; Kim, D.K.; Kim, A.R.; Lee, S.H.; Kim, Y.G.; Lee, C.K.; Lee, S.H.; et al. Interleukin-33 stimulates formation of functional osteoclasts from human CD14⁺ monocytes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010, 67, 3883–3892.
122. Kiyomiya, H.; Ariyoshi, W.; Okinaga, T.; Kaneuji, T.; Mitsugi, S.; Sakurai, T.; Habu, M.; Yoshioka, I.; Tominaga, K.; Nishihara, T. IL-33 inhibits RANKL-induced osteoclast formation through the regulation of Blimp-1 and IRF-8 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015, 460, 320–326.
123. Zhu, X.; Zhao, Y.; Jiang, Y.; Qin, T.; Chen, J.; Chu, X.; Yi, Q.; Gao, S.; Wang, S. Dectin-1 signaling inhibits osteoclastogenesis via IL-33-induced inhibition of NFATc1. *Oncotarget* 2017, 8, 53366–53374.
124. Velickovic, M.; Pejnovic, N.; Mitrovic, S.; Radosavljevic, G.; Jovanovic, I.; Kanjevac, T.; Jovicic, N.; Lukic, A. ST2 Deletion Increases Inflammatory Bone Destruction in Experimentally Induced Periapical Lesions in Mice. *J. Endod.* 2015, 41, 369–375.
125. Mine, Y.; Makihira, S.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, H.; Nikawa, H. Involvement of ERK and p38 MAPK pathways on Interleukin-33-induced RANKL expression in osteoblastic cells. *Cell Boil. Int.* 2014, 38, 655–662.
126. Eeles, D.G.; Hodge, J.M.; Singh, P.P.; Schuijers, J.A.; Grills, B.L.; Gillespie, M.T.; Myers, D.E.; Quinn, J.M. Osteoclast formation elicited by interleukin-33 stimulation is dependent upon the type of osteoclast progenitor. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015, 399, 259–266.
127. Madel, M.-B.; Ibáñez, L.; Wakkach, A.; De Vries, T.J.; Teti, A.; Apparailly, F.; Blin-Wakkach, C. Immune Function and Diversity of Osteoclasts in Normal and Pathological Conditions. *Front. Immunol.* 2019, 10, 1408.
128. Massimini, M.; Palmieri, C.; De Maria, R.; Romanucci, M.; Malatesta, D.; De Martinis, M.; Maniscalco, L.; Ciccarelli, A.; Ginaldi, L.; Buracco, P.; et al. 17-AAG and Apoptosis, Autophagy and Mitophagy in 142 Canine Osteosarcoma Cell Lines. *Vet. Pathol.* 2017, 54, 405–412.
129. Komori, T. Cell Death in Chondrocytes, Osteoblasts, and Osteocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2045.

130. Xiao, L.; Xiao, Y. The Autophagy in Osteoimmunology: Self-Eating, Maintenance, and Beyond. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 490.
131. Arshad, M.I.; Khan, H.A.; Noel, G.; Piquet-Pellorce, C.; Samson, M. Potential Therapeutic Aspects of Alarmin Cytokine Interleukin 33 or Its Inhibitors in Various Diseases. *Clin. Ther.* 2016, 38, 1000–1016.
132. Mannucci, C.; Calapai, G.; Gangemi, S. Commentary: Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *Front. Immunol.* 2019, 10.
133. Li, R.; Yang, G.; Yang, R.; Peng, X.; Li, J. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: A meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015, 8, 14935–14943.
134. Xu, W.-D.; Zhang, M.; Zhang, Y.-J.; Ye, N.-Q. IL-33 in rheumatoid arthritis: Potential role in pathogenesis and therapy. *Hum. Immunol.* 2013, 74, 1057–1060.
135. Rostan, O.; Arshad, M.I.; Piquet-Pellorce, C.; Robert-Gangneux, F.; Gangneux, J.-P.; Samson, M. Crucial and Diverse Role of the Interleukin-33/ST2 Axis in Infectious Diseases. *Infect. Immun.* 2015, 83, 1738–1748.
136. López-Mejías, R.; Genre, F.; Remuzgo-Martínez, S.; Robustillo-Villarino, M.; García-Bermúdez, M.; Llorca, J.; Corrales, A.; Gonzalez-Juanatey, C.; Ubilla, B.; Miranda-Fillooy, J.A.; et al. Protective Role of the Interleukin 33 rs3939286 Gene Polymorphism in the Development of Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS ONE* 2015, 10.
137. Grau-Vorster, M.; Rodríguez, L.; Torrents-Zapata, S.; Vivas, D.; Codinach, M.; Blanco, M.; Oliver-Vila, I.; García-López, J.; Vives, J. Levels of IL-17F and IL-33 correlate with HLA-DR activation in clinical-grade human bone marrow–derived multipotent mesenchymal stromal cell expansion cultures. *Cytotherapy* 2019, 21, 32–40.
138. Fischer, L.; Herkner, C.; Kitte, R.; Dohnke, S.; Riewaldt, J.; Kretschmer, K.; Garbe, A.I. Foxp3⁺ regulatory T cells in bone and hematopoietic homeostasis. Foxp3⁺ Regulatory T Cells in Bone and Hematopoietic Homeostasis. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 578.
139. Metzger, C.E.; Narayanan, S.A. The Role of Osteocytes in Inflammatory Bone Loss. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 285.

140. Chicana, B.; Donham, C.; Millan, A.J.; Manilay, J.O. Wnt Antagonists in Hematopoietic and Immune Cell Fate: Implications for Osteoporosis Therapies. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2019, 17, 49–58.
141. Okamoto, K.; Takayanagi, H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019, 9.
142. Barbarash, O.; Gruzdeva, O.; Uchasova, E.; Dyleva, Y.; Belik, E.; Akbasheva, O.; Karetnikova, V.; Shilov, A. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann. Lab. Med.* 2016, 36, 313–319.
143. Maupin, K.A.; Himes, E.R.; Plett, A.P.; Chua, H.L.; Singh, P.; Ghosh, J.; Mohamad, S.F.; Abeysekera, I.; Fisher, A.; Sampson, C.; et al. Aging negatively impacts the ability of megakaryocytes to stimulate osteoblast proliferation and bone mass. *Bone* 2019, 127, 452–459.
144. Li, J.; Ayoub, A.; Xiu, Y.; Yin, X.; Sanders, J.O.; Mesfin, A.; Xing, L.; Yao, Z.; Boyce, B.F. TGF β -induced degradation of TRAF3 in mesenchymal progenitor cells causes age-related osteoporosis. *Nat. Commun.* 2019, 10, 2795.
145. Zupan, J.; Komadina, R.; Marc, J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *J. Biomed. Sci.* 2012, 19, 28.
146. Mahbub, S.; Deburghgraeve, C.R.; Kovacs, E.J. Advanced Age Impairs Macrophage Polarization. *J. Interferon Cytokine Res.* 2012, 32, 18–26.
147. Menzies, F.M.; Henriquez, F.L.; Alexander, J.; Roberts, C.W. Selective inhibition and augmentation of alternative macrophage activation by progesterone. *Immunology* 2011, 134, 281–291.
148. Cai, S.-Y.; Ge, M.; Mennone, A.; Hoque, R.; Ouyang, X.; Boyer, J.L. Inflammasome Is Activated in the Liver of Cholestatic Patients and Aggravates Hepatic Injury in Bile Duct–Ligated Mouse. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019.
149. Piehler, D.; Eschke, M.; Schulze, B.; Protschka, M.; Müller, U.; Grahner, A.; Richter, T.; Heyen, L.; Köhler, G.; Brombacher, F.; et al. The IL-33 receptor (ST2) regulates early IL-13 production in fungus-induced allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2016, 9, 937–949.

150. Engelbertsen, D.; Lichtman, A.H. Innate lymphoid cells in atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017, 816, 32–36.
151. Wang, L.; Tang, J.; Yang, X.; Zanvit, P.; Cui, K.; Ku, W.L.; Jin, W.; Zhang, D.; Goldberg, N.; Cain, A.; et al. TGF- β induces ST2 and programs ILC2 development. *Nat. Commun.* 2020, 11, 1–15.
152. Li, J.; Tan, J.; Martino, M.M.; Lui, K.O. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration. *Front. Immunol.* 2018, 9.
153. Kuswanto, W.; Burzyn, D.; Panduro, M.; Wang, K.K.; Jang, Y.C.; Wagers, A.J.; Benoist, C.; Mathis, D. Poor Repair of Skeletal Muscle in Aging Mice Reflects a Defect in Local, Interleukin-33-Dependent Accumulation of Regulatory T Cells. *Immunity* 2016, 44, 355–367.
154. Schiaffino, S.; Pereira, M.G.; Ciciliot, S.; Rovere-Querini, P. Regulatory T cells and skeletal muscle regeneration. *FEBS J.* 2016, 284, 517–524.
155. Li, G.; Zhang, L.; Wang, D.; Aiqudsy, L.; Jiang, J.X.; Xu, H.; Shang, P. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. *J. Cell. Biochem.* 2019, 120, 14262–14273.
156. Kovats, S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell. Immunol.* 2015, 294, 63–69.
157. Hayashi, M.; Nakashima, T.; Yoshimura, N.; Okamoto, K.; Tanaka, S.; Takayanagi, H. Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging. *Cell Metab.* 2019, 29, 627–637.
158. Fischer, V.; Kalbitz, M.; Müller-Graf, F.; Gebhard, F.; Ignatius, A.; Liedert, A.; Haffner-Luntzer, M. Influence of Menopause on Inflammatory Cytokines during Murine and Human Bone Fracture Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2070.
159. Cheloha, R.W.; Gellman, S.H.; Vilardaga, J.-P.; Gardella, T.J. PTH receptor-1 signalling—Mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015, 11, 712–724.
160. Gao, M.; Yao, X.; Ding, J.; Hong, R.; Wu, Y.; Huang, H.; Zhuang, L.; Li, Z.; Wang, Y.; Zhang, Y.; et al. Low levels of vitamin D and the relationship between vitamin D and Th2 axis-related cytokines in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Clin. Neurosci.* 2019, 61, 22–27.

161. De Martinis, M.; Ginaldi, L.; Sirufo, M.M.; Pioggia, G.; Calapai, G.; Gangemi, S.; Mannucci, C. Alarmins in osteoporosis, RAGE and IL-33 pathways: A Literature Review. *Medicina* 2020. under review.
162. Raggatt, L.J.; Qin, L.; Tamasi, J.; Jefcoat, S.C., Jr.; Shimizu, E.; Selvamurugan, N.; Liew, F.Y.; Bevelock, L.; Feyen, J.H.; Partridge, N.C. Interleukin-18 is regulated by parathyroid hormone and is required for its bone anabolic actions. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 6790–6798.
163. Saluja, R.; Ketelaar, M.E.; Hawro, T.; Church, M.K.; Maurer, M.; Nawijn, M.C. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol. Immunol.* 2015, 63, 80–85.
164. Griesenauer, B.; Paczesny, S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front. Immunol.* 2017, 8, 5207.
165. Liew, F.Y. IL-33: A Janus cytokine. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71, 101–104.
166. Wang, D.; Hu, K.; Gao, N.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Liu, C.; Wang, S.; Zhao, Z. High throughput screening of cytokines, chemokines and matrix metalloproteinases in wound fluid induced by mammary surgery. *Oncotarget* 2015, 6, 29296–29310.
167. Di Salvo, E.; Ventura-Spagnolo, E.; Casciaro, M.; Navarra, M.; Gangemi, S. IL-33/IL-31 axis: A potential inflammatory pathway. *Mediat. Inflamm.* 2018.
168. Brylka, L.J.; Schinke, T. Chemokines in Physiological and Pathological Bone Remodeling. *Front. Immunol.* 2019, 10, 2182.
169. Amarasekara, D.S.; Yun, H.; Kim, S.; Lee, N.; Kim, H.; Rho, J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw.* 2018, 18, 8.
170. Xiao, L.; Zhou, Y.; Friis, T.; Beagley, K.; Xiao, Y. S1P-S1PR1 Signaling: The “Sphinx” in Osteoimmunology. *Front. Immunol.* 2019, 10, 1409.
171. Chae, W.-J.; Ehrlich, A.K.; Chan, P.Y.; Teixeira, A.M.; Henegariu, O.; Hao, L.; Shin, J.H.; Park, J.-H.; Tang, W.H.; Kim, S.-T.; et al. The Wnt Antagonist Dickkopf-1 Promotes Pathological Type 2 Cell-Mediated Inflammation. *Immunity* 2016, 44, 246–258.
172. Ciccarelli, F.; De Martinis, M.; Sirufo, M.M.; Ginaldi, L. Psoriasis Induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Comprehensive Review of the Literature. *Acta Derm. Croat* 2016, 24, 169–174.

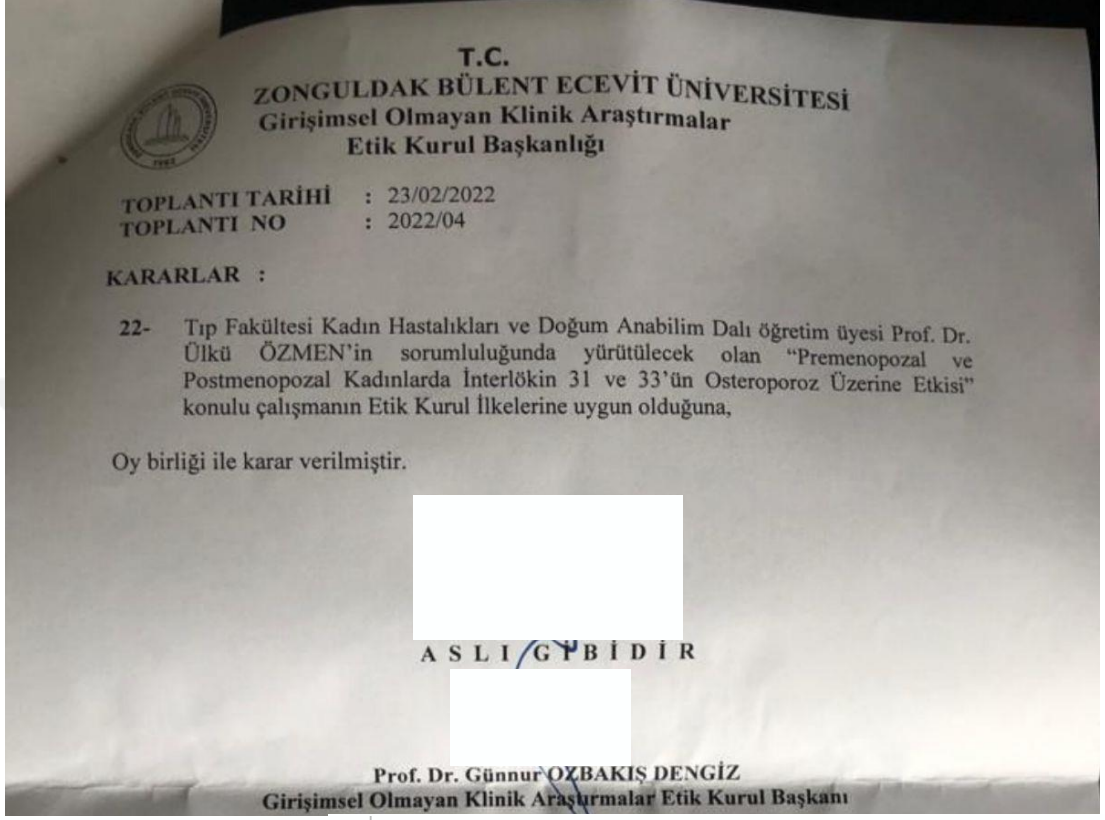
173. Folkert, I.W.; Devalaraja, S.; Linette, G.P.; Weber, K.; Haldar, M. Primary Bone Tumors: Challenges and Opportunities for CAR-T Therapies. *J. Bone Miner. Res.* 2019, 34, 1780–1788.
174. Lavric, M.; Miranda-García, M.A.; Holzinger, D.; Foell, D.; Wittkowski, H. Alarmins firing arthritis: Helpful diagnostic tools and promising therapeutic targets. *Jt. Bone Spine* 2017, 84, 401–410.
175. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turk J Osteoporos* 2015;21:23-29.
176. Rauner M, Sipos W, Thiele S, Pietschmann P. Advances in osteoimmunology: pathophysiologic concepts and treatment opportunities. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:114–25.
177. Charles JF, Nakamura MC. Bone and the innate immune system. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:1–8.
178. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:231–7.
179. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12:436–45.
180. Payer J, Smaha J, Kužma M, Killinger Z, Jackuliak P. Osteoporosis in premenopausal women. *Vnitr Lek.* 2021 Winter;67(5):284-290. English. PMID: 35459394.
181. García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM, Rozas-Moreno P, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. *Endocrine.* 2012 Apr;41(2):302-8. doi: 10.1007/s12020-011-9541-7. Epub 2011 Oct 1. PMID: 21964645.
182. Yang L, Wang H, Guo J, Zheng G, Wei D, Zhang T. Low Normal TSH Levels and Thyroid Autoimmunity are Associated with an Increased Risk of Osteoporosis in Euthyroid Postmenopausal Women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(5):859-865. doi: 10.2174/1871530320666200810144506. PMID: 32778042.

183. Shi L, Mao C, Wang X, Liu R, Li L, Mou X, Xu P, Li H, Xu C, Yuan G, Wan B, Zhang H. Association of chemerin levels and bone mineral density in Chinese obese postmenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4583. doi: 10.1097/MD.00000000000004583. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct 28;95(43):e561e. PMID: 27583869; PMCID: PMC5008553.
184. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, Butcher JP, Campbell L, Adrados Planell A, Lappin DF, Fukada SY, Nile CJ, Liew FY, Culshaw S. IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of Rankl. *J Dent Res*. 2015 Jul;94(7):968-75. doi: 10.1177/0022034515577815. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25808546.



8.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı





T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 20/09/2023
TOPLANTI NO : 2023/17

KARARLAR :

- 7- 23/02/2022 tarih ve 2022/04 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda İnterlökin 31 ve 33'ün Osteoporoz Üzerine Etkisi" konulu uzmanlık tez çalışmasının ,
- Sorumlu araştırmacısı Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'in kurumdan ayrılması nedeniyle çalışmanın Doç. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR'a devredilmesinin uygunluğuna,
 - Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'in çalışmada yardımcı araştırmacı olarak devam edeceğinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı