

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ERKEK PRİMER PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ İLE ETKİLEŞEN
FAKTÖRLER

Dr. Aslı ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2015

T.C
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**ERKEK PRİMER PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ İLE ETKİLEŞEN
FAKTÖRLER**

Dr. Aslı ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

ANKARA
2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum ve tez çalışmasının gerçekleşmesi için bana gerekli ortamı ve desteği sağlayan başta tez danışmanım *Prof. Dr. Yeşim Gökçe Kutsal* olmak üzere, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Fitnat Dinçer* ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri *Prof. Dr. Ayşen Akıncı Tan*, *Prof. Dr. Alp Çetin*, *Prof. Dr. Levent Özçakar*, *Prof. Dr. Pınar Borman*, *Prof. Dr. Bayram Kaymak*, *Doç. Dr. Oya Özdemir*, *Doç. Dr. Murat Kara'ya*, emekli öğretim üyeleri *Prof. Dr. Zafer Haşçelik* ve *Prof. Dr. Fatma İnanıcı'ya* ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve hastane personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezin hazırlanmasında bana destek sunan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi *Prof. Dr. Rana Karabudak'a* ve Arş. Gör. *Pınar Acar'a*, tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan *Prof. Dr. Filiz Akbıyık* ile istatistiksel verilerin yorumlanmasındaki katkılarından dolayı *Dr. Sevilay Karahan'a* teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çalışkan, A. Erkek Primer Progresif Multiple Skleroz Olgularında Kemik Mineral Dansitesi ile Etkileşen Faktörler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.

Erkeklerde birincil osteoporozla oranla daha sık rastlanan sekonder osteoporoz tanısının konması çoğu koşulda hastalığa özgü tedavinin seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından önem taşır. Sekonder osteoporoz nedenleri arasında Multipl Skleroz (MS) da önemli bir yere sahiptir. Çalışmanın amacı öncelikle erkek primer progresif multip skleroz (PPMS) hastalarında kronik immobilizasyon ve oral glukokortikoid gibi faktörleri dışlayarak kemik mineral dansitesi (KMD) değerlendirilmesinin yapılması ve kronik bir hastalık olan MS'in KMD üzerindeki etkisinin ortaya konulmasıdır. Ayrıca bu hastalarda KMD ile kemik biyolojik markırlarının korelasyonunun değerlendirilmesi ve bu sayede daha ucuz, radyasyon riski olmayan, tekrarlanabilir ve kemik metabolizması hakkında daha erken dönemde bilgi veren bu markırların MS hastalarında osteoporoz takibinde klinik kullanımının artırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda bir yıldan uzun süreli McDonalds tanı kriterlerine göre Primer progresif MS tanısı almış 25-65 yaş arasındaki erkek hastalarda hastanemizde DXA kullanılarak KMD, kemik yapım ve yıkım markırları ve klinik markır olarak da SHBG değerlendirildi. Kontrol grubu 25-65 yaş arasında sağlıklı hastane personelinden seçildi. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kişilerin yaş, boy, kilo, BMI, cinsiyet, meslek, eğitim durumu gibi tanımlayıcı bilgileri hasta değerlendirme formu ile kayıt edildi. Özgeçmiş – soygeçmiş değerlendirmesinde sigara- alkol tüketim alışkanlığı, ek sistemik hastalık, ilaç kullanımı, ailede MS ve osteoporoz öyküsü, patolojik kırık öyküsü sorgulandı. Hastanın öyküsünde hastalığın tipi, hastalık süresi, tanı konma yaşı, yine hasta değerlendirme formu ile kayıt edildi. Daha sonra MS hastalarının EDSS skorları bir nörolog tarafından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 26 hasta ve 20 sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 46 kişi alındı. İki grup arasında sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde medeni durum, eğitim durumu, meslek alkol ve sigara kullanma

alışkanlığı gibi parametreler açısından da iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların yaş ortalaması $42,6 \pm 8,9$ (22-60) olup ortalama hastalık süresi $3,4 \pm 1,5$ yıl, hastalığa tanı konma yaşı $38,9 \pm 9,6$ ve ortalama EDSS $4,4 \pm 1,7$ olarak değerlendirildi. 25 (OH) D düzeyi hasta grupta $17,8 \pm 9,2$, kontrol grupta $19,4 \pm 6,3$ olarak kayıt edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. İki grup arasında femur BMD (p:0,01), Femur T skor (p:0,04)ve femur Z skor (p:0,05) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir. Hasta ve gönüllü grupta biyolojik markırlar ve diğer biyokimyasal değişkenler ile SHBG, EDSS ve KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamış, ancak p değerleri anlamlı değere yakın olarak elde edilmiştir. Multipl skleroz hastalarında KMD değerleri aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre düşük saptanmıştır. Multipl skleroz ikincil osteoporoz nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir ve hastaların bu açıdan değerlendirilmesi klinik açıdan gereklidir.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Kemik Mineral Dansitesi, Kemik Biyolojik Markırları

ABSTRACT

Çalışkan, A. Factors Effecting Bone Mineral Density Among Male Primary Progressive Multiple Sklerosis Patients. Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Hacettepe University. Ankara 2015. It's known that secondary osteoporosis is more common than primary osteoporosis in men. Therefore diagnosis is important to define the prognosis and to choose the appropriate treatment. Multiple sclerosis (MS) is an important of the cause of secondary osteoporosis. There's limited data in Turkey about the affect of MS on male osteoporosis. It's aimed to evaluate the affect of MS on bone mineral density (BMD) among male primary progressive MS (PPMS) patients excluding the factors such as chronic immobilization and oral glucocorticoid use. Also it's aimed to define the correlations between BMD and bone biomarkers for increasing the use in clinical practise because they can give information about bone metabolism earlier and it's a cheaper, repeatable way and doesn't have radiation risk. 26 male patients who are diagnosed as PPMS according to 2010 McDonald's Criteria for over a year and and age matched male healthy volunteers between 25-65 years old are included in the study. Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of the patients, femoral and lumbar BMD measured by dual energy X-ray absorbtometry(DXA), bone turnover markers, biochemical markers, sex hormon binding globulin(SHBG) were evaluated. Demographical data, tobacco and alcohol consumption, presence of any additional systemic diseases, medications especially prior use of steroids, pathological fractures and family histories of MS or osteoporosis were questioned. Demographical properties, tobacco and alcohol consumption were statistically similar in both groups. Mean age of the patient group were $42,6 \pm 8,9$ (22-60) years, mean disease duration were $3,4 \pm 1,5$ years, mean EDSS scores were $4,4 \pm 1,7$. 25-hydroxy vitamin D levels were $17,8 \pm 9,2$ ng/ml in patient group and $19,4 \pm 6,3$ ng/ml in control group($p > 0,05$). Femoral BMD ($p = 0,01$), femoral T scores ($p = 0,04$), femoral Z

scores ($p=0,05$) were lower in patient group. There weren't any significant correlation between SHBG levels, EDSS, BMD scores and biomarkers (CTX and osteocalcin) and other biochemical variables; but p values were close to the significant value. BMD scores were lower in patient group than in control group. Osteoporosis should be managed as part of MS patients' treatment protocols.

Keywords: Multiple sklerosis, Bone Mineral Density, Biological Markers
Bone

İÇİNDEKİLER

Sayfa	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Multipl Skleroz	Error! Bookmark not defined.
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etyoloji	3
1.1.3. Klinik Özellikler	6
1.1.4. Hastalığın Seyri	10
1.1.5. Tanı kriterleri	12
2.1. Normal kemik dokusu ve metabolizması	15
2.1.1. Normal Kemik Dokusu	15
2.1.2. Kemik Dokusunun Hücreleri	17
2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi	18
2.2. Osteoporoz	25
2.2.1. Osteoporoz Tanımı	25
2.1.2. Osteoporoz Patofizyolojisi	25
2.1.3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri	27
2.1.4. Sekonder Osteoporoz Tanı Yöntemleri	28
2. AMAÇ	Error! Bookmark not defined.
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR	389
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CTX	: C-terminal Telopeptid
DXA	: Dual-energy X-ray Absorbsiyometri
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GH	: Büyüme hormonu
HLA	: Human leukocyte antigen
HHV-6	: Human herpes virüs 6
IGF I-II	: İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
KİS	: Klinik izole sendrom
M.S	:Multipl Skleroz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MBP	: Myelin basic proteinine
SD	: Standart Deviasyon
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SSS	: Santral sinir sistemi
PPMS	: Primer progresif multip skleroz
PTH	: Paratroid hormonu
TGF-β	: Transforming Growth faktör- β
TGF- α	: Transforme edici büyüme faktörü- α
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-- β
TNF alfa	: Tümör Nekroz alfa
VAS	:Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Tüm dünyada MS hastalığının sıklığındaki coğrafi farklılıklar	3
Şekil 2. Kompakt ve spongiyoz kemik şematik görünümü	16
Şekil 3. Kemik yapım ve yıkımının şematik görünümü	18
Grafik 1: Hasta grubu medeni durum	40
Grafik 2: Kontrol grubu eğitim durumu	40
Grafik 3: Hasta grubu eğitim durumu	41
Grafik 4: Kontrol grubu meslek durumu	42
Grafik 4: Hasta grubu meslek durumu	42

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. MS hastalarında hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları	6
Tablo 2: Revize (2010) Mc Donald kriterleri	13
Tablo 3: Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu etkileyen faktörler	19
Tablo 4 : Erkeklerde sekonder osteoporoz nedenleri	27
Tablo 5: Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri	29
Tablo 6: Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri	34
Tablo 7: Olguların sosyodemografik verileri	39
Tablo 8: MS hastalarının klinik özellikleri	42
Tablo 9: Hasta ve Kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler	43
Tablo 10: Hasta ve Kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler	44
Tablo 11: Hasta ve Kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler	45
Tablo 12: Her iki grupta KMD ile SHBG, 25(OH)D, CTX, Osteokalsin ve EDSS koralasyonunun değerlendirilmesi.	46
Tablo 13: MS ve kontrol grubunda KMD ortalama değerleri	47

1. GİRİŞ

1.1. MULTİPLE SKLEROZ

Multiple skleroz (MS), santral sinir sistemi beyaz cevherinin karmaşık, tekrarlayıcı, sıklıkla progresif seyirli inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır(1).

Multipl skleroz olgusuna dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St. Lidwina' ya aittir. Tarihi metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (2,3,4).

MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (3). 1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün ensefalomyelit' i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlar ve MS immünoopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (5).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980' li yıllarda immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir (5). Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır. 1981 yılında lan Young, MRG' nin MS teşhisinde uygulanmasını gösteren bir makale

yayınlanmış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinyum- DPTA ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken bazılarının tutmadığını saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri, hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir.(5)

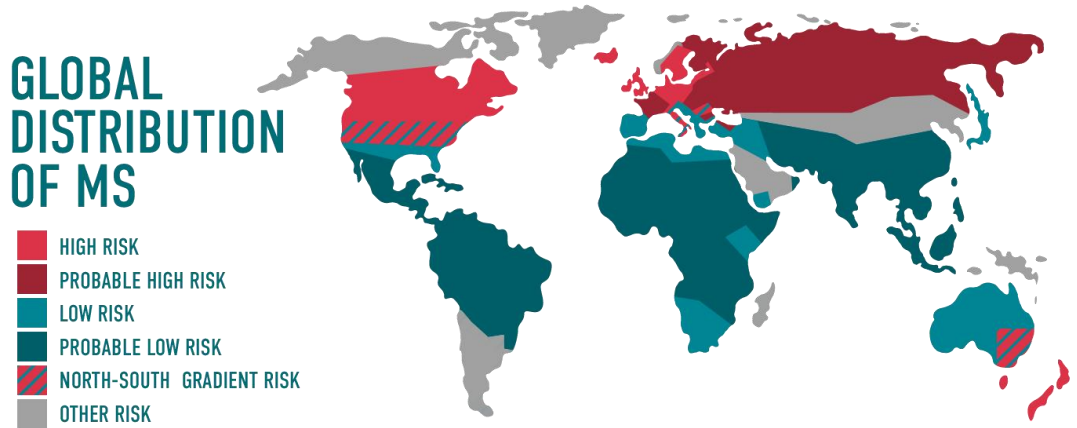
1.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

MS semptomları, hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlamakta, nadiren 10 yaş öncesi ve 70 yaş sonrası görülmektedir. Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerdekinin yaklaşık 2 veya 3 kat fazlasıdır. Çocuklarda sıklık ise daha düşüktür (6).

MS'in görülme sıklığı farklı coğrafi bölgelerde çeşitlilik göstermektedir. Güney yarım kürede, kuzeyden güneye doğru; kuzey yarım kürede ise güneyden kuzeye doğru gidildikçe hastalığın görülme sıklığı artmaktadır (7).

Aynı coğrafyada olsa da farklı ırk ve etnik topluluklarda çarpıcı dağılımlar bildirilmekte; beyaz ırkta daha fazla görüldüğü vurgulanmaktadır. Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalığın çok ender olduğu, ABD'de yaşayan siyahlarda ise hastalığın görülme sıklığının beyazların yarısı kadar olduğu bilinmektedir (8).

Şekil-1:Tüm dünyada MS hastalığının sıklığındaki coğrafi farklılıklar (9)



Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İstanbul Maltepe'de MS prevalansının araştırıldığı bir çalışmada prevalans 101.4/100.000 olarak bulunmuştur (10).

1.1.2. ETİYOLOJİ

MS etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu gelişen otoimmünite sorumlu görünmektedir.

1.1.2.1. Genetik Faktörler

İkiz çalışmaları MS'in ailesel doğasını dramatik bir şekilde göstermiştir Dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi %3-5'tir. Monozigotik ikizlerde risk en az %20'dir ve eğer hastalar uzun dönem takip edilirse ve değişik klinik veriler dahil edilirse risk %38.5'e ulaşabilmektedir (11).

MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş başka bir birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşinde söz konusudur (12). Genel toplumla karşılaştırıldığında birinci derece akrabalarda MS gelişme riski 25 kat artar (12) ve bu riskte annenin büyük bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Her iki ebeveyn etkilendiğinde, çocukların %9'u MS geliştirir. Hastalığın seyri, başlangıç yaşı, cinsiyet ve hastalığın şiddeti bir ailede etkilenen hastalarda beklenenden daha benzerdir (13). Bununla birlikte fenotiplerin uyumlu olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (14). MS hastalarının çocuklarında ve etkilenmemiş ikizlerde çoğu zaman anormal MRG'ler saptanmasına rağmen myelin basic proteinine (MBP) yönelik T hücre yanıtları normaldir (15, 16,17).

Çok sayıda etkilenmemiş tek yumurta ikizi (%70) çevresel katkı için güçlü bir iddiadır. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir. HLA-DR15 genomik bölge MS geliştirme riski ve MS

fenotipinin geliştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. MS beyaz ırkı ve Avrupa kökenlileri daha çok etkilemekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonu daha yüksek risk taşımaktadır. Orta Asya ülkelerinde oranın çok düşük olduğu bulunmuştur. Irk ve etnik köken farklılıkları hastalığın prevalansını ve klinik görünüşünü etkilemektedir. Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD'de yaşayan siyahlarda ise insidans beyazların yarısıdır. Aynı şekilde doğu Asyalılarda hastalık enderdir (18). Japonlarda hastalık optik sinirleri ve spinal kord tutan optikospinal form ya da Nöromiyelitis Optika biçimindedir (18).

1.1.2. 2. Çevresel etmenler:

1.1.2.2.1.Coğrafi Bölge:

MS ılıman iklimlerde daha çok görülmektedir. Görülme oranı kuzey yarımkürede kuzeye, güney yarımkürede güneye doğru gidildikçe artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MS'in belirli etnik gruptan çok bölgesellikle ilişkisi olduğunu göstermiş ve hastalığın gelişmesinde çevresel faktörlerin rolüne dikkati çekmiştir (19).

1.1.2.2.2.Enfeksiyon:

Major çevresel faktörler olarak hem bakteriyel hem de viral ajanlar MS atağını başlatmakta ya da presipite ettiği düşünülmektedir. Spesifik ya da nonspesifik olası bir persistant viral enfeksiyon varlığı MS etiyopatogenezinde uzun süre tartışılmıştır. Hastaların bir kısmında serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda enfeksiyöz ajan ya da antikorların saptanması, deneysel çalışmalarda bazı virüslerin demiyelinizasyona neden olduğunun gösterilmesi ve viral enfeksiyonlar sonucunda da myelopati görülmesi etiyolojide enfeksiyonların suçlanmasına sebep olmuştur. Etiyolojide rolü olduğu varsayılan enfeksiyöz ajanlar: Herpes simpleks virüs (HSV), Kızamık, Parainfluenza, Paramiksovirus, Sitomegalovirus, Epstein Barr virüs, Klamidya Pnömonia, Mycoplasma pnömonia, Human herpes virüs 6 (HHV-6) , Human T-cell Lymphotropic virüs Type 1 (HTLV-1)'dir. Son

yıllarda MS ve EBV serolojisi arasındaki yakın ilişki üzerinde durulmaktadır (20,21,22).

1.1.2.2.3 Otoimmünite:

Normal bireylerde az sayıda otoreaktif T ve B hücreleri mevcuttur. Muhtemelen bu hücreler immün proliferasyonda klonal delesyondan kurtulmuşlardır ve antijenlerine tolerandırlar. Bu hücreler toleranslarını kaybettiklerinde ve hedef hücrelerde immün reaktivite işlemi başladığında otoimmünite gelişir. Toleransın kırıldığı bir potansiyel yol “moleküler benzerlik” diye adlandırılan kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünitedir. Pekçok viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik paylaşırlar; bunların az bir kısmı ise MS’li hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Toleransın bozulduğu diğer bir durum ise SSS enfeksiyonudur ki, burada doku hasarı oluşur ve periferik dolaşıma antijenler salınır ve bunlar da otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olur (23). Miyelin basic protein (MBP) uzun zamanlar otoimmün atak için primer adaylardan biri olarak değerlendirilmiştir. Hem normal insanlarda hem de MS’li hastalarda özellikle de aktif hastalığı bulunanlarda periferik kanda MBP’ye yanıt veren T hücreleri tespit edilmiştir. MBP miyelin proteininin %30’unu oluşturur ve MS’in primer hayvan modeli olan Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) için antijen olabilir. MBP’nin azalmış peptid ligandlarıyla yapılan son çalışmalar da MBP reaktif T hücrelerinin patojenik rolünü desteklemektedir. Miyelinin pekçok diğer karakteristik proteinleri de otoimmün atak için aday olabilirler. Proteolipid protein (PLP) SSS miyelin proteininin %50’sini oluşturur ve miyelin yaprakçıklarının iç membranını oluşturur. Periferik sinir sistemi (PSS)’nde bu rolü P0 proteini üstlenir. Miyelin ilişkili glikoprotein, miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve siklik nükleotid fosfodiesteraz miyelinin çok az bir kısmını oluşturur. MOG ve siklik nükleotid fosfodiesteraz periferik sinir miyelininde bulunmazlar ve MS sadece santral miyelinini tuttuğu için bu

proteinler ilgi alanı oluşturmaktadır (23).MS'de otoimmüitenin muhtemel nedensel mekanizma olduğu düşünülse de, henüz tam kanıtlanmış değildir. Hedef antijen ve immünopatolojik sürecin detayları henüz tam anlaşılmış değildir. İmmün hücre repertuarında görülen değişiklikler ve hastalığın aktif döneminde hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında normallerle karşılaştırıldığında miktarlarındaki değişiklikler MS'in disimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (24,25).

1.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısı ile MS santral sinir sistemi ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom ya da bu semptomların kombinasyonu görülebilir. Çoğu hastada, belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzelme bazen tamdır. Ancak, bu atakların %40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar. Atak, ateş olmaksızın eski belirti ve bulgularda artış olması ya da yeni bulguların ortaya çıkması, 24 saatten uzun sürmesidir.(26)

Yapılan çalışmalarda en sık görülen semptom duyuşsal belirtiler olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık gözlenen semptom güçsüzlüktür.

Tablo-1: MS hastalarında hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları

Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları	
Bir yada daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<5

Türk nöroloji derneği MS tanı ve tedavi klavuzu. 2013 Galenos Yayınevi.

1.1.3. 1.Duyusal Belirtiler:

MS' in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların çoğunda görülür. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duysal belirtiler görülebilir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitte distallerinde derin duyu kaybı şeklindedir (27).

1.1.3. 2. Motor Belirtiler:

İkinci sıklıkta görülen başlangıç semptomudur. Kortikospinal ve kortikobulber traktların tutulumu ile ortaya çıkar. Paraparezi, hemiparezi, quadriparezi yada monoparezi şeklinde görülebilir. Parezi ile birlikte spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler görülebilir (28).

1.1.3. 3. Görme ile İlgili Belirtiler:

Hastaların %30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. En sık karşılaşılan tek gözde 1-2 gün içinde gelişen görme azalmasıdır. Görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir. (29,30)

1.1.3. 4.Serebellar Belirtiler:

Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titubasyon en sık rastlanan bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir . (29,30)

1.1.3. 5.Spinal Kord Belirtileri:

Her iki alt ekstremitede artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan spinal kord belirtileridir. (29,30)

1.1.3. 6.Genitoüriner Sistem Belirtileri:

Sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama gibi şikayetler görülebilir. Her iki cinste de seksüel disfonksiyon görülebilir. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması, vajinal his azalması görülebilir. (29,30)

1.1.3. 7.Kognitif Belirtiler:

Hastaların %50 sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir . (29,30)

1.1.3. 8.Psikiyatrik Belirtiler:

MS' de en sık görülen psikiyatrik bulgular depresyon ve bipolar affektif bozukluktur. Bunların dışında aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir. (29,30)

1.1.3. 9.Epilepsi:

MS' li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7.5 arasında değişir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır. (29,30)

1.1.3. 10.Paroksizmal Semptomlar:

MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağırlı tonik spazmlardır. (29,30)

1.1.3. 11.Yorgunluk:

Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Yorgunluk, özellikle sıcaklıkla tetiklenir. Hastaların büyük çoğunluğu ısıya karşı oldukça hassastır. (29,30)

1.1.3. 12. Ağrı:

MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı veya sürekli ekstremitelerde ağrıları ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitelerde olan dizestetik ağrılardır. Ancak trunkal ya da üst ekstremitelerde dizestezi de olabilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksizmal semptomdur. (29,30)

1.1.3. 13.Konstipasyon ve Diyare:

Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinerjikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar...vs) sayılabilir (29,30).

1.1.3. 13.Osteoporoz:

Hastalarda ataklar esnasında steroid kullanımı, çeşitli sitokinlerin etkisi, D vitamini eksikliği, özürülük ve buna bağlı immobilizasyon gibi nedenler kemik mineral yoğunluğunu etkilemekte ve osteopeni veya osteoporoza neden olmaktadır. Osteoporoza bağlı oluşan kırıklar ise hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (31).

1.1.4. HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ(30)

1.1.4.1.Relapsing Remitting MS (RRMS):

Atak ve remisyon dönemleriyle giden MS olgularını kapsar. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürülükte süregen bir ilerleme söz konusu değildir. %80-85 oranında en sık görülen formdur. Atak sıklığı ortalama iki yılda birdir. Genç kadınlarda daha sık izlenir. Hastaların yaklaşık yarısında 10 yıldan sonra sekonder progresif forma geçiş olur. %15 hasta relapsing progresif forma döner.

1.1.4.2.Sekonder Progresif MS (SPMS):

İkincil ilerleme gösteren MS kliniği, RRMS olgularının çoğunun geçiş gösterdiği bu fazda özürülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme göstermektedir. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar bazen gözlenebilir. RRMS'li hastaların %50'si 10 yıl, %90'ı 25 yıl içinde SPMS'e döner. Progresif MS'de süregen immun aktivasyon ve supresör T hücrelerinde azalma söz konusudur. Progresif forma dönüşün nedeni tam bilinmemekle birlikte T hücre klonlarının kortikosteroidlere direnç kazanması, apoptoz ve T hücre fonksiyonunda azalma nedeni ile olabileceği düşünülmektedir.

1.1.4.3.Primar Progresif MS (PPMS):

Hastalık herhangi bir düzelme göstermeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Bu form %10-15 oranında görülür. Progresyon hızı değişkendir, bu form yaşlı hastalarda daha siktir ve hastalık arada düzelme olmayan bir seyre sahiptir. Özellikle medulla spinalis tutuluşu olur. Progresif paraparezi, derin ve yüzeysel duyu bozukluğu, nörojenik mesane siktir. Relaps yoktur ama başlangıçtan itibaren progresyon vardır. %10-15 oranında minimal düzelmeler olabilir. Serebral MRG'de lezyon yükü diğer formlara göre 6 kez daha azdır.

1.1.4.4. Relapsing Progresif MS (RPMS):

MS'e ait progresif gidiş olup, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir patern olup, %5'den az görülür.

1.1.4.5. Benign MS:

RRMS'in alt tipi olarak değerlendirilebilir. Hastaların %10-20'si bu formdur. Bu paternde tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir (30).

1.1.5. HASTALIĞIN TANI KRİTERLERİ

. MS, esas olarak klinik bir tanıdır. Semptom ve objektif bulgular, hastalığın klinik seyri dikkate alınır. MRG, BOS ve nörofizyolojik testler yardımcı tanı yöntemleridir. Günümüz itibariyle kesin tanı koyduracak patognomonik bir test bulunmamaktadır.(32,33)

McDonald 2001 kriterlerinin açıklanması ardından yayınlanan çalışmalarda; kullanılabilirliği konusunda desteklendiği görülmüş, duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.

Tanısal değeri ve uygulanırlığı konusunda genel olarak olumlu görüşe rağmen, kanıta dayalı veriler eşliğinde duyarlılığını artırmak amacıyla mekanda ve zamanda yayılım kriterleri 2010 yılında yeniden gözden geçirilerek tanımlanmıştır (34).

Tablo- 2: Revize (2010) Mc Donald kriterleri (34)

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	<p>Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.</p>
1 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	<p>Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli</p>
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	<p>Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA ikinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli</p>
Primer Progressif MS	<p>Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az aikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 yada daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)</p>

1.1.6. HASTALIĞIN TEDAVİSİ

MS multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içinde nörolog, fizyatrist, psikiyatrist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri hastalığın tipi ve klinik dönemine göre farklılık göstermektedir. MS tedavisi; semptomatik tedavi, akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Rehabilitasyon ilkeleri:

Mevcut MS semptomlarının hastada oluşturduğu fonksiyonel aktivitelerdeki kısıtlanmalar ve mobilizasyon problemlerini en aza indirgeyerek maksimal bağımsızlık elde etmek. Hastalığın ileri evrelerinde immobilizasyonun getireceği olumsuz etkileri engellemek ve azaltmak. Her seviyedeki hastada yaşam kalitesini mümkün olduğunca en iyi durumda tutmaktır (35).

Rehabilitasyon programının aşamaları:

- I. Ölçme ve değerlendirmeler,
- II. Bulguların yorumlanması ve hedeflerin belirlenmesi,
- III. Hasta ve yakınlarının uygulamalar ve hedefler konusunda bilgilendirilmesi,
- IV. Hedeflere uygun tedavi reçetesinin oluşturulması ve uygulanması,
- V. Ev egzersiz programlarının oluşturulması ve ev içi düzenlemeler,
- VI. Düzenli aralıklarla takip ile değişen ihtiyaçların tespit edilerek tedavi programlarında gereken değişikliklerin yapılmasıdır.

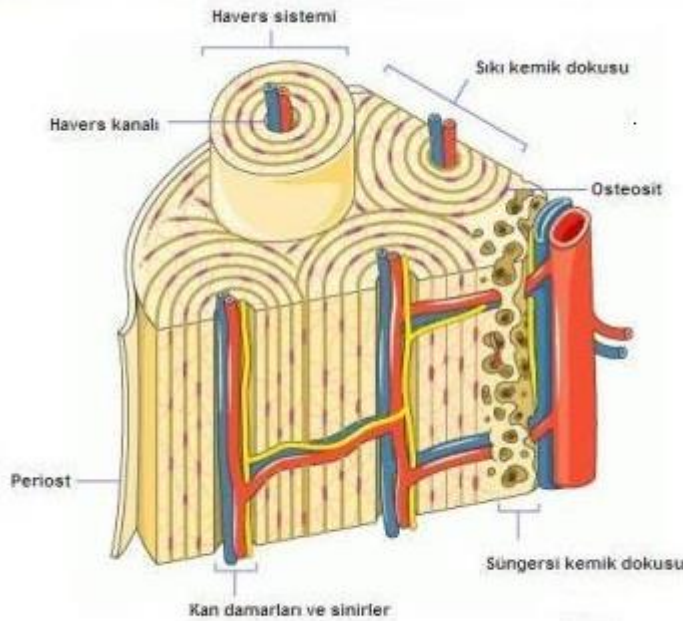
2.1.NORMAL KEMİK DOKUSU VE METABOLİZMASI

2.1.1.Normal Kemik Dokusu :

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Ana görevi normal postürün ve bedensel hareketlerin sağlanmasının yanı sıra, beyin ve spinal kord gibi önemli yapıları korumak ve başta kalsiyum ve fosfor olmak üzere birçok mineral için depo görevi görmektir. Dinamik bir süreç olan kemiğin yeniden yapılanması (bone remodeling), kemik rezorpsiyonu ve kemik yapımı süreçlerinden oluşmaktadır. Kemik yapısının histolojik özelliği kemik hücreleri ve hücreler arasında temel bağlantı ve dinamik yapıyı oluşturan kemik matriksten meydana gelir (36).

Kemik matriks, organik ve inorganik maddelerden oluşur. Ağırlığının %70'i inorganik madde, %5-8'i su, geri kalanı ise organik ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Organik matriksin %98'ini tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinler olarak adlandırılan proteoglikan, osteonektin, kemik siyaloproteini ve osteokalsin oluşturur. Kemik hücreleri organik matriksin geriye kalan %2 lik kısmını tamamlarlar (37). Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Kemiğin inorganik kısmını ise başlıca kalsiyum fosfatın yer aldığı hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Kemik dokusunun %1'den azını temsil eden ve mineralize olmayan kemik matriksine osteoid adı verilir. Kemik matriksi kemik modeling ve remodelinginin regülasyonunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerini de içerir (38). Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyöz) bölümlerden oluşmaktadır.

Şekil- 2: kompakt ve spongiyoz kemik şematik görünümü.



Kortikal kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kortikal kemik sınırları dışta periostal tabaka ve içte trabeküler kemiğe ve kemik iliğine komşu endosteal yüzeyden oluşur. Trabeküler kemik ise, uzun kemiklerin uçlarında ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur ve kemik iliği içinde birbiriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşur. Kemik trabekülleri, kompresif ve torsiyonel güçlere karşı direnci arttıracak şekilde dizilmiş olup dıştaki kortikal tabakaya dayanıklılık sağlar. Bunun sonucu olarak vertebra ve kalçada karakteristik trabekül dizilimleri izlenir. Kortikal kemik esas olarak mekanik ve koruyucu bir fonksiyon üstlenirken, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan, erişkinde trabeküler kemikte remodeling kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazla 6 olmaktadır (39).

2.1.2.Kemik Dokusunun Hücreleri:

Kemik dokusu hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerden oluşmaktadır. Osteoblastlar kemik iliğinden (mezenşimal) köken alan, kemik matriksini sentezleyen, kemik formasyonu ve mineralizasyonundan sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler daha önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Aktif osteoblastlar kemik oluşumunu gerçekleştirirken, inaktif olan osteoblastlar kemik yüzeyini örten hücreleri meydana getirir.

Osteoblastlar, %90'ı kollajenden meydana gelen kemik matriksini sentezlerler. Osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks elemanları; tip 1 kollajen, osteokalsin, kemik sialoproteini, osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve alkalen fosfatazdan oluşur. Osteoblastlar kemik metabolizmasında rol alan mediatörler (parathormon, seks steroidleri, glukokortikoidler, 1,25(OH)₂ vitaminD₃, insülin benzeri büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü gibi) için reseptörlere sahip olduklarından kemik döngüsünde önemli role sahiptirler. Osteoblastlar kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalen fosfatazın da sentezinden sorumludur (40).

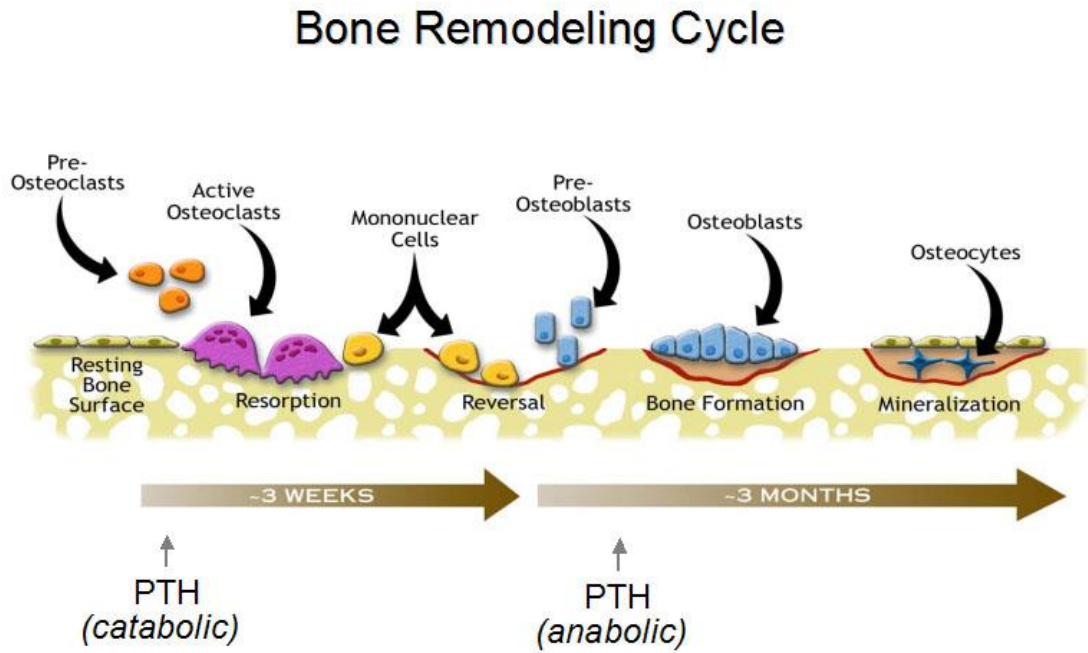
Osteoklastlar; hematopoetik sistemin monosit / makrofaj prekürsörlerinden orjin alan ve kemik yıkımından sorumlu olan çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastlar tartarat rezistan asit fosfataz, kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimlerden zengindir ve bu enzimler aracılığıyla kemik matriksini rezorbe ederler ve kalsiyum fosfat serbestleşmesi olur. Osteoklastlar mineralize kemiğin yüzeyine yakın bir yerde bulunurlar. Osteoklastik hücrelerin farklılaşması için osteoblastların, stromal hücrelerin ve ortamda 1,25(OH)₂vitaminD₃ varlığı gerekmektedir. Osteoklast farklılaşmasında en önemli transkripsiyon faktörleri arasında RANKL sitokini bulunmaktadır (41).

Osteositler; osteoblastların mineralize matriks içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişen ve köprüleşme yapan matriksin tutunduğu, temel yapı taşları haline gelen hücrelerdir. Osteositler mekanik uyarıları algılayarak kemikte yeniden yapılanmaya neden olurlar

2.1.3.Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi :

İskelet ileri derecede özelleşmiş hücreler, mineralize olmuş ve mineralize olmamış konnektif doku matriksi ile kemik iliği kavitesi ve lakünleri içeren ve sürekli değişime uğrayan dinamik bir organdır. İskelet, büyüme ve gelişme sürecinde ve henüz büyüme plaklarının açık olduğu dönemde, şeklini ve büyüklüğünü kazandığı bir yapılanma (modeling) süreci geçirir. İskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra eski kemiğin yenisiyle periyodik olarak yer değiştirdiği bir süreç olan yeniden yapılanma (remodeling), rezorpsiyon ve onu takip eden formasyon sürecinden oluşur (41,42).

Şekil -3: Kemik yapım ve yıkımının şematik görünümü



Kemiğin strese karşı adaptasyonu, mikrofraktürlerin tamiri ve mineral içeriğinin devamlılığı için kemiğin yeniden yapılanması önem taşımaktadır. Kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde rol oynayan faktörler Tablo-3'te gösterilmiştir (43,44,45).

Tablo- 3: Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu etkileyen faktörler

Kemik Formasyonu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler	
<u>Kalsiyum seviyesini düzenleyenler</u>	PTH 1,25 Kalsitonin
<u>Sistemik Hormonlar</u>	Glukokortikoidler İnsulin Büyüme hormonu(GH) Seks Hormonları Tiroid hormonları Dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF-1)
<u>Lokal Faktörler</u>	Prostaglandin E2 Kemik kökenli büyüme faktörü TGF Sitokinler Kemik ile ilgili proteinler Osteokalsin Osteonektin Kemik morfogenetik proteinler

2.1.4. Doruk Kemik Kütlesi:

Normal büyüme sırasında kazanılan en yüksek kemik kütlesi düzeyidir. Doruk kemik kütlesinin bilinmesi daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tahmin etmek açısından önemlidir. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bilinmektedir. Kadınlarda menopoz dönemi ile birlikte daha hızlı bir kemik kütle kaybı gerçekleşmektedir. Menopoz öncesi kadınlarda yılda %0,25-1 oranında kayıp olurken perimenopozal-postmenopozal dönemde yılda %2-5, postmenopozal ilk 10 yıldaki toplam kayıp ise yaklaşık %15-20 (bu oranın %50'si ilk 5-6 yılda) olarak gerçekleşir. Kemik kütlesindeki her %10'luk kayıp kırık riskini iki katına çıkarmaktadır (46, 47).

2.1.5. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

2.1.5.1.Hormonlar:

2.1.5.1.a. Östrojen

Seks hormonlarının kas iskelet sistemi üzerinde belirgin derecede etkileri mevcuttur. İskelet büyüme ve maturasyonu süresince, kadınlarda östrojenin erkeklerde ise androjenlerin majör etki gösterdiği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada östrojen ve testosteronun kemik yoğunluğu ile direkt ilişkili olduğu ortaya konmuştur (48,49). Östrojen eksikliğinde intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır. Ayrıca hipokalseminin paratroid bezi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle artan paratroid hormonu kemik rezorpsiyon artışına neden olur. Kemik matriks proteinlerinin sentezinde azalmayla birlikte, osteoblastların sayı ve fonksiyonlarında azalma nedeniyle kemik formasyonu bozulmaktadır (50).

2.1.5.1.b. D Vitamini;

İnsanlarda D vitamini iki kaynaktan elde edilmektedir. Bunlar eksojen olarak diyetle ve endojen olarak da ciltte dönüşüm neticesinde elde edilmektedir. Vitamin D'nin en büyük kaynağı endojen üretilmesidir. Kolesterol ilk olarak güneşten elde edilen ultraviyole B ışınları ile deride oluşturulan 7-dehidrokolesterole çevrilir ve genel dolaşım yolu ile karaciğerde 25-hidroksilaz ile metabolize olarak 25-hidroksi- vitamin D'ye çevrilir. Daha sonraki basamakta böbreklerde 1.25(OH)₂ Vitamin D₃ olarak aktif hale getirilir ve bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder. Aktif vitamin D intestinal reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırır. Pozitif bir kalsiyum dengesi sağlamaktadır. Fosfat emilimini artırması kalsiyum emilimindeki etkisinden ayrıdır. Diğer bir etkisi ise direkt ve indirekt olarak PTH sekresyonunu inhibe eder. Vitamin D'nin ve kalsiyum absorpsiyonunun azalması PTH düzeyini artırarak kemik dokusu üzerine olumsuz yan etkilere neden olmaktadır. İleri yaşlarda D vitamini desteğinin kırıkların önlenmesindeki önemi konusunda yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (51).

2.1.5.1.c. Kalsitonin;

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir polipeptittir. Kemik yıkımını yavaşlatan en önemli hormon kalsitonindir. Kemik yıkımını engelleme mekanizması özellikle osteoklast aktivitesini azaltması yoluyla olmaktadır. Kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörü kalsitonindir (52).

2.1.5.1.d. Parathormon ;

Paratroid hormonu (PTH) 84 aminoasitli polipeptid yapısındaki bir hormondur. Fizyolojik olarak kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli görevi üstlenen hormondur. PTH'nın hem osteoklast hemde osteoblast hücrelerinde etkileri vardır. PTH'nın osteoklast üzerindeki etkileri

indirekt olmaktadır. Osteoblast hücrelerin PTH tarafından uyarılması neticesinde osteoklast hücrelerin aktif hale gelmesi ve rezorpsiyon olayının başlaması bu iki kemik hücreleri arasındaki iyi bir iletişimin olduğunun açık bir göstergesidir. PTH'nın osteoblast hücreler üzerindeki etkileri doza bağımlı olarak değişir. Yüksek dozlarda formasyonu inhibe ettiği halde, düşük dozlarda ise kemik formasyonunu aktive ettiği bilinmektedir. PTH böbrek üzerindeki etkisiyle kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tübüler transportunu düzenler (53).

2.1.5.1.e. Tiroid Hormonları;

Tiroid hormonları kemik dokusunu etkileyen tüm büyüme faktörlerinin düzenleyicisidir. Lokal faktörlerin aktivasyonunu, reseptörlere bağlanmasını ve bağlayıcı proteinlerin oluşumunu düzenler. Tiroid hormonların kemik dokusu üzerindeki yıkıcı etkisi PTH ve 1.25(OH)₂Vitamin D₃'de azalma yaparak bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, IL-1 salgısının artması ve osteoklastik aktivitenin hızlanması ile olabilmektedir (54).

2.1.5.1.f. Glukokortikoidler ;

Glukokortikoidler, antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. En önemli komplikasyonlarından olan osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen kırıklar konusunda dikkatli olmak gerekmektedir. Direkt olarak, osteoblast replikasyon ve differansiyasyonunda azalma, artmış kemik yıkımı, matriks proteinleri ve osteokalsin sentezinde azalma, IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin sentezinde azalma ve tip 1 kollajen gen ekspresyonun baskılanması gibi etkileri bulunmaktadır. Glukokortikoidler ayrıca sistemik olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır ve sekonder hiperparatroidiye neden olurlar. Gonadal hormonların sekresyonunda azalma, ovaryum ve testislerden testosteron ve östradiol ile prekürsörlerinin sekresyonunda azalma yaparlar (55).

2.1.5.2. Sitokinler ve Progenitör Faktörler

2.1.5.2.1. Kemik Yapımında Progenitör Etkili Faktörler ve Sitokinler:

İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGF I-II): IGF kemik replikasyon hücrelerinde, kemik bağ dokusu sentezinde ve kemik yapımında artışa neden olur. IGF I-II'nin ikisi de kemik bağ dokusunda yapılan hücrelerde sentezlenir. IGF-I, IGF II'ye göre daha güçlü bir osteoblast aktifleyicisidir (56).

Transforming Growth faktör- β (TGF- β): TGF- β kemik yapımını uyarıcı ve kemik yıkımını baskılayıcı etkisi vardır. Prekürsör hücrelerden osteoblast farklılaşmasını artırıcı ve olgun osteoblastlardan kollajen sentezini stimüle edici etkileri vardır (57).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Asidik ve bazik olan FGF kartilajın gelişimi ve farklılaşması için klinik öneme sahiptir. FGF hücre kültürlerinde kollajen sentezini inhibe eder, ancak in vivo kemik yapımını artırır (57).

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) : PDGF trombositlerde daha fazla bulunan sistemik bir büyüme faktörü olan polipeptittir. Hücre kültürlerinde osteoklast yapımını inhibe eder (57).

Tümör nekrozis faktör - α (TNF- α): Kaşektin olarak da bilinen bu faktör çift yönlü etkiye sahiptir. Hem osteoblast hücre proliferasyonunu hem de kemik yıkımını artırır (57).

2.1.5.2. 2. Kemik Yıkımında Stimülatör Etkili Sitokinler

İnterlökin-1(IL-1), interlökin-6(IL-6) ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α): IL-1, IL-6, TNF- α potent kemik yıkım stimülatörü ve kemik yapım inhibitörleri olup, östrojen eksikliğinde kemik kaybına neden olurlar. Östrojen tarafından regüle edilen sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α olup; IL-1 ve TNF- α lokal üretilen ve hem kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü hem de kemik yapımında etkinliği iyi bilinen inhibitörlerdir. IL-1 ve TNF- α , osteoklastların osteoblastlar üzerine inhibitör etkisini aktive ederler ve osteoklast apoptozunu engellerler (57).

Transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α):

TGF- α , osteoklastik kemik yıkımının güçlü bir stimülatörüdür (57).

2.1.5.2. 3. Kemik Yıkımında Baskılayıcı Sitokinler

Gama interferon:

T lenfositlerden sentezlenen multifonksiyonel bir lenfokindir. Potent olmamakla birlikte osteoklastik kemik yıkımını inhibe eder (57).

Transforming Growth faktör- β (TGF- β):

İmmun sistem hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen multifonksiyonel bir polipeptiddir. Kemik yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan serbestleşir. Prekürsör hücrelerden osteoklast proliferasyon ve farklılaşmasını inhibe eder (57).

2.2.OSTEOPOROZ

Osteoporoz, 1993 yılındaki, konsensus konferansında, “frajilitede ve kırık riskinde artma ile sonuçlanan düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokunun mikromimarisinin bozulması ile karakterize bir sistemik iskelet hastalığı” olarak tanımlanmıştır (58,59,60).

Osteoporozun başlıca kadınları etkileyen bir durum olduğu bilinmekle birlikte, günümüzde erkeklerde de sık görüldüğü kabul edilmektedir. Erkek osteoporozunun patogenezinde çeşitli faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler:

1.Hormonal:

Azalan estradiol seviyelerinin hem kadınlarda hem de erkeklerde azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Azalan testosteron seviyelerinin erkeklerde osteoporoza katkısı olduğu düşünülmektedir. Testosteron hem anti-rezorbatif etkisi olması, hem de aromatisasyonla estradiole dönüşmesi ile kemik üzerine etki göstermektedir. Yaşlanmayla birlikte paratiroid hormon (PTH) düzeyinde artış, büyüme hormonu, insulin like growth factor-1 (IGF-1) ve IGF-2 düzeyinde azalma olması, IGF bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2) düzeyinde yaşla birlikte artış olması ve stem hücre veya osteoprogenitör hücrelerdeki intrensek değişiklikler rol oynayan faktörlerdir (61,62).

2.Nutrisyonel faktörler

Vitamin D eksikliği, yetersiz kalsiyum ve protein alımıdır.

3.Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde ve fiziksel aktivitelerde azalma

4.Genetik

Erkeklerde osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir.

(63,64)

2.2.1. Primer osteoporoz

2.2.1.1.Senil osteoporoz:

Yetmiş yaş üzerindeki erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemiklerin yavaş kaybı ile karakterizedir. Kemik kütlesinde yaklaşık % 20-30 oranında kayıp olmaktadır. En sık kalça ve vertebra (multiple-kama tipi) kırık görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluşabilir (64).

2.2.1.2. İdiyopatik Erkek Osteoporozu :

Erkeklerde idiyopatik osteoporoz, 60 yaş öncesinde ortaya çıkan kırıklar ve osteoporoz olarak tanımlanır. İdiyopatik osteoporoz varlığından bahsedebilmek için osteoporozu yol açabilecek sekonder nedenlerin klinik ve biyokimyasal olarak gözden geçirilmiş olması gerekmektedir. Etyolojisi net aydınlatılamamakla birlikte özellikle IGF-1 azalması ön plana çıkmıştır.Yaşla birlikte doal olarak IGF-1 seviyeleri düşer fakat bu düşüş idiyopatik osteoporozda beklenenden daha fazladır.

2.2.2. Sekonder Osteoporoz:

Erkeklerde osteoporozun birçok olası sekonder sebebi vardır. Sekonder osteoporoz, senil ve idiyopatik osteoporoz ile süperpoze olabilir. Erkeklerde sekonder osteoporozun üç ana sebebi alkol bağımlılığı, glukokortikoid kullanımı ve hipogonadizmdir. Erkeklerde sekonder osteoporoz nedenleri tablo-4 'de gösterilmiştir.

Tablo -4: Erkeklerde sekonder osteoporoz nedenleri(64)

A.Endokrin ve metabolik hastalıklar

Hipertiroidi
Hiperparatiroidi
Diabetes mellitus
Hemokromatoz
Akromegali

B. Hipogonadal durumlar

Androjen insesitivitesi
Antiandrojen ilaç kullanımı
Hiperprolaktinemi
Pubertal hipogonadizm
Panhipopituitarizm

C. Hematolojik hastalıklar

Multiple myelom
Lenfoproliferatif hastalıklar
Sistemik mastositoz

D.Genetik hastalıklar

Marfan sendromu
Homosistinüri
Glikojen depo hastalığı
Hipofosfatemi
Osteogenezis imperfekta

E.İlaç kullanımı

Glukokortikoidler
Antikoagülanlar
Antikonvülzanlar
Tiroid ekstreleri

F. Diğer Nedenler:

İmmobilizasyon
Romatolojik hastalıklar
KOAH
Multiple skleroz

2.2.3.Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda tanınışal yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikâyesinde cinsi, yaşı ve ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetsel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporozda neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (65,66).

2.2.3.1 Osteoporozda Laboratuvar Yöntemleri

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içerisindedir. Kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalin fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrarda kalsiyum, idrar kreatinini sekonder osteoporoz olasılığını dışlamak için mutlaka yapılmalıdır (67,68).

2.2.3.1.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, growth faktörler ve sitokinler rol alırlar. Kemik döngüsü, osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriks elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. (69) (Tablo-5).

Tablo 5: Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri(69)

Kemik yapımı

Serum

- Osteokalsin
- Alkale fosfataz
- Prokollagen Tip I -C ve N Propeptidleri (PICP, PINP)

Kemik yıkımı

Serum

- Tartarat dirençli asit fosfataz aktivitesi
- Tip I - kollajen N ve C-Terminal çapraz bağlı telopeptitleri (NTX,CTX)
- Kemik sialoproteini

İdrar

- İdrar hidroksiprolin ve hidroksilizin düzeyi
- Üriner pridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri

2.2.3.1.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

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

a. Serum Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP), kemiklerde osteoblastlarda, bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim grubundandır. Osteoporoz tanısı için osteoblastardan kaynaklanan enzim kısmını yani kemik kaynaklı alkalen fosfatazı ölçmek gereklidir. Alkalen fosfatazın başlıca rolü, pirofosfatı hidrolize etmek ve yeni sentez edilmiş mineralleşmekte olan osteoid dokuya, hidroksiapatit kristallerinin yerleşmesine olanak sağlamaktır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda osteoblast yapımının artışına bağlı olarak serum düzeyi artmaktadır (70).

b. Osteokalsin

Osteokalsin (OK), osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik Gla proteini (BGP) olarak adlandırılan osteoblast aktivitesinin spesifik belirleyicilerindendir. Osteokalsin, diş minesi ve kemik dokusu için özel olan kollajen yapısında olmayan küçük bir protein olup 49 aminoasitten oluşmaktadır(39). Serum osteokalsin puberte döneminde hızlı iskelet gelişimine bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca hiperparatroidizm, kırıklar, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün attığı hallerde çoğunlukla yüksek bulunur (70).

c. Prokollajen

Peptidler Tip I kollajen, kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Kollajen tip I'in hücreler dışında işlenmesi sırasında fibril yapımında önce aminoasit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) ekstansiyon peptidleri oluşur. Bu

peptidler dolaşımında dolanarak kemik yapım belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler (70).

2.2.3.1.1. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

a. Asit Fosfataz

Primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunur. Kemikteki asit fosfataz hem osteoblast ve hemda osteoklastlarda bulunur. Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) yalnızca osteoklastlardan salgılanır ve kan dolaşımında bulunur (71).

b. Tip I Kollajen Telopeptid

Tip I kollajenin osteoklastlarca yıkılması neticesinde dolaşıma N-telopeptid (NTX) ve C-telopeptid (CTX) salınır. İdrar N-telopeptid ölçümü postmenapozal antirezorptif tedavinin cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir (41). Bu yöntemle yapılan çalışmalarda kemik yıkımı için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu görülmektedir. İdrar salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatroidide, hipertiroidide ve paget hastalığında belirgin şekilde artmaktadır. Antirezorptif tedavi alan hastalarda da telopeptidlerin idrar seviyelerinde belirgin bir şekilde azalma görülmüştür (71).

c. İdrar Pridinolini ve Deoksipridinolini

Pridinolin ve deoksipridinolin ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Pridinolin, esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste, daha az kısmı da diğer bağ dokularında bulunur. Bunlar kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkılması ile birlikte salınmaya başlarlar (71).

d. İdrar Hidroksiprolini

Hidroksiprolin kollajen yapısında bulunan ve kollajen aminoasit içeriğinin %13-14'lük kısmını oluşturmaktadır. Kemik yıkımında kolajenin parçalanması ile birlikte hidroksiprolin dolaşıma geçer. Hidroksiprolin düzeyleri, diyetteki protein alımından ve diğer kollajen yapısındaki proteinlerin metabolizmasından önemli ölçüde etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkımı belirleyicisidir (71).

2.2.3.2.Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporoz'un tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri OP'un derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır.

Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri:

Direkt radyografik incelemelerin, kemik yoğunluğu açısından yeterli olmadığı göz önüne alınarak 1963'de kemik mineral içeriğini değerlendirmeye yönelik ilk yöntem geliştirilmiştir. Bu teknik, Single Photon Absorbsiyometri olarak bilinir. Daha sonra aynı amaca yönelik pek çok yöntem geliştirilmiştir. Aslında elde edilen değer, taranan alandaki kemik mineral içeriğidir ve gr/cm² olarak ifade edilir. Kemik mineral yoğunluğu ; “radyasyonun incelenmesi ve zayıflaması ile bağlantılı olarak kemik içeriği” değerinin, “kemik alanı” değerine bölünerek elde edilir. Bu sebeple: radyogrametri, fotodansitometri, kompüterize dijital absorbsiyometri (CDA), tek foton absorbsiyometri (SPA), çift foton absorbsiyometri (DPA), tek enerji 20 X-ray absorbsiyometri (SXA), çift enerji X-ray absorbsiyometri (DXA), kantitatif kompüterize tomografi (QCT), kantitatif ultrason (QUS), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi teknikler kullanılsa da altın standart dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)' dir (72,73,74).

DXA (Dual Energy X-ray Absorbtiometry):

Günümüzde altın standart kabul edilen DXA, radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılan bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemidir. Böylece görüntülerde daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha düşük radyasyon dozu elde edilir. DXA ile omurga, kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri yapılabilir. DXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametrelerden biri olan Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. Diğer bir karşılaştırma parametresi ise T skorudur. Belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir. DEXA'nın tutarlılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. Bu sistem ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral neck, ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler gram olarak BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm² olarak KMD (Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir (72,73,74). Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri Tablo-6 da sunulmuştur.

Tablo 6. Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri (74)

- 65 yaş üzeri kadınlar
- Birden fazla riski olan genç postmenapozal kadınlar
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (üç aydan fazla >7,5 mg/gün)
- Prematür menopoz (45 yaş altı)
- Düşük enerjili travma sonrası kırığı olanlar
- Primer hipogonadizm
- Osteoporoz ile ilişkili kronik hastalıklar
- Annede kalça kırığı öyküsü

2. AMAÇ:

Öncelikle erkek PPMS hastalarında kronik immobilizasyon, oral glukokortikoid ve menapoz gibi durumları dışlayarak KMD değerlendirilmesinin yapılması ve kronik bir hastalık olan MS'in KMD üzerindeki etkisinin ortaya konulmasıdır. Ayrıca bu hastalarda KMD ile kemik biyolojik markırlarının korelasyonunun değerlendirilmesi ve bu sayede daha ucuz, radyasyon riski olmayan, tekrarlanabilir ve kemik metabolizması hakkında daha erken dönemde bilgi veren bu markırların MS hastalarında osteoporoz takibinde klinik kullanımının artırılması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Çalışmamızda 1 yıldan uzun süreli McDonalds tanı kriterlerine göre Primer progresif MS tanısı almış 25-65 yaş arasındaki erkek hastalarda hastanemizde DXA kullanılarak KMD değerlendirildi ve kemik yapım ve yıkım markırları ile birlikte klinik markır olarak da SHBG değerlendirildi. Kontrol grubu 25-65 yaş arasında sağlıklı hastane personelinden seçildi. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kişilerin yaş, boy, kilo, BMI, cinsiyet, meslek, eğitim durumu gibi tanımlayıcı bilgileri hasta değerlendirme formu ile kayıt edildi. Özgeçmiş – soygeçmiş değerlendirmesinde sigara- alkol tüketim alışkanlığı, ek sistemik hastalık, ilaç kullanımı, ailede MS ve osteoporoz öyküsü, patolojik kırık öyküsü sorgulandı. Hastanın öyküsünde hastalığın tipi, hastalık süresi, atak durumu, tanı konma yaşı, yine hasta değerlendirme formu ile kayıt edildi. Daha sonra MS hastalarının EDSS skorları bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların kanları sabah 08,00 da en az 8 saatlik açlık sonrasında Hacettepe Üniversitesi Klinik Biyokimya laboratuvarında hemogram, sedimentasyon, serum kalsiyum, serum sodyum, serum magnezyum, serum fosfat, açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotarnsferaz (ALT), alkale fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), ÜRE-N, tiroid stimülan hormon (TSH), paratiroid hormon (PTH), 25(OH)D3, sex hormon binding globulin (SHBG), testesteron,büyüme hormonu (GH), osteokalsin ve karboksi terminal telopeptit (CTX) serum değerlendirilmeleri yapıldı. ELABSCIENCE Human CTX-I (Cross Linked C-telopeptide of Type I Collagen) ELISA Kit olarak özel bir firmadan temin edildi. Kan değerleri için Türk toplumuna ve hastaların yaşına uygun olan referans aralığı seçildi. Kişilerin KMD değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Radyoloji bölümünde GE LUNAR Panama Prodigy Advance PA+301518 Dual Enerji X Işını Dansitometri (DXA) cihazı ile yapıldı. T skorları kullanılarak tanı konan osteoporozda (osteoporoz, osteopeni veya normal) ölçülen iki bölgedeki uyumsuzluk iki kategoride ele alınmaktadır: 1-Major: Bir bölgede “osteoporoz”, diğerinde “normal” sonuç alınmışsa, bu durum major uyumsuzluktur. 2-Minör: Bir bölgede “osteopenik”, diğerinde

“normal” ya da “osteoporotik” sonuç alınmışsa, bu durum minor uyumsuzluktur. DXA ölçümü yapılmış olan L1-L4 vertebra ve toplam femur bölgeleri arasında DSÖ tanı kriterlerine göre 1 sınıf fark olması minor uyumsuzluk, bir bölge normalken diğerinin osteoporotik olması ise major uyumsuzluk olarak kabul edildi. İki bölge (L1-L4 vertebra ve toplam femur) arasında DSÖ tanı kriterlerine göre 1 sınıf fark olması minor uyumsuzluk, bir bölge normalken diğerinin osteoporotik olması ise major uyumsuzluk olarak kabul edildi. (75). Çalışmaya dahil edilecek sağlıklı gönüllüler 25-65 yaş arasında hastane personelinden gönüllülük esasına göre seçildi. Kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan, fonksiyonel aktivite düzeyi orta olan, BMI 20-40 arasında ve kognitif fonksiyonları iyi olan kişilerden oluşturuldu.

Dışlanma kriterleri

1. Değerlendirme esnasında atak geçiren hastalar.
2. Endokrin ve metabolik hastalığı olanlar: hipertiroidi, hiperparatiroidi, diabetes mellitus, .hemokromatoz, akromegali
3. Hipogonadal hastalıklar: androjen insensitivitesi, , hiperprolaktinemi,
4. Hematolojik hastalıklar: multiple myelom, lenfoproliferatif hastalıklar, sistemik mastoidoz
5. Genetik hastalıklar: marfan sendromu, homosistinüri, Ehler-Dannos sendromu, glikojen depo hastalığı, hipofosfatemi,
6. İlaç kullanımı: oral glukokortikoidler, antikoagülan, antikolvülzan, kemoterapi ajanları.
7. Son BİR yılda kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü
8. BMI >40 olan hastalar.
9. Metalik implantı olanlar.
10. Fiziksel aktiviteyi engelleyebilecek ek bir sağlık sorunu olanlar.
11. Biyokimyasal markerleri etkileyebilecek sistemik hastalığı olanlar.
12. Kognitif fonksiyonları bozuk hastalar.
13. EDSS Skoru ..>7 olan hastalar

- **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi Hacettepe Üniversitesi İstatistik bölümünde yapıldı. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanıldı. MS ve kontrol grubunun T skor ortamları arasında en az 0,8 birimlik farklılık olacağı öngörüldüğünde (standart sapma = 1,43), tip 1 hata düzeyi 0,05 ve güç düzeyi %80 olmak üzere gruplara alınması gereken kişi sayısı değerlendirildi. MS ve kontrol grupları arasındaki sayısal değişkenler bakımından farklılıklar parametrik test varsayımlarının sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda T testi veya Mann-wihtney U testiyle değerlendirildi.. Katagorik değişkenler arasındaki ilişki ise kıkare testi ile araştırıldı. KMD ile kemik yapım- yıkım markırları ve SHBG arasındaki ilişki ise pearson veya spearman korelasyon katsayıları ile verildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2014 Eylül - 2015 Nisan tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda ve Nöroloji Anabilim Dalı'nda takipte olan, McDonalds tanı kriterlerine göre Primer progresif MS tanısı almış 25-65 yaş arasındaki erkek 26 hasta ve 25-65 yaş arasında sağlıklı 20 hastane personeli çalışmamıza dahil edilmiştir.

Gruplar arasında yapılan analizde MS grubunun ve kontrol grubunun yaş ve VKI verileri Tablo-7' de görülmektedir. MS grubu olguların yaş ortalaması $42,6 \pm 8,9$ ve yaş aralığı 22-60 yıl iken; kontrol grubu olguların yaş ortalaması $33,96 \pm 9,65$ ve yaş aralığı 18-50 yıldır. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,471$). MS grubu VKI: $24,05 \text{ kg/m}^2$ kontrol grubu VKI: $26,4 \text{ kg/m}^2$.VKI açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p:0,08$).

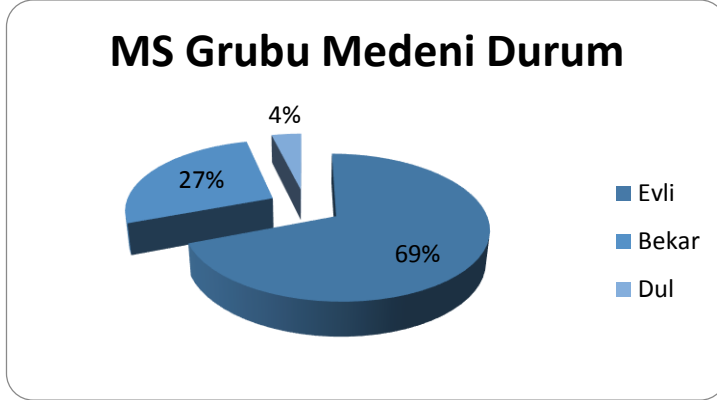
Tablo-7. Olguların sosyodemografik verileri

	MS n:26	Kontrol Grubu n:20	p ^x
Yaş ortalaması	$42,6 \pm 8,9$	$33,96 \pm 9,65$	0,471
BMI(kg/m ²)	$24,05 \text{ kg/m}^2$	$26,47 \text{ kg/m}^2$	0,08

^x MS ve kontrol grubu arasında, $p < 0,05$ anlamlı

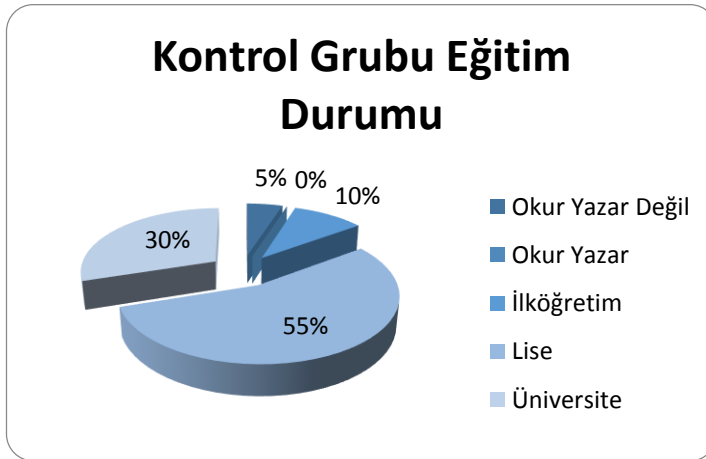
T test

Hastalara ve kontrol grubuna ait sosyodemografik veriler Grafik-1' de gösterilmiştir. MS grubunda 13 kişi evli, 6 kişi dul ve 1 kişi bekar, kontrol grubunun ise tamamı evli olarak bildirilmiştir. İki grup arasındaki değerlendirilmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p:0,04)

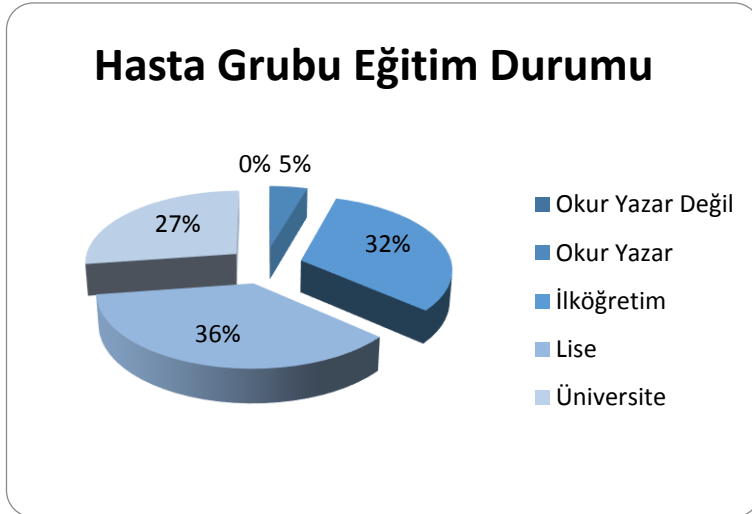


Grafik-1: Hasta grubu medeni durum

Çalışmaya katılan kişilerin eğitim durumu değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olup (p:0,14) eğitim durumu değerlendirmeleri Grafik 2 ve 3' de gösterilmiştir.

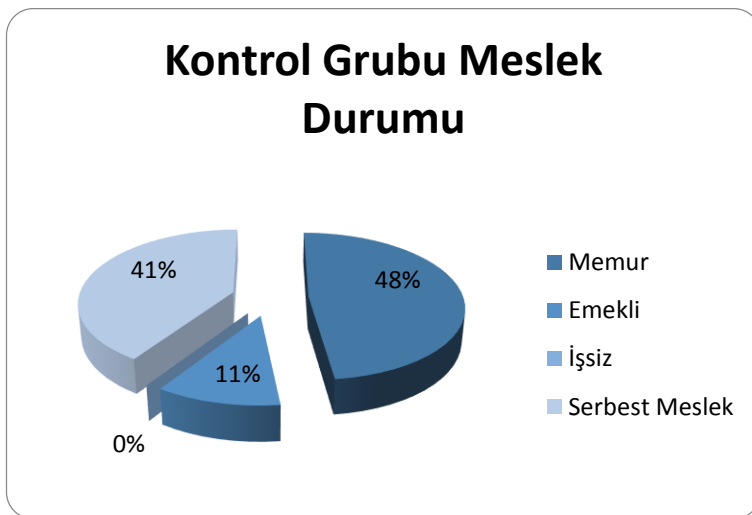


Grafik-2: Kontrol grubu eğitim durumu

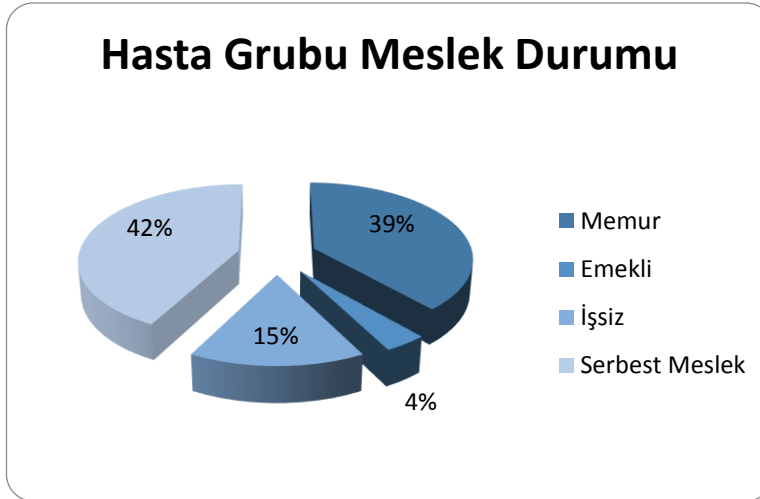


Grafik-3: Hasta grubu eğitim durumu

Meslek durumu açısından iki grup arasındaki eğerlendirmelerde iki grup arasında istatistiksel olarak fark elde edilmiş olup ($p:0,029$) hasta grubun daha çok serbest meslek kontrol grubun ise memur olarak çalıştığı elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait meslek durumu verileri Grafik 4-5'de gösterilmiştir.



Grafik-4: Kontrol grubu meslek durumu



Grafik-4: Hasta grubu meslek durumu

Gruplar arasında klinik bilgi dağılımları Tablo 8'deki gibidir.

Tablo-8. Gruplar arasında klinik bilgi dağılımları

Grubu	MS n:26	Kontrol n:20
Hastalık süresi	3,4 ±1,5 yıl	---
Tanı alma yaşı	38,9± 9.6	---
EDSS Skoru	4	---
Eşlik eden hastalık	1	---
IV glukokortikoid kullanım	---	---
Oral glukokortikoid kullanım	---	---
Geçirilmiş cerrahi operasyon	---	---
Patolojik fraktür	2	---
Ailede patolojik fraktür	1	---
Ailede osteoporoz öyküsü	1	2

Hastaların ortalama hastalık süresi $3,4 \pm 1,5$ yıl, hastalığa tanı konma yaşı $38,9 \pm 9.6$ ve EDSS:4 olarak değerlendirildi. MS ve kontrol grubunda son bir yılda oral ve IV glukokortikoid kullanımı tesbit edilmedi. MS grubunda kronik hastalık sorgulamasında bir hastanın hipertirodi tanısı aldığı öğrenildi. İki grup OP risk faktörleri açısından sorgulandığında bir MS hastasında

vertebral kompresyon kırığı, bir MS hastasında da radiusta patolojik fraktür, iki MS hastasında ailede osteoporoz öyküsü, iki MS hastasında ailede osteoporotik kırık öyküsü mevcut olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Çalışma kapasamındaki hiçbir olguda sigara ve alkol kullanım öyküsü bulunmamaktaydı.

İki grup arasında biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Tablo-9 ve Tablo 10'da hastaların biyokimyasal değerlendirmeleri ile ilgili verilere yer verilmiştir. Hastaların tüm biyokimyasal değerlendirmeleri normal sınırlarda idi.

Tablo-9. Hasta ve Kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler

	MS n:26	Kontrol Grubu n:20	p ^x
Sedimentasyon	6,4 (±7,7)	4,7 (±3,9)	0,6
Serum magnezyum	2,8 (±3,9)	2,1 (±0,2)	0,8
ALT	25,6 (±12,8)	25,2 (±11,5)	0,7
GGT	39,5(±32,5)	29,4 (±23,2)	0,8
Kreatinin	1,3(±2)	0,8 (±0,1)	0,7
GH	0,15(±0,3)	0,09 (±0,08)	0,5
SHBG	35,5(±19,7)	30,4 (±18,1)	0,1

* MS ve kontrol grubu arasında, $p<0,05$ anlamlı

xx Standart Sapma

Mann-Whitney U Test

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler

	MS n:26	Kontrol Grubu n:20	p ^x
Hemogram	15,2 (±1,1)	14,9 (±1,4)	0,4
Serum kalsiyum	9,5(±0,3)	9,6(±0,3)	0,3
Serum sodyum	139,5(±1,8)	130,7(±2,1)	0,7
Serum potasyum	4,1 (±0,2)	4,3(±0,4)	0,27
Serum fosfat	3 (±0,4)	3,3(±0,4)	0,01
Açlık kan şekeri	88,6(±10,9)	92,4 (±11,6)	0,2
AST	21,5(±6,3)	24,8(±10,8)	0,2
ALP	86,1(±25,7)	70,7(±21,8)	,03
ÜRE-N	13,6(±2,8)	15,5 (±2,1)	0,01
Albumin	4,4(±0,3)	4,5(±0,1)	0,3
TSH	1,4 (±0,8)	1,2 (±0,4)	0,1
Testesteron	309,2 (±73,4)	330,8 (±109)	0,4
PTH	39,1 (±14,7)	41,3 (±14,8)	0,6

* MS ve kontrol grubu arasında, p<0,05 anlamlı

xx Standart Sapma

T test

Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri ve kemik biyolojik markırları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. D vitamin düzeyi her iki grupta normal aralıkta olup MS grubunda 19,4 ng/mL , kontrol grubunda ise 18,5 ng/mL olarak elde edilmiştir. Kemik yapım ve yıkım markırları her iki grupta da referans değerleri arında olup normal olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-11. Hasta ve Kontrol grubunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler

	MS n:26	Kontrol Grubu n:20	p [*]
25 (OH)D	19,4 (±7,7) ^{xx}	18,5 (±3,9)	0,6
CTX	0,261 (±0,23)	0,398(±1,75)	0,1
OSTEOKALSİN	2,8 (±3,9)	2,1 (±0,2)	0,8

* MS ve kontrol grubu arasında, p<0,05 anlamlı

^{xx} Standart Sapma

Mann-Whitney U Test

Tablo 12: Her iki grupta KMD ile SHBG, 25(OH)D, CTX, Osteokalsin ve EDSS koralasyonunun değerlendirilmesi

	MS(n:26)		Kontrol(n:20)	
	Person's r	Value	Person's r	value
SHBG –KMD Korelasyonu				
L1-L4 Total KMD	-0,363	0,06	0,06	0,98
Femur Total KMD	-0,178	0,383	0,071	0,765
Femur Boyun KMD	-0,201	0,328	0,047	0,843
L1-L4 T Skoru	-0,366	0,066	-0,111	0,642
L1-L4 Z Skoru	-0,226	0,267	-0,24	0,921
Femur T Skoru	-0,205	0,315	0,097	0,686
Femur Z Skoru	-0,54	0,794	0,183	0,441
25(OH)D- KMD Korelasyonu				
L1-L4 Total KMD	-0,123	0,550	0,079	0,741
Femur Total KMD	0,16	0,938	0,161	0,498
Femur Boyun KMD	0,03	0,88	0,054	0,821
L1-L4 T Skoru	-0,139	0,4	0,206	0,384
L1-L4 Z Skoru	-0,101	0,62	0,223	0,344
Femur T Skoru	0,42	0,83	0,141	0,553
Femur Z Skoru	-0,280	0,309	0,140	0,555
CTX –KMD Korelasyonu				
L1-L4 Total KMD	-0,438	0,025	0,492	0,028
Femur Total KMD	-0,298	0,142	0,237	0,315
Femur Boyun KMD	-0,548	0,04	0,295	0,207
L1-L4 T Skoru	-0,512	0,07	0,345	0,136
L1-L4 Z Skoru	-0,518	0,07	0,363	0,115
Femur T Skoru	-0,540	0,04	0,532	0,149
Femur Z Skoru	-0,367	0,65	0,478	0,168
Osteokalsin –KMD Korelasyonu				
L1-L4 Total KMD	-0,404	0,040	-0,81	0,444
Femur Total KMD	0,171	0,404	-0,196	0,407
Femur Boyun KMD	0,218	0,284	-0,105	0,659
L1-L4 T Skoru	-0,387	0,065	-0,276	0,238
L1-L4 Z Skoru	-0,344	0,086	-0,47	0,037
Femur T Skoru	0,217	0,194	-0,106	0,658
Femur Z Skoru	0,287	0,343	-0,142	0,551
EDSS –KMD Korelasyonu				
L1-L4 Total KMD	-0,309	0,124		
Femur Total KMD	-0,566	0,003		
Femur Boyun KMD	-0,441	0,024		
L1-L4 T Skoru	-0,277	0,170		
L1-L4 Z Skoru	-0,222	0,275		
Femur T Skoru	-0,443	0,23		
Femur Z Skoru	-0,481	0,013		

Person's r: correlation coefficient

Her iki grupta KMD ile SHBG, 25(OH)D, CTX, Osteokalsin ve EDSS korelasyonunun değerlendirilmesinde KMD ile korelasyon gösteren herhangi bir parametre elde edilemedi.

Tablo 13. MS ve kontrol grubunda KMD ortalama değerleri

	MS (n:26)	Kontrol Grubu (n:20)	t	p ^x
L1-L4 Total KMD	1,063 (±0,1)	1,119 (±0,1)	3,3	0,02
Femur Total KMD	0,883 (±0,1)	1,033(±0,3)	3,8	0,01
Femur Boyun KMD	0,833(±1,8)	0,974(±2,1)	3	0,06

* MS ve kontrol grubu arasında, $p < 0,05$ anlamlı

xx Standart Sapma

T test

MS ve kontrol grubunda KMD ortalama değerlerinde L1-L4 Total KMD ve Femur Total KMD değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark olarak elde edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, öncelikle erkek primer progresif multip skleroz (PPMS) hastalarında kronik immobilizasyon ve oral glukokortikoid gibi faktörleri dışlayarak kemik mineral dansitesi (KMD)değerlendirilmesinin yapılması ve kronik bir hastalık olan MS'in KMD üzerindeki etkisinin ortaya konulmasıdır. Ayrıca bu hastalarda KMD ile kemik biyolojik markırlarının korelasyonun değerlendirilmesi ve bu sayede daha ucuz, radyasyon riski olmayan, tekrarlanabilir ve kemik metabolizması hakkında daha erken dönemde bilgi veren bu markırların MS hastalarında osteoporoz takibide klinik kullanımının artırılması amaçlanmaktadır. Bilgimiz dahilinde bu kadar spesifik bir grupta yapılan ilk çalışmadır.

Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar günümüzde gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Yaşlanma, hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve özellikle de kadınlarda menapoz kemik kaybına yol açan sebeplerdir (76). Son yıllarda astronotlar, paraplejik, hemiplejik hastalar ve giderek artan hipodinamik yaşlı hasta popülasyonu nedeni ile kemik ölçümleri ve kemik metabolizması çalışmaları büyük hız kazanmıştır (77).

Tıp dünyasının birçok hastalıkta olduğu gibi, osteoporozda da cinsiyet yönelimli yaklaşmış olması ve kadınların daha çok osteoporoz riski altında olmaları nedeniyle, osteoporoz sanki sadece kadınların hastalığıymış gibi görülmüş ve erkek osteoporozu hakkındaki bilgiler sınırlı olarak kalmıştır. Halbuki osteoporoz, erkekleri kadınlar kadar etkilemese de, erkeklerde de önemli bir problemdir ve erkekler de yaşlanmayla birlikte ciddi miktarda kemik kaybına uğrar (78). Yaşlı erkeklerin yaşa özgü kalça kırığı insidansları ve vertebral kırık prevalansları kadınlardakinin en az yarısı kadardır (80). Ülkemizdeki rakamlar net olarak bilinmemekle birlikte ABD'de 2001 yılında osteoporoz için yaklaşık 17 milyar dolar harcama yapıldığı, bunun da 3-4 milyar dolarının erkek osteoporozu için harcandığı tahmin edilmektedir (81,82).

Genç erişkinlerde özürülüğe neden olan hastalıkların başında gelen MS'de KMY, immobilizasyon, steroid kullanımı, sitokinler vb gibi birçok nedenle etkilenmektedir (83,84). Bunun sonucunda MS'li hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı yetişkinlerden daha hızlı kemik kaybı olmakta ve bu nedenle daha fazla kırık gözlenmektedir. Marrie ve arkadaşlarının yaptığı NARCOMS çalışmasında tüm MS hastalarının %27,2'si osteopenik %15,4'ü osteoporotik olarak rapor edilmiştir (85).

Bu hastalığın primer klinik görünümü ilerleyici immobilizasyondur. Immobilizasyon ise KMY'yi azaltan, osteoporoz ve kırık riskini artıran en önemli nedenlerden birisidir. Sağlıklı gençlerde 20-30 haftalık yatak istirahatında günlük negatif kalsiyum dengesinin 150-200mg olduğu tespit edilmiştir. Bu kayıp paraplejik hastalarda daha fazladır. Burada osteoporozu neden olan en önemli faktörün iskelet üzerindeki biyomekanik stresin kaybı olduğu bilinmektedir (86). Mekanik yüklenme kemik turn-overini azaltıp, kortikal ve trabeküler kemikte yeni kemik yapımını aktive etmektedir (87). MS'de ambulasyonun etkilenme derecesine göre KMY'de azalma olabilir. Tüzün ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada MS'li olgularda fonksiyonel kapasite azaldıkça, femoral KMY'nin azaldığı ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hastalarda femur trokanter KMY'nin ambulatuvar hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Schwid (89) ambulasyonu zayıf MS'li hastaların femur KMY'sindeki azalmanın inaktivite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Fiziksel aktivite ile KMY arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda femur boyun ve trokanter KMY ile fiziksel aktivite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (90,91). Multipl sklerozlu hastalarda özellikle ambulasyonu olmayanlarda, femur üzerine binen aksiyal mekanik yük azaldığı için KMY kaybı olduğu söylenebilir. Ambulasyon yetersizliğine bağlı gelişen kemik mineral dansitesindeki azalma femoral bölgede lumbal bölgeden daha belirgindir. Bizim yaptığımız çalışmada MS'li olguların lomber ve femur total KMY'nin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Fakat olgularımızın EDSS skoru ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bunun nedeni tüm hastalarımızın yardımcı veya

yardımsız olarak ambulatuvar durumda oluşu ile açıklanabilir (En yüksek EDSS skoru 6.5 idi).

MS'li olgularda KMY üzerine etkisi olabilecek faktörlerden biri de tedavide aralıklı veya devamlı olarak steroid kullanımınıdır. MS'de steroid kullanımının kemik kitlesinde kayba neden olduğu bildirilmektedir (92). Uzun süreli steroid kullanımında kemik yapımının azalması ve rezorbsiyonun artmasına bağlı olarak osteoporoz geliştiği iyi bilinen bir konudur (93). Glukokortikoid kullanan hastaların %30-50'sinde kemik kaybı görülür. Steroidler üç spesifik mekanizma üzerinden etki gösterirler. Kalsiyum hemeostazı, seks hormonları ve kemik yapımının inhibisyonunu etkilerler. En önemli etkileri kemik yapımını inhibe etmeleridir. Bunu osteoblast genlerine direkt etki ya da büyüme faktörleri üzerinden etki ederek ve sonuçta matriks yapımını azaltarak sağlarlar (94). Sistemik steroid kullanımı neticesinde kortikal kemik hacim ve dansitesinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (95). Kümülatif steroid dozları ile KMY arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Fakat MS'de tam tersi sonuçlarda bildirilmektedir. Schwid MS'li hastalarda altı aylık puls steroid tedavisinin, lomber KMY'nda anlamlı bir artışa neden olduğunu, femoral KMY'de ise bir değişiklik gözlenmediğini belirtmektedir (88). Bizim çalışmamızda son 1 yılda iv ya da oral steroid kullanan hasta mevcut değildi.

MS'nin patogeneğinde çeşitli sitokinlerin rol oynadığı (İnterlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa, TGF-beta ve interferon gama vb) bildirilmektedir (97). Bu sitokinlerin kemik rezorbsiyonuna ve dolayısı ile osteoporozu neden olduğu gösterilmiştir (96). İnflamatuar sinyaller kemik yapım ve yıkım dengesinde rol oynayan osteoblastlar, kondrositler ve sinoviyal hücreler üzerinde önemli etkiye sahiptirler. Osteoklastik kemik yıkımında anahtar ajanlar, TNF ligand ailesinden olan RANKL ve onun reseptörleri olan RANK ve OPG'dir. RANKL ve OPG salınımı çeşitli osteoporotik ajanlar (RANKL ve OPG salınım modülatörleri) tarafından düzenlenmektedir. Modülatörler: östradiol, glukokortikoidler, 1-25 dihidroksi D3 vitamini, PTH, IL-1,IL-6,IL-11,IL-17, TNF-alfa. RANK ve OPG kemik yıkımı üzerinde zıt etkiye sahiptir. RANK osteoblastlar tarafından salgılanır, osteoklastlar üzerinde bulunan

RANK reseptörüne bağlanarak osteoklastların aktivasyonuna ve ömürlerinin uzmasına neden olur. OPG osteoblast ve stromal hücrelerden salgılanır; RANKL ve RANK etkileşimini bloke eder (96).

Moen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, farklı parametrelerin KMY üzerindeki etkilerini ekarte etmek amacıyla, yeni tanı almış MS ve klinik izole sendrom hastalarında KMY değerlendirilmiş ve bu hasta grubunda kontrollere göre KMY'nin anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir (10). Bu veri, MS hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, sadece hastalıkla ilişkili osteoporozla rastlanabileceği görüşünü desteklemekte olup, MS ile osteoporozun ortak etyolojik ve patogenetik faktörlere sahip olmaları ile açıklanabilir (97).

MS hastalarında osteoporoz etyopatogenezi açıklarken bir diğer öne sürülen teori D vitamini eksikliğidir. Kırbas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yeni tanı almış MS hastalarının Vitamin D düzeyi ile KMD arasında korelasyon elde edilmiştir. Vitamin D eksikliğinin kemik mineral dansitesindeki azalmaya neden olması D vitamininin immunmodülatör etkisi ile açıklanmaktadır. Ancak bizim yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyi normal sınırlarda değerlendirilmiştir (98).

Günümüzde halen osteoporoz tanısını koymak için esas olarak BMD ve daha önceki kırık hikâyesi kullanılmaktadır. Kemik yeniden şekillenmesi (remodelling) gibi kemik gücünün diğer belirleyicileri, BMD'nin yanı sıra kemik gücünün ölçümünde kullanılan ana faktörlerdir. Son yıllarda kemik turnover'nın (döngüsünün) görüntülenmesi ve değerlendirilmesine yardımcı olan spesifik ve sensitif kemik biyokimyasal belirteçlerinin geliştirilmesinde büyük çaba sarf edilmektedir. Biz çalışmamızda bunlardan rezorpsiyon belirteci olarak serum β -crossLaps (s-CTX), formasyon belirteci olarak da kemik alkalen fosfatazı (BAP) kullandık (99,100,101).

BMD ölçümleri kemik dokusunun statik durumunu yansıtırken, biyokimyasal kemik belirteçleri dinamik durumu yansıtmaktadır. Bu amaçla

yapılan çalışmalarda kemik turnover markırları ile erken dönem MS hastalarının arasında düşük mineral dansitesi arasında korelasyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da hem yapım markırı hemde yıkım markırı KMD ile korelasyon göstermemiştir (102).

Elde ettiğimiz veriler sonucunda kemik döngüsünün hızlı olduğu ancak kemik mineral dansitesinde meydana gelen değişikliklerin KMD ile saptanamadığı menopozun erken dönemlerinde, kemik kayıp hızının değerlendirilmesi ve oluşabilecek kırık riskinin yönetiminde serum CTX ve Osteokasin ölçümlerinin yararlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak yapım markırları ile ilgili olarak kesin bir veri mevcut değildir. MS gibi kemik kayıp hızının yüksek olmadığı hastalıklarda tanısal amaçlı kullanımının yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (103).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmanın verileri, MS hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, sadece hastalıkla ilişkili osteoporozla rastlanabileceği görüşünü desteklemekte olup, MS ile osteoporozun ortak etyolojik ve patogenetik faktörlere sahip olmaları ile açıklanabilir.

Multipl skleroz sekonder osteoporoz nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Hastaların klinik pratikte bu açıdan değerlendirilmesi, erken tanı ve erken tedavi şansı yakalanması açısından gerekli görünmektedir.

7. KAYNAKLAR:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:938-52
2. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J. Neurovirol* 2000; 6: 1-3.
3. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed)* Taylor & Francis Group, London 2003; 29:103-29.
4. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999; 98: 37-44.
5. Victor M and Ropper AH. *Principles of Neurology, Seventh Edition;* 2001. Part IV, 36: 954-979
6. Ropper A, Brown R. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. *Adams and Victor"s Principles of Neurology.* 8. Türkçe Baskı. istanbul: Güneş kitabevi; 2006;s.771-793
7. Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis the immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52:95-102.
8. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 1995;13: 119-146.
9. Aronson KJ. The epidemiology of multiple sclerosis--who gets MS and why? In: Kalb R, ed. *Multiple Sclerosis: The Questions You Have - The Answers You Need.* 5th ed. New York, NY: Demos Health; 2012:21-27.
10. Türk Ü, Alp R, Sur H. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to Door Survey in Maltepe Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology.* 2006;27:17-21.
11. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Parts I and II. *Acta Neurol Scand* 1975; 51:110-157(abstract)

12. Ebers GC. Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1983;1: 645-54
13. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;123:144-59.
14. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 2000;123 Pt 3:641-9.
15. Fulton JC, Grossman RI, Mannon LJ, Udupa J, Kolson DL. Familial multiple sclerosis: volumetric assessment in clinically symptomatic and asymptomatic individuals. *Mult Scler* 1999;5:74-7
16. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994;44:11-15
17. Martin R, Voskuhl R, Flerlage M, McFarlin DE, McFarland HF. Myelin basic proteinspecific T- cell responses in identical twins discordant or concordant for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993;34:524-35
18. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis; a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:11-32
- 19 Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:268-290
20. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 2012;78:15-20
21. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:49:55

22. Confavreux C, Suissa S, Sadiq P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;34:344-359.
23. Fred D. Lublin, Aaron E. Miller. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. In: Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic *Neurology in Clinical Practice* Türkçe. 5. Baskı. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1613
24. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J, Steinman L. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis* 1999;6(3):149-66.
25. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005;204:208-31.
26. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
27. Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. *Neurology in Clinical Practice*. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.
28. . Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), *Merritt's Textbook of Neurology*, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829
29. Türk nöroloji derneği MS tanı ve tedavi klavuzu. 2013 Galenos Yayınevi
30. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep;5
31. Tüzün Ş, Altıtaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi* 2000;3:27- 33.

32. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:134-42
33. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.183-272
34. 1.Chris H. Polman, MD, PhD, Stephen C. Reingold, PhD, Brenda Banwell, MD, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL* 2011;69:292–302
35. Kutsal GY. Osteoporoz. In: Beyazova M, Kutsal GY(Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011,2839-2850*
36. Guyton AC. *Textbook of Medikal Physiology* (11 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore 2006; pp 979-995.
37. Sutcliffe, A. (2006). *Osteoporosis: A Guide for Health-care Professionals*. England: Whurr Publishers Limited.
38. Bartl, R. Frisch, B., Bartl, C. (2006). *Osteoporoz Teşhis, Korunma, Tedavi, Tanı*.
39. Nancy L, Dequeker J, Gregory R. Bone structure and function. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al. *Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 2003:2029-2041.
40. Kutsal GY. Osteoporoz. In: Beyazova M, Kutsal GY(Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011,2839-285*.
41. Kutsal GY. Osteoporoz. In: Beyazova M, Kutsal GY(Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011,2839-285*
42. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399–428.

- 43: Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006; 86: 77-91.
- 44: Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 3: S131-9.
45. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3318-25.
46. Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed). *Tıbbi Rehabilitasyon Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2004; 1199-1220.
47. Chow JW, Fox SW, Lean JM et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res* 1998; 13(6): 1039-44.
48. Frontera, W.R. (1999). *Exercise in Rehabilitation Medicine. United States: Human Kinetics. 2055-2065*
49. Kutsal, Y.G. (2002). Osteoporoz Özel Sayısı-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, (45-48).
50. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 385-409.
51. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE et al. Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician* 2008; 37(12): 1002-5.
52. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008; 43(5): 813-8.
53. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187(3): 311-25.
54. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503(1): 129-36.
55. Zikán V, Týblová M, Raška I Jr, Havrdová E, Luchavová M, Michalská D, Kuběna AA. Bone mineral density and body composition in men

with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids. *Physiol Res*. 2012 Sep 17;61(4):405-17.

56. Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. *Physiol Res* 2003; 52(6): 657-79.

57. Biberoglu S. Osteoporoz Patogenezi. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz (2. baskı). Ankara. Güneş Kitabevi. 2005:37-60.

58. Uysal, A. R. (2008). Osteoporoz Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology* , 1(3), 1-11.

59. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.

60. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:763-33.

61. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med*, 2002; 18:529-55.

62. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J*, 2002;78:526-532.

63. Kadioğlu P. Kemik Kalitesinde Rol Oynayan Hormonal Etmenler. Kutsal Y.G (ed). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara. Güneş Kitabevi. 2004:111-117.

64. Farford B, Balog J, Jackson KD, Montero D. Osteoporosis: What about men?

J Fam Pract. 2015 Sep;64(9):542-52

65. Öztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. *Galenus*. 1999;71-75.

66. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):662-72.

67. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Kutsal YG (ed). *Osteoporoz.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara. 2005;125-145.

68. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):929-42.

69. Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:2-17.

70. Jakob C, Zavrski I, Heider U et al. Bone resorption parameters [carboxyterminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2002;69(1):37-42.

71. Kaczmarek A, Nowak A, Leszczynski P. Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Metabolism in Women Engaging in Recreational Horseback Riding. *J Phys Act Health.* 2015 Oct 28.

72. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288 (15):1889-1897.

73. Galenus. 1999;71-75. 30) Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Hipokrat Lokomotor.* 1997;4:19-15.7.

74. Tüzün Ş. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999, pp. 41-50.

75. Health Quality Ontario. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2006;6(20):1-180.
76. Quesada- Gomez JM, Alonso J and Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporosis Int* 1996; Suppl. 3: 42- 47
77. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-86
78. Mazess RB and Whedon D. Immobilization and bone . *Calcif Tissue Int.* 1983; 35:265-267.
79. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008;29:441-464.
80. International Osteoporosis Foundation, The International Society for Clinical Densitometry. 2010 Official Positions on FRAX®. International Osteoporosis Foundation Web site.
81. Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12:24-35.
82. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-7.
83. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Caicif Tissue Int.* 1997;61:129-133.
84. Tüzün Ş, Altıtaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi* 2000;3:27- 33.

85. Nickersonan M , Stacey S. Cofieldb , Tuula Tyryc , Amber R. Salterb , Gary R. Cutterb , Ruth Ann Marrie Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4: 234–240
- 86:Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sklerosis. *Mult. Scler.* 2010;16:1031-1043
86. Forwood M.R. Mechanical effects on the skeleton: Are there clinical implications?. *Osteoporosis Int* 2001;12:77-83.
87. Tüzün Ş, Altıtaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi* 2000;3:27- 33.
- 88.Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:753- 757.
89. Nordström P, Petterson U, Lorentzon R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int* 1997, 60;4:332-337.
90. Düppe H, Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringberg K. Bone mineral density , muscle strenght and physical activity. A populationbased study of 332 subjects aged 15-42 years. *Acta Orthop Scand.* 1997; 68:2:97-103.
91. Gibson JC .Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int.* 2011 ;22:2935-49
92. Olsson A, Oturai DB, Sørensen PS, Oturai PS, Oturai AB. Short-term, high-dose glucocorticoid treatment does not contribute to reduced bone mineral density in patients with multiple sclerosis .*Mult Scler* October 2015 21: 1557-1565
- 93.Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk

factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs*. 2014 Aug;28(8):731-42.

94. Azin A , Mohammad T , Shahriar N. Factors affecting bone mineral density in multiple sclerosis patients. *Ir J neurol* 2013; 12(1): 19-22

95. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23:1-7

96. Goldring SR osteoporosis associated with rheumatologic disorders In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed*. San Diego , California, Elsevier Academic Press;2008:1987-1399

97. Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsetten L, Eriksen EF, Holmoy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:151-7

98. Kirbas A, Kirbas S, Anlar O, Turkyilmaz AK, Cure MC, Efe H. Investigation of the relationship between vitamin D and bone mineral density in newly diagnosed multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2013 Mar;113(1):43-7

99. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513–521

100. Kutsal GY, Gökkaya OK. İkincil Osteoporoz. *Göz Ardı Edilmemesi Gereken Klinik Bir Sorun*, İstanbul, 2012, pp: 9-12.

101. National Osteoporosis Foundation. *The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Available at: www.nof.org; 2012 Accessed: August, 8th, 2012

102. Stepan JJ, Havrdová E, Týblová M, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zikán V. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta*. 2004 Oct;348(1-2):147-54.

103. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2015 May 20