

**T.C.**  
**KONYA ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU**

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POSTMENAPOZAL KADINLARDA, SERUM  
OSTEOPROTEGERİN, RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER KAPPA B LİGAND  
VE BAZI KEMİK TURNOVER PARAMETRELERİ (KALSİYUM, FOSFOR,  
DEOKSİPİRİDİNOLİN, OSTEOKALSİN, KEMİK-ALP, N-TELOPEPTİD) İLE  
KEMİK MİNERAL DENSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ekrem ERBAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Sevil KURBAN**

**KONYA**

**2012**

KISALTMALAR .....	iii
TABLO DİZİNİ .....	v
ŞEKİL DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. OBEZİTE .....	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması .....	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması .....	3
2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı .....	4
2.1.3.1. Vücut Yağ Oranı .....	6
2.1.3.2. VKİ .....	7
2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi .....	8
2.1.5. Obezitenin Etyolojisi .....	9
2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları .....	10
2.2. OSTEOPOROZ .....	12
2.2.1. Osteoporozun Tanımı .....	12
2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması .....	12
2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi .....	15
2.2.4. Osteoporozda Risk Faktörleri .....	16
2.2.5. Kemik Matriksi ve Hücrel Elemanların Fizyolojisi .....	16
2.2.5.1. Kemik Minerali .....	18
2.2.5.2. Kemik Matriksi .....	18
2.2.5.3. Kemikte Mineralizasyon .....	19
2.2.5.4. Osteoblastlar .....	19
2.2.5.5. Osteoklastlar .....	20
2.2.6. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler .....	21
2.2.6.1. PTH .....	21
2.2.6.2. Vitamin D .....	22
2.2.6.3. Kalsitonin .....	22
2.2.6.4. Glukokortikoidler .....	22
2.2.6.5. Seks Steroidleri (Östrojen, Androjen ve Progestinler) .....	22
2.2.6.6. Tiroid Hormonu .....	23
2.2.6.7. Büyüme Faktörleri .....	23
2.2.6.8. Sitokinler .....	24
2.2.7. Yeniden Yapılanma .....	24
2.2.7.1. Trabeküler Kemikte Menapoza İlişkin Hızlı Kayıp .....	25
2.2.7.2. Kortikal Kemikte Yaş ve Menapoza İlişkin Kemik Kaybı .....	25
2.2.8. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri .....	25
2.2.9. Osteoporoz Patogenezi .....	26
2.2.10. Osteoporozda Klinik Bulgular .....	28
2.2.11. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri .....	30
2.2.11.1. Radyolojik Tanı .....	30
2.2.11.2. KMD Ölçüm Yöntemleri .....	31
2.2.12. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri .....	34
2.2.12.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri .....	35
2.2.12.2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri .....	37
2.2.13. Osteoporozdan Korunma ve Tedavi .....	39
2.2.13.1. Önlenmesindeki Yaklaşımlar .....	39
2.2.13.2. Tedavideki Yaklaşımlar .....	40
2.3. OBEZİTE VE POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ .....	43

2.4. OPG.....	44
2.4.1. Sentezi ve Etki Mekanizması .....	45
2.5. RANKL .....	46
2.5.1 Sentezi ve Etki Mekanizması .....	46
2.6. RANK.....	48
2.6.1. Etki Mekanizması.....	49
2.7. OPG, RANKL/RANK'IN POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİSİ VE TEDAVİDEKİ YERİ .....	49
3. MATERYAL VE METOD .....	51
3.1. MATERYAL.....	51
3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar .....	51
3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması .....	51
3.1.3. Fiziksel Özelliklerin Ölçümü .....	52
3.1.3.1. VKİ Hesaplanması .....	52
3.1.4. Kullanılan Cihazlar .....	52
3.1.5. Kullanılan Kitler.....	52
3.2.METOD.....	53
3.2.1. OPG Ölçümü .....	53
3.2.2. RANKL Ölçümü .....	53
3.2.3. Osteokalsin Ölçümü .....	54
3.2.4. NTx Ölçümü.....	54
3.2.5. Deoksipiridinolin Ölçümü.....	55
3.2.6. Kemik-ALP Ölçümü .....	55
3.2.7. Kalsiyum, Fosfor ve Kreatinin Ölçümü .....	55
3.2.8. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	55
4. BULGULAR .....	56
5. TARTIŞMA .....	67
5.1. OPG, RANKL, Kemik Turnover Parametreleri Bulgularının Tartışılması .....	67
5.2. VKİ ve KMD Bulgularının Tartışılması .....	75
6. ÖZET.....	79
7. ABSTRACT .....	80
8. KAYNAKLAR.....	82

## **KISALTMALAR**

ALP: Alkalen fosfataz  
ATP: Adenozin trifosfat  
BCE: Kemik kollajen ekivalan  
BMP: Kemik morfogenetik protein  
CD: Hücre yüzey antijeni  
CRP: C-reaktif protein  
CTx: C-telopeptid  
DEXA: Dual enerji X-Ray absorpsiyometre  
DHEA: Dihidroepiandrostenedion  
DPA: Dual foton absorpsiyometre  
DSÖ: Dünya sağlık örgütü  
ELİSA: Enzim-linked immunoassay  
FGF: Fibroblast growth faktör  
Gla proteini: Gama-karboksilglutamik asit proteini  
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör  
H-ATPaz: Hidrojen pompası  
HOMA: Homeostatik model assesment  
HPLC: Yüksek frekanslı sıvı kromatografisi  
HRP: Horse radish peroksidaz  
ICTP : Tip I kollajen molekülünün karboksiterminal peptidi  
IGF: İnsülin like growth faktör  
IL: İnterlökin  
INTP : Tip I kollajen molekülünün aminoterminal peptidi  
KMD: Kemik mineral dansitesi  
LIF: Leukemia inhibitör faktör  
M-CSF: Makrofaj koloni stimulan faktör  
NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör kabba B  
NHANES: National health and nutrition examination survey  
NTx: N-telopeptid  
OPG: Osteoprotegerin  
PCIP: Prokollajen karboksiterminal propeptid  
PDGF: Platelet derived growth faktör  
PGE: Prostoglandin E

PGF<sub>2</sub>: Prostoglandin F<sub>2</sub>  
PNIP: Prokollajen aminoterminal propeptid  
PPAR: Peroksisom proliferatör activated reseptör  
PTH: Paratiroid hormon  
PTHrP: Parathyroid hormone-related peptide  
RANK: Reseptör aktivator nükleer kabba B  
RANKL: Reseptör aktivator nükleer kabba B ligand  
RW: Relative weight  
SD: Standart sapma  
SPA: Single photon absorbsiyometre  
TDAF: Tartrat dirençli asit fosfataz  
TGF: Transforming growth faktör  
TMB: Tetra metil benzidin  
TNF: Tümör nekrozis faktör  
TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptörü  
TRAF: TNFR ilişkili faktör  
TRAIL: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand  
QCT: Kantitatif bilgisayarlı tomografi  
QUS: Kantitatif ultrason  
Wnt: Wingless and Int hybrid  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
VYO: Vücut yağ oranı

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Obezite dereceleri .....	4
Tablo 2: Obezite ölçüm teknikleri.....	5
Tablo 3: Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri .....	6
Tablo 4: Erişkinler ve çocuklar için VKİ' ne göre obezite sınıflaması .....	7
Tablo 5: Obezitenin etyolojik sınıflaması .....	9
Tablo 6: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları .....	10
Tablo 7: Farklı açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması.....	13
Tablo 8: Etiyolojik sınıflamaya göre osteoporoz .....	13
Tablo 9: Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması .....	14
Tablo 10: Kemik elemanları .....	17
Tablo 11: Kollajen dışı kemik matriks elemanları .....	19
Tablo 12: Osteoblastlarca sentezlenen başlıca matriks elemanları .....	20
Tablo 13: Kemik hücreleri tarafından yapılan büyüme faktörleri ve sitokinler .....	23
Tablo 14: Osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklarda düşmenin ve kemik yapısındaki değişikliklerin rolü .....	29
Tablo 15: Kemik döngüsünün belirleyicileri .....	35
Tablo 16: Çeşitli dönemlerde kalsiyum ve vitamin D'ye gereksinim duyulan miktarlar ....	40
Tablo 17: Gruplara ait demografik özelliklerin değerleri .....	56
Tablo 18: Gruplara ait RANKL/OPG oranı, OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin değerleri .....	57
Tablo 19: Gruplara ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin değerleri ....	59
Tablo 20: Obez grubun biyokimyasal ve demografik parametreleri arasındaki korelasyon değerleri .....	60
Tablo 21: Obez grubun parametreleri ile KMD'leri arasındaki korelasyon değerleri .....	62
Tablo 22: Kontrol grubun parametreleri arasındaki korelasyon değerleri .....	65

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kortikal ve trabeküler yapılar .....	17
Şekil 2: Hidroksiapatit kristali .....	18
Şekil 3: Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü.....	46
Şekil 4: OPG, RANKL ve RANK'ın osteoklastojenezdeki rolleri ve hücre içi sinyal iletimi.....	47
Şekil 5: Gruplara ait RANKL/OPG oranı, OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deokspiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin histogramı .....	58
Şekil 6: Gruplara ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin histogramı .....	59
Şekil 7: VKİ ile RANKL arasındaki korelasyon grafiği .....	61
Şekil 8: VKİ ile NTx arasındaki korelasyon grafiği .....	61
Şekil 9: VKİ ile deokspiridinolin arasındaki korelasyon grafiği .....	62
Şekil 10: Femur KMD ile yaş arasındaki korelasyon grafiği .....	63
Şekil 11: Femur KMD ile menapoz süresi arasındaki korelasyon grafiği .....	64

## 1. GİRİŞ

Obezite, enerji alımı ve tüketimi arasındaki kronik bir dengesizlikten kaynaklanan ve sonuçta vücutta yağ kütlesinin aşırı depolanmasıyla karakterize bir durumdur. Dünyada yaklaşık 250 milyon erişkin obez bulunmaktadır. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite; insülin direnci, diyabet ve koroner kalp hastalıkları gibi pek çok komplikasyona yol açarak mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır. Son yıllarda obezitenin; etyolojisinin araştırılması, tedavisi, komplikasyonlarının önlenmesi ve osteoporoza etkisi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma sonucu, kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Toplumda en sık görülen kemik hastalığı olup, ortalama insan ömrünün uzaması nedeniyle artan kemik kaybı ve kırık riski önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Sekonder nedenler olmaksızın erkeklerde ve premenapozal kadınlarda yaklaşık olarak yılda % 0.25-1 kadar kemik kaybı olmaktadır. Postmenapozal dönemde ise kadınlarda bu kayıp % 2-5'e kadar hızlanmaktadır. Menapoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği, kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumlu tutulmaktadır.

Osteoprotegerin (OPG), Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B (RANK) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand (RANKL)'in keşfi ve osteoklastogenezdeki rollerinin belirlenmesi kemik biyolojisinin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamıştır. RANKL, preosteoklastların üzerindeki reseptörü RANK'a bağlanarak, onların osteoklastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kemik rezorpsiyonu oluşur. OPG ise RANKL için yalancı reseptör görevi görür ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik biyolojisinin anlaşılmasına sağladıkları bu temel bakış açısı dışında OPG, RANK ve RANKL'in immün sistem, arteriyel kalsifikasyon ve pek çok metabolik kemik hastalığı ile de ilgili olabilecekleri belirtilmiştir.

Literatürde hem obezitenin osteoporoz ile ilişkisi, hem de OPG ve RANKL'in obezite ve osteoporoz üzerindeki etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalar çeşitli yönleriyle hala devam etmektedir. Çalışmaların amacı, osteoporozun patogenezini daha iyi anlamak ve bu hastalığın tedavisi ve önlenmesinde mümkün olan en etkili ve en sağlıklı yolu bulabilmektir.

Bugüne kadar yapılan yayınlarda özellikle postmenapozal dönemde, obezitenin OPG ve RANKL sistemine etkisiyle ilişkili bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısı ile çalışmamızda



kemik fizyopatolojisinde önemli etkilere sahip olan RANKL/OPG sisteminin, postmenapozal obez kadınlarda nasıl bir seyir gösterdiğini ve bundan hareketle, postmenapozal obezite ile osteoporoz arasında şimdiye kadar açıkça belirlenmemiş bir ilişkiyi yani obezitenin kemik kaybı üzerinde yararlı yada zararlı etkilerini veya herhangi bir etkisinin bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OBEZİTE**

#### **2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması**

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kütlesinin yağsız vücut kütlesine oranla artması ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde % 25, genç kadınlarda %35' in üzerinde, çocuklarda ise boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persentilin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (2).

Obezite kelimesi Latince ; ob (-den dolayı) ve esum (-yemiş olmak) kelimelerinden gelir. Dolayısıyla obezite 'yemekten dolayı' anlamındadır. Obezite kelimesine günlük kullanımda şişmanlık anlamı yüklenmiştir (3).

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir (1). Şişmanlık günümüzde sigara içiminden sonraki en önemli sağlık problemini oluşturmaktadır (4).

#### **2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması**

Obezite ortaya çıktığı yaşa göre, ikiye ayrılır;

1. Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin çok olması ile karakterize hiperplazik tip obezite,
2. Erişkin yaşlarda başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize hipertrofik tip obezite.

Ayrıca, obezite vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılır;

1. Android tip obezite: Yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipi ya da android tip obezite adını alır. Bu tip obezitede bel/ kalça oranı erkekte 0.9'un, kadında 0.8' in üzerindedir.
2. Gynoid tip obezite: Yağ, kalça ve uylukta toplanmış ise gynoid tip obezite adını alır.

Android tip obezitede hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, arteriosklerotik koroner arter hastalığı ve felç riski daha yüksektir (3).

Obezite kiloya ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre de derecelere ayrılır;

1. Hafif derecede obezite: Ölçülen kilo, ideal kilonun % 20'sini aşmıştır, ama % 40'ından fazla değildir. Hafif derece şişmanlıkta VKİ 27.5'dan fazla ama 30'dan azdır.
2. Orta derecede obezite: Ölçülen kilo, ideal kilonun % 40'ından fazla ama % 100'ünden azdır. VKİ 30'dan fazla ama 40'ın altındadır.
3. İleri derecede obezite: Buna morbid obezite de denmektedir. Ölçülen kilo idealin % 100'ünün üzerindedir. VKİ'de 40'ın üzerindedir. Obezite dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

**Tablo 1: Obezite dereceleri**

Obezite dereceleri	Relative weight (RW)	VKİ
Hafif obezite	>% 20 <% 40	>27.5 <30
Orta obezite	>% 40 <% 100	>30 <40
İleri obezite	>% 100	>40

$RW = \frac{\text{Ölçülen kilo} - \text{Artan} + \text{ideal kilo}}{\text{İdeal kilo}} \times 100$

$VKİ = \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$

VKİ ile yağ yüzdesi arasındaki bağlantı, VKİ'nin, kişilerin vücut yağındaki fazlalık açısından sınıflandırılması için kullanılabileceğini göstermektedir (5).

### 2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı

Şişmanlık vücuttaki yağ miktarı oranının artışı olduğuna göre, bu miktarın ve tüm vücut ağırlığına göre yağ oranının ne derece arttığını göstermek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Doğrudan ölçüm (Direct carcass analyse) ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Onun için canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Vücuttaki yağ oranını ölçen yöntemler arasında klinikte en çok kullanılanlar, boy ve ağırlığa dayanan yöntemler ile deri kıvrım kalınlığıdır. Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler Tablo 2'de verilmiştir (3,7).

**Tablo 2: Obezite ölçüm teknikleri**

<b>I- Doğrudan ölçüm (Direct Carcas Analyse)</b>
<b>II- Dolaylı ölçümler</b>
<b>A- İnspeksiyon</b>
<b>B- Antropometrik ölçümler</b>
a) Boy ve ağırlık:
1) Ölçülen kilo > ideal kilo + % 20 ideal kilo*
2) VKİ > 25 ( Normal değer: 18- 25)
b) Çevre ve çap ölçümleri: Bel/ kalça oranı (Normal değer: 0.7- 0.85)
erkek > 0.9, kadında > 0.8
c) Deri kıvrım kalınlığı (mm):
Triseps                      Subskapuler                      Toplam
Erkek > 23                      > 22                      > 45
Kadın > 30                      > 27                      > 60
<b>C- İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi</b>
a) Vücut suyu
b) Vücut potasyumu
<b>D- Vücut yoğunluğu ve volümü</b>
a) Sualtı tartısı
b) Plethysmetrik yöntem
c) Dual-foton absorpsiyometre (DPA)
<b>E- İletkenlik</b>
a) Total vücut elektriksel konduktivitesi (TEBC)
b) Biyoelektrik impedans
<b>F- Görüntüleme yöntemleri</b>
a) Ultrasonografi (USG)
b) Bilgisayarlı Tomografi (BT)
c) Magnetik rezonance görüntüleme (MRI)
<b>G- Tüm vücut nötron aktivasyon analizi</b>

\* İdeal kilo= boy-100 - [(boy-150)/ 4]

### 2.1.3.1.Vücut Yağ Oranı

Genel inanın aksine obezite; fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır. Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kütlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile vücut yağ oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir (6).

$$VYO= 1.2 (VKİ) + 0.23 (\text{yaş}) - 10.8 (\text{Kadın için } 0/ \text{ Erkek için } 1) - 5.4$$

Bireyler arasında vücut yağındaki varyasyonun % 80'ni bu formül ile açıklanabilmektedir. Tahmindeki standart hatanın yaklaşık % 4 olduğu hesaplanmıştır.

Toplumlarda obezitenin prevalansı, vücutta aşırı yağ birikimi olan insanları ifade etmektedir. Ortalama ağırlığa sahip erişkin erkeklerde VYO, % 15-20 arasındadır. Kadınlarda bu oran yaklaşık % 25-30 dur (5).

Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 3'de verilmiştir. Pratik olarak obezite, VYO'nun ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerinde olmasıdır (6).

**Tablo 3: Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri**

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
<b>Kadın Normal</b>	% 21-33	% 23-34	% 24- 36
<b>Kadın Obezite</b>	> % 39	> % 40	> % 42
<b>Erkek Normal</b>	% 8-20	% 11- 22	% 13-25
<b>Erkek Obezite</b>	>% 25	> % 28	> % 30

### 2.1.3.2. VKİ

Yaygın bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin, tanısında ve takibinde; ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yontemin kullanılması gerekmektedir. VKİ en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele olan bir parametredir (6).

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

VKİ yağ miktarının genel bir gostergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle bryume çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yağlılarda, oğemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde ve ocuklarda VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 4' de verilmiştir (6).

**Tablo 4: Erişkinler ve çocuklar için VKİ'ne göre obezite sınıflaması**

<b>Erişkinler için sınıflama</b>	<b>VKİ</b>
<b>Zayıf</b>	<18.5
<b>Normal</b>	18.5-24.9
<b>Kilolu</b>	25.0-29.9
<b>Sınıf I</b>	30.0-34.9
<b>Sınıf II</b>	35.0-39.9
<b>Sınıf III</b>	(ařırđ) > 40
<b>ocuklar için (2 yaş üzeri)</b>	<b>VKİ</b>
<b>Boy için normal kilo</b>	10-85 persentil
<b>Kilolu için risk</b>	85-95 persentil
<b>Kilolu</b>	> 95 persentil

#### 2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite, gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülür ve en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir (3). Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar obezite epidemisini düşündürmektedir. (3,7).

DSÖ verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyar civarında da hafif şişman birey bulunmaktadır. Dünyadaki obezite oranı son 20 yılda genel olarak çok büyük bir tırmanışa geçmiştir. ABD nüfusun % 30'unun VKİ'si 30'un, % 5'inin ise 40'ın üstündedir. ABD'deki yetişkin kadınların yaklaşık üçte biri obezdir. ABD'de yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 sonuçları, NHANES 1988–1994 sonuçları ile kıyaslandığında, kadınlarda obezite sıklığı % 23.4'ten % 35.3'e yükselmiştir. Avrupa ülkelerine bakıldığında, Güney Avrupa ülkelerinde obezite oranı Kuzey Avrupa ülkelerinden daha yüksektir. Genel olarak, erkeklerde bu oran % 10–20, kadınlarda % 10–25 arasında değişirken, son on yılda yaklaşık olarak % 10-40'lık bir artış görülmüştür. Özellikle, İngiltere'de 1980'den sonra obezite sıklığındaki artış oldukça dikkat çekicidir (erkeklerde % 61, kadınlarda % 52) (8).

Son 20 yılda, modern batı ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de, sosyo-ekonomik durum ve yiyecek alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte obezite oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Türkiye'deki obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre aşağıdır (8). Satman ve ark. (9)'nın çalışmasına göre obezite prevalansı kadınlarda % 30, erkeklerde % 13, genelde ise % 22.3 düzeyindedir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite 30'lu yaşlarda artmakta, 45–65 yaşlar arasında pik yapmaktadır. Obezite prevalansı kentsel alanda % 23.8 iken kırsal alanda % 19.6'dır. Hatemi ve ark. (10) obeziteyi kadınlarda % 36, erkeklerde ise % 21,5 oranında, genelde ise % 25 olarak bulmuşlardır.

Türkiye'de en son 47 ilde ve 87 noktada 4264 kişi üzerinde yapılan metabolik sendrom araştırması verilerine göre; obezite sıklığı Marmara bölgesinde % 37.7, İç Anadolu'da % 35.3, Doğu Anadolu'da % 35.4, Karadeniz bölgesinde % 40.2, Güneydoğu Anadolu'da % 31.9,

Akdeniz bölgesinde % 34.2, Ege bölgesinde % 36.6 olarak tesbit edilmiş olup genel ortalama % 36.2 olarak bulunmuştur. 2003 yılında yapılmış olan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre, kadınların % 57'sinin VKİ 25'in üzerinde; % 23'ünün VKİ ise 30 veya üzerinde bulunmuştur (8).

### 2.1.5. Obezitenin Etiyolojisi

Tüm etyolojik nedenlerdeki ortak olan nokta, alınan kaloringin gerek duyulan kaloriden fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır (3).

Birçok metabolik ve hormonal bozukluklar sonucu da obezite meydana gelebilmektedir (11). Obezitenin etiyolojik sınıflaması Tablo 5'de gösterilmiştir (3).

**Tablo 5: Obezitenin etiyolojik sınıflaması**

<b>1) Genetik obezite</b>
Doğmalık macrosomia adipositas
Laurence-Moon Biedl Sendromu
Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite
Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite
Prader-Willi Sendromu
Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu)
Rothmund Sendromu
<b>2) Hipotalamik obezite</b>
Adiposo-genital distrofi (Fröhlich sendromu)
Kleine-Levin Sendromu
<b>3) Endokrin nedenli obezite</b>
İnsülinoma
Cushing Sendromu
Hipotroidi
Stein- Leventhal Sendromu



Erkek Hipogonadizmi
Hipotalamo- hipofizer cücelik
Menapozdan sonra görülen obezite
<b>4) Mutad obezite (genetik ve çevresel faktörler)</b>
Toplumsal ve ailevi gelenek ve görenekler
Psşik faktörler
Hareket azlığı
Besin bolluğu ve eğitim eksikliği
Gebelik ve doğumlar

#### 2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, morbidite ve mortalite için başlı başına bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler, solunum, endokrin, gastrointestinal, lökomotor sistemlerde komplikasyonlara neden olmanın yanı sıra psikiyatrik bozukluklara da yol açabilmektedir. Ayrıca, bazı kanserlerde predispozan faktörlere katkıda bulunmaktadır. Kilo artışı özellikle de santral yağlanmada artış, ölüm oranlarında artışa neden olur (3). Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları Tablo 6’da verilmiştir (6).

**Tablo 6: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları**

<b>Kardiyovasküler Sistem:</b> Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
<b>Solunum Sistemi:</b> Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi Dispne
<b>Metabolik-Endokrin:</b> Tip 2 diabetes mellitus Dislipidemi İnsüline direnç Polikistik over sendromu
<b>Gastrointestinal Sistem:</b> Hiatus hernisi ve reflü hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer

Safra taşları

Kolorektal kanser

Hemoroid

**Nörolojik:** Sinir sıkışmaları

Siyatalji

**Artropatiler:** Osteoartritis

Düz tabanlık

**Genitoüriner:** Stress inkontinansı

Fertilite azalması

Cinsel ilişkide mekanik güçlük

Gebelik komplikasyonları

Üriner taşlar

**Meme ile ilgili:** Meme kanseri

Jinekomasti

**Psikososyal:** Kendinden memnuniyetsizlik

Depresyon

Anksiyete

## 2.2. OSTEOPOROZ

### 2.2.1. Osteoporozun Tanımı

Osteoporozun ilk defa kesin tanımı 1829'da "gözel kemik" anlamına gelen "porous bone" başlığı ile Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de "kemik içinde çok az kemik (too little bone in bone)" olarak tanımlanmıştır. Kelime olarak osteoporoz kemiğin deliklenmesidir ve birim hacim başına düşen kemik kütlesindeki azalma olarak tanımlanabilmektedir (12).

Kemik hastalıkları içinde en sık görülen ve önemli bir halk sağlığı problemi olan osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozu toplumsal açıdan önemli kılan neden, oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranlarının artması ve bunun sonucunda ekonomik ve iş gücü kayıplarının büyük olmasıdır (13).

1996'da Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi'nde osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır:

1. Normal: Genç erişikine göre kemik mineral dansitesinin (KMD) veya kemik mineral içeriğinin (KMI) 1 standart sapmanın (SD) altında olması.
2. Osteopeni (düşük kemik kütlesi): KMD'nin genç erişikine göre -1 ile -2.5 SD arasında olması.
3. Osteoporoz: KMD'nin genç erişikine göre -2.5 SD'dan fazla olması.
4. Yerleşmiş osteoporoz: KMD'nin genç erişikine göre -2.5 SD'nın üstünde olması ve bir veya daha fazla kırık bulunması (12).

### 2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da çok değişik sınıflamalar yapmak mümkündür. Tablo 7'de osteoporoz sınıflaması görülmektedir (12).

**Tablo 7: Farklı açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması**

Yasa göre	Lokalizasyona göre	Tutulan kemik dokuya göre	Etyolojiye göre	Histolojik görünümüne göre
Jüvenil	Genel	Trabeküler	Primer	Hızlı kemik yapım yıkım döngülü
Adult	Bölgesel	Kortikal	Sekonder	Yavaş döngülü
Senil				

Etyolojiye göre osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflanabilir. Tablo 8’de bu sınıflama görülmektedir (12).

**Tablo 8: Etiyolojik sınıflamaya göre osteoporoz**

Primer osteoporoz nedenleri	İdiyopatik	juvenil	
		adult	
	Postmenapozal (Tip I)		
	Senil (Tip II)		
Sekonder osteoporoz nedenleri	Endokrin nedenler	Hipogonadizm	
		Over agenezisi	
		Hipertiroidi	
		Cushing hastalığı	
		Diabetes mellitus	
	Gastrointestinal nedenler	Subtotal gastrektomi	
		Malabsorbsiyon	
		Kronik obstrüktif sarılık	
		Ağır malnütrisyon	
		Primer biliyer siroz	
	Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit	
		Ehler danlos sendromu	
		Osteogenezis imperfekta	
		Homosistinüri	
		Marfan sendromu	
	Diyetle ilgili	Diyette kalsiyum azlığı	
		Artmış protein tüketimi	
	İmmobilizasyon		

	Malign hastalıklar	Multipl myelom
		Sistemik mastositozis
		Lösemi, lenfoma, yaygın karsinom
	İlaç kullanımı	Heparin
		Glukokortikoidler
	Diğer	Antikonvülsanlar
		Metotreksat
		Alkolizm
		Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
		Skorbüt
		Sigara

Riggs ve ark. (14) Tip I ve Tip II osteoporoz tanımlamalarını ortaya atmışlardır. Bu yazarlara göre; Tip I osteoporoz 65 yaşın altında oluşur ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Burada bir over yetersizliği söz konusudur. Östrojenler, kemiği Paratiroid hormon (PTH)'un yıkıcı etkisine karşı korumaktadır. Östrojen azalınca normal düzeylerdeki PTH bile aşırı rezorpsiyon meydana getirmektedir. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tablo 9'da bu sınıflama görülmektedir (12).

**Tablo 9: Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması**

	<b>Tip I (Postmenapozal Osteoporoz)</b>	<b>Tip II (Senil Osteoporoz)</b>
Yaş	51-75	75 yaş üzeri
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal + Trabeküler
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel Etiyopatogenez	Östrojen yokluğu	Yaşlanma, ikincil hiperparatiroidi
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı değil
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kalsiyum Emilimi	Azalmış	Azalmış
Vitamin D metabolizması	Azalmış	Azalmış

### 2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırıklar gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle osteoporoza bağlı gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Kırıklar sıklıkla vertebralara, femur ve el bileğinde oluşmaktadır. Kalça kırıkları daha fazla oranda sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. İlk epidemiyolojik çalışmalar da kalça kırıkları ile başlamıştır. ABD’de her yıl ortalama 1.5 milyon kırık tesbit edilmektedir. Bunun 250,000’i kalça kırığı, 250,000’i el bileği kırıkları ve yarım milyondan fazlası vertebra kırıklarıdır (15).

Kalça kırığından sonraki ilk yıl içinde beklenen mortalite % 10-20 artmaktadır. Hastaların % 50’sinde ise ömür boyu özürllük ve bağımlılık ortaya çıkmaktadır. Kalça kırığı insidansı en yüksek İskandinav ırkındadır. Tüm kalça kırıklarının % 98’i 35 yaş üzerindeki kişilerde ve % 80’i kadınlarda görölmektedir. Türkiye’de kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur ve bu durum kırsal kesimdeki ağır travmalar ve eğitimle açıklanmıştır (15).

Vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktir ve kalça kırıkları çoğu kez düşme sonucu oluştuğu halde, vertebra kırıklarının ancak 1/3’ünde sebep düşmedir. ABD’ de 50 yaş üzerindeki beyaz kadınlarda yılda 1000 kişinin 18’inde vertebra kırığı saptanmıştır. Bu sonuç kalça kırığının yaklaşık üç katı kadardır. Vertebra deformiteleri kadınlarda daha sıktır ve yaşla giderek artmaktadır. Türkiye’de ise vertebral body indeksine (VBI) göre, vertebral osteoporoz prevalansı erkeklerde % 54, kadınlarda % 46 ve kadın/erkek oranı 0.85/1 olarak tesbit edilmiştir. Kadınlarda kama tipi kırıklara erkeklere oranla daha fazla rastlanmıştır (% 30, % 21.7). Bikonkav vertebra ise erkeklerde daha sık görölmüştür (% 78.3, % 69.9). Ayrıca en sık D<sub>12</sub>, daha sonrada D<sub>11</sub> ve L<sub>1</sub> vertebra kırığına rastlanmıştır (15).

Distal ön kol kırıkları 35-45 yaşlarında artış gösterir. Dünyada yılda 100,000 kişiden 112 kadında ve 56 erkekte distal ön kol kırığı görölürken, 60 yaşında her iki cinste aynı düzeydedir. 80 yaş üzerinde ise 100,000 kişiden 593 kadında ve 78 erkekte distal ön kol kırığına rastlanmıştır. Distal ön kol kırıklarının % 85’i kadınlarda olur ve beyaz ırkta daha fazla görölmektedir (15).

#### **2.2.4. Osteoporozda Risk Faktörleri**

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin bilinmesi ile kırıklar önlenebilir (15). Bu risk faktörleri 4 grupta incelenir:

##### **1. Yapısal ve genetik faktörler:**

- Yaşlanma
- Düşük kemik kütlesi
- Cinsiyet
- Beyaz ırk
- Maternal geçmiş
- Erken menapoz
- Narin yapı
- Genetik faktörler

##### **2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme**

- İnaktif ve sedanter yaşam
- Kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet
- Sigara ve alkol kullanımı

##### **3. Tıbbi koşullar**

- Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin)
- İmmobilizasyon
- Amenore

##### **4. Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel)**

- Denge ve normal yürümenin bozulması
- Sedatif kullanımı
- Kas zayıflığı
- Kognitif bozukluklar

#### **2.2.5. Kemik Matriksi ve Hücresel Elemanların Fizyolojisi**

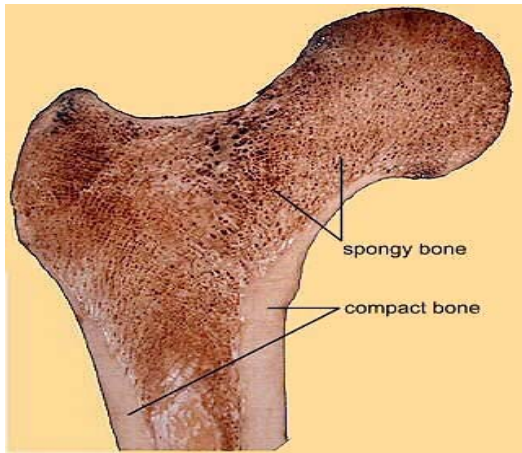
Kemik kırıkla beraber iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Mekanik, koruyucu ve metabolik olmak üzere üç temel fonksiyonu vardır. Kemik dokusu hücreler ve ekstraselüler

matrikten oluşur. Kemik matriksi, kollajen lifler ve kollajen dışı çeşitli proteinler içerir. Matriksin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir. Kemik elemanları Tablo 10'da görülmektedir (16).

**Tablo 10: Kemik elemanları**

Mineral	% 65	Hidroksiapatit
Matriks	% 35	Kollajen (% 90) Diğer proteinler Lipidler
Hücreler		Osteoblast, Yüzey hücresi Osteosit, Osteoklast
Su		

Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik (tüm iskeletin yaklaşık % 75'i), iç kısmına da trabeküler yada spongiöz kemik denilmektedir. Kortikal kemiğin % 80-90'ı kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran % 15-25'tir ve kalan kısım kemik iliği, kan damarları ile bağ dokusu tarafından doldurulur. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu işlev görürken, trabeküler kemik metabolik işlevi üstlenir. Trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir. Şekil 1'de kortikal ve trabeküler yapılar görülmektedir (16).





**Şekil 1: Kortikal ve trabeküler yapılar** ([http:// www. gla.ac.uk](http://www.gla.ac.uk))

### 2.2.5.1. Kemik Minerali

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Kollajen liflerinin içinde ve aralarında iğne, plak, çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal olarak temeli hidroksiapatit ' $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ' kristalidir. Ayrıca karbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, flor da bulunur. Şekil 2'de hidroksiapatit kristali görülmektedir (16).



**Şekil 2: Hidroksiapatit kristali** ([http://www. tr.wikipedia.org/wiki/Hidroksiapatit](http://www.tr.wikipedia.org/wiki/Hidroksiapatit))

### 2.2.5.2. Kemik Matriksi

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık % 35'ini oluşturur. % 90'ı kollajendir (Tip I kollajen). Kollajen osteoblastlarca sentezlenir. İki alfa 1 ve bir alfa 2 polipeptid zincirinden oluşan trimetrik bir proteindir. Önce prokollajen olarak sentezlenir. Hücre içinde prokollajen sentezlenirken ilk önce prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonu ile hidroksiprolin ve hidroksilizin oluşur. İlerleyen aşamalarda propeptid zincirleri bir araya gelerek fibril yapısını oluşturur ve sonrasında disülfid bağlarının oluşumu ile daha da kararlı duruma gelir. Disülfid bağları; N-terminalinde zincirler arasında, C-terminalinde ise hem zincirler arasında hem de zincirin kendi içinde oluşur. Prokollajen molekülü hücre dışına salgılandıktan sonra N ve C terminal propeptidleri peptidazlar aracılığıyla molekülden ayrışır (16).

Kollajen molekülleri intra ve intermoleküler çapraz bağlarla (crosslinks) kararlı bir yapıya kavuşurlar. Çapraz bağlar telopeptid bölgelerindeki lizil ve hidroksilizil rezidüleri ile diğer polipeptid zincirlerinin lizil, hidroksilizil veya glikozile hidroksilizil rezidüleri arasında oluşur. Ara yapılar daha sonra matür piridinyum çapraz bağlarına (piridinolin ve deoksipiridinolin)

çevrilir. Kemik yıkımı sırasında kollajenaz ve diğer enzimlerin etkisiyle hidroksiprolin, hidroksilizin glikozidler, N- ve C-telopeptitler (NTx ve CTx), piridinyum çapraz bağları ve piridinyum ile deoksipiridinyum içeren peptidler dolaşıma geçer. Bunların idrarda ölçümleri, kemik yıkımını göstermesi açısından önemlidir. Matriksin % 10-15'ini ise kollajen dışı proteinler oluşturur. Tablo 11'de bu proteinler ve olası işlevleri görülmektedir (16).

**Tablo 11: Kollajen dışı kemik matriks elemanları**

<b>İsim</b>	<b>Olası işlev</b>
Trombospondin	Hücre yapışması
Fibronektin	Hücre yapışması
Biglikan (proteoglikan I)	Bilinmiyor
Dekorin (proteoglikan II)	Kollajenin fibriler yapı oluşturması
Kemik sialoproteini	Hücre yapışması
Osteopontin	Hücre yapışması
Osteonektin	Kalsiyum, mineral bağlanması
Matriks gama-karboksiglutamik asit (gla) protein	Bilinmiyor
Osteokalsin	Kalsiyum bağlanması, kemik döngüsü
Sitokinler, büyüme faktörleri	

### **2.2.5.3. Kemikte Mineralizasyon**

Kemikte mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığıyla gerçekleşir. Egzositoz yoluyla oluşan ve ekstraselüler matrikse ulaşan veziküllerin iç membranı, hidroksiapatit kristal oluşumu için ilk odak noktasını oluşturur. Kristalizasyon giderek artar, sonunda vezikül membranı yırtılır ve vezikül dışındaki matrikste mineral birikimi gerçekleşir. Mineralizasyon hızı, pirofosfat ve asidik kollajen dışı matriks proteinleri gibi inhibitör maddelerin varlığı ile ayarlanır. Mineralizasyonu başlatan uyarının kollajen mi yoksa kollajen dışı proteinler olduğu kesin bilinmemektedir (16).

### **2.2.5.4. Osteoblastlar**

Kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren 20-30 mikrometre çapında hücrelerdir. Başta kollajen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını üreten

hücrelerdir. Osteoblastlar kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden (stem cell) gelişir. Osteoblastlar üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır ve ürettiği, yüzeyini kapladığı henüz mineralize olmamış matriks (osteoid) giderek inceler. Osteoblastlardan dönüştüğüne inanılan bu yassı hücrelere yüzey hücreleri (lining cell) denir. Yüzey hücreleri ince, yassı, uzun ve az sayıda organel içeren hücrelerdir. Kemik yüzeyini kaplar ve kemik yıkımına etkisi olan uyarıları koordine eder. Osteoblastlardan geliştiğine inanılan bir diğer hücre osteositlerdir. Osteositler mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler mekanik yüklenme (deformasyon) sonucu gelişen kemik yüklenmesini algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir (16).

Kemik yapımı sırasında bu mekanik yükün biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında integrinlerin yanında; seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, olasılıkla vitamin D, PTH, Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTHrP), insülin, büyüme hormonu, İnterlökin (IL)-1, 3, 4, 6, 8 11, Prostaglandin E (PGE), tiroid hormonları, İnsülin Like Growth Faktör (IGF)-I ve II gibi faktörler etkilidir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Osteoblastlar, osteoklastların kemik iliğinde oluşumu ve PTH'nın osteoklastları uyarma aşamasında varlıkları şart olan hücrelerdir. Osteoblastların temel işlevi kemik matriksinin sentezi ve onun mineralizasyonudur. Osteoblastlar kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler. Tablo 12'de bu elemanlar görülmektedir (16).

**Tablo 12: Osteoblastlarca sentezlenen başlıca matriks elemanları**

Alkalen fosfataz (ALP)	Osteopontin
Osteokalsin (kemik gla proteini)	Dekorin, Biglikan (Proteoglikanlar)
Kemik sialoproteini	Sitokinler
Kollajen (Tip I)	

#### **2.2.5.5. Osteoklastlar**

Hematopoetik kaynaklı mononükleer hücrelerin birleşmesi sonucu oluşan (20-100 mikrometre) çok çekirdekli (2-100 tane) bir hücredir. Osteoklast çok önemli işlevi olan fırçamsı kenar ve organelsiz bir sitoplazmik bölge içerir. Fırçamsı kenar, membranın pek çok sitoplazmik uzantısını içeren kıvrımlı bölümdür. Kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile

osteoklastların etkileşimini sağlayan bir parçadır. Fırçamsı kenarı kontraktil proteinlerden zengin, organelsiz bir stoplazmik alan çevreler. Kemik yıkımı; fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Bu bölgenin pH'sı yaklaşık 3.5-4'tür. Bu asit pH'yı oluşturan fırçamsı kenardaki hidrojen pompasıdır (H-ATPaz). Karbonik anhidraz sitoplazmada ve özellikle fırçamsı kenarın iç yüzeyinde yoğun olarak bulunur. CO<sub>2</sub>'i kullanarak H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve sonuçta H<sup>+</sup> üretir. H<sup>+</sup> kemik yıkım bölgesine H-ATPaz ile ulaştırılır (16).

Osteoklastın temel görevi kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral hem de organik matriksini yıkar. Aktif olduğunda fırçamsı kenar gelişir. Hidrojen iyonuna ek olarak kollajenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir (16).

Osteoklastlar kemik yüzeyine integrinler ve podozom denen yapılar ile yapışır. Podozomlar, osteoklasttaki organelsiz bölgenin içerdiği yoğun mikroflamanların özel bir şekilde organize olmasıyla oluşmaktadır. Sonuç olarak ekstraselüler ortamın asit tarafa kayması ile intraselüler pH ve kalsiyumda azalma olmakta ve sonuçta podozom oluşumu ve kemik yıkımı artmaktadır (16).

## **2.2.6. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler**

### **2.2.6.1. PTH**

Kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. Kemikten kalsiyum açığa çıkışını, proteoglikan kaybını sağlar ve kollajenolitik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olur. Kan kalsiyumunu yükseltir. Kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu uyarır. PTH'nın osteoklastlara etkisi üç ayrı mekanizma ile olur:

1. Kemik yüzeyi hücrelerinde şekil değişikliği yaparak (kontraksiyon) osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlar.
2. Osteoblastların kollajenaz sentez ve salgısını uyarır.
3. Osteoklast farklılaşmasını uyarır.

PTH özellikle osteoklast prekürsörlerine doğrudan mitojenik etki gösterir. Ancak olgun osteoklast, PTH reseptörü içermekle birlikte PTH'a doğrudan yanıt vermez (16).

#### **2.2.6.2. Vitamin D**

Vitamin D, osteoblast olgunlaşmasını, kemiğin normal büyüme ve inhibisyonunu kontrol eder. Vitamin D konsantrasyonlarının azalması, hızlanmış kemik turnoverine yol açar. Aktif vitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )'nin temel görevi barsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Kemik hücreleri sahip oldukları vitamin D reseptörü nedeniyle bu hormona in vitro yanıt verir. Hormonun in vivo kemiğe doğrudan etkisinin olup olmadığı ise açık değildir. Vitamin D, in vitro osteoblastlarda ALP ve osteokalsin üretimini artırır. Osteokalsin yanıtı in vivo da saptanır. Farklılaşma aşamasında, osteoklast prekürsörlerine etki ederek füzyon işlemini uyarır. Bu yolla kemik yıkımını uyarıcı etkisi vardır. Vitamin D'nin olgun osteoklastlara doğrudan etkisi (bu evredeki osteoklastlarda vitamin D reseptörü olmadığı için) yoktur (16).

#### **2.2.6.3. Kalsitonin**

Kemikteki esas hedefi osteoklastlardır. Osteoklast oluşumunu ve osteoklast aktivitesini doğrudan baskılar. Verildikten 30 dakika sonra osteoklastın fırçamsı kenarı ortadan kalkar. Osteoklastik aktivite üzerindeki güçlü, hızlı baskılayıcı etkisine rağmen kalsiyum ve iskelet dengesi üzerinde fizyolojik bir etkisi yoktur (16).

#### **2.2.6.4. Glukokortikoidler**

İn vivo glukokortikoid fazlalığı (Cushing hastalığı veya glukokortikoid tedavisi) özellikle kemik yapımını baskılayarak, kemik kütleini azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır. Böylece özellikle barsaktan kalsiyum emilimi de azalır ve kemik yıkımında belirgin artış olur. Fizyolojik koşullarda ise osteoblastik hücrelerin farklılaşması aşamasında glukokortikoidlere gereksinim vardır (16).

#### **2.2.6.5. Seks Steroidleri (Östrojen, Androjen ve Progestinler)**

Hem osteoblast hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Kültürde östrojen; IGF-I, hücre bölünmesi ve Transforming Growth Faktör (TGF)-beta'da artışa yol açar. Ayrıca in vivo ve in vitro olarak IL-6 ekspresyonu ve osteoklast gelişimini azaltır. IL-6'dan yoksun deney hayvanlarında overiektomi ile östrojen yetersizliği geliştirildiğinde kemik kütlesi ve yeniden

yapılanma hızında bir değişiklik olmamaktadır. İn vitro doza bağımlı olarak 17-beta estradiol, kemik yıkımını azaltır. Benzer etkiler insan osteosarkom hücrelerinde de gösterilmiştir. Tüm bu veriler östrojen yetersizliğinin kemik yıkımını artırıcı etkisini açıklamaktadır.

Erkeklerde androjen yetersizliği kadınlardaki östrojen yetersizliği gibi osteoporoza yol açar. Osteoblastik hücrelerde androjen reseptörleri gösterilmiştir. Osteoblastik hücrelerde ayrıca progestin reseptörleri de vardır. Östrojen ve norethisteron gibi bazı progestinlerle uygulanan kombine tedavinin, yalnız östrojen tedavisine oranla daha etkili olduğu hem klinikte hem de hücre kültüründe gösterilmiştir. Özet olarak seks steroidlerinin iskeletteki etkileri tüm yaşam boyunca çok önemlidir. Hem doruk kemik kütleline ulaşılmasını hem de kemik kayıp hızını kontrol eder (16).

#### **2.2.6.6. Tiroid Hormonu**

Hipertiroidi ve tiroid hormon tedavisi, kemik döngüsünü artırır ve kemik kaybına yol açar. Hipotiroidi de ise aksine kemik mineral yoğunluğu artar. Osteoblastik hücrelerde tiroid hormon reseptörleri gösterilmiştir (16).

#### **2.2.6.7. Büyüme Faktörleri**

Hücre kültürlerinde büyüme faktörlerinin önemli etkileri gözlenirse de kemiğin yeniden yapılanmasında ve kemik tamirindeki fizyolojik etkileri net değildir. İn vivo ortamda TGF-beta ve Kemik Morfogenetik Protein (BMP) kemik yapımını artırır, Fibroblast Growth Faktör (FGF) ve BMP kemik gelişiminde rol alır. Platelet Derived Growth Faktör (PDGF), FGF ve TGF-beta kırık iyileşmesinde önemlidir. Tablo 13’de büyüme faktörleri görülmektedir (16).

**Tablo 13: Kemik hücreleri tarafından yapılan büyüme faktörleri ve sitokinler**

Makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF)
Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF)
Leukemia inhibitör faktör (LIF)
FGF
TGF-beta
IGF-I ve IGF-II

PGE <sub>2</sub>
Prostaglandin F <sub>2</sub> (PGF <sub>2</sub> ) alfa
IL-1, 3, 4, 6, 8, 11
Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa
BMP-2, 4, 6, 7
PDGF

#### 2.2.6.8. Sitokinler

Kemik iliğindeki hücrelerce sentezlenip kemiğin mikro çevresinde bulunurlar yada kemik hücrelerinde üretilirler. Bunlardan IL-1, 6, TNF, M-CSF, GM-CSF doğrudan veya osteoklast migrasyonu oluşturarak, kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemli görev alırlar (16).

#### 2.2.7. Yeniden Yapılanma

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) durumundadır. Yapılanma; çocukluk döneminin bir özelliğidir. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. Yeniden yapılanma ise mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp, yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Büyüme ve şekil değişikliği olmaz. Yeniden yapılanma hızı yılda % 2-10'dur.

Trabeküler kemik iskeletin % 20'sini oluşturmasına rağmen kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. Böylece kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozdan ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemik etkilenir. Kemik döngüsünün morfolojik dinamik birimi, "kemik multihücreli ünite" (BMU) yada "yeniden yapılanma ünitesi" (BRU)'dur. Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar:

1. Aktivasyon: Yüzey hücrelerin yerini mononükleer hücrelerden farklılaşan osteoklastlar alır.
2. Yıkım: Osteoklastlar kemik mineralini eritir ve organik matriksi hidrolize eder.
3. Dönüş fazı: Yıkım kavimelerinde proosteoblastlar ortaya çıkar ve trabeküler kemikte 9 gün, kortikal kemikte 4 gün süren, yıkımın yapıyla örtüştüğü bir geçiş dönemi meydana gelir.
4. Yapım: Osteoblastlar farklılaşarak osteoid (mineralize olmamış organik matriks) salgılar ve yeni "temel yapısal ünite" (BSU) veya "osteon" oluşumu başlar. Trabeküler kemikte 25 gün, kortikal kemikte 35 gün sonra osteoid mineralize olmaya başlar.
5. Sessiz dönem (dinlenme)'dir (16).

### 2.2.7.1. Trabeküler Kemikte Menapoza İlişkin Hızlı Kayıp

Trabeküler kemikte menapoza ilişkin hızlı kemik kaybı, artmış kemik döngüsü ile birliktedir. Yaşa ilişkin yavaş kemik kaybındaki trabeküla incelmesinin aksine bu dönemde hızlı kemik kaybı, öncelikle trabeküla kopması sonucu oluşur. Böylece trabekülaların birbirleriyle ilişkisi, devamlılığı bozulur. Trabeküla kaybının başlıca nedenleri;

1. Yıkım kavitesinin derinliğinin artışı (1 aylık östrojen yetersizliğinden sonra yıkım kavitesinin derinliği yaklaşık % 23 artar).
2. Yeniden yapılanma ünitesi aktivasyon frekansında artış (trabekülalarda kopma oluşur) (16).

### 2.2.7.2 Kortikal Kemikte Yaş ve Menapoza İlişkin Kemik Kaybı

Kortikal kemik kaybı yaş ile ve kadınlarda menapozla artış gösterir. Kortekste incelmeye ve kortikal porozitede artış temel iki nedendir. Menapozla birlikte korteks kalınlığı % 20 azalırken trabeküler volüm % 7 azalır. Korteks incelmeye, postmenapozal osteoporozu olan vertebral deformiteli olgularda daha fazladır (16).

### 2.2.8. Osteoporotik Kemikğin Özellikleri

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikro yapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve sonuçta kırık riskinin artması ile seyreden sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanır. Osteoporozda kemik kalitesi açısından bilinen değişiklikler;

**1. Matris mineralizasyon değişiklikleri:** İliak kriza biyopsilerinde gram doku başına düşen mineralin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca osteoporozlu kemikte mineralizasyonun heterojen olduğu görülmüştür.

**2. Trabeküla bağlantılarında kayıp:** Normal trabeküler kemik dikey ve yatay trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik trabeküler kemikte ise trabeküler plaklar yerini ince çubuk görünümündeki plaklara bırakır. Trabeküler ağ bozulur ve özellikle yatay trabekülalarda kayıp söz konusudur.

**3. Kortekste porozite artışı:** Porozite, korteksteki açıklıkların çap ve prevalansının bir ölçüsüdür. Bu açıklıkların nedeni; Haversian kanalları, osteosit lakünaları ve yapıma oranla kemik yıkımını artıran sistemik ve lokal faktörlerin etkisiyle yeniden yapılanma siklusunda



tüp şeklindeki yıkım boşluklarının oluşması ve sonrasında yeterince dolmamasıdır. 40 yaştan sonra kortikal porozitenin giderek artmasının nedeni, ‘yeniden yapılanma aktivasyon hızının’ artması sonucunda ‘yeniden yapılanma boşluğunun’ artmasıdır. Bir başka deyişle iskelet yaşlanmasının bir doğal sonucudur.

**4. Cement çizgilerinin birikimi:** Cement çizgileri, ışık mikroskobu ile çevredeki lameller kemikten kolaylıkla ayrılabilen, yeniden yapılanma siklusundan arta kalan, çizgi şeklindeki kollajen liflerdir. Yapısal açıdan direnci az olan bir bölgedir.

**5. Mikroskobik harabiyet:** Yaşam boyunca kemiğin yük altında kalmasıyla oluşan mikroskobik harabiyet, yeniden yapılanmayı uyararak mikroyapısal değişikliklere yol açar ve kemik kırılabilirliği artırır (16).

### 2.2.9. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz, birden çok faktörün etkileşmesi sonucu gelişen ve iskeletin tüm kemiklerinde aynı düzeyde değişikliğin oluşmadığı bir hastalıktır. Birden çok faktörün söz konusu olması patogenezin iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Primer osteoporozun patogenezi üzerinde fikir birliğine varılmış görüşler vardır. Sekonder osteoporoz patogenezi ise daha iyi anlaşılmıştır. Osteoporozun patogenezinde rol oynayan en önemli iki faktör; maksimum (doruk) kemik kütlesi yetersizliği ve kemik kaybı hızıdır (16).

Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra premenapozal kadınlar ve sekonder osteoporoz nedeni olmayan erkekler her yıl kemik kütlesinin % 0.25-1’ini kaybeder. Perimenapozal ve erken postmenapozal dönemdeki kadınların kemik kayıp hızı % 2-5/yıldır. Kadınlar menapozdan sonra her 10 yılda kemik mineral yoğunluğunun % 15’ini, erkekler ise tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30’unu yitirirler. Kemik mineral yoğunluğunun her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar. Doruk kemik kütlesinin gelişiminde genetik ve çeşitli çevresel faktörlerin etkisi vardır. Çeşitli endokrinolojik disfonksiyon, kronik hastalıklar, genel olarak malnutrisyon, özel olarak da kalsiyum ve protein malnutrisyonu ve immobilizasyon gibi olumsuz koşullar doruk kemik kütlesinin yeterince artmamasına yol açarak, yaşamın daha sonraki yıllarında osteoporoz riskini artırır (16).

Postmenapozal osteoporozu olan kadınların, henüz menapoz öncesi dönemde olan kızlarında; aynı yaş grubundaki normallere göre lomber vertebra ve femur boynundaki kemik

dansitesinin daha az olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular pik kemik kütlesi üzerine genetik faktörlerin katkısını doğrular niteliktedir (16,17).

Beslenme bir diğer önemli etkidir. Özellikle puberte-geç erişkinlik döneminde yeterli kalsiyum ve kalori alınmasının doruk kemik kütlesinin gelişimini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Puberte için önerilen miktar 1500 mg/gündür (16).

Fizik aktivite ve egzersizin de olumlu etkileri gösterilmiştir. Balerinlerde alt ekstremitelerde kemik kütlesi artmaktadır. Atlet ve uzun mesafe koşucularında kemik kütlesi fazladır (17).

Yaşlanma kemik yapıda önemli değişikliklerle birlikte. Yaklaşık 40 yaşından sonra her bir yeniden yapılanma odağında yapım, yıkılan kemiğe oranla daha azdır. Bu dengesizlik yaş arttıkça giderek artar. Ayrıca yaş arttıkça kalsiyum emilim yetersizliği sonucu sekonder hiperparatiroidi oluşur. Artan PTH doku düzeyinde yeniden yapılanma ünite sayısını artırarak kemik döngüsünü artırır. Yapım deprese olduğu için (osteoblast fonksiyon azalması) artan kemik döngüsü kemik kaybına yol açar (16).

Erişkinlerde kemik kaybına yol açan en önemli faktör gonadların fonksiyon kaybıdır. Seks steroidleri özellikle östrojen; kemikteki yeniden yapılanma sırasında, yeniden yapılanma siklus “sıklığını “ (frekans) ve her sikluskdaki “yıkım ve yapım arasındaki dengeyi” kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Premenapozal overden salgılanan temel östrojen olan estradiol menapoz döneminde 100-1000 pmol/L’den 20-50 pmol/L’e iner. Estrone’daki azalma estradiole göre daha azdır. Progesteron da menapozla birlikte çok düşük değerlere iner. Steroidlerdeki bu azalış menstruasyon kanamalarının durmasından çok önce yavaş yavaş başlar. Dolayısıyla bazı olgularda menapozdan önce dahi önemli ölçüde kemik kaybının gelişmesi olasıdır (16).

Çoğunlukla menapozda testesteron salgısı % 25-50 azalır. Primer kaynak Dihidroepiandrostenedion (DHEA)’dan dönüşümdür. DHEA ayrıca androstenediona dönerek estrone’a aromatize olur. Bu şekilde yağ dokusunda oluşan estrone, postmenapozal olgudaki temel östrojendir. Menapozda over salgı yetersizliğinin kemikte oluşturduğu değişikliklerin mekanizması çok açık olmamakla birlikte hiperandrojenik kadınların trabeküler kemik dansitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (16).

Östrojenlerin kemik mineralizasyonu üzerine etkisi indirekt olarak düşünölmektedir. Östrojen yetersizliğinde yıkımın arttığı bilinmektedir. Östrojen eksikliğinin üç olası sonucu şöyle sıralanabilir:

1- Osteoklastlar daha aktif özellik alır ve daha derin yıkım kavimleri oluşturur.

2- Yıkım-yapım örtüşmesi bozulur.

3- Osteoblastların yeni kemik yapımı azalır.

Östrojenler hem osteoblast hem de osteoklasttaki östrojen reseptörleri aracılığı ile “kemik döngüsünü” ve sonuçta kemik yıkımını azaltır. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlayan IL-1, IL-6, TNF-alfa ve GM-CSF gibi uyarıcı parakrin mediatörlerin osteoblasttaki sentezini azaltır. Ayrıca osteoklasta doğrudan etki ederek osteoklastın proteolitik enzim salgısını azaltır. Osteoklast apoptozisini artırır (olasılıkla TGF-beta salgısını artırarak). Östrojen yetersizliğinde ise tam tersi etkilerin gelişimi söz konusudur. Menapozda ayrıca kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olur. Bunlar;

1- İdrarla kalsiyum atılımının artışı

2- Barsaktan kalsiyum emiliminin azalması

3- PTH ve  $1,25(OH)_2D_3$  azalması

4- Kemikte PTH’a duyarlılığın artışı

5- Böbrekte PTH’a duyarlılığın azalması

6- Barsağın  $1,25(OH)_2D_3$ ’e duyarlılığının azalmasıdır.

Postmenapozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde oldukça az bir kısmında (yaklaşık % 20) osteoporoz gelişir. Bu nedenle bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran ve östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka faktörlerin varlığı düşünülmelidir (16).

### **2.2.10. Osteoporozda Klinik Bulgular**

Osteoporozda klinik semptomların ve komplikasyonların gelişmesinden önce uzun süren sessiz bir dönem vardır ve bu durum gizli epidemik şeklinde ifade edilmektedir. Eğer osteoporozlu bir kişide kırık gelişmemişse hiçbir semptom yoktur. Ancak radyometrik yöntemlerle yapılan çalışmalarda osteoporoz bulgularını tesbit etmek ve ona göre teşhis ve tedaviye yönelmek mümkündür. Osteoporozun tüm klinik bulguları kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporotik hastalarda en sık semptomun kemik ağrısı olduğu belirgindir. Osteoporozda çoğu olguda ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeniyle ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak trabeküler kemik kaybı % 30-40’a erişinceye kadar sessiz seyreder. Daha sonra çoğunlukla sırt ağrısı görülür. Ağrı çoğu kez hareketle, yük kaldırma ile hatta eğrilip doğrulma gibi bir aktivite ile başlayıp istirahat ile

geçebilir. Kemiklerin yüzeyleştiği yerlere basmakla hassasiyet vardır. Osteoporozda en sık görülen fiziksel yakınmalar; kırıktan dolayı ağrı, mobilitede azalma, spinal deformite ve boyda kısalmadır (18).

Akut sırt ağrıları daha çok vertebraların kompresyon kırıklarında aniden, çok şiddetli ve saplanıcı karakterde ortaya çıkar. Kompresyon kırıklarında hastaların yürüyüşü normal, ancak yavaştır. Omurga hareketleri ileri derecede sınırlıdır (18).

Kadın erkek oranı distal ön kol kırığında yaklaşık 1.5/1, vertebra kırıklarında 7/1, femur üst uç kırıklarında 2/1 kadardır. Distal radius ile femur üst uç kırıkları çoğunlukla düşme sonucu oluşurlar. Tablo 14'de osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklarda düşmenin ve kemik yapısının etkisi gösterilmiştir (18).

**Tablo 14: Osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklarda düşmenin ve kemik yapısındaki değişikliklerin rolü**

Kırık Bölgesi	Düşmenin Rolü	Kemiğin Rolü
Distal Radius	+++	+
Femur Üst Uç	++	++
Vertebra	+	+++

Distal ön kol kırıklarının % 80'den fazlası distal radiusta ve çoğunlukla Colles kırığı şeklinde oluşmaktadır. Genellikle açık gergin el üzerine düşme sonucu oluşurlar. Menapozdan sonraki ilk 5 yıldan sonra insidansı artar (18).

Femur üst uç kırıkları en ciddi osteoporotik kırıklardır. Femur üst uç kırıkları genellikle ağrılıdır. Bu bölgenin kabaca iki tip kırığından bahsedilmektedir. Bunlar, transservikal kırıklar ve intertrokanterik kırıklardır. Trokanterik kırıklar osteoporotik kişilerde daha sık oluşur. Trokanterik kırıklar senil kortikal kemik kaybının postmenapozal trabeküler kemik kaybına eklendiği, sıklıkla 70-85 yaşlar arasındaki kadınlarda görülür. Femur üst uç kırıkları tipik olarak ayaktaki pozisyondan düşme sonucu oluşur. Ancak spontan olarak da oluşabilir (18).

Osteoporozla bağlı vertebra deformiteleri ise üç şekilde sınıflandırılabilir:

**1. Bikonkav (santral) Vertebra:** Üst ve alt yüzlerde santral kollaps ile orta yükseklik azalır, genellikle lomber omurgada görülür.

**2. Kama Vertebra:** Anteriorda kollaps ile ön yükseklik azalır, genellikle torakal omurgada görülür.

**3. Kompresyona Uğramış (çökme) Vertebra:** Total kollaps ile ön, orta ve arka yükseklik azalır (18).

Vertebra korpuslarının kompresyon kırıkları ağrı ve şiddet açısından değişiklik gösterir. Sürekli vertebral deformiteye neden olan olaylar vertebra korpuslarının artmış bikonkavitesi ile başlayıp, sıklıkla yükseklik kaybına kadar devam eder (Devre 1). Devre 2’de vertebra korpusu kamalaşmıştır. Devre 3’de ise vertebra korpusunda tam çökme oluşmuştur. Devre 1’de ağrı yoktur veya hafif olup trabeküler mikrofraktürler veya spinal postürdeki değişikliklerden kaynaklanan ligament ve kas zorlanmaları ile ilişkilidir. Devre 2 ve 3’de kemikte kollaps olduğundan ağrılıdır. Çoğu vertebral kırıklar orta ve alt torakal ile üst lomber vertebralarda (T<sub>8</sub>-L<sub>3</sub>), en sık T<sub>12</sub> ve L<sub>1</sub> vertebrada oluşur. Multipl kırık sıklığı, tek kırık sıklığının yaklaşık yarısı kadardır. Vertebra kırıkları genellikle akut sırt ağrısına neden olurlar. Paravertebral kas spazmı gelişerek palpasyon ile hassasiyete neden olabilir. Lomber lordoz giderek azalır. Ağrı sıklıkla 2-3 hafta şiddetlidir. Yatak istirahati ile azalır (18).

Her kompresyon fraktürü boyda yaklaşık 1 cm kısaltmaya neden olur. Multipl kırıkları olan olgularda boyda 10-20 cm’lik kısaltmalar oluşabilir ve tipik “Dowager’s (yaşlı kadın) kamburu” gelişir (18).

### **2.2.11. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri**

Osteoporoz sıklıkla “sessiz epidemi” olarak adlandırıldığı için, yani erken dönemde bulgu vermediği için erken tanının ve görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür (19).

#### **2.2.11.1. Radyolojik Tanı**

Röntgenlerde aksiyel iskelette osteopeni-osteoporoz belirtileri; genellikle dansitede azalma, radyolüsen vertebra, vertikal çizgilenme, vertebrada çerçevelenmiş görünüm ve vertebral son plaklarda belirgin bikonkavitedir. Çoğu olguda erken vertebral osteoporoz (osteopeni) iskelet kalsiyumunun en az % 20-40 kadarı kaybedildikten sonra konvansiyonel radyografilerde tanınır hale gelmektedir. Radyografiler sadece osteopeni tanısında yetersiz olarak kalmayıp, horizontal trabekülasyon kaybı, son plak kalınlığındaki azalma ve opasitedeki görece artmanın

değerlendirilmesinde de etkin değildir. Buna karşın osteoporozun klinik göstergesi olan kırıklarda tanımlama radyografiler ile yapılır (19).

**1. Radyogrammetri:** Tübüler kemiklerde, kortikal kalınlığın total kalınlığa oranını hesaplamaya dayalı bir değerlendirme yöntemidir. Kortikal kalınlık indeksi genellikle metakarpal kemiklerde ölçülmektedir. Endosteal ve subperiostal rezorbsiyonu belirlese de intrakortikal osteoporozu değerlendirmez. Bu yöntem osteoporoz tanısı ve seyrinden ziyade, daha çok epidemiyolojik çalışmalarda faydalı ve yeterli bulunmaktadır (19).

**2. Radyografik absorbsiyometri:** İlk kemik mineral yoğunluk ölçüm yöntemi olarak da kabul edilmektedir. Yumuşak doku kalınlığının etkileri nedeniyle iskeletteki uç kemiklerde değerlendirme tercih edilir. Simultane olarak elde edilen kemik ve alüminyum fantom yoğunlukları, optik dansitometre ile karşılaştırılarak kıyaslanır (19).

**3. Temel radyolojik bulgular:** Bir kemiğin x ışını emilimini etkileyen esas parametre içerdiği kalsiyum miktarıdır. Kortikal kemikte endosteal, intrakortikal ve periosteal olmak üzere üç rezorbsiyon alanı vardır. Kortikal kemik yeniden şekillenmesi özellikle endosteal alanda gerçekleşir. İntrakortikal kemik rezorbsiyonuna ait uzunlamasına çizgilenme veya tünelleşme subendosteal zonda gelişir ve yüksek kemik dönüşümü durumlarında gözlenir. Subperiosteal kemik rezorbsiyonu ise dış kemik yüzeyinin düzensizliği ile tanınır. Trabeküler kemikte ise daha geniş bir yüzey alanı vardır ve metabolik değişikliklere kortikal kemiğe oranla daha çabuk cevap verir. Trabeküler kemik değişiklikleri özellikle aksiyal iskelette ve apendiküler iskelete ait uzun ve tübüler kemiklerin uçlarında belirgindir. Azalan trabeküler kemik dokusu yoğunluğu vertebralarda kortikal çerçeveyi belirginleştirerek ‘resim çerçevesi’ görünümüne yol açabilir (19).

#### **2.2.11.2. KMD Ölçüm Yöntemleri**

Gerek osteoporoz tanısında gerekse kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan kemik mineral yoğunluk ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de en etkin ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemlerin erken tanıda da yararlı olduğu öne sürülmekte ve tanı amacıyla herhangi bir anatomik bölgede; genç, sağlıklı kadınlarda belirlenen ortalama değer (T-skoru) 2.5 SD altındaki ölçüm değerleri oldukça güvenilir bulunmaktadır. Bununla birlikte; ölçüm ile saptanan hasta değerinin kendi yaş gruplarındaki sağlıklı kişilerle kıyaslanması ve

hastanın kemik yoğunluk değerinin aynı cins ve ırktan 20-40 yaş arasındaki sağlıklı kişilerde bulunan ortalama kemik kütleğine göre kıyaslanması da önemlidir. Ayrıca kırık riskinin kolay ve güvenilir olarak belirlenmesi için Z-skor ve T-skor gibi istatistiksel kavramlar göz önüne alınmalıdır.

**T-skor:** Hastanın kemik kütleğinin, genç erişkin referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütleği ile kıyaslanmasının SD olarak tanımlanmasıdır.

**Z-skor:** Hastanın kemik kütleğinin, yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanarak SD olarak tanımlanmasıdır (19).

**1. Single Foton Absorbsiyometre (SPA):** Bir  $I^{125}$  kaynağından yayılan düzenli monoenerjetik foton huzmesinin bir ekstremiteden radyasyon ile geçişinin Na lodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülmesidir. Tek bir enerji kaynağı kullanıldığı için sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu bölgelerde kullanılır (distal radius, kalkaneus). SPA, kortikal ve trabeküler kemiği ayırt etmez. Sonuçlar total vücut kemik yoğunluğu ile uyumlu olmasına rağmen, vertebra ve kalça yoğunluğu ile uyumlu bulunmamıştır (19).

**2. DPA:** İki foton huzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesi esasına dayanır. Radyasyon kaynağı Gadalinium'dur. Lumbal omurga (sıklıkla  $L_{2-4}$  arası) femur boynu veya tüm vücut ölçülebilir. Sonuç  $g/cm^2$  şeklinde ifade edilir. Araştırmalar spinal osteoporozun saptanmasında SPA'dan daha etkin olduğunu göstermiştir. Ancak kortikal ve trabeküler kemik ayırt edilemez ve yalancı negatiflik oranının yüksek olması en büyük dezavantajdır (19).

**3. Single Energy X-ray Absorbsiyometre:** SPA'dan farklı olarak x-ışını kullanılmıştır fakat fiziksel prensipleri aynıdır. SPA'ye üstün olduğu nokta kaynağın uzun ömürlü olmasıdır (19).

**4. DEXA:** DPA'dan farklı olarak, Gadalinium yerine x-ışını kullanılmıştır. Daha kısa sürede (2-6 dk) uygulanır ve daha kesin sonuç verir. Işın önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra da hastadan geçer ve hastadan elde edilen değeri, absorpsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Sonuç  $g/cm^2$  şeklinde ifade edilir. Duyarlılık oranı yüksektir. Yayılan huzmenin yoğunluğu DPA'dan daha fazladır, böylece daha hızlı görüntü elde edilir. Bu teknikte de yalancı negatiflik riski vardır (19).

DEXA yönteminde vertebral  $L_2-L_4$  ve proksimal femurun boyun, trokanter ve Ward üçgeni lokalizasyonlarından yapılan ölçümler standart çekim olarak değerlendirilir. Ancak klinik

taniya giderken elde edilen bu değerlerin, tamamen sağlıklı genç erişkin yaş grubuna (T-skor) ve hastanın kendi yaş grubuna (Z-skor) göre standart sapmaları hesaplanır. Burada önemli olan ve tanı koyduran T-skoru'dur. Z-skor ise daha çok kütle kaybına neden olan sekonder bir patolojinin varlığına işaret eder. Yani sekonder osteoporoz için anlam taşıyan bir bulgudur (20).

Ölüm esnasında hasta supin pozisyonda yatar, lomber lordozu azaltmak için kalça ve diz hafif fleksiyonda desteklenir. Femur boyun ölümü ise hafif abduksiyon ve internal rotasyonda yapılır. Farklı pozisyonlamalar hata payını arttırmaktadır. Çok obez kişiler veya ön-arka çapı 10 cm'den az olan küçük çocuklar dışında DEXA n-arka çap değişikliklerinden fazla etkilenmez. Aort duvarında kalsifikasyon, dejenere diskler, hiperostozis veya diğer ekstra kalsifikasyonlar ölüm sonucunu etkiler ki; bu da özellikle yaşlı hastaların tanı ve izlenimi açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. Son yıllarda bu gerekçeler ile lateral ölümler ön plana çıkmakta ve özellikle de L<sub>3</sub> vertebranın analizi önerilmektedir. DEXA altın standart kabul edilen bir yöntemdir (19).

**5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):** QCT tam hacimsel mineral yoğunluk ölümü ( $\text{gr/cm}^3$ ) yapabildiği için eşsiz bir tekniktir. Dolayısıyla vertebral kırık, yaşa başlı kemik kaybı, osteoporoz takibi ve diğer metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılır. Spinal QCT ardı ardına gelen 2-4 vertebrada kemik mineral referans standartları ile karşılaştırılarak ölüm yapar. 8-10 mm kalınlıktaki kesitler vertebraların orta hattından geçirilir, llp değerlendirilmesi gereken ilgi alanı belirlenerek damar veya sklerotik odaklar dışlanır. llen dansiteler ortalamaları alınarak ve normal popülasyonla karşılaştırılarak değerlendirilir. QCT, single enerji (SEQCT) veya dual enerji (DEQCT) metodu ile llebilir. Bu yöntemle amaç kemik yoğunluğundan ziyade trabeküllerin durumunu anlamaktır. QCT'nin en büyük avantajı; özellikle yaşlı olgularda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi, DEXA için handicap oluşturabilecek etkilerden bağımsız olarak ölüm yapabilmesidir. Alınan radyasyon dozu fazladır ve kemik iliğindeki yağ dokusu % 10-15 ölüm hatasına neden olur (19).

**6. Kantitatif Ultrason (QUS):** QUS, iskelet sağlığının değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden birisidir ve osteoporoz tanısı ile kırık riskinin tesbitinde önerilmektedir. Kemik yoğunluğunun yanısıra kemiğin yapısı ve elastisitesi konusunda da fikir verebileceği düşünülür. Bu yöntemle primer olarak kalkaneus ve patellada trabeküler kemik, tibiada



kortikal kemik ve falankslarda integral kemik ölçümleri yapılır. Düşük maliyeti, taşınabilir olması, radyasyon maruziyetinin olmaması QUS'a olan ilgiyi arttırmaktadır (19).

**7. Nükleer Manyetik Rezonans:** Trabeküler kemik yapıyı belirlemek ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan yeni tekniklerden biridir. Kemik kırıklarını, kemik sintigrafisinden daha duyarlı olarak gösterebilir. Radyasyon riski yoktur ancak pahalı ve uzun zaman alan bir yöntemdir (19).

**8. Nötron Aktivasyon Analizi:** Bu yöntemle kalsiyum 48 radyoizotopunun kalsiyum 49'a dönüşmesi sırasında salınan yüksek enerjili nötronların oluşturduğu x-ray emisyonu ile, total vücut kalsiyumu saptanıp kemik kütlesi değerlendirilir. Ölçümler oldukça pahalı ve alınan radyasyon miktarı hayli yüksek olduğundan rutinde kullanılmamaktadır (19).

**9. Digital İmage Processing:** Son birkaç yıldır kullanılan, dijital radyogramlarda 2. metakarpal kemiğin orta kısmının yatay çizgilerle milimetrik olarak kesitlenmesi ve bu bölgede ortalama yoğunluk değerlerinin hesaplandığı bir yöntemdir (19).

**10. Scanning Slit Fluografi:** Kemik mineral yoğunluğunun, x-ışınının video-absorpsiyonu yöntemiyle saptanması esasına dayanır (19).

**11. Kemik biyopsisi:** Diğer yöntemlerin yeterli sonuç veremediği bazı özel durumlarda başvuru bu yöntemle, kemiğin ayrıntılı histolojik yapısı ortaya konur ve normal histogramlarla karşılaştırılarak yoğunluk azlığı veya fazlalığı ve bunun nedenleri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında önemli bir yeri vardır. Osteoporozda kemik kalitesini değerlendirmede en güvenilir yöntemdir (19).

**12. Kemik sintigrafisi:** Osteoporozda kemik sintigrafisi, özellikle kırıkların tanısında ve eski veya yeni oluşlarının saptanmasında kullanılır (19).

### **2.2.12. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri**

Osteoporozun tanısı, tedavisi ve izlenmesi için kemik metabolizmasının çok yönlü değerlendirilmesi gereklidir. Kemik döngüsü, osteoblast yada osteoklastların enzimatik aktivitelerinin, veya yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. Osteoporozda kemik döngüsündeki değişiklikler zor tesbit edildiği için, kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri, hastalığın tanı ve izlenmesinde yeterli değildir. Tablo 15'de kemik döngüsünün belirleyicileri gösterilmiştir (21).

**Tablo 15: Kemik döngüsünün belirleyicileri**

	<b>Yapım</b>	<b>Yıkım</b>
Kan	Kemik ALP Osteokalsin Prokollajen peptidler	Tartrat-dirençli asit fosfataz (TDAF) Piridinolinler Tip I kollajen NTx ve CTx Galaktozil hidroksilizin?
İdrar		Hidroksiprolin Galaktozil hidroksilizin Piridinolin ve deokspiridinolin Tip I kollajen NTx ve CTx Serbest gla

### **2.2.12.1 Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

Tüm belirleyiciler osteoblast ürünleridir. ALP, osteoblastların enzimatik aktivitelerinin belirleyicisidir. Osteokalsin ve Prokollajen peptidler ise osteoblastlar tarafından kemik yapımı sırasında salgılanır (21).

**1. Total ve Kemige Spesifik ALP:** Bütün dokularda, özellikle hücre membranında bulunan bir enzim olan ALP, fosfat esterlerinin alkali ortamda (pH: 8-10) hidrolizini katalizler. Enzim aktivitesi için çinko ve magnezyum gereklidir. Kalsiyum ve inorganik fosfat ise aktiviteyi inhibe eder. Kemik, karaciğer, böbrek, barsak ve plasenta gibi farklı dokularda önemli miktarlarda ALP izoenzimi bulunmaktadır. Serumda ALP'nin 11 farklı izoenzimi mevcuttur. İzoenzimleri arasındaki farkı, yapıda değişik oranda bulunan siyalik asit oluşturur. Normal pediatrik populasyonlarda total serum ALP aktivitesinin % 80-90'nı kemik orijinlidir. Sağlıklı kişilerde ALP aktivitesinin yarısı kemikten kalanı da karaciğerden köken alır. 13 ile 17 yaşları arasındaki çocuklarda total alkalin fosfataz düzeyinin % 87'sinin kemik izoenzimine, % 8.5'inin karaciğer izoenzimine, % 1.5'inin barsak fraksiyonuna ait olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla total ALP düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Plasenta ve barsak formları ise daha az konsantrasyonlardadır. Total ALP içindeki kemik izoenziminin ayrılması için en iyi yöntem İmmünoradyometrikassay'dır. Kemik ALP osteoblast membranına lokalizedir ve osteoblast

aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir ve kemik oluşumunu değerlendirmede iyi bir markıdır. Yapımdaki artış durumlarında seviyesi artar, azaldığı durumlarda ise azalır. Menapoz sonrasında yaşın artışıyla orantılı olarak aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Vertebral osteoporozlu hastalarda ise ALP normal veya çok az bir artış göstermektedir (21,22).

**2. Osteokalsin:** Osteoblastlar tarafından sentezlenen bir matriks proteindir. Kemikte en bol bulunan nonkollajenöz proteindir ve kemiğe oldukça spesifiktir. Bu protein 5900 dalton molekül ağırlıklı olup 49 aminoasitten oluşur. İçerdiği üç 'gla kalıntısı'' ile hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite gösterir. Osteokalsin, kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlayan bir proteindir. Osteokalsin gelişen kemikte mevcuttur ve kemik oluşumuna katkıda bulunur. Sentezi vitamin D ile uyarılır. Vitamin D eksikliği olan deney hayvanlarının kemiklerinde, normale göre % 50 daha az osteokalsin olduğu saptanmıştır. Osteokalsin mineral depolanmasında ve kemiğin remodellinginin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Postmenapozal dönemde serum osteokalsin düzeyleri çok büyük farklılıklar gösterir. Düşük kemik döngüsü olan hastalarda düşük veya normal olabilir. Yüksek döngülü hastalarda ise artmıştır. Östrojen replasman tedavisi ile bu artışın azaldığı görülür (21,22).

**3. Prokollajen Peptidler:** Kemikte bulunan proteinlerin % 90-95'ini kollajen (Tip I kollajen) oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler prokollajen karboksiterminal propeptid (PCIP) ve prokollajen aminoterminal propeptid (PNIP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. PCIP ölçümleri kemik ALP veya osteokalsine göre daha az sensitif ve spesifik bulunmuştur. Menapoz, serum PCIP seviyelerinde belirgin bir artış oluşturur. Floridol tedavi edilen vertebral osteoporozlu hastaların serumlarında kemik ALP ve osteokalsinde belirgin artış, PCIP'de ise düşme olmaktadır. Buna karşın östrojenle tedavi edilen osteoporotik hastalardaki serum PCIP seviyelerindeki azalma serum ALP ve osteokalsin düşüklüğü ile uyum göstermektedir. Bu iki peptid kemik yapımının güvenilir göstergeleri olmakla birlikte, bu kollajenlerin tek sentez yeri kemik olmadığından (özellikle deride bol bulunurlar) tanıda değerleri düşüktür (21,22).

### 2.2.12.2 Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri

Kemik yıkımının belirleyicileri osteoklast fonksiyonlarının göstergeleri ve kemik matriksinin yıkım ürünleri olmak üzere iki grupta incelenir (21).

**1. TDAF:** Osteoklastik aktivite esnasında salınan lizozomal bir enzimdir. Asit fosfatazın enzimatik özellikleri ALP'ye benzer, sadece pH optimum şartları asidiktir. Asit fosfataz aktivitesi; kemik, prostat, dalak, eritrosit ve trombosit gibi birçok dokuda ve hücrede bulunur. Kemik izoenzimi sadece osteoklastlar tarafından üretilir. Bu bakımdan, kemik yıkımının iyi bir göstergesi olur. Örneğin Paget hastalığı, osteomalazi, kemik metastazları, hipertiroidizm gibi durumlarda kemik TDAF düzeyi belirgin artar. Ooferektomiden sonra ve vertebral osteoporozda TDAF seviyeleri artar. TDAF matriks yıkım ürünlerine ait piridinolin, deokspiridinolin ve galaktozil hidroksilizin gibi belirleyiciler kadar spesifik değildir. Dolayısıyla rutin kullanım için önerilmez (21,22).

**2. Üriner Hidroksiprolin:** Hidroksiprolin başlıca kollajende bulunur ve kollajen aminoasit içeriğinin % 13'ünü oluşturur. Hidroksiprolin, posttranslasyonel hidroksilasyonla prolinden meydana gelir. Kollajen parçalanması sırasında açığa çıkan serbest hidroksiprolin tekrar kullanılmaz. Dolaşıma geçen hidroksiprolinin yaklaşık % 80'i karaciğerde metabolize olur. İdrar hidroksiprolini ise ya serbest aminoasit olarak yada proteine bağlı formda bulunur. Klinik açıdan idrarda hidroksiprolin atılımı kemik yıkımı ile koreledir. İdrar hidroksiprolini total kollajen metabolizmasının sadece % 10'unu (kemik dışı kaynakları, diyetten emilimi ve yaygın metabolizması gibi nedenlerden dolayı) gösterir. Bu açıdan kemik rezorpsiyonuyla kötü korelasyon gösterir (21,22).

**3. Üriner Hidroksilizinler:** Hidroksilizin düzeylerinin idrardaki artışı, kollajen ve kemik yıkımının potansiyel bir göstergesidir. Kollajen yıkımı sonucu açığa çıkan glikozil-galaktozil hidroksilizin ve galaktozil hidroksilizin doku tiplerine göre farklılık gösterdiğinden, kollajen yıkımı açısından hidroksilizinler, hidroksiprolinden daha iyi bir belirteç olarak kabul görmektedir. Galaktozil hidroksilizin kemik rezorpsiyonu için, glikozil-galaktozil hidroksilizin ise deri kollajen rezorpsiyonu için daha özgündür (21,22).

**4. Üriner Piridinolin ve Deokspiridinolin:** Piridinolin ve deokspiridinolin, diğer isimleriyle hidroksilzilpiridinolin ve lizilpiridinolin olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kollajen fibrillerindeki çapraz bağlanma, lizil oksidaz enzimiyle ekstrasellüler olarak meydana gelir. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden

salınırlar. Piridinolin ve deoksipiridinolin % 40-50 serbest olarak % 50-60 ise peptide bağlı çapraz bağlar olarak idrarla atılır. Piridinolin kemik, kartilaj, tendon ve diğer bağ dokularında bulunmasına rağmen, deoksipiridinolin hemen hemen yalnız kemiğe özgüdür. Piridinolin deride az miktarda bulunurken, deoksipiridinolin deride bulunmaz. Kollajen yıkımının en spesifik ve en duyarlı göstergesi olan piridinolin ve deoksipiridinolin matür kollajen yıkımı ile açığa çıkmakta, yeni sentezlenen kollajenden kaynaklanmamakta ve başka ürünlere metabolize olmamaktadır. Ayrıca atılımlarının renal fonksiyonlar ile belirgin olarak etkilenmediği düşünülmektedir. Diyetin de bu bileşikler üzerine etkisi yoktur. Menapozda % 50'den % 100'e varan oranlarda üriner atılımları artmaktadır ve östrojen tedavisiyle premenapozal düzeylere inmektedir. Ölçümler için yüksek frekanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve immün yöntemler kullanılmaktadır (21,22).

**5. Tip I Kollajenin Telopeptidleri:** Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca % 40'ı serbest piridinyum olarak salınır. Geriye kalan % 60'ı peptide bağlı çapraz bağlar halindedir. Tip I kollajen molekülünün aminoterminal peptid (INTP) ve karboksiterminal peptid (ICTP) bölgelerinde birer tane olmak üzere iki tane çapraz bağ oluşum bölgesi bulunduğu tesbit edilmiştir. INTP idrarda en fazla bulunan çapraz bağlı telopeptiddir. ICTP ölçümü ise serumdaki peptid düzeylerini saptamak için kullanılır. Kemiğin osteoklastik bozulması sürecinde, Tip I kollajenin bu karboksi ve amino telopeptidlerinden dağılan bazı ürünler dolaşıma salınır ve idrarla atılır (CTx ve NTx). Bunların ölçümleri kemik rezorpsiyonunu göstermeleri açısından önemlidir. Üriner salınımları menopozdan sonra belirgin şekilde artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda, telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür (21,22).

**6. Serbest Gla:** Gla, glutamik asidin K vitaminine bağımlı olarak karboksilasyonu ile oluşur. Gla'nın çoğunluğu kemikte osteokalsinde, matriks gla-proteininde, birçok plazma proteininde ve pıhtılaşma faktörlerinde mevcuttur. Serum ve idrardaki serbest gla'nın, kemik yıkımının göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (21,22).

**7. Kalsiyum ve Fosfor:** Kalsiyum kemikte hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Tüm vücut kalsiyumunun yaklaşık % 99.9'u kemikte depolanır. Dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi PTH ve vitamin D'dir. Gıdalarla alınan kalsiyumun önemli bir kısmı barsaklardan vitamin D etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1 gr kalsiyum feçesle, 150-300 mg kalsiyum idrarla atılır. 24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımı

ve ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik rezorpsiyonunun en önemli biyokimyasal belirleyicilerindendir. Sabah aç karnına atılan ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik resorpsiyon ve formasyonu arasındaki farkı yansıtır, çünkü intestinal kalsiyum absorpsiyonunun etkisi minimaldir. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı normalde 0.1 olup 0.2 olduğunda hiperkalsiüriden söz edilir. Fosfor kemiğin en sık bulunan bir diğer elemanıdır. Her zaman organizmadaki fosfat ile bir denge içindedir. Besinlerde bol bulunan fosfat PTH'nın kontrolü altındadır ve PTH aktivitesi arttığı zaman rezorpsiyonun hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar, idrarla fosfat atılımı artar. Feçeste fosfat ve kalsiyum yakın miktarlarda atılırken fosfatın idrar atılımı kalsiyumun 4-5 katıdır (21,22).

### **2.2.13. Osteoporozdan Korunma ve Tedavi**

Osteoporozda korunma ve tedavi genellikle farklı amaçlara yöneliktir;

1. Öncelikle maksimal kemik kütlesi sağlanmalıdır. Bunun için diyetle yeterli kalsiyum alınması ve egzersizin önemi vurgulanmalıdır.
2. Elde edilen maksimum kemik kitlesi korunmalıdır.
3. Kırıklar oluşmadan, tanısı konulmuş osteoporoz tedavi edilmelidir. Kemik dansitometresiyle tesbit edilen risk grubundaki hastalar bu tedavi kapsamına girmektedir.
4. Son aşama ve çok yararlı olmayan dönem ise fraktürlerin gelişmiş olduğu semptomatik osteoporozun tedavisidir. Son üç aşama genellikle osteoporoz tedavisi olarak kabul edilmektedir (23).

#### **2.2.13.1. Önlenmesindeki Yaklaşımlar**

- Risk gruplarının belirlenmesi (beyaz ırk, bayan, pozitif aile öyküsü, yetersiz kalsiyum alınması gibi)
- Düzenli bir program ile fiziksel aktivite (haftada 3 gün yercekimine karşı egzersiz, 1-1.5 km'lik günlük yürüyüşler).
- Yeterli kalsiyum ve vitamin D alınımının sağlanması
- Hormon replasman tedavisi

Tablo 16'da kalsiyum ve vitamin D ihtiyacı gösterilmiştir (23).

**Tablo 16: Çeşitli dönemlerde kalsiyum ve vitamin D'ye gereksinim duyulan miktarlar**

	<b>Kalsiyum ( mg/gün )</b>	<b>Vitamin D ( IÜ/gün )</b>
Postmenapoz (65 yaş altı)	1500	400
Postmenapoz (65 yaş üstü)	1500	800
İyileşmiş fraktürü olan hastalar	1000-1500	400

### **2.2.13.2. Tedavideki Yaklaşımlar**

Teorik olarak osteoporoz tedavisinde iki ana yol vardır;

1. Kemik kaybının önlenmesi-antirezorptif tedavi
2. Kemik formasyonunun yükseltilmesi-formasyonu stimüle edici tedavi (23)

Antirezorptif ilaçlar, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek kemik kaybını azaltırlar. Osteoblast fonksiyonu üzerine ise etkileri yoktur ve yeni kemik formasyonunu uyarmazlar. Alendronat ve risedronat KMD üzerine yıkımı en çok durdurucu etki yapan ve bu etkisiyle koruyucu olarak kullanıldığında vertebral kırık riskini azaltan ve kalça üzerine kırık önleyici etkilerinin kanıtlandığı yegane ilaçlardır. Raloksifen osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kabul edilen tek Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (SERM)'dür. Belirgin olarak KMD'ni artırır ve yeni vertebra kırığı riskini azaltırlar. Raloksifenin kalça kırığı riskini azalttığı gösterilememiştir (24).

Östrojen, kalsitonin gibi tedavi metodları genel olarak kemik kaybını önleyici tedavilerdir. Florid gibi bir takım ilaçlarla yapılan tedaviler ise kemik kitlesini artırıcı etkiye sahiptirler. Bu ilaçlar hem yeni kemik remodelling ünitelerinin aktivasyon hızını, hem de tek tek osteoblastların aktivitesini artırırlar. Bu ajanlar kemik kitlesini, fraktür eşiği üzerine çıkarma potansiyeline sahiptirler (23).

Activate, Depress, Free, Repeat periyotları olarak yapılan tedavide (Koherans tedavisinde) osteoklastlar aktive edilerek remodelling siklusu stimüle edilir, daha sonra belirgin kemik kaybını önlemek için osteoklastlar deprese edilir. Serbest (free) periyot esnasında yeni kemik yapımı için, osteoblastlar stimüle edilir. Bu arada osteoklastların kemik üniti rezorbe etmelerine izin verilmez. Böylece kemik formasyonunda kesin kazanç sağlanır. Siklus daha sonra tekrarlanır (Repeat). Bu metod çok ümit verici olmasına rağmen, devamlı

monoterapiden daha etkili olduğu gösterilememiştir. 3-5 gün yüksek doz fosfat veya PTH aktivasyona neden olur. İki hafta antirezorptif tedavi, üç ay ilaçsız dönem uygulanır (23).

Özetle korunma ve tedavide uygulanabilecek metodlar şunlardır:

**1. Antirezorptif tedavi:** (Östrojenler, kalsiyum, kalsitonin, bifosfonatlar, raloksifen, vitamin D, anabolizan steroidler)

**2. Formasyonu stimüle edici tedavi:** (Florid, PTH, gelişme faktörleri)

**3. Activate, Depress, Free, Repeat (Koherans) Tedavisi**

**4. Egzersiz**

**1. Östrojen tedavisi:** Postmenapozal kadınlarda osteoporozun major sebebi östrojen eksikliğidir. Östrojen tedavisi kemik kitlesindeki azalmayı önler. Östrojen kullanımının kalça ve vertebralardaki kırık sıklığını % 50 oranında azalttığı görülmüştür. Erken hızlı kemik kaybı engellenmesi için hormon tedavisine menapoz başında başlanması gerekir. İlk birkaç yılda korunma tedavisiyle kemik kitlesinin % 1-3 arttığı belirlenmiştir. Östrojenler yüksek affiniteli reseptörleriyle direkt olarak kemik hücrelerine etkili olurlar. Oral tedavi için en çok kullanılan östrojen konjuge östrojen bileşimidir. Genellikle 0.625 mg veya 1.25 mg östrojenin kemik kaybının engellenmesinde eşit etkili olduğu, daha düşük dozların etkisiz olduğu gösterilmiştir (23).

**2. Kalsitonin tedavisi:** 32 aminoasitli bir polipeptiddir. Östrojen kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tercih edilmelidir. Subkutan enjeksiyondan sonra kalsitoninin kemik kaybını engellediği ve kemik kütlesinde artış yaptığı gösterilmiştir. Akut renal etkiler sodyum, kalsiyum ve diğer iyonların tubuler reabsorbsiyonunda azalma ve geçici olarak idrarla sodyum ve kalsiyum atılımında artma şeklindedir. Bu direkt olarak renal 1alfa-hidroksilazın stimülasyonu ile 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> salgısının artması, dolayısıyla intestinal kalsiyum absorbsiyonundaki artışa bağlanabilir. Kalsitonin farmakolojik dozlarda osteoklastlarda belirgin morfolojik değişiklikler ve absorbtif aktivitelerinde azalma göstermektedir. Amerika gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından önerilen doz 100 İÜ/gündür (23).

**3. Florid tedavisi:** Florid kemik kaybını durdurma yerine, kemik kütlesinde artış oluşturmaktadır. Hızla kandan kalsifiye dokulara geçer ve buradaki hidroksil gruplarıyla birleşerek, daha büyük ve stabil kristal olan florohidroksiapatite dönüşür. Osteoblast proliferasyonunu ve enzim aktivitelerini arttırarak etkili olur. Özellikle trabeküler kemik üzerine daha etkilidir (23).



**4. Bifosfonat (Difosfonat) tedavisi:** Bu grup ilaçlar fosfor-karbon-fosfor strüktürü ile karakterize bileşiklerdir. Bunlar kemik mineralizasyonu fizyolojik inhibitörü olan pirofosfatın karbon analoglarıdır. Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu güçlü şekilde inhibe ederler. Hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar ve uzun yıllar kemikte kalırlar. Kemik rezorpsiyonu sırasında asidifikasyon ile lokal olarak serbestleşirler ve osteoklastlar tarafından tutulurlar. Osteoklastların aktivitelerini zayıflatırlar. Etidronat en sık kullanılanıdır. Tercih edilen tedavi şekli siklik tedavilerdir (Etidronat 400 mg 14 gün kalsiyum 500 mg 76 gün ) (23).

Osteoporoz tedavisinin sonucunu gösteren en önemli bulgu, fraktürlerin önlenmesidir. Bunu tesbit etmek için her yıl ortaya çıkan yeni vertebra kırıklarının takibi, hastanın boyunu ölçerek ve tek bir lateral torakolomber vertebra grafisi çekilerek yapılmalıdır (T<sub>6</sub> dan L<sub>3</sub>'e kadar olan kısmı grafiğe dahil edilerek) (25).

## 2.3 OBEZİTE VE POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ

Doruk kemik kütlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak belirlenmiştir. Daha sonra 40 yaşına kadar aynı seviyede korunur. Bundan sonra kadınlarda menapozla birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler;

- Büyüme sırasında rol oynayan genetik program
- Mekanik yüklenme
- Beslenme ve hormonal faktörlerdir

Büyüme esnasında optimal kemik birikimi için; yeterli kalsiyum alınması, normal östrojen salgılanması ve yeterli vücut ağırlığı olmalıdır. Sekonder nedenler olmaksızın premenapozal kadınlarda yaklaşık olarak yılda % 0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Postmenapozal dönemde ise kadınlarda bu kayıp % 2-5 kadar hızlanmaktadır (15).

Menapoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Östrojen düzeylerindeki azalmayla kemik yıkımı hızlanır (16).

Adipoz doku lipid depolayan adipoz hücre ve preadipositlerin bulunduğu stromal/vasküler kompartmandan oluşur. Adiposit her ne kadar bir yağ deposu olsa da aynı zamanda kontrollü bir şekilde çok sayıda molekül salan bir endokrin hücredir. Bunlar enerji dengesini düzenleyici hormonlardan leptin, adiponektin, rezistin; TNF-alfa, IL-6 gibi sitokinler; aromataz, 11beta-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz (HSD)-1 gibi enzimler; faktör D gibi kompleman faktörleri (adipsin olarak da bilinir), Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI)-1 gibi protrombotik ajanlar ve kan basıncı regüle edici sistemin bir komponenti olan anjiotensinogenidir. Bu faktörler ve henüz belirlenemeyen diğerleri, lipid homeostazı, insülin duyarlılığı, kan basıncı kontrolü ve koagülasyon fizyolojisinde rol oynar ve obezite ile ilgili patolojilerde etkili görünmektedirler (26).

Vücut ağırlığı, kemik kütlesi üzerinde önemli bir belirteçtir. Kadınlarda ağırlık, iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir ve yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır (15). Yapılan çalışmalarda obezitenin postmenapozal osteoporozdan koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve bu koruyucu etkinin mekanizmasında, hormonal (androjenlerin yağ dokusunda östrojenlere

periferel aromatzasyonu, leptinin osteoblastik aktivitesi gibi) ve mekanik faktörlerin (yük binen bölgeler) kombinasyonu olduğu bildirilmiştir (27).

Ek olarak yağsız vücut kütesinin de; KMD ve kemik kütesiyile ilişkili olduğu, buradan hareketle düşük VKİ durumunda ve yağsız vücut kütesinin kaybında, kemik kütesinin ve KMD'nin azaldığı ve bu durumun postmenapozal osteoporotik fraktürler için risk taşıdığı belirtilmiştir (28).

Ayrıca fazla kilolu kadınlarda kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve PTH için daha az duyarlılık söz konusudur. Böylece kemik kütesi korunmaktadır. Zayıf kadınlarda ise kırığa yatkınlık daha fazladır. Bu gerek daha düşük kemik küteleleri olduğu için gerekse düşmelerde koruyucu yağ dokusunun ince olmasından kaynaklanmaktadır. Anoreksik kadınlarda da kemik kütesi çok düşüktür. Bu kısmen östrojen eksikliğinden, kısmen de düşük vücut ağırlığı, düşük kalsiyum alınması ve kötü beslenmeden kaynaklanmaktadır. Anoreksiler tedavi edildiğinde kilo artışı sağlanırsa, over fonksiyonları normale dönmeden kemik kütesi artmaktadır. Bu durum bize mekanik yükün önemini göstermektedir (15).

Ancak postmenapozal dönemden bağımsız olarak; obezitenin osteoporoz üzerindeki bu koruyucu etkisi her zaman gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda artmış yağ kütesinin kemik kütesi üzerinde yararlı etkilere sahip olmadığı görülmüştür (29).

Ayrıca hayvanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyet sonrası oluşturulan obez fare modelinde; obezitenin kemik üzerinde yararlı etkiler oluşturmadığı belirlenmiştir (30).

## 2.4. OPG

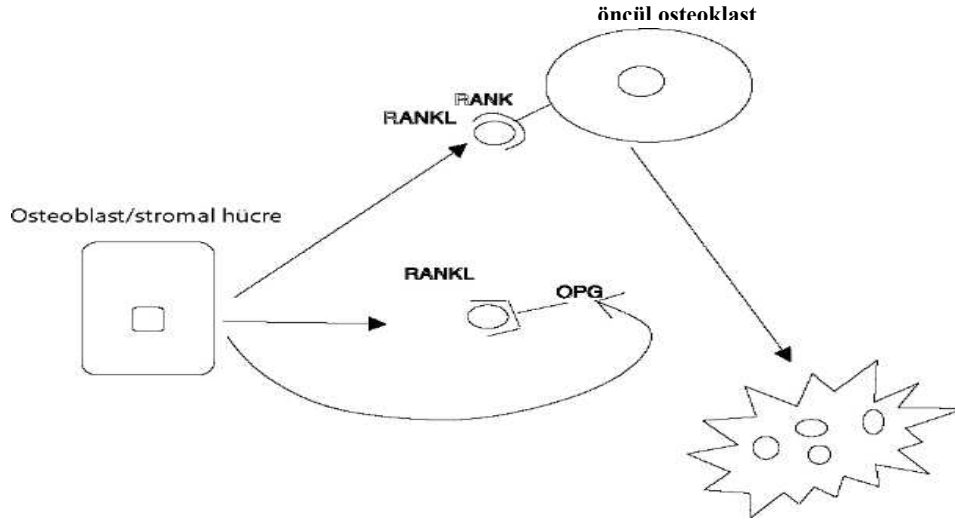
İki farklı bilim adamı grubu tarafından keşfedilen OPG, başlangıçta 401 aminoasit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 aminoasitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 aminoasitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup, TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. N-terminalinde TNFR-2 ve hücre yüzey antijeni (CD)-40 ile yakından ilişkili olan dört adet sisteinden zengin bölge vardır. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. Proteinin 5. ve 6. bölgelerinin bulunduğu C-

terminalinde ölüm bölgeleri bulunmaktadır. Bu tip ölüm bölgeleri TNFR-1, CD95/Fas ve TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) gibi apoptozis mediyatörleri ile ilişkilidir. OPG'nin 4. 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TRAIL'e bağlanarak, TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği belirtilmiştir. Proteinin 7. bölgesinde heparin bağlayan bir kısım bulunur. OPG bir transmembran proteoglikanı olan sindekan-1'e, heparin bağlayan bölgesi aracılığıyla (heparin sülfat yan zincirleri ile) bağlanarak hücre içine alınır ve bir kısmı lizozomlar ile yıkılır. RANKL/OPG kompleksinin yıkımının da sindekan-1'e bağlanması aracılığıyla olabileceği belirtilmiştir (31).

#### **2.4.1 Sentezi ve Etki Mekanizması**

OPG, osteoblastlar başta olmak üzere; kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ile hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir. Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. TGF-alfa, TGF-beta, IL-1alfa, IL-18, BMP ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17-beta-estradiol bunlardan birkaçıdır. Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, PTH, PGE<sub>2</sub> ve FGF-2 ise OPG sentezini inhibe ederler. OPG'nin sentezi aynı zamanda osteoblastlarda, osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wingless-İnt hybrid (Wnt)/β-katenin sinyali ile de düzenlenmektedir.

OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antirezorptif etkilidir. Kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'm etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz. Şekil 3'de bu mekanizma görülmektedir (31).



**Şekil 3: Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'ın rolü**

Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür. Kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvveti ise OPG mRNA sentezini artırır. Bunlar senil osteoporoz ve immobilizasyona bağlı kemik kaybı durumunda OPG'nin önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir (31).

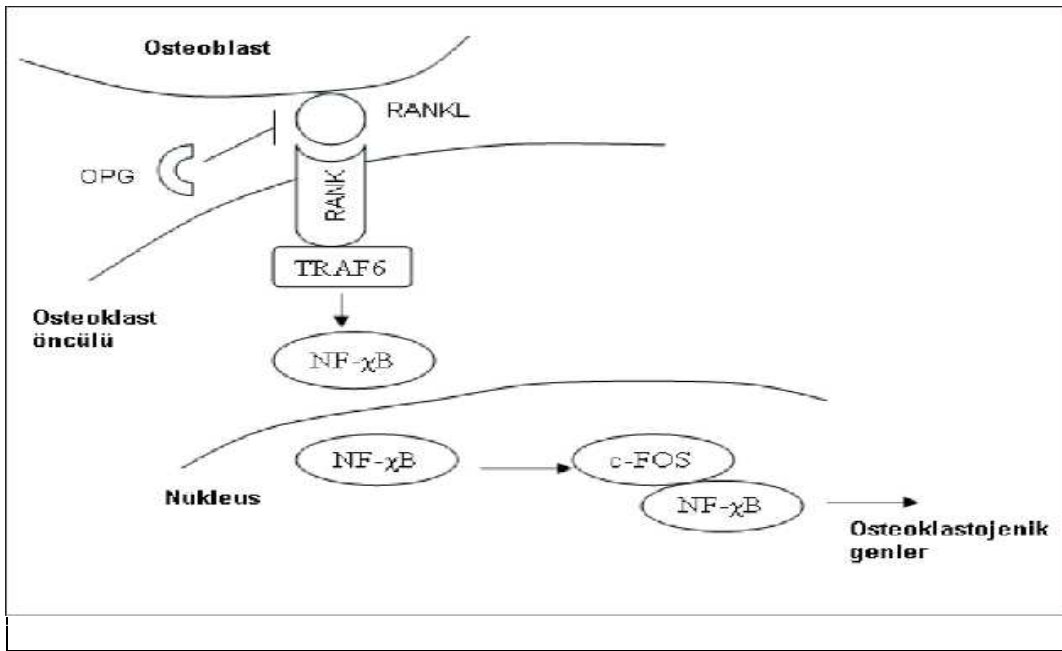
## 2.5. RANKL

Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir. Osteoblastlarda bunu belirleyen temel iki yolak ise RANKL/RANK ve Wnt/ $\beta$ -katenin sistemidir. Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözümlenir iki formdan oluşmuş 317 aminoasitlik bir peptiddir (31).

### 2.5.1 Sentezi ve Etki Mekanizması

Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve posttranslasyonel seviyelerde; hormonlar ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  gibi), büyüme faktörleri ve peptidler

(TGF-beta, FGF-2 ve PTHrP gibi), sitokinler (IL-1beta, IL-6, IL-11 ve TNF-alfa gibi) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. RANKL; öncül ve olgun osteoklastların, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. RANK'ın RANKL tarafından uyarılması c-jun, Nükleer faktör kabba B (NF-κB) ve serin/treonin kinaz Akt/protein kinaz B (PKB) yolaklarını içeren hücre içi sinyal kaskadını başlatır. Şekil 4'de OPG, RANKL ve RANK'ın osteoklastogenezdeki rolleri ve hücre içi sinyal iletimi görülmektedir (31).



TRAF: TNFR ilişkili faktör

c-FOS: Hücresel proto-onkojen transkripsiyon faktörü

**Şekil 4: OPG, RANKL ve RANK'ın osteoklastojenezdeki rolleri ve hücre içi sinyal iletimi.**

Bu yolların uyarılması öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar. RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında da RANKL'ın rol

oynayabileceğini düşündürmektedir. RANKL'in osteoporotik etkisi yanında immün sistem üzerinde de önemli etkileri vardır (31).

OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir. Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. Genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte olur. OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, FGF-2, PTH (OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır), IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF-alfa gibi bazı sitokinler (RANKL sentezini artırır), PGE<sub>2</sub>, pek çok mezankimal transkripsiyon faktörü (Peroksizom proliferatör activated reseptör=PPAR-gamma) ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gibi pek çok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, OPG/RANKL oranını artıran östrojen (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF-beta (OPG sentezini artırır) antirezorptif etki gösterir (31).

## 2.6. RANK

Hücre dışı kısmı 28 aminoasitlik sinyal peptid olan RANK, 21 aminoasitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 aminoasitlik bir transmembran proteinidir. Preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastogenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir. RANK protein sentezi meme bezi ve kemik metastazı potansiyeli yüksek iki kanser türü olan meme ve prostat kanserini de kapsayan bazı kanser hücrelerinde de gösterilmiştir. RANK ve RANKL eksikliği olan farede osteoklastların olmamasına bağlı olarak ağır osteopetrozis geliştiği belirtilmiştir. RANK'ın aktivasyonu veya OPG'nin inhibisyonu yolu ile RANK sinyalinin artması ile sonuçlanan RANK ve OPG genindeki mutasyonlar, sırası ile ailesel ekspansil osteoliz ve ailesel Paget hastalığında saptanmıştır (31).

### 2.6.1 Etki Mekanizması

RANKL'in RANK'a bağlanması ile en az yedi hücre içi sinyal yolağı uyarılır. Bunlardan dördü (NF-κB inhibitörü/NF-κB, c-jun aminoterminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinörin/uyarılmış T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) c1) doğrudan osteoklastogeneze aracılık eder. Diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve canlılığını sürdürmesine (src ve hücre dışı sinyal-düzenleyici kinaz) aracılık eder. RANKL, RANK'a bağlandıktan sonra oluşacak sinyallerden ilki TRAF'lerin RANK'ın sitoplazmik kısmındaki kendine özgü bölüme bağlanmasıdır. TRAF2, TRAF5 ve TRAF6 hepsi RANK'a bağlanmasına rağmen bunlardan sadece TRAF6'nın osteoklastlar için önemli olduğu anlaşılmıştır. Çünkü sadece TRAF6 eksikliği olan farede osteopetrozis gelişmektedir.

TRAF'lar aracılığıyla uyarının iletimi için pek çok adaptör molekül RANK'a bağlanır. Bunların arasında adaptör moleküller ailesinin bir üyesi olan Grb-2 ilişkili bağlayıcı protein-2, tirozin kalıntılarından fosforlanarak Src homolog-2 bölgelerini de içeren pek çok sinyal molekülünü uyarır. Grb-2 ilişkili bağlayıcı protein-2'nin kaybı osteoklast farklılaşması, kemik rezorpsiyonunun azalması ve sonuçta ciddi osteopetrozis ile sonuçlanır. Bu durum, Grb-2 ilişkili bağlayıcı protein-2'nin RANKL ile uyarılan osteoklastogeneze önemli bir rol oynadığını göstermektedir. RANKL/RANK kompleksi hücre içine alınarak lizozomlarda yıkılır (31).

## 2.7. OPG, RANKL/RANK'IN POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİSİ VE TEDAVİDEKİ YERİ

Bifosfonatlar gibi kemik rezorpsiyonu inhibe ettiği bilinen ilaçlara benzer etki gösteren OPG ile RANK ve RANKL postmenapozal osteoporoz gibi artmış kemik rezorpsiyonu durumlarında terapötik kullanıma sahip olabilirler. Postmenapozal veya yaşla ilişkili osteoporozun patogeneğinde OPG, RANK ve RANKL'in rolü hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Belirtildiği gibi östrojen, osteoblast ve kemik iliği stromal hücrelerinde OPG üretimini artırır. Fakat kemik iliği stromal hücrelerinde OPG üretimi yaşla azalmasına rağmen erkek ve kadınlarda serum OPG seviyelerinin yaşla arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, postmenapozal osteoporotik kadınların osteoporotik olmayanlarla kıyaslandığında serum OPG seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Belki de bu durum onları daha hızlı kemik kaybı oluşmasına



karşı korumaktadır. Ek olarak son çalışmalar; postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliğinin, kemik iliği hücrelerinde RANKL' in up-regülasyonuna neden olduğunu ve bu durumun kemik rezorpsiyonuyla sonuçlandığını göstermiştir (31,32).

Postmenapozal kadınlara tek doz OPG-Fc füzyon proteini verilmesinin kemik yıkımını engellediği ve hızlı bir şekilde NTx ve deoksipiridinolin gibi kemik turnover markırlarında azalmaya neden olduğu görülmüştür (31,32). Kemik metastazı olan osteosarkom, meme, kolon, prostat kanserli ve overektomi yapılmış hastalara verilen rekombinant OPG'nin osteoporozu azalttığı gösterilmiştir. RANKL inhibisyonunun osteoporoz, kemik metastazı, inflamatuvar eklem hastalıkları ve maligniteye bağlı hiperkalsemiye kemik koruyucu olduğu görülmüştür. RANKL uyarımını inhibe etmek için OPG ve çözünür RANK veya RANKL'a karşı monoklonal antikor kullanımı gündeme gelmiştir. RANKL'a karşı oluşturulan monoklonal antikorların hem sağlıklı kişilerde hem de kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yukarıda belirttiğimiz gibi postmenapozal osteoporoz, kemik metastazları ve maligniteye bağlı hiperkalsemiye ilave olarak glukokortikoid kullanımı, Paget hastalığı ve romatoid artrit gibi OPG, RANK ve RANKL sisteminin dengesinin bozulduğu hastalıkların tedavisinde OPG, RANK, RANKL ve RANKL'a karşı monoklonal antikor kullanımı gelecekte uygulanabilir görünmektedir (31).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. MATERYAL**

##### **3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar**

Uzmanlık tez çalışma projesi ile ilgili Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan (30.06.2010 tarih ve 2010/065 karar sayılı) etik kurul izni alındı. BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 10102036) tarafından maddi desteğin sağlanmasını takiben çalışmaya başlandı. Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı Menapoz polikliniğine başvuran ve rutin kemik mineral dansitesi istenilmiş olan, postmenapozal dönemdeki 40 obez kadın ve aynı dönemdeki 26 obez olmayan sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler bilgilendirilip onayları alındıktan sonra, her birinin yaş, boy, vücut ağırlığı, fiziksel aktiviteleri, menapoz süreleri, sigara-alkol-kahve alımı ve VKİ'leri ölçülüp kaydedildi. Postmenapozal obez grubu olarak, son adetinin üzerinden en az 1 yıl geçmiş olan ve VKİ  $>30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalar seçildi. Postmenapozal kontrol grubu olarak son adetinin üzerinden en az 1 yıl geçmiş olan ve VKİ  $18- <24.9 \text{ kg/m}^2$  olan bireyler seçildi.

Kan alma esnasında yüksek ateşle seyreden enfeksiyöz yada non-enfeksiyöz hastalığı olanlar, immün sistem bozukluklarıyla seyreden kronik hastalığı olanlar, osteoporozaya yönelik ilaç (östrojenler, tiroid hormonu, glukokortikoidler, antiepileptik ilaçlar gibi) alanlar, sigara ve alkol kullananlar, hepatik, renal, tiroid, paratiroid beze ait bozukluklar ile Diabet, kanser, Cushing gibi hastalıklara sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

##### **3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması**

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri; serum örnekleri için herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Eppendorf Centrifuge 5810 marka santrifüj cihazı ile 3000 rpm/dk hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinden kalsiyum ve fosfor ölçümleri hemen yapıldı. Kalsiyum ve fosfor ölçümü Beckman Coulter Unicel DXC 800 cihazında yapıldı. OPG, RANKL, kemik ALP, osteokalsin ölçümleri için kalan serumlar -

80°C’de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı. Ayrıca kan örnekleriyle eş zamanlı alınan sabah idrar örnekleri de deoksipiridinolin, NTx ve kreatinin ölçümleri için -80° C’de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı. Bireylerden önceden istenen ve GE/Lunar DPX Pro cihazında DEXA yöntemiyle çalışılmış olan KMD’leri ile T ve Z-skorları da kaydedildi.

### **3.1.3.Fiziksel Özelliklerin Ölçümü**

#### **3.1.3.1. VKİ Hesaplanması**

Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçüldü. Obez ve kontrol grubuna dahil bireylerin kilo ölçümleri “kilo boy ölçer baskül” ve boy ölçümleri “şerit mezur” kullanılarak yapıldı. Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edilen VKİ kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ> 30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak, VKİ 18- <24.9 kg/m<sup>2</sup> olanlar ise normal kabul edilmiştir.

#### **3.1.4. Kullanılan Cihazlar**

- Beckman Coulter Unicel DXC 800
- Beckman Coulter Unicel DXI 800
- Agilent 1100 Series
- Otomatik Enzim-linked immunoassay (ELİSA) okuyucusu (Biotek ELx 800 marka)
- Otomatik ELİSA yıkayıcısı (Biotek ELx 50 marka)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Vortex (NÜVE)
- Shaker (BIOSAN orbital shaker)
- Santrifüj (Eppendorf Centrifuge 5810)
- GE/Lunar DPX Pro

#### **3.1.5. Kullanılan Kitler**

- OPG (Biomedica ELİSA kit)
- RANKL (Biomedica ELİSA kit)
- Osteokalsin (DRG ELİSA kit)

- NTx (Osteomark NTx Urine ELISA kit)
- Kemik-ALP (Beckman Coulter Ostase kit)
- Deoksipiridinolin (Cross Links HPLC kit)
- Kalsiyum, fosfor (Beckman Coulter)

## **3.2. METOD**

### **3.2.1. OPG Ölçümü**

OPG, ELISA yöntemi ile çalışan Biomedica marka kit kullanılarak (kat no: BI-20402) ölçüldü. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: İlk olarak fare monoklonal anti-OPG antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 µl Assay Buffer solusyonu eklenir. Sonrasında 50 µl standart, kontrol örnekleri ve insan serum numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklenir. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl biotin ile işaretli anti-OPG antikoru eklenerek 2-8 C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 200 µl Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz (HRP) konjugatı kuyucuklara ilave edilir ve oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakılır. İkinci yıkamanın ardından, 200 µl Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solusyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlanır. Oda sıcaklığında 20 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon 50 µl Stop solusyonu (asidik solüsyon) eklenerek durdurulur. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar OPG konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart OPG konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin OPG konsantrasyonları pmol/l cinsinden hesaplanır.

### **3.2.2. RANKL Ölçümü**

RANKL, ELISA yöntemi ile çalışan Biomedica marka kit kullanılarak (kat no: BI-20452) ölçüldü. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: İnsan rekombinant OPG antijenleriyle kaplı kuyucuklara, 100 µl standart, kontrol örnekleri ve insan serum numuneleri kendilerine karşılık gelecek şekilde eklenir. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl biotin ile işaretli anti-RANKL antikoru eklenerek oda sıcaklığında 18-24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 200 µl Streptavidin-Alkalin Fosfataz konjugatı kuyucuklara ilave edilir ve

oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakılır. İkinci yıkamanın ardından sırasıyla 100'er µl Amplifier A ve Amplifier B solüsyonları kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlanır. Oda sıcaklığında 35-55 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon 50 µl Stop solusyonu (asidik solüsyon) eklenerek durdurulur. Meydana gelen kırmızı rengin absorbansı 490 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar RANKL konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart RANKL konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin RANKL konsantrasyonları pmol/l cinsinden hesaplanır.

### **3.2.3. Osteokalsin Ölçümü**

Osteokalsin, ELİSA yöntemi ile çalışan DRG marka kit kullanılarak (kat no: EIA-3375) ölçüldü. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: Monoklonal anti-osteokalsin antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 25 µl standart, kontrol örnekleri ve insan serum numuneleri kendilerine karşılık gelecek şekilde eklenir. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl Konjugat (HRP ile işaretli anti-osteokalsin antikoru) eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakılır. Inkübasyon ve yıkamanın ardından 100 µl kromojenik TMB solusyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlanır. Oda sıcaklığında 30 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon 100 µl Stop solusyonu (asidik solüsyon) eklenerek durdurulur. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar osteokalsin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart osteokalsin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin osteokalsin konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplanır.

### **3.2.4. NTx Ölçümü**

NTx, ELİSA yöntemi ile çalışan Osteomark NTx Urine marka kit kullanılarak (kat no: 9006-US-Canada-504837-1274125-OCD) ölçüldü. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: İnsan NTx antijenleriyle kaplanmış kuyucuklara 25 µl standart, kontrol örnekleri ve insan idrar numuneleri kendilerine karşılık gelecek şekilde eklenir. Daha sonra tüm kuyucuklara 200 µl Antikor-Konjugat solusyonu eklenerek oda sıcaklığında yaklaşık 90 dk inkübasyona bırakılır. Inkübasyon ve yıkamanın ardından 200 µl kromojenik TMB solusyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlanır. Oda sıcaklığında 15 dk'lık bir

inkübasyondan sonra reaksiyon 100 µl Stop solusyonu (asidik solüsyon) eklenerek durdurulur. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar NTx konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Standart NTx konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin NTx konsantrasyonları nM Kemik Kollajen Ekivalan (BCE) cinsinden hesaplanır. Daha sonra numunelerden ölçülen kreatinin değerlerine göre sonuçlar nM BCE/mM kreatinin cinsinden verilir.

### **3.2.5. Deoksipiridinolin Ölçümü**

Deoksipiridinolin, HPLC yöntemi ile ölçüm yapan CHROMSYSTEMS crosslinks in urine marka kit (kat no:48000) kullanılarak Agilent 1100 Series cihazında çalışıldı. Sonuçlar kreatinin değerlerine göre ayarlanarak, pmol/mikromol kreatinin şeklinde hesaplandı.

### **3.2.6. Kemik-ALP Ölçümü**

Kemik-ALP, paramanyetik partiküllü kemilüminesans yöntemle kantitatif olarak ölçüm yapan OSTASE marka kit (kat no: 37300) kullanılarak, Beckman Coulter Unicel DXI 800 cihazında çalışıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı.

### **3.2.7. Kalsiyum, Fosfor ve Kreatinin Ölçümü**

Kalsiyum ve fosfor iyon selektif elektrot metoduyla, kreatinin ise spektrofotometrik olarak ölçüm yapan orijinal Beckman marka ticari kitleri kullanılarak, Beckman Coulter Unicel DXC 800 cihazında çalışıldı. Sonuçlar mg/dl cinsinden hesaplandı.

### **3.2.8. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Elde edilen veriler SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupların normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Tüm parametrelerin normal dağılım göstermesi üzerine grupların karşılaştırılmasında Independent Samples Test kullanıldı. Grup içindeki parametrelerin korelasyonu ise Pearson Correlation ile belirlendi. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan kontrol ve obez gruplarına ait yaş, menapoz süresi ve VKİ parametrelerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17: Gruplara ait demografik özelliklerin değerleri**

<b>Demografik Özellikler</b>	<b>Kontrol (n=26)</b>	<b>Obez (n=40)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>55.9 <math>\pm</math> 6.5</b>	<b>53.3 <math>\pm</math> 5.1</b>	<b>0.101</b>
<b>Menapoz süresi (yıl)</b>	<b>7.8 <math>\pm</math> 5.1</b>	<b>6.2 <math>\pm</math> 5.4</b>	<b>0.225</b>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>24.3 <math>\pm</math> 0.6</b>	<b>33.1 <math>\pm</math> 2.8</b>	<b>0.000</b>

Tablo 17’den anlaşılacağı gibi obez ile kontrol gruplar arasında bireylerin VKİ’leri istatistiki olarak anlamlı farklıydı. Yaş ve menapoz süresi gibi demografik özellikler arasında istatistiki olarak fark yoktu.

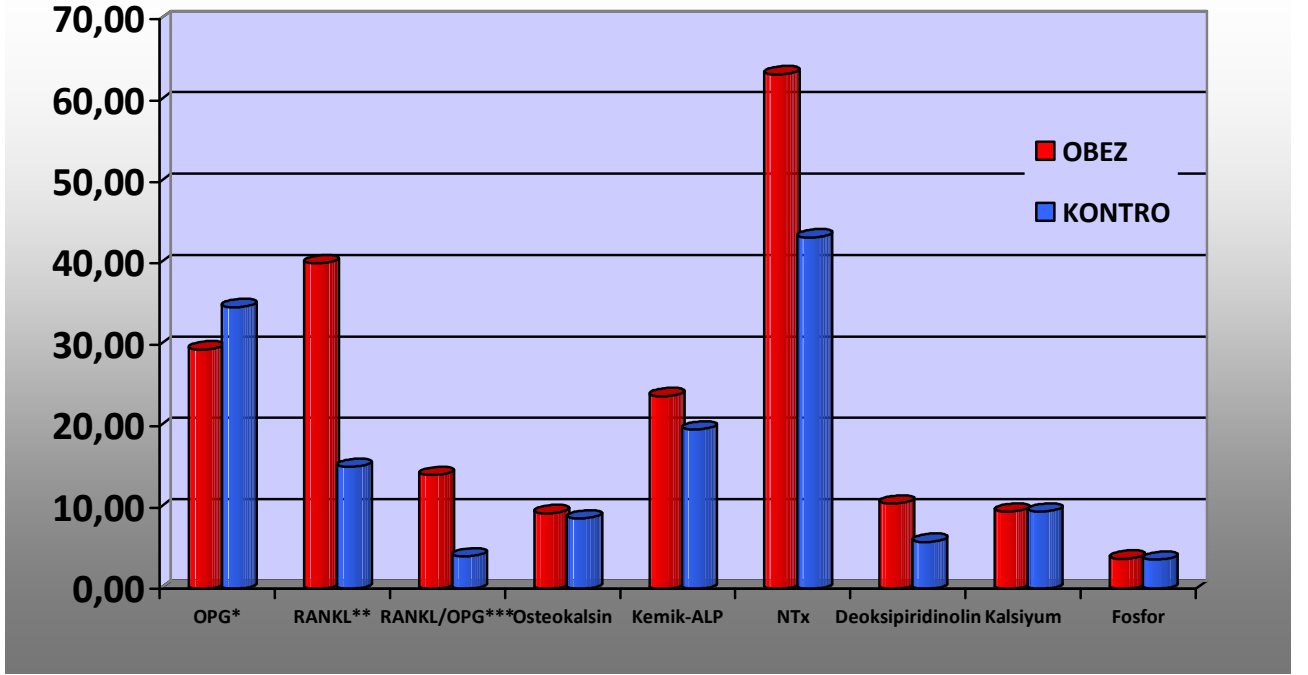
Çalışmamızda yer alan kontrol ve obez gruplarına ait RANKL/OPG oranı ile OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18: Gruplara ait RANKL/OPG oranı, OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin değerleri**

<b>Parametreler</b>	<b>Kontrol (n=26)</b>	<b>Obez (n=40)</b>	<b>P</b>
<b>OPG (pmol/l)</b>	<b>3.46 ± 0.80</b>	<b>2.94 ± 0.84</b>	<b>0.015</b>
<b>RANKL (pmol/l)</b>	<b>0.15 ± 0.10</b>	<b>0.40 ± 0.53</b>	<b>0.006</b>
<b>RANKL/OPG</b>	<b>0.04 ± 0.03</b>	<b>0.14 ± 0.19</b>	<b>0.003</b>
<b>Osteokalsin (ng/ml)</b>	<b>8.66 ± 3.59</b>	<b>9.28 ± 3.32</b>	<b>0.480</b>
<b>Kemik-ALP (ng/ml)</b>	<b>19.6 ± 7.3</b>	<b>23.7 ± 6.9</b>	<b>0.028</b>
<b>NTx (nM BCE/mM kreatinin)</b>	<b>43.2 ± 29.5</b>	<b>63.2 ± 29.0</b>	<b>0.009</b>
<b>Deoksipiridinolin (pmol/μM kreatinin)</b>	<b>5.8 ± 5.1</b>	<b>10.5 ± 7.2</b>	<b>0.003</b>
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	<b>9.5 ± 0.3</b>	<b>9.5 ± 0.5</b>	<b>0.981</b>
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	<b>3.6 ± 0.5</b>	<b>3.7 ± 0.5</b>	<b>0.735</b>

Tablo 18’de görüldüğü gibi obez grubun OPG düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı düşükken ( $p<0.05$ ), RANKL düzeyleri ise obez grupta anlamlı yüksekti ( $p<0.01$ ). RANKL/OPG oranı ( $p<0.01$ ), kemik-ALP ( $p<0.05$ ), NTx ( $p<0.01$ ) ve deoksipiridinolin ( $p<0.01$ ) düzeyleri de kontrol gruba göre obez grupta anlamlı yüksekti. Osteokalsin, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise her iki grupta istatistiki açıdan farklı değildi. Gruplara ait RANKL/OPG oranı, OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin histogramı Şekil 5’de verilmiştir.





\*OPG değerleri 10 ile çarpılmıştır.

\*\*RANKL değerleri 100 ile çarpılmıştır.

\*\*\*RANKL/OPG değerleri 100 ile çarpılmıştır.

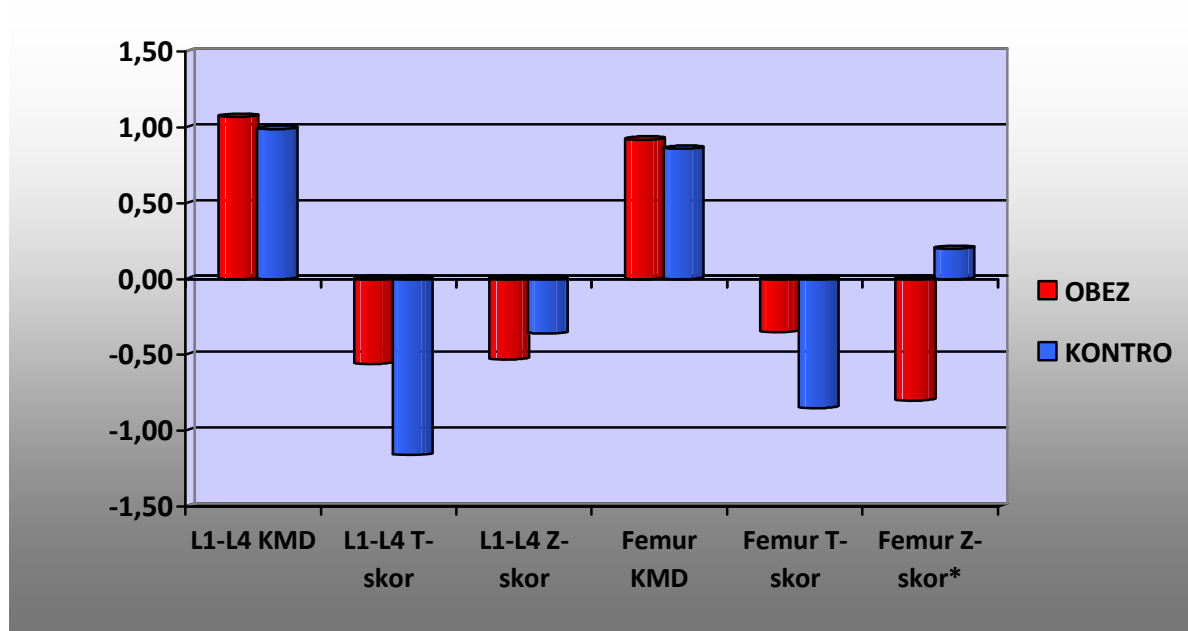
**Şekil 5: Gruplara ait RANKL/OPG oranı, OPG, RANKL, osteokalsin, kemik-ALP, NTx, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor parametrelerinin histogramı**

Çalışmamızda yer alan kontrol ve obez gruplarına ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, Tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19: Gruplara ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin değerleri**

Parametreler	Kontrol (n=26)	Obez (n=40)	P
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> KMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.99 ± 0.16	1.07 ± 0.18	0.092
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> T-skor	-1.16 ± 1.33	-0.56 ± 1.45	0.091
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> Z-skor	-0.36 ± 1.33	-0.53 ± 1.41	0.624
Femur KMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.86 ± 0.11	0.92 ± 0.15	0.085
Femur T-skor	-0.85 ± 0.92	-0.35 ± 1.27	0.092
Femur Z-skor	0.02 ± 0.95	-0.08 ± 1.19	0.690

Tablo 19’da görüldüğü gibi tüm parametrelerde her iki grup arasında istatistiki olarak fark yoktu. Ancak obez grubun L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> KMD, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> T-skor, Femur KMD ve Femur T-skor düzeyleri kontrol gruba göre kısmen yüksek, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> Z-skor ile femur Z-skor düzeyleri ise obez grubuna göre kontrol grubunda kısmen yüksek görülmektedir. Gruplara ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin histogramı Şekil 6’da verilmiştir.



\* Femur Z-skor değerleri 10 ile çarpılmıştır.

**Şekil 6: Gruplara ait lomber ve femur KMD, T ve Z-skor parametrelerinin histogramı**

Obez grubunda biyokimyasal ve demografik parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 20’de verilmiştir.

**Tablo 20: Obez grubun biyokimyasal ve demografik parametreleri arasındaki korelasyon değerleri**

Parametreler	Menapoz süresi	OPG	RANKL	NTx	Deoksipiridinolin	Kemik-ALP
Yaş	<b>0.596**</b>	AD	AD	AD	AD	AD
VKİ	AD	AD	<b>0.314*</b>	<b>0.414**</b>	<b>0.316*</b>	AD
Osteokalsin	AD	AD	AD	<b>0.366*</b>	AD	<b>0.550**</b>
Deoksipiridinolin	AD	AD	AD	<b>0.360*</b>	1	AD

\*P<0.05

\*\*P<0.01

AD: Anlamli değil

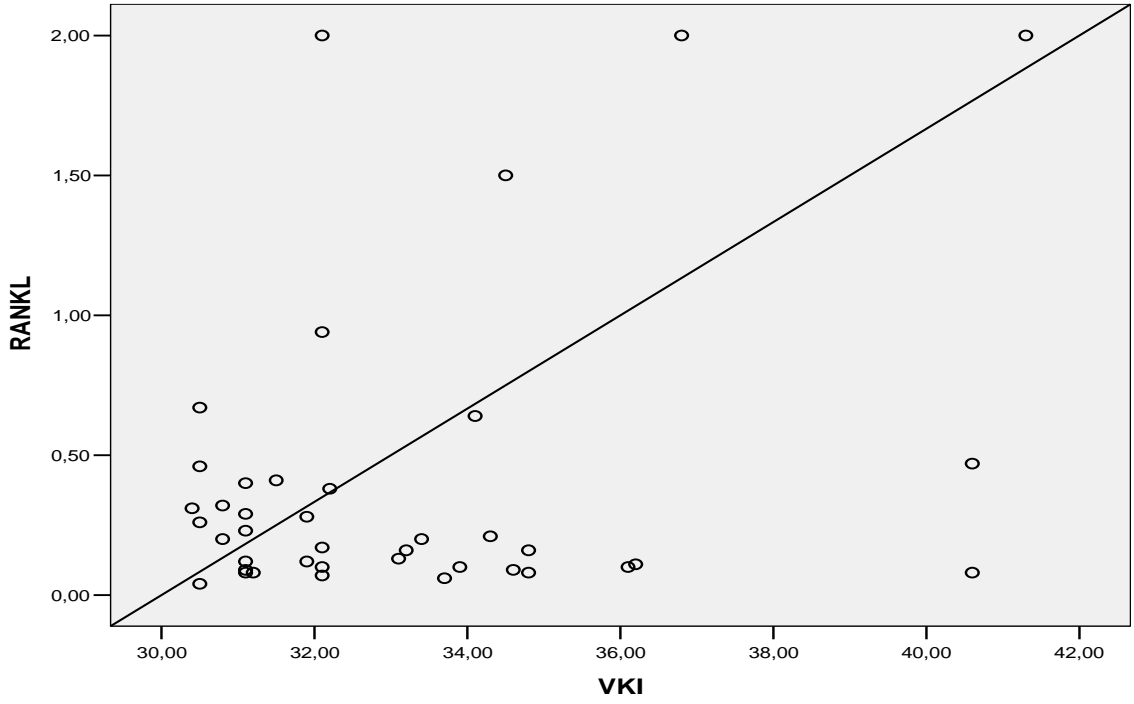
Tablo 20’de görüldüğü gibi;

Yaş ve menopoz süresi arasında ( $r= 0.596$ ,  $P<0.001$ ) ve VKİ ile RANKL, NTx ve deoksipiridinolin değerleri arasında (sırası ile,  $r= 0.314$ ,  $P<0.05$ ;  $r= 0.414$ ,  $P<0.01$ ;  $r= 0.316$ ,  $P<0.05$ ) istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı.

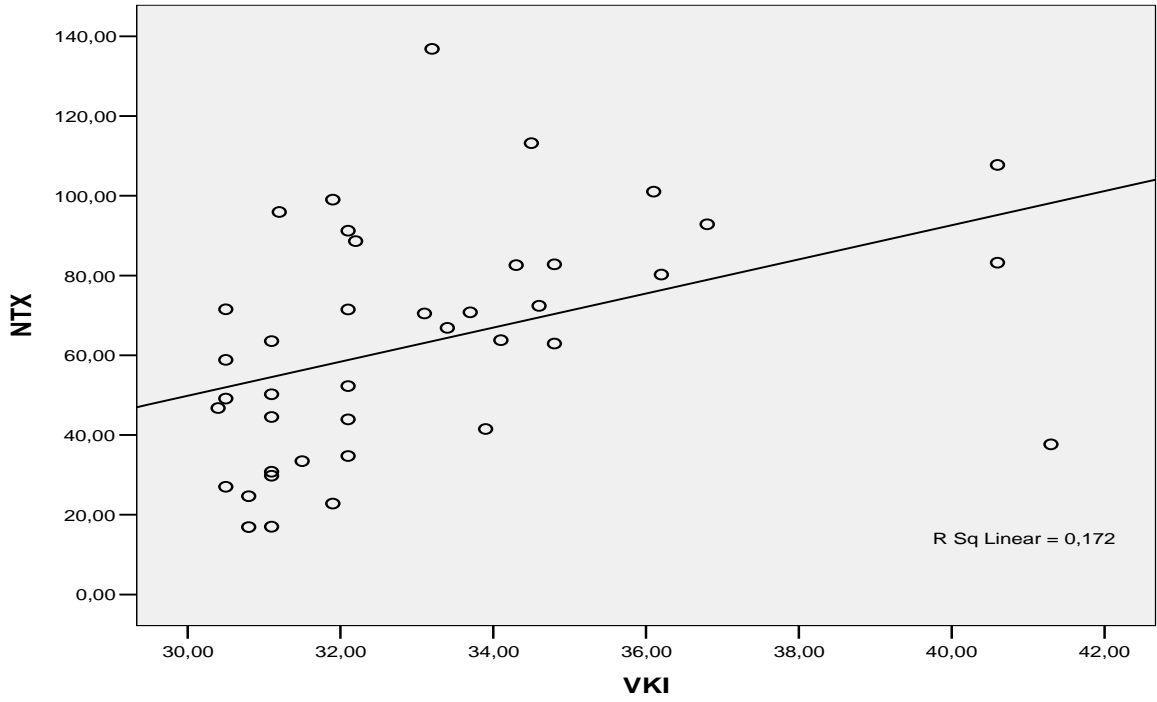
Osteokalsin değerlerinin, NTx ve kemik-ALP değerleriyle istatistiki olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu (sırası ile,  $r= 0.366$ ,  $P<0.05$ ;  $r= 0.550$ ,  $P<0.001$ ),

Deoksipiridinolin değerlerinin, NTx değerleriyle istatistiki olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu ( $r= 0.360$ ,  $P<0.05$ ) görülmektedir.

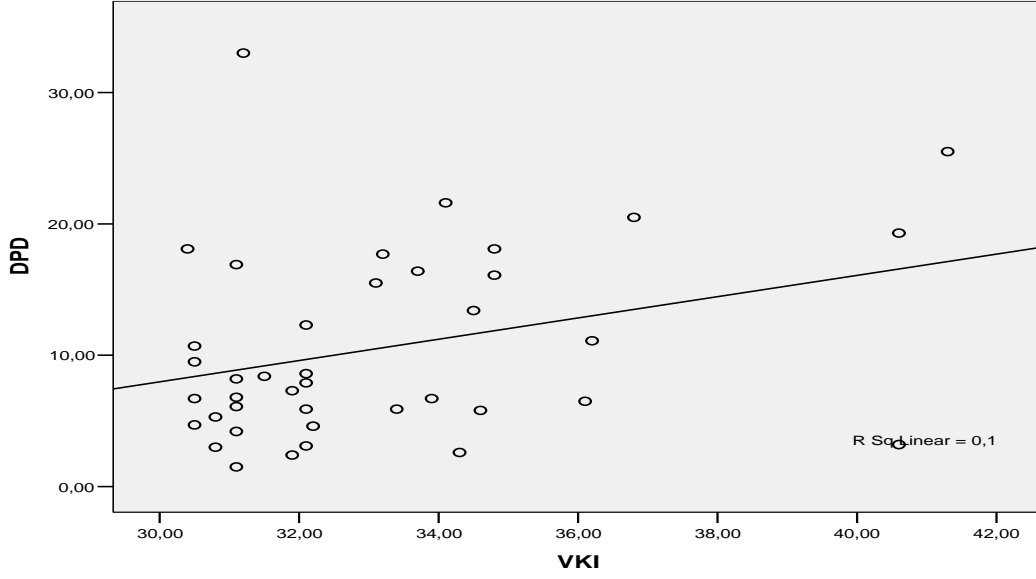
Şekil 7’de VKİ ile RANKL, Şekil 8’de VKİ ile NTx, Şekil 9’da VKİ ile deoksipiridinolin arasındaki korelasyonlar görülmektedir.



Şekil 7: VKİ ile RANKL arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 8: VKİ ile NTx arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 9: VKİ ile deoksipiridinolin arasındaki korelasyon grafiği**

Obez grubunda KMD ile biyokimyasal ve demografik parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 21’de verilmiştir.

**Tablo 21: Obez grubun parametreleri ile KMD’leri arasındaki korelasyon değerleri**

Parametreler	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> KMD	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> T-skor	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> Z-skor	Femur KMD	Femur T-skor	Femur Z-skor
Yaş	AD	AD	AD	<b>-0.318*</b>	<b>-0.317*</b>	AD
Menapoz süresi	AD	AD	AD	<b>-0.367*</b>	<b>-0.370*</b>	AD
OPG	AD	AD	AD	AD	AD	AD
RANKL	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Osteokalsin	<b>-0.387*</b>	<b>-0.393*</b>	<b>-0.388*</b>	<b>-0.364*</b>	<b>-0.362*</b>	<b>-0.371*</b>

\*P<0.05

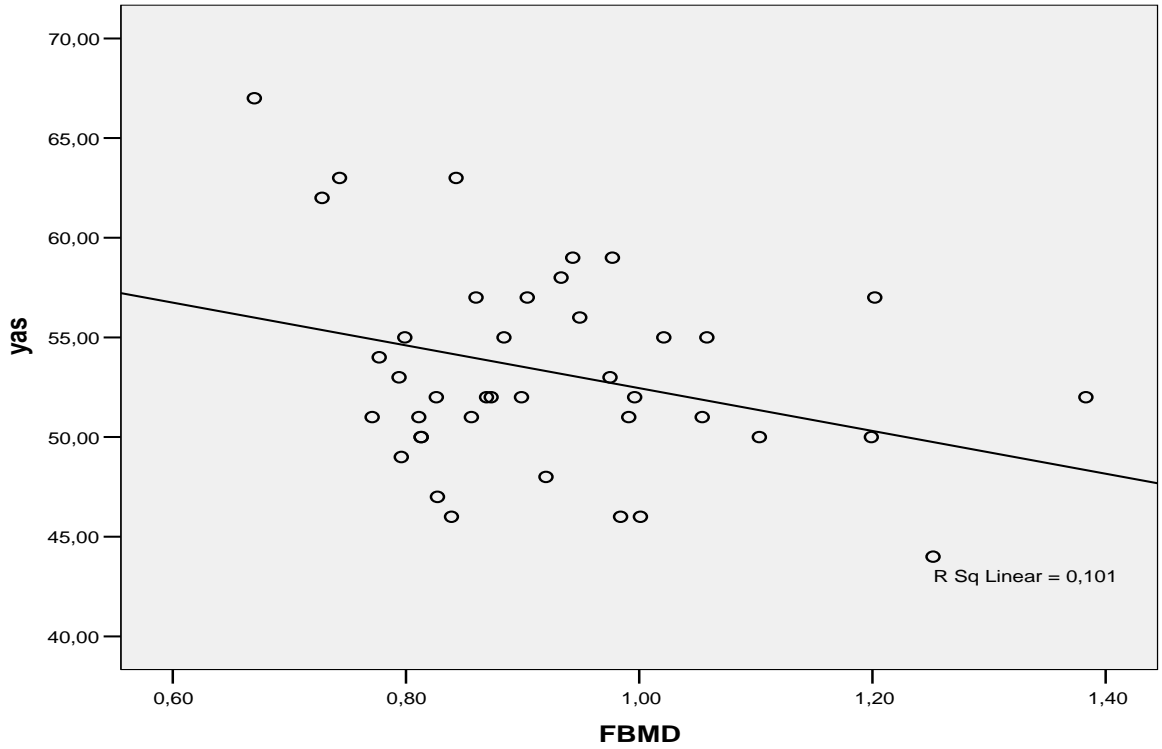
AD: Anlamli değil

Tablo 21’de görüldüğü gibi;

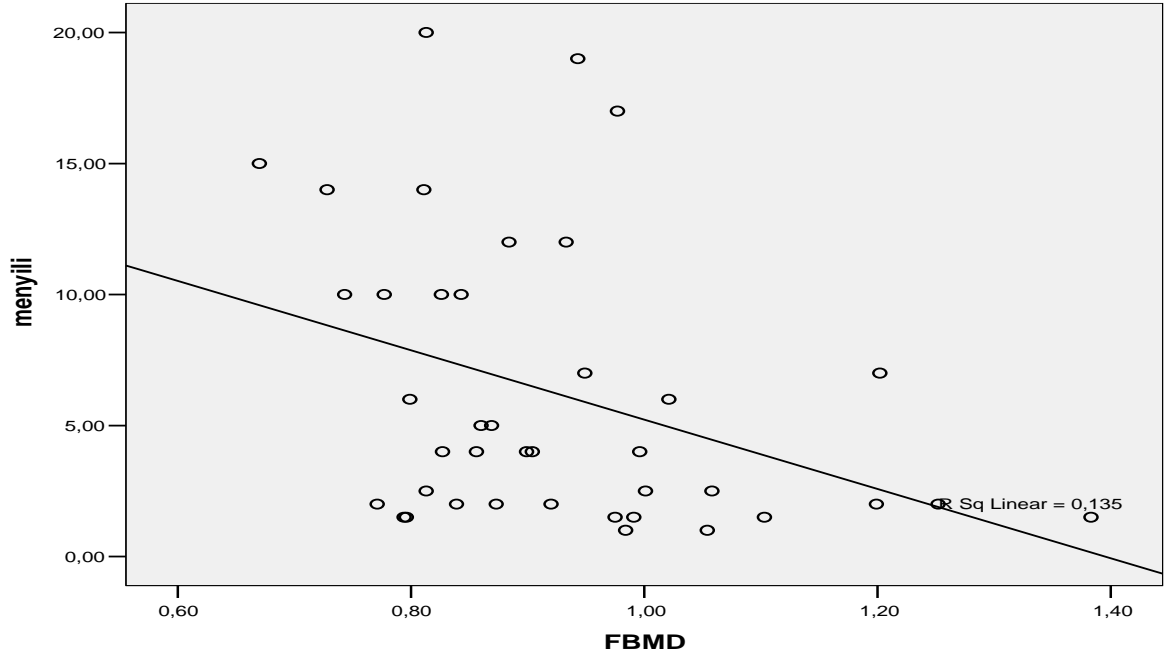
Yaş ve menapoz süresinin; femur KMD ve femur T-skor ile istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele oldukları (sırası ile,  $r = -0.318$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.317$ ,  $P < 0.05$  ve  $r = -0.367$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.370$ ,  $P < 0.05$ ) görülmektedir.

Osteokalsin değerlerinin, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> KMD, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> T-skor, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> Z-skor, femur KMD, femur T-skor, femur Z-skor ile istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele olduğu (sırası ile,  $r = -0.387$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.393$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.388$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.364$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.362$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.371$ ,  $P < 0.05$ ) görülmektedir.

Şekil 10’da femur KMD ile yaş, Şekil 11’de femur KMD ile menapoz süresi arasındaki korelasyonlar görülmektedir.



Şekil 10: Femur KMD ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 11: Femur KMD ile menapoz süresi arasındaki korelasyon grafiği**

Tablo 22’de kontrol grubunun çalışılan parametreleri arasındaki önemli korelasyonlar verilmiştir.

**Tablo 22: Kontrol grubun parametreleri arasındaki korelasyon değerleri**

Parametreler	VKİ	NTx	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> KMD	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> T-skor	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> Z-skor	Femur KMD	Femur T-skor	Femur Z-skor
Yaş	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Menapoz süresi (yıl)	AD	AD	<b>-0.407*</b>	<b>-0.398*</b>	AD	AD	AD	AD
VKİ	1	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
NTx	AD	1	<b>-0,562**</b>	<b>-0,562**</b>	<b>-0,539**</b>	<b>-0,576**</b>	<b>-0,575**</b>	<b>-0,515**</b>
Osteokalsin	<b>-0.635**</b>	<b>0.424*</b>	AD	AD	AD	AD	AD	<b>-0.441*</b>
Deoksipiridinolin	AD	<b>0.441*</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Kemik-ALP	AD	<b>0.598**</b>	<b>-0,533**</b>	<b>-0,534**</b>	<b>-0,525**</b>	<b>-0,503**</b>	<b>-0,498*</b>	<b>-0,450*</b>
RANKL	AD	AD	AD	AD	AD	<b>0.446*</b>	<b>0.441*</b>	AD
OPG	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

\*P<0.05

\*\*P<0.01

AD: Anlamli değil

Tablo 22’de görüldüğü gibi;

Menapoz süresinin, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> KMD ve L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> T-skor değerleriyle istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele olduğu (sırası ile, r= -0.407, P<0.05; r= -0.398, P<0.05),

NTx değerlerinin, osteokalsin, deoksipiridinolin ve kemik-ALP değerleri ile istatistiki olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu (sırası ile, r= 0.424, P<0.05; r= 0.441, P<0.05; r= 0.598, P<0.01), L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> KMD, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> T-skor, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> Z-skor, femur KMD, femur T-skor ve femur Z-skor değerleri ile istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele olduğu (sırası ile, r= -0.562, P<0.01; r= -0.562, P<0.01; r= -0.539, P<0.01; r= -0.576, P<0.01; r= -0.575, P<0.01; r= -0.515, P<0.01),



Osteokalsin değerlerinin ek olarak VKİ ve femur Z-skor değerleriyle istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele olduğu (sırası ile,  $r = -0.635$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.441$ ,  $P < 0.05$ ),

Kemik-ALP değerlerinin, ek olarak L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> KMD, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> T-skor, L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> Z-skor, femur KMD, femur T-skor ve femur Z-skor değerleri ile istatistiki olarak anlamlı ve negatif yönde korele olduğu (sırası ile,  $r = -0.533$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.534$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.525$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.503$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.498$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.450$ ,  $P < 0.05$ ),

RANKL değerlerinin femur KMD ve femur T-skor değerleri ile istatistiki olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu (sırası ile,  $r = 0.446$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.441$ ,  $P < 0.05$ ) görölmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda serum RANKL/OPG oranı ve RANKL seviyeleri obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde yüksek, serum OPG seviyeleri ise obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Serum kemik-ALP, idrar NTx ve deoksipiridinolin seviyeleri obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Serum osteokalsin seviyeleri ve KMD düzeyleri arasında ise her iki grupta anlamlı bir fark olmamakla beraber, obez grupta VKİ ile kemik yıkımını gösteren RANKL, NTx ve deoksipiridinolin seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tesbit edilmiştir.

Bu sonuçlar postmenapozal dönemde obezitenin, kemik üzerinde yararlı etkiler oluşturmayacağını göstermektedir.

### 5.1. OPG, RANKL, Kemik Turnover Parametreleri Bulgularının Tartışılması

Obezite ve osteoporoz pek çok ülkede insidansı giderek artan sağlık problemleridir. Obezite, enerji alımı ve tüketimi arasındaki kronik bir dengesizlikten kaynaklanan ve sonuçta vücutta yağ kütlesinin aşırı depolanmasıyla karakterize bir durumdur. Dünyada yaklaşık 250 milyon erişkin obez bulunmaktadır (33). Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma sonucu, kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Toplumda en sık görülen kemik hastalığı olup, ortalama insan ömrünün uzaması nedeniyle artan kemik kaybı ve kırık riski önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (27). Obezite ve osteoporozun her ikisinde yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmaları ve hayat kalitesini azaltmaları, onların sosyal hastalıklar olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (34).

Önceleri aralarında herhangi bir ilişki olmadığı varsayılan obezite ve osteoporozun, son araştırmalarda genetik ve çevresel ortak faktörlerden etkilendikleri anlaşılmıştır (33). Ayrıca, adipoz dokudan sekrete edilen adipokinler ile osteoklast ve osteoblastlardan salgılanan moleküllerin, adipoz ve kemik dokusu arasında homeostatik bir geri besleme sistemi oluşturduğu, böylece iki sistem arasında bir link olduğu belirtilmiştir. Fakat iki sistem arasındaki bu etkileşimin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (34).

Obezitenin osteoporozdan koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (35,36). Bu koruyucu etkinin mekanizması hakkında birçok farklı görüş öne sürülmekte ve mekanik (yük binen bölgeler) ve hormonal (androjenlerin yağ dokusunda östrojenlere periferik aromatisasyonu) faktörlerin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir (27). Mekanik yüklenme ise olasılıkla Wnt/ $\beta$ -katenin yolu üzerinden apoptozu azaltıp, proliferasyonu ve osteoblastlarla osteositlerin diferansiyasyonunu artırarak kemik yapımını uyarır (37-39). Yapılan çalışmalarda obezitenin en önemli endekslerinden biri olan yağ kütlesinin ise kemik kütlesi üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkilerinin olduğu belirlenmiştir (33). Adipoz dokudan salgılanan leptin hormonunun yağ ve vücut kütlesi üzerinde düzenleyici etki göstermesi (40) dışında, periferik etki ile osteoblastik farklılaşmayı artırdığı da düşünülmektedir (27). Ancak artan bilgiler, aşırı yağ kütlesinin kemiğe zararlı olduğunu göstermektedir (41). Obezitede TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artan üretiminin kemik yıkımını situmule edebileceği belirtilmiştir (42,43). VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan kadınların osteoporozu karşı korunduğu (44,45), VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan obez kadınlarda ise obezitenin kemik sağlığını olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (33,34).

Kemik önemli bir döngünün yer aldığı dinamik bir organdır, bu döngü osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu takiben osteoblastlar tarafından kemik yapımının yer aldığı bir süreçtir (46). Bu nedenle kemik kütlesi, kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki dengeyi yansıtır. Hücresel düzeyde, osteoblast ve osteoklast sayısı ve aktiviteleri ile düzenlenir (47). RANKL/RANK/OPG sinyal yolu bu düzenlemede önemli bir rol oynar (48,49).

RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL; öncül ve olgun osteoklastların, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. RANKL'in kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. (31).

TNFR süper ailesinin bir üyesi olan OPG ise RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve onun dokudaki reseptörü RANK'a bağlanmasını engelleyerek etkisini inhibe eder. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve kemik rezorpsiyonu oluşmaz. OPG, osteoblastlar başta olmak üzere; kardiyovasküler sistem, böbrek,

karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ile hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir. OPG, hipokalsemik ve antirezorptif etkilidir (31).

Çalışmamızda RANKL seviyeleri obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde yüksek, OPG seviyeleri ise obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Biz literatürde postmenapozal dönemde obezitenin, OPG ve RANKL üzerine olan etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada obezitenin, OPG ve RANKL üzerine olan etkileri ile ilgili farklı bulgular elde edilmiştir;

Yared ve ark. (50) 106 obez ve 64 obez olmayan genç birey üzerinde yaptıkları çalışmada; serum OPG ile insulin sensitivitesi, lipid profili, adipositokinler ve C-Reaktif Protein (CRP) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bulguları sonucunda her iki grup arasında OPG düzeyleri arasında anlamlı bir fark ve her iki grupta da VKİ ile OPG arasında bir ilişki bulmamış olmalarına rağmen, OPG ile yaş ve CRP arasında pozitif bir korelasyon gözlemişlerdir. Ancak, obez grupta OPG ile insülin direncinin göstergesi olan Homeostatic Model Assessment (HOMA) indeksi arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar ve obez grupta CRP ve HOMA indeksinin OPG için yaştan bağımsız belirleyiciler olduğu sonucuna varmışlardır.

An ve ark. (51) OPG'nin antienflamatuar etkileri olduğu için ve adipositler ile osteoblastların ortak kökenli olmasından yola çıkarak, adipositlerden OPG sekrete edilip edilmediğini, yeni kan damarlarının oluşumunda ve bunların kalsifiye olmasında OPG'nin koruyucu olup olmadığını araştırmışlar ve farklılaştırılmış adiposit kültürde ve adipoz dokuda OPG mRNA ekspresyonu ve RANKL düzeylerini ölçmüşlerdir. Bulguları sonucunda; farklılaştırılmış adiposit kültüründe; RANKL düzeyleri önemli oranda değişmezken, OPG mRNA ekspresyonunu anlamlı yüksek saptamışlardır. Ayrıca adiposit kültüründe insülinin, OPG/RANKL ekspresyon oranını doz ve süreye bağlı olarak azalttığını saptamışlardır. Sonuç olarak adipoz dokuda OPG mRNA ekspresyonu ve düzenlenmesinin olduğunu, obezite ile ilişkili inflammatuar değişikliklerde OPG'nin, adipoz doku ve kan damarlarında antienflamatuar ve antianjiyogenik etkilerinin olduğu sonucuna varmışlardır.

Cao ve ark. (30) diyetle oluşturdukları obez fare modelinde; obezitenin kemik formasyonuna etkisini, kemik formasyonu ve rezorpsiyonunda rol oynayan önemli belirteçlerin ekspresyonunu belirleyerek incelemişlerdir. Altı haftalık erkek fareleri iki gruba

ayırarak ve 14 hafta boyunca bir gruba kontrol diyet (enerjinin % 10 kcal'si yağ), diğer gruba yüksek yağlı diyet (YYD) (enerjinin % 45 kcal'si yağ) vermişlerdir. YYD ile beslenen farelerin kontrol diyetle beslenen farelere göre % 31 oranında daha kilolu olduğunu saptamışlar ve YYD alan farelerle kontrol diyetteki fareleri karşılaştırdıklarında; RANKL mRNA düzeylerini, RANKL/OPG oranını ve serum TDAF düzeylerini YYD alan farelerde daha yüksek bulmuşlardır. Orta şaft tibianın yağ dışı ağırlık, uzunluk ve kortikal parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamakla beraber; kontrol farelerle karşılaştırıldığında YYD ile beslenen farelerde, tibia trabekül kemik hacmini ve trabekül sayısını daha düşük, bağlantı yoğunluğunu daha az, trabekül aralıklarını ise daha fazla olarak saptamışlardır. Sonuç olarak, YYD ile oluşan obezitenin farelerde tibia trabeküller kemik kütlesini azalttığı ancak kortikal kemik kütlesini etkilemediği sonucuna varmışlardır. Ayrıca YYD farelerdeki RANKL ekspresyonunun artması ve artmış serum RANKL/OPG oranı ve TDAF düzeyleri ile birlikte ele alındığında, YYD nedeniyle osteoklast aktivitesinde ve kemik rezorpsiyonunda artma olabileceği sonucuna varmışlardır.

Ashley ve ark. (52) VKİ ve insülin duyarlılığının sağlıklı kişilerde serum OPG seviyelerine etkisi olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında 36 zayıf, 41 aşırı kilolu ve 23 obez birey üzerinde araştırma yapmışlardır. Çalışmaya katılan gruplar arasında serum RANKL düzeyleri arasında fark bulamamış ama OPG ve adiponektin düzeylerini obezlerde zayıflardan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. OPG ve adiponektin arasında anlamlı pozitif, OPG ile VKİ ve HOMA indeksi ile anlamlı negatif korelasyonlar tespit etmişlerdir. Sonuç olarak obezlerde, artmış insülin sekresyonunun, dolaşımdaki OPG seviyelerini inhibe ettiği sonucuna varmışlardır.

Buraya kadar olan bu çalışmaların sonuçları, obezitenin RANKL/OPG oranını arttırarak (30) veya OPG seviyelerini azaltarak (52) kemik rezorpsiyonu yönünde etki ettiğini göstermektedir. İnsülinin adiposit hücre kültüründe OPG/RANKL ekspresyon oranını azaltması da (51) bu bilgiyi güçlendirici yöndedir. Bizim çalışmamızda da bulduğumuz obezlerdeki yüksek RANKL/OPG oranı, yukardaki çalışmaların obezitenin RANKL/OPG oranını arttırarak kemik yıkımı yönünde etki ettiği sonuçları ile uyumludur.

Obezite kronik bir inflamasyon durumudur (48,49). Adiposit yalnızca yağ depolayan bir hücre değil, aynı zamanda kontrollü bir şekilde çok sayıda molekül salgılayan bir endokrin hücredir (26). Adipoz dokudan salgılanan pek çok adipokinin, kemik rezorpsiyonu ve

formasyonuna etki ederek kemik remodellinginde etkili olduğu belirtilmiştir (34). Adipositlerden leptin, adiponektin, rezistin, TNF-alfa, IL-6 (26) ve IL-1beta (53) gibi sitokinlerin salgılandığı belirtilmiştir. Obezlerde TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı gösterilmiştir (42,43). Bu sitokinler ve henüz belirlenemeyen diğerleri, obezite ile ilgili patolojilerde etkili görünmektedirler (26). Bu sitokinler RANKL/RANK/OPG yolunu düzenleyerek osteoklast aktivitesini uyarabilirler (42,43). RANKL/OPG oranını artıran glukokortikoidler, FGF-2, PTH (OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır), IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF-alfa gibi bazı sitokinler (RANKL sentezini artırır) gibi pek çok faktörün kemik rezorpsiyonuna sebep olduğu belirtilmiştir (31). Çalışmamızda obezlerde artmış RANKL/OPG oranı, obezlerde adipositlerden TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış salgısına (53,54) bağlı olabilir.

Nitekim, Halade ve ark. (53) da obezitenin kemik üzerinde muhtemel zararlı etkilerinin hala aydınlatılamamış olması düşüncesiyle, yağlı ve normal diyetle beslenen farelerde obezite aracılı inflamasyonun, kemik dokusu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında; yağlı diyetle besledikleri farelerde IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinleri normal diyetle besledikleri farelere oranla daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca yağlı diyetle besledikleri farelerde (total vücut ve viseral yağın artmasını takiben) kemik iliği yağlanmasında ve Peroksisom Proliferatör Activated Reseptör (PPAR)-gama düzeylerinde artma belirlemişlerdir. Bu bulgulara bağlı oluşan inflamasyonun, kemik iliği mikroçevresinde, osteoklastlarda ve indifferansiye kemik iliği hücrelerinde süperoksit üretimiyle sonuçlanarak, osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu sağladığını, ayrıca osteoklast-spesifik katepsin K ile RANKL düzeylerinde artma olduğunu ve osteoblast-spesifik RUNX2/Cbfa1, femur trabeküler volüm ile OPG düzeylerinde ise azalma olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak yağlı diyetle beslenen farelerde; kemik iliği mikroçevresinde artmış adipositlerin (kemik iliği yağlanmasının) inflamasyona yol açtığı ve bu inflamasyonun kemik rezorpsiyonuyla sonuçlandığı yargısına varmışlardır.

Yukardaki bilgiler ışığında obezitenin, kronik inflamatuvar bir süreç olduğunu ve bu süreç esnasında salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin RANKL/OPG oranını arttırarak, kemik rezorpsiyonu yönünde etki edeceğini söyleyebiliriz. Postmenapozal dönemde ise obezitenin kemik üzerinde yararlı etkiler oluşturmayacağı açıktır.

Menapozla birlikte belirgin bir şekilde azalan östrojen düzeyleri, kemik üzerinde bir yıkım etkisi göstermekte ve osteoporozla sonuçlanmaktadır (55). Östrojen eksikliği sonucu matür osteoklastların aktivasyonu artmakta, apoptozu azalmaktadır (56). Östrojen eksikliğinin kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanan bu etkisi yada tam tersine bazı hormonların (östrojen, androjen, kalsitropik hormonlar, leptin, melatonin gibi) normal şartlar altında kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisi, postmenapozal dönemde RANKL/RANK/OPG sistemi üzerinden olmaktadır (57). Menapozla birlikte gerçekleşen östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan RANKL sentezini artıran IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Bu spontan artışın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, infeksiyon yada doku yaralanması halinde görülen sitokin artışına göre daha az belirgin olmaktadır (58). Ayrıca bu sitokine ilave olarak RANKL ve M-CSF gibi pek çok faktör daha salgılanmaktadır ve bu faktörlerin tümü osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu veya osteoklastogenezisi stimüle etmektedir (59).

Jabbar ve ark. (60) postmenapozal dönemde RANKL, OPG, kemik turnover parametreleri ve KMD arasındaki ilişkiyi araştırmak için, 185 osteoporozlu kadın ile 185 kontrol birey üzerinde çalışma yapmışlardır. Her iki grubun plazma OPG, RANKL, IL-6, seks steroidleri, kalsitropik hormonlar, kemik turnover markerları ve KMD ölçümleri yapıldıktan sonra, kontrol grubuna göre osteoporozlu grupta RANKL ve OPG düzeylerini ve OPG/RANKL oranını yüksek saptamışlardır. Ayrıca osteoporozlu grupta kemik turnover parametrelerini, IL-6 ve PTH düzeylerini yüksek, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve östrojen düzeylerini ise düşük saptamışlardır. Sonuç olarak RANKL ve OPG düzeylerinin KMD ile ters ilişkili olduğu ve artmış RANKL ve OPG düzeylerinin postmenapozal dönemde osteoporoz gelişmesine katkıda bulunacağı yargısına varmışlardır.

Mainini ve ark. (61) postmenapozal ve premenapozal dönemlerde RANKL/OPG sistemi, yaş ve kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; postmenapozal dönemde serum OPG düzeylerini anlamlı yüksek, RANKL düzeylerini anlamlı düşük saptamışlar ve RANKL/OPG sisteminin postmenapozal osteoporozda önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Chiba ve ark. (62) yaşlı postmenapozal kadınlarda serum OPG, RANKL, kemik-ALP, osteokalsin, NTx ve deoksipiridinolin düzeylerinin osteoporozla olan ilişkisini değerlendirmek için 51 yaşlı postmenapozal osteoporozlu, osteopenili ve osteoporozsuz kadın üzerinde

çalışma yapmışlardır. Bulguları sonucunda; postmenapozal kadınlarda, OPG düzeyleriyle lomber KMD, T ve Z-skor değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır. RANKL düzeyleriyle; lomber KMD, T ve Z-skor değerleri ve kemik turnover markırları arasında anlamlı korelasyon bulamamışlardır. Ayrıca RANKL seviyelerini; normal KMD'li, osteopenili ve osteoporozlu gruplar arasında farklı saptamamakla beraber, osteoporozlu grupta artan bir RANKL trendi belirlemişlerdir. RANKL/OPG oranıyla lomber KMD, T ve Z-skor değerleri arasında negatif korelasyon belirlemişler, kemik turnover markırlarıyla ise herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Ayrıca vertebral fraktürlü yaşlı kadınlarda OPG seviyelerini, vertebral fraktürlü olmayanlara göre daha düşük saptamışlardır. Sonuç olarak OPG seviyelerinin NTx'e benzer şekilde osteoporoz tahmininde önemli bir belirteç olduğu, ayrıca OPG'nin yaşlı kadınlarda gelişebilecek kemik kaybı ve kırıklara karşı koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

Yukarıdaki çalışmalarda postmenapozal olarak gelişen osteoporozun RANKL/OPG sistemi ve kemik turnover parametreleriyle olan ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalar, postmenapozal dönemde gelişen osteoporozun etyolojisinde de RANKL/OPG sisteminin etkili olduğunu göstermektedir.

Obezitenin postmenapozal dönemde, RANKL/OPG sistemine olan etkilerini inceleyecek olursak; bizim çalışmamızdaki koşullarla birebir örtüşmemekle birlikte peri- ve post- menapoz dönemde obezitenin RANKL/OPG sistemine olan etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır;

Holecki ve ark. (63) perimenapozal obez ve sağlıklı kadınlarda; serum OPG, CTx, osteokalsin, PTH, vitamin D (25-OH-D<sub>3</sub>) ve KMD düzeylerini karşılaştırmışlardır. Araştırmaya 50 perimenapozal obez (VKİ 36.7±4.1 kg/m<sup>2</sup>, yaş 50.4±4.9 yıl) ve kontrol grubu olarak 19 sağlıklı kadını (VKİ 24.2±2.1 kg/m<sup>2</sup>, yaş 53.8±5.1 yıl) almışlardır. Araştırmalarının sonucunda perimenapozal obez kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna göre; serum OPG, osteokalsin, ve 25-OH-D<sub>3</sub> düzeylerini düşük, PTH ve KMD'yi ise yüksek bulmuşlardır. Ayrıca her iki grupta serum OPG ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır. Sonuç olarak perimenapozal obez kadınlarda kemik kaybının patogeneğinde muhtemelen OPG'nin protektif bir rolü olmayacağı sonucuna varmışlardır.

Ostrowska ve ark. (64) postmenapozal obez kadınlarda artmış testosteron sekresyonunun kemik dokusu üzerinde koruyucu bir etkisinin olabileceği ve bu durumun



RANKL/RANK/OPG sistemini etkileyebileceği düşüncesinden hareketle; vücut yağ dağılımı, sirkadiyen serbest testesteron düzeyleri, kemik metabolizma belirteçleri ve RANKL/OPG sistemi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya 47 postmenapozal kadın (12'si gynoid obez, 17'si android obez, 18'i sağlıklı kontrol) alınarak günde her 3 saatte bir olmak üzere 8 kez kan alınmıştır. Bulguları sonucunda kontrol grubuna göre obez kadınlarda adipoz doku dağılımına bağlı olarak, serbest testesteron ortalama sirkadiyen düzeylerinin arttığı, RANKL, OPG, osteokalsin, CTx ortalama sirkadiyen düzeylerinin ise azaldığını saptamışlar ve bu durumun kemik metabolizmasını baskılamakta olduğu sonucuna varmışlardır.

Holecki ve ark. ile Ostrawska ve ark.'nın çalışmalarının sonuçları, bizim çalışmamızda bulduğumuz obez gruptaki azalmış OPG seviyeleri ile uyumludur ve postmenapozal gelişen osteoporozun etyolojisinde OPG'nin azalmasının etkili olduğunu göstermektedir. Östrojenin osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırarak ve RANKL sentezini inhibe ederek RANKL/OPG oranını azalttığı ve bu yolla antirezorptif etki gösterdiği belirtilmiştir (31). Obezite; muhtemelen yüksek östrojenin yararlı etkisi nedeniyle, menapoz öncesi kadınlarda osteoporozu karşı koruyucu etki göstermektedir (65). Postmenapozal dönemde ise östrojenin antirezorptif etkisi ortadan kalktığı için, postmenapozal kadınlardaki obezler aynı yaştaki zayıf olanlara kıyasla, artmış kemik kaybı ve düşük kemik kütlesine sahip olacaktır (66).

Postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlardan farklı olarak kemik yıkım ve yapım markırları artmıştır. Muhtemelen östrojen eksikliğine bağlı olarak artan kemik yıkımı, osteoblastik aktivite artışı ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Çünkü kemik yeniden yapılanmasında kemik yıkımını, kemik yapımı izler (67,68). Osteoporoz ile beraber görülen kemik kaybı, kemik turnover parametrelerinin araştırılması ile gösterilebilmektedir. Serum kemik-ALP aktivitesi kemik oluşumunu (69,70) göstermesi açısından en sık kullanılan belirteçtir. Erişkinlerde yaşla ve özellikle menapoz sonrasında aktivitesi belirgin olarak artmaktadır (71,72). Serum osteokalsin de kemik yapım göstergesidir (69,70) ve özellikle yüksek döngülü kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar (71,72). İdrarda kemik yıkım ürünlerinin araştırılabildiği çeşitli yöntemler bulunmaktadır. İdrarda ölçülen NTx ve deoksipiridinolin düzeyleri yüksek duyarlılığı olan kemik yıkım göstergeleridir (69). Her ikisinin de idrar düzeyleri menapozla birlikte belirgin olarak artmaktadır (71-73). Çalışmamızda serum kemik-ALP, idrar NTx ve deoksipiridinolin seviyeleri obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum osteokalsin

seviyeleri arasında ise her iki grupta anlamlı fark olmamakla beraber, obez grupta daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubuna göre obez grubundaki artmış kemik-ALP, NTx ve deoksipiridinolin düzeyleri obezlerde hem kemik yıkımının hem de kemik yapımının arttığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda postmenapozal obez grupta bulduğumuz VKİ ile kemik yıkımını gösteren RANKL, NTx ve deoksipiridinolin arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar da obezitede kemik yıkımının arttığı tezimizi desteklemektedir.

## 5.2. VKİ ve KMD Bulgularının Tartışılması

Çalışmamızda obez grubuyla kontrol grubu arasında KMD düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Postmenapozal dönemde VKİ ile KMD arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için birçok çalışma yapılmış olmakla beraber obezitenin kemik üzerindeki etkileri henüz tam aydınlatılamamış ve bu konuda yapılan çalışmalardan farklı bulgular elde edilmiştir;

Zhao ve ark. (29) obezite ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, kemik kütlesi üzerinde total vücut ağırlığının mekanik etkilerini incelemişlerdir. Bu şekilde 1988 sağlıklı ve akraba olmayan Çinli (878 premenapozal kadın ve 1110 erkek) ile 512 ayrı soydan olan 4489 Amerikalı Beyaz ırk (2667 kadın ve 1822 erkek) araştırmaya alınarak; toplam vücut yağ kütlesi, yağsız kütle, % yağ kütlesi, VKİ ve kemik kütlesi ölçülmüştür. Bulguları sonucunda vücut ağırlığının kemik üzerindeki mekanik yüklenme etkileri kontrol edildiğinde, vücut yağ kütlesinin kemik kütlesi ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlar ve sonuç olarak artmış yağ kütlesinin kemik kütlesi üzerinde yararlı etkilere sahip olmayacağını belirtmişlerdir.

Obezite için geliştirilmiş genetik fare modelinde leptin eksikliği olan (ob/ob) farelerin ağırlığı zayıf farelerin iki katı kadar fazla, femur KMD, korteks kalınlığı ve trabeküler kemik hacmi ise daha az bulunmuştur. Vücut ağırlığının yol açtığı mekanik yüklenmenin olumlu etkisinin, obezitenin (veya olasılıkla leptin eksikliği) kemik üzerindeki zararlı etkilerini yenemediği düşünülmektedir (74). Diyetle oluşturulmuş obezite hayvan çalışmalarında hem kortikal hem de trabeküler kemiklerin yapısının ve mekanik özelliklerinin, yağ içeriği yüksek diyetlerle olumsuz etkilendiği gözlenmiştir (75).

Cao ve ark. (76) obezite nedenli vücut kütlelerinin, iyi tanımlanamayan mekanizmalardan dolayı, kemik üzerine herhangi bir zararlı etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Bulguları sonucunda YYD farelerde; normal yağlı diyetle beslenen farelere göre, serum TDAF ve leptin düzeylerini yüksek, osteokalsin düzeylerini ise düşük bulmuşlardır. Ayrıca YYD farelerde femur kemik volümünü, trabekül sayısını ve bağlantı yoğunluğunu daha düşük; trabekül aralıklarını ise daha fazla olarak saptamışlardır. Sonuç olarak YYD ile indüklenen obezitenin kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanabileceği yargısına varmışlardır.

Brahmabhatt ve ark. (77) yaptıkları çalışmada, yağlı diyetle oluşturdukları obez farelerde oluşan ağırlık artışının, farelerde biyomekanik bozukluklara yol açabileceğini ve vücut ağırlığı kontrollerden %19 daha fazla olan bu farelerde trabekül ve kortikal kemiğin mineral içeriğinin daha az olduğunu saptamışlardır.

Buraya kadar olan bu çalışmaların sonuçları obezitenin yada vücut yağ kütlelerinin, postmenapozal KMD üzerine yararlı olamayacağı yönündedir. Ancak birçok çalışmada farklı bulgular da elde edilmiştir;

Yanık ve ark. (27) postmenapozal kadınlarda KMD ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında 51-79 yaşları arasında 22'si obez, 24'ü fazla kilolu ve 8'i ideal kilolu toplam 54 kadın üzerinde çalışma yapmışlardır. Bulguları sonucunda; yaş, sigara kullanımı, menapoz süresi, KMD ve T-skor değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptamamışlardır. Ancak VKİ ile femur boynu ortalama KMD değerleri arasında ve femur boynu T-skoru arasında pozitif yönde korelasyon tespit etmişlerdir. Sonuç olarak; postmenopozal kemik kaybını önlemek için yeterli vücut kütlelerinin sürdürülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Genaro ve ark. (28) postmenapozal osteoporozlu kadınlarda; kemik kütlesi üzerine, vücudun yağlı ve yağsız kütlelerinin etkilerini görmek istemişlerdir. Osteoporozlu 65 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, fazla kilolu kadınlarda kemik kütlelerini anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. Sarcopenia'lı (vücut iskelet yada yağsız kütle kaybı) hastalarda ise femoral KMD'ni anlamlı düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak yağsız vücut kütlelerinin; KMD ve kemik kütlesiyle ilişkili olduğunu, buradan hareketle düşük VKİ durumunda ve yağsız vücut kütlelerinin kaybında (Sarcopenia) düşük kemik kütlelerinin ve düşük KMD' nin sonuçlanacağını ve bu durumun osteoporotik fraktürler için risk taşıdığını belirlemişlerdir.

Barrera ve ark. (78) yaptıkları çalışmada, ileri yaş hastalarda yüksek VKİ'nin, femur boyun KMD'si üzerine koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. VKİ'si 30 ve üstü olan kadın

hastalarda osteoporoz riskinin, VKİ'si normal olan kişilerle kıyaslandığında yaklaşık % 33 daha az olduğunu saptamışlardır.

Yaraman ve ark. (79) yaptıkları çalışmada, postmenapozal kadınlarda VKİ ile femur boyun T-skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.

Asoaning ve ark. (80) düşük VKİ'li kadınların osteoporoz için artmış risk taşıdığını belirlemişler, VKİ'ndeki her bir birimlik değişikliğin, KMD'ni fiziksel aktivite, fonksiyonel kapasite, kalsiyum alımı, sigara ve alkol alışkanlığı gibi değiştirilebilir diğer risk faktörlerinden daha fazla etkilediğini saptamışlardır.

Buraya kadar olan çalışmaların sonuçları ise VKİ ve vücut yağının KMD ile korele olduğu ve obezitenin postmenapozal kemik kaybına karşı koruyucu olduğu yönündedir. Vücut ağırlığı ile aktarılan mekanik yüklenmenin kemik yapımına olumlu etkisi olduğu şüphesiz olmakla beraber, aşırı yağın kemiğe yararlı olduğu veya bazılarının ileri sürdüğü gibi osteoporoz için koruyucu bir faktör olduğu tartışmalıdır (81).

Silva ve ark. (82) KMD üzerinde obezite, yaş, menapoz süresinin etkilerini incelemek amacıyla 41-60 yaşları arasında, menapoz süreleri 1-10 yıl arası olan, 289 normal kilolu (VKİ  $22.7 \pm 1.5$ ) ve 299 obez (VKİ  $28.1 \pm 2.8$ ) toplam 588 kadın üzerinde araştırma yapmışlardır. Bulguları sonucunda obezitenin lomber ve femur KMD'leri üzerinde pozitif etkilerinin olduğunu, yaş ve menapoz süresinin ise KMD ile negatif korele olduğunu saptamışlardır. Ayrıca obezlerde lomber ve femoral KMD'lerini kontrollere göre anlamlı yüksek saptamışlar ve obez hastaların lomber ve femoral osteoporoz için düşük prevalansa sahip olduklarını belirlemişlerdir. Sonuç olarak obezitenin KMD üzerinde koruyucu etkisi olduğunu, ancak bu koruyucu etkinin yaş ve östrojen eksikliği nedeniyle maskelenebileceğini bildirmişler; bu nedenle postmenapozal obez kadınların da osteoporoz açısından taranmaları gerektiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda obez grupta bulduğumuz yaş ve menapoz süresi ile femur KMD ve femur T skoru arasındaki anlamlı negatif korelasyonlar Silva ve ark. (82)'nin sonucunu desteklemektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda bulduğumuz, postmenapozal dönemdeki obezlerde artmış idrar NTx ve deoksipiridinolin düzeyleri, bu dönemdeki kadınlarda obezitenin kemik yıkımını artırdığını, artmış RANKL/OPG oranı ise bu yıkımda RANKL ve OPG'nde rezorpsiyon yönünde rol aldığını göstermektedir. Çalışmamızda obez postmenapozlarda

bulduğumuz artmış RANKL/OPG oranına hem obezite hem de postmenapozal östrojen eksikliği sonucu oluşan artmış sitokinlerin sebep olduğunu düşünmekteyiz. Ancak her iki grubun KMD'leri arasında anlamlı bir fark olmaması ve obezlerde artmış kemik-ALP düzeyleri obezitenin kemik üzerinde -belki de mekanik yükün olumlu etkisi nedeniyle- ya da bilemediğimiz başka sebeplerden dolayı yapım yönünde de etki ediyor olabileceğini ve bu nedenle iki grubun KMD'leri arasında fark olmadığını düşündürmektedir. Belki de yapım obeziteden bağımsız olarak sadece yıkıma sekonder gelişmektedir. Çünkü kemikte yıkımı her zaman yapım takip eder (67,68,83). Çalışmamızda yapım ister kemik yıkımına bağlı sekonder gelişse, ister obezitenin artırdığı mekanik yüke bağlı olsa da postmenapozal obezlerde KMD korunmuş görünmektedir. Ancak bu korunma menapozun süresi ile ilişkili olabilir ve belki de menapozda başlangıçta obezite ile birlikte artan kemik yıkımı yapımla dengelense ve KMD'nde değişiklik olması engellense bile menapoz süresi uzadıkça kompensatuvar olarak artan kemik yapımı hem menapoz hem de obeziteye bağlı kemik rezorpsiyonu karşılamakta yetersiz kalacak ve KMD değerleri korunamayacaktır. Onun için çalışmanın daha uzun menapoz süreli obez bireylerle devamının yapılması gerekmektedir. Ayrıca, kemik rezorpsiyonu kan biyokimyasal parametreleri ile daha erken belirlenebiliyor olsa da KMD'nin etkilenmesi daha geç oluyor olabilir.

Sonuç olarak biz obezitenin postmenapozal osteoporozu RANKL/OPG oranını artırarak katkıda bulunduğunu ve postmenapoz obez hastalarda kan düzeylerinin belirlenmesinin kemik döngüsünü değerlendirmede faydalı bir marker olabilecekleri ve tedavide yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabilecekleri sonucuna ulaştık.

## 6. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı postmenapozal obez ve obez olmayan kadınlarda, serum RANKL ve OPG düzeylerini ve KMD ile olan ilişkilerini, serum osteokalsin, kemik-ALP, kalsiyum, fosfor, üriner deoksipiridinolin ve NTx gibi kemik turnover parametreleri ile birlikte değerlendirip araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 66 postmenapozal kadın üzerinde gerçekleştirildi. Bireyler obez (VKİ >30 kg/m<sup>2</sup>, n=40, yaş ortalaması 53.3 ± 5.1 yıl) ve obez olmayan (VKİ 18- <24.9 kg/m<sup>2</sup> n=26, yaş ortalaması 55.9 ± 6.5 yıl) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm bireylerden serum RANKL, OPG, osteokalsin ve üriner NTx ELİSA yöntemiyle, serum kemik-ALP kemilüminesans yöntemle, serum kalsiyum ve fosfor ticari kitlerle ve üriner deoksipiridinolin HPLC yöntemiyle ölçüldü. KMD ise DEXA yöntemiyle ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda kontrol grubuna göre obez grupta, serum RANKL, RANKL/OPG oranı, kemik-ALP, üriner NTx ve deoksipiridinolin düzeyleri anlamlı yüksekken; serum OPG düzeyleri anlamlı düşüktü. Her iki grup arasında serum osteokalsin, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ve KMD'leri açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca obez grupta VKİ ile serum RANKL, üriner NTx ve deoksipiridinolin parametreleri arasında anlamlı pozitif korelasyon; yaş ile femur KMD ve menapoz süresi ile femur KMD arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak postmenapozal obez kadınlardaki osteoklastogenez ile ilişkili olan yüksek RANKL ve düşük OPG düzeyleri, obezitenin postmenapozal osteoporozda olumsuz rol aldığını göstermektedir. Bununla birlikte her iki grubun KMD'leri arasında anlamlı bir fark olmaması, yüksek RANKL/OPG etkisinin, kemik-ALP seviyesindeki artma ile de gösterilen osteoblastik aktivitedeki artma ile kompanze edildiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, kemik yeniden yapılanması ve regülasyonunda rol oynayan OPG ve RANKL'in dolaşımdaki seviyelerinin belirlenmesi, obezitenin postmenapozal osteoporozu etkisini değerlendirmede ve tedavide yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** RANKL, OPG, menapoz, obezite, osteoporoz, VKİ, KMD

## 7. ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate the serum OPG and RANKL levels and their correlation with BMD and levels of other bone turnover parameters such as serum osteocalcin, bone-ALP, calcium, phosphorus, urinary deoxypyridinoline and NTx in postmenopausal women with and without obesity.

**Materials and Methods:** We have investigated 66 postmenopausal women, including a group with obese woman (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, n=40, mean age 53.3 ± 5.1 years) and a group with non-obese woman (BMI between 18 to <24.9 kg/m<sup>2</sup>, n=26, mean age 55.9 ± 6.5 years), as controls. Serum OPG, RANKL, bone-ALP, osteocalcin, calcium, phosphorus, urinary deoxypyridinoline and NTx levels and BMD of all subjects were measured.

Serum OPG, RANKL, osteocalcin and urinary NTx levels were measured by ELISA method, serum bone-ALP levels were measured by chemiluminescent method, serum calcium and phosphorus levels were measured by routine methods and urinary deoxypyridinoline levels were measured by HPLC technique. The BMD was measured by DEXA.

**Findings:** Serum RANKL, RANKL/OPG ratio, bone-ALP, urinary NTx and deoxypyridinoline levels were significantly higher, whereas serum OPG levels were significantly lower in obese women than in nonobese controls. There was no significant difference between serum osteocalcin, calcium and phosphorus levels and BMD measures of the groups. BMI was positively correlated with serum RANKL, urinary NTx and urinary deoxypyridinoline levels in the obese group. Also, there was a significant negative correlation between age and femur BMD and between duration of menopause and femur BMD in the obese group.

**Results:** Increased RANKL levels and decreased OPG levels associated with osteoclastogenesis in postmenopausal obese women suggests that obesity play a role towards osteoporosis in postmenopausal obese women. However, no significant change in BMD levels of the subjects shows that the effect of increased RANKL/OPG ratio is compensated by increased bone formation which showed by increased bone-ALP levels. OPG and RANKL levels are involved in the pathogenesis and regulation of bone turnover and thus, circulating levels of them may be useful markers to assess bone turnover and to develop new approaches in postmenopausal obese women.

**Key words:** RANKL, OPG, menopause, obesity, osteoporosis, BMI, BMD



## 8. KAYNAKLAR

1. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006; 13(4): 138-149.
2. Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, Özer EM. Obezite Tanımı, Sınıflandırılması, Ölçüm Yöntemleri, Epidemiyolojisi. Obezite Çalışma Grubu 1. Baskı 2000; 1-15.
3. Yılmaz C. Obezite. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 1995; 1-29.
4. Sertkaya AÇ, Orhan Y. Obezite, Şişman Hastaya Yaklaşım. İstanbul Tıp Kitabevi 2008;1-30.
5. Seidell JC. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması. 1. Baskı İstanbul And Yayıncılık 2000; 1-17.
6. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007; 1:107-116.
7. Jebb SA. Obezitede Vücut Bileşiminin Ölçülmesi. 1.Baskı, İstanbul And Yayıncılık 2000; 18-49.
8. Apay SE, Pasinlioğlu T. Obesity and Pregnancy. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):345-350.
9. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based Study of Diabets and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes Care 2002; 25(9): 551-556.
10. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları Yorumu (II). Endokrinolojide Yönelişler Ek Sayı. 2002; 11(1): 1-16.
11. Çöl M. Halk Sağlığı Yönünden Obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1998; 51(3):173-176.
12. Eryavuz M. Osteoporoz, Tanım ve Sınıflandırılması. İstanbul 1998; 1-7.
13. Dinç A, Eryavuz M, Özenoğlu A, Can G. Peri ve Postmenopozal Kadınlarda Diyetin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8 (3): 110-117.
14. Riggs BL, Melton III LJ. Osteoporosis, Lippincott-Raven Philadelphia. New York 1995; 225-247.
15. Eryavuz M. Osteoporoz, Epidemiyolojisi. İstanbul 1998; 8-32.
16. Biberoglu S. Osteoporoz, Patogenezi. İstanbul 1998; 33-55.
17. Yılmaz C. Osteoporozun Etyopatogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2(8): 451-459.
18. Öncel S. Osteoporoz, Klinik Bulgular. İstanbul 1998; 73-80.
19. Kutsal YG. Osteoporoz, Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. İstanbul 1998; 81-103.
20. Gezer A, Şentürk LM, Ertüngealp E. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Klimakteriyum. Güneş Kitabevleri 2006; 1523-1548.
21. Sepici V. Osteoporoz, Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. İstanbul 1998; 104-118.
22. Haspolat K, Söker M. Kemiğe Ait Biyokimyasal Değerler ve Onkoloji. Dicle Tıp Dergisi (Journal of Medical School) 2002; 83-90.
23. Eryavuz M, Akarırnak Ü, Tüzün Ş. Metabolik Kemik Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri 1997; 127-148.
24. Özerbil ÖM. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Osteoporoz. Güneş Kitabevleri 2006; 1641-1649.
25. Bardin CW. Endokrinoloji ve Metabolizmada Tedavi. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1998; 578-582.
26. Achermann JC, Jameson JL. Harrison Endokrinoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 269-282.
27. Yanık B, Atalar H, Külcü DG, Gökmen D. Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kütle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2007; 13:56-9.

28. Genaro PS, Pereira GA, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Influence of Body Composition on Bone Mass in Postmenopausal Osteoporotic Women. *Arch Gerontol Geriatr* 2010.
29. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of Obesity With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1640-6.
30. Cao JJ, Gregoire BR, Gao H. High-Fat Diet Decreases Cancellous Bone Mass But Has No Effect on Cortical Bone Mass in The Tibia in Mice. *Bone* 2009; 44(6):1097-104.
31. Kurban S, Mehmetoglu I. Osteoprotegerin, Rank and Rank Ligand. *Turk J Biochem* 2007; 32 (4): 178–184.
32. Fili S, Karalaki M, Schaller B. Therapeutic Implications of Osteoprotegerin. *Cancer Cell Int* 2009; 12:9-26.
33. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J et al. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on The Determination of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1):17-29.
34. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C et al. Is Obesity Protective for Osteoporosis? Evaluation of Bone Mineral Density in Individuals with High Body Mass Index. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (6): 817-820.
35. DeSimone DP, Stevens J, Edwards J, Shary J, Gordon L, Bell NH. Influence of Body Habitus and Race on Bone Mineral Density of the Midradius, Hip and Spine in Aging Women. *J Bone Miner Res* 1989; 4:827-30.
36. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The Effects of Race and Body Habitus on Bone Mineral Density of the Radius, Hip and Spine in Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1247-50.
37. Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical Strain and Bone Cell Function: A Review. *Osteoporos Int* 2002; 13:688-700.
38. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, Mechanosensing and Wnt Signaling. *Bone* 2008; 42:606-15.
39. Sawakami K, Robling AG, Ai M, Pitner ND, Liu D, Warden SJ et al. The Wnt Coreceptor LRP5 Is Essential for Skeletal Mechanotransduction but Not for The Anabolic Bone Response to Parathyroid Hormone Treatment. *J Biol Chem* 2006; 281:23698-711.
40. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and Body Composition. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (6): 42-7.
41. Pollock NK, Laing EM, Baile CA, Hamrick MW, Hall DB, Lewis RD. Is Adiposity Advantageous for Bone Strength? A Peripheral Quantitative Computed Tomography Study in Late Adolescent Females. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1530-8.
42. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast Differentiation and Activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
43. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* 2001; 142:5050-5.
44. Albala C, Yariez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity As A Protective Factor for Postmenopausal Osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(11):1027-32.
45. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat Mass Is An Important Determinant of Whole Body Bone Density in Premenopausal Women but Not in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3):779-82.
46. Novack DV, Teitelbaum SL. The Osteoclast: Friend or Foe? *Annu Rev Pathol* 2008; 3:457-84.

47. Cao J, Venton L, Sakata T, Halloran BP. Expression of RANKL and OPG Correlates With Age-related Bone Loss in Male C57BL/6 Mice. *J Bone Miner Res* 2003; 18:270-7.
48. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2007; 132:2169-80.
49. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-Induced Inflammatory Changes in Adipose Tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-8.
50. Yared MHG, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Haddad MG et al. Osteoprotegerin in Relation to Body Weight, Lipid Parameters Insulin Sensitivity, Adipocytokines, and C-reactive Protein in Obese and Non-obese Young Individuals: Results From Both Cross-sectional and Interventional Study. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158:353-359
51. An JJ, Han DH, Kim DM, Kim SH, Rhee Y, Lee EJ et al. Expression and Regulation of Osteoprotegerin in Adipose Tissue 2007; 48(5):765-72.
52. Ashley DT, O'Sullivan EP, Davenport C, Devlin N, Crowley RK, McCaffrey N et al. Similar to Adiponectin, Serum Levels of Osteoprotegerin Are Associated with Obesity in Healthy Subjects. *Metabolism* 2011; 60(7):994-1000.
53. Halade GV, El Jamali A, Williams PJ, Fajardo RJ, Fernandes G. Obesity-mediated Inflammatory Microenvironment Stimulates Osteoclastogenesis and Bone Loss in Mice. *Exp Gerontol* 2011; 46(1):43-52.
54. Chentouf M, Dubois G, Jahannaut C, Castex F, Lajoix AD, Gross R et al. Excessive Food Intake, Obesity and Inflammation Process in Zucker fa/fa Rat Pancreatic Islets. *PLoS One* 2011; 6(8):e22954.
55. Green DE, Epstein S. Paratiroidler, Kemik ve Mineral Metabolizması. *Current Opinion in Endocrinology* 2007; 2(1):44-50.
56. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and Its Ligand: A New Paradigm for Regulation of Osteoclastogenesis and Bone Resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11(11):905-13.
57. Ostrowska Z. Menopause, Obesity, and Bone Status. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63:39-46.
58. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity After Menopause. *Endocr Rev* 2002; 23(1):90-119.
59. Bashir A, Mak YT, Sankaralingam S, Cheung J, McGowan NW, Grigoriadis AE et al. Changes in RANKL/OPG/RANK Gene Expression in Peripheral Mononuclear Cells Following Treatment with Estrogen or Raloxifene. *Steroids* 2005; 70(13):847-55.
60. Jabbar S, Drury J, Fordham JN, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Osteoprotegerin, RANKL and Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Pathol* 2011; 64(4):354-7.
61. Mainini G, Incoronato M, Urso L, Scaffa C. Serum Osteoprotegerin Correlates with Age and Bone Mass in Postmenopausal, but Not in Fertile Age Women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(4):355-9.
62. Chiba Y, Onouchi T, Ikeda T, Adachi J, Tamura Y, Horiuchi T. Implications of Measuring Soluble Receptor Activators of Nuclear Factor-kappaB Ligand and Osteoprotegerin in Bone Metabolism of Elderly Women. *Gerontology* 2009 ;55(3):275-80.
63. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Mizia-Stec K, Zak-Gołab A, Olszanecka-Glinianowicz M et al. Osteoprotegerin-Does It Play A Protective Role in The Pathogenesis of Bone Loss in Obese Perimenopausal Women?. *Endokrynol Pol* 2007; 58(1):7-10.
64. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B, Kajdaniuk D, Wołkowska-Pokrywa K. Circadian Concentrations of Free Testosterone, Selected Markers of Bone Metabolism, Osteoprotegerin

- and Its Ligand sRANKL in Obese Postmenopausal Women. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65:658-67.
65. Glass AR. Endocrine Aspects of Obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73:139-160.
66. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH. Low Body Mass Index Is An Important Risk Factor for Low Bone Mass and Increased Bone Loss in Early Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1622-1627.
67. Li X, Qin L, Bergenstock M, Bevelock LM, Novack DV. Parathyroid Hormone Stimulates Osteoblastic Expression of MCP-1 to Recruit and Increase The Fusion of Pre/osteoclasts. *J Biol Chem* 2007; 282:33098-106.
68. Eriksen EF. Normal and Pathological Remodeling of Human Trabecular Bone: Three Dimensional Reconstruction of the Remodeling Sequence in Normals and in Metabolic Bone Disease. *Endocr Rev* 1986; 7:379-408.
69. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz, Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Palme Yayıncılık 2005; 795-821.
70. Mehmetoğlu İ. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 178-180.
71. Delmas PD. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Acta Orthop Scand (Suppl266)* 1995; 66:176-182.
72. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6:S2-17.
73. Altıntaş F, Ozkut AT, Beyzadeoğlu T, Eren A, Güven M. The Effect of Risedronate Treatment on Bone Turnover Markers in Patients with Hip Fracture. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 41(2):132-5.
74. Hamrick MW, Pennington C, Newton D, Xie D, Isales C. Leptin Deficiency Produces Contrasting Phenotypes in Bones of The Limb and Spine. *Bone* 2004; 34:376-83.
75. Li KC, Zernicke RF, Barnard RJ, Li AF. Effects of A High Fat-sucrose Diet on Cortical Bone Morphology and Biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1990; 47:308-13.
76. Cao JJ, Sun L, Gao H. Diet-induced Obesity Alters Bone Remodeling Leading to Decreased Femoral Trabecular Bone Mass in Mice. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192:292-7.
77. Brahmabhatt V, Rho J, Bernardis L, Gillespie R, Ziv I. The Effects of Dietary-induced Obesity on The Biomechanical Properties of Femora in Male Rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:813-8.
78. Barrera G, Bunout D, Gattas V, De La Maza MP, Leiva L, Hirsch S. A High Body Mass Index Protects Against Femoral Neck Osteoporosis In Healthy Elderly Subjects. *Nutrition* 2004; 20:769-71.
79. Yaraman N, Çelik C, Karaoğlu B. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz İle Çok Yönlü Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Fiziksel Tıp Dergisi* 2002; 5:23-26.
80. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The Association Between Body Mass Index And Osteoporosis In Patients Referred For A Bone Mineral Density Examination. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15:1028-34.
81. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral Postmenopausal Bone Loss Is Reduced in Overweight Women: A Longitudinal Study in 155 Early Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:683-6.
82. Silva HG, Mendonça LM, Conceição FL, Zahar SE, Farias ML. Influence of Obesity on Bone Density in Postmenopausal Women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(6):943-9.
83. Taşan E. Normal Kemik Yapım-yıkım Döngüsü ve Osteoporozun Patogenezi. *Osteoporoz Sempozyumu İstanbul* 1999; 17-32.

## TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanması esnasındaki yardım ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU'na, yardım ve emeklerinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Sevil KURBAN'a, Anabilim Dalı'mızda görevli tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, Dr. Erkan Taşyürek'e, tüm Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan anneme, babama, kardeşlerime ve sabrı ve sevgisiyle maneviyatımın gönlümde yeşermesine vesile olan nişanlım Ayşe ERBAY'a, saygı deryasında vefa ve sevgi hissiyatımı borç bilirim.

Dr. EKREM ERBAY