

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

**OSTEOPOROZLU HASTALARIN SERUM VE  
TÜKÜRÜKLERİNDE GHRELİN VE OBESİTİN DÜZEYLERİ  
VE TEDAVİSİNİN BUNLARA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Bahar Çelikba**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Ayhan KAMANLI**

**ELAZI  
2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. ....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

.....

**Anabilim Dalı Ba kanı**

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

.....

**Danı man**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince bilgi ve deneyimleri ile e itimime katkıda bulunan, insani ve ahlaki de erleri ile de örnek edindi im, tez çalı mamda bana yol gösteren ve destek olan sayın hocam Prof. Dr. Ayhan KAMANLI'ya, hasta takibinde titiz yakla ımlarından ve e itimime katkılarından dolayı Yrd. Doç Dr. Arzu KAYA'ya, daha önce birlikte çalı tı ım, e itimimde desteklerini her zaman yanımda hissetti im de erli hocalarım Prof. Dr. Özge ARDIÇO LU'na ve Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e,

htisasımın ilk yıllarında hastaya yakla ımı ö rendi im de erli uzman arkadaş larım, Uzm. Dr. Murat Akgün, Uzm. Dr. Arif Gülkesen, Uzm. Dr. Hüseyin Güdül, Uzm. Dr. Hüseyin Kaya, Uzm. Dr. Mahmut Saito lu, Uzm. Dr. Arafe Yıldırım, Uzm. Dr. Mehmet Bezginca'n'a, Uzm. Dr. Rabia Aydo an Baykara, Uzm. Dr. Mehtap Kalçık'a

Ve halen birlikte çalı tı ım, hasta takibinde titiz yakla ımlarından ve bilgisinden faydalandı ım Uzm. Dr. Hasan Ulusoy ve asistan arkadaş larım Dr. Günseli Karaca Acet, Dr. Meral Orhan, Dr. Emel Karakeçi, Dr. Nevsun Pıhtılı Ta , Dr. Derya Çetinta , Dr. Gürkan Akgöl, Dr. Sibel Ertürkler, Dr. Ay e Ülkü Aslan, Dr. Tülün Kaya, Dr. Semra Aktürk' e,

Klini in di er tüm çalı anlarına,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen de erli e ime ve hak etti i zamani kendisine ayıramadı ım biricik o luma,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme te ekkürlerimi sunarım.

Bu çalı ma Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP, Proje No: 1565 ) tarafından desteklenmi tir.

## ÖZET

Osteoporoz düşük kemik kitlesi, kemiğin mikromimari yapısının bozulması sonucu kemiğin kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik ve metabolik bir hastalıktır.

Ghrelin ve obestatinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin olduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz tanısı konulmuş bir grup hastada ghrelin ve obestatin hormon düzeylerine bakıldı ve tedavinin bunlara etkileri araştırıldı.

Çalışmaya postmenopozal osteoporoz tanısı ilk olarak konulmuş ve buna yönelik ilaç kullanmamış 36 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer hastalardan oluşan osteopenik ya da normal 21 kontrol hastası alındı.

Hastaların başlangıçta fizik muayeneleri ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Ghrelin ve obestatin hormonlarını belirlemek için kan ve tükürükleri alındı. Kemik dansitometre ölçümleri yapıldı.

Osteoporoz hasta grubuna stronsiyum ranelat (2 gr/gün) ve kalsiyum(1200 mg/gün) + D vitamini (800 IU/gün) verildi.

Ayrıca bu hastaların Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO), Short Form 36 (SF-36) ile Nottingham Health Profile (NHP) yaşam kalitesi ölçütlerine bakıldı.

Osteoporoz hasta grubunda 6 ay sonra tüm bu parametreler tekrarlandı.

Çalışmanın sonucuna göre osteoporoz hasta grubu ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarda obestatin serum, açil ghrelin tükürük, desaçil ghrelin tükürük ve obestatin tükürük düzeylerinde anlamlı değişimler görüldü.

QUALEFFO, SF-36 ve NHP yaşam kalitesi ölçütlerinin belirlemede; osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve sonrasında QUALEFFO skoru, SF-36 fiziksel fonksiyon ve NHP skoru ve fiziksel aktivitede anlamlı iyileşmeler görüldü.

Kemik mineral yoğunluğunda 6 ayın sonunda olumlu etkiler görüldü.

Sonuç olarak ghrelin ve obestatin serum ve tükürük seviyelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında bir farklılık gösterilememiş olsa da kontrollerle olan karşılaştırmalarda bahsedilen farklılığın kemik turnoverindeki

tedaviyle olu an olumlu etkinin bir sonucu olabilir.Bu da her iki hormonun osteoblastik hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyonda etkili oldu unun bir kanıtı olabilir. Daha geni çalı malara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Postmenapozal osteoporoz, ghrelin, obestatin, ya am kalitesi

## **ABSTRACT**

### **THE LEVEL OF GHRELIN AND OBESTATIN IN SERUM AND SALIVA OF OSTEOPOROSIS PATIENTS AND THE EXAMINATION OF THE EFFECT OF TREATMENT ON THIS HORMONES**

Osteoporosis is a systemic and metabolic bone disease characterized by low bone mass and micro architectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk.

It is said that there was some effects of ghrelin and obestatin on the bone metabolism.

In this study, ghrelin and obestatin hormones levels are observed at the patients who diagnosed as postmenapausal osteoporosis and the effect of the treatment on these hormones.

36 patients who had never taken medical OP treatment and who were diagnosed as postmenapausal OP initially and 21 control patients who were similar according to age and sex were included to the study.

At first the physical examination and rutin biochemical analysis of the patient who were included to the study were made. The patients' blood and saliva specimens were taken for assessing the ghrelin and obestatin hormones. Bone dansitometry measurements were made.

The osteoporosis group were treated with strontium ranelate (2 g/day) and calcium(1200 mg/day) + vitamin D (800 IU/day).

The patients' Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO), Short Form 36 (SF-36) and Nottingham Health Profile (NHP) were performed.

After six months all of these parameters were repeated in OP group.

According to results, significant differences have been observed in obestatin serum açil ghrelin saliva ,desacil ghrelin saliva and obestatin saliva when osteoporosis ptient group has been compared with control group after and before the treatment.

When QUALEFFO, SF-36 and NHP were assesed in OP group, significantimprovement has been observed in QUALEFFO pain, SF-36 physical function, NHP pain and physical activity before and after the treatment.

Positive effect on bone mineral density has been seen after 6 months.

Finally, there was no difference in the ghrelin and obestatin serum and saliva specimens after and before the treatment, when compared with control group the increase of differences in ghrelin and obestatin between the control and after treatment group is a result of positive effect of treatment in bone turnover.

This can be a proof that these two hormones are effective in poliferation and differentiation in osteoblastic cells. More investigation is needed.

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, ghrelin, obestatin, quality of life.

## Ç NDEK LER

<b>TE EKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>Ç NDEK LER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar L STES</b>	<b>xii</b>
<b>EK LLER L STES</b>	<b>xiii</b>
<b>KISALTMALAR L STES</b>	<b>xiv</b>
<b>1. G R</b>	<b>1</b>
1.1. Osteoporoz	1
1.1.1. Sınıflama	2
1.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri	4
1.1.2.1. Ya , Cinsiyet, Irk	5
1.1.2.2. Hormonal Nedenler	6
1.1.2.3. Genetik	6
1.1.2.4. Beslenme	6
1.1.2.5. Vücut Tipi	7
1.1.2.6. İağlar	8
1.1.2.7. Fiziksel Aktivite	9
1.1.3. Patogenez	9
1.1.3.1. Kemik Yapısı	9
1.1.3.2. Kemik Hücreleri	9
1.1.3.2.1. Osteoblastlar	10
1.1.3.2.2. Osteoklastlar	10
1.1.3.2.3. Osteositler	10
1.1.3.3. Kemik Remodelingi	10
1.1.3.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	11
1.1.3.4.1. Hormonlar	11
1.1.3.4.1.1. Parathormon	11
1.1.3.4.1.2. Kalsitonin	11
1.1.3.4.1.3. D Vitamini	11
1.1.3.4.1.4. Östrojen	12

1.1.3.4.1.5. Glukokortikoidler	12
1.1.3.4.1.6. Tiroid Hormonları	13
1.1.4. Klinik Bulgular	13
1.1.5. Tanı Yöntemleri	14
1.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri	15
1.1.5.1.1. Kemik Döngüsü Markırları	15
1.1.5.1.1.1. Kemik Yapım Markırları	16
1.1.5.1.1.1.1. Osteokalsin	16
1.1.5.1.1.1.2. Total ve Kemi e Spesifik Alkalen Fosfataz	16
1.1.5.1.1.1.3. Prokollajen Peptidler	17
1.1.5.1.1.2. Kemik Yıkım Markırları	17
1.1.5.1.1.2.1. drar Kalsiyumu	17
1.1.5.1.1.2.2. drar Hidroksiprolini	17
1.1.5.1.1.2.3. drar Piridinolini ve Deoksipiridinolini	18
1.1.5.1.1.2.4. Tip I Kollajen Telopeptid	18
1.1.5.1.1.2.5. Asit Fosfataz	18
1.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	18
1.1.5.2.1. Düz Radyografiler	18
1.1.5.2.3. Single Foton Absorpsiyometri	19
1.1.5.2.4. Dual Foton Absorpsiyometri	19
1.1.5.2.5. Single X-Ray Absorpsiyometri	20
1.1.5.2.6. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (Dexa)	20
1.1.5.2.7. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi	21
1.1.5.2.8. Kantitatif Ultrason	21
1.1.5.2.9. Kemik Sintigrafisi	21
1.1.5.2.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	22
1.1.5.2.11. Kemik Biyopsisi	22
1.1.6. Osteoporoz Tedavisi	22
1.1.6.1. İlaç Tedavisi	22
1.1.6.1.1. Kalsiyum ve D Vitamini	22
1.1.6.1.2. Hormon Replasman Tedavisi	23
1.1.6.1.3. Kalsitonin	23

1.1.6.1.4. Bifosfonatlar	23
1.1.6.1.5. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	24
1.1.6.1.6. Anabolik Steroidler	24
1.1.6.1.7. Sodyum Florid	24
1.1.6.1.8. Parathormon	25
1.1.6.1.9. Stronsiyum	25
1.1.6.1.10. Kombinasyon Tedavisi	26
1.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler	26
1.1.6.2.1. Egzersiz	26
1.1.6.2.2. Beslenme	26
1.1.7. Ghrelin	27
1.1.7.1 Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı	27
1.1.7.2 Ghrelin'in Biyokimyasal Ve Fizyolojik Etkileri	28
1.1.7.2.1 Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkisi	29
1.1.7.2.2 Isı Üzerine Etkisi	29
1.1.7.2.3 İştah Üzerine Etkisi	29
1.1.7.2.4 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	30
1.1.7.2.5 Kemik Dokusuna Etkisi	30
1.1.7.2.6 Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	31
1.1.7.2.7 Vagus Sinirine Etkisi	31
1.1.7.2.8 Diğer Endokrin Etkileri	31
1.1.8. Obestatin	32
1.1.8.1 Obestatinin Dokulardaki Dağılımı	32
1.1.9 Leptin	33
1.1.9.1 Leptinin Fonksiyonları	33
1.1.9.2 Leptin ve Kemik Metabolizması	34
<b>2. MATERYAL VE METOD</b>	<b>35</b>
2.1. Çalışma Grubu	35
2.2. Biyokimyasal Değerlendirme	35
2.3. Klinik Değerlendirme	36
2.4. Kemik Dansitometri Değerlendirmesi	37
2.5. İstatistik	37

<b>3. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>4. TARTI MA</b>	<b>49</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>
<b>6. ÖZGEÇM</b>	<b>89</b>

## TABLÖLAR L STES

<b>Tablo 1.</b> WHO'nun osteoporoz tanı kriterleri	1
<b>Tablo 2.</b> De i ik açılardan yapılan osteoporoz sınıflandırması	3
<b>Tablo 3.</b> Osteoporozda sınıflama	3
<b>Tablo 4.</b> Tip I ve Tip II osteoporozun kar ıla tırılması	4
<b>Tablo 5.</b> Osteoporoz risk faktörleri	5
<b>Tablo 6.</b> Kemik turnover markırları	16
<b>Tablo 7.</b> Çalı maya alınan hastaların demografik özellikleri	38
<b>Tablo 8.</b> Çalı maya alınan hastaların gebelik sayısı, emzirme süreleri, menar ve menopoz ya ları	39
<b>Tablo 9.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesi KMY de erleri	39
<b>Tablo 10.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi sonrası KMY de erleri	40
<b>Tablo 11.</b> Kontrol grubundaki hastaların KMY de erleri	40
<b>Tablo 12.</b> Çalı maya alınan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubun laboratuvar özellikleri	41
<b>Tablo 13.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda Tiroid ve PTH düzeyleri	42
<b>Tablo 14.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen osteokalsin, hidroksiprolin, idrar Ca ve idrar kreatin miktarları	43
<b>Tablo 15.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda serum ve tükürükte açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri	44
<b>Tablo 16.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunun QUALEFFO skorları	46
<b>Tablo 17.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda ölçülen SF-36 skorları	47
<b>Tablo 18.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda ölçülen NHP skorları	48

## EK LER L STES

<b>ekil 1.</b> Genant radyolojik de erlendirme yöntemi	20
<b>ekil 2.</b> Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ve onların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	29
<b>ekil 3.</b> Yemenin hormonal kontrolü	30
<b>ekil 4.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların ve kontrol grubunun tükürükte deaçil ghrelin düzeyleri	43
<b>ekil 5.</b> Osteoporoz grubundaki hastaların ve kontrol grubunun serum ve tükürükte açil ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri	45

## KISALTMALAR L STES

<b>ACTH</b>	: Adenokortikotropik hormon
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>BGP</b>	: Kemik GIa proteini
<b>BMI</b>	: Body mass index
<b>BSAP</b>	: Serum kemik spesifik alkalen fosfataz
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTX</b>	: Üriner Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz ba lı peptidi
<b>DEXA</b>	: Dual enerji x-ray absorpsiyometri
<b>DFA</b>	: Dual Foton Absorpsiyometri
<b>dPyr</b>	: Üriner total deoksimidrinolin
<b>F-dPyr</b>	: Üriner total deoksimidrinolin
<b>FSH</b>	: Follikül stimüle edici hormon
<b>FÜ</b>	: Fırat Üniversitesi
<b>GAH</b>	: Ghrelin appetite hormone
<b>GHRH</b>	: Growth hormone releasing hormone
<b>g/cm<sup>2</sup></b>	: Gram/santimetre kare
<b>g/cm<sup>3</sup></b>	: Gram/santimetre küp
<b>HPA</b>	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal
<b>HRT</b>	: Hormon replasman tedavisi
<b>Hyp</b>	: Üriner hidrokisprolin
<b>I</b>	: yot
<b>ICTP</b>	: Serum Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz ba lı peptidi
<b>IU</b>	: International Unit
<b>KMY</b>	: Kemik mineral yo unlu u
<b>LDL</b>	: Low densty lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>mg /dl</b>	: Miligram/ desilitre
<b>mg/cm<sup>2</sup></b>	: Miligram/santimetre kare

<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NA</b>	: Nottingham sağlık profili a rı
<b>NER</b>	: Nottingham sağlık profili emosyonel reaksiyonlar
<b>NFA</b>	: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite
<b>NHP</b>	: Nottingham Health Profile
<b>NS</b>	: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon
<b>NTX</b>	: Üriner Tip I kollajenin aminoterminal çapraz ba lı peptidi
<b>NU</b>	: Nottingham sağlık profili uyku
<b>NY</b>	: Nottingham sağlık profili yorgunluk
<b>OC</b>	: Serum osteokalsin
<b>OP</b>	: Osteoporoz
<b>PICP</b>	: Serum prokollojen Tip I C-terminal telopeptit
<b>PINP</b>	: Serum prokollojen Tip I N-terminal telopeptit
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>Pyr</b>	: Üriner total piridinolin
<b>QA</b>	: Qualeffo a rı
<b>QFF</b>	: Qualeffo fiziksel fonksiyon
<b>QGS</b>	: Qualeffo genel sağlık de erlendirmesi
<b>QMF</b>	: Qualeffo mental fonksiyon
<b>QQT</b>	: Qualeffo total skor
<b>QSF</b>	: Qualeffo sosyal fonksiyon
<b>QUALEFFO</b>	: Quality of Life Questinnaire of the European Foundation
<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>SER</b>	: SF-36 emosyonel rol kısıtlaması
<b>SERM</b>	: Selektif östrojen reseptör modülatörleri
<b>SFF</b>	: SF-36 fiziksel fonksiyon
<b>SFR</b>	: SF-36 fiziksel rol kısıtlaması
<b>SGS</b>	: SF-36 genel sağlık
<b>SMS</b>	: SF-36 mental sağlık
<b>SSF</b>	: SF-36 sosyal fonksiyon
<b>ST3</b>	: Serbest tri iyodo tironin
<b>ST4</b>	: Serbest tiroksin

<b>SV</b>	: SF-36 vitalite
<b>SVA</b>	: SF-36 vücut a rırsı
<b>TÖ</b>	: Tedavi öncesi
<b>TRAP</b>	: Tartrat rezistan asit fosfataz
<b>TS</b>	: Tedavi sonrası
<b>TSH</b>	: Tiroid stimüle edici hormon
<b>WHO</b>	: World Health Organisation/ Dünya Sa lık Örgütü

## 1. G R

### 1.1. Osteoporoz

Osteoporoz azalmı kemik kitlesi ve kemi in mikromimari yapısının bozulması sonucunda fragilitede ve fraktüre yatkınlıkta artı la karakterize metabolik ve sistemik bir hastalıktır (1).

İlk olarak 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından göze kemik anlamına gelen "porous bone" 1848'de Albright tarafından kemik içinde çok az kemik anlamına gelen "too little bone in bone" olarak adlandırılmı tır (2).

1994 yılında Dünya Sa lık Örgütü ( WHO) tarafından kemik mineral yo unlu u ve kırık olu umunun her ikisini de kapsayan bir osteoporoz tanımı geli tirilmi tir (3, 4, 5).

Bu tanı kriterleri tablo 1'de verilmi tir.

**Tablo 1.**WHO'nun osteoporoz tanı kriterleri

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

**SD;** Standart deviasyon

Osteoporoz (OP) tanımı çok de i ik ekillerde yapılmaktadır. 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda yapılan konsensüse göre OP tanımı yeniden düzenlenmi tir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen de erlere ve kırık varlı na göre yapılmaktadır (3).

Maksimum kemik kütle sinin kazanılmasından hemen sonra (30-35 ya lar) her iki cinste, hayat boyu ortaya çıkan, her yıl maksimum kemik kütle sinde %0,3-1 oranında kaybın oldu u 'yava kemik kaybı evresi' ile kadınlarda menopo z sonrası ortaya çıkan, her yıl maksimum kemik kütle sinin %5-7'sinin azaldı ı 'hızlı kemik kaybı' evresine girerler (6).

Osteoporoz tüm ya taki kadınları etkileyen bir durumdur fakat özellikle ya lı lardaki etkileri oldukça iddetlidir (7). Over fonksiyonlarının durmasından sonraki ilk yıllarda ba layan kemik rezorpsiyonu ile kemik olu umu arasındaki dengesizlik,

kemik yıkımında belirgin bir artı tan; özellikle postmenopozal kemik kaybından sorumludur. Remodeling döngüsünde ya lanma ile artan de i meler, kemik kütlesi kaybına ve mikro yapıdaki bozulma ile kemik kalitesinde azalmaya sebep olur. Postmenopozal kadınlarda hastalı ın patogenezinde asıl önemli olan over fonksiyonunun azalmasıdır (8, 9, 10).

Yarattı ı mortalite, morbidite ve kırık sonrası ortaya çıkan bakım masrafları nedeniyle tüm dünyada önemli bir sorundur (11).

Osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz günümüzde dahi yetersiz kalmaktadır. Çünkü hastalı ın kesin tanı kriterleri bulunmamaktadır. Kemik dansitesi ölçümleri de tam bir standardizasyon geli tirememi tir. Hastalı ın tek objektif bulgusu kırıklar oldu u için epidemiyolojik çalı malar kırıklar üzerine yo unla mı tır (2).

Kadınlarda % 40'ında 50 ya sonrasında osteoporotik kırıklar ortaya çıkmakta, asıl iddetli kırıklar ise 65 ya sonrasında olu maktadır. Amerika'da her yıl 250.000 yeni kalça kırı ı vakası görülmektedir ve bu vakaların % 90'dan fazlası 70 ya ve üzerindedir. Kalça kırı ı; 90 ya ve üzerindeki her 3 kadının birinde olu maktadır. Bu kırıkların % 20'si mortalite, % 25'i uzun dönem bakım ve % 50'si ise tam bakıma ihtiyaç duyma ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca her yıl 500.000 spinal fraktür ve 250.000 el bile i fraktürü görülmektedir. Bu kırıkların maliyeti yıllık 14 milyon dolardır (7).

Ülkemizde ise 50 ya üzerinde her 10 ki iden birinde vertebra kırı ı görülmekte, 80 ya ın üzerindeki 3 kadından birinde ve 9 erkekten birinde osteoporozla ba lı kalça kırı ı görülmektedir. Bu kırıkların ülkemize maliyeti ise oldukça a ırdır (12).

### **1.1.1. Sınıflama**

Osteoporoz için ya a, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ve histolojik görünümüne göre çe itli sınıflandırmalar mevcuttur (3, 13) (Tablo 2).

Postmenopozal osteoporoz ve senil osteoporoz birlikte envolüsyonel osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. Envolüsyonel osteoporoz Tip I ve II olmak üzere ikiye ayrılmı tır. 65 ya öncesi görülen postmenapozal osteoporoz Tip I, 75 ya üzerinde görülen senil osteoporoz Tip II olarak adlandırılmı tır.

**Tablo 2.** Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflandırması

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

Sıklıkla etyolojiye göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (14,15) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Osteoporozda sınıflama

<b>PRİMER OSTEOPOROZ</b>	<b>SEKONDER OSTEOPOROZ</b>
Postmenopozal osteoporoz	ENDOKRİN NEDENLER
Senil osteoporoz	Hipertiroidizm, Hipogonadizm, Cushing sendromu,
diopatik osteoporoz	Tip I Diabetes Mellitus, Akromegali
	NUTRİSYONEL NEDENLER
	Skorbüt, Protein yetersizliği, A veya D hipervitaminozu
	LAKSİYON
	Kortikosteroid, Metotreksat, Heparin, Lityum, Tiroid hormonu, Kemoterapötikler, Tamoksifen (premenopozal kullanım)
	GASTROİNTESTİNEL NEDENLER
	İnflamatuar barsak hastalıkları
	Gastrektomi
	MMN
	Sistemik (parapleji, uzay uçuşu)
	Lokal (kırık sonrası)
	MALİGN
	Multipl myelom, kemik metastazı olan malign tümörler, sistemik mastositoz, ektopik parathormon salgılayan tümörler

Tip I osteoporozda trabeküler kemik kaybı relatif olarak kortikal kemik kaybından daha hızlıdır ve trabeküler kemikler menapoz sonrası kısa süre içinde kırılmaya yatkın hal alırlar. Bir çalı mada vertebra korpuslarındaki trabeküler kemi in, kortikal kemi e oranı 75/25 olarak tespit edilmi tir. Ba ka ara tırmacılar femurdaki bu oranın 30/70 oldu unu bildirmi lerdir (2).

Tip II osteoporoz kadınları ve erkekleri e it oranda etkilemektedir. Kemik kaybı trabeküler ve kortikal kemikte e it orandadır. Kırıklar sıklıkla kortikal kemik açısından zengin olan kalçalarda görülmektedir (16, 2).

Tip I ve Tip II osteoporozun kar ıla tırılması tablo 4’de verilmi tir (2).

**Tablo 4.** Tip I ve Tip II osteoporozun kar ıla tırılması

	Tip I OP (Postmenapozal osteoporoz)	Tip II OP ( Senil osteoporoz )
Ya	51–75	75 ve üzeri
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bile i	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel neden	Östrojen eksikli i	Ya lanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yava
PTH fonksiyonu	Azalmı	Artmı
D vit rolü	kincil azalmı	Birincil azalmı

### 1.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz; kırık ve di er komplikasyonlarıyla, getirdi i mali yükler ile tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sa lı ı sorunudur. Önleme maliyetleri tedavi maliyetlerinden oldukça dü üktür. Bu nedenle yapılan çalı maların ço u hastalı ın ve hastalı a ba lı kırıkların önlenmesiyle ili kilidir. Hastalı ın önlenmesi için toplumsal risk faktörlerinin iyi bilinmesi gereklidir. Böylelikle toplumda yüksek riskli bireyler tespit edilip gerekli önlemler alınabilir (17). Osteoporoz risk faktörleri tablo 5’de verilmi tir (17, 18).

**Tablo 5.** Osteoporoz risk faktörleri

Antropometrik	Minyon, zayıf, soluk, ince tenli
Genetik	Beyaz ırk, aile anamnezi, gen farklılıkları
Hormonal	Kadınlar, erken menapoz, geç menar , hiç do um yapmamı olmak
Besinsel	Diyette dü ük kalsiyum alımı, yüksek protein alımı Yetersiz güne e maruziyet, D vitamini eksikli i, uygunsuz diyete ba lı a ırkı kilo kaybı
Ya am stili	Sedanter hayat, sigara, alkol, kahve
Kullanılan ilaçlar	Diüretik, antikonvülzan, heparin, kortikosteroidler
Birlikte olan hastalıklar	Romatoid artrit, gastrektomi
Ya	Özellikle postmenapozal kadınlarda

#### **1.1.2.1. Ya , Cinsiyet, Irk**

Ya , cinsiyet, ırk, kırık riski ve kemik kütlesi için önemli bir belirleyici olup de i tirilemez faktörlerdendir. Her iki cinste de kemik kütlesi 20 ya ına kadar artmakta, 40 ya sonrasında fizyolojik olarak azalmaktadır. Kadınlarda ve erkeklerde genç eri kin dönemde kemik hacmi ve histolojik yapısı arasında önemli bir fark yoktur. Fark kortikal kemi in kalınlı ı ve çapı ile ili kilidir. Erkeklerdeki kayıp ya la do ru orantılı olarak kortikal kemiktedir. Erkeklerdeki kortikal kemikteki bu fazlalık nedeniyle apendiküler kemiklerde daha az kırık görülmektedir (19).

Kadınlarda trabeküler kemiklerde incelme ve kayıp, erkeklerde ise trabeküler kemiklerde sadece incelme görülür. Kırıklar 45 ya ına kadar erkeklerde, 45 ya ından sonra kadınlarda daha fazladır. Bu fazlalı ın nedeni travmalardır. Kadınlar tüm hayatları boyunca erkeklere göre iki kat daha fazla kırık riskine sahiptir. Kadınlarda menapozu takiben hızlı bir kemik kaybı görülmekte, kemik kitlesinin % 10'unu kaybetmektedir. Kadınlar tüm hayatları boyunca kortikal kemikte % 35, trabeküler kemikte % 50 kayba u ramaktadırlar (14, 20).

Etnik özellikler kemik kaybında önemli bir belirleyicidir. Apendiküler kemik kitlesi Afrikalı ve Amerikalı kadınlarda menapoz öncesi ve sonrasında Kafkas kadınlarından daha yüksektir. Bununla birlikte osteoporoz ve osteopeni insidansı beyaz Amerikalılarda, siyahi ve Meksika kökenli olanlara göre daha yüksektir (21).

### **1.1.2.2. Hormonal Nedenler**

Geç menar , erken menapoz, ooferektomi sonrası gelişen iatrojenik menapoz, 6 aydan uzun süren amenore, doğum sayısının fazlalığı, doğum organlık süresinin kısa olması, uzun süreli emzirme, doğum yapmamı olmak gibi faktörlerin osteoporoz riskini arttırdığı; oral kontraseptif kullanımının ise azalttığı bilinmektedir (19).

Menapozdan sonra gelişen östrojen eksikliği hızlı kemik yıkımına sebep olmaktadır. Bilateral ooferektominin kalça kırığı riskini arttırdığı bilinmektedir. Geç menar hikayesi olan kadınlarda düşük KMY de erleri saptanmamıştır. Bu da kemik gelişiminin hızlı olduğu dönemde yetersiz östrojen maruziyetine bağlıdır. Ayrıca hipotalamik kökenli amenoresi bulunan sporcu bayanlarda ve anoreksia nervosa bayanlarda osteoporoz riski fazladır (19, 22).

### **1.1.2.3. Genetik**

Osteoporozda herediter bir yatkınlık söz konusudur. Yapılan çalışmalarda osteoporotik kadınların premenapozal kızlarında lomber vertebra, femur boynunda ölçülen KMY de erlerinin, premenapozal kadınların KMY de erlerinden düşük olduğu bulunmuştur. Monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda farklar bulunmuştur. Bu farklılık genetik yapıya bağlı olabileceği gibi çevresel faktörlere ve diyetle de bağlı olabilir (19).

### **1.1.2.4. Beslenme**

İhtiyacın altında kalsiyum alınması, D vitamini eksikliği, aşırı miktarda kahve ve çay tüketilmesi, alkol ve sigara, fazla miktarda tuz alınması, proteinden ve fosfattan zengin diyet osteoporoz risk faktörlerindedir (19).

Kalsiyum alımı çocuklarda ve adölesanlarda kemik yapımını, genç adultlarda pik kemik kütlelerini, postmenapozal ve yaşlı kadınlarda kemik kaybını etkilemektedir. Yugoslavya'da yapılan bir çalışmada kalsiyumdan fakir beslenen alanlarda yaşlıların, kalsiyumdan zengin beslenen alanlarda yaşlılara göre kırık riskinin ve osteoporoz insidansının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Buna rağmen son epidemiyolojik çalışmalarda kalsiyum alımı ile kemik dansitesi arasında ilişki bulunamamıştır. Örnek olarak İngiltere'de yapılan bir çalışmada kalsiyum alımı ile kalça fraktürü arasında ilişki bulunamamıştır. Norveç, İsveç ve İtalya'da yapılan çalışmalarda aynı bulgular bulunmuştur. Son yapılan 14 Avrupa ülkesini kapsayan MEDOS (Mediterranean osteoporosis study) çalışmasında

kalsiyum içeri i yüksek olan süt ürünleriyle beslenmenin kalça kırığı riskini önemli derecede azalttığı görülmü tür. Günde 500 mg'dan düşük kalsiyum alımının osteoporoz riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Türkiye'de 1026 hasta ile yapılan bir çalı mada güncel ve geçmişteki kalsiyum alımıyla; KMY'nu de erlendirmede kullanılan bir tetkik olan tibial speed of sound ile yapılan ölçüm sonuçlarının pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (23, 24).

C, D, K vitaminleri ile bakır, çinko, magnezyum kemik matriks üretiminde rol almaktadır. Eksiklikleri kemik metabolizmasını olumsuz etkilemektedir (25).

Proteinden zengin diyet, fosfattan zengin diyet ile aşırı kahve tüketimi idrardan ve feçesten kalsiyum atılımını etkileyerek kemik kaybı üzerine etkili olmaktadır (20).

Sigara kemik kitlesini; kemik yapımını azaltarak ve dola ımdaki östrojenin yıkılımını artırarak azaltır. Özellikle ileri ya larda kırık riskinin artmasıyla ilgili kilidir (25).

Ciddi cohort çalı maları kafein kullanımının kalça fraktürü riskini arttırdığını göstermişlerdir. Hayvan deneylerinde kafein uygulamasının kemik turnoverinde ve kalsiyum atılımında hafif artışa neden olduğunu gösterilmiştir (26). Günde 150 mg kafein idrar kalsiyumunu 5 mg arttırmaktadır. Günde 4 fincan üzerindeki kahve tüketiminin kemik kaybıyla ilgili kilidir (19).

Aşırı alkol tüketimi kalsiyum emilimini azaltıp, atılımını artırarak kalsiyum metabolizmasını bozar. Ayrıca beslenme alışkanlıklarını bozarak protein ve tuz alımını azaltmaktadır. Alkole ba lı olarak testosteron azalması ve steroid artışı kemik kaybını kolayla tırmaktadır (19).

Güne ışığına yetersiz maruziyet osteoporoz için risk oluşturmaktadır. Osteoporozu olan Türk kadınlarının karakteristik özelliklerinin araştırıldığı çok merkezli bir çalı mada 994 hasta sorgulanmış ve güne ışığına maruz kalma sorulduğunda hastaların % 35'inin hiç güne ışığına maruz kalmadığı, % 26'sının 1 aydan daha az süre güne ışığına maruz kaldığı öğrenilmiştir (27).

#### **1.1.2.5. Vücut Tipi**

Vücut kitlesi ile kemik kitlesi arasında kuvvetli ilişki vardır. Vücut a ırlığı ile lomber vertebralarda ve femur boynundan ölçülen KMY de erleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Bunun sebebi birkaç hipotezle açıklanmaktadır. A ırlık

fazla ise kemi in üzerine daha fazla mekanik yük binmekte ve kemik bu yükü kar ılayabilmek için uyum sa lamaktadır. Adipoz dokuda bulunan androstenedionun, estrona dönü mesi artmakta, kısaca periferel dönü üm artı göstermektedir. Bu ekilde estron artı ıyla osteoklastlar tarafından yapılan enzimatik kemik yıkımı inhibe edilmektedir (22, 24).

Pik kemik kütlesi ya amın ileri dönemlerindeki osteoporoz için önemli bir belirleyicidir. Pik kemik kütlesi kesin olmamakla birlikte 14-40 ya lar arasında kazanılmaktadır. Longitudinal çalı malarda vücut a ırlı ı 10 ya da daha küçük ya taki çocuklarda ölçülmü ve daha ileri dönemdeki kemik kitlesiyle ili kili bulunmu tur (28).

Ayrıca mevcut ya dokusu dü me sırasında kemiklere mekanik destek sa layarak kırık olu umunu önleyebilir.

#### **1.1.2.6. İlaçlar**

En sık glukokortikoidler olmak üzere birçok ilacın kullanımı osteoporoz için risk faktörüdür. İlaçlar üç önemli mekanizmayla kemik regülasyonunu bozar.

- 1- Osteoklast aktivasyonunu sa larlar ve kemik turnoverini arttıırırlar.
- 2- Osteoblastik yeni kemik olu umunu suprese ederler.
- 3- Normal osteoid mineralizasyonunu inhibe ederler.

Özellikle östrojenin kemik koruyucu etkilerinden mahrum olan postmenapozal kadınlarda uzun dönem glukokortikoid kullanımının, % 50'nin üzerinde bir oranda kırık a yol açtı ı tespit edilmi tir. Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri arasında kalsiyum homeostazisini etkilemesi, seks hormonlarını etkilemesi, kemik formasyonunu inhibe etmesi ve belki de rezorpsiyonu arttırması sayılabilir. Glukokortikoidler kalsiyum metabolizması üzerinde; gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonunu inhibe ederek, tübüler kalsiyum absorpsiyonunu azaltmak yoluyla hiperkalsiüriye sebep olarak etkili olurlar (29, 30).

Kronik veya yüksek doz heparin kullanımı osteoporoza neden olabilir. Heparin profilaksisi uygulanan kadınlarda % 2,2 oranında semptomatik vertebra fraktürü geli ti i gösterilmi tir. Heparinin osteoporoza yol açan etkileri multifaktöriyeldir ve oldukça karma ıktır. Osteoklastik aktiviteyi direk ya da serumdaki bilinmeyen faktörler yoluyla indirekt olarak arttırır. Methotrexat invitro ortamda DNA sentezini ve doza ba ımlı olarak kemik yapımını azaltmaktadır. Uzun

dönem düşük doz methotrexat verilmesinin osteoblastik aktiviteyi, serum alkalen fosfataz ve osteokalsin seviyesini düşürdü; osteoklastik aktiviteyi arttırdı ve rodentler üzerinde yapılan çalışmada tespit edilmiştir (29).

#### **1.1.2.7. Fiziksel Aktivite**

Kişinin yaşam ekli ve egzersiz osteoporoz olumunda etkilidir. Yapılan çalışmaları büyümekte olan çocukta fiziksel egzersizin kemik mineralizasyonunu arttırdığını, ileri yaşlarda osteoporoz gelişimini önlediğini göstermiştir. Postmenapozal kadınlarda egzersiz ile kemik kaybı ve fraktür riski azalmaktadır. Bir çalışmada egzersiz uygulanan postmenapozal kadınlarda lomber KMY'nin arttığı gösterilmiştir.

Fiziksel aktivitenin ve mekanik yüklenmenin azaldığı; uzamı yatak istirahati ve immobilizasyon gibi durumlarda, yerçekimsiz ortamda yaşayan astronotlarda kemik yıkımı artmakta, kemik yapımı azalmakta, hızlı bir şekilde kemik kaybı gelişmektedir (31, 32).

#### **1.1.3. Patogenez**

##### **1.1.3.1. Kemik Yapısı**

Skelet sistemi vücuda mekanik destek sağlayan, kasların yapısını nedeniyle harekette aktif rol oynayan, hayati organları koruyan ve kemik iliğini barındıran bir yapıya sahiptir. Vücut total kalsiyum ve fosforunun % 99'unu içermekte ve bu geni rezervuar nedeniyle kalsiyum ve fosfor homeostazisinde major rol oynamaktadır. Kemik ekstrasellüler matriksi; büyük çoğunluğu Tip I kollajenin oluşturduğu kollajen matriks, proteoglikanlar ve nonkollajenöz proteinlerden (osteokalsin, matriks GLA protein, osteonektin ve hücreler tarafından salınan fibronektin, osteopontin, trombospondin, kemik siyaloproteinleri) oluşur (33).

Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongios) bölümlerinden oluşur. Bu iki form iskeletin % 90'nını oluşturmaktadır. Kompakt kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Trabeküler kemik uzun kemiklerin sonlarında ve yassı kemiklerin iç kısmında bulunur. Lameller yapıdadır. İçerisinde hematopoetik ya da yağlı kemik iliği bulunur (33).

##### **1.1.3.2. Kemik Hücreleri**

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

(33).

#### **1.1.3.2.1. Osteoblastlar**

Osteoblastlar kemik ili indeki pluripotent kök hücreden kaynaklanırlar. Kemik formasyonunu sağlayan hücrelerdir. Osteoid sentezlerler, mineralizasyonu kontrol ederler ve growth faktörler salgırlar (33). Osteoid içindeki kollajen fibriller lineer kolonlar ekinde dizilmi lerdir ve gözenek ve boşluk alanları vardır. Mineralizasyon bu bölgelerden başlanmaktadır. Paratiroid hormon ve 1,25 dihidroksi D vitamini kemik mineralizasyonuna olan etkilerini osteoblastlar üzerindeki reseptörler aracılığıyla gösterirler. Osteoblastların bir diğer görevi de osteoklastların aktivitesini düzenlemektir. Bu nedenle hem kemik yapımında, hem de yıkımında rol oynamaktadırlar (34).

#### **1.1.3.2.2. Osteoklastlar**

Osteoklastlar multinükleer dev hücrelerdir ve monosit makrofaj sistemi ile aynı kök hücreden kaynaklanırlar (33). Kemik rezorbe eden hücrelerdir. Bu fonksiyonunu karbonik anhidraz bağımlı proton pompası yoluyla hidrojen atomu salarak yaparlar. Çevresindeki ortamın pH'ı düştüğü zaman hücrelerden spesifik asit proteazlar salgınır. Bu proteazlar kemiğin yıkımına sebep olur. Multinükleer osteoklastlar Howship laküna denilen rezorbe kemikteki boşluklarda bulunurlar (34).

#### **1.1.3.2.3. Osteositler**

Osteoblast kaynaklı olgun hücrelere osteosit denilir. Mineralize kemik içindeki lakünalarda bulunurlar. Metabolik olarak diğer hücrelere göre inaktiftir. Kemik hücreleri arasında sinyal iletişiminde rol oynadıkları düşünülür. Ancak rolleri tam olarak bilinmemektedir (34).

#### **1.1.3.3. Kemik Remodelingi**

Kemiğin yapısal bütünlüğünü sürdürebilmesi için gerek kortikal ve gerekse trabeküler kemikte yeni kemiğin oluşarak eski kemiğin yerini alması yani yeniden yapılanma gereklidir. Bu olaya remodeling denir. Remodeling kemik yüzeyinde önce aktivasyon ve osteoklastik bir yıkımla başlar. Yıkım olayından sonra kemikte osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen osteoid oluşumu ile mineralizasyon tamamlanmaktadır. Bu olaylar zinciri yaklaşık 3-4 ay içerisinde tamamlanır ve lokal büyüme faktörlerinin osteoblastları uyardığı düşünülür. Kemiğin yeniden yapılanması olayı kemiğin yapılanmasından farklı bir olaydır. Kemiğin yeniden yapılanması eski

kemi in yeni kemikle yer de i tirmesini sa layan ve hayat boyu devam eden hücrenel olaylar zinciri olarak görülmektedir. Kemi in yapılanması olayı ise, çocuklukta ve adolesan devrede kemiklerin büyümesi ile olu an bir durumdur.

Kemik rezorpsiyon ve formasyonu her zaman birbirini takib eden bir olaydır. Hiçbir zaman sadece formasyon veya sadece rezopsiyon söz konusu de ildir (35, 36).

#### **1.1.3.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler**

##### **1.1.3.4.1. Hormonlar**

###### **1.1.3.4.1.1. Parathormon**

Parathormonun görevi ekstrasellüler kalsiyum miktarını normal sınırlarda tutmaktır. Böbrek ve kemikler üzerinde direk, barsaklarda ise indirek etkileri mevcuttur. Ekstrasellüler iyonize kalsiyum seviyesinin dü mesi ile salınan parathormon böbrekler üzerine etki ederek kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Ayrıca 25 hidroksi D3'ün 1,25 dihidroksi D3'e dönü ümünü arttırarak barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır (37).

Parathormonun kemik üzerine olan etkisi çift yönlüdür. Sürekli verilmesi kemik kaybına, aralıklı verilmesi ise kemik formasyonuna neden olur. Preosteoblastların sayısını ve osteoblasta dönü ümünü arttırarak kemik formasyonunu artırır. Kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisi osteoblastlar aracılı ıyladır. Osteoblastlar tarafından üretilen osteoprotegerin osteoklastların gelişimini ve aktivasyonunu önlemektedir. Parathormon osteoprotegerin sentezini inhibe ederek osteoklast aktivasyonuna ve bu yolla kemik rezorpsiyonuna sebep olur (38).

###### **1.1.3.4.1.2. Kalsitonin**

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir polipeptittir. Kemik yıkımını yava laten en önemli hormon kalsitonindir. Kemik yıkımı engelleme mekanizması özellikle osteoklast aktivitesini azaltması yoluyla kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesidir. Kemik rezorpsiyonun majör inhibitörü kalsitonindir (39).

###### **1.1.3.4.1.3. D Vitamini**

Günümüzde D vitamini bir hormon olarak kabul görmektedir. Dı ardan alınabilece i gibi vücutta da sentezlenebilir. Güne ı ına maruziyet

engellenmedikçe tüm vücudun ihtiyacı deride 7- dehidrokolesterolden sentez yoluyla karşılanabilir (37).

Gençlerde diyetle yeterli miktarda olmasa bile derideki sentezi nedeniyle eksikliği nadirdir. Yaşlanmayla birlikte D vitamininin alınımı ve sentezi azalmakta, eksikliği görülebilmektedir (40).

Diyetle alınan kolekalsiferol, D vitamini bağlayıcı protein ve globüline bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25 hidroksi D3 (25(OH)D3) vitaminine çevrilir. Bu dönüşüm D vitamininin diyetle alınan ve kutanöz üretilen miktarı yoluyla kontrol edilir. Böbrekte 1 hidroksilaz etkisiyle 1,25 dihidroksi D3 vitaminine dönüşür. Bu enzimin aktivitesi özellikle parathormon ile artmakta fosfor ile azalmaktadır (40).

1,25 dihidroksi D3 (1,25(OH)2D3) vitamininin major hedef organı barsaklardır ve kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Bu şekilde indirek etkiyle kemik formasyonunu arttırmaktadır. Osteoblast fonksiyonunu direkt olarak modüle ettiği gösterilmiştir (40).

#### **1.1.3.4.1.4. Östrojen**

Östrojenlerin kalsiyum homeostazisi üzerine olan etkileri ve postmenapozal osteoporozdaki önemi ilk olarak 60 yıl önce Fuller Albright tarafından açıklanmıştır. Daha sonraları yapılan çalışmaları östrojenlerle birlikte progesteronların ya da sadece östrojenlerin hormon replasman tedavisinde kullanılması kemik turnoverini azalttı ve kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (41). Hem erkekte hem de kadında involüsyonel kemik kaybında seks steroidleri içinde östrojenlerin eksikliği ön plandadır. Östrojen eksikliğinde D vitamini üzerine olan etkilerinin yokluğu nedeniyle intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır. Paratiroid bezler üzerindeki etkilerinin azalması nedeniyle artan parathormon kemik rezorpsiyonunun artmasına sebep olur. Remodeling dengesi yıkım yönüne kayar. Osteoblastları ve kemik matriks proteinlerinin sentezini azaltması yoluyla kemik formasyonunu bozar (42).

#### **1.1.3.4.1.5. Glukokortikoidler**

Adrenal ya da ekzojen glukokortikoidler osteoblastik disfonksiyona, intestinal kalsiyum emiliminin azalmasına neden olarak osteoporozu neden olmaktadır. Ancak hipokalsemi gibi metabolik etkilere yol açmamaktadır (40).

Steroidler osteoblast, osteoklast, osteositler üzerindeki direk etkiyle kemik remodelingini bozmakta ve mikrohasarların tamirine engel olmaktadır. Parathormon üzerine olan etkileri ve daha az oranda D vitamini üzerine olan etkileri kemik kaybına sebep olmaktadır. Steroidler gonadal disfonksiyona neden olarak seks steroidlerinin kemik üzerindeki anabolik etkilerini azaltmaktadır. Kalsiyumun renal atılımını arttırıp, intestinal absorpsiyonunu azaltarak negatif kalsiyum dengesine yol açmakta bu da sekonder hiperparatiroidizme neden olmaktadır. Bunlar gibi pek çok nedenle osteoporozu yol açmaktadır (43).

#### **1.1.3.4.1.6. Tiroid Hormonları**

Normal kemik gelişimi için tiroid hormonlarının yeterli miktarda salınımına ihtiyaç vardır. Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkileri mevcuttur. Kemik yıkımında olan bu artış kemik formasyonu ile karşılanamaz ve osteoporozla sonuçlanır (44).

#### **1.1.4. Klinik Bulgular**

Osteoporoz kırık oluşana kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. Osteoporoz genellikle ağrısız bir hastalık olup ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklar ortaya çıkar.

Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemik kaybı daha belirgin olur. Vertebral kırıklar, femur boyun ve distal radius kırıkları sık görülür. Senil osteoporozda ise hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı olur. İçin vertebral kırıklar, kalça ve uzun kemik kırıkları ön plandadır. Distal radius ve proksimal femur kırıkları çoğunlukla düme sonucu olmakla birlikte, vertebral kırıklar spontan veya minimal bir travma sonucu olabilir. Kırıklar çoğunlukla bir travma olmaksızın veya minimal travmayla olur (45).

50 yaşındaki bir kadının tüm hayatı boyunca vertebral kırık geçirme riski % 15.6'dır. Vertebral kırıklar en sık T12 ve L1 vertebrada olmaktadır. Kırıklar spontan olabilir veya ağrılı kaldırma, eğilme gibi günlük yaşam aktiviteleri sırasında olabilir. Vertebral kırıklar her zaman semptomatik olmayabilir ve radyografilerde tesadüfen saptanabilir (46).

Hasta akut veya kronik sırt ve bel ağrısı şikayetiyle başvurabilir. Akut vertebral kırıklarında ani ve şiddetli ağrıyla birlikte paravertebral kas spazmı vardır. Ağrı genellikle lokalize, spazmodiktir ve dermatomal yayılım gösterir. Ağrı öksürme,

hapırma, ayakta durma ve fiziksel aktiviteyle artar. Kırık bölgesinde palpasyonla hassasiyet ve paravertebral kas spazmı saptanabilir. Kronik a rı ise spinal deformite, ligamanların gerilmesi ve postür de i ikliklerine ba lıdır (47).

Vertebral kırıklar wedge, crush, bikonkav olmak üzere üçe ayrılır. Kadınlarda en sık wedge deformite görülür. Her üç tip vertebra fraktürü de a rı ve boy kısalmasıyla ili kilidir, ancak boy kısalmasının en sık crush tip kırıklarda görüldü ü tespit edilmi tir (48).

Boydaki kısalma kompresyon kırık sayısıyla orantılıdır. Özellikle 4 cm üzerindeki kısaltmalar fraktür lehine de erlendirilmelidir. Multipl kırıkları olan hastalarda boyda 10-20 cm'e kadar kısalma olabilir.

Dorsal kifozu artımı bazı hastalarda toraks volümü ve total akci er kapasitesi azalır, egzersiz toleransı bozulabilir. Restriktif tipte solunum bozuklukları geli ebilir (49).

leri osteoporotik hastalarda kostaların pelvise dayanması ile torakoabdominal basınç artar, bu da hiatal herni ve hazımsızlık, reflü, konstipasyon gibi nonspesifik gastrointestinal ikayetlere neden olur (50).

Osteoporozun en ciddi komplikasyonu, mortalite ve morbidite oranı yüksek olan kalça kırıklarıdır (51).

### **1.1.5. Tanı Yöntemleri**

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yan sıra kemik mineral yo unlu u, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Osteoporoz erken tanınması ve tedavi edilmesi gereken önemli bir toplum sa lı ı sorunudur. Olu an kırıklar nedeniyle maliyeti giderek artan bir hastalık oldu undan tanının kırık olu madan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Her hastalıkta oldu u gibi osteoporozu tanısal yakla ımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikayesinde cinsi, ya ı, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetsel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü, sekonder osteoporozu neden olabilen hastalkların varlı ı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve gö üs hareketlerinin kısıtlılı ının var olup olmadı ı dikkatle incelenmelidir. Yine bunlara ra men unutulmamalıdır ki, fraktürü bulunmayan hastaların ço u asemptomatiktir

### **1.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri**

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içerisindedir. Kan sayımı, sedimantasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalen fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrar kalsiyumu, idrar kreatinini sekonder osteoporoz olasılığını belirlemek için mutlaka yapılmalıdır. Belirtilen testler yapılarak sekonder osteoporoz nedenlerinden diyabet, kronik karaciğer hastalıklarını, nefropati, hematolojik malignansiler, kemik metastazı yapıcı tümörler dâhil olabilir. Ayrıca 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve idrar elektroforezi, PTH, 25 (OH) D, TSH, serbest T3, serbest T4, LH, FSH, serum kortizol düzeyi, Bence Jones proteini tespit edilerek, hipertiroidi, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar dâhil olabilir.

#### **1.1.5.1.1. Kemik Döngüsü Markırları**

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Kemiğin turnoveri, osteoblastlarca yapımın yanı sıra osteoklastlar tarafından da yıkım gibi zıt etkili fakat dengeli süreçlerle belirlenir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, growth faktörler ve sitokinler rol alırlar (52).

Kemik turnoverinin biyokimyasal göstergeleri, kemik hastalığını değerlendirilmede çok faydalı ve non invaziv bir yöntemdir. Kemik matriksinin yapım ve yıkım oranları, kemiğin oluştuğu veya rezorbe eden hücrelerdeki önde gelen aktif enzimlerin miktarını tayin ederek veya bu sırada dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümü ile saptanabilmektedir. Bu belirleyicilerin kemik döngüsünün ölçümünde noninvaziv olmaları, pahalı olmamaları, pek çok kere tekrar edilebilmeleri ve kemik hücre aktivitesini gösterebilmeleri gibi pek çok avantajları mevcuttur. Ancak bu belirleyicilerin spesifikite ve sensitivitesinin düşük olması ve bazılarının henüz yeterince araştırılmamış olmaları da dezavantajlarındandır (53). Kemik turnover markırları tablo 6'da verilmektedir (54, 55).

**Tablo 6.** Kemik turnover markırları

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

#### **1.1.5.1.1.1. Kemik Yapım Markırları**

##### **1.1.5.1.1.1.1. Osteokalsin**

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik GIa proteini (BGP) olarakta adlandırılan kollajen yapısında olmayan küçük bir protein olup 49 aminoasitten oluşmaktadır (56).

Serum osteokalsin puberte döneminde hızlı iskelet gelişimine bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca hiperparatiroidizm, kırıklar, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün atıldığı hallerde çoklukla yüksek bulunur. Düşük kemik döngüsü olan hastalarda seviyesi düşük veya normal olarak bulunur. Hiperparatiroidizmde, hipotiroidizmde, glukokortikoid tedavisi sırasında, multipl miyeloma ve malign hiperkalsemiye serum osteokalsin seviyesinde düşme olmaktadır (57).

##### **1.1.5.1.1.1.2. Total ve Kemik e Spesifik Alkalen Fosfataz**

Alkalen fosfataz (ALP), osteoblastlar, barsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim grubundandır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim kısmının yani kemik alkalen fosfatazı ölçmek gereklidir. Serum alkalen fosfataz aktivite tayini kemik yapımının tayininde en sık

kullanılan belirleyicidir. Yeti kinlerde normalde dola ımdaki miktarın yarısı kadar kemiklerde bulunmaktadır (58).

Bu sebeple serum alkale fosfatasının, osteoporozdaki gibi hafif miktarlardaki artı larda spesifitesi dü üktür. Ayrıca orta derecede bir serum alkale fosfataz artı ı kemik mineralizasyon kusurunu gösterdi i gibi bu enzimin hepatic kısmının artı ı ile ilgilide olabilmektedir. Serum alkale fosfatasının sensitivitesini ve spesifitesini artırmaya yönelik olarak kemik ve karaci er subgruplarını tespitine yönelik yeni teknikler geli tirilmi tir. Bu teknikler, farklı etkili aktivatör ve inhibitörlerin kullanımına, serum elektroforezi, laktin presipitasyonu ve antikorların kullanımına dayanmaktadır. Gerçek bir geli me, son zamanlarda bulunan kemik izoenzimlerine spesifik monoklonal antikor tekni idir (59).

#### **1.1.5.1.1.1.3. Prokollajen Peptidler**

Kollajen tip I'in hücreler dı ında i lenmesi sırasında fibril yapımında önce aminoasit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) ekstansiyon peptidleri olu ur. Bu peptidler dola ımda dolanarak kemik yapım belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler. Kemik yapım hızı ile serum PICP ve PINP seviyeleri arasında anlamlı bir paralellik bulunmasına kar ın bu komponentlerin serum konsantrasyonlarına kemik dı ı dokularında katkısı mevcuttur (52, 60).

#### **1.1.5.1.1.2. Kemik Yıkım Markırları**

##### **1.1.5.1.1.2.1. drar Kalsiyumu**

Kreatin ile do rulanmı ; sabah alınan ilk spot idrarda ya da 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü kemik kaybını de erlendirmede hızlı bir yöntemdir. Üriner kalsiyum düzeyleri ucuz bir yöntem olmasına ra men sensitivitesi ve spesifitesi dü üktür. Çünkü diyetten, renal fonksiyonlardan parathormon ve östrojen düzeyleri gibi faktörlerden etkilenir. Klinikte yüksek kemik döngüsünün erken belirleyicisi olarak kullanılabilir (60).

##### **1.1.5.1.1.2.2. drar Hidroksiprolini**

Hidroksiprolin kemik rezorpsiyonunun spesifik olmayan, yüksek hata payına sahip, duyarlı olmayan ancak klasik markırdır. Klinikte sıklıkla kemik rezorpsiyonunun ciddi düzeyde artı gösterdi i Paget hastalı ı ya da ciddi hiperparatiroidizm gibi durumlarda kullanılır (61).

### **1.1.5.1.1.2.3. drar Piridinolini ve Deoksipiridinolini**

Piridinolin ve deoksipiridinolin kollajenin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu ortaya çıkan kollajen molekülünün indirgeyici olmayan çapraz ba larıdır. Piridinolin kemik doku içerisinde bol miktarda bulunmaktadır ve deoksipiridinolin metabolik kemik hastalıkları için oldukça spesifiktir. Diyetten ve metabolik olaylardan etkilenmezler. Bunlardan dolayı kemik rezorpsiyonunun ba arılı markırını olmaya adaydırlar. Son çalı malar deksipiridinolin ve pridinolinin de i ik metabolik hastalıklarda ve postmenapozal osteoporozda ba arı ile kullanılabilece ini göstermiştir (62).

### **1.1.5.1.1.2.4. Tip I Kollajen Telopektid**

Kemik in organik matriksinin % 90'dan fazlasını Tip I kollajen oluşturmaktadır. Kemik matriksinin yenilenmesi sırasında Tip I kollajen parçalanmakta ve kana küçük fragmanlar salınmaktadır. drarda piridinolin zincirleri ile birlikte N- terminal telopeptid ve C- terminal telopeptid atılımı olmaktadır. Postmenapozal de i iklikleri göstermekte Tip I kollajenin telopeptidleri, piridinolin zincirlerine göre daha duyarlıdır (63).

### **1.1.5.1.1.2.5. Asit Fosfataz**

Bir lizozomal enzim olan asit fosfatazın ço unlu u kemikte bulunmakla birlikte prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan 5 tip izoenzimi vardır. Kemikte osteoklastlarda bulunmakta ve sekrete edilmektedir. Asit fosfataz güçlü bir enzimdir ve kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır (60).

Plazma ve serumda bulunan tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP) aktivitesi osteoklast aktivitesini göstermesinden dolayı kemik yıkım markırını olarak kullanılması dü ünülmü tür. Ancak termal instabilitesi nedeniyle klinik kullanıma girememi tir. Postmenapozal osteoporotik kadınlarda serum düzeyi artmaktadır (64).

## **1.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri**

### **1.1.5.2.1. Düz Radyografiler**

Kemik kaybının dü z radyografi ile tespit edilebilmesi ancak % 30-40'lık kayıp sonrasında olmaktadır. Bu nedenle dü z radyografi kemik mineral dansitesinin de erlendirilmesi için yanıltıcı bir yöntemdir (14).

Klinik pratikte konvansiyonel radyografiler osteoporotik vertebral fraktürlerin tespiti ve do rulanması amacıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte henüz vertebral

fraktür tanımlamasında uluslararası kabul görmü bir yöntem yoktur. Osteoporotik fraktür tanımlamasında birkaç yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşımlar tanıyı kolaylaştırmakta ve hastalığın iddeti ile ilerlemesi konusunda faydalı bilgiler sunmaktadır (65).

Vertebral fraktürleri ilk kez standardize etme yaklaşımı Smith ve arkadaşları tarafından 1960'da ortaya atılmıştır. Lateral torakolomber radyografinin değerlendirilmeye aldığı bu yöntem sadece çok ciddi deformiteleri olan hastalarda geçerli olmuştur. 1968 Meunier'in yaptığı sınıflamada her vertebra ekleme ya da deformiteye göre puanlanmakta ve sayılmaktadır. Kleerekoper ve arkadaşları Meunier'in metodunu modifiye ederek "vertebra deformite skorunu" ortaya atmışlardır (65).

Genant ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemde T4 ile L4 arasındaki vertebra cisimlerinin yükseklerindeki azalma kullanılmıştır. Vertebra cisimlerinde deşiklik yoksa grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20-25 azalma; grade 1, vertebra cisim yüksekliğinde % 26-40 azalma; grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde % 40'dan fazla azalma; grade 3 olarak puanlanmıştır. Genant yöntemi ekil 1'de verilmektedir (65).

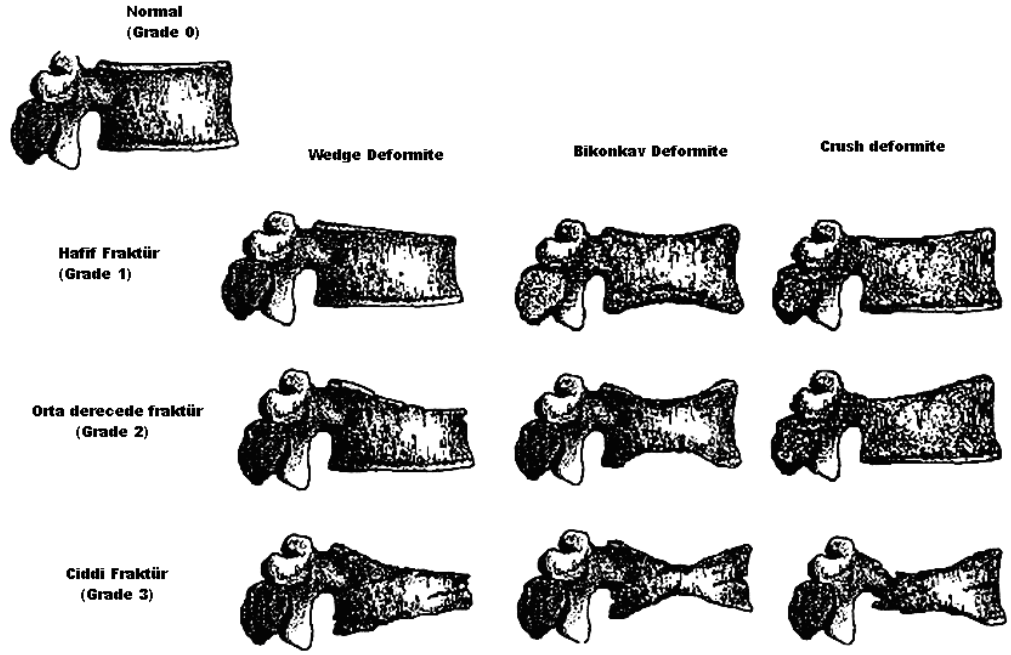
Vertebra dışı radyolojik indekslerde geliştirilmiştir. Singh indeksinde; femur başının trabeküler yapısı değerlendirilmiş ve 5 gruba ayrılmıştır (14).

#### **1.1.5.2.3. Single Foton Absorpsiyometri**

Bu teknikte yüksek miktarda foton yayan  $I^{125}$  kullanılmakta ve periferik kemik yapılar özellikle de kortikal kemikler değerlendirilmektedir. Kemik mineral içeriğinin hesaplanmasında yumuşak doku ve kemik doku arasındaki absorpsiyon farkı kullanılmaktadır (14).

#### **1.1.5.2.4. Dual Foton Absorpsiyometri**

Dual Foton Absorpsiyometride  $Gd^{153}$  (gadolinium) foton olarak kullanılmaktadır. Sadece aksiyel iskeleti değerlendirebilmesi kullanımını sınırlanmıştır (67). Ölçüm süresinin 45 dakika olması, kortikal kemikle trabeküler kemiği ayıramaması, radyasyon kaynağının her yıl değiştirilme zorunluluğu, maliyetinin yüksek olması gibi dezavantajları; tüm kemiklerin kemik mineral içeriğini hesaplayabilmesi gibi avantajları vardır (68).



ekil 1. Genant radyolojik de erlendirme yöntemi

#### 1.1.5.2.5. Single X-Ray Absorpsiyometri

Single X-Ray Absorpsiyometride; Single Foton Absorpsiyometride kullanılan foton kayna ı X-Ray tüpü ile de i tirilmi tir. I ın ın iddetini azaltmak için alüminyum levha kullanılmaktadır (67).

#### 1.1.5.2.6. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (Dexa)

Yumu ak doku kalınlıklarında ve kompozisyonundaki de i kenlik nedeniyle aksiyel iskeletin, kalçanın, tüm vücudun; dual foton absorpsiyometri ve single X-Ray absorpsiyometriyle de erlendirilmesinin mümkün olmayı ı DEXA'nın ke fine neden olmu tur. Dual X-ray absorpsiyometri 1987 yılında DFA temel alınarak geli tirilmi tir. Bu yöntemde DFA radyonüklit sistemi yerine X ı ını kullanılmaktadır. X ı ının DFA radyonüklit sisteme göre temel avantajı ölçüm süresini kısaltması, ölçümün do rulu unu ve hassasiyetini arttırması ve radyonüklit kayna ın eskimesinden kaynaklanan hata payını ortadan kaldırmasıdır (69).

Osteoporozun tanısında, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve uygulanan tedavinin etkinli inin de erlendirilmesinde DEXA ile KMY ölçülmesi en iyi yöntemdir (70). Maalesef nispeten pahalı olması ve daha fazla zaman alması, ta nabilir olmaması, sadece özel klinikler tarafından elde edilebilir olması yaygın

kullanımını kısmen sınırlamıştır. Yapılan istatistiklerde postmenapozal kadınların % 25'inin DEXA bulunan servislere başvurabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte WHO'nun osteoporoz için hazırladığı kriterlerde kalça ve omurganın KMY de erleri kullanılmaktadır, pek çok çalışmada bu de erlerin diğer bölgeler için uygun olmadığını göstermiştir (71).

DEXA ölçümleri çekilen bölgeye göre % 2-10 hata payına sahiptir. Omurga ve kalça için ortalama hata payı oranı yaklaşık % 5'tir. Omurga için sensitivitesi % 71,2, spesifitesi % 88,6; femur boyun için sensitivitesi % 33,8, spesifitesi % 97,2 bulunmuştur (72). DEXA ölçümlerinde T ve Z skoru olmak üzere iki de i ik parametre kullanılmaktadır. Z skoru ölçülen bölgenin de eri ile aynı ya ve cinsteki normal populasyonun ortalama de erinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı ifade eder. T skoru 20-35 ya arasındaki belli cins ve ırktaki normal populasyonun standart deviasyon cinsinden de eri arasındaki farkı yansıtır. WHO'nun tanısal sınıflamasında T skoru kullanılmaktadır (68).

#### **1.1.5.2.7. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi**

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile vertebral cisim içindeki trabeküler kemik kitlesi, kortikal kemikten ba ımsız olarak ölçülebilir. Ölçüm sonucunu hacim ( $g/cm^3$ ) olarak vererek, iki boyutlu ( $g/cm^2$ ) olarak veren DEXA'ya göre kemik kitlesini daha do ru olarak tespit etmektedir. Trabeküler kemi in hacimsel dansitesi vertebral fraktür ile güçlü korelasyon göstermektedir (66).

#### **1.1.5.2.8. Kantitatif Ultrason**

Sadece periferik iskeletin de erlendirilebildi i bu yeni teknik küçük, taınabilir ekipmana sahip olması, ucuz olması, hastaların iyonize radyasyona maruz kalmaması nedeniyle son yıllarda gittikçe yaygınla maktadır. Sıklıkla kalkaneus kolay ula ılabilir trabeküler yapıya sahip oldu u için seçilen bölgedir. Perimenapozal ve erken postmenapozal kadınlarda kantitatif ultrason ile KMY ölçümleri arasındaki korelasyon zayıftır. Ayrıca duyarlılı ın dü ük olması bir de er dezavantajıdır (73).

#### **1.1.5.2.9. Kemik Sintigrafisi**

Kemik sintigrafisi sensitivitesi yüksek, spesifitesi dü ük bir tanı yöntemi oldu u için osteoporoz tanısında rutin olarak kullanılmaz. Osteoporozda kırıkların saptanması ve bu kırıkların eski veya yeni olup olmadı ının ayırt edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca osteoporozun ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır (68).

### **1.1.5.2.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme yüksek çözünürlüğe sahip olması ve bu sebepten pek çok patolojinin tanısında yararlı olması nedeniyle tercih edilmektedir. MRG sessiz kırıkları göstermede sintigrafiden daha yararlıdır (68).

Manyetik rezonans görüntüleme erken tanıda, eski ve yeni fraktürlerin ayırtılmasında yararlıdır (74).

### **1.1.5.2.11. Kemik Biyopsisi**

Geçtiğimiz 35 yıl öncesinde kemik biyopsisi osteoporoz tanısı için önerilen yöntemler arasında yer almakla birlikte günümüzde DEXA gibi noninvaziv tekniklerin geliştirilmesi kemik biyopsisine olan ihtiyacı azaltmıştır. Kemik kalitesi ve mikromimari yapısı hakkında bilgi veren, trabeküler düzeyde kemik döngüsünü ortaya koyan en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (68).

## **1.1.6. Osteoporoz Tedavisi**

### **1.1.6.1. İlaç Tedavisi**

#### **1.1.6.1.1. Kalsiyum ve D Vitamini**

Kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu osteoporoz tedavisinin temelini oluşturur. Özellikle zayıf olan kişilerde koruyucu özelliğe sahiptir.

Vücutta kalsiyumun %99'u hidroksiapatit tuzunda eklenmiş olarak bulunurken, %1'lik kısmı ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Kalsiyum emilimi ve atılımını, kan ile kemik arasındaki kalsiyum dengesini sağlayan D vitamini ve paratiroid hormonudur. PTH renal distal tübül kalsiyum reabsorpsiyonunu, kemik rezorpsiyonunu ve 1.25 (OH)<sub>2</sub>D vitamini bağımlı intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırarak serum kalsiyum seviyelerini düzenlemektedir. Yapılan çalışmalarda kalsiyum desteği ile kemik kayıp hızında azalma ve kemik yoğunluğunda artışı bildirilmiştir.

D3 vitamini güneş ışığının etkisiyle deride sentezlenen steroid yapısında bir hormondur. Vit D ayrıca diyetteki hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinler aracılığıyla alınır. Vit D karaciğer ve böbrekte iki hidroksilasyon basamağıyla aktif hormon (1.25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) haline dönüşür. D vitaminin hedef organları barsak, kemik ve paratiroid bezidir. Barsaklarda kalsiyum absorpsiyonunu artırır, PTH salınımını inhibe eder. Kemikte ise mineralizasyonu ve hücre farklılaşmasını stimüle eder. PTH gibi kemik üzerine karmaşık etkileri vardır. Bir taraftan kemik rezorpsiyonunu artırırken, bir taraftan da osteoblastların maturasyonuna katkıda bulunur. Osteoporoz tedavisinde

kalsiyum ve D vitamini di er ajanlarla birlikte kullanılmalıdır (75, 76).

Ya lılarda D vitamini yetmezli i sıklıkla diyetle alınan miktarın yetersiz olmasına ve ciltteki üretiminin azalmasına ba lıdır. Çalı malarda tek ba ına verilen D vitamininin fraktürleri önleme üzerine olan etkileri de iktir. Ancak D vitamini ile kalsiyum verilmesinin faydalı etkileri tespit edilmi tir. Huzurevinde ya ayan ortalama ya ları 71 olan ki ilerde yapılan 3 yıllık randomize kontrollü çalı mada non-vertebral fraktür riskinin plaseboya göre D vitamini ile % 54 azaldı ı gösterilmi tir (77).

#### **1.1.6.1.2. Hormon Replasman Tedavisi**

Östrojen eksikli inin tüm ya larda osteoporoz için önemli risk faktörü oldu u bilinmektedir. Menapozu takip eden 10 yıl içinde pek çok kadında lomber omurga, femur boynu ve iskeletin di er bölgelerinde hızlı bir kemik kaybı geli mektedir (78).

Östrojen eksikli i geli en genç ve ya lı postmenapozal kadınlarda 1–3 yıl uygulanan hormon replasman tedavisi ile kemik rezorpsiyonundaki azalmaya ba lı olarak KMY’de % 5–10 artı tespit edilmi tir (79).

#### **1.1.6.1.3. Kalsitonin**

Kalsitonin insanlarda tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanan 32 aminoasitten olu an polipeptid bir hormondur. Kalsitoninin temel biyolojik etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Kalsitonin üretimi ve salınımı kan iyonize kalsiyum tarafından düzenlenir. Kalsiyum seviyesi dü tü ünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin seviyesini arttırmaktadır (80).

Tedavide insan kalsitonininden ziyade somon balı ı kalsitonini kullanılır. Çünkü daha etkindir ve etkinli i daha uzun sürer. Osteoporoz tedavisinde günlük doz 100-200 IU arasında de i ir (81).

#### **1.1.6.1.4. Bifosfonatlar**

Bifosfonatlar kemik yapısında bulunan pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Kemik yıkımını azaltma özelli i yanında kemik yıkımından sorumlu osteoklastların sayı ve aktivitelerinde de azalmaya neden olmaktadır. Bifosfonatların kullanımına ba lı olarak vertebral fraktürlerin yakla ık % 50 civarında azaldı ı gösterilmi tir (82).

Alendronat postmenapozal osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Randomize plasebo kontrollü çalı malarda 5, 10, 20 mg dozlarda spine, femoral neck, trochanter ve total vücut BMD’ sini plaseboya oranla önemli

ölçüde arttırdı ı gösterilmi tir. Üç yıl süre ile tedaviye alınan postmenapozal kadınların 10 mg alendronat ile ortalama BMD artı ları spine de %8.8, femur boyunda %5.9, trochanterde %7.8 ve total vücutta %2.5 oranında oldu u kaydedilmi tir (83).

#### **1.1.6.1.5. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri**

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) östrojen reseptörlerine ba lanarak hedef dokuya göre agonist yada antagonist etkiler gösterirler. Bir benzotiyofen sınıfından SERM olan raloksifen kemik ve lipid metabolizması üzerinde östrojene agonist etki gösterirken, uterus ve meme üzerinde östrojene antagonist etki gösterir (84).

Erken postmenapozal kadınlarda kemik kaybını önledi i, kemik turnover markırlarını premenapozal dönemdeki seviyelerine getirdi i, serum kolesterol konsantrasyonunu ve LDL fraksiyonunu azalttı ı, endometriyumu stimüle etmedi i gösterilmi tir (79).

Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) çalı masında daha önceden fraktürü olmayan postmenapozal kadınlarda vertebral fraktür riskini azalttı ı gösterilmi tir. Günde 60 mg raloksifen verilen grupta 3 yıl sonrasında yeni vertebral fraktür riskini % 55, klinik bulgu veren yeni vertebra fraktür riskini % 79 azalttı tır (85).

#### **1.1.6.1.6. Anabolik Steroidler**

Tüm anabolik steroidler do al androjenlerin türevidir. n vitro deneyler anabolik steroidlerin osteoblastik hücrelerin proliferasyonunu stimüle etti ini, kemik rezorbsiyonunu azaltı ını, kemik formasyonunu arttırdı ını göstermi tir. Nandrolonun kullanıldı ı bir çalı mada orta radiüstan ölçülen KMY'de ilk yıl sonunda % 3 düzelmeye neden oldu u, distal radius ve lomber omurgada artı göstermedi i tespit edilmi tir. Kalça fraktür riskinde anlamlı azalma yapmadı ı bildirilmi tir. Ayrıca virilizasyon yapması ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle ateroskleroza hızlandırması gibi olumsuz etkileri mevcuttur (86).

#### **1.1.6.1.7. Sodyum Florid**

Floridler direk osteoblastları uyararak kemik formasyonunu arttırlar, osteoklastlar üzerine olan etkileri zayıftır. Yüksek doz günde 75 mg sodyum florürle yapılan bir çalı mada omurga kemik yo unlu unda belirgin artı a ra men kırık riskinde de i iklik görülmemi tir. Alendronat ve etidronatla kombine tedavilerde

olumlu sonuçlar alınmıştır. Antirezorptif ajanlarla ya da tek başına düşük doz florür kemik mineral yoğunluğunda belirgin artışa neden olmaktadır (87).

#### **1.1.6.1.8. Parathormon**

Parathormon sekresyonunda artış veya intravenöz infüzyon tarzında verilmesi kemik rezorpsiyonunda artışa ve kemik kaybına sebep olmaktadır. Ancak düşük dozda ve aralıklı verildiğinde anabolik etkileri görülmektedir (88).

Gonadektomi yapılmış osteoporotik deney hayvanlarına intermittant parathormon verilmesinin kortikal kemikte, özellikle de trabeküler kemikte yeni kemik formasyonuna, kalınlıkta artış ve direnç artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Önceden vertebral fraktürü bulunan 1637 postmenapozal kadının katıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 20-40 µg subkutan rekombinant insan parathormonu verilmiş her iki dozda da 19. ayda % 53 oranında yeni fraktür riskinde azalma tespit edilmiştir (79).

#### **1.1.6.1.9. Stronsiyum**

Stronsiyum kalsiyuma benzeyen, kemik mineralizasyonuna katıldığı görülen divalent bir katyondur (87).

DeneySEL veriler stronsiyum tuzlarının kemik rezorpsiyonunu azalttığını, orta derecede kemik formasyonunu arttırdığını göstermiştir. Faz II çalışmaları vertebral fraktür riskini azalttığını göstermektedir (79).

Stronsiyumun 12 ülkede ve 9000 hasta üzerinde Faz III çalışmaları yapılmış, 3 yıllık takip sonrasında aksiyel ve apendiküler iskelet üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (89).

Postmenapozal osteoporozu olan 1649 kadınla yapılan faz 3 çalışmasında günde 2 gr. oral stronsiyum alan grup ile plasebo karıştırılmıştır. Ayrıca her iki gruba da kalsiyum ve D vitamini çalışması süresince verilmiştir. Üç yıl sürdürülen çalışmada vertebral radyografi yıllık olarak ve DEXA ölçümü 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Çalışması sonunda kırık oluşumu plasebodan daha az oldu ve kırık riski ilk yılda %49, tedavi boyunca %41 azalmıştır. Stronsiyum ranelat ile tedavide 36 ay boyunca lomber vertebrada %14.4 ve femur boynunda %8.3 oranında kemik mineral yoğunluğunda artış kaydedilmiştir. Yan etki bakımından iki grup arasında önemli bir fark tespit edilememiştir (90).

#### **1.1.6.1.10. Kombinasyon Tedavisi**

Kombine tedavilerin tek tek kullanılan tedavi ajanlarına göre KMY'nu daha fazla arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle tek başına kullanılan bir tedavi yeterli etkinlik gösteremiyorsa kombine tedavi denenebilir. Kombinasyon tedavisi bir antirezorptifle bir formasyon uyarıcı ilacı birleştirildiği gibi, iki antirezorptif veya iki formasyon uyarıcı ajan da kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada HRT ile etidronatın kullanıldığı postmenapozal osteoporozda 4 yıllık sürede kemik kitlesinde lomberde %10.9, femur boyunda %7.3 oranında artış oldu ve kaydedilmiştir. Tek başlarına kullanımlarında bu oran lomberde her biri için %6.8 ve femur boyunda ise HRT için %4 ve etidronat ile de %1.2 oranında artış sağlandı ve gösterilmiştir (91).

#### **1.1.6.2. ilaç Dışı Tedaviler**

##### **1.1.6.2.1. Egzersiz**

Kemik üzerine uygulanan dinamik stresler, biyolojik cevap olarak kemik kitlesinde artışa neden olur. Bu olay en belirgin olarak genç yaştan itibaren düzenli spor yapan kadınlarda görülmüştür. Bu kadınların menopoz yaşına geldiklerinde toplam kemik kitleleri, sedanter yaşam sürenlere kıyasla %40 daha fazla bulunmuştur. Fiziksel aktivite kemik kitlesinin yapısal yeterliliğini devam ettirir.

Egzersiz yaşlılarda fonksiyonel bağımsızlığın idamesinde önemli bir yere sahiptir. Kas gücünü, koordinasyonu ve dengeyi artırarak düşmeleri ve düşmeye bağlı kırıkların önlenmesinde etkilidir. Kas gücünde ve endüransta artmayla birlikte kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olmaktadır. Düzenli egzersiz ağırlık yakınmasını azaltır ve genel iyilik halini yükseltir (92-94).

##### **1.1.6.2.2. Beslenme**

Yeterli beslenme ve yeterli kalorili dengeli diyet normal gelişimin sağlanması için önemlidir. Peak kemik kitlesinin kazanılmasında kalsiyum en önemli elementtir. Buna rağmen yaşa göre ne kadar kalsiyum alınacağına dair bir konsensus yoktur. Fikir birliği konferansının 1994'teki tavsiyelerine göre adölesanlar günde 1200-1500 mg, yetişkinler günde 1000 mg, 65 yaş üzerindeki günde 1500 mg kalsiyum almalıdır. Vitamin D kalsiyumun intestinal absorpsiyonu için gereklidir. Her güne 1000 IU'na maruziyet yetersiz ise günde 400-800 IU D vitamini alınmalıdır. Ayrıca yeterli protein alımı kırıklara yatkın yaşlı bireylerde önemlidir (79).

### 1.1.7. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından kefedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) peptid yapıda bir hormondur (95).

Bu hormon mideden bağı; hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve diğerlerde sentezlenir (96, 97).

Ghrelin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Dokuların ghrelin mRNA miktarları incelendiğinde çokdan azadokru fundus, jejunum, duodenum, antrum, akciğer, pankreas, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallop tüpü, lenfosit, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriumu, tiroid, miyokardium ve deri olarak sıralanmaktadır (98).

Ghrelin adı, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen grow sözcüğüün kökü olan "ghre" ile growth hormon salgılatma anlamına gelen "relın" (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (97).

Yarılanma ömrü 15–20 dakika olan ghrelin appetit hormon (GAH) vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır. İnsan GAH'ı N-terminal ucunda 3. aa olan serine bağılı, oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu GAH'ın aktif olması için gereklidir. Oktanil grubu içeren ghrelin aktif yani açılı ghrelindir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi barındırmayan ghrelin ise desaçile ghrelindir (dGAH). dGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir. Desaçile ghrelin toplam sirkülasyondaki ghrelinin %80-90'nını oluşturmaktadır (96, 99, 100).

#### 1.1.7.1 Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı

GAH asıl olarak midenin fundus kısmındaki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmektedir. Ayrıca mide pilorik kısmında da az miktarda sentezlendiği gösterilmiştir (96, 99, 100). Dolaşımdaki GAH'nin büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince barsak, meme ve tükürük bezi gibi diğer organlardan kaynaklanmaktadır

(101).

GAH immunoreaktif hücreler duodenum, jejunum, ileum, meme ve kolonda bulunur. İntestinal sistemin GAH konsantrasyonu duodenumdan kolona doğru azalmaktadır (96, 99).

GAH'ın ana sentez kaynağı olduğu sanılan midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, ratlarda cerrahi olarak çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolağımdaki GAH konsantrasyonu % 80 oranında azalmıştır (102).

Bu olay, oksintik mukozanın GAH'ın önemli bir sentez kaynağı olduğunu göstermektedir. Gastrektomi yapılmış insanlarda da benzer bir düğüşe rastlanmıştır (103).

Pankreas GAH sentezleyen bir organdır. Pankreasın endokrin hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra GAH da bulunmaktadır. Langerhans adacığı hücrelerinde ise diğer hormonlar bulunmamakta sadece GAH bulunmaktadır (104).

Lateral hipotalamus, arkuat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası bölgede GAH ekspresyonu mevcuttur (105).

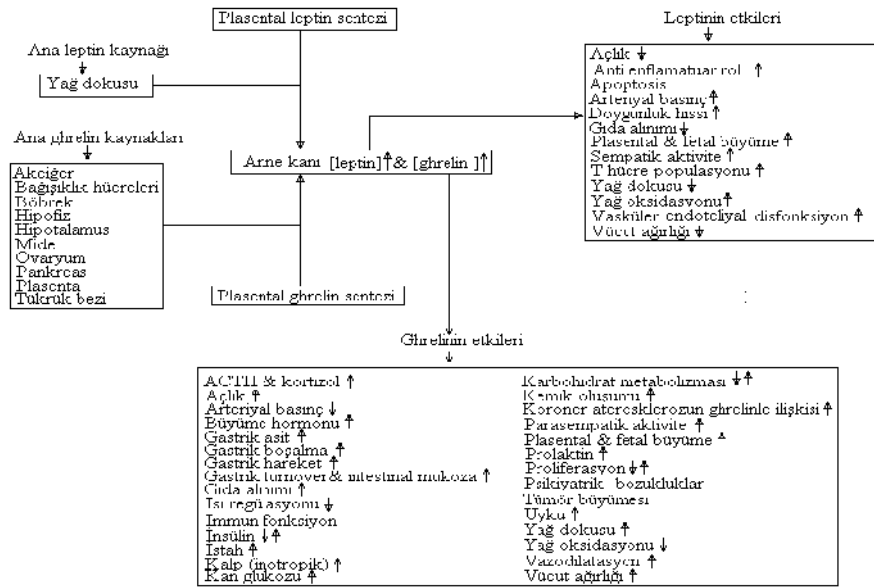
GAH mRNA'sı böbrekte özellikle glomerulusta açıklanmıştır (106). Caminos ve ark. ilk kez kondrositlerde GAH'ın sentez ve sekresyonunun olduğunu göstermişlerdir (107).

Tükürük bezinde ve diş dokusunda GAH varlığı immunohistokimyasal ve RIA yöntemleriyle gösterilmiştir (108).

Aynı zamanda tükürüğün serumdan daha fazla hormon içerdiğini rapor edilmiştir (109). Yine meme dokusunun GAH'ı sentezlediğini bildirilmiş olup anne sütünde miktarları RIA ile belirlenmiştir.

#### **1.1.7.2 Ghrelin'in Biyokimyasal Ve Fizyolojik Etkileri**

GAH'ın GH salınımı, ACTH ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir. GAH'ın bazı etkileri ekil 2'de özetlenmiştir (96,99, 110,111).



**ekil 2.** Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ve onların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

### 1.1.7.2.1 Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkisi

Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo ortamlarda doza bağımlı olarak arttırmaktadır. İnsan ve köpeklere ghrelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salınımını stimüle etmektedir (99).

Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (112).

### 1.1.7.2.2 Isı Üzerine Etkisi

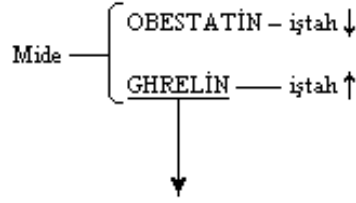
Santral ya da periferik olarak uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artırımına neden olmaktadır. Uygulama tekline göre ısı artırımının gözlemlenmesi farklılık göstermektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden bilinmemektedir. Fakat ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (113).

### 1.1.7.2.3 İstah Üzerine Etkisi

Sinir sistemi dışında yemek yememiz hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınır ve doymuluk hissi vermektedir. Yemek örneği zamanı geldiğinde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı artarak tükürük ve kanda miktarı %70-80 oranında artmaktadır (96, 99, 114). Dolayısıyla ghrelin yemeğe başlatır, obestatin ise baskılar,

kolesistokininde yemek yeme i sonlandırmaktadır ( ekil 3).

KOLESİSTOKİNİN → Yeme esnasında salgılır ← DOYGUNLUK hissi verir



Yemek öncesi KANDA ve TÜKÜRÜKTE hızla yükselir

GHRELİN yemeyi BAŞLATIR → KOLESİSTOKİNİN yemeyi SONLANDIRIR

### ekil 3. Yememin hormonal kontrolü

#### 1.1.7.2.4 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kalp ve aortta ghrelinin mRNA'sı oldu u rapor edilmi tir. Gönüllü insan deneklerine ghrelinin verildi inde kan basıncını kalp hızını de i tirmeden dü ürdü ü bulunmu tur (115). Ratlarda nükleus traktus solitariye GAH'ın intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını dü ürmü tür (116).

#### 1.1.7.2.5 Kemik Dokusuna Etkisi

Ratlarda GAH osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. 12 hafta boyunca di i ratlara GHRP-6 veya peptid analo u olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttı ı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmi tir (117,118). Gastrektomi yapılan canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Bunun muhtemel sebeplerinden biri de ghrelinin ana sentez yeri olan midenin yani fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması ghrelinin havuzunda bir açığı neden olmaktadır ve buna ba lı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkmaktadır (108).

Ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda çok fazla çalı ma bulunmamasına ra men kemik doku üzerine direkt etki yaptı ından osteoporoz tedavisinde faydalı olabilece i ileri sürülmü tür (118).

Yapılan bir çalı mada ghrelinin osteoblastik hücrelerde tanımlanarak bu hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu arttırdı ını göstermi tir (97).

#### **1.1.7.2.6 Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

GAH sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak, kan basıncının dümesine neden olur (119).

#### **1.1.7.2.7 Vagus Sinirine Etkisi**

Vagus siniri (10'uncu sinir), GAH'ın etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus afferent dorsal beyin sapının nukleus traktus solitariusunda sonlanır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine ve beynin diğer bölgelerine da ılır. GAH'ın reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı periferal GAH'ın indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagotomi ile inhibe edilmektedir (120). GAH spontan vagal afferent frekansını düürmekte buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece, GAH'ın vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde tahide imektedir. Bu da ghrelin deriminden bağımsız olarak vagus sinirinin tahı etkilediğini göstermektedir (121).

#### **1.1.7.2.8 Diğer Endokrin Etkileri**

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin verilmesi, hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lütenize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken iken büyüme hormonu (GH) salgısı artmıştır (122).

Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda GAH uygulaması tahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. GAH, GHS'ye benzer bir şekilde hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını stimüle etmektedir. GHS ve GAH primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direk uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir. Uzun süreli GHS tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır.

Tüm bu etkilerin yanında GAH'ın GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi salgılanmasını artırması, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki etmesi, insülin sekresyonunu inhibe etmesi, somatostatin sekresyonunu engellemesi, beslenmeye etkisi, ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (96, 99, 100).

### 1.1.8. Obestatin

Obestatin 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin ghrelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur (123-126).

Obestatinin kefi henüz yeni olup, insan ve ratların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Bu hormonun etkilerinin ise bunlar olduğu belirtilmiştir.

1- Obestatin, ghreline zıt etki gösterir.

2- Ghrelin çeşitli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.

3- Ratlarda obestatinin tekrarlanımı sistemik injeksiyonu kilo alımını baskılamaktadır.

4- Etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir. (127, 128)

Zhang ve arkadaşları tarafından bu peptid üzerinde yapılan ilk çalışmalarda, farelere periferik veya intraserebroventriküler olarak verildiğinde besin alımını inhibe ettiği rapor edildiği için obestatin adı verilmiştir. Ayrıca deneysel olarak obestatinin periferik enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, ghreline zıt olarak besin alımının ve jejunum kas aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (123, 129, 130).

Yapılan çalışmalarda obestatinin susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (123).

#### 1.1.8.1 Obestatinin Dokulardaki Dağılımı

Obestatin ilk olarak ratların midesinden izole edilmiştir. Mide dokusu, özellikle oksintik mukozası ghrelin ve obestatin için en zengin dokudur. Ratların midesinin oksintik mukozasının cerrahi olarak çıkarılmasıyla dolağımdaki ghrelin ve obestatin düzeylerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür (123).

Obestatin ayrıca duodenum, jejunum, kolon, pankreas, ince ve kalın barsaklar, dalak, meme dokusu, süt ve plazmada da bulunur (123, 124, 129, 131).

Çift immünohistokimyasal boyamalarla pankreasta obestatinin ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan hücrelerinde bulunduğunu

göstermektedir. Obestatin ve ghrelinin hücrelerinden birlikte ekspresyonu bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini, lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir (123).

### **1.1.9 Leptin**

Baslıca ya dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür. Üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez ve beyin gelişimi gibi birçok fonksiyonunun da olduğu leptinin, sentez ve salgılanmasında birçok faktör rol oynar.

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokine benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (132).

İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenen leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (133).

Vücutta baslıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (134).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur ve aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (135).

Leptinin dolağımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (136).

#### **1.1.9.1 Leptinin Fonksiyonları**

Leptinin vücuttaki baslıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine “negatif geribesleme” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (137). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi (138), cinsel

geli im (139), üreme (140), hematopoez (134), immünite (141), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (142), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (143), kemik yapılanması (144) ve anjiyogenezde (145) de çok önemli rolleri oldu u saptanmıştır.

### **1.1.9.2 Leptin ve Kemik Metabolizması**

Leptin defektif fa/fa sıçanlarındaki azalmı kemik kitlesi, artmı kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri geli imi, leptin-kemik ili kisine ilgiyi arttıran önemli bir bulgu olmu tur (146).

n vitro ko ullarda leptin, sıçan kemik ili i kültürlerinde, birçok mineralize olmu kemik nodülünün artı mını sa lamı tır (145). Benzer ekilde, konjenital leptin eksikli i olan farelere leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik olu umu hızlanmı tır (147).

nsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmı kemik kitlesi ve kemik olu um hızı ile pozitif korelasyon gösterdi i bulunmu tur (148).

nsan kemik ili inde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adipozit diferansiyasyonunu azaltması (149), kemik mineral dansitesi ile vücut ya oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır. Kısaca leptin kemik olu umunu stimüle edip, rezorbsiyonunu inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalı maktadır.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Çalışma Grubu

Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 36 tanesi KMY ölçümüne dayalı WHO'nun osteoporoz kriterlerine uyan, DEXA ölçümüne göre lomberde veya femurda bir bölgede T skoru -2.5'den düşük olan hastalar iken 21 tanesi Tskoru 1 ile -2.5 arasında olan normal ya da hafif osteopenik hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar daha önce osteoporoz tanısı almamış ve osteoporozla yönelik ilaç kullanmamıştı. Bilinen osteoporozla neden olabilecek herhangi bir hastalığı olan (hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, hiperprolaktinemi gibi), malignite, romatolojik hastalık bulunanlar, kemik metabolizması üzerine etkili ilaç (kortikosteroidler, heparin, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, tiroid hormonları gibi) kullanım öyküsü bulunanlar ve ya ameliyat kalitesini etkileyebilecek nörolojik, ortopedik, psikiyatrik hastalığı olduğu bilinen olgular çalışmaya dâhil bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastalar osteoporoz grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Osteoporoz grubuna stronsiyum ranelat (2 gr/gün) ve kalsiyum(1200 mg/gün) + D vitamini (800 IU/gün) şeklinde tedavinin 6. ayında hastalar tekrar değerlendirildi.

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

Çalışmada yer alan her hastaya Hasta Bilgilendirilmiş Onay Formu doldurularak izinleri alındı (EK-A).

### 2.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin biyokimya, tiroid hormonları, parathormon, osteokalsin, idrar kalsiyum, kreatin ve hidroksiprolin miktarına bakıldı.

Biyokimyasal testler Olympus AU 600 oto analizatör ünitesinde spectra yöntemiyle, hormonal testler mmulte 2000, Roche Hitachi ünitesinde kemilüminesans yöntemi ile çalı ıldı.

Çalı maya dahil edilen her bir bireyden ghrelin ve obestatin hormonları için sabah saat dokuzda 5 ml açlık kanı, 3 ml tükürük e zamanlı olarak alındı. Ancak peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandı ından serum ve tükürük ghrelin miktarlarının do ru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklere 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Böylece bu örnekler, - 20 ile - 80 °C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedirler (109).

Kan örneklerindeki ghrelin (Cat. No:RD194063400R, Biovendor Research, Human Unacylated Ghrelin ELISA ve A05106-96, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit) ve obestatin, (Phoenix Inc, USA) üretici firmanın katalo unda belirtildi i ekilde çalı ıldı. Tükürük örneklerinde ise bu iki hormon, Aydın ve arkadaş ları tarafından modifiye edilen metodla belirlendi (97).

Kontrol grubunda tüm biyokimyasal ve hormonal parametrelere bir kez bakıldı.

Çalı maya alınan hastaların serum, tükürük ve idrar örneklerinde ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri bakılması planlanırken kitlerin yetersiz gelmesi nedeniyle idrar örne i ve leptin hormonu çalı madan çıkarıldı.

### **2.3. Klinik De erlendirme**

Çalı maya katılan tüm hastaların demografik sorgulamaları ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna; Quality of Life Questionnaire of The European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO), Medical Outcome Study (MOS) Short Form 36 (SF-36) ile Nottingham Health Profile (NHP) ya am kalitesi ölçütleri tek bir klinisyen tarafından uygulandı. Hasta grubuna düzenli olarak ilaç kullandıkları 6 aylık bir dönem sonrasında bu ölçütler aynı klinisyen tarafından tekrar uygulandı.

QUALEFFO 41; a rı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sa lık durumu ve mental fonksiyon olmak üzere 5 ana ba lık altında 41 sorudan olu mu tur (EK-B). Bu sorulardan 21 tanesi imdiki zamanı, 15 tanesi son 1 haftayı, 2 tanesi son 3 ayı kapsamakta; 3 tanesi genel sorulardan olu maktadır.

En sık kullanılan yaşam kalitesi ölçütü Medical Outcome Study (MOS) Short Form 36 (SF 36) dır (EK-C). Toplam 36 soru içermektedir. Bu sorulardan 35'i son 4 haftayı kapsamakta, diğeri 1 tanesi ise 12 ay öncesine göre imdiki sağlık durumunu karşılaştırmaktadır. Fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlıkla ilgili fonksiyon kısıtlanması, sosyal fonksiyon, canlılık ve enerji, vücut ağrısı, mental sağlık, emosyonel problemlere ilişkin rol kısıtlanması ve genel sağlık olmak üzere sağlıkla ilgili 8 alanı sorgulamaktadır. Toplam skor 0-100 arasında değişmekte; 0 en kötü, 100 en iyi sağlık durumunu göstermektedir (150).

Nottingham sağlık profili (NHP) tüm indeksler içerisinde en yaygın olarak kullanılanıdır. Nottingham sağlık profili ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk, uyku sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyonları içeren 6 ana başlıktan oluşmuş bir yaşam kalitesi indeksidir. Ağrı ve fiziksel aktivite kategorileri 8 maddeden, yorgunluk 3, uyku ve sosyal izolasyon 5, emosyonel reaksiyonlar 9 olmak üzere toplam 38 maddeden oluşmaktadır. NHP klinik değerlendirilmeler ile uyumlu, kısa süren ve güvenilir bir sorgulamadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (151) (EK-D).

#### **2.4. Kemik Dansitometri Değerlendirmesi**

L1-L2-L3-L4 lomber vertebra ve kalça bölgelerinden Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (Lunar DPX) cihazı ile kemik yoğunluk ölçümleri yapıldı. Lomber bölge için L1-L4 vertebra ortalamaları dikkate alındı. Kalça bölgesinde ölçümler femur boyun, Ward's üçgeni, trokanterik bölge, shaft ve total femur ölçümleri olarak yapıldı. World Health Organisation/Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış olan teknik rapora göre ölçülen KMY değerlerinin genç erişkin referans değerlerinden ve kendi yaş, cins, boy ve kilosuna göre referans değerlerinden sapma değerleri (T-skor ve Z-skor) elde edildi. WHO'nun osteoporoz kriterleri doğrultusunda, T skorunun  $-2,5$  SD ve daha küçük olduğu sonuçlar osteoporoz olarak kabul edildi.

#### **2.5. İstatistik**

İstatistiksel ölçümlerde SPSS for Windows 12.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin dağılımını tanımlayıcı istatistiksel metodlarla yapıldı. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda paired samples ve independent samples *t* testi kullanıldı. Değerlendirmelerde  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalı maya 36 osteoporoz hastası ve 21 osteopenik ya da normal ki ilerden olu an kontrol grubu alındı. 8 hasta kontrole gelmedi inden hasta grubu 28 ki i ile tamamlandı.

Çalı maya alınan hastaların tümü postmenopozal kadın hastaydı ve ya ortalaması hasta grubunda 63,69±8,89 ve kontrol grubunda 55,61±7,80 yıl idi.

Grupların demografik özellikleri tablo 7’de verilmi tir.

**Tablo 7.**Çalı maya alınan hastaların demografik özellikleri (ort±SD)

	<b>Osteoporoz grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>
N	36	21
Cinsiyet (erkek/kadın)	0/36	0/21
Ya (yıl)	63,69±8,89 (48–84)	55,61±7,80 (44–73)
Boy (cm)	154,16±6,26 (140–165)	156,76±5,42 (148–170)
Kilo (kg)	68,79±12,83 (43–104)	80,52±12,01 (62–108)
BMI(kg/cm <sup>2</sup> )	28,82±4,65 (20,5–40,7)	33,34±5,22 (25,9–45)

**BMI:** Body mass indeks

Çalı ma grubunun 39 tanesi okuma yazma bilmiyordu. Bunlara formları doldurmaları konusunda ba ımsız bir gözlemci kararlara müdahale etmeksizin yardımcı oldu. Bu ki ilerden 13 tanesi ilkö retim, 4 tanesi lise, 1 tanesi üniversite mezunu idi. Hastalardan sadece 2 tanesi çalı ıyordu, di erleri çalı mıyordu.

Çalı maya alınan hastalardan hiçbiri alkol kullanmıyordu. Sigara alı kanlı 1 osteoporoz grubunun hiçbirinde yokken kontrol grubunda 1 hastada vardı.

mmobilizasyon öyküsü osteoporoz grubunda 3 hastada varken kontrol grubunda 1 hastada vardı.

Düzenli egzersiz alı kanlı 1 hiçbir hastada yokken; düzensiz egzersiz alı kanlı 1 osteoporoz grubunda 9 hastada, kontrol grubunda 5 hastada vardı (p=0,92).

Kırık öyküsü osteoporoz grubunda 2 hastada varken kontrol grubunda yoktu (p=0,39).

Günlük kahve tüketimi osteoporoz grubunda 24 hastada, kontrol grubunda ise 6 hastada hiç yokken arasıra kullanım öyküsü osteoporoz grubunda 12 hastada, kontrol grubunda 15 hastada vardı.

Çalı maya alınan hastaların gebelik sayısı, emzirme süreleri, menar ya ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuçlar tablo 8’de verilmi tir.

**Tablo 8.** Çalı maya alınan hastaların gebelik sayısı, emzirme süreleri, menar ve menopoz ya ları (ort±sd)

	<b>Osteoporoz</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
Gebelik sayısı	6,55±2,75 (0–13)	5,28±2,75 (2–10)	0,09
Emzirme süresi (yıl)	1,42±0,76 (0–3)	1,34±0,61 (0,25–2)	0,69
Menar ya ı	13,83±1,13 (12–17)	13,57±1,12 (12–17)	0,40
Menopoz ya ı	47,61±4,95 (37–55)	46,19±5,49 (32–54)	0,32

Osteoporoz grubunun DEXA ölçümleri dikkate alınarak tedavi öncesi ve altı ay sonrası kar ıla tırıldı nda L1-L4 ve femur boyunda, T skorları, Z skorları ve KMY de erleri arasında anlamlı bir düzelme gözlendi (p=0,01).

Femur ward’s bölgesinde ise KMY ve T skorlarında bir düzelme (p=0,057 - p=0,058) ve Z skorlarında ise anlamlı bir düzelme gözlendi (P=0,045).

Osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen KMY de erleri tablo 9 ve 10’da verilmi tir.

**Tablo 9.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesi KMY de erleri (ort±SD)

	<b>KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>T skoru (SD)</b>	<b>Z skoru (SD)</b>
L1-L4	0,81±0,08 (0,6–1,06)	-3,03±0,69 (-4,8--1,0)	-1,55±0,86 (-3,1–1,1)
Femur boyun	0,79±0,11 (0,54–1,03)	-1,57±0,98 (-3,6–0,4)	-0,33±0,93 (-2,6–1,8)
Femur ward’s	0,64±0,13 (0,39–0,97)	-2,06±1,03 (-4–0,5)	-0,29±0,97 (-2,4–2,4)
Femur trokanter	0,66±0,09 (0,48–0,88)	-1,16±0,84 (-2,8–0,4)	-0,50±0,79 (-2,4–1)
Femur total	0,83±0,11 (0,60–1,09)	-1,42±0,97 (-3,3–0,8)	-0,35±0,89 (-2,5–1,50)

**Tablo 10.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi sonrası KMY de erleri (ort.±SD)

	<b>KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>T skoru (SD)</b>	<b>Z skoru (SD)</b>
L1-L4	0,84±0,07 (0,72–1,05)	-2,79±0,60 (-3,8- -1,1)	-1,38±0,71(-2,3–0,9)
Femur boyun	0,83±0,10 (0,62–1,04)	-1,18±0,90 (-3,0–0,5)	-0,00±0,86(-2,2–1,9)
Femur ward's	0,69±0,15 (0,45–1,08)	-1,66±1,17 (-3,6–1,3)	0,01±1,16(-2,1–3)
Femur trokanter	0,67±0,07 (0,56–0,83)	-1,06±0,66 (-2–0,4)	-0,45±0,65(-1,8–1,0)
Femur total	0,83±0,16 (0,14–1,08)	-1,17±0,85 (-2,7–0,7)	-0,21±0,81(-2,1–1,5)

Kontrol grubundaki hastaların KMY de erleri tablo 11'de verilmi tir.

**Tablo 11.** Kontrol grubundaki hastaların KMY de erleri (ort±sd)

	<b>KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>T skoru (SD)</b>	<b>Z skoru (SD)</b>
L1-L4	1,09±0,08 (0,95–1,25)	-0,52±0,82 (-1,9–1,5)	0,27±0,76 (-1,5–1,6)
Femur boyun	0,95±0,08 (0,78–1,16)	-0,19±0,74 (-1,7–1,5)	0,67±0,85 (-1–2,3)
Femur Ward's	0,82±0,14 (0,65–1,26)	-0,70±1,08 (-2–2,7)	0,57±1,26 (-1,2–3,9)
Femur trokanter	0,81±0,07 (0,67–1)	0,22±0,66 (-1,1–1,9)	0,62±0,79 (-0,9–2,9)
Femur total	1,06±0,2 (0,83–1,99)	0,14±0,72 (-1,4–1,6)	0,75±0,86 (-1–2,6)

Çalı maya alınan hastaların biyokimyasal parametrelerinden ESR, kalsiyum ve albumin düzeylerinde bazı farklar bulundu. Ancak bu fark klinik olarak anlamlı de ildi. Osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grupta bakılan biyokimya de erleri tablo 12'de verilmi tir.

Tiroid hormonları ve PTH için osteoporozun tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Osteoporoz grubunda sT3 seviyesi tedavi sonrası bir miktar arttı (p<0,005). TSH seviyesi ise bir miktar azaldı (p<0,005). sT3 ve TSH sonuçlarında anlamlı fark bulunsa da bu klinik olarak anlamlı de ildi. Sonuçlar tablo 13'de verilmi tir.

**Tablo 12.** Çalı maya alınan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubun laboratuvar özellikleri (ort±SD)

	Osteoporoz		Kontrol	P (TÖ-Kontrol)
	T.Ö.	T.S.		
Hb	13,75±0,83 (11,7–15,9)	13,85±0,93(11,90–16,10)	14,01±0,92(12,50–15,50)	0,27
Htc	40,47±2,80 (33,7–46,4)	39,90±3,02(33,50–47,50)	40,16±2,50(35,20–45,30)	0,67
ESR	22,13±9,67 (9–46)	16,50±7,23 (6–41)	16,09±9,99 (2–46)	<b>0,02</b>
BK	6,56±1,74 (3,7–10,30)	6,75±1,68 (4,07–10,9)	7,18±1,83 (3,77–11,1)	0,20
CRP	5,39±5,83 (3–38)	5,78±6,05 (3,08–33)	5,24±3,71 (3,08–18,20)	0,90
RF	12,37±12,06 (8,6–69,3)	12,51±8,11 (8,69–43,40)	10,61±5,14 (8,69–33)	0,52
Ca (mg/dl)	9,69±0,40 (8,9–10,50)	9,81±0,50 (8,7–10,7)	10,02±0,36 (9,3–10,80)	<b>0,03</b>
P (mg/dl)	3,74±0,50 (2,6–4,90)	3,70±0,45 (2,9–4,4)	3,68±0,48 (2,4–4,4)	0,64
Alp (U/L)	90,55±28,32 (52–190)	83,17±21,25 (57–130)	96,19±24,11 (60–160)	0,44
AST (U/L)	21,33±11,79 (10–68)	20,78±8,56 (12–40)	21,38±9,66 (11–50)	0,98
ALT (U/L)	24,94±9,32 (9–51)	24,21±7,88 (9–38)	21,33±4,44 (11–33)	0,05
Üre (mg/dl)	34,86±11,48 (10–62)	37,64±10,34 (16–63)	29,85±9,69 (13–51)	0,09
Kre (mg/dl)	0,84±0,09 (0,7–1,1)	0,85±0,11 (0,7–1,1)	0,82±0,12 (0,6–1)	0,52
T.pr (g/dl)	7,37±0,46 (5,99–8,30)	7,48±0,42 (6,7–8,3)	7,43±0,34 (6,7–8)	0,60
Alb (g/dl)	4,24±0,19 (3,61–4,54)	4,33±0,26 (3,80–4,90)	4,00±0,40 (3,80–4,90)	<b>0,01</b>

**Hb**;hemoglobin **Htc**;hematokrit,; **ESR**;Eritrosit sedimantasyon hızı **CRP**;C-reaktif protein **RF**;romatoid faktör **Ca**;kalsiyum, **P**; inorganik fosfor, **Alp**; alkalen fosfataz, **AST**; aspartat amino transferaz, **ALT**; alanin amino transferaz, **Kre**; kreatin. **T.pr**; total protein **Alb**; albümin.

**Tablo 13.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda Tiroid ve PTH düzeyleri (ort±sd)

	Osteoporoz		Kontrol	P (TÖ-TS)	P(TÖ-kontrol)	P(TS-kontrol)
	T.Ö.	T.S.				
TSH (nIU/ml)	1,39±0,99 (0,04–4,49)	1,34±0,79 (0,2–4,30)	1,72±0,69 (0,62–2,97)	<b>0,01</b>	0,18	0,08
ST3 (pg/ml)	3,37±0,64 (1,92–5,67)	3,78±0,75 (2,47–6,05)	3,58±0,517(2,41–4,45)	<b>0,001</b>	0,19	0,30
ST4 (ng/dl)	1,35±0,33 (0,94–2,84)	1,34±0,23 (0,88–1,98)	1,41±0,28(1,01–1,96)	0,24	0,48	0,37
PTH (pg/ml)	67,76±29,49 (20,40–174)	69,07±35,23 (10,60–165)	73,95±22,77(23,5–127)	0,12	0,41	0,58

**TSH**; tiroid stimüle edici hormon **ST3**; serbest T3 **ST4**; serbest T4 **PTH**; parathormon

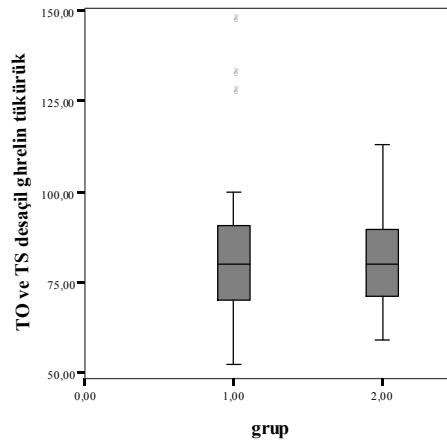
Osteoporoz grubundaki hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen osteokalsin, hidroksiprolin, idrar kalsiyum ve idrar kreatin miktarları arasında hidroksiprolin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi.(p<0,001)

Sonuçlar tablo 14’de verilmiştir.

**Tablo 14.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen osteokalsin, hidroksiprolin, idrar Ca ve idrar kreatin miktarları (ort±sd)

Osteoporoz			
	T.Ö.	T.S.	P
Osteokalsin	8,08±4,20 (2–21,30)	8,71±4,74 (2–20,30)	0,31
Hidroksiprolin	91,57±13,46 (60–121)	124,19±37,11 (85–280)	<b>0,001</b>
drar Ca (mg/dL)	10,25±13,46 (0,5–31,9)	11,83±9,42 (0,4–704)	0,29
drar kreatin (mg/dL)	86,19±36,61 (6-171)	76,95±28,67 (28,4–137,7)	0,24

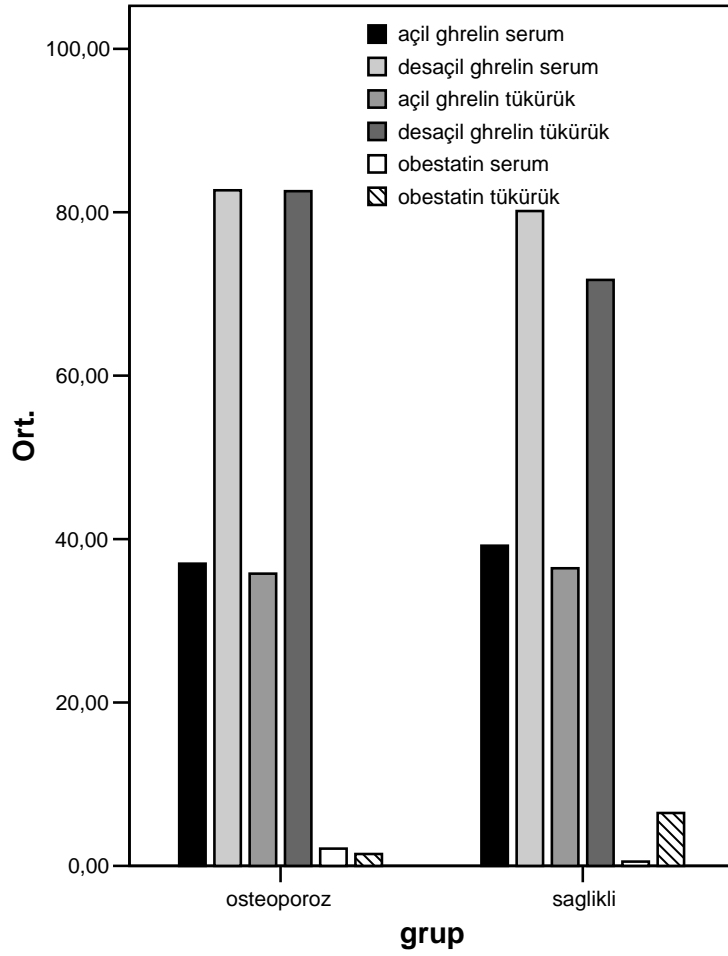
Osteoporoz grubundaki hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda ölçülen serum ve tükürükte açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinde; Osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve sonrası de erlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Osteoporoz grubunda tedavi öncesi deaçil ghrelin tükürük düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0,05$ ), obestatin tükürük seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Osteoporoz grubundaki hastaların ba langıç de erleri ile kontrol grubu arasındaki bu farklılık tedavi sonrasında da aynen devam etti. Ayrıca tedavi sonrasında osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre obestatin serum ve açıl ghrelin tükürük seviyesindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir seviyede bulundu ( $p<0,05$ ). Sonuçlar ekil 4, tablo 15 ve ekil 5’de verilmiştir.



**ekil 4.** Osteoporoz grubundaki hastaların ve kontrol grubunun tükürükte deaçil ghrelin düzeyleri

**Tablo 15.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda serum ve tükürükte açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri (ort±sd)

	Osteoporoz		Kontrol	P(TÖ-TS)	P(TÖ-kontrol)	P(TS-kontrol)
	T.Ö.	T.S.				
Açıl ghrelin serum (pg/ml)	36,98±8,82 (16–56)	39,16±7,95 (24,5–56–5)	34,42±12,10 (19,5–56)	0,12	0,68	0,10
Deaçil ghrelin serum (pg/ml)	81,30±17,02 (45–126)	83,33±13,76 (57–102)	74,33±22,41 (32–120)	0,52	0,73	0,09
Obestatin serum (ng/ml)	0,95±2,13 (0,01–8,20)	1,64±2,37 (0,01–9,30)	0,53±1,08 (0,01–4,90)	0,39	0,19	<b>0,03</b>
Açıl ghrelin tükürük (pg/ml)	35,76±8,70 (18–54,5)	36,87±7,94 (21–56,5)	32,71±7,67 (20–49)	0,33	0,84	<b>0,02</b>
Deaçilghrelin tükürük(pg/ml)	79,80±14,0 (52–107)	79,74±11,76 (59–103)	70,28±15,36 (38–101)	0,69	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
Obestatin tükürük (ng/ml)	0,75±1,46 (0,01–6,20)	0,16±0,29 (0,01–1)	2,18±2,50 (0,01–8,30)	0,67	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>



**ekil 5.** Osteoporoz grubundaki hastaların ve kontrol grubunun serum ve tükürükte açil ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri

Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda bakılan osteoporoz için spesifik bir ya am kalitesi ölçütü olan Quality of Life Questinnaire of the European Foundation (QUALEFFO) ile yapılan sorgulamalarında a rı, genel sa lık de erlendirmesi, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, mental fonksiyon ana ba lıklarında ve total skorda sadece osteoporoz grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında a rıda bir azalma gözlendi ( $p < 0,001$ ) di er parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Sonuçlar tablo 16'da verilmi tir.

**Tablo 16.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunun QUALEFFO skorları (ort±sd)

	Osteoporoz		Kontrol	P(TÖ- TS)	P(TÖ- kontrol)	P(TS- kontrol)
	T.Ö.	T.S.				
QA	52,33±19,01 (20–88)	45,14±15,80 (20–76)	43,42±23,47 (20–84)	<b>0,001</b>	0,12	0,77
QFF	41,40±13,35 (24,7–80)	37,97±9,36 (24,7–56,47)	37,28±14,01 (3,11–71,76)	0,26	0,27	0,83
QSF	51,90±10,83 (20–65,71)	53,34±8,59 (37,14–68,57)	49,65±8,59 (31,42–62,85)	0,31	0,42	0,14
QGS	60,49±13,02 (40–100)	58,32±10,67 (40–86,66)	59,36±13,48 (46,66–100)	0,26	0,75	0,76
QMF	56,29±10,25 (37,77–77,77)	58,72±9,45 (42,22–75,55)	57,02±11,25 (37,77–75,55)	0,19	0,80	0,56
QT	49,58±10,20 (34,63–77,56)	47,50±7,71 (36,09–65,36)	46,75±9,23 (33,65–73,65)	0,32	0,30	0,75

**QA:** qualeffo a rı **QFF;** qualeffo fiziksel fonksiyon **QSF;** qualeffo sosyal fonksiyon **QGS;** qualeffo genel sa lık de erlendirmesi **QMF;** qualeffo mental fonksiyon **QQT;** qualeffo total skor

Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda bakılan genel bir ya am kalitesi ölçütü olan Short Form 36 (SF–36) ile yapılan sorgulama sonucunda; osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında fiziksel fonksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artı gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Fakat; genel sa lık, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, vücut a rısı, sosyal fonksiyon, mental sa lık, vitalite ana ba lıkları skorlarında osteoporoz grubunun tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Sonuçlar tablo 17’de verilmi tir

**Tablo 17.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda ölçülen SF-36 skorları (ort±sd)

	Osteoporoz		Kontrol	P(TÖ- TS)	P(TÖ- kontrol)	P(TS- kontrol)
	T.Ö.	T.S.				
SGS	53,70±20,20 (7,2-87)	57,71±13,54 (20-77)	57,85±21,24 (15-87)	0,53	0,46	0,97
SFF	48,47±21,70 (10-95)	56,96±16,96 (20-80)	53,33±23,36 (0-90)	<b>0,02</b>	0,43	0,53
SFR	30,55±41,88 (0-100)	27,67±43,74 (0-100)	41,66±46,32 (0-100)	0,76	0,35	0,28
SER	43,51±47,01 (0-100)	59,52±48,31 (0-100)	28,57±46,29 (0-100)	0,18	0,25	0,29
SSF	57,63±17,74(25-100)	59,82±18,11(25-87,5)	63,69±15,764(25-87,5)	0,78	0,20	0,43
SVA	51,52±16,31 (13-84)	53,17±12,71 (22-84)	50,19±17,70 (22-74)	0,87	0,77	0,51
SMS	59,27±14,51 (18-84)	57,14±14,68 (24-84)	54,28±19,37 (24-88)	0,06	0,27	0,55
SV	46,80±16,99 (10-85)	46,82±15,80 (15-85)	45,95±16,62 (10-75)	0,86	0,85	0,85

**SGS**; SF-36 genel sağlık **SFF**; SF-36 fiziksel fonksiyon **SFR**; SF-36 fiziksel rol kısıtlaması **SER**; SF-36 emosyonel rol kısıtlaması **SVA**; SF-36 vücut ağrısı **SSF**; SF-36 sosyal fonksiyon **SMS**; SF-36 mental sağlık **SV**; SF-36 vitalite

Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda bakılan genel yaşam kalitesi ölçütü olan Nottingham Health Profile (NHP) ile yapılan sorgulama sonucunda ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk, uyku, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyonlar ana başlıkları skorlarında osteoporoz grubunun tedavi öncesi ve sonrası arasında ağrı ve fiziksel aktivite parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Sonuçlar tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda ölçülen NHP skorları (ort±sd)

	Osteoporoz		Kontrol	P(TÖ- TS)	P(TÖ- kontrol)	P(TS- kontrol)
	T.Ö.	T.S.				
NA	43,21±20,91 (0,0–100,0)	32,39±18,60 (0,0–68,65)	38,61±29,03 (0,0–100,0)	<b>0,012</b>	0,49	0,36
NFA	31,094±20,548 (0,0–78,7)	22,36±16,39 (0,0–67,16)	24,723±19,015 (0,0–56,44)	<b>0,004</b>	0,25	0,64
NY	40,80±42,49 (0,0–100,0)	26,28±35,59 (0,0–100,0)	30,65±40,04 (0,0–100,0)	0,15	0,37	0,68
NU	31,12±31,53 (0,0–100,0)	29,16±26,30 (0,0–77,63)	41,96±33,15 (0,0–77,69)	0,79	0,22	0,13
NS	14,21±26,39 (0,0–100,0)	10,49±16,38 (0,0–61,50)	8,96±15,57 (0,0–42,14)	0,15	0,41	0,74
NER	20,52±17,44 (0,0–78,79)	23,37±19,66 (0,0–57,79)	24,12±23,40 (0,0–78,79)	0,45	0,51	0,90

**NA**; Nottingham sa lık profili a rı **NFA**; Nottingham sa lık profili fiziksel aktivite **NY**; Nottingham sa lık profili yorgunluk **NU**; Nottingham sa lık profili uyku **NS** ; Nottingham sa lık profili sosyal izolasyon **NER**; Nottingham sa lık profili emosyonel reaksiyonlar

#### 4. TARTI MA

Osteoporoz azalmı kemik kitesi ve kemi in mikromimari yapısının bozulması sonucunda frajilitede ve fraktüre yatkınlıkta artı la karakterize metabolik ve sistemik bir hastalıktır (1).

Osteoporoz tüm dünyada yaygın olarak bulunan ve oldukça sık rastlanan bir sorundur. leri ya taki insanlar ve özelliklede postmenapozal kadınlar büyük risk altındadır. Günümüzde ya lı populasyonun giderek artması osteoporoz ve buna ba lı fraktürlerin görölme sıklı ında artı a neden olmaktadır. Osteoporozun önümüzdeki yüzyılda da tüm dünyada ciddi bir artı göstermesi beklenmektedir (152).

Osteoporozun nedenleri etyolojilerine göre primer ve sekonder olarak ayrılmaktadır. Özellikle postmenapozal kadınlar risk altındadır. Postmenapozal kadınlarda uzun dönem östrojen yetersizli i; progresif kemik kaybına, kemik turnoverinde artı a, a ırı kemik rezorbsiyonuna ve yetersiz kemik formasyonuna sebep olarak osteoporoza yol açar (153).

Geli mi ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Osteoporoz, omurga ve kalça fraktürlerinin insidansında artı a ve sonuçta fraktürle ili kili olarak morbidite artı na yol açar. Her yıl A.B.D' de osteoporoza ba lı 1,5 milyon ki ide fraktür açı a çıkmaktadır ve her yıl kalça fraktürlerinin %12-20'si mortalite ile sonuçlanmaktadır (154).

Günümüzde osteoporoz tanı ve takibinde kemik mineral yo unlu unun ölçümü en sık kullanılan yoldur. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) tanıda en sık kullanılan yöntemdir.

Kemik formasyon ve rezorbsiyon markırlarının ise tedaviye cevabın erken i areti olarak yararlı olabilece i bildirilmektedir (155).

Osteoporoz etyolojisinde metabolik ve hormonal birçok etken varken ghrelin ve obestatin hormonlarının osteoporoz ve kemik metabolizması üzerine etkisini gösteren çalı ma pek bulunmamaktadır.

Çalı mamızda primer amacımız kemik metabolizmasında etkileri kısmen gösterilmi olan ghrelin ve etkisi henüz tam net bilinmeyen obestatinin osteoporozlu hastalardaki seviyesi ve osteoporoz tedavisindeki de i ikliklerin ara tırılmasıydı. Ayrıca stronsiyum ranelat tedavisi alan osteoporoz hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası DEXA ve ya am kalite ölçütlerine de bakıldı.

Bu amaçla yeni tanı almı ve daha önce hiç osteoporoz tedavisi almamı hastalara stronsiyum ranelat ve kalsiyum+D vitamini tedavisi verilerek tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda klinik, laboratuvar ve ya am kalitesi açısından hastalar de erlendirildi.

Stronsiyumun etkisi konusunda yapılan çalı malardan Meunier ve ark. (156) yapımı oldukları çalı mada 353 osteoporotik hastaya 2 yıl süre ile stronsiyum verilmi ve plasebo ile kar ıla tırlımı tır. Çalı manın sonucunda 2 g/gün dozunda kullanıldı nda stronsiyum ranelatın lomber KMY'de yılda %3 oranında artı sa ladı ı saptanımı tır.

Reginster ve ark. (157) yaptıkları çalı mada erken postmenopozal dönemde bulunan 160 osteoporotik hastaya 2 yıl süreyle stronsiyum verilmi ve plasebo ile kar ıla tırlımı tır. Çalı manın sonucunda 1 g/gün dozunda kullanıldı nda stronsiyumun lomber KMY'de yılda %1,5 oranında artı sa ladı ı, buna kar ılıklı plasebo grubunda ise yıllık %1 oranında kayıp oldu u saptanımı tır.

Stronsiyum ranelat ile yapılmı iki tane faz II çalı masının kar ıla tırlıldı ı PREVOS çalı ması sonucunda; 1 gr/gün stronsiyum kullanımında lomber KMY'de yıllık %2.8'lik bir artı elde edilirken, plasebo grubunda yıllık %0.4'lük bir artı elde edilmi tir. STRATOS çalı masında ise, 2 gr/gün stronsiyum kullanımında lomber KMY'de yıllık %7'lik bir artı elde edilmi tir (158).

Postmenapozal osteoporozu olan 1649 kadınla yapılan faz 3 çalı masında günde 2 gr. oral stronsiyum alan grup ile plasebo kar ıla tırlımı tır. Ayrıca her iki gruba da kalsiyum ve D vitamini çalı ma süresince verilmi tir. Üç yıl sürdürülen çalı mada vertebral radyografi yıllık olarak ve DEXA ölçümü 6 ayda bir tekrarlanımı tır. Çalı ma sonunda kırık olu umu plasebodan daha az olu mu ve kırık riski ilk yılda %49, tedavi boyunca %41 olarak azalmı tır. Stronsiyum ranelat ile tedavide 36 ay boyunca lomber vertebrada %14.4 ve femur boynunda %8.3 oranında kemik mineral yo unlu unda artı kaydedilmi tir. Yan etki bakımından iki grup arasında önemli bir fark tespit edilememi tir (90).

Çalı mamızda ise 6 ay süreyle stronsiyum tedavisi alan osteoporoz grubunun DEXA ölçümleri dikkate alınarak tedavi öncesi ve sonrası kar ıla tırlıldı nda L1-L4 ve femur boyunda, T skorları, Z skorları ve KMY de erleri arasında anlamlı bir düzelme gözlendi (p=0,01).

Femur ward's bölgesinde ise KMY ve T skorlarında bir düzelme ( $p=0,057$  -  $p=0,058$ ) ve Z skorlarında ise anlamlı bir düzelme gözlemlendi ( $P=0,045$ ).

Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında stronsiyum ranelat kullanan hastaların KMY'lerinde belgin oranda düzelme görüldüğü söylenebilir. Bu verileri kendi çalışmamızla karşılaştırmamızda da benzer sonuçlar elde ettiğimizi gördük. Bizim çalışmamızda bugüne kadar yapılan çalışmalarıyla karşılaştırmamızda düzelmenin daha az görülmesi takip süresinin daha kısa olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle de erlendirmenin daha sınırlı kalması olmasına bağlanabilir.

Hidroksiprolin kemik rezorpsiyonunun spesifik olmayan, yüksek hata payına sahip, duyarlı olmayan ancak klasik markıdır. Klinikte sıklıkla kemik rezorpsiyonunun ciddi düzeyde artı gösterdiği Paget hastalığı ya da ciddi hiperparatiroidizm gibi durumlarda kullanılır (61).

Çalışmamızda hidroksiprolinde görülen bu anlamlı artışın tedavide DEXA'daki düzelmelerin aksine bir durum gibi gözükmesi birlikte turnover'daki bir hızı yansıtmaya olabilir.

Çeşitli hastalıkların izlenmesinde fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini ölçmeye yönelik indeksler son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yaşam kalitesi ölçütleri hasta takibinde psikososyal problemlerin gözlenmesi ve taranması, önemli sağlık problemlerine yönelik populasyon çalışmaları, sağlık hizmetlerinden doğan yarar ve zararların belirlenmesi, medikal takipler, klinik araştırmalar, sağlık harcamalarının yönlendirilmesi gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi ölçütlerinin kullanılması ile kas iskelet sistemi ile ilgili hastalıklarda morbidite ve mortalitenin önceden belirlenmesi, hastalığın progresyonunun izlenmesi, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi gibi pek çok konuda yarar sağlayabilir (159).

Osteoporotik hastalarda yaşam kalitesi, şimdiye kadar çoklukla fraktürü ve fraktüre bağlı semptomları olan hastalarda çalışılmıştır. Osteoporotik hastalarda fraktürlerin çok ciddi olabilecek psikolojik, medikal ve sosyal etkileri mevcuttur. Bu nedenle osteoporotik hastaların değerlendirilmesinde ve takiplerinde yaşam kalitesi ölçümleri önemli bir yere sahiptir (160).

Erhan ve ark. (161) yaptığı bir çalışmada, osteoporotik kırığı olan ve olmayan

postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, kırın ya am kalitesi üzerine olan etkilerini incelemi lerdir. Ya am kalitesini SF-36 ile de erlendirmi ler, her iki grupta da ya am kalitesi açısından fark olmadı nı rapor etmi lerdir.

Sonucun böyle olması osteoporozlu kadınlarda kırın a ba lı olmaksızın ya am kalitesinin azaldı nı göstermektedir.

Oleksik ve ark. (163) yaptıkları çalı mada, 7 ÷lkede 751 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde Qualeffo-41 ile ya am kalitesini de erlendirmi lerdir. Çalı maya aldıkları kadınların 449'unun vertebra kırın ı oldu unu 302'sinin ise vertebra kırın ı geçirmemi oldu unu belirtmi lerdir. Bu iki grup arasında a rı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sa lık ve toplam skorlar arasında belirgin farklar bulmu lardır. Mental fonksiyon parametresinde iki grup arasında fark bulmamı lardır. Ya ın ve vertebral kırıkların artması ile ili kili olarak ya am kalitesinde azalma bulmu lardır.

Romagnoli ve ark. (164) yapımı oldukları çalı mada 361 asemptomatik osteoporozlu hasta alınımı ve QUALEFFO ile ya am kalitesine bakılmı tır. Çekilen direk radyografilerinde vertebral fraktürü tespit edilen hastalarda, fraktürü olmayan hastalara göre fiziksel fonksiyon komponentinde daha fazla bozulma tespit etmi lerdir.

Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CAMOS) çalı masında 3 yılın üzeri bir sürede mevcut fraktür ve sonraki vertebral ve nonvertebral fraktürler için potansiyel risk faktörleri de erlendirilmi tir. 5143 postmenapozal kadın 3 yıl de erlendirilmi tir. Çalı maya katılan hastalar SF-36 ile de erlendirilmi ve SF-36 fiziksel fonksiyon skorlarının vertebral ve nonvertebral fraktürler için önceden belirleyici oldu u gösterilmi tir. Ayrıca ya am kalitesinin düzelmesinin fraktür riskini azalttı ı bulunmu tur (165).

Adıgüzel ve ark. (166) yaptıkları çalı mada, osteoporozun ya am kalitesi üzerindeki etkilerini ara tırmı lardır. Ya am kalitesi ölçe i olarak Nottingham Sa lık Profili (NHP) kullanılmı tır. Bu skalada; a rı, fiziksel aktivite, yorgunluk, uyku, sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyon skorları olmak üzere toplam 6 skor de erlendirmi lerdir. Çalı ma sonucunda, KMY ile NHP skorları arasında negatif ili ki bularak ya am kalitesinin KMY ile ili kili oldu unu göstermi lerdir.

Çalı mamızda 6 aylık stronsiyum tedavisinin QUALEFFO, SF-36 ve NHP

ya am kalitesi ölçütlerinin bazı parametreler üzerine etkili oldu u tespit edildi.

Osteoporoz grubundaki hastalarımızın tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda bakılan QUALEFFO sorgulamasında sadece osteoporoz grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında a rı parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme ( $p < 0,001$ ) bulundu. Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sa lık, mental fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Osteoporoz grubundaki hastalarımızın tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda SF-36 ile yapılan sorgulama sonucunda; osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında fiziksel fonksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artı gözlendi ( $p < 0,05$ ). Fakat genel sa lık, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, vücut a rısı, sosyal fonksiyon, mental sa lık, vitalite ana ba lıkları skorlarında osteoporoz grubunun tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Osteoporoz grubundaki hastalarımızın tedavi öncesinde ve sonrasında ve kontrol grubunda bakılan NHP ile yapılan sorgulama sonucunda osteoporoz grubunun tedavi öncesi ve sonrası arasında a rı ve fiziksel aktivite parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi ( $p < 0,001$ ).

Çalı mamızda 6 aylık süre tedavi alan hastalarda QUALEFFO, SF-36 ve NHP sorgulamalarında anlamlı iyilemenin sadece a rı ve fiziksel fonksiyon gibi parametrelerde görülmesi tedavi süresinin kısa olmasına ba lanabilir. Ancak bu parametrelerdeki düzelmeler tedavinin etkili olmaya ba ladı nı da göstermektedir. Daha uzun süreli çalı malarla ya da farklı ilaç tedavileriyle yapılacak kar ıla tırmalar ya am kalitesinde görülen de i imi belirlemede daha yararlı olacaktır.

Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranı ı ve vücut a ırlı ı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. Ke finin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görölse de, son yıllarda i tah ve vücut a ırlı ının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) bir peptid hormondur. Mideden ba ka bu hormon; hipotalamus, hipofiz, tükruk bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir

sistemi, akci er, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve di llerde sentezlenir (112).

u ana kadar ghrelin çalı ılan ba lıca vücut sıvıları; serum/plazma (birçok çalı ma), amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve süttür (97).

Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. Ghrelinin ya dokusunu ve i tahi arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden ba ımsız oldu u ve bunun, leptinin de aracı oldu u santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendi i dü ünülmektedir.

nsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (112).

Obestatin, ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Obestatin ke fi henüz yeni olup insan ve ratların mide, ince ba ırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendi i gösterilmi tir. Bu hormonun etkilerinin ise unlar oldu u belirtilmi tir:

1- Ghreline zıt etki gösterir.

2-Ghrelin çe itli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.

3-Ratlarda obestatinin tekrarlanmı sistemik injeksiyonu kilo alımını baskılamaktadır.

4-Etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir (97).

Obestatin ve ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda çok fazla çalı ma bulunmamasına ra men ghrelinin kemik doku üzerine direk etki yaptı ında osteoporoz tedavisinde faydalı olabilece i ileri sürülmü tür (118).

Yapılan bir çalı mada ghrelin osteoblastik hücrelerde tanımlanarak bu hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu arttırdı ını göstermi tir (97).

Ahnfelt-Ronne ve ark. (117) yaptı ı çalı mada GAH'ın ratlarda osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etti i görülmektedir. 12 hafta boyunca di i ratlara GHRP-6 veya peptid analo u olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttı ı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmi tir.

Çalı mamızda tedavi öncesi osteoporoz grubu ve kontrol grubu arasında yapılan kar ıla tırmada deaçil ghrelin tükürük ve obestatin tükürük düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,04$  ve  $p=0,02$  ). Açıl ghrelin serum, deaçil ghrelin serum, obestatin serum ile açıl ghrelin tükürük düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

Tedavi sonrası osteoporoz grubu ve kontrol grubu arasında yapılan kar ıla tırmada açıl ghrelin serum ve deaçil ghrelin serum düzeylerinde anlamlı fark yokken ( $p>0,05$ ) obestatin serum, açıl ghrelin tükürük, deaçil ghrelin tükürük ve obestatin tükürük düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.

Çalı mamızda serum ve tükürükte açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinde osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Bu bulgulara göre tedavi öncesinde obestatin ve deaçil ghrelin tükürük seviyelerinde kontrollere göre bir miktar fazlalık oldu u, serum seviyelerinin ise normal oldu u görülmektedir. Tedavi sonrasında ise kontrollere göre bu farklılıklar artmaktadır. Ek olarak açıl ghrelin tükürük ve obestatin serum seviyelerinde de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kontrollerle kar ıla tırdı ında bir miktar artı görülmektedir.

Her ne kadar hasta grubundaki de erlendirmelerde ghrelin ve obestatin serum ve tükürük seviyelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası kar ıla tırdı ında bir farklılık gösterilememi olsa da kontrollerle olan kar ıla tırmalarda yeme davranı ı ile do rudan alakalı oldu u gösterilen ghrelinin tedavi sonrasında kontrollere göre farklılı ının artması kemik turnoverindeki tedaviyle olu an olumlu etkinin bir sonucu olabilir.

Obestatin ghreline ters bir etki göstermesine ra men ve bulgularımızda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık olmamasına ra men tedavi sonrasında düzeyinin artmı olması osteogenezisteki hızlı turnoverin tedaviyle de i mesine ba lı olabilir. Yani hastalarımıza vermi oldu umuz stronsiyum ve kalsiyum+D vitamini kemik turnoverini olumlu olarak etkilemekte, kemik yapımını arttırmaktadır. Bu da bahsedilen her iki hormonun osteoblastik hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyonda etkili oldu unun bir kanıtı olabilir.

Kanaatimizce ghrelin ve obestatin saatler, günler, haftalar dikkate alındı ında

farklı durumlardan etkilenecek de i ebilir. Çok dikkatli, hassas ölçüm metodları kullanılarak birbirine zıt etki gösteriyor gibi görünen bu iki hormonun osteoblastogeneziste olumlu ve ortak etkilerinin de oldu u gösterilebilir.

Çalı mamız stronsiyumun kalsiyum+D vitamini ile kombine edildi inde 6 aylık bir sürede bile KMY de ve ya am kalitesinde olumlu etkiler yapmaktadır. Bunun bir yansıması olarak da yukarıda bahsetti imiz ghrelin ve obestatin gibi kemik metabolizması üzerine etkili olan faktörler üzerinde elbette olumlu yansımaları görülecektir.

Çalı mamız bu konuda bize özellikle serum ya da tükürük ghrelin ve obestatin seviyelerinin ileride hassas ölçüm metodlarıyla tedavinin monitörizasyonunda umutlar vermektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Nelson HD, Helfand M, MD, Woolf SH, Janet D. Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 529-541
2. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. Kutsal YG (editör). *Osteoporoz.* Ankara: Güne Kitabevi, 2001: 1-5.
3. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmaları. Kutsal YG (editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2002: 1-10.
4. Kanis JA, Güler C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.
5. Delmas PD. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 189-191
6. Selahattin Kolu. Osteoporoz. *Ajans-Türk Basın ve Basım A.Ş.*, 1998
7. Greenspan SL. A 73 year old woman with osteoporosis. *JAMA* 1999; 16: 1531-1540
8. Tietz NW. Text book of clinical chemistry, Second Edition, 1994 Garneo P, Rendu ES, Chapuy MC. Increase bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996; 3: 337-349
9. Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Bone mass and ageing. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1993; 3: 445-455.
10. Christiansen C, Lindsay R. Estrogens, bone mass and preservation. *Osteoporosis International* 1991; 1: 7-13
11. Bonjour JP, Ammann P, Rizzoli R. Importance of Preclinical Studies in the Development of Drugs for Treatment of Osteoporosis: A Review Related to the 1998 WHO Guidelines. *Osteoporos Int* 1999; 9: 379-393.

12. Kutsal YG, Çetin A, Ersöz F , Sonel B, Yavuzer G, Akarırmak Ü, et al. I. Ulusal osteoporoz kongresi konsensus raporu. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8: 190-195.
13. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu 1999; 9-15.
14. Morgan LS, Saag GK, Julian AB, Blair H. Osteopenic Bone Disease. Koopman WJ (editor). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 2449-2513.
15. Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, at all. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. J Bone Miner Metab 2001; 19: 331-337
16. Hunter JD, Sambrook NP. Epidemiology of bone loss. Arthritis Res 2000; 2: 441-445
17. Eskiuyurt N. Osteoporoz ve rehabilitasyonu. Diniz F, Ketenci A (editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000; 237-259
18. Suzuki T. Risk factors for osteoporosis in Asia. J Bone Miner Metab 2001; 19: 133-141
19. Eryavuz M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Gökçe YK (editör). Osteoporoz. Ankara: Güne Kitabevi 2001; 6-21.
20. Rattanakul C, Lenbury Y, Krishnamara N, Wollkind DJ. Modeling of bone formation and resorption mediated by parathyroid hormone: response to estrogen, PTH therapy. BioSystems 2003; 70: 55-72.
21. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (editorial). JAMA 2001; 285: 785-795.
22. Bainbridge EK, Sowers M, Lin X, Harlow DS. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. Osteoporos Int 2004; 15: 439-446.

23. Lau EM, Cooper C. Risk factors for osteoporosis in Europe. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 142-145.
24. Ersöz F , Kutsal YK, Öncel S, Eryavuz M, Peker Ö, Ök . A multicenter, case control study of risk factors for low tibial speed of sound among residents of urban areas in Turkey. *Rheumatol Int* 2002; 22: 20-26.
25. Beck BR, Shoemaker MR. Osteoporosis understanding key risk factors and therapeutic options. *The Physician and Sportsmedicine* 2000; 28: 2-4.
26. Haentjens P, Vanderschueren D, Broos P, Opdecam P, Geusens P, Bonen S. Clinical risk factors for osteoporotic fracture in elderly women implications for fracture prevention. *Eur J Trauma* 2001; 4: 163-170.
27. Eryavuz M, Akyüz G, Kutsal YG, Ardiç F, Ardiço lu Ö, Cantürk F. Osteoporozu olan Türk kadınlarında karakteristik özellikler: çok merkezli çalı ma. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8: 21-26.
28. Blum M, Haris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Hughes BD. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int* 2001; 12: 588-594.
29. Tannirandorn P, Epstein S. Drug induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-659.
30. Reginster JY, Froidmont C, Lecart MP, Sarlet N, Defraigne JO. Alfacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 328-331.
31. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Karlsson MK, Ornstein E, Sandstedt B, Sernbo I. Peripubertal moderate exercise increases bone mass in boys but not in girls: a population based intervention study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 230-238.
32. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001; 6: 128-132.

33. Compston J. The pathogenesis of osteoporosis. Arden NK, Spector DT (editors). Osteoporosis Illustrated. London: Current medical Litterature Ltd, 1999: 17-35.
34. Bono CM, Einhorn TA. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. Eur Spine J 2003; 12: 90-96.
35. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolizm. 2000; 14: 180-193.
36. Eskiuyurt N. Osteoporozda risk faktörleri. Prospect 1998; 2: 110-112.
37. Tanakol R. Paratiroid hormon. Sencer E (editör). Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları. Ankara: Yeni Güven, 1999; 26-30.
38. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 60-64.
39. Gennari C. Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. Osteoporosis Int 1999; 2: 81-90
40. Nieves JW, Comsan F, Lindsay R. Skeletal physiology and osteoporosis. Gonzalez GE, Myers SJ, Edelstein EJ, Lieberman JS, Downey JA (editors). (In: Physiological Basis of Rehabilitation Medicine.) USA: Butterworth- Heinemann 2001: 101-125
41. Marcus R. Postmenapusal osteoporosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16: 309-327.
42. Kiel PD. Adult bone maintenance. Korenman SG (editor). Atlas of Clinical Endocrinology. Hongkong: Paramount Printing Group Limited 1999; 29-38.
43. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 2001; 29: 498-505.
44. Sindel D. Sekonder osteoporoz. Gökçe YK (editör). Osteoporoz. Ankara: Güne Kitabevi 2001; 66-81.
45. Kanis JA, Johnell O. Ten Year Risk of Osteoporotik Fracture and the Effect of Risk Factors on Screening Strategies. Bone 2002; 30: 251-258

46. O'Neill TW, Silman AJ. Definition and diagnosis of vertebral fracture. *The J Rheumatol* 1997; 247: 1208-1211
47. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14: 773-779
48. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman A J. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int* 1999; 9: 206-213.
49. Schlaich C, Minne HW, Brucker T. Reduced pulmonary functions in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 261-267
50. Harry K, Gennant MD. Vertebral fractures in osteoporosis: A new method for clinical assessment. *Bone Miner Res* 1999; 14: 138
51. Kannus P, Parkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *New Engl J Med* 2000; 343: 1506-1513
52. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practices & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15: 385-400.
53. Ataman . Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. Gökçe YK (editor). *Osteoporoz*. Ankara: Güne Kitabevi 2001: 57-65.
54. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000; 11: 467-480.
55. Bjarnason NH. Postmenopausal osteoporosis: biochemical markers for monitoring of bone metabolism. *Int Congr Ser* 2002; 1229: 69-77.
56. Szule P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2000; 69: 229-234.
57. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 2-9.

58. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *The American Journal of Medicine* 1997; 103: 427-436.
59. Ataman . Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. Gökçe YK (editor). *Osteoporoz*. Ankara: Güne Kitabevi 2001: 57-65.
60. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry* 1999; 30: 573-593.
61. Gorai I, Taguchi Y, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H. Specific changes of urinary excretion of cross-linked n-telopeptides of type I collagen in pre- and postmenopausal women: correlation with other markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 317-322
62. Zhan Z, Yamamoto I, Morita R, Miura H. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as bone metabolic markers in predicting therapeutic effects of estrogen and alfacalcidol in women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 1999; 17: 113-118.
63. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, Christiansen C. Serum crosslaps one step elisa first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 2281-2289.
64. Bayraktar F. Osteoporozda tanı yöntemleri. Yılmaz C (editör). *Tüm Yönleriyle Osteoporoz*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: 67-92.
65. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2003; 12: 104-112.
66. Morii H, Genant HK. Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the consensus development conference at the second international conference on osteoporosis, Osaka 1997. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 206-214.
67. Augat P, Fuerst T, Genant HK. Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. *Osteoporos Int* 1998; 8: 299-310.

68. Güven Z. Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Gökçe YK (editör). Osteoporoz. Ankara: Güne Kitabevi, 2001: 107-123.
69. Genant HK, Njeh CF. Update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr Orthop* 1999; 13: 144-155.
70. Lu Y, Ye K, Mathur AK, Hui S, Fuerst TP, Genant HK. Comparative calibration without a gold Standard. *Stat Med* 1997; 16: 1889-1905.
71. Fiter J, Nolla JM, Vaquero CG, Aguila DM, Valverde J, Escofet DR. A comparative study of computed digital absorptiometry and conventional dual-energy x-ray absorptiometry in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 565-569.
72. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202
73. Blake G, Fogelman I. The radiologic diagnosis of osteoporosis. Arden NK, Spector DT (editors). *Osteoporosis Illustrated*. London: Current medical Litterature Ltd, 1999: 53-70.
74. Kanchiku T, Taguchi T, Kawai S. Magnetic resonance imaging diagnosis and new classification of the osteoporotic vertebral fracture. *J Orthop Sci* 2003; 8: 463-466.
75. Hatemi HH, Tüzün F. Osteoporoz Sempozyumu. 2005 stanbul
76. Kutsal YG. Osteoporozda kemik kalitesi. Güne Kitabevi, Ankara, 2004  
assification of the osteoporotic vertebral fracture. *J Orthop Sci* 2003; 8: 463-466.
77. Papaioannou A, Watts NB, MD, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med* 2002; 113: 220-228
78. Dören M. An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 2: 53-61.

79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 799-805
80. Yamauchi H, Suzuki H, Orimo H. Calcitonin for the treatment of osteoporosis: dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab* 2003; 21:198-204.
81. Kolo lu S. Osteoporoz . Ankara 1998
82. Briksen K, Abrahamsen B, Kasem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2005; 15: 251-258.
83. Haris ST. Bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical studies of etidronate and alendronate. *Osteoporosis Int* 2001; 3: 11-16.
84. Jarkova NB, Martenyi F, Masanauskaite D, Walls E, Smetnik V, Pavo I. Mood effect of raloxifene in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 42: 71-75
85. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293-300.
86. Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C. Treatment of osteoporosis: Role of bone-forming agents. *Osteoporos Int* 1999; 2: 91-96.
87. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 433-440.
88. Gluck O, Maricic M. Raloxifene: Recent information on skeletal and non-skeletal effects. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 429-432.
89. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 66-76.

90. Meunier PJ, Roux C, Seman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350: 459-468.
91. Editorial. Combination therapy for osteoporosis. *Editorial/ J Bone Spine* 2004; 71: 363-364.
92. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (Eds): *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, Lippincott, 1998: 1453-1474
93. Aliye T, Bölükbaşı N. Osteoporoz ve egzersiz. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2004; 4: 7-9
94. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL(Ed): *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, Saunders, 2000: 894-912
95. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
96. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin- a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend* 2004; 25: 27-68.
97. Aydın S, Ghrelin Hormonunun Ke fi: Ara tırmaları ve Klinik Uygulamaları, *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76-89.
98. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
99. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
100. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci* 2006; 26: 272-283.

101. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
102. Stenstrom B, Furnes MW, Tommeras K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1384-1391.
103. Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, et al. Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res* 2006; 130: 1-7.
104. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
105. Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol* 2006; 190: 571-579.
106. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000; 486: 213-216.
107. Caminos JE, Gualillo O, Lago F, Otero M, Blanco M, Gallego R, et al. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology.* 2005; 146: 1285-1292.
108. Aydin S, Ozercan H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, Kilic N, et al. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 368-372
109. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
110. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod.* 2006; 74: 218-229.

111. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002; 77: 433-444.
112. Yi U, Öztürk Y, Büyükgediz B, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 196-201
113. Hiroyuki Kaiya, Veerle M, Darras and Kenji Kangawa. Ghrelin in Birds: its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science* 2007; 44: 18.
114. Aydın S, Ozercan HI, Aydın S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol. Rhythm Res* 2006; 37: 169-177.
115. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
116. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43: 977-982.
117. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine* 2001; 14: 133-135.
118. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res* 2005; 20: 790-798.
119. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.
120. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4521-4524.
121. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci* 2006; 26: 11052-11060.

122. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
123. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity, diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.
124. Egidio EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009; 152: 61-66.
125. Qiu TS, Yan JG, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
126. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effect of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21-26.
127. Sibilio V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
128. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.
129. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
130. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduced food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 357: 264-269.

131. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29:1255-1270.
132. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
133. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany 1997; 94: 1023-1028.
134. Sinha MK. Leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461
135. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277–1282.
136. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419- 3423.
137. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
138. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
139. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140: 1581-1585.
140. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318- 320.
141. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*. 1996; 6: 1170-1180.

142. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression 1998; 394: 897-901.
143. Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
144. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059- 1066.
145. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 2-12.
146. Foldes J, Shih MS. Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int Obes Relat Metab Disor* 1992; 16: 95-102.
147. Liu C, Grossman A. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 115.
148. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.
149. Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-120.
150. Morris R, Masud T. Measuring Quality of life osteoporosis. *Ageing* 2001; 30: 371-373.
151. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23: 31-38.
152. Fujita T. Global assessment of risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2001; 19:131-132.

153. Stepan JJ, Vokrouhlicka. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* 1999; 288: 121-135.
154. Karen M, Gunness M, Muchmore D, Lu Y, Wong M, Raisz G. A comparison of the effect of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2197-2202.
155. Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatananavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in a clinical laboratory *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1083-1088.
156. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD. Strontium Ranelate: Dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis- A 2 year randomized placebo controlled trial. *The J of Clin Endocrinol & Metab* 2002; 87: 2060-2066.
157. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized two-year double masked dose ranging placebo controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 925-931.
158. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003; 14: 56-65.
159. Ünalın H. Osteoporozda ya am kalitesinin de erlendirilmesi. Tüzün F (editör). *Postmenapozal osteoporoz ve ya am kalitesi. stanbul: 2003; 25-33.*
160. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004; 15: 511-519.
161. Erhan B, Gündüz B, Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda fraktürün Ya am Kalitesi Üzerine Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2006; 12: 31-34.
162. Lips P, Schoor NM. Quality of Life in Patients With Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2005; 16: 447-455.

- 163.** Olesik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *Journal of bone and mineral research* 2000; 15: 1384-1392.
- 164.** Romagnoli E, Carnevale V, Nofroni I, D'Erasmus E, Paglia F, Geronimo SD, et al. Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 975-980.
- 165.** Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, Berger C, Anastassiades T, Brown JP, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2004; 16: 155-162.
- 166.** Adıgüzel D, Gündüz OH, Bodur H, Yücel M. Quality of Life in Osteoporosis. *Romatizma* 2000; 15: 173-179.

## **EK-A**

### **HASTA ÇALI MA ONAY FORMU**

Osteoporoz kemi in kalitesinde dü me ve yapısında bozulma sonucu kırılmalı ında artı la karakterize bir hastalıktır. Özellikle menapoz sonrası bayanlar risk altındadır. Tedavi edilmedi i taktirde özellikle omurlarda, el bile inde ve kalçada kolaylıkla olu abilecek kırıklar sonrasında; a rı, kamburluk, boy kısalması ve hatta sakatlık geli ebilir.

Hastalı ın erken tanı ve tedavisi mümkündür. Özellikle risk altında oldu u bilinen menapoza girme bayanlarda ikayeti olmasa dahi yapılacak kemik ölçümü mevcut olan osteoporozu gösterebilece i gibi osteoporoz riskini de ortaya koyabilir. Günümüzde osteoporoz için kullanılan ilaçların kemik kaybını ve kırık riskini azalttı ı gösterilmi tir.

Bu çalı mada osteoporoz tanısı için gerekli olan testler yapılacak ve sa lık durumu sorgusu yapılacak; tedavi için gerekli olan en uygun ilaç verildikten 6 ay sonra testler ve sa lık durumu sorgusu tekrar yapılarak ilaçların faydaları kar ıla tırmalı olarak de erlendirilecektir.

#### **Onay**

Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu bilgilere dayanarak hastalı ım ve uygulanacak tetkik hakkında yeterince bilgilendirildim. Bu çalı maya katılmayı, hastalı ımla ilgili gerekli tetkikler yaptırmayı, gerekli sorgu formlarını doldurmayı kabul ediyorum ve bu amaçla 10 cc venöz kanımın alınmasına mutabık olup, i bu belge ile ara tırmacıların bu de erlerden elde edilen verileri yayınlamalarında serbest olduklarına dair kanuni iznimi veriyorum.

Tarih:

Adı Soyadı:

Telefon no:

mza:

**EK-B** **QUALEFFO – 41**  
**OSTEOPOROZDA YA AM KAL TES SORGULAMASI**

**A-A RI**

Bu bölümdeki be soru geçen haftada ki durumla ilgilidir.

1) Geçen hafta kaç kere sırt ağrınız oldu?

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

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

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

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

- Sırt ağrısı yok  Hafif  Orta  
 şiddetli  Dayanılmaz

4) Sırt ağrınız diğer zamanlarda nasıldı?

- Sırt ağrısı yok  Hafif  Orta  
 şiddetli  Dayanılmaz

5) Sırt ağrınız geçen hafta uykunuzu bozdu mu?

- Haftada birden az  Haftada bir kez  Haftada iki kez  
 Güna ırı  Her gece

***F Z KSEL FONKS YON***

***B-GÜNLÜK YA AMAKT V TELER***

A a ıdaki 4 soru imdiki durumu ilgilendirir.

6) Giyinirken sorun ya ar mısınız?

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

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

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

8) Tuvalete giderken veya kullanırken sorunlarınız var mı?

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

9) Rahat uyur musunuz?

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

**F Z KSEL FONKS YON**

**C-EV LER**

A a ıdaki 5 soru imdiki durum ile ilgilidir. E er evinizde bu i leri ba ka birisi yapıyorsa, sizin yaptı nızı varsayarak cevap verin.

10) Temizlik yapabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  
 Orta derecede zorlanarak  Büyük zorlukla  Mümkün de il

11) Yemekleri hazırlayabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  
 Orta derecede zorlanarak  Büyük zorlukla  Mümkün de il

12) Bula ıkları yıkayabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  
 Orta derecede zorlanarak  Büyük zorlukla  Mümkün de il

13) Günlük alı veri inizi yapabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  
 Orta derecede zorlanarak  Büyük zorlukla  Mümkün de il

14) Yaklaşık 10 kilo a ırlı ndaki bir e yayı kaldırıp 100 metre kadar ta ıyabilir misiniz? (örne in, içinde 12 süt i esi olan bir kasa veya bir ya ndaki bir çocuk)

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  
 Orta derecede zorlanarak  Büyük zorlukla  Mümkün de il

*F Z KSEL FONKS YON*

***D-MOB L TE***

A a ıdaki 8 soru imdiki durumla ilgilidir.

15) Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan       Biraz zorlukla       Orta derecede zorlukla  
 Büyük zorlukla       Sadece yardımla

16) Öne e ilebiliyor musunuz?

- Kolaylıkla    Kolay    Orta derecede       Çok az       Mümkün de il

17) Çömelebiliyor musunuz?

- Kolaylıkla       Nispeten kolay       Orta derecede  
 Çok az       Mümkün de il

18) Bir evin üst katına olan merdivenini çıkabiliyor musunuz?

- Zorlanmadan       Biraz zorlukla  
 En az bir defa dinlenerek       Sadece yardımla       Mümkün de il

19) 100 metre kadar yürüyebilir misiniz?

- Hiç durmadan hızlıca       Hiç durmadan yavaşca  
 En az bir defa durarak       Sadece yardımla       Mümkün de il

20) Geçen hafta soka a ne kadar sık çıktınız?

- Hergün       Haftada 5-6 gün       Haftada 3-4 gün  
 Haftada 1-2 gün       Haftada bir kereden az

21) Toplu taşıma araçlarına binebiliyor musunuz?

- Zorlanmadan  Biraz zorlukla  Orta derecede zorlukla  
 Büyük zorlukla  Sadece yardımla

22) Osteoporozla başlı olarak vücudunuzun eklemlerinde de değişiklikler oldu mu?

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

- Hiç olmadı  Biraz  Orta derecede  Oldukça  Çok fazla

*E-Boş zaman, sosyal aktiviteler*

23) Şu anda herhangi bir spor yapıyor musunuz?

- Evet  Evet ama kısıtlı  Hiç

24) Kendi bahçelerinizi yapabiliyor musunuz?

- Evet  Evet ama kısıtlı  Hiç  Soru geçerli değil

25) Şu anda herhangi bir hobiniz var mı?

- Evet  Evet ama kısıtlı  Hiç

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

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

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

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

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

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

29) Sirt a rınız özel hayatınızla ilgili zorluklara neden oluyor mu? (Cinsel aktiviteler dahil)

Hiç  Biraz  Orta derecede  Ciddi derecede  Soru geçerli de il

**F- GENEL SA LIK DE ERLEND RMES**

30) Genel olarak, ya ınıza göre sa lı ınızın nasıl oldu unu söyleyebilirsiniz?

Mükemmel  yi  dare ediyor  
 Pek iyi de il  Kötü

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

Mükemmel  yi  dare ediyor  
 Pek iyi de il  Kötü

32) Genel ya am kalitenizi 10 yıl öncesiyle kıyaslarsanız nasıl derecelendirirsiniz?

İmdi çok daha iyi  İmdi biraz daha iyi  
 De i iklik yok  İmdi biraz daha kötü  
 İmdi çok daha kötü

**G-Z H NSEL FONKS YONLAR**

A a ıdaki 9 soru geçen haftaki durumunuzla ilgilidir

33) Kendinizi yorgun hisseder misiniz?

Sabahları  Ö leden sonraları  Sadece ak amlar  
 Yorucu i llerden sonra  Hemen hemen hiçbir zaman

34) Kendinizi mutsuz hisseder misiniz?

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

35 ) Kendinizi yalnız hisseder misiniz?

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

36) Kendinizi zinde hisseder misiniz?

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

37) Geleceğinizden ümitlimisiniz?

- Hiçbir zaman       Nadiren       Bazen       Oldukça sık  
 Her zaman

38) Ufak tefek şeylere üzülürmüsünüz?

- Hiçbir zaman       Nadiren       Bazen       Oldukça sık  
 Her zaman

39) İnsanlarla kolay ilişki kurabiliyor musunuz?

- Hiçbir zaman       Nadiren       Bazen       Oldukça sık  
 Her zaman

40) Günün çoğunda iyimser bir ruh halinde misiniz?

- Hiçbir zaman       Nadiren       Bazen       Oldukça sık  
 Her zaman

## QUALEFFO – 41 HESAPLAMA CETVEL

QUALEFFO 41; a rı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sa lık durumu ve mental fonksiyon olmak üzere 5 ana ba lık altında 41 sorudan olu mu tur.

Bütün sorular standarttır. 1 en iyiyi, 5 ise en kötüyü gösterir.(33,34,35,37,39 ve 40. sorularda ters skorlama vardır )

Skorlar bir alanın cevaplarının ortalaması alınarak hesaplanır ve skorlar 100 skora dönü türülür. Cevap verilmemi kısımlar hesaplamadan çıkarılır. E er soruların % 30 veya fazlasına cevap verilmemi se alan skoru ve total skorun hesaplanması üpheli kabul edilmelidir.

Gerçek skor-en dü ük skor X 100= total Quallefo skor da ılım

**EK-C****SF-36 SA LIK SORGULAMASI**

1. Genellikle sa lı ınız için hangi tanımlamayı kullanırsınız?

Mükemmel	Çok iyi	yi	Orta	Kötü
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Bir yıl önce ile kar ıla tırıldı ında genel olarak u anki sa lı ınızı nasıl oranlıyorsunuz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyidir	Bir yıl öncesinden biraz daha iyidir	Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynıdır	Bir yıl öncesinden biraz daha kötüdür	Bir yıl öncesinden çok daha kötüdür
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. A a ıda sıralanan maddeler sizin ola an bir gününüzde yaptı ınız aktiviteler hakkındadır. u anki sa lı ınız bu aktivitelerde sizi sınırlıyor mu? E er sınırlıyorsa ne kadar?

	Evet çok zorlanıyorum	Evet biraz zorlanıyorum	Hayır hiç zorlanmıyorum
a) Etkinlik gerektiren aktiviteler: A ır objeleri kaldırmak, ko mak ve güç gerektiren sporlara katılmak gibi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Hafif aktiviteler: Masayı çekmek, bir elektrik süpürgesini kullanmak, bowling veya golf oynamak gibi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Alı veri çantalarımı kaldırmak veya ta ımak.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) E ilmek, diz çökmek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) 1,5 km'den daha fazla yürümek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) 100 m yürümek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) Kendi kendine giyinme ve yıkanma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Geçtiğimiz 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız nedeniyle işinizde ve olağan günlük aktivitelerinizde aşağıda sıralanan problemlerin herhangi birine maruz kaldınız mı?

Evet Hayır

- a) İşinizde veya diğer aktivitelerinizde harcadığınız zamanın miktarında azalma  Evet  Hayır
- b) İşinizi işinizden daha az iş yaptınız  Evet  Hayır
- c) Yaptığınız işin veya diğer aktivitelerin çeşidinde sınırlandınız  Evet  Hayır
- d) Meslek veya diğer aktivitelerin yapılmasında zorluk (Örneğin ekstra zaman alması)  Evet  Hayır

5. Geçtiğimiz 4 hafta içinde duygu durum problemlerinizi nedeniyle (iç sıkıntısı veya endişe gibi) işinizle veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıda sıralanan problemlerin herhangi biriyle karşılaşmış mısınız?

Evet Hayır

- a) İşinizde veya diğer aktivitelerinizde harcadığınız zamanın miktarında azalma  Evet  Hayır
- b) İşinizi işinizden daha az iş yaptınız  Evet  Hayır
- c) Mesleki veya diğer aktiviteleri eskisi kadar dikkatli yapamama  Evet  Hayır

6. Geçtiğimiz 4 hafta içinde sizin fiziksel sağlığınız veya duygu durum problemlerinizi ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla veya gruplarla olan normal sosyal aktivitelerinize ne derecede engel oldu?

Hiç Hafifçe Orta derecede Oldukça Aşırı derecede

7. Geçtiğimiz 4 hafta içinde bedensel ağrınız ne kadardı?

Hiç Çok hafif Hafif Orta İddetli Çok iddetli

8. Geçtiğimiz 4 hafta içinde sizin günlük işlerinizi engelleyen ağrı ne kadardı (hem evde hem de ev dışı yerlerde)?

Hiç Az miktarda Orta derecede Oldukça fazla Aşırı derecede

9. Bu sorular geçtiğiniz 4 hafta içinde sahip olduğunuz duygu ve düşüncelerin ne kadar olduğunu hakkındadır. Lütfen size en yakın hissettiğiniz cevabı işaretleyin.

Geçen 4 haftada ne kadar zaman.....

	Her zaman	Çoğu zaman	Kayda değer bir zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman
a) Kendinizi çok enerjik hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Çok sinirli bir kişi oldunuz mu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Hiçbir şeyin sizi ne elendirmeyeceği bir durumda hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Çok sakin ve barışçıl hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) Yeterince enerjik miydiniz?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) Kendinizi kederli ve ümitsiz hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Mutlu bir kişi oldunuz mu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Geçtiğimiz 4 hafta içinde duygu durum problemlerinizi veya fiziksel sağlığınızı sosyal aktivitelerinizi kaç kez engelledi (Arkadaşları, komşuları ziyaret gibi)?

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Aşağıda sıralanan durumların her biri sizin için ne kadar doğrudur veya yanlıştır?

	Kesinlikle doğru	Oldukça doğru	Bilmiyorum	Oldukça yanlış	Kesinlikle yanlış
a) Kendimi diğer insanlardan daha kolay hasta olabilir görüyorum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ben sağlığımın kötüleşeceğini zannediyorum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Benim sağlığım mükemmeldir	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**EK-D****NOTTINGHAM HEALTH PROFILE (NHP)**

	EVET	HAYIR
<b>A RI</b>		
1.Gece a rım var	-----	-----
2.Dayanılmaz a rılarım var	-----	-----
3.Hareket ederken a rılarım var	-----	-----
4.Yürürken a rım var	-----	-----
5.Ayakta a rım var	-----	-----
6.Devamlı a rı içindeyim	-----	-----
7.Merdiven inip çıkarken a rım var	-----	-----
8.Otururken a rım var	-----	-----
<b>F Z KSEL AKT V TE</b>		
9.Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	-----	-----
10.E ilmek çok zor	-----	-----
11.Hiç yürüyemiyorum	-----	-----
12.Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	-----	-----
13.Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
14.Giyinmede güçlü üm var	-----	-----
15.Uzun süre ayakta duramıyorum	-----	-----
16.Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	-----	-----
<b>YORGUNLUK</b>		
17.Her zaman yorgunum	-----	-----
18.Her ey gayret gerektiriyor	-----	-----
19.Hiç enerjim yok	-----	-----
<b>UYKU</b>		
20.Uyku ilacı alıyorum	-----	-----
21.Sabah erken saatte uyanıyorum	-----	-----
22.Gece uykum kaçıyor	-----	-----
23.Uyumakta güçlük çekiyorum	-----	-----
24.Gece uykum çok kötü	-----	-----
<b>SOSYAL ZOLASYON</b>		
25.Kendimi yalnız hissediyorum	-----	-----
26.nsanlarla ili ki kurmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
27.Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	-----	-----
28.nsanlara ayak ba ı oldu umu dü ünüyorum	-----	-----
29.nsanlarla geçinemiyorum	-----	-----
<b>EMOSYONEL REAKS YONLAR</b>		
30.Olaylar beni zorluyor	-----	-----
31.Beni neyin ne elendirdi ini bile unuttum	-----	-----
32.Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	-----	-----
33.Günler zor geçiyor	-----	-----
34.Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	-----	-----
35.Kendimi kontrol edemeyece imi hissediyorum	-----	-----
36.Endi elerim gece uyumama engel oluyor	-----	-----
37.Hayatın çekilmez oldu unu dü ünüyorum	-----	-----
38.Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	-----	-----
Toplam	-----	-----

## **NHP HESAPLAMA CETVEL**

### **6 aktivite (madde):**

- A rı (8)
- Fiziksel Aktivite (8)
- Yorgunluk (3)
- Uyku (5)
- Sosyal zolasyon (5)
- Emosyonel Reaksiyonlar (9)

### **Toplam 38 soru**

### **Her madde 3-9 soru**

### **Skor:**

- Evet veya Hayır
- 0 (en iyi skor) ile 100 ( en kötü skor)
- Her soru ayrı puan verilir
- Sonuçlar toplanır

## Nottingham Health Profile (Nottingham Sağlık Profili=NSP)

	Evet	Hayır
• Ağrı		
- 1-Gece ağrım var	12.91	_____
- 2-Dayanılmaz ağrım var	19.74	_____
- 3-Hareket ederken ağrım var	9.99	_____
- 4-Yürürken ağrım var	11.22	_____
- 5-Ayakta ağrım var	8.96	_____
- 6-Devamlı ağrı içindeyim	20.86	_____
- 7-Merdiven inip çıkarken ağrım var	6.83	_____
- 8-Otururken ağrım var	10.49	_____
• Fiziksel aktivite		
- 1-Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	11.64	_____
- 2-Eğilmek çok zor	10.67	_____
- 3-Hiç yürüyemiyorum	21.30	_____
- 4-Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	10.79	_____
- 5-Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	9.30	_____
- 6-Dişimde güçlüğü var	12.61	_____
- 7-Uzun süre ayakta duramıyorum	12.20	_____
- 8-Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	12.69	_____
• Yorgunluk		
- 1-Her zaman yorgunum	39.20	_____
- 2-Her şey gayret gerektiriyor	36.80	_____
- 3-Hiç enerjim yok	24.00	_____

## Nottingham Health Profile (Nottingham Sağlık Profili=NSP)

	Evet	Hayır
• <b>Uyku</b>		
- 1-Uyku ilacı alıyorum	22.37	_____
- 2-Sabah erken saatte uyanıyorum	12.67	_____
- 3-Gece uykum kaçıyor	27.26	_____
- 4-Uyumakta güçlük çekiyorum	16.10	_____
- 5-Gece uykum kaçıyor	21.70	_____
• <b>Sosyal izolasyon</b>		
- 1-Kendimi yalnız hissetmiyorum	22.01	_____
- 2-insanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	19.36	_____
- 3-Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	20.13	_____
- 4-İnsanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	22.63	_____
- 5-İnsanlarla geçinemiyorum	16.97	_____
• <b>Emosyonel reaksiyonlar</b>		
- 1-Olaylar beni zorluyor	10.47	_____
- 2-Beni neyin neğelendiğini bile unuttum	9.31	_____
- 3-Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	7.22	_____
- 4-Günler zor geçiyor	7.08	_____
- 5-Bugünler sık sık hiddetleniyorum	9.76	_____
- 6-Kendimi Kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	13.99	_____
- 7-Endişelerim gece uyumama engel oluyor	13.96	_____
- 8-Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	16.21	_____
- 9-Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	12.01	_____

## **6. ÖZGEÇM**

29.03.1979 tarihinde Elazı 'da do dum. İlk-orta ve lise ö renimimi Elazı 'da tamamladım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2004 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında ara tırma görevlisi olarak çalı maya ba ladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.