



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA
KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ PARAMETRELERİ İLE
SERUM FETUİN A DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

DR. AYLİN SARI

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2010



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ
DOÇ.DR. TURAN USLU

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA
KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ PARAMETRELERİ İLE
SERUM FETUİN A DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

DR.AYLİN SARI

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:DOÇ.DR.TURAN USLU
İSTANBUL-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile destek olan Klinik Şefim Doç Dr. Turan Uslu'ya,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan değerli Klinik Şeflerine,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, uzmanlarımız Dr. Fatma Tunca, Dr. Feyza Ünlü Özkan, Dr. Mehmet Öztürk e,

Tez hazırlama aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Radyoloji Kliniği'ne ve Biyokimya uzmanı Dr. Cüneyt Canbulat ve ekibine,

Her türlü yardımını esirgemeyen, destek ve bilgilerini paylaşan, içten ve samimi tavırlarıyla örnek olan başta Refhan Onsekizoğlu olmak üzere tüm fizyoterapist arkadaşlara,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin güleryüzlü ve çok değerli hemşirelerine, bana vakit ayırarak çalışmama katılan ve sabır gösteren bütün hastalarıma,

Asistanlığım süresince yardımlarıyla hep yanımda olan kardeşim ve eşine,

Maddi ve manevi her türlü desteğini bana hissettiren, her zaman yanımda olan değerli eşim Dr.Ünsal Sarı'ya, anneme , babama, varlığıyla hayatımıza renk katan biricik oğlum S.Tuğra Sarı'ya,

En içten dileklerle; TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Aylin Sarı
İSTANBUL-2010

ÖZET

Sarı A. POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ PARAMETRELERİ İLE SERUM FETUİN A İLİŞKİSİ. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ İSTANBUL, 2010.

Giriş ve amaç: Osteoporoz tüm dünyada yaşam süresinin uzamasına paralel olarak önemli bir sorun haline gelmiştir. Osteoporoz için birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da fizyopatolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan çalışmalar Fetuin A'nın in vitro kemik mineralizasyonunu düzenleyen bir glikoprotein olduğunu gösterse de in vivo kemik mineralizasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Çalışmadaki amacımız, postmenopozal kadınlardaki serum Fetuin A konsantrasyonları ile KMD parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Fizik Tedavi polikliniğine başvuranlar içinden birinci grup postmenopozal osteoporoz tanısını ilk defa alan 30 hasta, ikinci grup postmenopozal osteoporoz tanısı olan ve tedavi başlanmış takip edilen 30 hasta ve üçüncü grup postmenopozal kemik mineral dansitometri (KMD) normal 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Anamnez ve muayenede Fetuin A seviyesini etkileyebilecek durumlar sorgulandı. Fetuin A için 10-12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alınıp serumları ayrıldı ve -20 °C de saklandı. Serum Fetuin A düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Lomber AP ve femur boynu ve femur total KMD ölçümleri dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Postmenopozal osteoporozda serum Fetuin A düzeyleri ile KMD skorları arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. Lomber AP, femur boyun ve femur total T ve Z skorları azaldıkça serum Fetuin A düzeyi azalmaktadır. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum Fetuin A düzeyi normal gruba göre düşük bulunmuştur. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda tedavi alıp almamanın serum Fetuin A düzeyini etkilemediği görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız KMD parametreleri ile Fetuin A ilişkisini ve dolayısıyla postmenopozal osteoporoz ile Fetuin A arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Fetuin A kemik mineralizasyonunu gösteren ve dolayısıyla osteoporoz tanısında kullanılacak bir belirteç olabilir. Kırık insidansını gösteren bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik mineral dansitometri, serum Fetuin A, postmenopozal osteoporoz

ABSTRACT

Sarı A. THE RELATION BETWEEN BONE MINERAL DENSITY PARAMETERS WITH SERUM FETUIN A CONCENTRATIONS IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. FATİH SULTAN MEHMET EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL ISTANBUL, 2010.

Introduction and Objective: Osteoporosis, paralely to life span prolongation becomes an important problem. Although many risk factor has been identified, physiopathology of it has not been put forward clearly. In fact the researchs has indicate that the fetuin A is a glycoprotein which the organizer of the bone mineralization, the role in vivo bone mineralization has not been known clearly. The purpose of our study is to evaluate the relation between serum fetuin A concentrations and bone mineral density(BMD) parameters in postmenopausal women.

Material and Method: Among the patients that referred to the clinic of the physical therapy and rehabilitation totally 90 participant is included to the research, as ; first group 30 patient who was first diagnosed as postmenopausal osteoporosis , second group: 30 patient who has already diagnosed as postmenopausal osteoporosis and whose treatment already started and followed by, third group: 30 postmenopausal healthy control persons who has normal BMD. The situations that can affect the fetuin A level in anamnesis and visit has been examined. For fetuin A after 10-12 hours hunger the sample of venous blood has been taken, serums split up and keep at minus 20 degree. The level Fetuin A is worked with ELISA method. Lumbar AP, femur neck and femur total BMD scales has been done by using the method of the dual energy x-ray absorptiometry (DEXA).

Findings: Between the levels of Fetuin A and BMD scores, a significant relation has been observed in postmenopausal osteoporosis. When the lumbar AP, femur neck and femur total T and Z scores decrease, the level of Fetuin A decreases. The patient with diagnosed as postmenopausal osteoporosis, serum fetuin A level has been found lower from normal group. It has been observed that whether taking the treatment or not in patient of postmenopausal osteoporosis does not affect the serum Fetuin A level.

Conclusion: Our research confirm the relation between BMD parameters and Fetuin A and therefore the relation as between postmenopausal osteoporosis and fetuin A. Fetuin A can be a determinant which shows the bone mineralization and which therefore can be used in diagnosing the osteoporosis. It has also been thought that Fetuin A can be a determinant which shows the incidence of fracture.

Key words: Bone mineral density, serum Fetuin A, Postmenopausal osteoporosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kemik Dokusu ve Metabolizması	2
2.1.1 Kemik Hücreleri	6
2.1.2. Kemik Matriksi	8
2.1.3 Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi	8
2.1.4. Doruk Kemik Kütlesi	9
2.2. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması	10
2.2.1.Osteoporozun Tanımı	11
2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması	13
2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi	19
2.4.Osteoporoz Patofizyolojisi	21
2.5. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri:	26
2.6. Osteoporozda Klinik	29
2.7. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	30
2.7.1.Radyografi	31
2.7.2.Kemik Sintigrafisi	31
2.7.3.Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri	33
2.8. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri	36

2.9. Osteoporozdan Korunma Ve Tedavi	36
2.10. Osteoporoz Rehabilitasyonu	36
2.11. Fetuin A	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	60



KISALTMALAR

- KMD : Kemik mineral dansitometri
OP : Osteoporoz
Tdv(+) : Tedavi alan
Tdv(-) : Tedavi almamış, ilk defa tanı konan
DKK : Doruk kemik kütlesi
ESR : Eritrosit sedimantasyon hızı
BUN : Kan üre azotu
VKİ : Vücut kitle indeksi
KVH : Kardiyovasküler hastalığı
AHSB : α 2 Heremans Schimdt glycoprotein
TGF- β : Transforming growth faktör β
KMY : Kemik mineral yoğunluğu
TRAP : Tartarata dirençli asit fosfataz
BRU : Kemiğin yeniden yapılanma birimleri
PTH : Paratiroid hormone
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
IL-1 : İnterlökin-1
TGF α : Tumör nekroz factor
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
KAK : Koroner arter kalsifikasyonu
NO : Nitrik oksit
PDGF : Platelet kökenli büyüme faktörü
BMP : Kemik morfogenetik proteinleri
IGF-BP : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
RANKL : Nükleer faktör kappa B reseptör aktivator ligandı

RANK : Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü
OPG : Osteoprotegerin
DEXA : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
SS : Standart sapma
WHO : World Health Organisation- Dünya Sağlık Örgütü
Ca : Kalsiyum
P : Fosfat
ALP : Alkalen fosfataz
NOF : National Osteoporosis Foundation
SPA : Tek Foton Absorbsiyometri
DPA : Dual Foton Absorbsiyometri
QCT :Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
US : Ultrason
MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme
OHP : Hidroksiprolin
HRT : Hormon Replasman Tedavisi
SERM : Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
FDA : Food and Drug Administration
CA :Karsinom
İv :İntravenöz
GLP-2 :Glukagon benzeri peptid
CRP : C reaktif protein
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

TABLULAR

	Sayfa No
Tablo I. Kemiğin Yapısı	2
Tablo II. Kemiğin Yeniden Yapılanmasında Rol Oynayan Faktörler	9
Tablo III. Osteoporoz Tanı Kriterleri	15
Tablo IV. Osteoporozun Sınıflandırılması	16
Tablo V. Bölgesel Osteoporozu Yol Açan Nedenler	17
Tablo VI. Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması	18
Tablo VII. Tip I Ve Tip II Osteoporozun Karşılaştırılması	19
Tablo VIII. Sekonder Osteoporoz Nedenleri	20
Tablo IX. Osteoporoz Risk Faktörleri	21
Tablo X. DKK Belirleyicileri Olarak Düşünülen Etkenler	23
Tablo XI. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri	28
Tablo XII. Kemik Dansitometrisi İçin Hasta Seçim Kriterleri	31

Tablo XIII. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	32
Tablo XIV. Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanım Amaçları	33
Tablo XV. Düşme Riskini Artıran Faktörler	37
Tablo XVI. OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-I	56
Tablo XVII. OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-II	57
Tablo XVIII. Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar değerleri	58
Tablo XIX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama lipid profili değerleri	60
Tablo XX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama kemik metabolizmasını ilgilendiren laboratuvar parametreleri	60
Tablo XXI. Fetuin A ile KMD skorları ilişkisi	63
Tablo XXII. Fetuin A ile Yaş, Menopoz Yaşı ve VKİ ilişkisi	64

Tablo XXIII. Fetuin A ile PTH, serum D vitamini, serum Ca, serum P, ALP ,CRP ilişkisi	65
Tablo XXIV. Fetuin A ile lipid profili ilişkisi	66
Tablo XXV. Fetuin A ile vücut ağırlığı ilişkisi	67
Tablo XXVI. Fetuin A ile VKİ ilişkisi	67
Tablo XXVII. KMD skorları ile lipid profili ilişkisi	68
Tablo XXVIII. KMD skorları ile vücut ağırlığı ilişkisi	69

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil I : Kemiğin remodelling (yeniden yapılanma) döngüsü	5
Şekil II:Kemiğin Yeniden Yapılanması-Osteoklast Etkisi	7
Şekil III:Kemiğin Yeniden Yapılanması Osteoblast Etkisi	8
Şekil IV. RANK-RANKL-OPG ilişkisi	12
Şekil V.Doruk Kemik Kütlesi	13
Şekil VI. Normal (a) ve osteoporotik kemik (b)	14
Şekil VII Artmış kemik yapım-yıkımı	25
Şekil VIII: Gennant Radyolojik Osteoporoz Skorlama Sistemi	29
Şekil IX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-I	57
Şekil X. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Fetuin A Ortalamalar	62
Şekil XI. Fetuin A ile KMD skorları ilişkisi	64
Şekil XII. Fetuin A ile Yaş ilişkisi	65
Şekil XIII. Fetuin A ile VKİ ilişkisi	68
Şekil XIV. KMD skorları ile VKİ ilişkisi	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokunun mikromimari yapısında bozulma sonucu, kemik kırılabilirliği ve sonuçta kırık riskinde artış ile karakterize sistemik bir iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır (1).

Osteoporoz(OP) yaşam süresinin uzaması ile giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). Osteoporozla ilgili kırıklar, özellikle kalça kırıkları, fonksiyon kaybı, hayat kalitesinde düşme ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Kemik kütlelerinin oluşmasında ve korunmasında en önemli faktörler genetik, hormonal durum, beslenme, kemiğe mekanik yüklenme, yeterli güneş ışını ve yaşam şeklidir. İleri yaş ve kadın cinsiyet önemli risk faktörleridir(3). Fetuin A(α 2 Heremans Schmidt glycoprotein, AHSG) ilk kez Pedersen tarafından tanımlanan, hepatositlerde sentezlenen, 60 kDa ağırlığında bir glikoproteindir(4). Serum elektroforezinde geniş α 2 bandı oluşturur. Fetuin A negatif akut faz reaktanıdır(5). Fetuin A geni kromozom 3q27 bölümünde yer alır(6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Fetuin A'nın fetal hayatta non-kollojenöz kemik matriksinin majör komponenti olduğu ve bu görevi kemik büyümesini ve remodelingini TGF- β etkisini antagonize ederek yaptığı gösterilmiştir(7).

Kemik mineralizasyonunu desteklemekle birlikte Fetuin A ile kemik mineral dansitometri (KMD) arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir. Çalışmadaki amacımız, postmenopozal kadınlardaki serum Fetuin A konsantrasyonları ile KMD parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz tanısı alıp daha önce tedavi almamış 30 hasta, postmenopozal osteoporozu olup tedavi alan 30 hasta ve postmenopozal kemik mineral yoğunluğu normal sınırlarda 30 sağlıklı kontrol toplam 90 kadın gruplandırıldı. Tüm olguların kemik mineral dansitometri değerleri ile serum Fetuin A düzeyleri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİK DOKUSU VE METABOLİZMASI

Kemiğin; mekanik, koruma ve metabolik olmak üzere üç temel işlevi vardır. Kemik doku, hücreler ve ekstrasellüler matriksten oluşmuştur (8). Kemiğin bileşenleri Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I. Kemiğin yapısı(8)

Mineral (%65)	Hidroksiapatit(% 95)
Organik matriks (%35)	Kollagen(%90), proteinler, lipidler
Hücreler	Osteoblast, osteosit, osteoklast,yüzey hücreleri
Su	

Kemik, yapısal özelliklerine dayanılarak kortikal(kompakt) ve trabeküler (spongioz) olarak ikiye ayrılır. Her iki kemik dokusu aynı histolojik unsurların farklı şekilde düzenlenişi ile oluşur

Kemik kütesinin %80'ini kortikal kemik oluşturur, ancak metabolizması daha aktif olan trabeküler kemiktir. Kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur. Ortasındaki Haversian kanalın içinde damar sistemi, sinirler, etrafında düzgün dizilimli tabakalardan oluşur Trabeküler kemik ise kemiğin iç destek yapısıdır. İçinde kemik iliği içeren boşluklar ve bağlantılı plaklar bulunduran gevşek bir sistemdir. Trabeküler kemik, kalça, vertebra ve femurda daha fazla bulunur (9).

Postmenopozal kadınlarda, trabeküler kemik kaybı daha hızlı olduğundan, OP'a bağlı erken kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu vertebra bölgelerinde görülür (10).

2.1.1.Kemik Hücreleri

Kemiğin 4 ana hücresi vardır:

- Osteoklast
- Osteoblast
- Osteosit
- Endosteal hücreler

Osteoblastlar

Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar(8). Osteoblastlar bol miktarda bulunan alkalin fosfataz enzimleri aracılığıyla mineralizasyona yardımcı olurlar. Osteoklastların rezorbe ettiği kemiğin yerine yavaş şekilde haftalar içinde yenisini sentezlerler. Osteoblastların temel görevi, kemik matriksinin, özellikle tip 1 kollajenin sentezidir (11).

Osteoklastlar

Kemik yıkımını sağlayan osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi, kemik yıkımını gerçekleştirir. Osteoklastlar, kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörleri içerirler. Osteoklastların ürettiği katepsin, TRAP ve diğer enzimler, kollajeni düşük pH'da yıkabilmektedirler(12).

Osteositler

Osteoblastlardan köken alırlar. Sayıca en fazla olan kemik hücreleridir. Mekanosensör hücrelerdir, kemiğin işlevsel adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Remodeling ve remodeling kontrolünde aktif görev alır, iyon değişimine aktif katılırlar. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal

hem de trabeküler kemiğin kütlesini belirler. Yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır, mikrokırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur (11).

Endosteal hücreler

Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünölmektedir. Osteositler ve kanaliköllerini ile birlikte koruyucu bir tabaka oluştururlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de rol alırlar (11).

2.1.2. Kemik matriksi

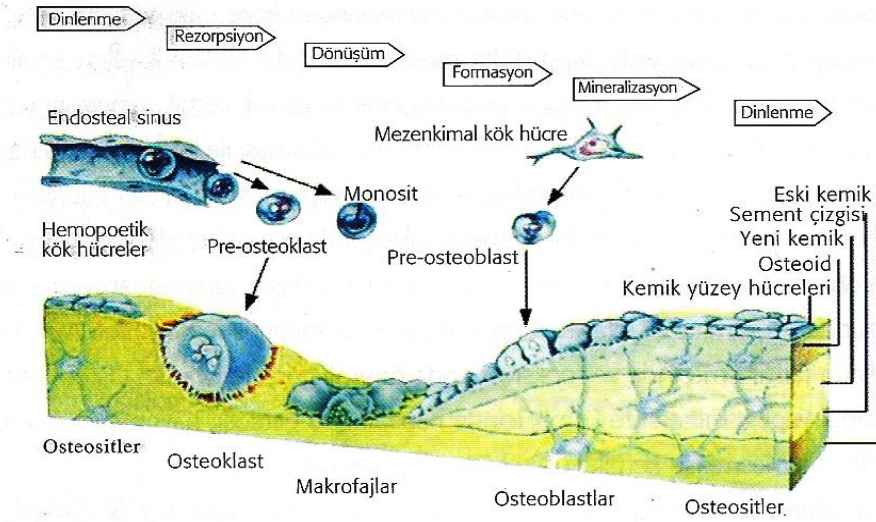
Kemik matriksi organik ve inorganik bileşenlere sahiptir. Organik bileşenin büyük kısmı tip 1 kollajen liflerinden, daha az bir bölümü proteoglikan, osteonektin, kemik sialoproteini ve osteokalsinden oluşur. İnorganik bileşen temelde hidroksiapatit kristallerini oluşturan kalsiyum fosfattan ibarettir. Kemik dokusunun %1' inden azını temsil eden ve mineralize olmayan kemik matriksine osteoid denir(11).

2.1.3 Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

Kemiğin modelling kavramı, kemiklerin boyut ve biçim olarak büyüdüğü ve büyümekte olan kemiğin karakteristik morfolojisinin korunmasında yer alan bir süreci ifade eder. Bu süreç, büyüme sırasında ve bir zaman dilimi süresince aynı yerdeki kemik oluşumunun veya yıkımının sürekliliğini ifade etmektedir. Sonuçta, kemik yüzeylerinin ilişkili yerlerinde meydana gelen değişiklikler yapılanma olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, yıkıma uğrayan metafiz konturları periostal birikim ve endosteal erozyon oranlarında ortaya çıkan değişiklikler sonucunda metafizyal kemik diafizyal konuma geldiğinden büyüme sırasında

korunmaktadır. Yapılanma çok genç bir iskeletteki kemik döngüsünün asıl şeklidir. Ancak yeniden yapılanma(remodelling) lineer büyüme sona erdikten sonra göreceli olarak daha fazla önem kazanmakta ve kemik döngüsünün hakim modeli haline gelmektedir. Kemiğin yapılanması organizmanın yaşamı boyunca devam eden bir süreçtir. Mikrohasarın, onarımını kolaylaştırır ve değişen stres modellerine karşı yanıt veren kemiksi bir mimaridir. Ek olarak , yeniden yapılanma diyetle ve kemik büyüme hızlarında ortaya çıkan geniş dalgalanmalara rağmen serum kalsiyum düzeylerini koruyarak, iskeletin primer mineral deposu olarak fonksiyon görmesini de kolaylaştırır(13). Şekil I 'de kemiğin remodelling(yeniden yapılanma) döngüsünü göstermektedir.

Şekil I : Kemiğin remodelling(yeniden yapılanma) döngüsü(13)



Kemiğin yeniden yapılanmasında yer alan hücresel aktivite rastgele meydana gelmemekte kemiğin yeniden yapılanma birimleri (BRU:Bone Remodelling Unit) olarak adlandırılan, özgün iskelet yerleşimlerinde ortaya çıkmaktadır. BRU, kemik yıkımı ile başlayan ve yeni kemik oluşumu ve mineralizasyon ile sonuçlanan bir dizi olaya aracılık eden, çok hücreli bir toplulukta etki göstermektedir. Osteoklast ve osteoblast aktivitelerinin

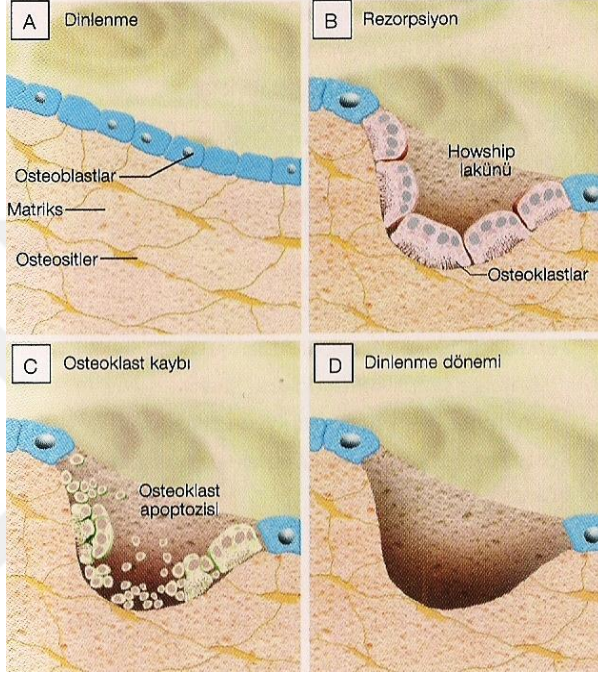
anatomik ve zamansal olarak bağlantılı olduğu iki süreç olan, kemik yıkımı ve kemik yapımı süreçleri birbirleriyle uyumludur. Bu durum ortadan kaldırılan belirli miktardaki kemiğin, daha sonraki oluşum evresinde yeniden depolanmasını sağlamaktadır. Sağlıklı erişkin iskeletinde, herhangi bir zamanda, kemik yüzeylerinin yaklaşık %10'u aktif olarak yapılandırılırken, %90'ı sessiz bir şekilde beklemektedir. BRU, kortikal kemikte silindirik bir tünel kazmakta ve trabeküler kemik yüzeyinde çentikli bir oyuk oluşturmaktadır.

Yeniden yapılanma 4 evreden meydana gelmektedir.

- YIKIM
- GERİ-DÖNÜŞ
- YAPIM
- İSTİRAHAT

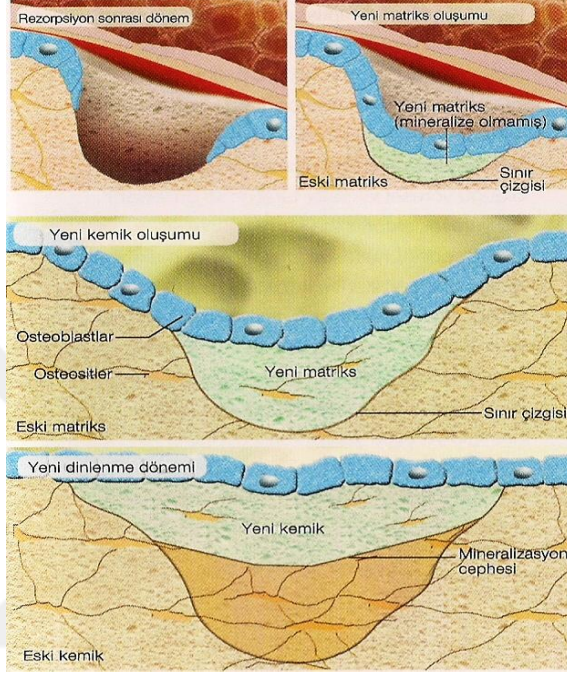
Kemik yıkımı osteoklast prekürsörlerinin aktivasyonu ve bunların yıkıma uğrayacak bölgenin kemik yüzeyinde toplanması ile başlar. Kemik yüzeyi üzerinde yer alan döşeyici hücreler geri çekilir, böylece kemik yüzeyi osteoklast prekürsörlerinin erişimine açık hale gelir. Osteoklast prekürsörleri birbirleriyle birleşir ve çok çekirdekli osteoklastları oluşturur. Osteoklastlar, hücrelerinin altında sıkı ve sağlam bir bölge oluşturan fırçamsı kenar aracılığıyla mineral yüzeye tutunur. Fırçamsı kenar, lizozomal enzimleri, katepsin gibi kollajeni parçalayan sistein proteinazlarını ve mineral ve serbest kalsiyum, fosfat ve matriks proteinlerini hücre dışı sıvıda çözen diğer asitleri (örneğin laktik asit, sitrik asit, HCl) salgılar. Yıkım tamamlandığında (yaklaşık 2 hafta) osteoklastlar apoptoza maruz kalır ki; bu da kemik yapım fazını başlatır (13, 14).

Şekil II:Kemiğin Yeniden Yapılanması-Osteoklast Etkisi(14)



Kemik yapımı, daha sonra osteoblastları (kübik mononükleer hücreler) oluşturmak üzere farklılaşacak olan osteoblast prekürsörlerinin (kemik iliğindeki mezenşimal kök hücrelerden türeyen) rezorpsiyon kavitesine çekilmesi ile başlamaktadır. Osteoblastlar, organik kemik matriksini, rezorpsiyon kavitesini doldurur. Kemik kollajeni oldukça organize bir şekilde salgılanır ve kemik matriks tabakalarının (lameller) oluşumuna neden olur (13,14).

Şekil III:Kemiğin Yeniden Yapılanması Osteoblast Etkisi(14)



Trabeküler bölgede lameller trabekül konturlarını izleyen kavisli tabakalarda biriktirilir. Kortikal kemikte, osteoblastlar, silindirik tünel boyunca osteoklastları izler ve birbirini izleyen konsantrik lamelleri döşer. Osteoid mineralizasyonu, yaklaşık 20 gün sonra başlamaktadır. Sonuçtaki mineral miktarının % 60-70 'i 6-12 saat içinde biriktirilirken, geri kalan miktar, olgunlaşmış kemiği oluşturmak üzere, sonraki birkaç hafta içinde kademeli olarak biriktirilmektedir (sekonder mineralizasyon evresi). Kemik oluşumu sırasında, bazı osteoblastlar, matris içinde kalarak osteositlere ayrışırken, diğerleri kemik yüzeyini kaplayan döşeyici hücrelere dönüşmektedir. Kemiğin yeniden yapılanma döngüsü yaklaşık 5 ay sürmektedir.

Bu zincir hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir (Tablo II).

Tablo II. Kemiğin Yeniden Yapılanmasında Rol Oynayan Faktörler (6)

HORMONLAR	
I. Polipeptid hormonlar	Paratiroid hormone(PTH) Kalsitonin İnsülin Büyüme hormone(GH)
II. Steroid hormonlar	1,25-dihidroksi vitaminD ₃ Glukokortikoid Seks steroidleri
III. Tiroid hormonlar	

LOKAL FAKTÖRLER	
I. Kemik hücre kaynaklı	İnsülin benzeri büyüme faktörü(IGF) β_2 -mikroglobulin Transforming growth faktör- β (TGF- β)
II. Kartilaj kaynaklı	İnsülin benzeri büyüme faktörü(IGF) Fibroblast büyüme faktörü(FGF)
III. Kan hücre kaynaklı	İnterlökin-1(IL-1) TNF- α
IV. Diğer	Nükleer faktör kappa B reseptör aktivator ligandı (RANKL) Osteoprotegerin(OPG) Prostoglandin (PG) Nitrik oksit(NO) Makrofaj koloni uyarıcı factor(MCSF) Mekanik yüklenme

Bugün üzerinde en çok çalışma yapılan grubu Lokal ve Sistemik Büyüme faktörleri oluşturmaktadır (15).

Kemik matriks büyüme faktörlerinden zengindir ve osteoblast, kan hücresi, kıkırdak hücresi kökenlidir. İskelet matriksi büyüme faktörleri ya kemik dokuda sentezlenirler veya dolaşımdan kemik dokuya geçerler. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF I-II), TGF- β 1,2 ve 3 ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) gibi faktörlerin sentezleri, primer etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenirler.

Büyüme faktörleri farklı mekanizmalarla kemik hücre çoğalmasını uyarırlar. PDGF, trombositlerde daha fazla bulunan sistemik bir büyüme faktörü 30000 dalton ağırlığında bir polipeptiddir. Hücre büyümesinin otokrin ve parakrin bir düzenleyicisidir. Kemik dokuda da otokrin ve parakrin yolla etkili olduğu bilinmektedir. Osteoblast ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmesinin yanı sıra sistemik dolaşımdan da kemik matrikse geçebilirler. Osteoblastlarda yapılan PDGF, kemiğin yeniden yapılanmasında trombosit kökenli olanlar yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. FGF kemik matrikste DNA sentezini uyarır, osteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırır, kemik kollajeni ve kollajen olmayan proteinlerinin sentezini artırır. Mitojenik etkileri sonucu osteokalsin artar. FGF'nin rezorpsiyon ve kollajen yıkımı üzerinde etkileri yoktur.

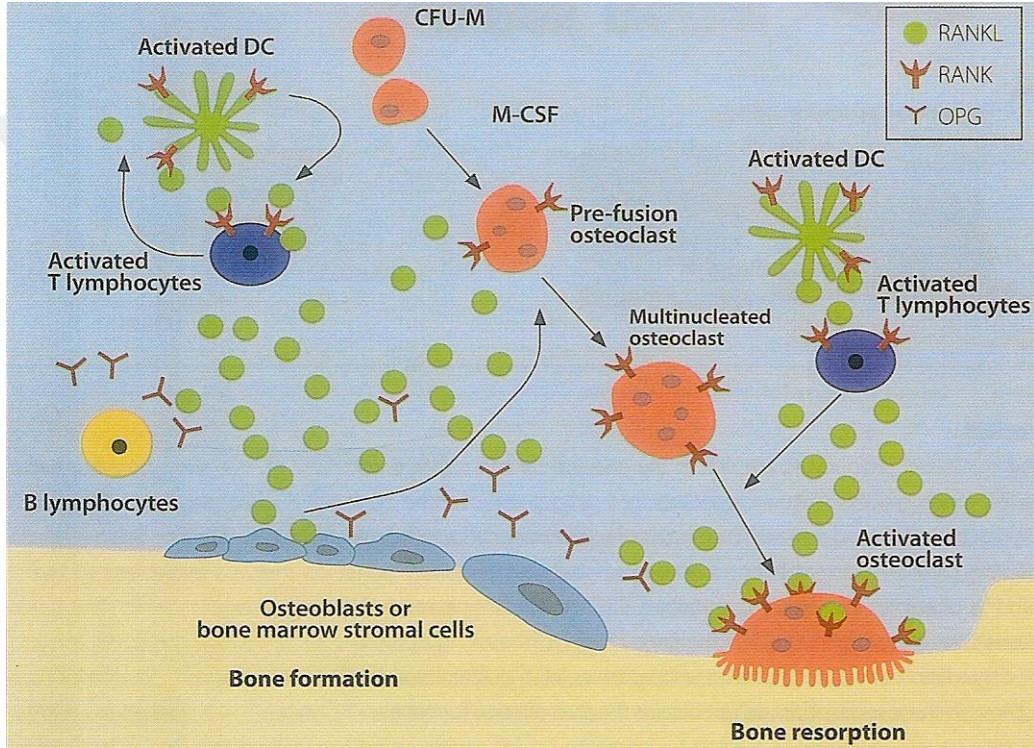
IGF'ler (somatomedinler) doku büyümesini stimüle eden büyüme hormonuna bağımlı faktörlerdir. Kemik matrikste IGF-I ve IGF-II bulunmaktadır. IGF-I, sistemik dolaşımla kemik dokuya ulaşabileceği gibi kemik dokuda fibroblast ve osteoblastlar tarafından da sentezlenir. IGF-II ise sistemik bir düzenleyicidir. IGF-I sentezi paratiroid hormon(PTH), büyüme hormonu ve estradiol tarafından artırılır. IGF-I hücre replikasyonunu

etkilemeksizin tip I kollajen, osteokalsin ve matriks sentezini arttırır. Kemik matrikste IGF'lere ek olarak bunları bağlayan proteinlerde (IGFBP) bulunabilir. Bağlayıcı proteinler kemik matrikste IGF-I ve II'nin depolanmasında önemli rol oynarlar. IGF-I'in dolaşımdaki fraksiyonunun sentezi karaciğerde olur ve büyüme hormonu tarafından kontrol edilir. Buna karşılık matrikste IGF-I sentezi kemik dokuda olur ve PTH, cAMP yapabilen diğer faktörler tarafından kontrol edilir. Yaşlanma ile bu büyüme faktörlerinin serum seviyesinde azalma gösterilmiştir. IGF-I aktivitesi ve IGFBP'deki değişikliklerin kemik hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı görüşü ile bu hastalıkların tedavisindeki yerleri araştırılmaktadır.

TGF- β , osteoblastlar tarafından sentezlenip hücreden inaktif, latent formda salgılanır. Kemik matriksine yerleşir. Osteoblastlar aynı zamanda TGF- β için yüksek afiniteli reseptörlere sahiptirler. TGF- β , osteoblast öncü hücrelerinin replikasyonunu stimüle eder, mitojenik aktiviteleri vardır ve kollajen sentezini arttırır. Rezorpsiyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır. TGF- β , osteoblast üzerindeki PTH reseptörlerinin sayısını arttırabilir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bu faktörün kemiğin yeniden yapılanma hadisesinin başlangıcında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. PTH'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle etmede başlangıç etkisi, muhtemelen kemik matriksten TGF- β 'nın önemli miktarlarının açığa çıkmasını sağlamasıdır(16-18)

Osteoblastlar ve stroma hücreleri tarafından açığa çıkarılan Nükleer faktör kappa B reseptör aktivator ligandı (RANKL) ön-osteoklast, farklılaşmasına ve yüzeyinde Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK) ile bağlanmakta ve geç evrede osteoklast farklılaşmasına ve aktivasyonuna aracılık etmektedir. Yine osteoblastlar ve stroma hücreleri tarafından açığa çıkarılan osteoprotegerin (OPG), RANKL ile bağlanarak ve onu inaktive ederek, bir 'aldatıcı' reseptör gibi işlev görmektedir. OPG bu nedenle, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini inhibe etmektedir.(19)

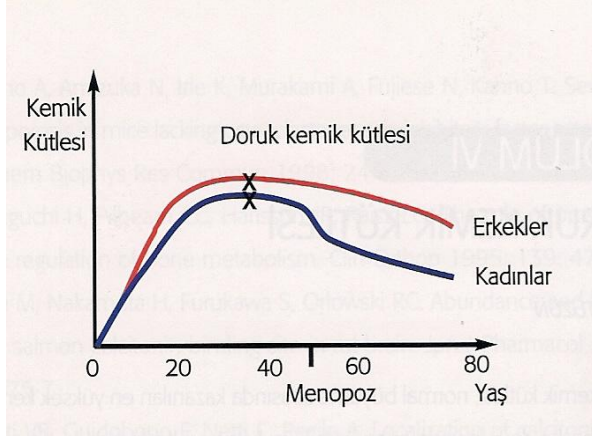
Şekil IV. RANK-RANKL-OPG ilişkisi(19)



2.1.4. Doruk Kemik Kütlesi

Doruk kemik kütlesi (DKK) normal büyüme sırasında kazanılan en yüksek kemik kütlesi düzeyidir. Bir başka deyişle yaşla artan kemik kaybı süreci başlamadan önce kişinin kazandığı maksimum kemik miktarıdır. Doruk kemik kütlesi ileri yaşlarda kemik kütlesini anlamada ve kırık riskine hassasiyeti ve direnci ortaya koymada önemli bir faktördür. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir (Şekil .V). Doruk kemik kütlesi elde edildikten sonra kemik kaybı baslar ve yaşamın sonuna kadar devam eder. Yaşam boyu olan kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise, %40-50'dir. Kemik kaybı, kadınlarda erkeklere oranla daha erken başlar ve daha hızlı seyreder. Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojenin azalması ile artış gösterir. Yaş ile ilgili kayıp hızı her iki cinste de yılda %0,5-1 civarındadır. Kadınlarda erken postmenopozal dönemde artış gösterir ve menopozdan 3-15 yıl sonra yılda %2-5'e çıkar (20).

Şekil V.Doruk Kemik Kütlesi(13)



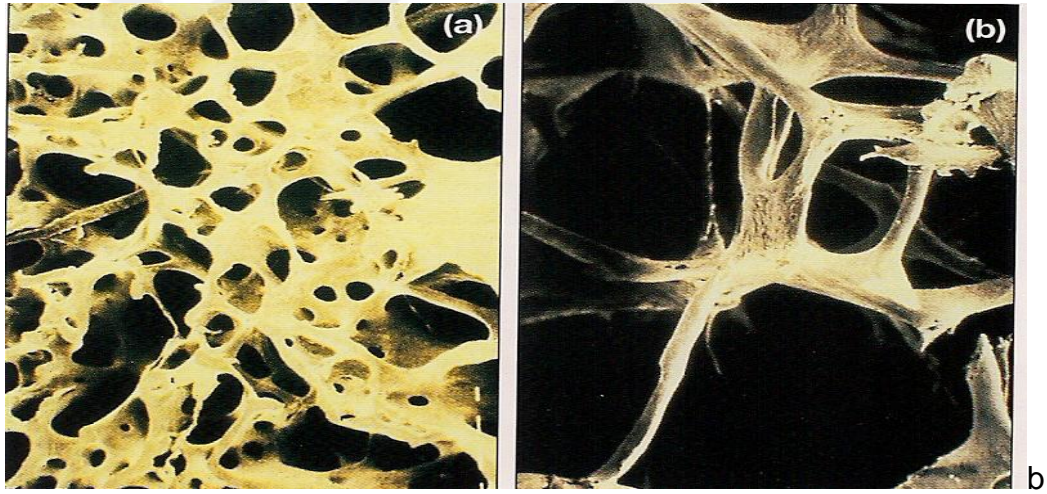
İskeletin büyüme ve gelişmesinin intrauterin hayatta başlayıp, hemen hemen 20 yıl boyunca devam ettiği bilinmektedir. O halde, bu süreçlerde ulaşılan kemik yoğunluğu ne kadar fazla ise, daha sonra olabilecek kayıplardan etkilenme de o kadar az olacaktır; bu nedenle, 20'li yaşlara kadar kemik gelişimi için yapılacakların osteoporozu önleme açısından, son derece önemli olduğu unutulmamalıdır (13).

2.2. OSTEOPOROZUN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

2.2.1 Osteoporoz Tanımı

Osteoporozun tanımı ilk olarak, 1829'da "porous bone" terimiyle Strasburg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından "kemiğin gözenekli delikli hale gelmesi" şeklinde yapılmıştır. 1948'de Albright tarafından "kemik içinde çok az kemik" tanımlaması yapılmıştır (21).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması ile karakterize; kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık riskinin ortaya çıkmasına neden olan bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (Şekil VI) (1).



Şekil VI. Normal (a) ve osteoporotik kemik (b)(19)

Osteoporoz yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır (22). OP'un tanımı, 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda oluşturulan konsensusa göre yeniden düzenlenmiş olup tanımlama Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (21). Kemik mineral dansitometri (KMD), gr/cm² olarak ölçülmektedir. T skoru, genç eriskine göre KMD'nin standart sapma (SD) degeri iken, Z skoru kendi yaş grubuna göre olan SD degeridir (Tablo III).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO:World Health Organisation) göre OP tanımı, tanı yöntemlerinden Dual Enerji X- Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Tablo III) (9).

Tablo III.Osteoporoz Tanı Kriterleri

NORMAL: Genç erişkin ortalama değerine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMD) veya kemik mineral içeriğinin (BMC) 1 standart sapmanın (SD) altında olması.
OSTEOPENİ: KMD' nin genç erişkin ortalama değerine göre göre -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olması.
OSTEOPOROZ: KMD' nin genç erişkin ortalama değerine göre -2.5 SD' dan fazla olması.
ŞİDDETLİ (YERLEŞMİŞ) OSTEOPOROZ: KMD' nin genç erişkin ortalama değerine göre -2.5 SD' nın üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması.

2.2.2 Osteoporozun Sınıflandırılması

Günümüzde OP ile ilgili birçok sınıflama kullanılmaktadır. Tablo IV'te ayrıntılı bir OP sınıflaması görülmektedir.

Tablo IV: Osteoporozun Sınıflandırılması (23)

1-Etiyolojiye göre	- Primer osteoporoz - Sekonder osteoporoz
2-Yaşa göre	- Juvenil osteoporoz - Erişkin osteoporoz - Senil osteoporoz
3-Tutulan kemik dokuya göre	- Trabeküler osteoporoz - Kortikal osteoporoz
4-Lokalizasyona göre	-Genel osteoporoz -Bölgesel osteoporoz
5-Histolojik görünüme göre	- Hızlı döngülü osteoporoz -Yavaş döngülü osteoporoz

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte, en sık ve geçerli olan sınıflama, etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır.

Genel OP, iskeletin tümünü etkiler. Lokal OP kavramında, kemiğin bir bölümünü ya da zincir şeklinde çeşitli kemikleri tutan, apendikuler iskelet tutulumunun ön planda olduğu bir süreçten bahsedilir (Tablo V). Kemik dansitesinde lokal azalmalar, mekanik stresin azalması, metabolik değişiklikler ya da kan akımı değişiklikleri gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülse de patogenez çoğu durumda iyi bilinmemektedir (23)

TabloV. Bölgesel Osteoporozu Yol Açan Nedenler(23)

- a. Kırık
- b. İmmobilizasyon
- c. İnflamatuar ve enfeksiyöz artritler
- d. Kompleks bölgesel ağrı sendromu
- e. Denervasyon
- f. Tümörler (primer veya metastatik)
- g. Osteomyelit
- h. Kalçanın geçici osteoporozu
- i. Metabolik hastalıklar

Osteoporoz, etyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo VI). Primer OP'de neden bilinmemektedir. Sekonder OP'de ise altta yatan birçok hastalık ya da çeşitli faktörler rol oynamaktadır.

Tablo VI: Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması (23)

1-PRİMER OSTEOPOROZ
A.İdiopatik Osteoporoz
Juvenil
Adult
B.İnvolyusyonel Osteoporoz
Tip 1 Postmenopozal Osteoporoz
Tip 2 Senil Osteoporoz
2-SEKONDER OSTEOPOROZ

Tip I OP 50-75 yaş arası postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve östrojen eksikliği ile karakterizedir. Kemik kaybı, kortikal kemiğe göre trabeküler kemikte daha belirgindir ve menoz sonrası ilk 3-4 yılda daha fazla olmaktadır. Postmenopozal kemik kaybı, başlıca artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanır. Yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmuştur. Bunun başlıca nedenleri; düşük östrojen seviyeleri, osteoklastik aktiviteyi arttıran sitokin düzeyleri ve artmış osteoblast apoptozudur. Bu dönemde parathormon sekresyonu ve 1,25(OH)₂ vitamin D₃ yapımı azalır, kalsitonin sekresyonu artar. En belirgin klinik bulgu düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra ve distal radius kırıklarıdır.

Tip II OP ise 70 yaş üzerindeki kadın ve erkekleri eşit olarak etkiler. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşittir. Kemik kaybından sorumlu iki mekanizma, azalmış osteoblastik aktivite ve sekonder hiperparatiroidizmdir. Bunun dışında tip II OP'nin patofizyolojisinde genel hücresel yaşlanma, büyüme hormonu ve insülin-benzeri büyüme faktör seviyelerinde azalma ve sitokinlere karşı hücresel cevapta yetersizlik rol oynamaktadır. Bu tip OP'da proksimal femur ve tibia ile pelvis kırıkları sık görülmektedir.

Tip I ve Tip II OP arasındaki farklı klinik ve etyopatogenez tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII: Tip I Ve Tip II Osteoporozun Karşılaştırılması (23)

	Tip I	Tip II
Yaş	50-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik tutulumu	Trabeküler	Kortikal / Trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, distal	Kalça
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	N, ↓	↑
Serum Ca, P	N	N
ALP	N	N
İdrarda Ca	↑	N
Ca Emilimi	↑	↓
D vitamini metabolizması	Sekonder azalmış	Primer azalmış

Kemik mineral yoğunluğu düşük hastalarda sekonder OP nedenleri mutlaka gözden geçirilmelidir (Tablo VIII).

Tablo VIII: Sekonder Osteoporoz Nedenleri (24)

Endokrin Hastalıklar-Metabolik Nedenler Hastalıkları

- 1- Östrojen eksikliği sendromu/malnutrisyon Erken menopoza Ooforektomi Atletlerde amenore
- 2- Testosteron eksikliği
- 3- Hipertiroidi
- 4- Hiperparatiroidi
- 5- Cushing sendromu
- 6- Prolaktinoma
- 7- Hipopituitarizm
- 8- Akromegali
- 9- Gebelik
- 10- Erişkin hipofofatazisi
- 11- Porfiri

Konnektif Doku Hastalıkları

- 1- Osteogenezis imperfekta
- 2- Homosistinüri
- 3- Ehler-Danlos sendromu
- 4- Marfan sendromu
- 5- Skorbüt

Beslenme Bozukluğu ve Eksikliği

- 1- Diyetle kalsiyum ve vitamin D azlığı
- 2- Aşırı alkol alımı
- 3- Artmış protein tüketimi serbestleştirici

Kronik İnflamatuvar Hastalıklar

- 1- Romatoid artrit
- 2- Ankilozan Spondilit

Gastrointestinal Sistem

- 1- Malabsorpsiyon
- 2-Çölyak hastalığı
- 3-Gastrik cerrahi
- 4- Kronik karaciğer hastalığı (Primer biliyer siroz, kronik obstrüktif sarılık)
- 5- Anokreksiya nervoza
- 6- Alkolizm

Hematolojik ve malign hastalıklar

- 1- Multipl myeloma
- 2- Gaucher hastalığı
- 3- Mastositozis
- 4- Talasemi
- 5- Lösemi, lenfoma

İlaçlar

- 1- Alüminyum içeren antasitler
- 2- Fenotiazin deriveleri
- 3- Siklosporin A
- 4- Metotreksat
- 5- Kortikosteroidler
- 6- Heparin
- 7- Antikonvülzanlar
- 8- Lityum
- 9- Tiroid hormonları
- 10- Gonadotropin hormon agonistleri

Diğer

- 1- İmmobilizasyon
- 2- Malignensiagonistleri

2.3. OSTEOPOROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz prevalansı, ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte (25) yükselme göstermekte ve buna bağlı olarak osteoporotik kırıklar önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir (26). Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerin belirlenmesi, bu hastalıktan korunmada ilk adımdır. Tablo IX' da Kanada Osteoporoz Klavuzunda hastaların OP açısından risk faktörleri bildirilmiştir.

Tablo IX: Osteoporoz Risk Faktörleri

• Yaş > 65	• Romatoid artrit
• Vertebral kompresyon kırığı	• Klinik hipertiroidizm öyküsü
• 40 yaş üzerinde kırık	• Antikonvülzan ilaç kullanımı
• Ailede osteoporozla bağlı kırık	• Diyetle az miktarda kalsiyum alımı
• Sistemik glukokortikoid kullanımı (>3 ay)	• Sigara kullanımı
• Malabsorbsiyon sendromu	• Aşırı alkol alımı
• Primer hiperparatiroidizm	• Aşırı kafein tüketimi
• Direkt grafide osteopenik görünüm	• Düşük vücut ağırlığı (< 57 kg)
• Hipogonadizm	• Kronik heparin tedavisi
• Erken menopoz (< 45 yaş)	• Fiziksel aktivite

National Osteoporosis Foundation (NOF) 'a göre; dünyada 200 milyonun üzerinde osteoporotik olgu mevcuttur. ABD'de, yaklaşık 10 milyon osteoporotik olgu olup; bunun 8 milyonunu kadınlar

oluşturmaktadır. Olguların %50'si, 55 yaş üzerindedir ve yaşla birlikte insidans artmaktadır. Her yıl ABD'de, osteoporozla bağlı 1,5 milyon kişi fraktür nedeniyle hospitalize edildiği rapor edilmiş olup;

bunun 300.000 kalça fraktürü, 700.000 vertebra, 250.000 bilek kırıklarıdır. OP'ye bağılı fraktürler nedeniyle 2005 yılında, 19 milyon dolar harcama yapılmış ve bu rakamın 2025 yılında 25 milyon dolar olacağı tahmin edilmektedir. Yine NOF 'a göre, 50 yaş üstünde kalça fraktürü geçiren olgulardan %24'ünün, ilk bir yıl içinde öldüğü; %20'sinde, fraktür sonrası ciddi bakım gerektiği ve sadece %5 hastanın bakıma ihtiyaç duymaksızın ilk 6 ay içinde yürüyebildiği ifade edilmiştir (27).

Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan kırık sıklığı araştırmalarında, kırık sıklığı erkeklerde 7.3/1000 kişi/yıl, kadınlarda 19/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (28).

2.4.OSTEOPOROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör üzerinde durulmuştur (29).

1. Doruk kemik kütlesi (DKK)
2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı
3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

2.4.1 Doruk Kemik Kütlesi

Yetişkinde kemik kütlesi, iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en yüksek kemik miktarı olan DKK'ye ve daha sonra meydana gelen kemik kayıp hızına bağlıdır (30, 31). Erkekler tüm yaşamları boyunca DKK'nin % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır, kayıp % 45-50 dir. KMD'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (21,32). DKK belirleyicileri olarak düşünülen etkenler tablo X'da sunulmuştur.

Tablo X. DKK belirleyicileri olarak düşünülen etkenler(32)

GENETİK	Irksal (siyah ırkta risk düşük, beyaz ırkta yüksek), Aile hikayesi(-)
BESLENME	Vitamin D(+), Kalsiyum(+,-), Malnütrisyon(-)
EGZERSİZ	Günlük fiziksel aktivite(+), İmmobilizasyon(-), Uzay uçuşu(-)
DİĞER ÇEVRESEL ETKENLER	Sigara içme(-), İlaç kullanımı(-)
HORMONAL ETKENLER	Gecikmiş puberte (-), Multiparite (+,-), Laktasyon (+,-), Primer gonadal yetersizlik (-), Sekonder gonadal yetersizlik (-), Oral kontraseptif kullanımı (+,-), Premenstrüel gerilim (-)

(+) koruyucu faktör; (-) risk faktörü; (+,-) her ikisi olabilir

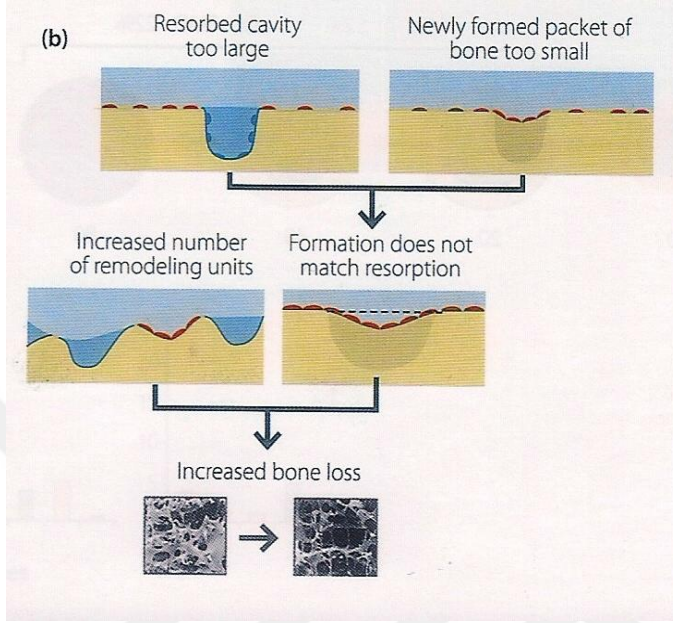
2.4.2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı

Normalde her remodeling döngüsü 120 gün sürer. Osteoporozda kemik yapım-yıkım döngü hızı artmıştır. Kemik döngüsündeki artışın kemik mineral kitlesi üzerine çeşitli etkileri vardır. Kemik döngüsünün artışına paralel olarak kemik remodeling ünitelerinin sayısı da artacaktır. Kemikte rezorpsiyon kavimleri tam olarak dolduruluncaya kadar net bir kayıp var demektir. Artmış kemik remodelinginin diğer bir sonucu iskeletin azalmış döngü süresidir. Kemik mineral dansitesindeki artış, remodeling ünitesinin belirgin olarak tamamlanmasından 1-2 yıl sonra gerçekleşir. Eğer kemik döngüsü hızlanırsa kemik volümünün orantılı olarak daha büyük bir kısmı eskilerinden ziyade genç kemik strüktürel-yapısal üniteleri (BRU) tarafından oluşturulur. Böylece kemiğin tam mineralize olmamış ve immatür kısmı artacaktır. Bu nedenlerle kemiğin mineral içeriği tek başına kemik döngüsündeki değişikliklerden negatif yönde belirgin olarak etkilenecektir. Kemik döngüsünde 5 kat artış normal şartlarda 30 gramlık negatif bir kalsiyum dengesi ve kemik volümünde %3'lük bir azalmaya neden olacaktır (33).

2.4.3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

Kemik döngüsünün artışına paralel olarak kemiğin tam mineralize olmamış ve immature kısmı artacaktır (34). Şekil VII'de artmış kemik yapım-yıkımı ve buna bağlı olarak immature kısmın artışı görülmektedir.

Şekil VII Artmış kemik yapım-yıkımı(19)



Eşit miktarda kemik volümü ile doldurulmuş bir rezorpsiyon kavitesi yerine bir önceki rezorpsiyon bölgesinin daha az kemik ile doldurulmuş hali Şekil VII 'de görülmektedir. Eğer bu dengeyi değiştirmeden kemik döngüsü hızlanırsa, trabeküler kemik kaybının hızı kemik döngüsündeki artış ile orantılı olarak fazlalaşacaktır.

2.5. OSTEOPOROTİK KEMİĞİN ÖZELLİKLERİ:

- Matrikste mineralizasyon defekti vardır.
- Trabeküler bağlantılarda kayıp olur.
- Kortikal porozite artar.
- Mikroskobik harabiyet meydana gelir.
- Sement çizgilerinin birikimi meydana gelir. Sement çizgileri, yeniden yapılanma sürecinde artan kollajen liflerden meydana gelir. Yaşın ilerlemesi ile döngünün artması, hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgi sıklığını artırır.
- Kemik yorgunluğu

Bütün solid yapılarda olduğu gibi kemik de tekrarlanan streslerle hasara uğrar. Ancak, nötral materyallerden farklı olarak kendini tamir edebilir. Eğer kemiğin remodeling aktivitesinde aksama olursa, bu durum stres kırıklarına yol açabilir. Osteoporozda daha az kemik dokusu olması aktivite ile ortaya çıkan zorlanmaların daha da artışı demektir. Ek olarak, trabeküler kayıp tamamlandıkça kemiğin döngüsü yavaşlayabilir ve kemik daha sert bir hal alır. Yaşla birlikte mikro kırık sayısı artar ve mikro kırıklara en sık osteoporotik kemikte rastlanır (34). Bütün bu özellikler, kemik kırılabilirliğini artırır (32, 35).

2.6. OSTEOPOROZDA KLİNİK

2.6.1. Osteoporozda Klinik Bulgular

OP, fraktür oluşana kadar tipik olarak sessiz bir hastalıktır. Çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet ve bulgu yoktur. Genellikle ağrısız olup ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklarla ortaya çıkar. Ağrı hareketle veya yük kaldırmakla artar. Kemiklerin yüzeyselleştiği yerlere basmakla hassasiyet vardır.

Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travmayla oluşabilir. Akut vertebra kırıklarında ise ani ve şiddetli ağrı yanında paravertebral kas spazmı vardır. Ağrı dermatomal bir yayılım gösterir. Ağrı öksürük, ıkınma gibi durumlarda artar. Nörolojik bulgular yoktur ve düz bacak kaldırma testi ağrısızdır. Akut ağrı, istirahatle 3-4 haftada; fraktür oluşmuş ise, 3-4 ayda iyileşir (36). Kırığa bağlı akut ağrıda birkaç günlük istirahati takiben hasta mobilize edilir. Bu dönemde korse kullanılabilir.

Kronik ağrı; postür bozukluğu, ligamentlerin uygun olmayan gerilmesi ve kompresyon kırıklarına bağlı olarak meydana gelir. Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travmayla oluşabilir. Orta ve alt torakal, üst lomber omurga, kalça (proximal femur) ve distal radius (colles kırığı) sık karşılaşılan osteoporotik fraktürlerdir. En yüksek fraktür insidansı beyaz kadınlardadır. Kadın/erkek oranı vertebra fraktürleri için 7/1, kalça fraktürleri için 2/1, colles fraktürleri için 5/1'dir (37)..

OP'ye bağlı vertebral kırıklar, T4 ve L1 arasında görülmele birlikte en sık T12 veya L1'dedir. Vertebranın kama (wedge) tipi kırıklarında orta dorsal veya lomber bölgeye yayılan ağrı zamanla azalsa da dorsal kifoz nedeniyle oluşan kalıcı deformasyon nedeniyle sakatlık oluşturabilir. Her kompresyon fraktürü boyda yaklaşık 1 cm kısalmaya yol açar. Zamanla boy kısalmasının artması ve kostaların pelvise dayanması ile giderek ilerleyen göğüs ve karın içi organlara basınç, reflü özofajiti, hazımsızlık, nefes darlığı, egzersiz toleransında azalma,

konstipasyon, meteorizm, tokluk ve şişkinlik hissi gibi gastrointestinal yakınmalara yol açar (36,38).

Kronik ağrının yol açtığı negatif psikolojik ve sosyo-ekonomik faktörler kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. OP'li hastalarda kırık olsun veya olmasın sayılan klinik değişikliklere sıklıkla uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozulma, ölüm korkusu gibi depresyon bulguları da eşlik edebilir (39, 40, 41).

2.6.1. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri tablo XI 'da gösterilmiştir.











Tablo XI. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri (42).

1-Yapısal ve genetik faktörler	Yaşlanma, düşük kemik kalitesi, bayan cinsiyet, beyaz ırk, maternal geçmiş, erken menopoz, öyküde kırık varlığı, genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)
2-Yaşam biçimi ve/veya beslenme	İnaktif ve sedanter yaşam, kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet, alkol ve sigara kullanımı
3-Tıbbi koşullar	Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin), immobilizasyon, amenore
4-Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel)	Denge ve normal yürümenin bozulması, sedatif kullanımı, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar

2.7.OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.7.1. Radyografi

Radyografilerde kemik kaybının belirtileri genellikle kemik dansitesinde azalmadır. Radyografide osteopenik görünüm için kemik kütlesinde en az % 30 kayıp olması gerekmektedir (43). Osteoporozla bağlı vertebra deformiteleri kama, bikonkav veya komprese olmuş vertebra olmak üzere üç şekilde görülmektedir. Kama vertebrada vertebra anterior yüksekliğinde %20 veya daha fazla azalma, bikonkav vertebrada orta yükseklikte %20 veya daha fazla azalma, kompresyon vertebrada ise vertebra anterior-orta ve posterior yüksekliğinde %20 veya daha fazla azalma olmaktadır (Şekil VIII).

	Normal (Grade 0)	Kamalaşma	Bikonkavite	Kompresyon
				
Hafif Deformite (Grade 1)				
Orta Derecede Deformite (Grade 2)				
Ciddi Deformite (Grade 3)				

Şekil VIII: Gennant Radyolojik Osteoporoz Skorlama Sistemi (44)

2.7.2 . Kemik Sintigrafisi

Teknesyum 99m kullanılarak kemikte tutulan radyoizotop miktarı değerlendirilir. Kemiğin fonksiyonel durumu hakkında bilgi vermektedir. Kemikte biriken farmasötik ajanın miktarı, kemiğin turnover hızına ve kanlanmasına bağlıdır.

2.7.3. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri

Tek Foton Absorbsiyometri (SPA):

Bu metod, iyot-125 kaynağından elde edilen foton hüzmesinin bir ekstremiteden geçişinin bir detektör ile saptanmasına dayanır. Yumuşak doku kalınlığı, ölçüm sonuçlarını etkilediğı için bu teknik ile yumuşak dokunun sabit olduğu distal radius ve ulna ölçümleri ile sınırlıdır.

Dual Foton Absorbsiyometri (DPA):

Femur, omurga ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu hakkında kantitatif değerler verir. Radyoizotop maliyetinin yüksek olması, bir yıl içinde yenileme zorunluluğu ve hata payının yüksek olması dezavantajlarıdır.

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):

Trabeküler ve kortikal kemiğı ayırđeđerlendirebilmekte, hacimsel mineral yoğunluk ölçümünü verebilir. En büyük dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır.

Ultrason(US):

Genellikle topuk, önkol gibi periferik iskelet bölgelerinden ölçüm yapılabilir. Toplumun kemik yoğunluğu taramalarında kullanılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Trabeküler kemik yapıyı belirlemek ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan tekniklerden biridir.

Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA):

Günümüzde altın standart kabul edilen DEXA, DPA'ya benzer, ancak radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılır. Böylece görüntülerde daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha

düşük radyasyon dozu elde edilir. DEXA ile omurga, kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri yapılabilir. Ayrıca geliştirilen yazılımlarla özel amaçlı ölçümler yapılabilir

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları Tablo XIII'da gösterilmiştir.

Tablo XII: Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri(45)

65 yaş üzeri kadınlar

Birden fazla riski olan genç postmenopozal kadınlar

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (altı aydan fazla >7.5 mg/gün)

Prematür menopoz (45 yaş altı)

Düşük enerjili travma sonrası kırığı olanlar

Primer hipogonadizm

Osteoporoz ile ilişkili kronik hastalıklar

Annede kalça kırığı öyküsü

Vücut kütle indeksinin düşük olması (VKİ <19kg/m²)

Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı

Boyda kısalma (≥4 cm), dorsal kifozda artış

2.8 OSTEOPOROZDA LABORATUVAR TETKİKLERİ

Laboratuvar tetkiklerinden primer ve sekonder OP ayırıcı tanısını yapmak, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini saptamak, kırık riskini belirlemek, tedavi seçimini belirlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yararlanılır (47).

2.8.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu, organik matriks ve bunun üzerinde minerallerin birikmesi ile oluşmuş ve hayat boyu yeniden yapılanma süreci devam eden sert bir bağ dokusudur. Kemik döngüsü, osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriks elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir (48). Kemik döngüsünün hızı, postmenopozal kadınlarda KMD ile negatif ilişki göstermektedir. Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçleri tablo XIII, kullanım amaçları tablo XIV'te gösterilmiştir.

Tablo XIII: Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri (49)

Kemik Yapımı

Serum

Osteokalsin

Alkalen fosfataz

Prokollagen Tip I-C ve N Propeptidleri

Kemik Yıkımı

Serum

Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Aktivitesi

Tip I Kollajen N ve C-Terminal Çapraz Bağlı Telopeptidleri

Kemik Sialoproteini

İdrar

İdrar Hidroksiprolin Düzeyi

İdrarda Hidroksilizin Düzeyi

Üriner Pridinolin ve Deoksiipridinolin Düzeyleri

Tablo XIV: Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanım Amaçları

- Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
- Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanması
- Bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
- Tedavi seçimine yardımcı olmak
- Tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek

2.8.1.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen ürünlerdir.

Serum Alkalin Fosfataz

Kemiğe spesifik alkalin fosfataz osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır. Alkalin fosfatazın başlıca rolü, pirofosfatı hidrolize etmek ve yeni sentez edilmiş mineralleşmekte olan osteoid dokuya, hidroksiapatit kristallerinin yerleşmesine olanak sağlamaktır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda osteoblast yapımının artışına bağlı olarak serum düzeyi artmaktadır.

Osteokalsin

Kemik için spesifik olup osteoblastlardan sentezlenmektedir. Primer hiperparatroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi, metastatik kemik hastalıkları ve akromegali gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artar (49).

Prokollagen Tip I Propeptidleri

Tip I kollajen, kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Kollajen sentezinde, prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler; prokollajen karboksiterminal propeptid ve aminoterminal propeptid olarak bilinirler.

2.8.1.2.Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP) Aktivitesi

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalak olmak üzere birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Multipl myeloma, Paget, metastatik kemik tümörü gibi kemik döngüsü artışı yapan kemik hastalıklarında ve kadınlarda ooferektomi sonrası serum seviyeleri yükselmektedir (49).

Üriner Pridinolin ve Deoksi pridinolin Düzeyleri

Pridinolin ve deoksi pridinolin, ekstraselüler matriksteki kollajeni stabilize eden çapraz bağlardır. Pridinolin, esas olarak kemik ve artiküler kartilajda bulunurken, deoksi pridinolin sadece kemik ve dentinde bulunur. Kemik matriksin osteoklastlar tarafından yıkımıyla salınırlar. İki ve arkadaşları serum osteokalsin ve hidroksi pridiniyum bileşiklerinin osteopenik olguların progresyonunu izlemede daha yararlı olduğunu bildirmektedirler (50).

Tip I Kollajen N-Telopeptid ve C-Telopeptid Yıkım Ürünleri

Tip I kollajenin biri amino grup diğeri karboksi terminalinde olmak üzere iki adet çapraz bağ bölgesi vardır. Telopeptidlerin üriner salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda da telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir (47)..

İdrar Hidroksiprolin Düzeyi

Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan hidroksiprolin (OHP), kollajen yıkımı ile idrara geçer. Total vücut kollajeninin yaklaşık yarısı kemikte olduğundan OHP atılımı bir kemik rezorbsiyon göstergesi olarak düşünülmüştür.

İdrarda Hidroksilizin Düzeyi

Hidroksilizin, kollajen yapısında bulunan bir aminoasittir. Kollajen yıkımı sırasında dolaşıma karışır ve idrarda ölçülebilir (48).



2.9.OSTEOPOROZDAN KORUNMA VE TEDAVİ

2.9.1.Korunma

Gelişebilecek sakatlığın önlenmesi, ağrıların dindirilmesi, fonksiyon kayıplarının önlenmesi amacıyla korunma önlemlerinin alınması ve rehabilitasyon programlarının uygulanması önemlidir. Premenopozal dönemden itibaren beslenme ve egzersiz programlarına başlanabilir. İleri dönemlerde ise bağımlılığın önlenmesi ön plana çıkar. Femur, radius, ulna ve humerus kırıklarını önlemede düşmenin engellenmesi oldukça önemlidir. Buna yönelik bazı önlemler şöyle sıralanabilir:

Ev dışında:

- Islak ve buzlu zeminde baston kullanmak
- Geniş tabanlı ayakkabı giymek
- El feneri taşımak
- Uzun elbise giymemek
- Kaygan zeminde eller cepte yürümek

Evde:

- Merdivenlerin aydınlık olması ve tutamakların bulundurulması
- Yerde ayağa takılacak cisimlerin bulundurulmaması
- Yataktan ve uzun süre oturduktan sonra ayağa kalkarken yavaş kalkılması
- Giyeceklerin oturularak giyilmesi
- Banyo ve mutfakta kaygan zeminden kaçınılması, bol tutamak olması
- Ağır eşya taşımamak ve el yerine sırt çantası kullanmak(51)

Tablo XV. Düşme riskini artıran faktörler(51)

Düşme nedenleri	Tipleri
Genel durumda bozulma	Postür ve denge kontrolünde bozukluk Anormal yürüme düşme sıklığı Görme bozukluğu İşitme bozukluğu Kas gücünde azalma Mental kapasitenin bozulması Yavaşlamış reaksiyon zamanı
Özel hastalıklar	Artrit Serebrovasküler Hastalık(SVH) Parkinson Katarakt Retina dejenerasyonu
Bayılma	Senkop, hipoglisemi, postural hipotansiyon, kardiyak aritmi, TIA, epilepsi, vertebro basiller yetmezlik,
İlaç kullanımı	Sedatifler, hipotansifler, antidiabetikler Alkol alımı
Çevresel nedenler	Kaygan yüzeyler Düzensiz ve yüksek kaldırımlar Kötü hava şartları Kayan halı ve kilimler Oyuncak vs. üzerine basarak düşme

2.9.1.1.Kalsiyum Alımı, D Vitamini ve Osteoporoz

Kalsiyum

Kalsiyum, birçok metabolik sürece katkıda bulunması yanı sıra, kemik ve diş sağlığı için hayati öneme sahip mineraldir. Vücuttaki total kalsiyumun %99'u iskelette bulunur. Serum kalsiyum konsantrasyonu, normal metabolizmanın korunması için belli seviyelerde tutulmak zorundadır.

Bu, PTH, aktif vitamin D ve kısmen kalsitonin tarafından kontrol edilmektedir.

Kalsiyum dengesi, alınan, emilim ve atılım (fokal ve üriner) ile saptanır. Kalsiyum, ister besin olarak ister farmakolojik olarak alınsın, sadece %20-30'u barsaktan emilebilir. Bu oran, bireyler arasında farklılıklar gösterir. Postmenopozal dönemde ve özellikle ileri yaşlarda, emilim çok azalmaktadır.

Emilimin azalmasına yol açan çeşitli faktörler vardır; yüksek fosfor kalsiyum oranı(3:1), okzalata, demir, fitatlar, kahve ve vitamin D azlığı kalsiyum emilimini azaltırlar. Aşırı sodyum alınımı, kalsiyumun böbrekten kaybını artırır. Hayvansal proteinlerin, bitkisel proteinlere oranla fazlalığı da, üriner asiditeyi artırarak kalsiyum atılımını hızlandırır.

- Besinler ile yeterli kalsiyum alınımı, doruk kemik kütlesi için gereklidir.

- 50 yaş üzerinde, 1200 mg/gün kalsiyum, 400-600 İÜ/gün vitamin D, her iki cinste besine ilave kullanılmalıdır.

-Geç postmenopozal dönem ve yaşlılıkta, yeterli kalsiyum ve D vitamini alınımının önemi daha fazladır.

-Osteoporoz tedavisi alan bireylere, (Bifosfonat, Kalsitonin, HRT, SERM) ek olarak, kalsiyum ve D vitamini verilmesi tedavinin etkinliğini artırır.

-65 yaşın üzerinde kalsiyum ve D vitamini, kalça fraktürü riskini önemli oranda azaltmaktadır.

-Kalsiyum ve D vitamini yanı sıra, magnezyum, K vitamini, protein gibi besin destekleri de kemik sağlığına korumada yararlıdır.

Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda kalsiyum desteği (500- 2000 mg/gün), yıllık kemik kaybını ortalama %1/yıl oranlarında azaltır (28, 52).

Tek seferde alınan dozun 500 mg'ın üzerine çıkması halinde, emilimin azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, günlük bölünmüş dozlar tercih edilir. Kalsiyum sitrat hariç diğer kalsiyum bileşikleri, asit ortamda daha iyi emildiğinden, yemekler arasında alınmalıdır. Kemik kaybı, geceleri hızlanma eğilimi gösterdiğinden, bazı çalışmalar, geceleri kalsiyum alınımının bu kaybı azaltabileceğini ileri sürse de, bu konu ile ilgili bilgiler tartışmalıdır.

Kalsiyum karbonat en fazla elemental kalsiyum içeren bileşiktir. (%40). Kalsiyum sitrat aklorhidri vakalarında ya da antiasit kullananlarda tavsiye edilir (28).

Birçok sağlıklı bireyde günlük total kalsiyum miktarı, 2500 mg/gün'e kadar güvenle alınabilir. Ancak, böbrek taşı olan bireylerde kalsiyum dozunu hesaplamak için 24 saatlik idrar kalsiyumu ölçülmelidir. Genelde, diyetle

yeterli kalsiyum alınımının böbrekte kalsiyum oksalat taşı oluşumunu artırdığı, hatta barsakta oksalata bağlanarak taş oluşumunu engelleyebildiği ileri sürülmüştür. Kalsiyum; gaz , abdominal distansiyon ve konstipasyon gibi yan etkiler oluşturabilir.

Topluma dayalı geniş çalışmalarda, hayat boyu yüksek kalsiyum ile beslenenlerde, kalça kırık riskinin az olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmaların metaanalizinde, özellikle postmenopozal dönemde tek başına kalsiyum kullanımının, kalsiyum+D vitamini kombinasyonunun kullanımına göre daha az etkili olduğu bilinmektedir.

Antirezorbtiflerle yapılan birçok çalışmada, plasebo verilen kalsiyum+D vitaminin etkinliği konusunda tartışmalar olsa da, genel kanı, yıllık kemik kaybının yarı yarıya azalttıkları şeklindedir (52).

D vitamini

D vitamini eksikliği, çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi, osteoporoz, kas güçsüzlüğü ve immün fonksiyonların azalması ile ilgili bulunmuştur. 25(OH) D' nin plazma seviyeleri, eksikliği hakkında fikir verir. Serum 25(OH) D seviyeleri, düşük (<100 nmol/L) , yetersiz(25-50 nmol/L) , çok yetersiz(<25 nmol/L) olarak değerlendirilir. Diyetle alınan D vitamini miktarı ve güneş ışığına maruziyet ile ilgili olarak mevsimsel değişiklikler görülür.

D vitamini (Kalsiferol), karaciğerde 2. basamak hidrosilasyona uğrar (kalsidiol), böbrekte(1,25 (OH₂ D₃)), aktif D vitamini kalsitriol haline gelir. Kalsitriol, D vitamininin en aktif şeklidir ve böbrekte, barsakta ve kemikte özel reseptörlere sahiptir. Birincil fonksiyonu, barsaktan kalsiyum emilimini 25(OH) D'nin serumda düşmesi sonucu PTH' in yükselmesi (sekonder hiperparatroidi) özellikle yaşlılarda görülen osteoporozun başlıca nedenlerinden sayılmaktadır. 51-70 yaş arasında 400-600 İÜ/gün , bu yaşın üzerinde 800İÜ/gün dozlarda tavsiye edilmektedir.

Çalışmalarda Ca ve D vitaminin birlikte verilmesinin osteoporozu ve kalça kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde 400 IU /günden fazla alınan D vitaminin nonvertebral kırık riskini azalttığı bildirilmiştir (53).

2.9.2.Tedavi

Günümüzde OP tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar; kemik yapımını uyaranlar(anabolik) ve kemik yıkımını inhibe (antirezorbtif) edenler şeklinde 2 gruba ayrılırlar

Antirezorbtif tedaviler

İpriflavone:

Postmenopozal OP'lu kadınlarda kemik kitlesi üzerine faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ama kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz ortaya konmamıştır (54).

Tiazid diüretikler :

Epidemiyolojik çalışmalarda tiazid alan olguların KMD değerinin tiazid almayan gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. OP'lu kişilerde diüretikler verilecekse tiazid diüretikler tercih edilmelidir (55).

Kalsitonin:

Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden 32 aminoasitli peptid olarak sentezlenen kalsitoninin osteoklast aracılı kemik yıkımının güçlü bir inhibitörüdür. Bugün için kullanılan kalsitoninler; domuz, insan, somon ve yılan balığı kalsitoninleri olup, bunların içinde en etkili olanı somon kalsitonindir (54). Kalsitoninin postmenopozal kadınlardaki vertebra kırıkları üzerindeki etkilerini inceleyen, 5 yıllık, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışmada 200 IU kalsitonin kullanan kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının meydana gelme riskinin plaseboya göre %33 oranında azaldığı saptanmıştır (57).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) :

Mevcut veriler HRT'nin multipl iskelet bölgelerinde kemik kitlesini koruduğu ve kırık riskini azalttığını göstermektedir (58).

SERM'ler:

Bazı dokularda östrojenleri ve bazılarında ise antiöstrojenleri taklit etmekte ve ideal bir şekilde, istenmeyen yan etkileri olmaksızın östrojenin kemik koruyucu etkilerini sağlamaktadır. Osteoporoz tedavi ve korunmasında onayı olan tek SERM raloksifen'dir. Raloksifen kemik döngüsünü azaltmakta ve kemik kaybını önlemektedir. Postmenopozal kadınlarda vertebral kırıkların önlenmesi ve tedavisinde endikedir. İlaveten invaziv meme CA riskinde azalmaya yol açar. En sık görülen yan etki sıcak basmalarıdır. Ancak ciddi bir yan etkisi olan venöz tromboemboli açısından dikkatli olunmalıdır (54, 59).

Bifosfonatlar:

Bifosfonatlar doğada bulunmayan kemiğin hidroksiapatit kristallerine karşı büyük bir afinite gösteren sentetik bileşiklerdir. Bunlardan alendronat ve risedronat OP tedavisi için FDA(Food And Drug Administration) 'dan onay almıştır (59).

Bifosfonatların en önemli etkisi kemik yıkımını inhibe etmesidir (60). Osteoporoz tedavisinde bifosfonatların etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır Ancak temel etkinlikleri şu şekilde özetlenebilir: Kalsiyum fosfor kristallerine bağlanır. Mineralin fazla çözünmesini engeller. Osteoklast ana hücrelerinin dağılımı ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmayı baskılar. Osteoklastların olgunlaşmasını baskılar ve aktivitesini engeller (61).

Etidronat:

FDA tarafından onaylanmış bifosfonatlardandır. Siklik olarak her 3 ayda 1 2 hafta süre ile 400 mg /gün kullanılır. Yerleşmiş osteoporozda etidronat konusunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda lomber kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.(61)

Alendronat

Bifosfonatlar içerisinde etidronatla birlikte en sık kullanılan alendronat 1995'te FDA'dan onay alan bifosfonattır. Amerika' da postmenopozal OP'lu kadınların tedavisinde kullanılan ilk hormonal olmayan ajandır. Alendronat OP progresyonunun durdurulmasında , vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılmasında etkin bir tedavi şeklidir. Yapılan çalışmalarda erkek osteoporozunda da benzer etkiler bildirmiştir. Birçok ülkede osteoporoz tedavisi için 10 mg'lık günlük dozda haftada bir 70 mg formülasyon uygundur ve ABD 'de osteoporozun önlenmesi için 5 mg gün dozda haftada bir 35 mg formülasyon kullanılması da uygundur (61).

Risedronat:

Yapılan çalışmalarda benzer olarak hem kalça hem vertebra KMD sinde artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. 5 mg günlük doz haftada bir 35 mg veya iki haftada 70 mg şeklinde kullanımları mevcuttur (62, 63, 64).

Ibandronat:

Diğer nitrojen içeren bisfosfoantlar gibi KMD 'da önemli artışlar yaptığı gösterilmiştir. 2,5 mg günlük veya 150 mg aylık dozlarda oral kullanımı ve İ.V. kullanımı mevcuttur (65).

Zoledronat:

Yıllık 5mg olarak infuse edilen zoledronik asitin diğer nitrojen içeren bifosfonatlar gibi KMD de önemli artışlar sağladığı gösterilmiş. Vertebra vertebra dışı ve kalça kırık riskinde azalmayı sağladığı gösterilmiş(67). Sonuçta bisfosfonatlar remodeling hızını azaltarak kemik kaybını yavaşlatmaktadırlar. Kemik dengesini pozitif yöne çevirmezler ancak kemik mineral içeriğini(BMC) artırır.(66)

Anabolik Tedaviler

Florid:

Sodyum floridin kemik kitlesini artırdığı ancak uzun süre kullanılmasının kemik sağlığını azalttığını ve kırık riskini artırdığına

dair çalışmalar vardır. FDA, yavaş salınımlı sodyum floridin postmenopozal OP'lu kadınlarda kullanımını onaylamamıştır ve bu ilacın geleceği belirsizdir (54).

Anabolik Steroidler:

Anabolik steroidlerin kemik üzerindeki etkilerini nasıl oluşturduklarını bilinmemektedir. Osteoblastlar üzerine veya onların prekürsörlerine direkt etki ve/veya kemik yıkımını önleme olarak tahmin edilmektedir (54).

Paratiroid Hormon:

Azaltılmış Ca emiliminden ve takiben kemik yıkımındaki artışlardan kaynaklanan sekonder hiperparatiroidizm yaşlılardaki kalça kırıklarının ana belirleyicisidir. Ancak yüksek kan konsantrasyonlarına sürekli maruz kalınması durumunda paratiroid hormon(PTH) iskelet üzerine anabolik etkilidir. osteoporoz tedavisinde PTH kullanımını 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (54).

Teriparatid rekombinan insan paratiroid hormonu(1-34), ve PTH(1-84) tam boyutlu insan paratiroid hormonu şeklinde iki form mevcuttur. Ayrıca oral, intranazal, transdermal, sublingual, pulmoner yolla uygulanabilecek PTH konusunda çalışmalar sürdürölmektedir. Teriparatidin 20 mg/gün dozu kadınlarda postmenopozal osteoporozda, erkeklerde idiopatik ve hipogonadal osteoporozda ve steroide bağlı, gelişen osteoporozda etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda vertebral ve nonvertebral kırık riskini azalttığı lomber ve kalça KMD'unda artış sağladığı gösterilmiştir. Subkutan olarak 18-24 ay uygulama yapılır. Tedavi süresi, yüksek maliyet vb. nedenlerle kırık öyküsü olan kırık için yüksek risk taşıyan ve osteoporoz tedavilerine intolerans veya yanıtızlık durumunda kullanılması önerilmektedir(67-70).

Stronsiyum Ranelat:

Etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte hem anabolik hem antirezorbtif etkinliği olduğu düşünölmektedir. İnvitro uygulamalarda kemik matriksinde artışa yol açacak şekilde preosteoblastların osteoblastlara farklılaşmasını artıracak kemik oluşumu arttırdığı ayrıca preosteoklastlar osteoklastlara ayrışmasını azaltarak, kemik emilimini azalttığı ve gösterilmiştir. Osteoklastların kemik emilimini etkinliğini başlattığı ve yapılan çalışmalarda vertebral ve non-vertebral kırık insidansını azalttığı göstermiştir.(71-73).

Yeni etki mekanizmalarına sahip ajanlar

Antirezorbtifler

Denosumab

RANK(nökleer faktör kapa B ligand reseptör aktivatörü), onun osteoklast progenitor hücreleri üzerindeki reseptörü olan RANK ve yine onun bağlayıcı reseptörü olan osteoprotegerin yolunun kemik remodelling düzenlenmesindeki rolü, prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. RANKL' dan yoksun farelerde total osteoklast yokluğu söz konusu olan bu durum osteopetrozis gelişimine neden olmaktadır. Osteoprotegerinden yoksun farelerde genç yaşta şiddetli OP ve kırıkların geliştiği gösterilmiştir. Rekombinant osteoprotegerin uygulanması, ovariektomili sıçanlarda kemik kaybını önlemektedir.

Denosumab (AMÇ)162 insan RANKL'ına yüksek eğilimi olan ve RANKL'ın RANK'a bağlanmasını bloke eden bir insan monoklonal IgG2 antikorudur. Subkutan olarak kullanılmaktadır. 30 mg 3 ayda bir veya 60 mg 6 ayda bir şekilde uygulanır. Lomber, kalça ve radius distalinde KMD artışı sağladığı gösterilmiştir (74).

Odanacatib

Osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyon süresinde eksprese edilen bir lizozomal sistein proteazı olan katepsinde kemik remodellingi sırasında organik kemik matriksinin parçalanmasından sorumlu temel kollajenazdır. Bu nedenle son yıllarda artmış kemik döngüsünden sorumlu postmenopozal osteoporozun tedavisinde Katepsin K'nın baskılanması giderek ön plana çıkmaya başlamıştır. Odanacatib bir katepsin K inhibitörüdür ve faz III çalışmaları sürmektedir (75).

GLP-2 (Glukagon benzeri peptid)

GLP-2 insan bağırsağından salgılanan önemli bir peptid büyüme faktörüdür. Kemik formasyonunu etkilemeden GLP-2'nin gece boyunca kemik rezorpsiyonundaki artışı önleyerek antirezorbtif etkisi olabileceği düşünülmektedir (76, 77).

Minodronik Asit

Güçlü antirezorbtif etkili yeni bir bisfosfonattır. Yapılan faz III çalışmalarında 1 kez uygulanan minodronatin 48 hafta sonunda alendronata eşdeğer KMD artışına yol açtığı bildirilmiştir (78).

Anabolik ajanlar

- Kalsiyum algılayıcı reseptör antagonistleri
- Wnt-sinyal yolları üzerinden etki gösteren ajanlar.(76, 77)

2.10. OSTEOPOROZ REHABİLİTASYONU

Rehabilitasyon ile;

1. Aktivitenin artırılması,
2. Postürün düzeltilmesi,
3. Ağrının giderilmesi veya azaltılması amaçlanır.

Osteoporotik hastaların postural bozukluklarının düzeltilmesi ve düşmelerin önüne geçilmesi amacıyla yürümeyi destekleyici cihazların kullanılması önerilebilir. Omurga ve femur üzerinde oluşabilecek aşırı stresleri engellemek için yumuşak tabanlıklar, bunun dışında yürümeyi desteklemek amacıyla baston, koltuk değneği ve walker hastanın gereksinimleri doğrultusunda kullanılmalıdır.

Yaşlılar için, düşme riskinin en aza indirilebilmesi amacıyla tuvaletlere bar yerleştirilmesi, zeminin düzeltilmesi, iyi bir ışıklandırma ve diğer çevresel düzenlemeler mutlaka yapılmalıdır. Özellikle denge, proprioepsion, koordinasyon, kognitif fonksiyon ve postür problemleri olan yüksek riskli kişilerde eksternal kalça koruyucuları ve spinal ortezler verilebilir (53).

2. 11. FETUİN-A

Fetuin A diğeri adıyla α -2 Heremans-Schmid glikoprotein (AHSG), hepatositler tarafından salgılanan, moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 60 kDa olan glikoprotein yapıda bir moleküldür (4). Yaklaşık 25 yıl kadar önce, Lebreton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük Fetuin A düzeyleri ile akut inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösterilmiş, bu protein negatif akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Fetuin-A; serum α 2 bandının baskın parçasıdır. Çoğunluğu karaciğerden sentezlenip kana salgılanan Fetuin A'nın mineralize kemik ve dişlerde bir nonkollojenöz protein olarak depolandığı bilinmektedir. Sistatin, prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz süperfamilyasının bir üyesidir (5). Fetuin A gen rezidüleri kromozom 3q27'de yerleşir (6). Normal serum konsantrasyonu 0,5-1 g/L'dir ve inflamasyonda düzeyi azalır(5).

Serum Fetuin A konsantrasyonu başlıca yaralanma, travma, enfeksiyon, inflamasyon, malignitede azalır. Fetuin A'nın lösemi (akut, kronik granülositik ve miyelomonositik lösemi), lenfoma, miyelofibrosiz, multipl miyelom, romatoid artrit, akut alkolik hepatit, hepatosteatoz, siroz, Crohn hastalığı, sekonder enfeksiyonlarda azaldığı gösterilmiştir (5, 79). Mitchell ve arkadaşlarının çalışmasında deksametazon tedavisi boyunca α -1asit glikoprotein (orosomuroid) ve α -1antitripsinin arttığı fetuin-A'nın azaldığı gösterilmiştir (80).

Fetuin A insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu in vivo ve in vitro inhibe eder. Bu özellik sayesinde insülin direncini artırır. Fetuin A eksikliği oluşturulmuş ratlarda insülin sensitivitesinin ve diyetle indüklenen obesitenin düzeldiği gösterilmiştir (81).

Fetuin A'nın bir diğeri özelliği, makrofajlar aracılığıyla apoptotik cisimciklerin fagositozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etki göstermesidir (7, 82).

Westenfeld ve arkadaşlarının çalışmasında Fetuin A' nın biyolojik etkileri sıralanmıştır(83,84). Bunlar:

- Kinetik (fizyokimyasal) Ca -P presipitasyonunun inhibisyonu
- Hidroksiapatit kristalizasyonunun stabilizasyonu
- Vasküler düz kas hücrelerinde matriks içi kalsifikasyonun intraselüler inhibisyonu (annexin bağımlı hücre giriş yolu ile)
- Fetuin A gen ekspresyonunun regülasyonu (bir negatif akut faz reaktanı olarak)
- TGF β inhibisyonu (çözünebilir TGF β tip II reseptör yolu ile)
- İnsulin reseptör tirozinkinaz reseptör aktivitesinin ve otofosforilasyonunun inhibisyonu ile insülin sensitivitesinin inhibisyonu olarak sıralanabilir.

Fetuin A' nın önemli görevlerinden biri Ca-P çökmesinin inhibisyonudur (85). İn vitro osteoblast kültürlerinde apatit oluşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (86). İn vitro deneylerde Fetuin A'nın primer rat kalvaria hücrelerinde, mineralizasyon süresince bazik Ca-P çökmesini engelleyerek ve apatit oluşumunu düzenleyerek mineralizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (87).

Fetuin-A, apoptotik yapıların, komşuluğunda bulunan canlı hücrelere bağlanmasını artırarak, bu apoptotik yapıların klirensini hızlandırmakta ve bunların hücre dışı matriksde çözünmeyen Ca-P'ı bağlamasını engellemektedir. Fetuin-A'nın bu etkileri serumda Ca ve P'u stabilize edip, çökmesini engelleyici etkisinden bağımsızdır (7).

Fetuin A (α -2 Heremans-Schmid glikoproteini); plasmada bulunan, apatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek kalsifikasyonu önleyen glikoprotein yapısında bir moleküldür. Fetuin A ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Fetuin A eksikliği olan farelerde hiperkalsemi durumunda kemik kalsifikasyonunda artış görülmüştür. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetersizliği olan bireylerde serum Fetuin A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (88).

Reynolds ve arkadaşları, fetuin A'nın, Ca ve P'dan zenginleştirilmiş kültür ortamında hem vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunu inhibe ettiğini hem de aynı şartlar altında osteoblastlarda ve böbrek epitel hücrelerinde de kalsifikasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir (89). Bu bulgulara dayanarak Fetuin A'nın mineral metabolizmasında daha genel bir role sahip olduğunu söylenebilir. Fetuin A gen ablasyonu yapılan farelerde kemik mineralizasyonunda düzensizlik yaşanması ve Fetuin A'nın kemiğin önemli bir bileşeni olması ise, Fetuin A'nın mineralizasyonda özellikle kemik mineralizasyonunda rolü olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir (89,90). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında Fetuin A eksikliğinin, yükselen Ca ve P düzeyleri karşısında osteoblast apoptozisini artırarak kemik yapısı üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabileceği bildirilmiştir (90).

Fetuin A, transforming growth factor- β /kemik morfogenetik protein(BMP) aktivitesini baskılayabilmektedir (90). Fetuin A eksikliğinde transforming growth factor- β /kemik morfogenetik protein sistemi üzerindeki inhibisyon kalkmakta ve osteogenezis uyarılmaktadır (91). Dolayısıyla, serum Fetuin A düzeylerinin azalması kemik metabolizması üzerinde osteoblast apoptozisi ve transforming growth factor- β /kemik morfogenetik protein sistemi üzerinden de osteo-indüktif etkilere yol açabilmektedir. Coen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, serum Fetuin A düzeylerinin, kemik histomorfometrik değerlendirme bazında hem kemik oluşumu ile hem de kemik yıkımı parametreleriyle ters ilişki içinde olduğu bulgusu aynı görüşü doğrular niteliktedir (92). Hemodiyaliz hastalarında düşük Fetuin A düzeyleri,

yüksek kardiyovasküler hastalık, düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış mortalite ile ilişkilidir. (7)

Yeni olarak fetuin B varlığı ortaya çıkmış olup bu molekül Fetuin A ile benzer boyut ve özelliktedir. Fetuin A'dan farklı olarak Fetuin B cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Fetuin B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılammıştır ancak muhtemelen daha az etkilidir (93).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul 3 no'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2009 KK 007 karar no ve 13.11.2009 tarihli onayı ile hastaların yazılı onayı alındıktan sonra çalışmaya Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve.Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine basvuran ve postmenopozal osteoporoz tanısı konan 60 hasta ve 30 postmenopozal sağlıklı kontrol alındı.

30 hastadan olusan I. grup postmenopozal osteoporoz tanısını ilk defa alan hastalardan, 30 hastadan II. grup postmenopozal osteoporoz tedavisi alan hastalardan ve 30 hastadan olusan III. grup ise postmenopozal KMD normal sınırlarda sağlıklı kadınlardan oluşan, toplam 90 olgu çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların tedavi öncesi yaş, cins, meslek, eğitim , giyim, aktivite, boy, kilo, menopoz yaşı, sigara ve alkol kullanımı, madde bağımlılığı, beslenme , egzersiz alışkanlığı, diabetes mellitus varlığı, kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalık varlığı ve ilaç kullanımı kaydedildi.

Muayenede eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP, tam kan, serum total Ca ve P seviyesi, ALP, glukoz, transaminazlar, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, PTH, serum 25(OH)vitamin D seviyesi, serum Fetuin A düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu tetkikleri yapıldı,

Fetuin A için 10-12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alınıp serumları ayrıldı ve -20 °C de saklandı. Serum Fetuin A düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Lomber AP ve femur boynu ve femur total KMD ölçümleri dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Kemik Mineral Dansitometri Birimi tarafından yapıldı.

Hastalar 3 gruba ayrıldı;

1.Grup :Postmenopozal osteoporoz tanısını ilk defa alan, daha önce tedavi almamış olan hastalar

2.Grup :Postmenopozal osteoporoz tanısı olan ve tedavi başlanmış takip edilen hastalar

3.Grup: Postmenopozal KMD normal sağlıklı kontrol

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri :

1.Kadın cinsiyet

2.Postmenopozal(en az 1 yıldır hiç menstürasyon görmemiş)

3.WHO'nun osteoporoz kriterlerine uygun olan (WHO'ya göre osteoporoz;kişinin kemik mineral yoğunluğunun genç sağlıklı kontrollere göre 2,5 SD'den daha fazla azalmasıdır, yani T skorunun -2,5 SD'den daha az olmasıdır)

4.Bağımsız mobilitesi olan hastalar

5.Sekonder OP nedeni olan hastalıkları bulunmayanlar (immobilizasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, kollajen dokuhastalıkları, gastrik cerrahi, malapsopsiyon sendromları, karaciğer ve böbrek hastalıkları)

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri :

1.Akut enfeksiyon

2.Malignite

3.Son 1 ay içinde geçirilmiş ağır travma cerrahi veya yanık öyküsü

4.Kemik metabolizmasının etkileyecek herhangi bir hastalık

5.Diabetes mellitus

6.Karaciğer veya böbrek hastalığı

7.HRT alanlar

8.Steroid kullananlar

9.Alkol va sigara kullananlar

10.Osteoporozla bağlı herhangi bir kırığı olanlar

3.1. SERUM FETUİN-A DÜZEY TAYİNİ

3.1.1.Prensip

Fetuin A ELISA testinde insana karşı Fetuin A özgül poliklonal antikörlerle kaplı 96 kuyucuklu plaklar kullanılır. Kuyucuklara eklenen standart, kalite kontrol ve dilüe serum örneklerinde bulunan Fetuin A bu antikörlerle bağlanır ve bağlanmayanlar yıkama yoluyla ortamdaki uzaklaştırılır. Horseradish peroksidaz (HRP) konjuge insana karşı poliklonal Fetuin A kuyucuklara eklenir ve inkübasyon sonrası yıkamanın ardından substrat (H₂O₂ ve TMB) eklenerek mavi renk oluşturan enzimatik reaksiyon sağlanır, kuyucuklara eklenen asidik stop solüsyon ile renk sarıya dönüşür ve kuyucuklar ELISA okuyucusunda 450 nm'de değerlendirilir. Elde edilen değerler başlangıçta bağlanan Fetuin A miktarı ile orantılıdır. Dilüe edilen serum örneklerindeki Fetuin A değerleri standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplanır.

3.1.2.Metod

Kan örneklerinden elde edilen serumlar -20° derecede saklandı. Fetuin A tayini için Human Fetuin A ELISA (Assay Pro Products) kullanıldı. Testin yapılacağı gün Fetuin A ELISA testi için serum örnekleri önce 1:100 (10µl serum+990 µl dilüsyon tamponu) oranında sulandırıldıktan sonra ikinci kez aynı oranda sulandırılarak toplamda 1:10.000 sulandırılarak hazırlandı. ELISA kitinde mevcut liofilize Fetuin A 1 ml dilüsyon tamponu içinde sulandırıldı ve elde edilen stok solüsyondan (100ng/ml) belirtilen şekilde sulandırmalar yapılarak standart solüsyonları (40 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5ng/ml ve 2 ng/ml) hazırlandı. 100 µl standart, kontrol ve serum örnekleri kuyucuklara eklenerek 1 saat 300 rpm çalkalamada oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 3 kez 400 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 100 µl konjugat solüsyonu eklenerek 1 saat 300 rpm çalkalamada oda sıcaklığında inkübe edildi. İkinci kez yıkamanın ardından 100 µl subtrat eklendi ve 10 dakika oda sıcaklığı ve karanlıkta bekletildikten sonra reaksiyon stop solüsyonu ilavesinin ardından 450 nm'de ELISA okuyucusunda değerlendirildi.

3.2. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

Venöz kan örnekleri bütün hastalardan bir gecelik açlığı takiben alınmıştır. Biyokimyasal çalışmaların hepsi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımı için gerekli serum örnekleri ultraviolet assay ile (Beckman-Coulter, Krefeld, Almanya); serum biyokimyasal testleri ise kinetik ultraviolet assay (Beckman-Coulter, Krefeld, Almanya) ile çalışılmıştır. Plazma glukoz konsantrasyonu, kalorimetrik assay metodu ile tayin edilmiştir. Serum trigliserid (TG) ve toplam kolesterol düzeyleri (CHO) de ticari kalorimetrik assay metodu ile (GPO-PAP and CHODPAP kitleri, Boehringer–Mannheim kitleri, Almanya) ölçülmüştür. Plazma HDL kolesterol (HDL-C) düzeyi ise fosfotungustik asit ile çökme metodu ile çalışılmış ve LDL kolesterol (LDL-C) düzeyi ise Friedewald formülünden hesaplanmıştır ($LDL-C = CHO - TG/5 - HDLC$). Parathormon intakt PTH olarak florouronesans yöntemi ile Laiaison cihazı ile çalışılmıştır. Serum 25 OH vit D seviyesi ise ELECSYS-2010 cihazı elektrokemoluminesans yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3. KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ

Kemik Mineral Densitometri çalışması dual-enerji-X-ışını absorpsiyometri yöntemi (Hologic QDR-2000, Watham, USA) ile anterior posterior lumbal vertebra, femur bölgesinde çalışılmıştır.

2.3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir



4 BULGULAR

Postmenopozal osteoporotik tedavi almayan [OP tdv(-)], postmenopozal osteoporotik tedavi alan [OP tdv(+)], ve postmenopozal KMY normal sınırdaki olan kontrol gruplarının yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve menopoz yaşını içeren demografik özellikleri Tablo XVI ve Şekil IX'da gösterilmiştir.

Tablo XVI.OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-I

	OP tdv(-)	OP tdv(+)	Kontrol Grubu	F	p
Yaş	62,03±9,52	63,93±8,14	59,13±19,08	2,19	0,117
Kilo	70,2±13,37	64,63±10,25	79,8±11,96	12,41	0,0001
Boy	157,7±6,24	155,3±5,34	160,07±6	4,94	0,009
BMI	28,25±5,21	26,77±3,8	31,16±4,44	7,34	0,001
Menopoz Yaşı	43,83±7,44	44,33±5,77	45,73±5,38	0,74	0,479
Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi		Kilo	Boy	BMI	
OP tdv(-) / OP tdv(+)		0,173	0,258	0,415	
OP tdv(-) / Kontrol Grubu		0,007	0,268	0,038	
OP tdv(+)/ Kontrol Grubu		0,0001	0,006	0,001	

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,117).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Kontrol grubunun kilo ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,007, p=0,0001), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

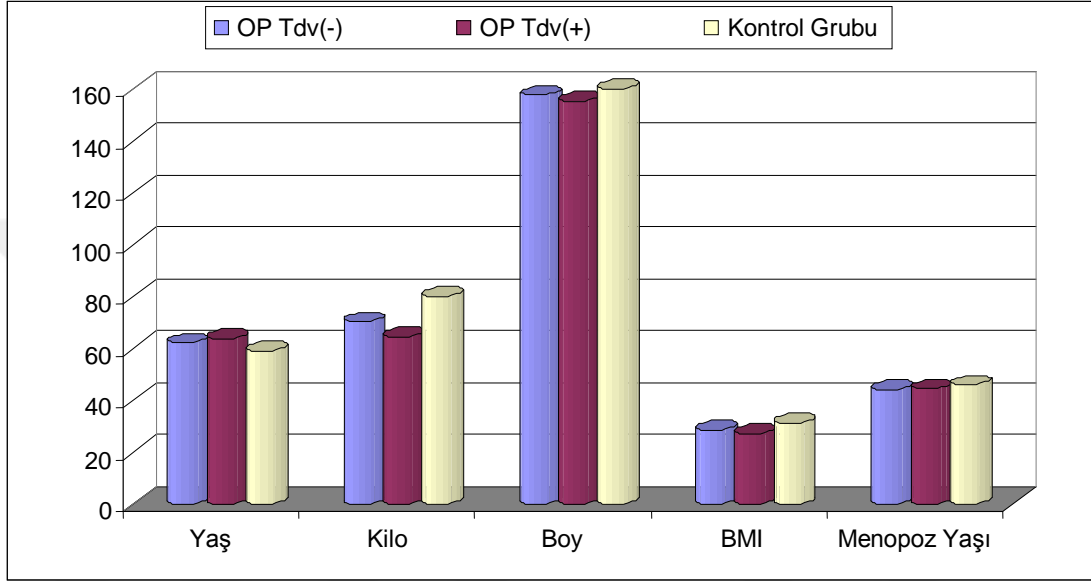
OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının boy ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Kontrol grubunun boy ortalamaları OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,006), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). Kontrol grubunun VKİ ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak

anlamli derecede yuksek bulunmuş (p=0,038, p=0,001), diğ er gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Menopoz Yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,479).

Ş ekil IX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-I



OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol gruplarının meslek eğitim durumu giyim ve aktiviteyi iç eren demografik özellikleri Tablo XVII 'de gösterilmiştir.

Tablo XVII. OP tdv(-), OP tdv(+) ve kontrol grubu demografik özellikler-II

		OP tdv(-)		OP tdv (+)		Kontrol Grubu		
Meslek	Ev Hanımı	23	76,7%	19	63,3%	16	53,3%	
	Emekli	5	16,7%	7	23,3%	7	23,3%	$\chi^2:4,62$
	Çalışıyor	2	6,7%	4	13,3%	7	23,3%	p=0,329
Eğ itim	Okur-Yazar Değ il	4	13,3%	6	20,0%	3	10,0%	
	İlkokul	19	63,3%	16	53,3%	13	43,3%	
	Ortaokul	5	16,7%	4	13,3%	6	20,0%	$\chi^2:6,6$
Giyim	Lise	2	6,7%	4	13,3%	8	26,7%	p=0,359
	Açık	8	26,7%	8	26,7%	7	23,3%	$\chi^2:0,11$
	Kapalı	22	73,3%	22	73,3%	23	76,7%	p=0,943
Aktivite	Spor Yapmıyor	6	20,0%	12	40,0%	7	23,3%	
	Seyrek	13	43,3%	8	26,7%	9	30,0%	$\chi^2:4,62$
	Yürüyüş	11	36,7%	10	33,3%	14	46,7%	p=0,328

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının meslek dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,329).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Eğitim dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,359).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Giyim dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,943).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Aktivite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,328).

Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar değerleri tablo XVIII 'de gösterilmiştir.

Tablo XVIII.Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar değerleri

	OP tdv(-)	OP tdv(+)	Kontrol Grubu	F	p
Lökosit	6,61±1,48	6,57±1,35	6,47±1,28	0,08	0,920
Eritrosit	4,42±0,33	4,43±0,32	4,8±1,6	1,53	0,222
Hemoglobin	13,17±0,9	13,32±0,87	14,11±5,01	0,87	0,423
Hematokrit	38,88±2,59	39,54±2,49	38,3±5,17	0,86	0,425
Trombosit	258,1±41,48	264,5±67,39	268,13±65,4	0,22	0,803
Glukoz	98,13±6,64	101,1±9,59	95,46±21,57	1,19	0,309
AST	21,37±5,85	21,93±8,7	21,97±8,65	0,06	0,946
ALT	20,67±8,91	20,6±8,95	21,67±13,36	0,10	0,909
BUN	13,65±3,28	13,52±4,37	12,63±2,96	0,72	0,490
Kreatinin	0,72±0,14	0,7±0,15	0,71±0,11	0,20	0,820
Total Protein	7,29±0,4	7,24±0,48	7,21±0,5	0,19	0,825
Albumin	4,23±0,25	4,32±0,68	4,2±0,21	0,64	0,529

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,920).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Eritrosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,222).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,423).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,425).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Trombosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,803).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,309).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,946).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,909).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının BUN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,490).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,820).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Total Protein ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,825).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,529).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama lipid profili değerleri tablo XIX'de gösterilmiştir.

Tablo XIX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama lipid profili değerleri

	OP tdv(-)	OP tdv(+)	Kontrol Grubu	F	p
LDL	149,33±30,5	138,37±32,6	144,89±32,43	0,90	0,411
HDL	51,54±24,04	49,73±11,26	47,67±14,65	0,37	0,695
Kolesterol	223,73±36,62	261,7±276,5	223,33±37,64	0,55	0,578
Trigliserid	130,5±63,97	105,57±55,86	132,33±72,74	1,61	0,206

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,411).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,695).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,578).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,206).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama kemik metabolizmasını ilgilendiren laboratuvar parametreleri Tablo XX'da gösterilmiştir.

Tablo XX. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının ortalama kemik metabolizmasını ilgilendiren laboratuvar parametreleri

	OP tdv(-)	OP tdv(+)	Kontrol Grubu	F	P
Serum Ca	9,63±0,37	9,42±0,41	9,45±0,36	2,60	0,08
Serum P	3,33±0,47	3,05±0,44	3,39±0,46	4,66	0,012
Serum Vitamin D	15,02±8,32	16,04±8,46	20,38±6,95	3,85	0,025
PTH	127,63±70,51	112,42±37,42	98,25±35,51	2,55	0,084
Sedimentasyon	21±10,28	16,8±12,7	18,27±10,93	1,06	0,351
ALP	64,27±16,06	49,4±15,65	58,43±13,33	7,42	0,001
CRP	0,46±0,32	0,48±0,44	0,52±0,4	0,22	0,802
Fetuin A ng/ml	58,36±9,26	57,45±11,14	76,78±27,07	11,36	0,0001

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Serum P	Serum D Vit	ALP	Fetuin A ng/ml
OP tdv(-) / OP tdv(+)	0,059	0,873	0,001	0,979
OP tdv(-) / Kontrol Grubu	0,839	0,019	0,296	0,0001
OP tdv(+) / Kontrol Grubu	0,014	0,014	0,048	0,0001

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Serum Ca ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,080$).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Serum P ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,012$). Kontrol grubunun Serum P ortalamaları OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,014$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Serum vitamin D ortalamaları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,025$). Kontrol grubunun Serum vitamin D ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,019$, $p=0,014$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının PTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,084$).

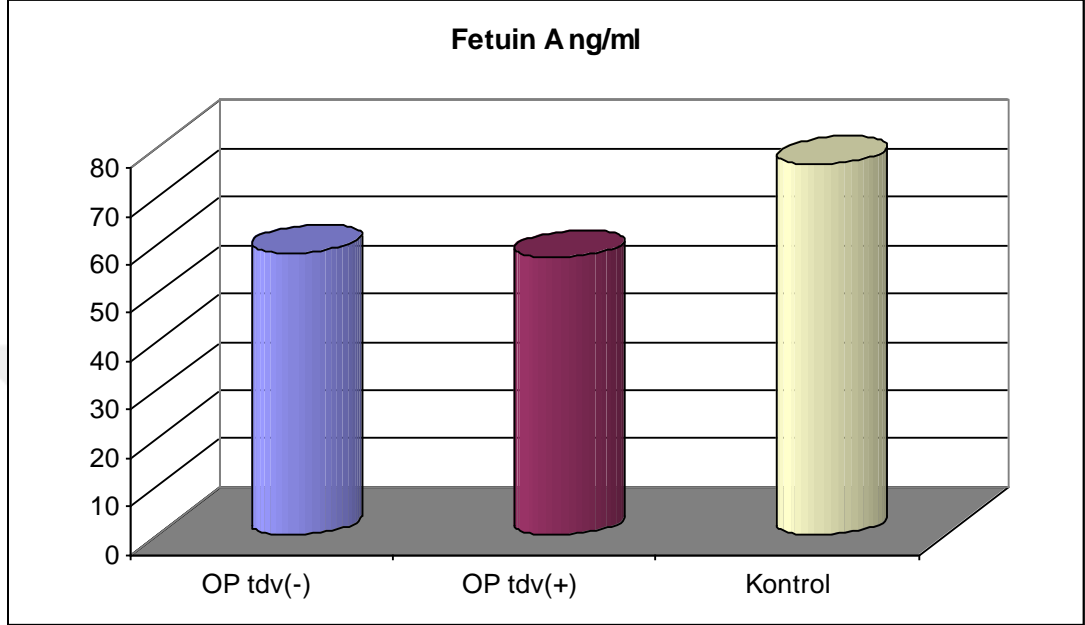
OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Sedimentasyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,351$).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,802$).

OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Fetuin A ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Kontrol grubunun Fetuin A ng/ml ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Gruplara göre serum Fetuin A ortalamaları Şekil IX ve Tablo XX'de gösterilmiştir.

Şekil X. OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının Fetuin A Ortalamaları



Grupların serum Fetuin A düzeyleri ile KMD skorları ilişkisi Tablo XXI 'de ve Şekil X'da gösterilmiştir

Tablo XXI. Fetuin A ile KMD skorları ilişkisi

		Fetuin A ng/ml
Lomber AP T Skor	R	0,372
	p	0,0001
Lomber AP Z Skor	R	0,34
	p	0,001
Femur Total T Skor	R	0,338
	p	0,001
Femur Total Z Skor	R	0,302
	p	0,004
Femur Boynu T Skor	R	0,288
	p	0,006
Femur Boynu Z Skor	R	0,247
	p	0,019

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Lomber AP T Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,372$ $p=0,0001$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Lomber AP Z Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,340$ $p=0,001$).

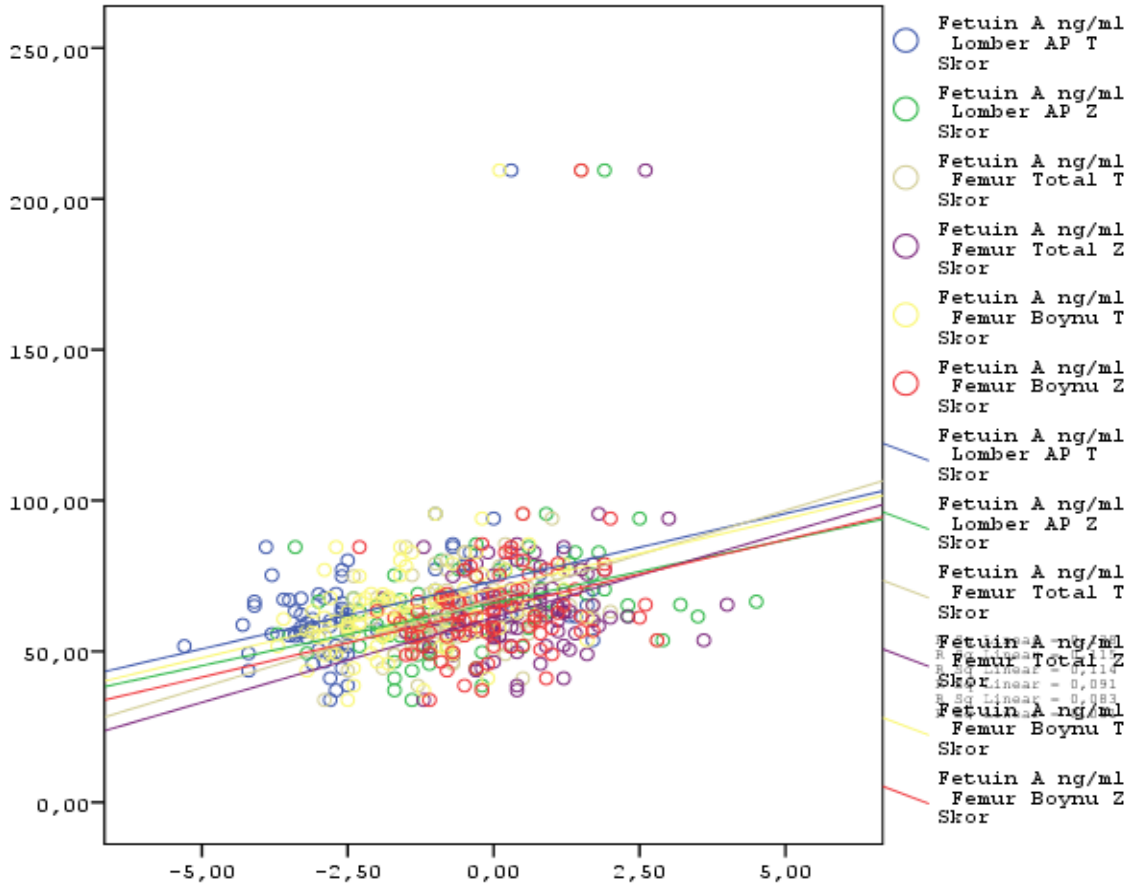
Fetuin A ng/ml düzeyi ile Femur Total T Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,338$ $p=0,001$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Femur Total Z Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,302$ $p=0,004$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Femur Boynu T Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,288$ $p=0,006$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Femur Boynu Z Skor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,247$ $p=0,019$).

Şekil XI. Fetuin A ile KMD skorları ilişkisi



Grupların serum Fetuin A düzeyleri ile Yaş, Menopoz Yaşı ve VKİ ilişkisi Tablo XXII'de ve Serum Fetuin A ile yaş ilişkisi Şekil XI'de gösterilmiştir

Tablo XXII. Fetuin A ile Yaş, Menopoz Yaşı ve VKİ ilişkisi

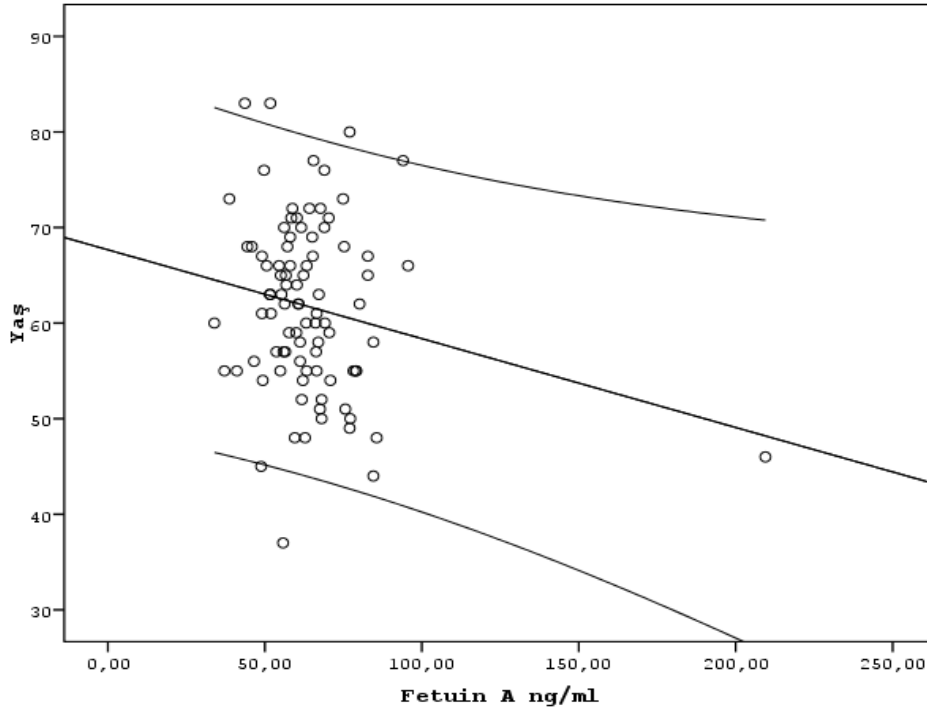
		Fetuin A ng/ml
Yaş	R	-0,218
	p	0,039
BMI	R	0,156
	p	0,142
Menopoz Yaşı	R	0,006
	p	0,954

Fetuin A ng/ml düzeyi ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=-0,218$ $p=0,039$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=0,156$ $p=0,142$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Menopoz Yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=0,006$ $p=0,954$).

Şekil XII. Fetuin A ile Yaş ilişkisi



Gruplara göre serum Fetuin A ile PTH, serum D vitamini , serum Ca, serum P, ALP ,CRP ilişkisi Tablo XXIII'de gösterilmiştir.

Tablo XXIII. Fetuin A ile PTH, serum D vitamini, serum Ca, serum P, ALP ,CRP ilişkisi

Fetuin A ng/ml		
PTH	r	0,039
	p	0,718
Serum Vitamin D	r	0,195
	p	0,065
Serum Ca	r	0,085
	p	0,423
Serum P	r	0,034
	p	0,748
ALP	r	0,177
	p	0,095
CRP	r	0,076
	p	0,476

Fetuin A ng/ml düzeyi ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,039 p=0,718).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Serum D Vit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,195 p=0,065).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Serum Ca arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,085 p=0,423).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Serum P arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,034 p=0,748).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,177 p=0,095).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (r=0,076 p=0,476).

Gruplara göre serum Fetuin A ile lipid profili ilişkisi Tablo XXIV'te gösterilmiştir

Tablo XXIV. Fetuin A ile lipid profili ilişkisi

		Fetuin A ng/ml
LDL	r	-0,15
	p	0,160
HDL	r	-0,026
	p	0,809
Kolesterol	r	-0,043
	p	0,684
Trigliserid	r	0,043
	p	0,688

Fetuin A ng/ml düzeyi ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=-0,015$ $p=0,160$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=-0,026$ $p=0,809$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=-0,043$ $p=0,684$).

Fetuin A ng/ml düzeyi ile Triglisericid arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=0,043$ $p=0,688$).

Serum Fetuin A ile vücut ağırlığı ilişkisi Tablo XXV'te gösterilmiştir

Tablo XXV. Fetuin A ile vücut ağırlığı ilişkisi

		Fetuin A ng/ml
Kilo	R	0,178
	p	0,093

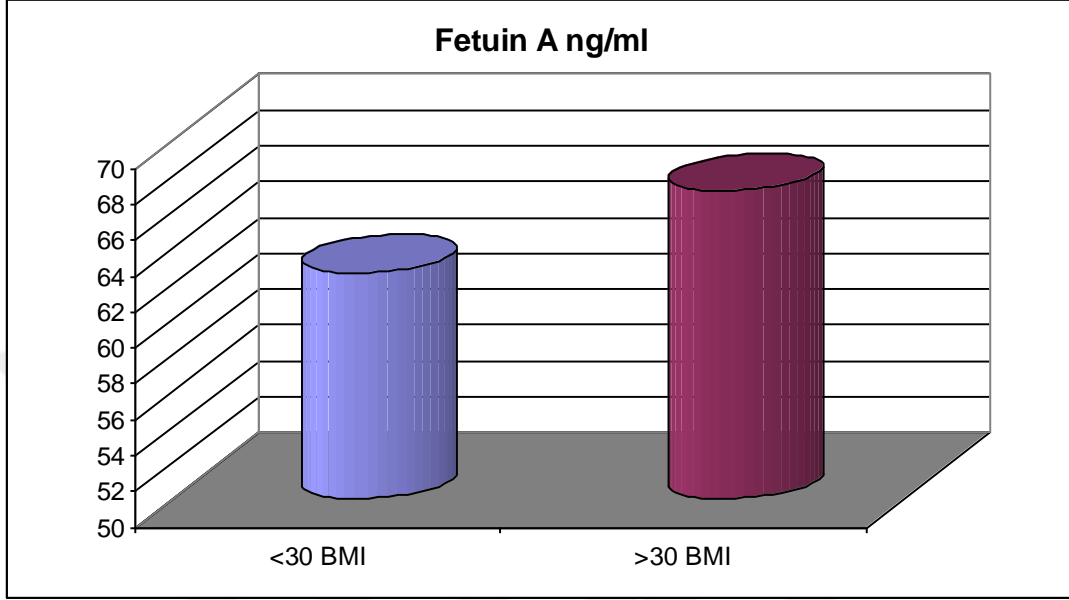
Serum Fetuin A ile VKİ ilişkisi Tablo XXVI ve Şekil XI' de gösterilmiştir

Tablo XXVI. Fetuin A ile VKİ ilişkisi

	<30 BMI	>30 BMI	T	P
Fetuin A ng/ml	62,62±22,43	67,19±12,77	-1,05	0,298

<30 BMI ve >30 BMI gruplarının Fetuin A ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,298).

Şekil XIII. Fetuin A ile VKİ ilişkisi



KMD skorları ile lipid profili ilişkisi tablo XXVII 'de gösterilmiştir.

Tablo XXVII. KMD skorları ile lipid profili ilişkisi

		LDL	HDL	Kolesterol	Trigliserid
Lomber AP T	R	-0,019	0,007	-0,029	-0,044
Skor	p	0,86	0,951	0,79	0,682
Lomber AP Z	R	0,012	0,06	-0,059	-0,055
Skor	p	0,908	0,576	0,582	0,609
Femur Total T	R	0,066	-0,022	0,01	0,094
Skor	p	0,536	0,84	0,927	0,378
Femur Total Z	R	0,058	0,035	-0,015	0,113
Skor	p	0,585	0,74	0,889	0,289
Femur Boynu	R	-0,058	-0,02	-0,001	0,031
T Skor	p	0,585	0,851	0,989	0,772
Femur Boynu	R	0,01	0,054	-0,042	0,025
Z Skor	p	0,999	0,612	0,692	0,818

KMD skorları ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir

KMD skorları ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir

KMD skorları ile Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir

KMD skorları ile Trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir

KMD skorları ile vücut ağırlığı ilişkisi Tablo XXVIII 'de gösterilmiştir

Tablo XXVIII. KMD skorları ile vücut ağırlığı ilişkisi

		Kilo
Lomber AP T	R	0,429
	Skor p	0,0001
Lomber AP Z	R	0,347
	Skor p	0,001
Femur Total T	R	0,467
	Skor p	0,0001
Femur Total Z	R	0,409
	Skor p	0,0001
Femur Boynu T	R	0,464
	Skor p	0,0001
Femur Boynu Z	R	0,424
	Skor p	0,0001

Vücut ağırlığı ile Lomber AP T Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. ($r=0,429$ $p=0,0001$).

Vücut ağırlığı ile Lomber AP Z Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. ($r=0,347$ $p=0,0001$).

Vücut ağırlığı ile Femur Total T Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. ($r=0,467$ $p=0,0001$).

Vücut ağırlığı ile Femur Total Z Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. ($r=0,409$ $p=0,0001$).

Vücut ağırlığı ile Femur Boynu T Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir . (r=0,464 p=0,0001).

Vücut ağırlığı ile Femur Boynu Z Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (r=0,424 p=0,0001).

KMD skorları ile VKİ ilişkisi Tablo XXIX'de ve Şekil XII'de gösterilmiştir.

Tablo XXIX. KMD skorları ile VKİ ilişkisi

	<30 VKİ	>30 VKİ	T	P
Lomber AP T Skor	-2,45±1,36	-1,21±1,81	-3,66	0,0001
Lomber AP Z Skor	-0,81±1,43	0,24±1,72	-3,08	0,003
Femur Total T Skor	-0,83±1,03	0±1,14	-3,48	0,001
Femur Total Z Skor	0,27±0,92	1,03±1,14	-3,40	0,001
Femur Boynu T Skor	-1,8±1,01	-0,82±1,37	-3,87	0,0001
Femur Boynu Z Skor	-0,29±0,89	0,52±1,18	-3,63	0,0001

<30 VKİ grubunun Lomber AP T Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

<30 VKİ grubunun Lomber AP Z Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,003).

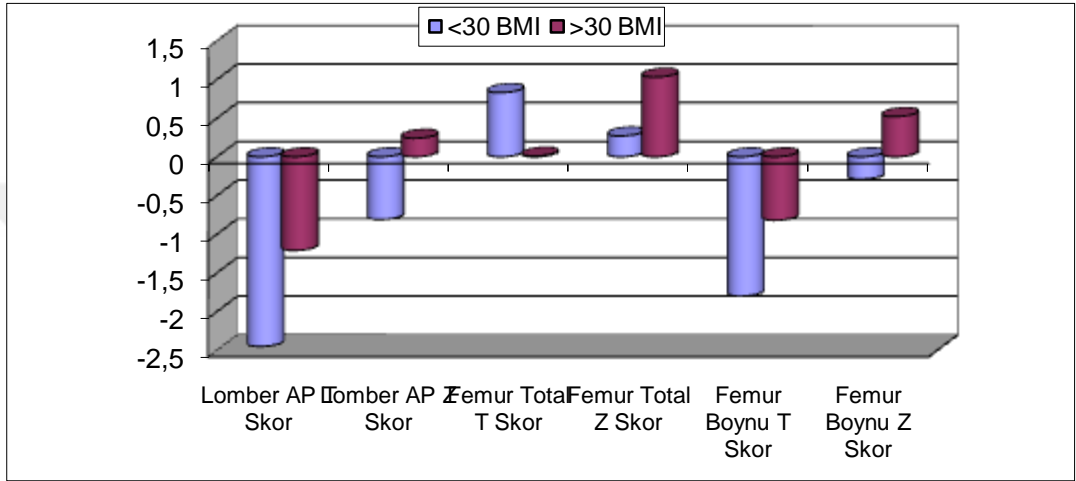
<30 VKİ grubunun Femur Total T Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001).

<30 VKİ grubunun Femur Total Z Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001).

<30 VKİ grubunun Femur Boynu T Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

<30 VKİ grubunun Femur Boynu Z Skor ortalamaları >30 VKİ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Şekil XIV. KMD skorları ile VKİ ilişkisi



2.5.TARTIŞMA

Düşük kemik kitlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir hastalık olan osteoporoz tüm dünyada yaşam süresinin uzamasına paralel olarak, yaşlı popülasyonun giderek artması nedeniyle önemli bir sorun haline gelmiştir(1).

Osteoporoz için birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da fizyopatolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. İn vivo ve in vitro çalışmalar kemik biyolojisinin anlaşılmasına, etkin faktörlerin tanımlanmasına ve bununla bağlantılı en sık görülen kemik metabolizma hastalığı olan osteoporoz patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalar Fetuin A'nın in vitro kemik mineralizasyonunu düzenleyen bir glikoprotein olduğunu gösterse de in vivo kemik mineralizasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir(93).

Bu çalışmada postmenopozal osteoporozda serum Fetuin A düzeyleriyle KMD parametreleri arasındaki ilişki araştırılmış olup serum Fetuin A düzeyleriyle KMD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Fetuin A kemik formasyonu ve remodelling ile ilişkilendirilen bir glikoproteindir (94,95). Hayvan modellerinde kemik gelişimi sırasında serum Ca seviyeleri ile fetuin A seviyeleri arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir (96).

Fetal gelişimin çeşitli safhalarında Fetuin A düzey yüksekliği gösterilmiştir. Maturasyon sırasında kemik, kemik iliği, beyin, gonadlar ve plasentada yüksek Fetuin A düzeyleri gösterilmiştir (93, 98-100). Fetuin A fetal hayatta non-kollojenöz kemik matriksinin majör komponentidir. Kemik büyümesini ve remodelingini TGF- β /BMP etkilerini antagonize ederek yapar (90)

Yapılan çalışmalarda İn vivo Fetuin A seviyesi azaltılmış ratlarda osteomalazi geliştiği gözlenmiştir(101). Ayrıca kemiğin paget hastalığı(102) ve osteogenezis imperfekta'lı hastalarda serum Fetuin A seviyesinin sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu gösterilmiştir (103).

Toroian ve Price Fetuin A varlığında mineralizasyonun sadece kollojen liflerinin içinde olduğunu, yokluğunda ise sadece fibrillerin dışında mineralizasyon olduğunu göstermişlerdir. Fetuin A' nın fibril dışındaki kristal gelişimini selektif olarak inhibe ederek fibril mineralizasyonunu desteklediğini bildirmişlerdir (94).

Binkert ve arkadaşları dexametazon tedavisi alan ratların kemik iliği kültüründe Fetuin A ve yüksek doz TGF- β 1'in kemik alkalen fosfatı, osteopontin, tip I kollojen ve kemik sialoproteinini baskıladığını göstermişlerdir (95).

Szweras ve arkadaşları Fetuin A yetersizliği oluşturulmuş ratlarda kemik gelişiminin doğumda normal olduğunu ancak 3-18. aylarda uzamanın çok yavaşladığını göstermişlerdir.

Fetuin A düzeyleri düşük ratlarda adolesan dönemde kortikal kalınlık ile KMD'nin arttığını ve kemik kırılması için daha fazla enerji gerektiğini bildirmişlerdir (104).

Fetuin A'nın en önemli görevlerinden biri ekstraosseoz hidroksiapatit kristallerinin oluşmasını ve genişlemesini sınırlamaktır. Bu görevini; Fetuin A, kalsiyum ve fosfattan oluşan ve kalsiprotein partikülleri olarak adlandırılan kolloid küreler oluşturarak yapar(7). Özellikle son yıllarda artan çalışmalarda gösterilmiştir ki Fetuin A bir kalsifikasyon inhibitörüdür ve Ca - P'in çökmesini engeller (7, 87, 105,106)

Fetuin A gen ablasyonu yapılan ratlarda doğuştan kalsifikasyona yatkınlık oluşmakta ve bunlar da böbrek, testisler, deri, kalp ve damarlarda ölümcül kalsifikasyonlar oluşmaktadır(6). Fetuin A eksikliğinde osteogenezi uyaracak tarzda, transforming growth factor- β /kemik morfojenetik protein sistemi üzerindeki inhibisyon kalkmaktadır (92).

Bizim çalışmamızda olguların DEXA ile ölçülen lomber AP , femur total ve femur boynu T ve Z skorları arasında serum Fetuin A ng /ml düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. OP t_{dv}(-), OP

tdv(+) ve Kontrol gruplarının Fetuin A ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir . Kontrol grubunun Fetuin A ng/ml ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş , diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum Fetuin A düzeyleri KMD değerleri normal olan gruba göre daha düşük bulunmuştur. KMD değerleri azaldıkça serum Fetuin A değerleri azalmaktadır. Postmenopozal osteoporozda tedavi alma veya almamanın serum fetuin düzeylerini etkilemediği görülmüştür.

Postmenopozal osteoporozlu kadınlardaki Fetuin A düzeyi düşüklüğü, fetuin-A'nın osteoporoz oluşumu ve gelişiminde rolünün olabileceğini ortaya koymaktadır Bulgularımız in vitro çalışmalar ışığında öne sürülen fetuin A' nın kadınlarda kemik mineralizasyonunu düzenleyebileceği hipotezi ile uyum göstermiştir (94).

Literatürde serum Fetuin A seviyesi ve KMD arasındaki ilişkiyi direkt değerlendiren ilk yayın Ix ve arkadaşlarına aittir (107). Fiziksel fonksiyonları iyi, zenci ve beyaz 70-79 yaşları arasındaki bireylere KMD ölçümü yapılmış ; 3075 kişi arasından rastgele seçilen 257 kadın 251 erkek, toplam 580 kişinin Fetuin A seviyeleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Katılımcıların serum Fetuin A seviyesi 2 kez çalışılmış ve ortalamaları alınmıştır. KMD ölçümleri lomber AP, femur boyun, total kalça ve tüm vücut olarak DEXA yöntemi ile yapılmıştır. Sonuç olarak kadınlarda yüksek Fetuin A seviyelerinin yüksek total kalça, lomber ve tüm vücut KMD ile ilişkili olduğunu ancak femur boyun KMD ile fetuin ilişkisinde benzer büyüklük ve yönde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamadığını bildirmişlerdir. Buna karşılık erkeklerde serum Fetuin A düzeyi ile KMD ilişkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki bulgular Ix ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Farklılık olarak biz çalışmamızda Fetuin A ile femur boynu KMD ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı ilişki bulduk. Ancak biz tüm vücut DEXA ölçümünü osteoporoz rutininde kullanmadığımızdan çalışmamızda da yer vermedik. Diğer bir fark bizim çalışmamızdaki

populasyonun postmenopozal kadınlar lx ve arkadaşlarının ise 70-79 yaş arası fiziksel fonksiyonları iyi hem erkek hem kadın popülasyon olmasıydı. Sonuç olarak çalışmamızdaki kemik mineral yoğunluğu ile serum Fetuin A düzeyi ilişkisi açısından bulgularımız bu çalışmadaki bulgular ile uyum göstermiştir

Ülkemizde Özkan ve arkadaşlarının postmenopozal OP ve KMD ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi Osteoporoz polikliniğine müracaat eden ortalama yaşı 65.9 ± 7.3 yıl ve vücut kitle indeksi 27.3 ± 2.8 kg/m² olan 25 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta ile yaş ve VKİ açısından benzer özelliklere sahip postmenopozal osteoporozu olmayan 25 kadın çalışmaya alınmıştır(108). Hastalara DEXA yöntemi ile lomber AP , femur boyun ve femur total KMD ölçümleri ile serum Fetuin A düzeyi tayini ELİSA yöntemi ile yapılmıştır. Osteoporozlu kadın hastaların lomber AP femur boynu ve femur total KMD ölçüm değerleri, osteoporozu olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bulgularımız bu çalışma ile de uyum göstermiştir. Bizim çalışmamızda ayrıca osteoporotik hastalarda tedavi alma veya almamanın bu ilişkiye etkisi araştırılmıştır ve etkisi bulunamamıştır.

Osteoporotik hastalarda vasküler kalsifikasyon sıkça görülen bir sorundur. Kemik kaybı ve vasküler kalsifikasyona neden olan ortak risk faktörleri ve mekanizmalar mevcuttur. Yaşlanma, östrojen eksikliği, vitamin D ve K anormallikleri, kronik inflamasyon ve oksidatif stres bunlar arasında sayılabilir(109). Daha önce vasküler kalsifikasyon ile KMD ilişkisini ve bu ilişki çerçevesinde vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin başında gelen Fetuin A seviyesini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır

Bunlardan biri Kırkpantur ve arkadaşlarının(82) KMD parametreleri, koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ve serum Fetuin A düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmadır. Ortalama yaşları 54 ± 19 olan, hepsi haftada 3 defa hemodiyaliz (HD) programında 39 kadın ve 33 erkek toplam 72 adet HD hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Serum Fetuin A konsantrasyonları <0.6 g/L olan hastalarda radius proksimal (-3.4 ± 1.2 ve -1.8 ± 1.4), femur trokanter (-

2.5±1.6 ve -1.3±1.6) ve lomber vertebra L1-4 bölgelerindeki T-skorları (-2.17±1.5 ve -1.3±1.2), serum Fetuin A konsantrasyonu >0.6 g/L olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Jancklia ve arkadaşlarının (110) yaş ortalamaları 55±15 olan 51 erkek 48 kadın toplam 99 hemodiyaliz hastası ve yaş ortalamaları 43.2 ±10.5 olan 28'i kadın 8'i erkek toplam 36 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında serum Fetuin A düzeyleri ve topuktan ölçülen T skor sonuçları incelenmiştir. Sağlıklı kontrollere göre serum Fetuin A ve T skor değerlerinin düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

Fetuin A ve KMD ilişkisini araştıran diğer bir çalışma Fiore ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 90 aterosklerotik ve 80 sağlıklı katılımcıdan oluşan toplam 170 olgunun dahil olduğu subklinik kardiyovasküler hastalık ile serum fetuin A ilişkisini araştırmayı amaçlayan çalışmada katılımcılara lomber AP ve femur boynu KMD ölçümleri yapılmıştır (111). Serum Fetuin A ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır

Fiore ve arkadaşlarının çalışma sonucuyla olan uyumsuzluğu ise çalışma tasarımındaki farklılıkla ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü Fiore ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyet ayırımına göre değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca çalışma katılımcıların kardiyovasküler hastalığı(KVH) temelinde gerçekleştirilmiştir. Serum Fetuin A düzeyinin KVH durumunda azalmasının aradaki ilişkiyi etkilemiş olduğunu düşünmekteyiz

Bizim çalışmamızda Fetuin A ng/ml düzeyi ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir . Mori ve arkadaşlarının 144 sağlıklı katılımcıda serum Fetuin A ile, yaş ve karotis arter darlık parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada Fetuin A ile yaş arasında güçlü bir negatif ilişki saptanmıştır (112). Ancak literatüre bakıldığında sağlıklı popülasyonda serum Fetuin A düzeyinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluğu oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan Jenkins ve arkadaşlarının Fetuin A'

nın fiziksel aktivite ve yaşla ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmasında Fetuin A'nın yaş ve VKİ 'den bağımsız düşük fiziksel aktiviteli bireylerde yüksek fiziksel aktiviteli bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Wigger ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonu Fetuin A düzeylerinin yetişkin popülasyondan farklılığı bulunup bulunmadığını araştırdıkları çalışmada 246 bireyde serum Fetuin A konsantrasyonları ölçülmüştür(114). Aynı zamanda serum protein ve albumin seviyeleri ölçülmüştür. Katılımcılar yaşlarına göre 1 yaş altı 25 kişi, 1-6 yaş arası 65 kişi, 6-12 yaş arası 66 kişi, 12-16 yaş arası 45 kişi ve 16 yaş üstü 45 kişi olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiştir. Sonuçta serum Fetuin A'nın yaş ve cinsiyetten bağımsız konsantrasyonları olduğu ve yetişkinlerle aynı yöntemle ve kit ile ölçülebileceğini bulunmuştur. Yaş arttıkça KMD skorlarının azaldığı ve KMD skorları azaldıkça serum Fetuin A düzeylerinin azaldığı göz önüne alındığında çalışmamızdaki Fetuin A ile yaş arasındaki negatif korelasyonun bu ilişkiye bağlı olduğu da düşünülebilir

Çalışmamızda Fetuin A ng/ml düzeyi ile menopoz yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda Fetuin A ile menopoz yaşı ilişkisine değinilmemiştir.

D vitamini düzey düşüklüğü osteoporoz için bir risk faktörüdür. D vitaminin yetersiz olması barsaktan Ca emilimini azaltmaktadır ve eksikliğinde hem trabeküler hem kortikal kemik kaybına neden olmaktadır. Çalışmamızda OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının serum D vitamini ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubunun serum D vitamini ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Osteoporozda tedavi alan ve almayan gruplar arasında D vitamini seviyesi yönünden fark olmadığı gözlenmiştir. Bulgularımız literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Bu konuda yapılmış en geniş çalışmalarda biri Lips ve arkadaşlarının postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vitamin D düzeyleri ve paratiroid fonksiyonlarını inceledikleri çalışmadır(115). 25 ülkeden 7564 hasta dahil edilmiş ve serum vitamin D düzeyi RIA yöntemiyle ölçülmüştür. 25 nmol/ml altındaki değerler düşük kabul edilmiş ve hastaların %4.1 inde düşük değerler görülmüştür . Sonuçta düşük serum 25OH vit D3 düzeyleri, düşük trokanter KMD ile ilişkili bulunmuştur. Premenopozal sağlıklı kadınlarda yapılmış yeni bir çalışmada düşük vitamin D seviyesi ile düşük KMD arasında ilişki gözlenmiştir(116). Şen ve arkadaşlarının postmenopozal osteoporozda serum 25OH vit D3 düzeyi ile KMD ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada 122 postmenopozal kadında DXA yöntemi ile femur boyun, femur toplam, lomber L1-4 ve L3 olmak üzere 4 farklı bölgeden ölçüm yapılmıştır. (117).Sonuçta D vitamini eksikliği düşük KMD ile ilişkili bulunmuştur Kutsal ve arkadaşlarını çalışmasında ise osteoporotik kadınlarda güneş ışığı, vitamin D ve KMD arasındaki ilişki araştırılmıştır(118). WHO osteoporoz kriterlerine göre osteoporoz tanısı alan 216 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaşları 43-82 arasında olan 25OH vit D3 seviyeleri alt sınıra yakın 55 hasta çalışmaya alınmıştır. 25OH vit D3.seviyesi ile DXA femur boynu Z skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Osteoporoz tedavisi alma ya da almama ile D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır

Postmenopozal kadınlarda D vitamin eksikliği, artmış kemik yeniden yapılanması ve düşük kemik kitlesi ile ilişkili olarak OP'a neden olabilir. Bu sonuçlar ışığında postmenopozal osteoporotik kadınlarda D vitamin takviyesi gerekliliği bir kez daha doğrulanmıştır

Postmenopozal osteoporozda obezitenin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu bir etki oluşturduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir . Kontrol grubunun VKİ ortalamaları OP tdv(-) ve OP tdv(+) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(119).

Ayrıca katılımcılar <30 VKİ ve >30 VKİ şeklinde gruplandırıldığında VKİ 30 ve üstü olan hastalarda KMD skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Barrera ve arkadaşlarının çalışmasında da ileri yaş hastalarda yüksek VKİ'nin, femur boyun KMD üzerine koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Vücut kitle indeksi 30 ve üstü olan erkek ve kadın hastalarda osteoporoz riskinin VKİ normal olan kişilerle karşılaştırıldığında yaklaşık %33 daha az olduğunu bildirmişlerdir (119). Almeded ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ ile hem lomber ve hem de femoral bölge KMD arasında (120) Ostrowska'nın yaptığı çalışmada VKİ ve lomber KMD arasında (121); hem Yaraman ve arkadaşlarının (122) hemde Yanık ve arkadaşlarının (123) çalışmasında postmenopozal kadınlarda VKİ ile femur boyun T skorları arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise hem lomber hem de femoral bölge KMD arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Başka bir çalışmada özellikle ileri yaş ve düşük VKİ'nin kemik yoğunluğuna olan negatif etkisi nedeniyle, zayıf ileri yaş kadınların kırık açısından risk altında olduğu; bu grup hastalarda düşmelerin ve dolayısıyla kırıkların önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (124). Obezitenin kemik mineral yoğunluğu üzerinde oluşturduğu olumlu etkinin mekanizması, birçok klinik çalışma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu etkinin oluşmasında rol oynadığı kabul edilen mekanizmalardan biri iskelet üzerine yük binmesi ve mekanik stres oluşmasıdır. Omurga ve kalça KMD üzerine yapılmış klinik çalışmalar (125-127) iskelet üzerine yük binme ve mekanik stres görüşünü desteklemektedir. Bununla beraber obez hastalarda, ağırlık taşımayan üst ekstremitelerde de kemik yoğunluğunun yüksek olduğunun saptanması, mekanik stres ve iskelet üzerine yük binmesinden başka nedenler olabileceğini düşündürmektedir (128). Öner ve ark. VKİ ile KMD arasındaki pozitif ilişki saptamışlar ve bunun obezlerde mevcut olan hiperinsülineminin bir sonucu olabileceğini belirtmişlerdir (129). Obezitenin KMD'na olan olumlu etkisine ilişkin diğer bir mekanizmanın da özellikle menopozdan sonra yağ dokusundaki östrojen yapımı olduğu düşünülmektedir (126). Mekanizma ne olursa olsun, VKİ'nin KMD üzerinde olumlu etkisi vardır ve bu etkinin bilinmesi gerek tarama

yapılması gereken hastaların seçimi ve gerekse profilaksi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda, VKİ ile KMD arasında anlamlı ilişki bulunması ile, vücut ağırlığının osteoporozdan koruyucu bir faktör olabileceği sonucuna bir kez daha varılmıştır

KMD ile lipid profili ilişkisi incelendiğinde literatürde total kolesterol ve LDL ile KMD arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte trigliserid yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ile osteoporoz arasında bir ilişki bulunduğu dair bir veriye ulaşılamamıştır (130,131). Nitekim Framingham Osteoporoz Çalışmasında erkek ve kadınlarda kolesterol düzeyleri ile osteoporoz arasında da bir ilişki bulunmamıştır (131).

Çalışmamızda KMD ile lipid profili ilişkisine bakıldığında ise KMD skorları ile LDL, total kolesterol, trigliserid ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir

Bunun yanında çalışmamızda hastalar <30 VKİ ve >30 VKİ'ne göre obez olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldığında, iki grubun Fetuin A ng/ml ortalamaları ile VKİ arasında ilişki de değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde İx ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada nondiyabetik koroner arter hastalığı(KAH) bulunan metabolik sendromlu 711 hastada serum Fetuin A düzeyi ile VKİ ilişkisi değerlendirilmiş ve serum Fetuin A düzeyi ile VKİ arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (132). Mutluay ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliğinde Fetuin A'nın inflamasyon , kalsifikasyon, malnütrisyon ve aterosklerozla ilişkisini araştırdıkları çalışmaya 238 hasta dahil edilmiştir. Fetuin A düzeyi arttıkça VKİ 'nin arttığı gösterilmiştir (133). Çalışmamızla bu çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu çalışma tasarımındaki hedef hasta grubu, hasta sayısı ve cinsiyet farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Fetuin A ile lipid profili ilişkisine bakıldığında ise çalışmamızda Fetuin A ng/ml düzeyi ile LDL, total kolesterol , trigliserid ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir .

İx ve arkadaşlarının yaptığı nondiyabetik koroner arter hastalığı(KAH) bulunan metabolik sendromlu 711 hastanın katıldığı çalışmada Fetuin A düzeyi ile LDL, trigliserid, VLDL arasında pozitif korelasyon varken HDL ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Neden olarak da Fetuin A ile tirozinkinaz reseptörünün inhibisyonu sonucu lipolizin artması adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımının ve VLDL yi içeren apolipoprotein b nin üretiminin artması gösterilmiştir (133).Eraso ve arkadaşlarının çalışmasına tip 2 diyabeti olan metabolik sendromlu 608 hastanın lipid profili ile serum Fetuin A ilişkisi değerlendirilmiştir. Serum Fetuin A, LDL ve trigliserid ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon göstermiştir (134).

Bu farklı bulguların çalışmaya alınan hastaların farklı popülasyonlardan seçilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. İx ve arkadaşlarının çalışmasında metabolik sendromlu 711 olgudan oluşan daha geniş bir popülasyon, yine Eraso ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 diyabeti olan metabolik sendromlu 608 olgudan oluşan daha geniş bir popülasyon varken; bizim çalışmamızda postmenopozal 90 kadından oluştuğundan hem sayı hem de cinsiyet açısından diğer iki çalışmaya göre sınırlı bir popülasyon mevcuttu. Ancak bu konuda daha büyük serilere ve fizyopatolojisinin izahına yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda OP tdv(-), OP tdv(+) ve Kontrol gruplarının C reaktif protein(CRP) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Fetuin A ng/ml düzeyi ile normal aralıktaki CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Fetuin A 'nın negatif akut faz reaktanı olması sebebiyle serum CRP düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi muhtemeldir. Nitekim Wang ve arkadaşlarının çalışmasında

Fetuin A ile CRP, IL-6 arasında negatif, albumin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(135). Mutluay ve arkadaşlarının çalışmasında da Fetuin A ile hsCRP arasında negatif albumin arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (133). Yine Ketteler ve arkadaşları ile Schaffer ve arkadaşlarının çalışmalarında da serum Fetuin A ile CRP arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (4,88). Çalışmamızda serum Fetuin A düzeyini etkileyebilecek durumları ekarte etmek için hariç tutulma kriterleri belirlenmiştir (bknz sayfa 51). Bu kriterleri sağlamak için baktığımız laboratuvar değerleri arasında CRP düzeyleri de mevcuttur. CRP düzeyi yüksek olan hastaları çalışmamıza dahil etmediğimizden ötürü sadece normal CRP değerlerinin seviyesi ile Fetuin A ilişkisi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Bulgularımız KMD parametreleri ile Fetuin A ilişkisini ve dolayısıyla postmenopozal osteoporoz ile Fetuin A arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır Fetuin A kemik mineralizasyonunu gösteren ve dolayısıyla osteoporoz tanısında kullanılabilir bir belirteç olabilir. Kırık insidansını gösteren bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir. Bu bulgular ışığında Fetuin A 'nın kemik mineralizasyonundaki rolünün mekanizmasının detaylarını ve bunun kemik kırıkları ile olan ilişkisinin ortaya konulması için daha geniş serili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.SONUÇLAR

1-Postmenopozal osteoporozda serum Fetuin A düzeyleri ile KMD skorları arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. Lomber AP, femur boyun ve femur total T ve Z skorları azaldıkça serum Fetuin A düzeyi azalmaktadır.

2-Postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum Fetuin A düzeyi normal gruba göre düşük bulunmuştur.

3-Postmenopozal osteoporozlu hastalarda tedavi alıp almamanın serum Fetuin A düzeyini etkilemediği görülmüştür.

4-Postmenopozal osteoporozlu hastalarda yaş arttıkça serum Fetuin A düzeyi azalmaktadır.

5-Postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum vitamin D seviyesi normal gruba göre düşük bulunmuştur.

6-Bu hastalarda osteoporoz tedavisi alıp almamanın serum vitamin D seviyesini etkilemediği izlenmiştir.

7-Postmenopozal osteoporozda KMD skorları ile serum total kolesterol, LDL, trigliserid ve HDL arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

8-Postmenopozal osteoporozda tedavi alıp almamanın lipid profiline herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

9- Postmenopozal osteoporozda serum Fetuin A düzeyi ile lipid profili arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

10-Postmenopozal osteoporozda vücut ağırlığı arttıkça KMD skorlarının arttığı gözlenmiştir. KMD skorları normal olan grupta vücut ağırlığı osteoporotik tedavi alan ve almayan gruplara göre yüksek bulunmuştur.

11-Postmenopozal osteoporozda VKİ arttıkça KMD skorlarının arttığı gözlenmiştir. KMD skorları normal olan grupta VKİ değerleri osteoporotik tedavi alan ve almayan gruplara göre yüksek bulunmuştur.

12-Serum Fetuin A düzeyi ile vücut ağırlığı arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

13-Serum Fetuin A düzeyi ile VKİ arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

14-Serum Fetuin A ile PTH, serum vitamin D, serum Ca, serum P, ALP arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

15-Serum Fetuin A ile normal sınırlarda olan CRP seviyelerinin arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1-World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 840: Geneva: WHO,1994

2-Wolker-Bone K, Dennison E, Cooper C.Epidemiology Of Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27:1-18

3-Igbal MM: Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis And Treatment .Southern Med J 2000; 93:2-18

4- Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. Kidney Int Suppl 2003; 84:S84–S87.

5-Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. J Clin Invest 1979; 64:1118-1129.

6-Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A et al..Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. J Biol Chem 1997; 272: 314

7-Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al: Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem 2003; 278:13333–13341.

8- Fawcett DW. A text book of histology .12 th edition-. Chapman Hall, New York USA, 1994; 194-23.

9- Rosen CJ, Tenenhouse A .Biochemical markers of bone turnover. Postgraduate Medicine.1998; 104 (4-:101-14.)

10-Compston JE, Rosen CJ. Osteoporosis Fast Facts (third edition-) HealthPress Limited, 2002.

11- Bartl R, Frisch B. Osteoporoz 1.baskı- Ankara. Türkiye Klinikleri 2006 Temmuz; 10-24.

12-Key LL, Ries WL, Taylor RG, et al. Oxygen derived free radicals in osteoclast: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. Bone 1990;11:15-19.

13- Tüzün F. Kemik Eklem Dekadında Osteoporoz Ve Kemik Kalitesi İstanbul 2003

14-Licitelos L Osteoporosis Mini Atlas Second Edition:2006:33-5

15- Atik OŞ, Osteoporoz Meteksan, Ankara-. 1998.S:29-32

16- Highlights of the Fourth Annual Conference on Osteoporosis(Amelia Island, Florida, February 22-24,2001-: Osteoporosis: Southern Medical Journal vol 94,No6; 561-568,2001 June.

17- Atik OŞ, Bor N, Kutkam T, Gogus T, Heparin Secreted marrow mast celland osteoporosis. Hac Bull Med Surg 1979;12:19-24

18- Atik OŞ, Surat A, , Gogus T, Prostaglandin E2 –Like activity senile osteoporosis.Prostaglandins Leukot Med.1983,11105-107

19- Rizzoli R. Atlas Of Postmenopousal Osteoporosis Third Edition CMG:2010 :22-23

20- Goldman: Cecil Medicine,23rd ed. Copyrightc 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier Chapter 264 – Osteoporosis.

21- Marcus R. The nature of osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J, ed. Osteoporosis. San Diego: Academic Press,1996:647-659

22- Gokce Kutsal Y. Modern Tıp Seminerleri, Osteoporosis. Ankara,2001

23- L Joseph Melton, B Lawrence Riggs Epidemiology and classification. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. Rheumatology. 2003:2059-2066.

24- Melton LJ, III, Atkinson EJ, Khosla S et al. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. Bone 1999; 24:49-55.

25- Lane NE Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Med. Retrieved June 28,2006, from <http://www.nof.org/osteoporosis/index.htm>

28- Saridoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Kutsal GY (ed) Osteoporoz 2. baskı-. Ankara Gunes Kitabevi. 2005: 5-36.)

29- Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler. Osteoporozda Kemik Kalitesi Kutsal GY,Ed.Ankara, Gunes Kitabevi Ltd. Sti., 2004; 3-70.

30-Harper KD, Weber JJ. Secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations.Endocrinology and Metabolism. Clin Nort Am 1998; 2: 325-347.

31- Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. Osteop int. 1999; 9:17-23.

32-Rodan AG, Rodan SB. The Cells of Bone. Osteoporosis Lippincott-Raven,Philadelphia. 1995;1-40.

33-Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In Recker R. Ed. Bone

Histomorphometry, Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton 1983; 46 pp. 143-223.

34- Tasan E. Normal kemik yapım-yıkım dengesi ve osteoporozun patogenezi. D.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 17-32.

35- Buck Walter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone Biology. J Bone and Joint Surg 1995; 77 A:1256-1289.

36- Overgaard K, Hansen M A, Riis B J, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements SPA and DEXA- for fractures in elderly postmenopausal women. Calcified Tissue Int. 1992;50:30-35

37- Nuti R, Martini G. Measurements of bone mineral density by DXA total body absorptiometry in different skeletal sites in postmenopausal osteoporosis. Bone. 1992; 13:173-178

38- Lunar News. Lunar Corporation , ABD

39- Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? Consensus Development Statement. Osteoporosis Int. 1997; 7; 1-6

40- Cooper C, O'Neill T, Silman A The Epidemiology of Vertebral Fractures.. On behalf of the European vertebral osteoporosis study group-. Bone. 1993; 14: 89-97

41- Resnick D, Niwayama C C. Diagnosis of bone and joint disorders. Vol 4. 1998; 2054-2068

42- O'Neill TW, Roy DK The epidemiology and scale of the problem. Hosp Med 2003; 64:517-520.

43- Kenneth G Faulkner Investigations of bone: densitometry. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. Rheumatology. 2003:2067-2074.

44- Leidig-Bruckner G, Genant HK, Minne HW et al. Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis. Osteoporos Int 1994; 4:154-161.

45- Brown JP, Josse RG 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167:S1-34.

46- Kanis JA, McCloskey EV, Takats D, Pande K. Assessment of Bone Mass, Quality and Architecture. Osteoporosis Int. 1999; 2:24-28.

47- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000; 15:1526-1536.

48- Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11 Suppl 6:S2-17.

49- Patrick Garnero, Pierre D Delmas Investigation of bone: biochemical markers. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. Rheumatology. 2003:2043-2057.

50- Iki M, Morita A, Ikeda Y et al. Biochemical markers of bone turnover may predict progression to osteoporosis in osteopenic women:

the JPOS Cohort Study. J Bone Miner Metab 2007; 25:122-129.

51- Guide to clinical preventive services (Task force report of the U.S. preventive services). 2nd Ed. International Medical Publishing Inc. 1997: 509-514

52- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327:1637-1642.

53- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):551-61. Review

54- Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. Drugs 1997; 53 (5- 727-735.)

55- Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed-, Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 56-80.

56- Merly SL. Metabolic bone diseases In: Kelley WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds-, Textbook of Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 1997, pp 1563-1581.

57- Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109:267-276.

58- Francis JB, Charles H, Lindsay R, et al. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (eds- Rehabilitation Medicine Principles and Practice (4rd eds-. Delisa lippincott. Raven Publishes, Philadelphia

1998, pp 1453-1475.

59- Sinaki M. Osteoporosis. In: Delisa JA (ed-, Rehabilitation Medicine. Lippincott Company, 1993, pp 1018-1036).

60- Rossen CJ, Kessenich CR. Comparative Clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. Drugs 1996;51(4):537-551.

61- Fleisch H. Bisphosphonates in Osteoporosis: An introduction. Osteoporosis Int 1993; 3:3-5.

62- Reginster J, Mine HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. vertebral efficacy with risedronate therapy study group. Osteoporosis Int 2000;11(1):83-91.

63- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. vertebral efficacy with risedronate therapy study group. JAMA 1999;282(14):1344-52.

64- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001;344(5):333-340.

65- Chestnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe. J Bone Miner Res 2004;19(8):1241-1249.

66- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. HORIZON pivotal fracture trial. once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-1822

67- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone 1-34- on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;334:1434-1441.

68- Moen MD, Scott LJ. Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84-. *Drugs* 2006;66:2371-2381.

69- Marcus R, Wang O, SatterwiheJ, et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res.*2003;18:18-23.

70-Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34- in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004, 164:2024-2030.

71-Reginster JY, Seman E, De Verneoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *JCEM* 20056;90:2816-2822.

72-Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Apuino JP, Semler J, Kaufman JM et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older.. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-1120.

73-Meunier PJ, Roux C, Seman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.

74-Osteoporosis. *Expert Opin Biol.Ther.*..2010 Mar;10(3):467-76.

75-Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 May;18(5):585-600

76-Close P, Neupres A, Reginster OY, Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2006 Aug;7(12):1603-1615.

77-Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis, *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Jul;21(4):380-385.

78-Fukunaga M . New development in bisphosphonate treatment. Review of effect on bone metabolism by minodronic acid in primary osteoporosis. *Clin Calcium*. 2009 Jan;19(1):63-73.

79- Kalabay L, Cseh K, Jakab L, Pozsonyi T, Benedek S, Fekete S, et al. Diagnostic value of the determination of serum alpha2- HS-glycoprotein, *Orv Hetil* 1992;133:1553– 1554.

80-Mitchell GB, Clark ME, Caswell JL. Alterations in the bovine bronchoalveolar lavage proteome induced by dexamethasone. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2007; 118 283–293

81- Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350(2-): 437–4).

82- Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci* 2003; 105:273-278

83- Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, et al. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification, and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2009 Oct;33(10):844-854. Epub 2009 Jul 22.

84-Westenfeld R, Jahnen Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 124-128.

85.-Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 61:827-833.

86- Schinke T, Amendt C, Trinkl A et al.. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells: a possible role in mineralization and calcium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*-1996; 271: 20 789–20 796.

87- Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112:357–366.

88- Dellegrottaglie S, Sanz J,. Rajagopalan S .Molecular Determinants of Vascular Calcification: A Bench to Bedside View *Current Molecular Medicine*, 2006 6, 515-524

89- Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2857–2867

90- Adams CS, Mansfield K, Perlot RL, Shapiro IM: Matrix regulation of skeletal cell apoptosis. Role of calcium and phosphate ions. *J Biol Chem* 2001;276: 20316–20322.

91- Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, et al. Fetuin/ α 2-HS glycoprotein is a transforming growth factor- β type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem* 1996;271:12755-12761.

92- Coen G, Ballanti P, Balducci A, MD et al: Renal osteodystrophy: α -Heremans Schmid glycoprotein/Fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am J Kidney Dis* 2006;48:106-113.

93- Denecke B, Gräber S, Schäfer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-b and fetuin-a. *Biochem J.* 2003;376:135-145.

94- Toroian D, Price PA. The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen. *Calcif Tissue Int.* 2008 Feb;82(2):116-126.

95- Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, et al. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem* 1999;274:28514–28520.

96- Colclasure GC, Lloyd WS, Lamkin M, et al. Human serum α 2-HS-glycoprotein modulates in vitro bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:187–192.

97- Suzuki M, Shimokawa H, Takagi Y, Sasaki S. Calcium binding properties of fetuin in fetal bovine serum. *J Exp Zool* 1994;270:501–507.

98- Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G. α 2-HS glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma CSF. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:22–27.

99- Dziegielewska KM, Brown WM, Deal A, Foster KA, Fry EJ, Saunders NR. The expression of fetuin in the development and maturation of

the hemopoietic and immune systems. *Histochem Cell Biol* 1996;106:319–330.

100- Nie Z. Fetuin: its enigmatic property of growth promotion. *Am J Physiol* 1992;263:C551–C562.

101- Brandenburg V, Kruger T, Westenfeld et al. Administration of calcimimetic AMG 641 improves osteomalasia in fetuin A ^{-/-} mice with mild renal insufficiency. *Am Soc neprol (abstract)*2007

102- Ashton BA, Smith R. Plasma alpha 2 HS glycoprotein concentration in Paget 's disease of bone :its possible significance .*Clin Lond* 1980.58:435-438

103- Dickson IR, Bagga M, Paterson CR. Variations in the serum concentration and urine excretion of alpha 2HS glycoprotein, a bone- related protein, in normal individuals and in patients with Osteogenesis Imperfecta .*Calcif Tissue Int.*1983 35:16-20.

104- Szweras M, Liu D, Partridge EA, et al. Alpha 2-HS glycoprotein/ fetuin, a transforming growth factorbeta/ bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *J Biol Chem* 2002;277(22):19991-19997.

105- Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trinkl A et al: Cloning and targeted deletion of the Mouse fetuin gene. *J. Biol. Chem.* 1997; 272:31496–31503.

106- Price PA, Lim JE: The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex, *J. Biol. Chem.* 2003;278:22144–22152

107- Ix JH, Wassel CL, Bauer DC, et al; Health ABC Study. Fetuin-A and BMD in older persons: the Health Aging and Body Composition (Health ABC- study. J Bone Miner Res. 2009 Mar;24(3)514-521.

108- Özkan H, Bilgiç S, Odabaşı E. ve ark. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda serum fetuin-A düzeyleri .XXI. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi – 2009-kasım.3-8 Çeşme İzmir-TürkiyeSözlü Bildiriler(S-219)

109-Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding Osteoporos Int 2007 18:251–259

110- Janckila AJ, Lederer ED, Price BA. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a as an inflammation marker in end-stage renal disease. Clin Nephrol..2009 Apr;71(4):387-396.

111- Fiore CE, Celotta G, Politi GG, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. Atherosclerosis. 2007 Nov;195(1):110-115. Epub 2006 Sep 29.

112- Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness Clinical Endocrinology 2007; 66: 246–250

113- Jenkins NT, McKenzie JA, Hagberg JM. Plasma fetuin-A concentrations in young and older high- and low- active men. Metabolism. 2010 Mar 2. [Epub ahead of print]

114- Wigger, M J. Schaible J, Muscheites J, G. Fetuin-A serum concentrations in healthy children. Ann Clin Biochem, November 1, 2009; 46(6): 511 –513

115- Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis:

baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial
J. Clin Endocrinol Metab_ 2001 Mar;86(3):1212-1221.

116- Adami S, Bertoldo F, Braga V et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. Bone. 2009 Sep;45(3):423-6. Epub 2009 May 22.

117- Şen E, Esmailzadeh S, Akı S. Eskiuyurt N 4. Ulusal Osteoporoz Sempozyumu Mart 2010 Osteoporoz Dünyasından P15 :107

118- Kutsal Gökçe Y, Ozgüçlü E, Karaoğlu E.3. Ulusal osteoporoz kongresi sözlü bildiri 4 2008 Ekim 15-19 Antalya Türkiye.2008 203

119- Barrera G, Bunout D, Gattas V, et al. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. Nutrition 2004; 20: 769-771.

120- Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1185-1190.

121- Ostrowska B. The shape of anterior-posterior spinal curvature in post-menopausal women with osteoporosis. Ortop Traumatol Rehabil 2006; 8: 537-542.

122- Yaraman N, Çelik C, Karaoğlu B. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz ile çok yönlü risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Fiziksel Tıp Dergisi 2002; 5: 23-26.

123- Yanık B, Atalar H, Külcü D. Postmenopozal kadınlarda vücut kütle indeksinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2007;13:56-59

124- Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, et al. Lifelong Risk Factors For Osteoporosis And Fractures In Elderly Women With Low Body Mass Index-A Population-Based Study. Bone 2006; 39: 385-391.

125- Mole PA, McMurdo ME, Paterson CR. Evaluation of peripheral dual energy X-ray absorptiometry: comparison with single photon absorptiometry of the forearm and dual energy X-ray absorptiometry of the spine or femur. Br J Radiol 1998.71:427-432.

126- Kin K, Kushida K, Yamazaki K, Okamoto S, Inoue T. Bone mineral density of the spine in normal japanese subjects using dual-energy x-ray absorptiometry: Effects of obesity and menopausal status. Calcif Tissue Int1991;49:101-106.

127- Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis-A population based study of 1600 premenopausal women. Calcif Tissue Int 1994; 55: 1-7.

128- Nishizawa Y, Koyama H, Shoji T, et al. Obesity as a determinant of regional bone mineral density. J Nutr Sci Vitaminol 1991; 37: 65-70.

129- Öner C, Avcı GK, Tosunoğlu F. Postmenopozal kadınlarda obesite, insülin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler . Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2001; 47: 24-27.

130- Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. Eur J Epidemiol. 2004; 19 (12): 1105-1112

131- İsmail Hakkı Kalkan, Murat Suher, Eyüp Koç. Hiperlipidemi Osteoporoz ilişkisi Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (1): 1-4133-Samelson EJ, Cupples HA,Hannan TM et al. Long term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men .The Framingham Osteoporosis Study Bone 2004;34 :557-561

132- Ix J.H.ş Shilipak M.G, Brandenburg V.M., Ali S., Ketteler M., Whooley M.A.: Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006; 113: 1760–1767

133-Mutluay R .Derici Ü Gonca C. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Fetuin A kalsifikasyon malnutrisyon inflamasyon ve aterosklerozla ilişkilidir [www.turkhipertansiyon.org/kongre2009/.../Ruya_MUTLUAY. pdf](http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2009/.../Ruya_MUTLUAY.pdf)

134-Eraso LH, Ginwala N, Qasim AN, et al. Association of lower plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):408-10. Epub 2009 Nov 12.

135- Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Aug;20(8):1676-85