



**T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN ERKEKLERDE
KEMİK YAPIM VE YIKIM PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nisa ÇETİN KARGIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN ERKEKLERDE
KEMİK YAPIM VE YIKIM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nisa ÇETİN KARGIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13102005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2014

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeme katkıda bulunan, uzmanlık tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve tüm aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez sürecinde daima arkamda olduğunu hissettiğim hocam ve tez danışmanım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na canı gönülden teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım tüm branşlardaki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistanlığımı daha güzel geçirmemi sağlayan rotasyon yerindeki ve aile hekimliği anabilim dalındaki asistan arkadaşlarıma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne 13102005 nolu projemize vermiş olduğu destekten dolayı teşekkür ederim.

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme, varlığıyla bana güç veren, tez yazım sürecinde bana destek olan, sevgili eşim Dr. Süleyman KARGIN'a ve bana anne olma sevincini yaşatan biricik oğlum Bera'ya canı gönülden teşekkür ederim.

ii. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ii. İÇİNDEKİLER.....	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
v. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMİK	
2.1.1. Kemğin Yapısı ve Özellikleri	3
2.1.2. Kemği Oluşturan Hücreler.....	5
2.1.3. Kemğin Yapılanması (Modeling).....	6
2.1.4. Kemğin Yeniden Yapılanması (Remodeling).....	6
2.1.5. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler	7
2.2. OSTEOPOROZ	
2.2.1. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması.....	9
2.2.2. Etyolojiye Göre Sınıflandırma	11
2.2.3. Osteoporoz Patogenezi.....	15
2.2.4. Osteoporoz Epidemiyolojisi.....	16
2.2.5. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	17
2.2.6. Osteoporozda Klinik.....	18
2.2.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri.....	18

2.2.7.1. Biyokimyasal Belirteçler.....	19
2.2.7.2. Kemik Yapım ve Yıkım Parametreleri	21
2.2.8. Osteoporozda Tedavi ve Takibi	23
2.2.9. Osteoporozdan Korunma	26
2.3. SİGARA	
2.3.1. Sigara Tarihçesi ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	27
2.3.2. Sigaranın Kemik Sağlığına Etkisi ile İlgili Yapılmış Çalışmalar.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi	31
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni	31
3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri	31
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması	32
3.5. Anket Bilgileri	32
3.6. Sigara İçme Özellikleri	33
3.7. Kan Örneklerinin Analizi	34
3.7.1. Ca, P ve ALP Ölçümü	34
3.7.2. Total Vitamin D Ölçümü	34
3.7.3. TSH, TT, PTH Ölçümü	35
3.7.4. CTX, RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin Ölçümü	35
3.7.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	54

8. ÖZET	60
9. ABSTRACT	62
10. EKLER	64
EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu	64
EK-2: Anket Formu	67
EK-3: Etik Kurul Onayı	71

iii. TABLOLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: Farklı Açılardan Yapılan Osteoporoz Sınıflamaları	11
Tablo 2.2: Sekonder OP nedenleri	13
Tablo 2.3: Kemik Yapım ve Yıkım Parametreleri	21
Tablo 4.1: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerde Eş Tutulan Özellikler	37
Tablo 4.2: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri.....	38
Tablo 4.3: Sigara İçen Bireylerin Sigara İçme Özellikleri	39
Tablo 4.4: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerde CO Seviyesinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.5: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Kemik Yıkım ve Yapım Karşılaştırılması	41
Tablo 4.6: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.7: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	44

iv. ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Normal, Osteopenik, Osteoporotik Kemikte Trabeküler Kemik Yapısının Görünümü	10
Şekil 2: Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Bazı Faktörler	15

v. SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
Ca	: Kalsiyum
DKK	: Doruk Kemik Kitlesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual X-Ray Absorpsiyometri
CTX	: C Telopektid
FBP	: Fagerstrom Bağımlılık Puanı
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KYTA	: Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
OPG	: Osteoprotegerin
OP	: Osteoporoz
OC	: Osteokalsin
PGE	: Prostaglandin E
PTH	: Paratiroid Hormon
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand)
SS	: Standart Sapma
TGF- β	: Transforming Growth Faktör Beta
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TRAP	: Tartrat Rezistan Asit Fosfataz
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TT	: Total Testesteron
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN ERKEKLERDE KEMİK YAPIM VE YIKIM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporozun tanısı, tedavisi ve izlenmesi için kemik metabolizmasının çok yönlü değerlendirilmesi gerekmektedir.

Osteoporoz tanısı görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal belirteçler ve kemik biyopsisi ile konulabilir. Radyografik yöntemlerin yanı sıra hastalığın erken tanısı, klinik seyrinin ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesi için günümüzde kemik döngüsünün spesifik biyokimyasal belirleyicileri giderek önem kazanmaktadır. Bu belirteçlerin tüm iskelet sisteminde meydana gelen kemik kayıplarını, tek bir bölgede kemik mineral yoğunluğundaki değişikliği gösteren tekniklere üstünlük sağlayabileceği bildirilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) her bir standart azalma kırık riskini 2 kat artırmaktadır. Benzer şekilde biyokimyasal rezorpsiyon belirteçleri de KMY'den bağımsız kırık riski tayininde kullanılmaktadır. Osteoblastik aktiviteyi gösteren osteokalsin, osteoprotegerin osteoklastik aktiviteyi gösteren, β -CTX ve RANK-L kemik yapım ve yıkımını gösteren belirteçlerdendir.

Günümüzde dünyada sigara kullanımının önemli boyutlara ulaştığı belirtilmektedir. 2012 yılında Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) verilerine göre halen tütün kullanım oranları erkeklerde 2008 yılında %41,4, kadınlarda %13,1'dir. Sigaranın neden olduğu sağlık sorunlarının en önemlilerinden biri de osteoporozdur. Sigara içimi çok uzun yıllardır kemik kaybı ve kırıkların her ikisi için de yaşam tarzında risk faktörü olarak tanınmaktadır. Son yıllarda sigara içimi ve düşük kemik mineral yoğunluğu ve osteoporotik kırıklar arasındaki ilişki üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu durum yaş, cinsiyet, ağırlık ve menapozal durum gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sigara içimi osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür.

Erkekler ile premenapozal ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile düşük KMY ve osteoporoza bağlı kırıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara içimi, kalsiyum alımı ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak femur boynunda ve kalçada düşük mineral yoğunluğu ile ilişkilidir.

Aile hekimleri olarak birinci basamak sağlık hizmetleri sunarken koruyucu hekimlik görevlerimizi de yerine getirmelidir. Sigaranın birçok hastalığa sebep olabileceğini hastalarımıza anlatmalı ve koruyucu hekimlik bünyesinde sigara kullanan hastalarımıza sigarayı bırakmaya teşvik etmeli ve eğer isterlerse sigara bırakma destek tedavilerini uygulamalıdır. Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar sonucunda hekimler; osteoporozun bir nedenininde sigara içmek olduğunu unutmamalıdır.

Bu çalışmada sigara içmenin özellikle orta yaş grubu erkeklerde kemik yapım ve yıkım parametrelerine etkisini biyokimyasal parametrelerle ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK

2.1.1. Kemiğin Yapısı ve Özellikleri

Kemik; vücuda sertlik ve şekil vermek, vücut yapılarını korumak, desteklemek ve harekete yardım etmek gibi mekanik fonksiyonlara sahiptir (Clark 2008, Lorenzo ve ark 2008). Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur. Organik komponentin %95'i tip 1 kollajenden, %5'i ise kollajen dışı proteinlerden oluşur. Kemikte kollajen dışında az miktarda diğer proteinler de bulunur. Bunlardan bazıları osteonektin, osteopontin, osteokalsin (OC) ve sialoproteinlerdir (Clark 2008).

Kollajen dışı proteinlerin %20-40'nı osteokalsin oluşturur. Osteoblastlar tarafından üretilir ve kemiğin kalsifikasyonunda rolleri olduğu düşünülmektedir (Clark 2008).

Osteonektin kollajen dışı proteinlerin %20'sini oluşturur. Kemik matriks ayrıca yeniden yapılanma ve kemik yaralanmalarının onarımına katkıda bulunan growth faktörler, proteolitik enzimler ve bu enzimlerin inhibitörlerini bol miktarda içerir. Kemik mineralinin ana formunu hidroksiapatit kristalleri geri kalan kısmını ise amorf kalsiyum fosfat bileşenleri oluşturur (Shoback ve ark 2007). Kemik apatiti, saf olmayıp kısmen karbonat, magnezyum, florid, sodyum ve potasyum içerir (Robey ve ark 1985).

Kemikler iki tiptir: Trabeküler (süngerimsi) ve kortikal (kompakt). Trabeküler kemik başlıca vertabralarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur. Kortikal kemik ise başlıca uzun kemiklerin orta kısımlarında bulunur. İskeletteki kemiğin çoğunu kortikal kemik oluşturmaya rağmen, metabolik aktivitesinin daha yüksek olması nedeniyle kemik turnover değişiklikleri genellikle trabeküler komponentte gözlenir (Robey ve ark 1985). Kemiğin mekanik özelliklerini; döngü hızı, kollajen matriksin yapısı, boyutu, geometrisi ve yoğunluğu belirler. Bu parametrelerde oluşacak bir sorun osteoporoz, kemiğin Paget's hastalığı,

osteopetrozis ve osteogenezis imperfekta gibi metabolik kemik hastalıklarının oluşmasına sebep olur (Datta ve ark 2008).

Kemik yapısındaki diğer önemli bir element ise kollajen ağıdır. Kollajen lifleri kortikal kemikte lamella boyunca yoğun ve düzenli şekilde bulunurken trabeküler kemikte birbirlerine paralel şekilde bulunurlar (Shoback ve ark 2007).

Olgunlaşmış kemikte histolojik olarak başlıca 2 tip yapı vardır. Bunlar yoğun ve düzenli bir yapıya sahip kortikal kemik ve düzensiz bir şekle sahip, daha hafif, az yoğunlukta ve süngerimsi bir yapıya sahip trabeküler kemiktir (Datta ve ark 2008, Clark 2008).

Kortikal kemik genellikle apendiküler kemiklerin gövdesinde ve aksiyel kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kortikal kemik, Haversian sistem olarak adlandırılan kanalların çevresinde yoğun ve düzenli bir dizilim gösterir. Damarlar, lenfatikler, sinirler ve bağ dokusu bu kanallarda bulunur. Lamellerin içindeki ince boşluklarda ise osteositlerin bulunduğu lakünalar yer alır (Datta ve ark. 2008, Clark 2008). Trabeküler kemik daha az miktardadır. Aksiyel kemiklerin iç yüzeyinde ve apendiküler kemiklerin uç kısmında bulunur. Trabeküla olarak adlandırılan plaka ve çubukların birbirleri ile kesiştikleri ve içinde bulunan kemik iliği ile bal peteği görünümünde olan yapıyı içerir. Trabeküller stres hattı boyunca dizilerek kemiğe güç verirler (Datta ve ark. 2008, Clark 2008).

Genel olarak her kemik, kemik iliği ve trabeküler kemiği dıştan saran kortikal kemikten oluşur. Kortikal kemik dıştan periosteal yüzeye, içten ise endosteal yüzeye sahiptir. Periost aktivitesi büyüme ve kırık iyileşmesi için önemlidir (periosteal apposition). Periosteal yüzeyde kemik yapımı yıkımından fazla olduğu için yaş ile kemik çapı artar. Endosteal yüzey ise özellikle kemik iliği kaynaklı sitokinlerin etkisi ile periosta göre daha fazla döngüye sahiptir. Bu nedenle endosteal yüzeyde kemik yıkımı kemik yapımından fazla olur ve yaş ile kemik iliği alanı genişler (Datta ve ark 2008, Clark 2008).

2.1.2. Kemiği Oluşturan Hücreler

Kemiğin çok hücreli esas birimi osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır. Bu birimin çalışması mekanik kuvvetler, kemik hücre döngüsü, hormonlar, paratiroid hormon (PTH), büyüme hormonu, sitokinler ve lokal etkili faktörler tarafından düzenlenir (Datta ve ark. 2008, Hadhidakis ve ark 2006).

Osteositler; osteoid içine tamamen sıkışmış osteoblastlardır. Kemik içine gömüldükçe metabolik aktivitelerinde azalma olmasına rağmen matriks protein sentezi devam eder. Osteositler, kalsifikasyon gelişmeden önce matriks oluşumu sırasında çok sayıda mikrofilamentlerden zengin uzun hücresel yapılar oluşturur. Bu dendritik yapılar sayesinde bütün kemik matriksi içinde bir iletişim ağı kurulur (Hadjitakis ve ark 2006). Osteositlerin fizyolojik fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Yüzeyden uzaklaşmış olan kemik bölgelerinde minerallerin yer değiştirmesini düzenleyen hücresel bir sinsityum olarak görev yaptığı ve mekanik yükü algılayarak kemik yapılanması ve yeniden yapılanmasını tetikleyen kritik sinyalleri sağladığı düşünülmektedir (Shoback ve ark 2007, Hadjitakis ve ark 2006).

Osteoblastlar; başlıca kemik yapan hücrelerdir. Kemik iliğindeki mezenkimal prekürsör hücrelerin farklılaşmasından oluşurlar. Mineralizasyon için gerekli enzim olan alkalen fosfataz aktif haldeki osteoblastlardan bol miktarda salgılanır (Ng ve ark 1997). Osteoblastlarda üretilen başlıca protein kemiğin esas kollajeni olan tip 1 kollajendir. Kemik remodelingin aktivasyonunda osteoblastların anahtar bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. PTH ve 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblast aktivasyonunda değişikliklere neden olurken osteoklastlara etki etmezler. Osteoklastların kemik rezorpsiyonunun hormonal teşviki için osteoblastlara gereksinim vardır.

Osteoklastlar; kendilerine özgü niteliğe sahip olan ve kemiğin yıkımından sorumlu olan osteoklastların yüzeyleri işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi kemik yüzeyine sıkı bir şekilde

tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi ise kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir (Bekker ve ark 1990).

Osteoklast oluşumu için hayati öneme sahip 2 tane sitokin vardır. Bunlar nükleer faktör kapa betanın reseptör aktivatörü (RANK)'nın ligandı (RANK-L) ve makrofaj koloni uyarıcı faktördür (M-CSF). Osteoklast öncülerinin çoğalması için M-CSF kritik öneme sahipken, RANK-L osteoklastlarda RANK-L'ı doğrudan etkileyerek osteoklastın farklılaşma sürecini kontrol eder. Hem RANK-L hem de M-CSF kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar tarafından eksprese edilirler. Bu nedenle osteoklast, gelişimi için kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar ile yakın ilişkidir (Leidig-Bruckner ve ark 2001, American Diabetes Association 2008).

2.1.3. Kemiğin Yapılanması (Modeling)

Fizyolojik veya mekanik kuvvetlere cevap olarak kemiğin şeklinin tamamen değişmesine **modeling** denir. İskeletin maruz kaldığı kuvvetlere karşı yavaş yavaş uyum sağlaması modelinge neden olur. Modeling süresince kemik yapımı ve yıkımı uyum içinde değildir. Erişkinlerde kemik modelingi remodelingden daha azdır. Hipoparatiroidi, renal osteodistrofi ve anabolik madde kullanımında modeling remodelingden fazla olur (Clark 2008).

2.1.4. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemik metabolik olarak hiçbir zaman istirahatte bulunmaz ve sürekli yenilenme aşamaları **remodeling** olarak isimlendirilir. Remodeling insan doğmadan önce başlar ve ölünceye kadar devam eder. Kemik remodeling birimleri çok yakın temas gösteren osteoklast ve osteoblastlardır (De Fronzo ve ark 1997, Yenigün 2001).

Remodeling ardışık 4 safhadan oluşur. Bunlar aktivasyon, yıkım, geri dönme ve yapımdır (Raisz 2005). Remodeling genellikle rastgele yerlerde olmaktadır (Clarke 2008).

Aktivasyon süreci kısmen mekanik stresi hisseden ve biyokimyasal uyarılara cevap veren osteositler tarafından düzenlenir. Aktivasyon endosteal yüzeyde bulunan lining hücrelerin küçülmesi ve endosteal kollajen zarın matriks metaloproteinazlar tarafından sindirimi ile sonuçlanır. Daha sonra osteoklastlar o bölgeye hareket eder ve aktive olmuş osteoklastların birleşimi ile çok çekirdekli dev osteoklastlar oluşur. Bu aktif osteoklastlar alttaki kemikte yıkımı (rezorpsiyon) düzenler. Zamanla bu osteoidin mineralizasyonu ile yeni kemik oluşur (Datta 2008, Raisz 2005, Matsuo ve ark. 2008). Mineralizasyon süreci D vitamini eksikliği, düşük kalsiyum-fosfat çarpanı ve hipofosfatazyada bozulmuştur (Raisz 2005, Lorenzo ve ark. 2008)

Remodeling kadınlarda perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde artar ve yaş ile azalır. Ancak hiçbir zaman premenopozal dönemdeki kadar azalmaz. Yaşlı erkeklerde de remodelingde hafif artış olur (Yenigün 2001). İnsanlarda her yıl trabeküler kemiğin %25'inin, kortikal kemiğin ise %3'ünün rezorbe ve replase olduğu hesaplanmıştır. Bir remodeling alanı rezorpsiyon için bir takım humoral veya lokal uyarılardan birini takiben osteoklastlar ve öncülerinin görülmesi ile başlatılır.

2.1.5. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler

Kalsiyum

Kalsiyumun metabolik olarak aktif kısmı iyonize kalsiyumdur. İyonize kalsiyum kas kontraksiyonu, kan koagülasyonu, sinir iletimi, hormon sekresyonu (PTH, 1,25-dihidroksi vitamin D), iyon transportu, kemik mineralizasyonu ve plazma membran integritesi için kullanılan çok önemli bir kalsiyum fraksiyonudur (Uysal 2003, Williams 1989). Serum kalsiyum düzeyi; kemik rezorpsiyonu ve

formasyonuna, gastrointestinal absorpsiyona ve renal ekskresyona bağılıdır. Bu işlemler büyük oranda PTH, 1,25(OH)D₂ vitamin ve kalsitonin tarafından düzenlenir.

Fosfor

Fosfor kemiğin ve diğer dokuların ana komponentlerinden biri olup enerji depolanması, membran transportu, membran yapısı ve sinyal iletimi gibi hemen her metabolik süreçte rol üstlenmektedir (Uysal 2003).

Parathormon

Parathormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur. Ekstrasellüler kalsiyum düzeylerinin çok hassas bir şekilde kontrolünün sağlanabilmesi, PTH'nın başlıca iskelet sistemi ve böbrekler üzerine olan etkileri ile mümkün olabilmektedir (Williams 1989). Serum kalsiyum düzeyinin düşmesi hücre yüzeyindeki kalsiyum algılayıcısı aracılığı ile PTH'un salgılanmasına yol açar. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik resorpsiyonunu uyarır ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinden kalsiyum ve fosforun mobilizasyonuna yol açar. Böbreklerde PTH fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederken, kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik resorpsiyonunu uyarır ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinden kalsiyum ve fosforun mobilizasyonuna yol açar. Böbreklerde PTH fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederken, kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik resorpsiyonunu uyarır ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinden kalsiyum ve fosforun mobilizasyonuna yol açar. Böbreklerde PTH fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederken, kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır (Uysal 2003, Williams 1989).

D Vitamini

D vitamini etki mekanizması bakımından bir vitaminden çok steroid hormonuna benzer. Vitaminlerden farklı olarak aktif şeklinin oluşması için kimyasal

değişimlerden geçer ve hedef organlarda spesifik reseptörlere bağlanarak etki ederler (Clark 2008).

D vitamini $1,25(\text{OH})_2$ kalsiyum bağlama proteini kalbindinin üretimini sağlayan genin transkripsiyonunu düzenler. Bu da bağırsakta kalsiyum, magnezyum, fosfat emilimini ve osteoidlerin mineralizasyon potansiyelini artırır. D vitamini kalsiyumun böbrekte tübülsten geri emilimini artırabilir. Aktif D vitamin metabolitlerinin paratiroid bezler üzerinde inhibitör etkileri vardır, bu PTH geninin transkripsiyonunu azaltır ve PTH'nın renal $1,25(\text{OH})_2$ yapımını uyarmasını engeller (Mallette 1993).

Kalsitonin

Kalsitonin parafoliküler C hücreler tarafından sentez edilip salınan bir peptittir. Kalsitonin çeşitli dokularda, özellikle tiroid, akciğer, sürrenal, hipofiz, hipotalamus, timus, paratiroid gland ve gastrointestinal sistemde bulunur (Williams 1989). Kalsitonin salınımı kalsiyum ve bazı intestinal peptidler (gastrin ve glukagon) tarafından uyarılır. Kalsitonin böbreğe de etki ederek hafif natriürez yapabilir (DeLuca 1984).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması

Osteoporoz (OP) en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. İlk olarak 1820 yılında Jean Georges Lobstein isimli bir Fransız patolog tarafından “porous bone” (gözenekli kemik) olarak, daha sonra 1947’de Albright tarafından “too little bone in bone” (kemik içinde çok az kemik) gibi değişik OP tanımlamaları yapılmıştır. OP, kelime anlamı delikli kemik olup, basitçe birim hacim başına düşen kemik kütlesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır (Melikoğlu 2012).

Dünya Sağlık Örgütü OP'ü “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır” şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanımlama 1990 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Osteoporoz Konferansı'nda belirlenen uluslararası bir konsensus niteliğindedir (Conference report 1991).

DSÖ'nün 1994 yılında yaptığı konsensusta ile OP tanımlaması gözden geçirilmiş, böylece OP tanımlamasının DXA (dual x-ray absorpsiyometri) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılması benimsenmiştir (WHO study group 1994). Aslında bu tanımlamada amaç hem kavram karmaşasını önlemek hem de belli sayısal değerler üzerinden OP'nin prevalansını netleştirmektir (Melikoğlu 2011).

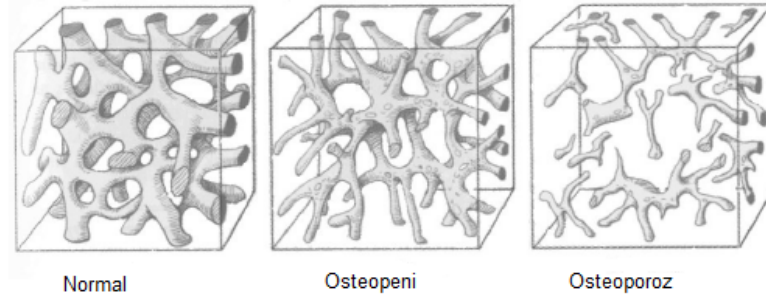
Buna göre;

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ve kemik mineral içeriğinin 1 standart sapmanın (SS) altında olması

Osteopeni: KMY'nin genç erişkine göre -1 ile -2,5 SS arasında olması

Osteoporoz: KMY'nin genç erişkine göre -2,5 SS'den fazla olması

Yerleşmiş OP: KMY'nin genç erişkine göre -2,5 SS'den fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması



Şekil 1: Normal, Osteopenik, Osteoporotik Kemikte Trabeküler Kemik Yapısının Görünümü (Melikoğlu 2012)

Osteoporoz, farklı açılardan sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamalar içerisinde etyolojiye göre sınıflama klinik hayatta en sık kullanılan sınıflama tipidir (Melikoğlu 2012) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Farklı Açılardan Yapılan Osteoporoz Sınıflamaları (Melikoğlu 2011)

Sınıflama Tipi	Sınıflama Kriterleri
Cinsiyet ve yaşa göre	Tip I (postmenapozal), Tip II (senil)
Lokalizasyona göre	Sistemik, Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Kortikal kemik, Trabeküler kemik
Etyolojisine göre	Primer, Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı kemik döngülü, Yavaş kemik döngülü
Hastalığın şiddetine göre	Klinik evreleme

2.2.2. Etyolojiye Göre Sınıflandırma

Primer osteoporoz

Primer osteoporoz; postmenopozal OP (Tip I OP), senil OP (Tip II OP), ve idiyoPATİK (Jüvenil, Erişkin) OP olmak üçe kendi arasında üçe ayrılır.

1.Postmenapozal Osteoporoz (Tip I OP): Postmenapozal kadınlarda görülen OP alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Burada gelişen OP başlıca gonadal fonksiyonların kaybı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar kemik kaybının perimenapozal dönemde hızlı bir şekilde başlayarak, postmenapozal dönemde 5-8 yıl içinde giderek azaldığı ve senil kemik kaybı hızında devam ettiğini göstermektedir (Kassem 1996). Araştırmalar östrojen eksikliğine bağlı olarak çok sayıda sitokin farklı mekanizmalar ile OP gelişiminde rolü olduğunu ileri sürmektedir. Östrojenin kemik yıkımında rol alan sitokinleri inhibe ederek kemik yapımında rol alanların sentezini uyardığı, eksikliği durumunda ise OP sürecinin hızlandığı düşünülmektedir.

2.Senil Osteoporoz (Tip II OP): 70 yaş üstü kadın ve erkekleri etkileyen bu formun patogeneğinde osteoblast fonksiyonlarında bozulma ve renal endokrin yetmezlik şeklindeki yaşa bağlı değişiklikler rol almaktadır. D vitamini sentezinin bozulması ile kalsiyum absorpsiyonunda azalma olmakta ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. Kadınlarda östrojenin, erkeklerde ise hem östrojen

hem de testosteronun azalmasına bağlı olarak ilerleyen yaşlarda kalsiyum dengesi bozulmakta, kalsiyum gereksinimi artırmaktadır. Aynı zamanda yaşla birlikte kalsitonin düzeyi de azalmaktadır. Senil OP kalça ve vertebra kırıkları başta olmak üzere tüm iskelet sisteminde kırık nedeni olabilir. Vertebra kırıkları nedeniyle yavaş gelişen vertebral deformiteler ve dorsal kifoz artışı söz konusudur. Tip I ve II OP'ler arasında çakışmalar olmakla birlikte farklı patogenezi ve klinikleri nedeniyle ayrı ayrı ele ele alınmaktadırlar.

3.İdiopatik Osteoporoz (Juvenil, Erişkin): Juvenil idiyopatik OP oldukça nadir görölmektedir. Genellikle puberte öncesi büyümesi daha hızlı olan çocuklarda rastlanmakla birlikte, daha küçük yaş gruplarında da görölebilmektedir. Bilinen bir nedeni bulunmamakta ancak kalsiyum dengesi ile ilişkili görönmektedir. Erişkin idiyopatik OP oldukça az görölen bir tablodur. Premenapozal kadınlar ve genç erkeklerde görölmektedir. Klinik bulgu kifoz olmaksızın yükseklik kaybı şeklinde olabilir (Melikoğlu 2012).

Sekonder Osteoporoz

Sekonder OP için pek çok olası neden olmakla birlikte, en sık görölen nedenler arasında bazı genetik hastalıklar, endokrin problemler, emilim bozuklukları, hematolojik sorunlar ve romatizmal hastalıklar sayılabilir. OP'de pek çok faktörün etkili olması nedeniyle primer sekonder ayırımını yapmak bazen zor olabilmektedir. Birçok hastada ilaç kullanımı, ek hastalıklar gibi sekonder OP nedenleri ile primer osteoporoz bir arada bulunmakta, sınıflamada zorluklar yaşanabilmektedir. Sekonder OP nedenleri tablo 2.2 de gösterilmiştir (Melikoğlu 2012).

Tablo 2.2: Sekonder OP nedenleri (Melikoğlu 2012)

Genetik bozukluklar

Kistik fibrozis
Ehler-Danlos sendromu
Glikojen depo hastalıkları
Gaucher hastalığı
Hematokromatoz
Homosistinüri
Hipofosfatazya
İdiopatik hiperkalsiüri
Marfan sendromu
Menkes sendromu
Osteogenezis imperfekta
Porfiri
Riley-Day sendromu

Hipogonadal durumlar

Androjen duyarsızlığı
Anoreksiya nervoza
Atletik amerone
Hiperprolaktinemi
Panhipopitüitarizm
Prematür over yetmezliği
Turner sendromu
Kleinfelter sendromu

Endokrin hastalıklar

Akromegali
Adrenal yetmezlik
Cushing sendromu
Diabetes mellitus tip I
Hiperparatiroidizm
Tirotoksikoz

Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrektomi
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Malabsorbsiyon

Çölyak hastalığı

Primer biliyer siroz

Hematolojik hastalıklar

Hemofili

Lösemi ve lenfomalar

Multipl myelom

Orak hücreli anemi

Sistemik mastositoz

Talasemi

Romatizmal hastalıklar

Romatoid artrit

Ankilozan spondilit

SLE

Diğer nedenler

Alkolizm

Amiloidoz

Kronik metabolik asidoz

Konjestif kalp yetmezliği

Depresyon

Amfizem

Terminal böbrek hastalığı

Epilepsi

İmmobilizasyon

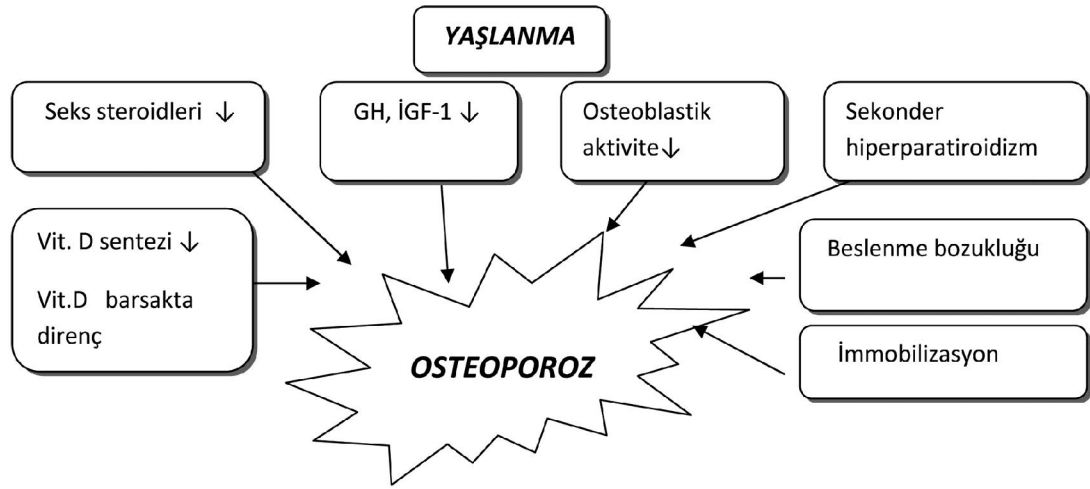
Sarkoidoz

Bazı ilaçlar (Antikoagülanlar, antikonvülsanlar, siklosporin-A, kemoterapotikler, glukokortikoidler, gonadotropin agonistleri, lityum, metotreksat, tiroksin gibi)

2.2.3. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporozun patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır (Şekil 3). Patogenezin iyi bilinmesi tedavinin etkili olmasını sağlar. Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir.

1. Doruk kemik kitlesi (DKK)
2. Kemik yapım - yıkım hızı
3. Kemiğin organik matriksindeki değişiklikler.



Şekil 2: Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Bazı Faktörler (Melikoğlu 2012)

Hayat boyu kemikte sürekli bir yapım ve yıkım vardır. Osteoporoz yeni kemik yapımında azalma veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucu ortaya çıkar. Yaşam boyu kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %40-50'dir. Kemik kaybı kadınlarda daha erken başlar ve daha hızlı seyredir. Menopozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu kaybı biraz yavaşlamakla birlikte tüm yaşam süresince devam eder (Şen ve Tuncer 2012).

Doruk kemik kütlesi, genellikle normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce, sahip olunan en yüksek kemik kütlesi olarak tanımlanır. DKK büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik dönemi

boyunca konsolidasyonunu tamamlar ve yaşam boyu osteoporoz ve kırık riskinin önemli belirleyicisidir (Şen ve Tuncer 2012). Aksiyel ve apendikuler iskelette ya da trabeküler ve kortikal kemikte farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş ve en geç 35 yaşa kadar DKK'ne ulaşılmaktadır. Üçüncü dekadın sonrasında kemik kütlesinde azalma başlamaktadır. DKK etkileyen faktörler arasında genetik, beslenme, vitamin D, kalsiyum, protein, hormonal faktörler, mekanik faktörler (fiziksel aktivite, vücut ağırlığı) sayılabilir (Bonjour ve ark 2009)

Ebeveyn-çocuklar ve monozigotik, dizigotik ikizler karşılaştırıldığı çalışmalarda doruk kemik kütlesinde güçlü genetik etkinin olduğu gösterilmiştir. Doruk kemik kütlesinin varyasyonlarının %60-80 genetik kökenli olduğu ve yaşam tarzı, mekanik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Wong ve ark 2007).

2.2.4. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Türkiye' de toplumun %60'ı 35 yaşın altındadır (TÜİK 2012). Ancak Türkiye de giderek yaşlanan ve gelişmekte olan bir ülkedir, osteoporoz ise büyük bir sağlık problemidir. Türkiye halen Avrupa'daki düşük kalça kırık oranı olan ülkelerden biri olmakla birlikte, FRAKTÜRK çalışmasına göre kalça kırıklarının insidansı 20 yıl önce belgelenen oranlardan çok daha yüksek gibi görünmektedir. Osteoporoz Derneği'nin Türkiye İstatistik Kurumu işbirliği yaparak katmanlı araştırma örnekleme yöntemi ile 12 farklı bölgede 50 yaş ve üzerindeki 26,424 kişide ve 2 hastane araştırmasında yapılan FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre (çalışma, DSÖ tarafından geliştirilen, majör osteoporotik kırıkların 10 yıllık olasılığını ölçen bilgisayar tabanlı bir algoritma olan FRAX ve genişletilmiş 1dk.lık osteoporoz riski sorgulaması kullanılarak yapılmıştır), Türkiye' de 50 yaş ve üzeri kişilerin yarısında osteopeni, 1/4'ünde osteoporoz saptanmıştır (Arasıl 2012, Tuzun ve ark 2012).

2.2.5. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler belirlenebilir ve değiştirilebilen majör ve minör risk faktörleri modifiye edilerek kırık oluşumu önlenabilir (Uğur 2012).

Majör Risk Faktörleri

Yaş > 65 yaş
Vertebral kompresyon kırığı
40 yaş sonrası frajilite kırığı
Ailede kırık hikayesi olması
3 aydan uzun süre steroid kullanımı
Malabsorbsiyon sendromu
Düşmeye yatkınlık
Hipogonadizm
Erken menopoz (<45 yaş)
Primer hiperparatiroidizm
X-ray’de osteopeni görünümü

Minör Risk Faktörleri

Romatoid artrit
Geçmişte hipertiroidi hikayesi
Uzun süre antikonvülsan tedavi
Diyetle yetersiz kalsiyum alımı
Sigara içmek
Fazla alkol kullanmak
Fazla kafein (kahve) tüketimi
57 kg<kilo (Düşük kilo; BMI< 19 kg/m²)
Kilo kaybı (25 yaşta ağırlığın %10’undan düşük kilo)
Kronik heparin tedavisi

2.2.6. Osteoporozda Klinik

Kırık riski osteoporozun derecesine, travma riskine ve en sık olarakda düşmeye (sıklık, şiddet) bağlıdır. En sık klinik risk faktörleri ileri yaş, önceki kırık öyküsü, düşük vücut ağırlığı, halen sigara içimi, aşırı alkol tüketimi ve ailede kırık öyküsüdür. Daha az yaygın risk faktörleri ise glukokortikoidler ve antikonvülsanlar gibi ilaç kullanımı ile primer hipogonadizm, anoreksiya nervoza, malabsorbsiyon, primer hiperparatiroidizm, gastrektomi, Cushing sendromu, organ transplantasyonu, romatoid artrit, epilepsi, Parkinson hastalığı, demans, kronik akciğer ve/veya karaciğer hastalığı gibi kemik kayıp hızını artıran hastalıklardır (Şenel ve ark 2012).

OP, fraktur oluşana kadar tipik olarak sessiz bir hastalıktır. Çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet veya 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.

2.2.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporoz tanısı ve tedavinin takibi için değişik parametreler kullanılmaktadır. OP tanısı 3 metod ile konulabilir. (Erdem RH 2012, Nancy ve Lane 2005)

1. Görüntüleme Yöntemleri
2. Biyokimyasal Belirteçler
3. Kemik Biyopsisi

KMY ölçümü, kırık riskinin araştırılması ve farklı tedavilere iskelet yanıtının belirlenmesi açısından en değerli ve en kolay uygulanabilen kantitasyon metodudur. Kemik mineral içeriği gram, KMY ise gr/cm^2 (alan) veya gr/cm^3 (hacim) cinsinden ölçülür (Gökçe-Kutsal Y 2005).

DXA; bugün için en gelişmiş, en güvenilir ve en sık kullanılan metodudur. 1980 lerde geliştirilmiş ve 1988 den itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İskelet bölgesi, değişik yoğunlukta iki X ışını demetine maruz bırakılır ve KMY alınan radyasyon miktarından, bilgisayar programları aracılığı ile hesaplanır. İki ayrı ölçüm yapılarak, yumuşak doku (değişen miktarlarda kas ve yağ dokusu) etkisi hesaplanır ve ölçülen değerden çıkarılır. DXA ile santral (kalça ve omurga), periferik (önkol) ve hatta tüm vücut taraması yapılabilmektedir.

Diğer KMY ölçümü yöntemleri; Single Enerji X Isını Absorpiometrisi, Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi, Radyografik Absorbsiometre, Kantitatif Ultrasondur (Erdem RH 2012, Nancy ve Lane 2005).

Kemik Biyopsisi; İliak kemik biyopsisi tanı yöntemi olarak sadece atipik ve komplike vakalarda kullanılır. Primer olarak osteomalazi ve diğer metabolik kemik hastalıklarının ve kemik iliğini etkileyen patolojilerin dışlanmasını sağlar. Kemik biyopsisi yüksek ve düşük kemik turnoverını tanımlamak için kullanılabilmesine rağmen tipik OP vakaları için klinik pratikte kullanılan bir yöntem değildir.

2.2.7.1. Biyokimyasal Belirteçler

Kemik döngüsünü (yıkım-yapım) doğru olarak tanımlayacak spesifik belirteçlerin bulunmasıyla, metabolik kemik hastalıklarının farklı formları daha kolay ayırt edilebilmektedir. Bu belirteçlerin birçoğuyla kemiğin yeniden düzenlenmesini (remodeling) takip etmek eskisinden çok daha kolay ve radyolojik tetkiklere göre çok daha önce olabilmektedir. Günümüzde metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında kesin bir yöntem olarak kabul edilen kemik mineral yoğunluğu ve dokunun durumunu en iyi yansıtan doku biyopsileri büyük ölçüde rağbet görmektedir.

Biyokimyasal belirteçlerin üstünlükleri ise, kemik dokusundaki çok küçük değişiklikleri en gelişmiş radyolojik tekniklerden ve diğer testlerden çok daha önce ortaya çıkarabilmesidir (Özgürtaş ve Kutluay 2001, Demir 2012).

Bir dokuya ait özelliklerin tanımlanmasında kullanılacak belirteçlerin kabul edilebilir olması için, ilk olarak o dokuya spesifik olmalıdır. Belirteçlerin metabolizması ile ilgili tüm detaylar bilinmeli ve dolaşımda hiçbir organdan etkilenmemelidir. Belirteç ait sentez ve yıkım basamaklarındaki faktörler açık

olarak tanımlanmış olmalı, belirteç dokuya ait değişikliklere duyarlı, ölçümü kolay ve maliyeti düşük olmalıdır (Özgürtaş ve Kutluay 2001).

Osteoporoz tanısı klinik değerlendirme, risk faktörlerinin tayini ve radyolojik ve dansitometrik ölçümlerle konurken; tedavinin takibi en iyi ve en hızlı biyokimyasal belirteçlerle yapılabilir. Çünkü osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen DXA'nın osteoporoz tanısındaki başarısı tedavinin takibinde azalmaktadır. Tedaviyi takipte DXA ve benzeri yöntemler yeterince hassas değildir. En erken 6 ay 1 yılda yapılacak ölçümlerle tedavideki değişimler saptanırken, biyokimyasal parametrelerle bu süre 4 haftaya düşmektedir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; yıkım belirteçleri ile birlikte kemik yoğunluğu ölçüm yöntemlerinin kombinasyonu osteoporozda en değerli prediktif değer olarak kabul edilmektedir (Devogelaer ve ark 2011, Tekin ve ark 2005) .

Kemik yapım ve yıkım parametreleri idrarda ve serumda ölçülebilmektedir. Osteoklastlar kemik yıkımında, osteoblastlar ise yeni kemik oluşumunda görev almakta, bu sırada bir takım son ürünler serbestleşmektedir. Bu son ürünler kemik yapım ve yıkım parametreleri olmak üzere iki ana grup altında incelenmektedir (Siebel 2003, Miller ve ark 2005) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Kemik Yapım ve Yıkım Parametreleri (Özgürtaş ve Kutluay 2001)

<u>Kemik Yapım Parametreleri</u>	<u>Ölçüm Yeri</u>		
		<u>İdrar</u>	<u>Kan</u>
Kemik spesifik alkalen Fosfataz (BSAP)	Osteoblast		+
Osteokalsin (OC)	Osteoblast		+
Tip 1 kollajen amino-terminal propeptiti (PINP)	Kollajen		+
Tip 1 kollajen karboksi-terminal propeptiti (PICP)	Kollajen		+

<u>Kemik Yıkım Parametreleri</u>			
Tip 1 kollajen N-telopeptid çapraz bağları (NTx)	Kollajen	+	+
Tip 1 kollajen C-telopeptid çapraz bağları (CTX)	Kollajen	+	+
Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP)	Osteoklast		+
Hidroksiprolin ve Hidroksilizin (Hyp, Hyl)	Kollajen	+	
Serbest ve Total Piridinolin (Pyr)	Kollajen	+	
Serbest ve Total deokspiridinolin (DPD)	Kollajen	+	

2.2.7.2. Kemik Yapım ve Yıkım Parametreleri

Kemik Yapım Parametreleri

Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP), osteoblastların membranlarına lokalizedir. Kemik yapımını göstermek için eskiden beri çok yaygın olarak kullanılan bir belirteçdir. Ancak görevi tam olarak bilinmemektedir. ALP' nin 4 çeşit izoenzimi mevcut olup kemik izoenzimi, özellikle kemik ve karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılır. Kemiğe spesifik alkalen fosfatazın kemik hastalıklarında tanısal değeri diğer izoenzimlerden yüksektir (Demir 2012).

Osteokalsin

Osteokalsin, kemik Glutamik asit (Gla) protein (BGP) olarak da bilinir, kemik matriksin majör nonkollajen proteindir. Sentezi K vitaminine bağlıdır. Osteokalsin

sentezi D vitamini tarafından uyarılır. Kemik yapımını gösteren duyarlı ve özgün bir belirteç olarak kabul edilir. Osteokalsinin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte, hidroksiapatit kristalleri ve kalsiyumla bağlanır (Watts 1999). Kemik yapım yıkım dengede iken döngü hızını, dengenin bozuk olduğu durumlarda ise kemik yapım hızını yansıtabilmektedir (Demir 2012).

Osteoprotogerin

Osteoklastotogenezi inhibe edici faktör olarak bilinir ve sitokin ailesinden bir glikoproteindir. Osteoklast diferansiasyon reseptörüne bağlanmak için NF-KB reseptör aktivatörü (RANK) ile yarışır ve kemik yıkımını azaltır (Demir 2012).

Kemik Yıkım Parametreleri

Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP) aktivitesi

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalak olmak üzere birçok dokuda bulunan bir enzimdir. Kemik rezorpsiyonu sırasında salınır. Multipl myeloma, Paget hastalığı, metastatik kemik hastalıkları gibi kemik döngüsü artışı ile seyreden çeşitli kemik hastalıklarında ve kadınlarda ooferektomi sonrası serum TRACP seviyesi yükselir. Diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas değildir (Swaminathan 1999).

İdrar Piridinolini ve Deoksipridinolini

Pridinolin (PYD) ve deoksipridinolin (DPD) lizin ve hidroksilizinin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matriks dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. Deoksipridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir (Demir 2012).

Tip 1 Kollajen C-Telopeptid (CTX)

Kemikteki tip 1 kollajenlerin sağlamlığını artırmak için çapraz bağlar mevcuttur. Kemik yıkımı sırasında çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak bilinen amino ve karboksi terminal fragmanlar (NTX, CTX) kanda ve idrarda saptanır. Osteoporoz takibinde tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra yol gösterici olabilir ve 6,12. aylarda testin tekrarlanması önerilmektedir (Tekin ve ark 2005).

Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı (RANKL)

RANKL osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), osteoprotegerin (OPG) ligand (OPGL), TNF ilişkili aktivasyonca indüklenmiş sitokin ve TNF süper ailesi olarak da isimlendirilmektedir. RANKL da geniş bir ekstrasellüler reseptör bağlayıcı bölge, membrana bağlanan bölge ve bağlantı gövdesi ile birlikte membrana gömülü tip II reseptördür .

RANKL dendritik hücreler ve olgun T hücreleri için sağkalım faktörü olarak hareket etmekte ve böylece bu hücrelerin proliferasyonlarını düzenlemektedir. RANKL'ın bu aktiviteleri, membran reseptörü olan RANK'a bağlandıktan sonra nükleer faktör kappa B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile bağlantılıdır. Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, iki formdan oluşmuş aminoasitlik bir peptiddir (Tamaki ve ark 2011).

2.2.8. Osteoporozda Tedavi ve Takibi

Osteoporozda tedavi yaklaşımları ile kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması, hastalığa bağlı belirtilerin iyileştirilmesi, hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

Kalsiyum ve D Vitamini

Kalsiyumun kas iskelet sisteminin işleyişinde, membran fonksiyonlarında, enzim aktivitelerinde ve kemik mineralizasyonunda önemli role sahiptir. Osteoporozun gerek önlenmesinde gerekse tedavisinde önemli bir mineral olan kalsiyumun oral alımı ile serum kalsiyumu artmakta ve parathormon salınımı azalarak kemik rezorpsiyonu azalmaktadır. D vitamini ise kalsiyum dengesinden

sorumlu primer biyolojik düzenleyicilerden biridir. İlerleyen yaşla birlikte bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimi ve böbreklerde aktif D vitamini oluşumu azalır. Bu nedenle kalsiyum seviyesinin azalması PTH seviyesini artırır, kemik rezorpsiyonunu dolayısıyla kırık riskini artırır. Bu nedenle yeterli kalsiyum desteği kemik kaybını önleyebilir. Ancak kalsiyum zayıf antirezorptif etkiye sahip olup, tek başına kırık riskini azaltmaya olan etkisi güçlü değildir. Osteoporozlu hastalarda kalsiyum tek başına değil, D vitamini ve diğer ilaçlarla kombine verilmelidir (Tang ve ark 2007).

Kalsitonin

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salınan bir peptittir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin seviyesini artırmaktadır. Kalsitonin osteoklastları spesifik reseptörleri aracılığı ile etkilemektedir (Yamauchi ve ark 2003). Kalsitonin akut ağrılı vertebra kırıklarında analjezik etkiye sahiptir (Gonnelli ve ark 1997).

Bifosfanatlar

Bifosfanatlar osteoklasta bağlı kemik yıkımını güçlü bir şekilde inhibe eden pirofosfat analoglarıdır (Rogers ve ark 2000). En sık kullanılan bifosfanatlar alendronat ve etidronattır. Mc Clung ve ark tarafından yapılan bir çalışmada femur ve lomber kemik mineral yoğunluğu düşük olan olgularda, 3 yıl boyunca alendronat ve kalsiyum alan grupta yalnız kalsiyum alan gruba göre vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluklarında artış saptanmıştır (Mc Clung ve ark 1998).

Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi postmenapozal dönemde östrojen yetersizliğine bağlı semptomların tedavisinde ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Hormon replasman tedavisi için ilk endikasyon erken postmenopozal dönemde klimakterik

yakınmaların kontrolü olmalıdır. Kemik koruyucu etkisi sadece ek bir fayda olarak görülmelidir.

Parathormon

Osteoporozlu hastalarda parathormonun aralıklı enjeksiyonu ile kemik yüzeylerinde yeni kemik oluşumunu stimüle ettiği görülmüştür. Trabeküler kemiği kalınlaştırarak ve trabekül sayısını arttırarak kemiğin gücünü arttırmaktadır (Seeman ve ark 2001).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanan ilk SERM raloksifen olup, diğerleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (Lazofoksifene, Arzoksifene vb.). Raloksifen kemik kaybını, meme ve uterus dokusunu stimüle etmeden durdurmaktadır. Raloksifen tedavi sinin uzun dönem kullanımı ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte 8 yıllık tedavinin etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiştir (Siris ve ark 2005).

Growth Hormon ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

Growth hormon (GH) çocuk ve erişkinlerde kemiğin yeniden yapılanmasında etkilidir. Bunun doğrudan bir etkimi ya da IGF-1 aracılığıyla mı olduğu tam olarak net değildir (Saridoğan 2001).

OP tedavisinin takibinde; DXA ile KMY ölçümü altın standart kabul edilmektedir ve klinikte en yaygın kullanılan yöntemdir (Yavuz ve ark 2012). Ayrıca son yıllarda sıkça kullanılan biyokimyasal belirteçlerde tedavi takibinde önem kazanmaya başlamıştır. Kemik döngüsünün yapım ve yıkımı sırasında kana ve idrara çeşitli kemik matriks elamanları geçer. Bunlar kemik dokusunun biyokimyasal belirleyicileridir. Bu belirleyiciler tanıda, tedaviye yanıt ve ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilirler.

Ancak bu biyokimyasal belirteçlerin kan ve ya idrar düzeyleri yaşla, cinsiyetle, ırkla, gebelikle, ilaçlarla ve sirkadyen ritmle değişmektedir. Bu değişkenlik, güvenilirliklerini büyük oranda azaltmaktadır (Barco 2011).

Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin KMY ölçümleri ile takibi için en az 1-2 yıla ihtiyaç varken biyokimyasal belirteçler için bu süre 3 ay gibi kısa bir zaman dilimidir. Tedaviye başlandıktan sonra, ilk olarak yıkım belirteçleri, ardından da yapım belirteçleri düşmeye başlar.

İki bin beş yılında 18 çalışmanın alındığı bir metaanalizde; antirezorbtif tedavi sonrası yıkımı gösteren belirteçler de %70'lik bir azalmanın, vertebral kırık riskin de %40 azalmaya, yapımı gösteren belirteçlerde %50'lik bir azalmanın ise vertebral kırık riskin de %44 düzeyinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Dobnig 2005).

Özetle biyokimyasal belirteçler DXA'ya göre daha kısa sürede tedaviye yanıtın görülmesini sağlar. Verilen reçeteye uyumsuz hasta ile ilaca yanıtı olmayan hastayı birbirinden ayırmaya yardımcı olacak ek bilgiler sunar. Ancak bu belirteçlerin değişkenlikleri en büyük dezavantajları olup, tedavi monitorizasyonunda kullanımlarına ilişkin net bir kılavuz yoktur (Szulc 2008, Sepici 2005).

2.2.9. Osteoporozdan Korunma

Korunmada iki yaklaşım söz konusudur.

Primer korunma: Topluma yönelik korunmadır. Doruk kemik kitlesinin en yüksek düzeyde tutulmasıdır. Bunun için intrauterin yaşamdan başlayan ve genç erişkin dönemine kadar olan sürede, kemik gelişmesinin en yüksek düzeyde tutulması gerekmektedir. Bu süre içinde kişinin beslenmesi ve fiziksel aktivitesi en etkin faktörlerdir. Topluma yönelik korunma, kalsiyum ve D vitamininden zengin beslenme ve fiziksel aktiviteden yoğun yaşam biçimi esasına göre planlanır.

Sekonder korunma: Risk grubunda olan kişilerin saptanması ve bunun için öncelikle farkındalık ve eğitim programlarının uygulanmasıyla gerçekleşir (Lirani ve Castro 2010).

Osteoporozdan korunmada kalsiyum ve D vitamini gibi kemik metabolizmasını olumlu yönde etkileyen besinlerin yeterli miktarda alınması; kemik sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek gıda, alışkanlıklar ve ilaçlardan uzak durulması ve fiziksel aktivitenin desteklenmesi önemlidir. Osteoporoz tedavisinde ilaç kullanarak kemik yapımını arttırmak ve yıkımına engel olmakla beraber ağır depresyon, çeşitli deformiteleri rehabilitasyon yöntemleriyle tedavi etmek gerekir. Düşmelerin önlenmesi de kırık oluşumundan korunmak için oldukça önemlidir (Gökçe-Kutsal 2005).

2.3. SİĞARA

2.3.1. Sigaranın Tarihçesi ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

Tütün tarımının Milattan Önce (M.Ö) 6000 yılında Amerika kıtasında başladığı ve bu tarihten 4,500 yıl sonra Orta Amerika’da yaşayan, Mayalar’ın tütün kullandığı tarih kitaplarına geçmiştir. Yerliler önceleri kuru tütün yapraklarını sararak veya ufalayarak ilkel pipolarda kullanmaktaydı. Bazıları ise tütünden yapılmış sakızları çiğnedikleri, tütün tozlarını derilerine sürdükleri veya lavman gibi kullandıkları anlaşılmaktadır. Sonraları tütün üretimi ve kullanımı Kuzeyde Kızıl deriler, güneyde de İnkalar tarafından benimsenmiştir.

Avrupalılar tütünü 1492 yılında Küba’ya ayak basan Christopher Columbus sayesinde öğrenmişlerdir. Küba adasındaki yerlilerin dini törenlerde ve şölenlerde keyifle tütün içmekteydi. Avrupa’dan gelen denizcilere de ikram ettikleri bu nesneyi Tobacos olarak tanıtmışlardır. Bugün Karayip denizindeki tütün yetiştiren adalardan birisi de Tobacco adası olarak isimlendirilmiştir. Tütün kullanmanın ilk zararını Columbus’un Avrupa’ya dönüşünde Rodrigo de Jerez isimli denizci görmüştür. Jerez içtiği sigaranın dumanlarını burnundan çıkardığında, onu seyredenler, “*Bu adamın içinde şeytan var*” diyerek kiliseye şikayet ederek cezalandırmasına sebep olmuşlardır.

Tütünün Avrupa’ya yayılımı 1559 yılında Portekiz’de Fransa elçisi olarak bulunan Jean Nicot sayesinde olmuştur. Elçi 1560 yılında Fransa Kraliçesi Catherine

de Medicis'e tütün tohumu göndermiştir. Saray bahçesine ekilen tohumlar çiçek açtıktan sonra kraliçenin migren türü baş ağrısını geçirdiği için bu tarihten sonra tütünün keyif ve cesaret verici özelliklerinden başka ilaç olarak da etkili olduğu Avrupa'ya yayılmıştır. Kraliçenin tütüne gösterdiği ilgiden dolayı "Kraliçe otu" adı verilmiştir. Daha sonra Jean Nicot'un bu bitkiye gösterdiği ilgi nedeniyle tütün bitkisine "Nicotiana" ve 1828'de bulunan alkoloide de "Nicotin" ismi verilmiştir (Aslan 2005).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2012 yılında yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) verilerine göre halen tütün kullanım oranları erkeklerde 2008 yılına göre 6,5 puan düşerek %47,9'dan %41,4, kadınlarda 2,1 puan düşerek %15,2'den %13,1 düzeyine inmiştir. Toplumda ise %31,3'ten %27'ye düşmüştür (TÜİK 2012).

2.3.2. Sigaranın Kemik Sağlığına Etkisi ile İlgili Yapılmış Bazı Çalışmalar

Osteoporoz gelişiminde yaş, cinsiyet ve genetik özellikler gibi değiştirilmesi mümkün olmayan risk faktörlerinin yanı sıra beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, sigara-alkol kullanımı gibi bireyin yaşam tarzıyla ilişkili bazı değiştirilebilir faktörler de önemli rol oynamaktadır (Taşoğlu ve ark 2011).

Sigaranın neden olduğu sağlık sorunlarından biri de osteoporozdur (Sedlak ve Ark 2000, Lee ve ark 2002, Akhter ve ark 2005, Wong ve ark 2007). Sigara içmenin hem kemik kitlesi kaybı, hem de kırıklar için bir risk faktörü olduğu yaklaşık 30 yıl önce anlaşılmıştır. Bir kohort çalışmasında 60 yaş üzeri kadın ve erkeklerde sigara kullanmanın kalsiyum alımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerinden bağımsız olarak, femur boynunda KMY'de azalma (%5-8) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sigara içme başlıca kalça, vertebralar ve önkol gibi osteoporotik kırık için önemli yerlerde kemiğin yapısal dokusunda bozulmaya yol açmaktadır. Bu etki yaş, cinsiyet, ağırlık ve menapozal durum gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (Benson ve Shulman 2005). Akhter ve arkadaşlarının çalışmasında tütünün kemiğin yapı, güç ve dayanıklılık gibi biyomekanik özelliklerini olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur. Sigaradaki hangi maddelerin

kemikler üzerinde olumsuz etkiler yarattığı konusunda ise çalışmalar devam etmektedir (Benson ve Shulman 2005, Akhter ve ark 2005).

Sigara kullanmanın kemik sağlığını farklı mekanizmalarla etkilediği belirlenmiştir. Bunlar; sigara kullanma, VKİ değerini etkilemektedir. Sigara içenler, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha zayıftır ve yağ dokuları daha azdır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, iştahın baskılanmasının bir faktör olabileceği belirtilmektedir. Yağ dokusunun KMY'nu nasıl etkilediği konusunda ise farklı görüşler vardır. Sigara içmeyenlerde VKİ veya mekanik yükte artış, kemik yapımını uyarmış olabilir. Ayrıca yağ dokusu, androjenlerin aromatisasyon ile östrojene çevrilmesini sağladığı için KMY'ü etkilenmiş olabilir. Son olarak yağ dokusundan leptin hormonu salgılanmaktadır. Bu hormonun postmenopozal dönemdeki kadınlarda, KMY ve vertebral kırıklar için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Benson ve Shulman 2005).

Sigara kullanan kadınlarda premenapozal over disfonksiyonuna bağlı olarak, sigara kullanmayanlardan iki yıl daha erken menapoz gelişmekte ve osteoporoz gelişim süreci hızlanmaktadır (Benson ve Shulman 2005). Sigarada bulunan nikotin, kotinin gibi maddelerin etkisiyle östrojen üretimi azalabilmektedir (Benson ve Shulman 2005). Postmenapozal dönemde sigara içen ve hormon replasman tedavisi uygulanan kadınlarda östrojen düzeyinin, sigara içmeyenlere göre daha az olduğu bulunmuştur (Benson ve Shulman 2005). Buna karşın bu tedavileri alan birçok hastanın sigara içtiği bilinmektedir.

Sigara kullanma adrenokortikal hormonların düzeyini değiştirerek kemik kaybını etkileyebilmektedir (Benson ve Shulman 2005, Wong ve ark 2007).

Sigara kullananlarda serum 25-hidroksi D vitamini düzeyinin sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmiştir. D vitamini vücuttaki kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkilemektedir (Kara 2009).

Sigara içenlerde kalsiyum absorpsiyonu sigara içmeyenlere göre azalmaktadır. Bu durumun mezenterik kan akımının yetersizliği ile ilişkili olabileceği ve kemik kütlesi kaybını etkilediği belirtilmektedir (Kara 2009).

Sigara kullanma serum parathormon düzeyini etkilemektedir. Parathormonun kemikler üzerinde hem anabolizan hem de katabolizan etkileri vardır (Wong ve ark 2007, Kara 2009).

Sigara içme, kemik yıkımına katkıda bulunan serbest radikallerin düzeyini artırmaktadır (Kara 2009). Bu mekanizmalarla sigara içme KMY'nu azaltmakta ve kırık eğilimini artırmaktadır. Ayrıca sigara kullananlarda düşme riskinin de daha fazla olduğu bulunmuştur. Yaşlılıkla birlikte düşme ve travma riskinde artış, büyük ölçüde kas-iskelet ile duyuşsal yapı ve fonksiyonlardaki değışikliklere bağıdır. Sigara kullananların daha zayıf, dengelerinin ve nöromüsküler performanslarının daha az olması da düşme riskine katkıda bulunmuş olabilir (Kara 2009). Osteoporozun neden olduğu olası komplikasyonları önlemek ve hastalığı yavaşlatmak için sigara alışkanlığı gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınması önem taşımaktadır (Wong ve ark 2007, Kara 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma vaka kontrol tipi analitik bir araştırma olup sigara içen orta yaş grubundaki (35-70 yaş) erkekler ile sigara içmeyen erkekler arasında kemik yapım (osteokalsin, osteoprotegerin) ve yıkım (RANKL, CTX) parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Ayrıca kemik minarel yoğunluğunu etkileyen TSH, Ca, P, PTH, ALP, TT, vitamin D parametrelerinin seviyelerinin sigara içen ve içmeyen bireylerde karşılaştırılması planlandı.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 13.09.2012 tarihli ve 2012/175 sayılı kararı ile onaylandı. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Sigara Bıraktırma polikliniği'ne 17.02.2014 ile 04.04.2014 tarihleri arasında başvuran 35-70 yaş arası 90 sigara içen erkek hasta vaka grubuna ve Periyodik Muayene polikliniği' ne başvuran 35-70 yaş arası 90 hiç sigara içmemiş erkek bireyler kontrol grubuna alındı. Çalışmaya alınan bireylerin tetkik sonuçlarına TSH, ALP, PTH parametrelerinden uç değerleri olan bireyler çalışma dışı bırakılarak, çalışma 85 sigara içen ve 85 hiç sigara içmemiş birey ile gerçekleştirildi.

3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

Her iki gruba alınan bireyler yaş, VKİ, eğitim düzeyi açısından benzer tutuldu.

- Alkol kullanım öyküsü
- 70 yaş üzeri
- Ailede osteoporotik kırık öyküsü
- Minör travma ile geçirilmiş kırık öyküsü
- 3 aydan fazla glukokortikoid kullanımı
- Hipertiroidi

- Sekonder osteoporoz (Tip I DM, osteogenezis imperfekta, hipotiroidizm, hipogonadizm, kronik malnutrisyon, çölyak hastalığı ve ülseratif kolit gibi malarbsorbsiyon sendromları, kronik karaciğer hastalığı, kemoterapi)
- Düşük vücut ağırlığı (<57 kg)
- 25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı
- Kronik heparin tedavisi
- Romatoid artrit
- Kronik antikonvülzan kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması

Çalışma öncesinde her katılımcıdan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki) uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya alınan bireylerden Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından sağlanan maddi kaynak ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında TSH, ALP, Ca, P, TT, PTH, Vit D parametrelerine bakıldı. CTX, RANKL, OPG, OC için kit alımı yapıldı, Biyokimya Anabilim dalı öğretim görevlisi denetiminde uygun materyal metod ve cihaz kullanılarak ile çalışıldı.

3.5. Anket Bilgileri

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve osteoporoz risk faktörlerini içeren 47 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile dolduruldu (Ek-2). Ankette yer alan sosyodemografik değişkenler ve antropometrik parametreler aşağıdaki kriterlere göre düzenlendi:

- Katılımcıların boyları ayakkabıları çıkartılarak; ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıkartıldıktan sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü ve vücut kitle indeksi (VKİ) = $\frac{\text{ağırlık(kg)}}{\text{boy}^2(\text{m}^2)}$ formülü ile hesaplandı.

- Meslekleri sorgulanarak; işçi, memur, esnaf-serbest meslek, özel sektör, emekli olarak kategorize edildi.

- Eğitim durumları sorgulanarak; okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite ve üzeri olarak kategorize edildi.

- Yaşadıkları yer olarak hayatlarının büyük bölümünün geçirdikleri yer sorgulandı. Köy, kasaba, ilçe ve il olarak kategorize edildi.

- Beslenme alışkanlıkları; kola (su bardağı/hafta), süt (su bardağı/hafta), yoğurt (su bardağı/hafta), peynir (kibrit kutusu/gün), çay (çay bardağı/gün), kahve (kahve fincanı/hafta), ayran (su bardağı/hafta) olarak sorgulandı ve değerlendirildi. Haftada en az bir su bardağı kola içenler içiyor daha nadir içenler içmiyor olarak değerlendirildi. Aynı şekilde haftada en az bir su bardağı süt ve ayran içenler içiyor diğerleri içmiyor olarak değerlendirildi. Haftada en az bir su bardağı kadar yoğurt tüketenler yiyor daha nadir tüketenler yemiyor olarak değerlendirildi. Her gün en az bir kibrit kutusu peynir tüketenler yiyor daha nadir tüketenler yemiyor olarak kabul edildi. Her gün en az bir çay bardağı çay içenler içiyor daha nadir içenler içmiyor olarak değerlendirildi. Haftada en az 1 kahve fincanı kahve tüketenler içiyor daha nadir tüketenler içmiyor olarak değerlendirildi.

- Kişilerin spor yapıp yapmadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı. Spor yapıyorsa hangi sporu yaptığı ve haftada kaç saat yaptığı sorgulandı ve kaydedildi.

- Birinci derece akrabada tedavi alan OP öyküsü, minor bir travma ile geçirilmiş kırık öyküsü, birinci derece akrabada kırık öyküsü olup olmadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı.

- Kişinin herhangi bir hastalığı olup olmadığı, ayrıca Tip 1 DM, Tip 2 DM, karaciğer hastalığı, romatoid artrit, malarsorbsiyon hastalığı (crohn, ülseratif kolit), hipotiroidi, hipertiroidi hastalıkları sorgulandı.

- Kişilerin alkol kullanımı sorgulandı ve alkol kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

3.6. Sigara İçme Özellikleri

Vaka grubundaki aktif sigara içen bireylere sigaraya kaç yaşında başladığı, kaç yıldan beri sigara kullandığı, günde kaç tane sigara içtiği sorgulandı. Günde

içtiği sigara miktarı ile kaç yıldır içtiği sayısal olarak çarpılarak paket/yıl miktarı hesaplandı.

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme özelliklerinin değerlendirilmesinde, tasnifinde ve bırakmada aşamalı değişim süreci yönünden sınıflanması için ABD’de kullanılan Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği soru takımının Türkçe sürümü ve bağımlılık puanlama ve sınıflamasında Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi soruları kullanıldı (Prochaska JO 1983,1991 ve Fagerstrom KO 1992).

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme durumlarının doğrulanma ve dışlanmasında expiryum havasında CO ölçümleri expiryum havasında CO ölçümleri piCO Smokerlyzer Breath Bedfront Scientific cihazı ile ölçüldü. piCO Smokerlyzer Breath cihazı expiryum havasındaki CO düzeyini 0-100 ppm arasında ölçmektedir. CO düzeyi 5 ppm ve altı olanlar içmiyor olarak değerlendirildi (Türkcan ve Çakmak 2004).

3.7. Kan Örneklerinin Analizi

Kan parametrelerinin ölçüm yapılacağı cihazın, günlük, aylık ve 3 aylık standart bakım ve kalibrasyonları anabilim dalı teknisyeni ve yetkili teknik servis elemanları tarafından düzenli olarak yapılmaktaydı.

Kişilerin kan örnekleri dirsek ön yüzündeki antekubital bölgeden %70’lik alkollü pamukla temizlendikten sonra alınarak jelli tüplere konuldu. 4000 rpm’de on dakika santrifüj edildi. Serum örneklerinden TSH, ALP, Ca, P, TT, PTH, Vit D, CTXc, RANKL, OPG, OC çalışıldı.

3.7.1. Ca, P ve ALP Ölçümü

Abbott architect C16000[®] cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

3.7.2. Total Vitamin D Ölçümü

Roche diagnostik E-170 cihazı kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile ölçüm yapıldı.

3.7.3. TSH, TT, PTH Ölçümü

Roche diagnostik E-170 cihazı kullanılarak ECLIA (elektrokemiluminesans) yöntemiyle ölçüldü.

3.7.4. CTX, RANKL, OPG, OC Ölçümü

Kayto rt-2100c marka elisa yöntemi ile ölçülmüştür. Eastbiopharm marka eliza kit kullanılmıştır.

3.7.5. İstatiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında, Ki-kare testi ve Student-t testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 85 halen sigara içen ve 85 hiç sigara içmemiş erkek hasta alındı. Çalışmamıza katılan 170 bireyin yaş ortalaması $43,55 \pm 6,63$ (min:33, max:55, median:44), VKİ ortalaması $27,08 \pm 3,16$ kg/m² idi (min:20,72, max:34,89, median:27,42). %1,2'si (n=2) okuryazar, %19,4'ü (n=33) ilkokul mezunu, %14,1'i (n=24) ortaokul mezunu, %17,2'i (n=29) lise mezunu, %48,2'si (n=82) yüksekokul veya üniversite mezunuydu. Çalışmamıza alınan bireylerin %4,2'si (n=7) köy ve kasabada, %5,3'ü (n=9) ilçede, %90,6'sı (n=154) ilde yaşıyordu.

Çalışmaya alınan bireyler; vaka (85 kişi) ve kontrol (85 kişi) olmak üzere ikiye ayrıldı. Vaka grubunun yaş ortalaması $43,52 \pm 6,72$, kontrol grubun yaş ortalaması $43,58 \pm 6,58$ idi ve istatistiksel olarak sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,954$). Vaka grubunun VKİ ortalaması $27,05 \pm 3,21$, kontrol grubunun VKİ ortalaması $27,12 \pm 3,12$ olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,872$). Vaka grubunun %1,2'si (n=1) okuryazar, %20,0'ı (n=17) ilkokul, %15,3'ü (n=13) ortaokul, %17,6'sı (n=15) lise, % 45,9'u (n=39) üniversite ve üzeri; kontrol grubunun % 1,2'si (n=1) okuryazar, % 18,8'i (n=16) ilkokul, %12,9'u (n=11) ortaokul, % 16,5'i (n=14) lise, % 50,6'sı (n=43) üniversite ve üzeri olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,980$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerde Eş Tutulan Özellikler

	İçmeyen (n=85)		İçen (n=85)		X^2/t	p
	Ort±SS		Ort±SS			
	n	%	n	%		
Yaş(Yıl)	43,58±6,58		43,52±6,72		-0,058	0,954
VKİ(kg/m ²)	27,12±3,12		27,05±3,21		-0,161	0,972
Eğitim durumu						
Okuryazar	1	1,2	1	1,2	0,427	0,980
İlkokul	16	18,8	17	20,0		
Ortaokul	11	12,9	13	15,3		
Lise	14	16,5	15	17,6		
Üniversite ve ↑	43	50,6	39	45,9		
Toplam	85	100,0	85	100,0		

Vaka grubundaki 85 kişiden %38,8'i (n=33) işçi, %24,4'ü (n=19) memur, %17,6'sı (n=15) esnaf, %7,1'i (n=6) özel sektör çalışanı, %14,1'i (n=12) emekliydi. Kontrol grubundaki 85 kişiden %31,8'i (n=27) işçi, %41,2'si (n=35) memur, %10,6'sı (n=9) esnaf, %7,1'ü (n=6) özel sektör çalışanı, %9,4'ü (n=8) emekliydi. Sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında meslek grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,106$). Vaka grubunda %8,2'si (n=7), kontrol grubunun %7,1'i (n=6) köy ve kasabada yaşıyordu. Vaka grubunda %8,2'si (n=7), kontrol grubunun %5,9'u (n=5) ilçede yaşıyordu. Vaka grubunun %83,5'i (n=71), kontrol grubunun % 87'si (n=74) ilde yaşıyordu. Sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında yaşadıkları yer açısından istatistiksel olarak anlamda farklılık yoktu ($p=0,790$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

	Sigara içmeyen (n=85)		Sigara içen (n=85)		χ^2	<i>p</i>
	n	%	n	%		
Meslek						
İşçi	27	31,8	33	38,8	7,641	0,106
Memur	35	41,2	19	22,4		
Esnaf	9	10,5	15	17,6		
Özel sektör	6	7,1	6	7,1		
Emekli	8	9,4	12	14,1		
Yaşadığı yer						
Köy-kasaba	6	7,1	7	8,2	0,472	0,790
İlçe	5	5,9	7	8,2		
İl	74	87,0	71	83,5		
Toplam	85	100,0	85	100,0		

Sigara içen erkeklerin sigara içme özelliklerinin dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Sigara içen erkeklerin sigaraya başlama yaş ortalamaları $16,35 \pm 4,18$, günde içtikleri sigara miktarı ortalama $20,69 \pm 9,35$ idi. Sigara içen erkeklerin sigara içme süresi ortalamaları yıl olarak $26,00 \pm 8,37$ idi. Tüketilen paket/yıl ortalaması $27,55 \pm 8,20$ yıldı. Sigara içenlerin Fagerström Bağımlılık Puanları (FBP) ortalaması $5,37 \pm 2,35$ idi. Sigara içen erkek bireylerin FBP puanları kategorize edildiğinde; %10,6'sı (n=9) çok düşük (0-2 puan), %27,7'si (n=21) düşük (3-4 puan), %16,5'i (n=14) orta (5 puan), %27,1'i (n=23) yüksek (6-7 puan), %21,2'si (n=18) çok yüksekti (8-10 puan).

Tablo 4.3: Sigara İçen Bireylerin Sigara İçme Özellikleri

Sigara içme özellikleri (n=85)	Ort±SS	Median	Minimum	Maksimum
Sigaraya başlama yaşları	16,35±4,18	17	7	25
Günde içtikleri sigara sayısı	20,69±9,35	20	4	50
Sigara içme süresi (yıl)	27,55±8,20	27	10	45
Paket/yıl	29,98±11,23	30	10	60
Fagerström Bağımlılık Puanları	5,37±2,35	5	0	10

Sigara içen grubun CO seviyesi ortalaması 11,60±4,87, sigara içmeyen grubun CO seviyesi ortalaması 1,32±0,85 olup, sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında CO seviyeleri açısından istatistiksel olarak farklılık vardı ($p=0,000$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerde CO Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Sigara içmeyen (n=85)	Sigara içen (n=85)	t	p
CO (ppm)	1,32±0,85	11,60±4,87	19,143	0,000

Çalışmamıza katılan vaka grubunun serum RANKL düzeyleri ortalaması 93,61±98,84 pg/ml, kontrol grubunun serum RANKL düzeyleri ortalaması 117,53±8,65 pg/ml olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Vaka grubunun serum CTX düzeyleri ortalaması 50,30±26,97 ng/ml, kontrol grubunun serum CTX düzeyleri ortalaması 65,10±42,41 ng/ml idi ve istatistiksel olarak sigara içen erkek grupta CTX seviyesi anlamlı derecede düşüktü ($p=0,007$). Çalışmamıza katılan vaka grubunun serum OC düzeyleri ortalaması 21,62±13,59 ng/ml, kontrol grubunun serum OC düzeyleri

ortalaması $26,52 \pm 21,70$ ng/ml olup sigara içmeyen erkek bireylerin serum OC düzeyleri ortalaması ($26,52 \pm 21,70$ ng/ml) ,sigara içen erkek bireylerin serum OC düzeyleri ortalamasından ($21,62 \pm 13,59$ ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti ($p=0,080$). Sigara içmeyen erkek bireylerin serum OPG ortalama seviyesi ($3,88 \pm 4,18$ pg/ml), sigara içen erkek bireylerin ortalama OPG seviyesine ($2,70 \pm 2,38$ pg/ml), göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Sigara İçmeyen ve İçen Bireylerin Kemik Yıkım ve Yıkım Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kemik Yapım ve Yıkım Parametreleri	Sigara içmeyen (n=85) (Ort $\pm$ SS)	Sigara içen (n=85) (Ort $\pm$ SS)	<i>t</i>	<i>p</i>
RANKL	117,53 $\pm$ 8,65	93,61 $\pm$ 98,84	0,413	0,084
CTX	65,10 $\pm$ 42,41	50,30 $\pm$ 26,97	-2,715	0,007
OC	26,52 $\pm$ 21,70	21,62 $\pm$ 13,59	-1,764	0,080
OPG	3,88 $\pm$ 4,18	2,70 $\pm$ 2,38	-2,270	0,025
RANKL/OPG	39,73 $\pm$ 17,52	43,63 $\pm$ 58,97	0,585	0,560

Çalışmamıza katılan vaka grubunun (n=85) serum TSH düzeyleri ortalaması $1,64 \pm 0,84$ μ U/L, kontrol grubunun (n=85) serum TSH düzeyleri ortalaması $2,00 \pm 1,01$ μ U/L olup sigara içen ve içmeyen grup arasında serum TSH ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,021$). Vaka grubunun serum TT düzeyleri ortalaması $4,41 \pm 1,64$ ng/ml, kontrol grubunun serum TT düzey ortalaması $4,22 \pm 1,59$ mg/dl olup sigara içen ve içmeyen grup arasında serum TT ortalamaları açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,456$). Çalışmamıza katılan vaka grubunun serum Ca düzeyleri ortalaması $9,74 \pm 0,45$ mg/dl, kontrol grubunun serum Ca düzeyleri ortalaması $9,81 \pm 0,44$ mg/dl olup, sigara içen ve içmeyen grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa da sigara içmeyen erkek bireylerin serum Ca düzeyleri ortalaması ($9,81 \pm 0,44$ mg/dl) sigara içenlerin serum Ca seviyesi ortalamasına ($9,74 \pm 0,45$ mg/dl) göre yüksekti ($p=0,315$).

Vaka grubunun serum fosfor düzeyleri ortalaması $3,15 \pm 0,54$ mg/dl, kontrol grubunun serum fosfor düzeyleri ortalaması $3,18 \pm 0,49$ mg/dl olup istatistiksel olarak sigara içen ve içmeyen grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,660$). Vaka grubunun serum PTH düzeyi ortalaması $23,75 \pm 9,88$ pg/ml kontrol grubunun PTH düzeyi ortalaması $31,35 \pm 13,15$ pg/ml olup sigara içmeyen grubun PTH düzeyi ortalaması sigara içen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (**$p=0,000$**). Vaka grubunun serum ALP düzeyi ortalaması $80,80 \pm 21,21$ u/L, kontrol grubunun ALP düzeyi ortalaması $72,37 \pm 21,47$ u/L olup sigara içen ve içmeyen grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,011$). Sigara içen grubunun vitamin D düzeyi ortalaması ($16,75 \pm 8,73$ ng/ml), sigara içmeyen grubunun ($19,50 \pm 8,97$ ng/ml) vitamin D düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (**$p=0,044$**) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kan parametreleri	Sigara içmeyen (n=85) (Ort ± SS)	Sigara içen (n=85) (Ort ± SS)	t	P
TSH	2,00±1,01	1,67±0,84	-2,337	0,021
TT	4,22±1,59	4,41±1,64	0,748	0,456
Ca	9,81±0,44	9,74±0,45	-1,008	0,315
P	3,18±0,49	3,15±0,54	-0,441	0,660
PTH	31,35±13,15	23,75±9,88	-4,257	0,000
ALP	72,37±21,47	80,80±21,21	2,573	0,011
Vitamin D	19,50±8,97	16,75± 8,73	-2,028	0,044

Çalışmaya alınan tüm bireylerin %40,0'ına (n=68) göre medyada sigaranın zararları hakkında yeterince yayın yapılmıyordu. Çalışmaya alınan tüm bireylerin %24,1'i (n=41) en az bir çeşit haftada düzenli spor yapıyordu. Çalışmaya alınan tüm bireylerin arkadaş grubunun %10,6'sı (n=18) hiç kimse sigara içmez iken, arkadaş grubunun %38,2'sı (n=65) bazıları, arkadaş grubunun %22,4'ü (n=38) arkadaş grubunun çoğu, %28,8'i (n=49) arkadaş grubunun hemen hemen hepsi sigara kullanıyordu. Sigara içenlerin sigaraya başlamasında en sık sebepler sırasıyla; %37,6'sında (n=64) sosyal çevre ve arkadaş grubu, %7,6'sında (n=13) özentisi ve heves, %2,9'unda (n=5) stres ve sıkıntı, %1,8'inde (n=3) keyif ve zevkidir. Sigara içenlerin %8,8'i (n=15) sigara bırakmayı hiç denememiş iken, %15,9'u (n=27) sadece bir kez, %18,2'sinde (n=31) 2-3 defa, %7,7'inde (n=12) dört ve daha fazla kez sigarayı bırakmayı denemişlerdir. Sigara içen erkek bireylerin sigara içme özelliklerinin değerlendirilmesinde tasnifinde ve bırakmada aşamalı değişim süreci yönünden Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği sınıflanmaya göre sigara içen erkek bireylerin %10,6'sı (n=9) sigarayı bırakmayı düşünmüyor, %5,9'u (n=5) düşünme aşamasında, %83,5'i (n=71) sigarayı bırakmaya hazırlık aşamasındaydı.

Çalışmamıza katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları tablo 4.7'de gösterildiği gibidir. Sigara içen ve sigara içmeyen erkek bireylerin beslenme

alışkanlıkları kıyaslandığında sigara içen grup ve sigara içmeyen grup arasında kola içme sıklıkları açısından istatistiksel fark yoktu ($X^2=0,000$, $p=1,000$). Sigara içen erkek bireylerin çay içme sıklığı (%98,8), sigara içmeyen erkek bireylerin sıklığına göre (%95,3) göre istatistiksel açılarından fark olmasa da yüksekti ($p=0,364$). Sigara içen erkek bireylerin yoğurt yeme sıklığı (%82,4), sigara içmeyen erkek bireylerin sıklığına göre (%87,1) göre istatistiksel açılarından fark olmasa da sigara içen erkek bireylerde yoğurt yeme sıklığı düşüktü ($p=0,523$). Sigara içen erkek bireylerin peynir yeme sıklığı (%12,9), sigara içmeyen erkek bireylerin sıklığına göre (%5,9) göre istatistiksel açılarından fark olmasa da yüksekti ($p=0,189$). Sigara içen erkek bireylerin ayran içme sıklığı (%72,9), sigara içmeyen erkek bireylerin sıklığına göre (%82,4) göre istatistiksel açılarından fark olmasa da düşüktü ($p=0,099$).

Tablo 4.7: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlığı	Sigara içmeyen		Sigara içen		X^2	p
	(n=85)		(n=85)			
	n	%	n	%		
Kola içme durumu						
(su bardağı/hafta)						
Yok	63	74,1	63	74,1	0,000	1,000
Var	22	25,9	22	25,9		
Çay içme durumu						
(çay bardağı/gün)						
Yok	4		1	1,2		
Yok	4,7		84	98,8	0,864	0,364
Var	81	95,3				
Yoğurt yeme durumu						
(su bardağı/hafta)						
Yok	11	12,9	15	17,6	0,409	0,523
Yok	74	87,1	70	82,4		
Var						
Peynir yeme durumu						
(kibrit kutusu/gün)						
Yok	80	94,1	74	87,1	1,725	0,189
Var	5	5,9	11	12,9		
Ayran içme durumu						
(su bardağı/hafta)						
Yok	15	17,6	23	27,1	0,197	0,099
Var	70	82,4	62	72,9		

5. TARTIŞMA

Erkeklerde sigara içimin kemik sağlığı üzerine etkilerini içeren az sayıda veri olmasına rağmen, sigara içimi kemik kaybına yol açan önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (Seeman ve ark 1983, Slemanda ve ark 1992, Wong ve ark 2007). Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoza bağlı kırıklar yüksek tedavi maliyetleri, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaları ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Wong 2007).

Günümüzde osteoporozun tanısının konmasında kemik kütlesinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin ölçüldüğü birçok yöntem bulunmaktadır. Ancak son dönemlerde osteoporozun tanımlanmasında ve tedavi takibinde biyokimyasal belirteçler önemli hale gelmeye başlamıştır. Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen erkeklerde sigaranın kemik yapım ve yıkım parametreleri ve ilişkili kan parametrelerine etkisinin araştırılması planlandı.

Çalışmaya alınan sigara içen ve içmeyen erkek bireyler arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kişiyeye ait önemli bir epidemiyolojik özellik olan yaş ile sağlığı ilgilendiren pek çok olay arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Osteoporozda morbidite, mortalite hızları ve diğer kişisel özellikler yaşa göre farklılık gösterir. Ayrıca yaş ilerledikçe OP görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır, prognoz kötüleşmektedir (Wong ve ark 2007).

Eğitim durumu, OP riskini belirleyen bir diğer epidemiyolojik faktördür. Aksu ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları çalışmada eğitim düzeyi arttıkça osteoporoz hakkında bilgi seviyesinin arttığı gözlenmiştir (Aksu ve ark 2005). Bu çalışmada eğitim düzeyi azaldıkça osteoporoza karşı koruyucu tedbirlerin alınmasında azalma ve buna bağlı olarak artan OP riskinin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında eğitim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Sigara içen grupta kemik yıkım parametrelerinden olan serum RANKL düzeyleri ortalaması kontrol grubunun serum RANKL düzeyleri ortalamasından düşük olsa da, sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$).

Bu konuda yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde; *Lappin ve ark'nın* 2007 yılında yaptıkları çalışmada 35 sigara içen (12 erkek, 23 bayan) ve 35 (12 erkek, 23 bayan) sigara içmeyen periodonditisli hastada; sigara içenlerin RANKL (41,47 pg/ml) seviyesini, istatistiksel açıdan anlamlı olmasada içmeyenlere (48,23 pg/ml) göre düşük bulmuşlardır ($p=0,094$). Sigara içmeyenlerde RANKL seviyesinin yüksek olmasını muhtemelen pasif içiciliğe, sigaralı ortamda çalışmaya ya da ailede sigara içenlerin bulunmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. *Mizrak ve ark'larının* 2013 yılında deney farelerinde yaptıkları çalışmada fareleri kontrol grubu (n=12), düşük doz nikotin (n=12) ve yüksek doz nikotin (n=12) uygulananlar olarak üç gruba ayırmışlar. Kontrol grubunda RANKL seviyesi (79,1 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük doz nikotin (69,0 pg/ml) uygulanan ve yüksek doz nikotin uygulanan gruba (68,6 pg/ml) göre yüksek bulmuşlardır ($p=0,847$). *Walker ve ark.* 2001 yılında postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yaptıkları çalışmada ise düşük doz NRT'nin kemiklerde stimülator etki; yüksek doz NRT'nin ise antiproliferatif ve toksik etkiye yol açtığını göstermişlerdir. Bu durumun sebebi muhtemelen düşük doz nikotinin kompensatuar mekanizmayla osteoblastlarda stimulusa yol açarak sigara içenlerde kemik yıkımında azalmaya neden olabileceği düşünülmüş ve cerrahi operasyon öncesi sigarayı bırakamayanlara en azından düşük doz NRT önerilebileceği belirtilmiştir. *Özçaka ve ark'nın* 2010 yılında yaptıkları çalışmada sigara içen (n=13) ve sigara içmeyen (n=31) kronik peridontitisli hastalarda serum RANKL düzeyi sigara içen grupta ($39,32\pm4,33$ pg/ml), sigara içmeyen gruba ($40,65\pm3,77$ pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulmuşlardır. Plazma RANKL seviyesinin sigara içen ve içmeyen grup arasında anlamlı fark olmayışını çalışmaya alınan hasta sayının az olmasına, sigara içme öyküsü hakkında yanlış bilgi verilmesine, sigara içmeyen grubun ailesinde sigara içenlerin bulunmasına ve pasif içicilikten kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim sonuçlarımız da literatürdeki bazı çalışmalar ile benzerdi. Bu durum kemik yıkım parametrelerinden olan RANKL'ın sigara harici birçok faktörden örneğin cinsiyet, yaş, diş eti hastalığı, romatoid artrit, multiple myelom, diyabet gibi faktörlerden etkilenebileceğini bu durumların ayrıntılı sogulanmasının gerekebileceğini desteklemektedir (Lappin ve ark 2007).

Vaka grubun kemik yıkım parametrelerinden serum CTX düzeyleri ortalaması, kontrol grubunun serum CTX düzeyleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,007$). *Süpervia ve ark* 2006 yılında yaptıkları çalışmada hiç sigara içmemiş 52 birey ve 22 sigara içen bireyi içeren çalışmada sigaranın artmış idrar NTX seviyeleri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir ve sigara içen bayanlarda ($n=13$) idrarda NTX seviyesini içmeyenlere ($n=30$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulmuşlardır ($p=0,004$). *Ardawi ve ark* 20-74 yaş arası 834 erkekte yaptıkları çalışmada 50 yaş üstü erkek bireylerde ($n=284$) (392 pg/ml), 50 yaş altı bireylere ($n=550$) (280 pg/ml) göre kemik yıkım parametrelerinden serum CTX seviyesinde anlamlı derecede yükseklik saptamışlardır ($p=0,001$). Bizim çalışmamızda sigara içenlerde kemik yıkım parametrelerinden CTX' in sigara içmeyenlere göre düşük bulunmasını muhtemelen çalışmaya alınan erkek bireylerin orta yaş grubunda olmasından kaynakladığını düşünmekteyiz.

Sigara içen grupta kemik yapım parametrelerinden serum OPG seviyesi içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulundu. *Lappin ve ark'nın* 2007 yılında yaptıkları çalışmada 35 sigara içen (12 erkek, 23 bayan) ve 35 (12 erkek, 23 bayan) sigara içmeyen peridonditisli vakada; sigara içenlerde OPG seviyesini sigara içmeyenlere göre düşük bulunmuştur. Sigara içen grup ve sigara içmeyen grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$). *Tanaka ve ark* 2006 yılında sigara içen grupta OPG seviyesinin, sigara içmeyen gruba göre düşük olmasının kemik yıkımına yol açacağını fakat bu mekanizmanın net bir şekilde anlaşılmasa da bunun kemik içinde nikotin ve liposakkaritin etkileşmesi ile yıkım hücreleri olan osteoklastlarda artış nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (Tanaka ve ark 2006). Ayrıca PGE_2 'nin osteoblastlarda OPG sentezini azalttığını bildiren çalışmalar bildirilmiştir (*Feldmann ve ark* 1996, *Suda ve ark* 1999). Ayrıca *Lappin ve ark'nın* yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen her iki grubu diş eti hastalıkları yönünden eş tutmaya çalışmışlardır. Klinik ve diğer eş tutulamayan detay hasta özelliklerinin sonuçlarda farklılık yaratabileceğini bildirmişlerdir. Sigara içenlerde OPG seviyesinin azalarak peridonditis gelişimine sebep olabileceğini düşündüklerini fakat cinsiyet, yaş ve klinik diş eti hastalıkları yönünden grupları eş tuttuklarını daha detaylı ve dikkatli seçilmiş uzun dönem takipli çalışmalarda bunun netleşebileceğini

bildirmişlerdir (*Lappin ve ark 2007*). *Buduneli ve ark 2008* yılında sigara içen ve içmeyen kronik peridonditisli 111 bireyde yaptıkları çalışmada sigara içenlerde (n=56) tükürükteki OPG konsantrasyonunu sigara içmeyen bireylere (n=55) göre anlamlı derecede daha düşük olarak bulmuşlardır ($p<0,001$). *Özçaka ve ark'nın 2010* yılında yaptıkları çalışmada sigara içen (n=13) kronik peridonditisli hastalarda ($36,63\pm5,85$ pg/ml) OPG seviyesi sigara içen (n=13) sağlıklı kontrol gruba ($46,24\pm983$ pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,007$). Sigara içen (n=13) ve içmeyen (n=31) kronik peridontitisli bireylerde serum OPG seviyesi arasında anlamlı fark yoktu. *Mizrak ve ark'larının 2013* yılında deney farelerinde yaptığı çalışmada fareleri kontrol grubu (n=12), düşük doz nikotin uygulanalar (n=12) ve yüksek doz nikotin uygulanalar (n=12) olarak ayırmışlardır. On iki ayın sonunda plazma OPG seviyesi, yüksek doz nikotin uygulananlarda kontrol ve düşük doz nikotin uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Nikotin seviyesinin artmasıyla birlikte OPG seviyesindeki artmanın muhtemelen vücutta kompensatuvar mekanizma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu durumu serum OPG seviyesinin sigaradan bağımsız olarak vücuttaki sistemik inflamasyondan (diyabet vs.) etkilenebileceğini belirtmişlerdir (*Özçaka ve ark 2010*). Yukarıda literatürlerde görüldüğü gibi sigara içenlerde kemik yapım parametrelerinden olan serum OPG seviyesini içmeyenlere göre düşük bulan çalışmalar olduğu gibi yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonucu da sigara içenlerde kemik yapımının olumsuz etkilendiği ve yapımın azaldığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamıza katılan vaka grubunun kemik yapım parametrelerinden olan serum OC düzeyleri ortalaması sigara içmeyen erkek bireylerde sigara içen erkek bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da yüksekti ($p=0,080$). *Gürlek ve ark.'nın 2009* yılında 67 periodontal hastalığı bulunan sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada serum OC seviyesi sigara içenlerde (n=34) (7,4 ng/ml), sigara içmeyen (n=22) (15,3 ng/ml) ve eski içicilere (n=11) (14,2 ng/ml) göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$). *Tamaki ve ark'larının 2009* yılında 65 yaş üstü 1576 erkekte yaptıkları çalışmada (FORMEN) serum OC seviyesini hiç içmemişlerde 5,1 ng/ml, eski içicilerde 4,9 ng/ml ve aktif içicilerde 4,7 ng/ml olarak bulmuşlardır. Sigara

içmeyen ve içen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,198$). Bu çalışmada, bireylerin sigara içme durumları ve tüketilen sigara miktarı yüz yüze anket uygulama metodu ile belirlendiği için bu alınan bilgilerde bias olma ihtimalinin sonuçlarda farklılık yaratabileceğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar ile bizim bulgularımız benzerdi. *Centeno ve ark*, ve *Supervia ve ark*. OC seviyesinin sigara içen ve içmeyen genç erkek bireyler arasında anlamlı farklılık bulunmadığını ve yaşlı erkek bireylerde de sigaranın kemik formasyonuna etkilerini araştırarak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu, bu konuda yeterli data olmadığını bildirmişlerdir. Literatürdeki bazı çalışmalarda kemik yapım parametrelerinden OC'yi sigara içenlerde düşük bulan çalışmalar olduğu gibi yüksek bulanlarda mevcuttu. Bizim çalışmamız da sigara içiminin kemik yapımını olumsuz etkilediği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmaya alınan sigara içen grupta RANKL/OPG oranı ortalaması $43,63 \pm 58,97$, sigara içmeyen grupta $39,73 \pm 17,52$ olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sigara içen grubun RANKL/OPG ortalaması sigara içmeyen grubun RANKL/OPG ortalamasından yüksekti ($p=0,560$). RANKL/OPG oranının multiple myelom gibi kemik yıkımı olan hastalıklarda da arttığını ve kemik yıkım parametrelerinin artışı ile RANKL/OPG artışının korelasyon gösterdiği bilinmektedir (*Terpos ve ark 2003*, *Lappin ve ark 2007*). *Lappin ve ark'nın* 2007 yılında yaptıkları çalışmada RANKL/OPG oranı kemik yıkım parametreleriyle korelasyon gösterirken, sigara içenlerde RANKL/OPG oranı (1,16), sigara içmeyenlere göre (0,95) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,560$) (*Lappin ve ark 2007*). *Buduneli ve ark'nın* 2008 yılında yaptıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen kronik periodonditisli 111 bireyde RANKL/OPG oranı sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, RANKL/OPG oranının kemik yıkımının bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (*Lappin ve ark 2007*). Bizim çalışmamızda da sigara içen grupta literatürdeki bazı çalışmalara benzer olarak RANKL/OPG oranı içmeyen gruba göre yüksekti.

Çalışmamızda sigara içen erkek bireylerde içmeyen erkek bireylere göre serum vitamin D değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Birçok çalışmada sigara içenlerde düşük vitamin D seviyesi tespit edilirken literatürde

(Landin ve ark 1995, Krall ve Hughes 1999, Brot ve ark 1999, Rapuri ve ark 2000, Süpervia ve ark 2006) istatistiksel olarak sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (Saquib ve ark 2006, Snijder ve ark 2007). Sigara içenlerde düşük vitamin D seviyelerinin olmasının sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Diyetle az tüketimin buna sebep olabileceği öne sürülmüştür (Snijder ve ark 2007). Jorde ve ark 2005 yılında yaptıkları çalışmada sigara içenlerde D vitamini seviyesi içmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bunun sebebi sigaranın yanı sıra beslenme alışkanlıklarından yağlı balık tüketiminin, günlük güneşe maruziyetin, dışarıda geçirilen sürenin de etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Szulc ve ark'nın 83 aktif sigara içen birey, 405 eski içici ve 231 hiç sigara içmemiş erkekte yaptıkları çalışmada aktif sigara içenlerde vitamin D seviyesini eski içici ve hiç içmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır; bunun mekanizmasının net olmasa da sigaranın bağırsaklarda emilim mekanizmasını etkileyebileceğinden ya da deride sigaranın D vitamini sentezini olumsuz etkilemesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Süpervia ve ark sigara içenlerde muhtemelen sigaranın karaciğer enzim aktivitesini artırarak düşük D vitamini seviyesine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Sigara içenlerin genellikle alkol kullanma, düşük fiziksel aktivite, daha az kalsiyum tüketimi gibi sağlıklı olmayan alışkanlıkları vardır (Ma ve ark 2000, Halperin ve ark 2010). Çalışmamızda her iki grupta alkol kullanımını sorgulayarak alkol kullananları çalışma dışı bıraktık. Ayrıca sigara içenler daha az açık hava aktivitelerine katılmaktadırlar ve bu yüzden daha az güneş ışığına maruz kaldıkları gözlemlenmiştir (Ma ve ark 2000, Halperin ve ark 2010). Tüm bunlar sigara içenlerde daha düşük vitamin D değerlerinin tespit edilmesine sebep olabilir. Çalışmamızda sigara içenlerde düşük vitamin D seviyesi literatürdeki birçok çalışma ile benzerdi.

Çalışmamızda sigara içen erkek grupta sigara içmeyen gruba göre PTH seviyesi anlamlı derecede düşük bulundu. Jorde ve ark'nın 2005 yılında yaptıkları çalışmada sigara içenlerde PTH seviyesi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı grupta sigarayı bıraktıktan bir yıl sonra iki grup arasında serum PTH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun muhtemelen sigara ile açıklanabileceğini fakat PTH seviyesi ve sigara arasındaki ilişkiyi

açıklayacak net bir mekanizmanın olmadığını, PTH seviyesinin sigara içenlerde düşük (*Hopper ve Seeman 1994, Landin ve ark 1995*) veya normal (*Ortego ve ark 1997,1995*) olabileceğini belirten yayınlar bildirilmiştir. *Süpervia ve ark* sigara içen erkek (n=9) ve son bir aydır sigarayı bırakmış (n=22) erkeklerde yaptıkları çalışmada sigara içenlerde PTH seviyesini sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p=0,008$). Bunun sebebinin sigaranın östrojen mekanizması üzerindeki negatif etkisinden ve sigaranın serum kalsiyum konsantrasyonuna negatif etkisinden olabileceği belirtilmiştir. *Need ve ark;* 2002 yılında 79 eski içici ve 74 aktif içicide yaptıkları çalışmada serum iyonize kalsiyum seviyelerinde ölçülemeyecek kadar küçük değişikliklerin sigara içenlerde PTH supresyonundan sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir. *Cutillas-Marco ve ark*'nın 2012 yılında 177 sağlıklı kişide (%74,6 kadın, %25,4 erkek) yaptıkları çalışmada sigara içenlerde D vitamini yetersizliği riski tespit etmişlerdir ve sigara içmeyi düşük PTH seviyeleri ile korele bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da PTH seviyesi birçok literatürde olduğu gibi sigara içenlerde anlamlı derecede düşük bulundu. Sigara içenlerde yüksek PTH seviyesi olduğunu belirten yayınlar da bunun kalsiyum alımı ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda her iki grupta beslenme alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: katılımcılarda osteoporoz yapabilecek hipogonadizm, Romatoid Artrit, bağırsak hastalıkları gibi hastalıkları ankette sözel olarak sorgulayıp çalışma dışı bıraktık. İlerde yapılacak çalışmalarda katılımcıların osteoporoza sebep olabilecek hastalıkları tam olarak tespit edilip çalışma dışı bırakılırsa sigaranın kemik yapım parametrelerini olumsuz etkilemesi ve osteoporoz tam olarak sigaraya atfedilebilir duruma gelebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

6.1. Sonuçlar

85 sigara içen ve 85 sigara içmeyen erkek bireyde yaptığımız çalışmamızdan elde edilen bulgular sonucunda;

1. Çalışmamıza katılan vaka grubunun serum RANKL düzeyleri ortalaması $93,61 \pm 98,84$ pg/ml, kontrol grubunun serum RANKL düzeyleri ortalaması $117,53 \pm 8,65$ pg/ml olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Vaka grubunun serum CTX düzeyleri ortalaması $50,30 \pm 26,97$ ng/ml, kontrol grubunun serum CTX düzeyleri ortalaması $65,10 \pm 42,41$ ng/ml idi ve sigara içen erkek grupta CTX seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,007$).

2. Çalışmamıza katılan vaka grubunun serum OC düzeyleri ortalaması $21,62 \pm 13,59$ ng/ml, kontrol grubunun serum OC düzeyleri ortalaması $26,52 \pm 21,70$ ng/ml olup sigara içmeyen erkek bireylerin serum OC düzeyleri ortalaması ($26,52 \pm 21,70$ ng/ml), sigara içen erkek bireylerin serum OC düzeyleri ortalamasından ($21,62 \pm 13,59$ ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti ($p=0,080$). Vaka grubunun (n=85) serum OPG düzeyleri ortalaması $2,70 \pm 2,38$ pg/ml, kontrol grubunun (n=85) serum OPG düzeyleri ortalaması $3,88 \pm 4,18$ pg/ml olup, sigara içmeyen erkek bireylerin serum OPG ortalama seviyesi ($3,88 \pm 4,18$ pg/ml), sigara içen erkek bireylerin ortalama OPG seviyesine ($2,70 \pm 2,38$ pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,025$).

3. Sigara içen grubunun RANKL/OPG düzeyi ortalaması ($43,63 \pm 58,97$), sigara içmeyen grubun ($39,73 \pm 17,52$) ortalama düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı olmasa yüksek bulundu ($p=0,560$).

4. Vaka grubunun serum PTH düzeyi ortalaması $23,75 \pm 9,88$ pg/ml, kontrol grubunun PTH düzeyi ortalaması $31,35 \pm 13,15$ pg/ml olup sigara içmeyen grubun PTH düzeyi ortalaması içen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$).

5. Vaka grubunun $16,75 \pm 8,73$ ng/ml, kontrol grubunun vitamin D düzeyi ortalaması $19,50 \pm 8,97$ ng/ml olup, sigara içmeyen grubun vitamin D seviyesi

ortalaması ($19,50 \pm 8,97$ ng/ml) sigara içen grubun vitamin D seviyesi ortalamasına ($16,75 \pm 8,73$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,044$).

6.2. Öneriler

1. Yaşam süresinin uzaması ile birlikte görülme sıklığı hızla artan OP önemli bir toplumsal halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hem aktif içicileri hem de pasif sigara içiminin meydana getirdiği sonuçlar açısından toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Sigara içimi ile OP arasındaki olumsuz ilişki bu toplumsal tehdidin önemli bir parçasıdır. Sigara bırakma ülke çapında bir devlet politikası olarak benimsenmeli sigaranın neden olabileceği hastalıklar konusunda insanlar bilinçlendirilmeli ve bu alanda gerekli kanunlar ve yönetmelikler çıkartılmalı sigara içme oranları azaltılmaya çalışılmalıdır.

2. Aile hekimleri olarak birinci basamak sağlık hizmetleri sunarken koruyucu hekimlik görevlerimizi de yerine getirmeli, sigaranın birçok hastalığa sebep olacağını hastalarımıza anlatmalı ve koruyucu hekimlik bünyesinde sigara kullanan hastaları sigarayı bırakması konusunda teşvik etmeli ve eğer isterlerse sigara bırakma destek tedavilerini uygulamalıdır. Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar sonucunda hekimler; osteoporozun bir nedenininde sigara içmek olduğunu unutmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Akhter MP, Lund AD, Gairola CG. Bone biomechanical property deterioration due to tobacco smoke exposure. *Calcif Tissue Int*, 2005, 77(5): 319-326.
2. Aksu A, Karaoglan B, Atalay B, Dinçer G, Zinnuroglu M, Akın S ve ark. Osteoporosis, education status and knowledge level research results. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2005, 11(1): 36-40.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008, 1: 12-54.
4. Arasıl T. Osteoporoz epidemiyolojisi ve Türkiye verileri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2012, 5(3):6-10.
5. Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM, Qari MH, Maimani AA. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. *Osteoporos Int*, 2012, 23(2): 675-86.
6. Aslan D. Dünyada ve Türkiye'de tütün kontrolünde yeni bir dönem başladı: Tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi. *Sted*, 2005, 14 : 1,19.
7. Bekker PJ, Gay C. Characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. *J Bone Miner Res*, 1990, 5: 569-579.
8. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as apredictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res*, 2000, 7(5): 719-724.
9. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex*, 2009, 51 Suppl 1:5-17.
10. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr*, 1999, 53: 920–26.
11. Buduneli N, Biyikoğlu B, Sherrabeh S, Lappin DF. Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(10): 846-52.
12. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, Supp3:S131-139.
13. Conference report (no authors listed). Consensus development conference on osteoporozis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1988, 296(6614): 61–62
14. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med*, 1999, 106(3):311-4.

15. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med*, 1976, 136(3):298-304.
16. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*, 2008, 61(5):577-87.
17. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 1992, 15(3):318-68.
18. DeLuca HF. The metabolism and functions of vitamin D. *Adv Exp Med Biol*, 1986, 196:361-75.
19. Devogelaer JP, Boutsen Y, Gruson D, Manicourt D. Is there a place for bone turnover markers in the assessment of osteoporosis and its treatment? *Rheum Dis Clin North Am*, 2011, 37(3):365-86.
20. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner A, SteMarie LG, Gallagher JC et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7):3970-7.
21. Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2012, 5(3):34-42.
22. Fagerstrom KO, Heatherton TE, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assesment. *Ear Nose Throat J*, 1992, 69:763–767.
23. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Ed: Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. 2. Baskı. Ankara, Günes Kitabevi, 2005, 103-124.
24. Gür A, Saraç AJ, Nas K, Çevik R. The relationship between educational level and bone mineral density in postmenopausal women. *BMC Fam Pract*, 2004, 5: 18
25. Gürlek O, Lappin DF, Buduneli N. Effects of smoking on salivary Ctelopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(12):1099-104.
26. Hadjidakis DJ, Androulakis LL. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1092:385-96.
27. Halperin AC, Smith SS, Heiligenstein E, Brown D, Fleming MF. Cigarette smoking and associated health risks among students at five universities. *Nicotine Tob Res*, 2010, 12:96–04.
28. Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:780–87.
29. In Alberti KG MM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H. *İnternational Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition, Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 1997; 81:635-89.

30. Kara B. Osteoporozda gözardı edilen bir risk faktörü: Sigara içmek. Turkish Journal of Geriatrics, 2009; 12 (1): 49-54
31. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. J Bone Miner Res, 1999, 14:215–20.
32. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rose'n T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. Calcif Tissue Int, 1995, 56:104–08.
33. Lappin DF, Sherrabeh S, Jenkins WM, Macpherson LM. Effect of smoking on serum RANKL and OPG in sex, age and clinically matched supportive-therapy periodontitis patients. J Clin Periodontol, 2007, 34(4):271-7.
34. Lee LL, Lee JS, Waldman SD, Casper RF, Grynbas MD. Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause bone loss in an ovariectomized rat model. Bone, 2002, 30(6):917-923.
35. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109 Suppl 2:S493-514.
36. Ma J, Betts NM, Hampl JS. Clustering of lifestyle behaviors: the relationship between cigarette smoking, alcohol consumption, and dietary intake. Am J Health Promot, 2000, 15:107–17.
37. Mallette LE, Gagel RF. Parathyroid hormone and calcitonin. In: Favus JM. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1993, 90-99.
38. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch Biochem Biophys, 2008, 473:201-9.
39. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med, 1998, 128: 253-61.
40. Melikoğlu M. Osteoporoz tanımlaması ve sınıflaması. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special 2 Topics, 2012, 5(3):1-5.
41. Melikoğlu MA. Osteoporoz: Klinik Özellikler. Çeviri Ed: Arasıl T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K. Romatoloji. 4. Baskı. Ankara. Veri yayıncılık. 2011, 1925-35.
42. Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? Curr Med Res Opin, 2005, 21(4): 545-553.

43. Mizrak S, Turan V, Inan S, Uysal A, Yilmaz C, Ercan G. Effect of Nicotine on RANKL and OPG and Bone Mineral Density. *J Invest Surg.* 2014, ;27(6):327-31.
44. Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM. Bone biology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1997; 11(1): 1-22.
45. Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, Gilbert C, Pocock NA, Eisman, JA. Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J. Bone Miner Res*, 1994, 9(9); 1339–1346.
46. Özçaka O, Nalbantsoy A, Köse T, Buduneli N. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Aust Dent J*, 2010, 55(4): 405-10.
47. Özgürtaş T, Kutluay Türker. Yeni kemik markıları ve klinik kullanımları. *T Klin Med Sci*, 2001, (21):523-527
48. Pocock NA, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN, Yeates MG. Effects of tobacco use on axial and appendicular bone mineral density. *Bone*, 1989, 10(5): 329–331.
49. Prochaska JO, Di Clemente CC. Stages and process of self change of smoking: toward an integrated model of change. *J Consult Clin Psychol*, 1983, 51: 390–395.
50. Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation. Implications for physicians. *Clin Chest Med*, 1991, 12(4):727–736.
51. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3318-25.
52. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, 2000, 27(2): 429–36.
53. Robey PG, Termine JD. Human bone cells in vitro. *Calcif Tissue Int*, 1985, 37(5): 453 460.
54. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 2000, 88(12 Suppl): 2961-78.
55. Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M.. Biochemical markers in osteoporosis: use fullness in clinical practice. *Reumatol Clin*, 2012, 8(3):149-52.
56. Saquib N, von Mühlen D, Garland CF, Barrett-Connor E. Serum 25-hydroxvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int*, 2006, 17(12) :1734–41.
57. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(2): 169–180.

58. Sedlak CA, Doheny MO, Jones SL. Osteoporosis education programs: Changing knowledge and behaviors. *Public Health Nurs*, 2000, 17(5): 398-402.
59. Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12(7): 281-283.
60. Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*, 1983, 75(6): 977-983.
61. Seltzer V. Smoking and women's health. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 70(1): 159-163.
62. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz. 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi. 2005, p.125-145.
63. Siebel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2003, 32(1): 83-113.
64. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista(CORE) study. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9):1514-24.
65. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med*, 1992, 117(4): 286-291.
66. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*, 2007, 261(6): 558-565.
67. Solak ZA, Göksel T, Erdiñç H, Üstün H. Sigara ile ilişkili ciddi akciğer hastalığı olanların sigara içen yakınlarında sigara bırakma tedavisinin başarısı. *Türk Toraks Dergisi*, 2002, 3(3): 248-252.
68. Supervía A, Nogués X, Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Serrano S et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodelling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006, 6(3): 234-241.
69. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(1-2):95-105.
70. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of post menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12): 1683-1704.
71. Şen N, Tuncer T. Osteoporoz patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2012, 5(3): 11-16.

72. Tamaki J, Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E et al. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Osteoporos Int*, 2011, 22(1): 133–141.
73. Tanaka H, Tanabe N, Shoji M, Suzuki N, Katono T, Sato S et al. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E2 production by osteoblasts. *Life Sci*, 2006,78(15): 1733–1740.
74. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370(9588): 657-66.
75. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutcuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2005, 3(2):73-83.
76. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*, 2012, 23(3): 949-955.
77. Türkcan A, Çakmak D. Sigara bağımlılarında solunum havasında karbonmonoksit düzeyleri. *Bağımlılık Dergisi*, 2004, 5: 133-138.
78. Türkiye İstatistik Kurumu, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2012. Sayı: 13142 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>. Erişim Tarihi: 12.10.2014.
79. Uğur M. Osteoporozda risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2012, 5(3): 17-22.
80. Uysal A. Kemik ve Mineral Metabolizması, İç Hastalıkları. İlçin G, Biberoğlu K, Ünal S. 2. Baskı. Ankara, Güneş kitabevi, 2003, 2449-2455.
81. Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PB, El Haj AJ. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone*, 2001, 28(6): 603-8.
82. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci(Lond.)*, 2007, 113(5): 233-241.
83. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO Technical Report Series ed. Geneva, World Health Organization, 1994, p.843:1-129.
84. Yamauchi H, Suzuki H, Orimo H. Calcitonin for the treatment of osteoporosis: Dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(4): 198-204.
85. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2081-2092.

8.ÖZET

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN ERKEKLERDE KEMİK YAPIM VE YIKIM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hazırlayan: Nisa ÇETİN KARGIN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2014

Amaç: Bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen erkeklerde kemik yapım ve yıkım parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 17.02.2014 ile 04.04.2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Sigara Bıraktırma polikliniğine başvuran 35-70 yaş aralığındaki 85 sigara içen erkek birey vaka grubuna ve periyodik muayene polikliniğine başvuran 35-70 yaş aralığındaki 85 hiç sigara içmemiş erkek birey kontrol grubuna alındı. Kemik yapım parametrelerinden osteokalsin, osteoprotegerin ve kemik yıkım parametrelerinden RANKL, CTX ayrıca kemik minarel yoğunluğunu etkileyen TSH, Ca, P, PTH, ALP, TT, vitamin D parametreleri çalışıldı. Katılanların sosyodemografik özelliklerini ve osteoporoz risk faktörlerini içeren 47 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile dolduruldu. Tüm veriler SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, *Ki-kare* testi ve *Student-t* testi kullanıldı.

Bulgular: Sigara içen grubun serum RANKL düzey ortalamları $93,61 \pm 98,84$ pg/ml, sigara içmeyen grubun serum RANKL düzey ortalamları $117,53 \pm 8,65$ pg/ml olup serum RANKL seviyesi sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Sigara içen grubun serum CTX düzeyleri ortalaması $50,30 \pm 26,97$ ng/ml, sigara içmeyen grubun serum CTX düzeyleri ortalaması $65,10 \pm 42,41$ ng/ml olup, istatistiksel olarak sigara içen grupta CTX seviyesi anlamlı derecede düşüktü ($p=0,007$). Sigara içen grubun serum OC düzeyleri ortalaması $21,62 \pm 13,59$ ng/ml, sigara içmeyen grubun serum OC düzeyleri ortalaması $26,52 \pm 21,70$ ng/ml olup sigara içmeyen grubun serum OC düzeyleri ortalaması, sigara içen grubun serum OC düzeyleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti ($p=0,080$). Sigara içen grubun serum OPG düzeyleri ortalaması $2,70 \pm 2,38$ pg/ml, sigara içmeyen grubun serum OPG düzeyleri ortalaması $3,88 \pm 4,18$ pg/ml olup sigara içmeyen grubun serum OPG ortalama seviyesi, sigara içen grubun ortalama OPG seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,025$). Sigara içen grubunun RANKL/OPG düzeyi ortalaması ($43,63 \pm 58,97$), sigara içmeyen grubun ($39,73 \pm 17,52$) ortalama düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı olmasa yüksek bulundu ($p=0,560$).

Sigara içen grubun serum PTH düzeyi ortalaması $23,75 \pm 9,88$ pg/ml, sigara içmeyen grubun PTH düzeyi ortalaması $31,35 \pm 13,15$ pg/ml olup sigara içmeyen grubun PTH düzeyi ortalaması sigara içen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). Sigara içen grubun vitamin D düzeyi ortalaması $16,75 \pm 8,73$ ng/ml, sigara içmeyen grubun $19,50 \pm 8,97$ ng/ml olup istatistiksel olarak sigara içmeyen grubun vitamin D ortalaması, sigara içen grubun vitamin D ortalamasına göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,044$).

Sonuç: Osteoporoz, hem erkeklerde hemde kadınlarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla osteoporoz prevalansı da artmaktadır. Osteoporoz risk faktörlerinden birinde de sigara içimi olduğu ve kemik yapımını olumsuz etkilediği bu çalışma ile de desteklenmektedir. Osteoporozun ileri yaşlarda olduğu kadar orta yaşta sigara içen erkeklerde de önemli bir sağlık sorunu olduğu akılda tutulmalı ve sigara bırakma konusunda gerekli destek verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Sigara, Osteoporoz, Kemik Turnover

9-ABSTRACT

COMPARISON OF BONE TURNOVER MARKERS BETWEEN MALE SMOKER AND NON-SMOKER

SELÇUK UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Prepared by: Nisa CETIN KARGIN

Department of Family Medicine

Specialization thesis in medicine / Konya, 2014

Objective: We aimed to compare of the bone turnover markers between male smoker and non smoker in this study.

Material and Method: This study was conducted between February 17, 2014 and April 4, 2014 at Selçuk University Medical School. A total of 85 smoker males aged between 35 -70 who had presented to the Department of Family Medicine's Smoking Cessation Outpatient Clinic were included in the case group while a total of 85 males aged between 35 - 70 who had never smoked and who had presented to the periodical examination outpatient clinic were included in the control group for the study. Osteocalcin and osteoprotogerin, which are listed among bone formation parameters, and RANKL and CTX, which are listed among bone destruction parameters, were studied alongside with TSH, Ca, P, PTH, ALP, TT, and vitamin D parameters which affect bone mineral density. A 47-question questionnaire covering the osteoporosis risk factors and the socio-demographic characteristics of the participants was filled in by face to face interviews. All the data collected were evaluated by using the SPSS 16.0 package program. The evaluation of data were used the numbers, percentages, averages, standard deviation Chi-square test and Student-t test.

Results: The averages for the serum RANKL level of the smoker group were 93.61 ± 98.84 pg/ml while the same figures were 117.53 ± 8.65 pg/ml for the non-smoker group. Although the serum RANKL level was lower in smoker group in comparison to the non-smoker group, this difference was not statistically significant ($p=0.084$). The average serum CTX level of the smoker group was 50.30 ± 26.97 ng/ml, while this level was 65.10 ± 42.41 ng/ml for the non-smoker group and the results revealed that statistically the CTX level in the smoker group was significantly lower in the smoker group ($p=0.007$). The average serum OC levels of the smoker group were 21.62 ± 13.59 ng/ml and the same level was 26.52 ± 21.70 ng/ml for the non-smoker group. The average serum OC level of the non-smoker group was higher than that of the smoker group though the difference between the two groups was not statistically significant ($p=0.080$). The average serum OPG levels of the smoker and the non-smoker groups were 2.70 ± 2.38 pg/ml and 3.88 ± 4.18 pg/ml respectively. The latter's average serum OPG level was statistically higher than the smoker group ($p=0.025$). The average RANKL/OPG level of the smoker group (43.63 ± 58.97) was higher than that of the non-smoker group (39.73 ± 17.52) although the difference between the two was not statistically significant ($p=0.560$).

The average serum PTH level of the smoker and non-smoker groups were 23.75 ± 9.88 pg/ml and 31.35 ± 13.15 pg/ml respectively and the related average of the non-smoker group was statistically higher than that of the smoker group ($p=0.000$). The average vitamin D level of the smoker group was 16.75 ± 8.73 ng/ml while it was 19.50 ± 8.97 ng/ml for the non-smoker group and the related figure for the non-smoker group was statistically higher than the smoker group ($p=0.044$).

Conclusion: Osteoporosis is a disease which has negative effects on the quality of life both for men and women. As the population of the world gets older so does the prevalence of osteoporosis.

The study at hand supports the fact that one of the risk factors for osteoporosis is smoking and it negatively affects bone formation as well. It should be noted that osteoporosis is a significant health issue not only for older men but also for middle-aged male smokers and the necessary support for smoking cessation should be offered.

Keywords: Cigarette, Osteoporosis, Bone Turnover

10. EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

1. Aşağıda imzası olan ben “Sigara içen ve içmeyen erkeklerde kemik yapım ve yıkım parametrelerinin karşılaştırılması” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

2. Bu çalışmayı yürüten Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Araştırma görevlisi Dr. Nisa Çetin KARGIN ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişiler; çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.

3. Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Asist Dr. Nisa Çetin KARGIN ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişilere çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.

4. Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişilere hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.

5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Asist Dr. Nisa Çetin KARGIN ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişiler ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.

6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.

7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

Bilgilendirilmiş Olur Metni

- Katılınan çalışma bir araştırmadır.
- Araştırmanın amacı, sigara içen ve içmeyen erkeklerde kemik yapım ve yıkım parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.
- Araştırmada kemik erimesi tespit edilenler Endokrinoloji polikliniğine sevk edilerek tedavileri düzenlenecektir.
- Araştırma sırasında uygulamaya ait hastaya düşen görev yoktur.
- Gönüllünün sorumluluğu, yüz yüze görüşülerek doldurulan anketi doldurmak ve biyokimyasal parametreler için kan tahlili vermek.
- Araştırmanın deneysel kısımları yoktur.

- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler veya rahatsızlıklar mevcut değildir.

- Beklenen yarar; Sigara içen erkeklerde sigara içmeyen erkeklere göre kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu, kemik erimesi sıklığının artıp artmadığının tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonrası elde edeceğimiz sonuçlar neticesinde sigara içen erkeklerin sigara bırakmalarına destek ve motivasyon verilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde kemik yıkım parametrelerinde artmanın olabileceği daha erken tetkik ve tedavi ile ileride yerleşebilecek olan kemik erimesinin önlenmesi hedeflenmektedir.

- Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler yoktur. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle ödeme öngörülmemektedir.

- Gönüllünün araştırmada yer alması isteğine bağlı olup, araştırmada yer almayı reddedebilir veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilir. Bu durum bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel duruma yol açmaz.

- İzleyiciler, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Gönüllü veya yasal temsilci bilgilendirilmiş onam formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini taahhüt eder.

- Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirilecektir.

- Araştırma hakkında ek bilgi, gönüllülerin hakları ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler istendiği durumda bildirilecektir.

EK-2: SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN ERKEKLERDE OSTEOPOROZ

RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ ANKETİ

- 1-)Adı Soyadı: Tarih:
- 2-) Tel: Anket No:
- 3-) Yaş: CO:
- 4-) Boy:
- 5-) Kilo:
- 6-) BMI:
- 7-) Meslek:
- 8-) Eğitim Durumu:
- 1- Okur-yazar 3- Ortaokul 5 - Üniversite ve üzeri
- 2- İlkokul 4- Lise
- 9-) Yaşadığı yer: 1-Köy 2-Kasaba 3-İlçe 4-İl
- 10-) Halen sigara içiyor musunuz?
- 1- Evet, her gün
- 2- Hayır, hiç içmedim (Hayır diyenler, 32. sorudan itibaren devam edecekler)
- 3- İçmiyorum bıraktım (Bıraktım diyenler 28. sorudan devam edecekler)
- 4- Her gün olmamakla birlikte ara sıra içiyorum
- 11-) Yaşamınız boyunca toplam 100 adet (5 paket) sigara içmiş misinizdir?
- 1-Evet 2-Hayır
- 12-) Günde kaç sigara içiyorsunuz?
- [] (0)- 10 veya daha az sigara
- [] (1)- 11-20 adet sigara
- [] (2)- 21-30 adet sigara
- [] (3)- 31 ve üzeri
- 13-) Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?
- [] (3)- İlk 5 dakika içerisinde
- [] (2)- 6-30 dakika içerisinde
- [] (1)- 31-60 dakika içerisinde
- [] (0)- 61 dakika ve üstü

14-) Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz?

1-Evet

2-Hayır

15-) Uyanmayı izleyen ilk saatlerde günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz ?

1-Evet

2-Hayır

16-) Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olsanız, yine sigara içermisiniz?

1-Evet

2-Hayır

17-) Gün boyunca içtiğiniz sigaralardan vazgeçilmesi en zor olanı hangisi?

1-Sabahın ilk sigarası

2-Diğerleri

18-) Genellikle hangi tip ve ne marka sigara kullanıyorsunuz ? (En çok kullandığınızı belirtmek üzere tek bir şıkkı işaretleyiniz).

1-Filtreli Light , Markası:.....

2-Filtreli diğer , Markası:.....

3-Fitresiz ,Markası.....

4-Diğer , Açıklayınız:.....

19-) Genellikle hangi durumlarda sigara içersiniz?

1-Arkadaşlarımla beraberken

2-Önemli olaylarda

3-Mutlu olduğum zamanlarda

4-Yorgun olduğum zamanlarda

5-Sinirli gergin ve moralim bozuk olduğu zamanlarda

6-Sigaranın tadını tekrar almak istediğimde

7-Diğer (.....)

20-) Önümüzdeki 6 ay içerisinde sigarayı bırakmayı düşünüyor musunuz?

1-Evet

2-Hayır

21-) Önümüzdeki 1 ay içerisinde sigarayı bırakmaya niyetiniz var mı?

1-Evet

2-Hayır

22-) Geçen yıl içinde sigarayı bırakmayı denediniz mi?

1-Evet

2-Hayır

23-) Daha önce kaç kez bırakmayı denediniz?

1-Hiç denemedim

2-Sadece bir kez denedim

3- 2-3 defa denedim

4- 4 ve daha fazla denedim

24-) Önümüzdeki yıl içerisinde sigaraya devam etmeyi düşünüyor musunuz?

1-Kesinlikle içmeyi düşünmüyorum

2-Belki içerim

3-Kesinlikle içecem

25-) (Sigara içenler yanıtlayacak) Sigara içmenizin sağlığını üzerindeki muhtemel zararlı etkileri sizi düşündürüyor mu?

1-Çok fazla

2-Oldukça

3-Biraz

4-Hiç

26-) Sigaraya kaç yaşında başladınız:.....

27-) Kaç senedir sigara içiyorsunuz:.....

28-) Sigaraya başlamanızda etkili olan en önemli etmen nedir?

1-Sosyal çevre ve arkadaş grubu

2-Özenti ve heves

3-Stres ve sıkıntı

4-Keyif ve zevk

29-) Evde sizden başka sigara içen var mı?

1-Annem kullanıyor

2-Babam kullanıyor

3-Eşim kullanıyor

4-Çocuğum ve/veya çocuklarım kullanıyor

5-Kız ve/veya erkek kardeşim

6-Hiçbiri

30-) Sizin çok sevdiğiniz arkadaş grubunuzdan kimler sigara kullanıyor?

1-Hemen hemen hepsi

2-Çoğu

3-Bazıları

4-Hiçbiri

31-) Sigaranın zararları konusunda medyada yeterince yayın yapılıyor mu?

1-Evet

2-Hayır

32-) Düzenli spor yapıyor musunuz? 1-Evet

2-Hayır

- 33-) Ne tür spor yaparsınız? Yürüme sa/gün sa/hafta
Koşma sa/gün sa/hafta
Bisiklete Binme....sa/gün sa/hafta
Yüzme Sa/gün sa/hafta
- 34-) Alışkanlıklar: Kola (bardak/gün)(bardak /hafta)
Çay..... (çay bardağı/gün)(bardak/hafta)
Ayrıran.....(bardak/gün)(.bardak/hafta)
Yoğurt (bardak/gün)(bardak-hafta)
Peynir.....(kibrit kutusu/gün).....(kibrit kutusu-hafta)
- 35-) Alkol kullanıyor musunuz? 1- evet 2-hayır
- 36-) Kalsiyum vitamini alıyor musunuz? 1-evet (miktarı.....) 2-hayır
- 37-) D vitamini alıyor musunuz ? 1-evet (miktarı...) 2-hayır
- 38-) Antiasit kullanıyor musunuz? 1- hergün 2-haftada 1-2 3-hergün
- 39-) Antikonvülzan kullanıyor musunuz?1-evet (miktar.....) 2- hayır
- 40-) Glukokortikoid kullanıyor musunuz?(günde 5 mg dan fazla veya 3 aydan uzun süreli) 1-evet (miktarı.....) 2-hayır
- 41-) Malabsorbsiyonunuz var mı? 1-evet 2-hayır
- 42-) Ailenizde osteoporoz öyküsü var mı? 1-evet 2- hayır
- 43-) Minor travmaya bağlı kırık oluştu mu? 1-evet 2-hayır
- 44-) Astım, KOAH ilaçları kullanıyor musunuz? 1-evet 2-hayır
- 45-) Böbrek hastalığınız var mı? 1-evet 2-hayır
- 46-) Romatolojik hastalığınız var mı? 1-evet 2-hayır
- 47-) Ek kullandığınız ilaçlar? Adları / Dozları:.....

EK-3: ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2012/09

Toplantı Tarihi : 13.09.2012

Karar Sayısı 2012/175 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara İçen ve İçmeyen Erkeklerde Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 12.09.2012 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara İçen ve İçmeyen Erkeklerde Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerinin Karşılaştırılması" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekretaryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
13/09/2012

Mahmut KESİK
Sekreteryas