

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POSTMENOPUZAL KADINLARDA FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ 23'ÜN OSTEOPOROZ İLE
İLİŞKİSİ**

ELÇİN ÇELİK

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Savaş GÜZEL**

**Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
NKÜBAP.00.20.YL.10.1proje no'su ile desteklenmiştir.**

2012-TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Yrd. Doç. Dr. Savaş GÜZEL danışmanlığında Elçin ÇELİK tarafından hazırlanan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ahmet GÜREL	İmza:
Üye : Yrd. Doç. Dr. Savaş GÜZEL	İmza:
Üye : Yrd. Doç. Dr. Hayati GÜNEŞ	İmza:

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Niyazi GÜLER
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Yrd. Doç Dr. Savaş Güzel'e yardım ve hoşgörüsünden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Gürel'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Remzi Abalı'ya, Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Aliye Yıldırım Güzelant'a, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Eda Çelik Güzel'e ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Başta kızım ve eşim olmak üzere tüm aileme sabırları ve yardımlarından dolayı sonsuz teşekkür ve minneti bir borç bilirim.

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Kabul ve Onay.....	2
	Teşekkür.....	3
	İçindekiler.....	4
	Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	6
	Tablolar Dizini.....	8
	Şekiller ve Grafikler Dizini.....	9
1.	GİRİŞ.....	10
1.1	Kemik Doku.....	12
1.1.1	Kemik Dokunun Yapısı.....	12
1.1.2	Kemik Hücreleri.....	14
1.1.3	Kemiğin Fonksiyonları.....	17
1.1.4	Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi.....	17
1.1.4.1	Kemik Yapım ve Yıkımının Hücresel Düzenlenmesi.....	18
1.1.4.2	Kemik Yapım ve Yıkımının Hormonal Düzenlenmesi.....	22
1.2	Osteoporoz.....	24
1.2.1	Osteoporozun Tanımı.....	24
1.2.2	Osteoporozun Sınıflandırılması.....	27
1.2.3	Primer Osteoporoz.....	28
1.2.3.1	Postmenopozal Osteoporoz.....	28
1.2.3.2	Senil Osteoporoz.....	29
1.2.3.3	Juvenil Osteoporoz.....	29
1.2.4	Sekonder Osteoporoz.....	29
1.2.5	Menopoz.....	30
1.2.6	Postmenopoz.....	30
1.2.7	Osteoporozda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri.....	31
1.2.7.1	Osteoporozda Kemik Yapım Belirteçleri.....	32
1.2.7.1.1	Alkalen Fosfataz.....	32
1.2.7.1.2	Osteokalsin.....	33
1.2.7.1.3	Prokollajen Tip I Peptidleri.....	33
1.2.7.2	Osteoporozda Kemik Yıkım Belirteçleri.....	34
1.2.7.2.1	Tartarata Dirençli Asit Fosfataz.....	34
1.2.7.2.2	Serbest Piridinolin/Deoksipiridinolin.....	34
1.2.7.2.3	Kemik Sioloprotein.....	34
1.2.7.2.4	Tip 1 Kollajen'in Çapraz Bağ Telopeptidleri.....	35
1.2.7.2.5	Hidroksiprolin.....	36
1.2.7.2.6	Hidroksilizin Glikozidleri.....	36
1.2.8	Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri.....	37
1.2.8.1	Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA).....	38

1.3	Fibroblast Büyüme Faktörü Ailesi ve Fibroblast Büyüme Faktörü 23.....	39
1.3.1	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri.....	40
1.3.1.1	Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün Reseptörleri ile Etkileşimi.....	41
1.3.2	Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün Fonksiyonları.....	42
1.3.3	Fibroblast Büyüme Faktörü 23 ve Kemik Hastalıkları.....	43
2	GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
2.1	Kullanılan Araç ve Gereçler.....	47
2.2	Uygulanan Yöntemler.....	49
2.2.1	Numunelerin Hazırlığı.....	49
2.2.2	Ölçüm Metodlarının İncelenmesi.....	49
2.2.2.1	Kalsiyum Düzeylerinin Ölçümü.....	49
2.2.2.2	Fosfat Düzeylerinin Ölçümü.....	50
2.2.2.3	Kreatinin Klirensi Düzeylerinin Ölçümü.....	50
2.2.2.4	Alkalen Fosfataz Düzeylerinin Ölçümü.....	51
2.2.2.5	E2, FSH ve PTH Düzeylerinin Ölçümü.....	52
2.2.2.6	25 (OH)DDüzeylerinin Ölçümü.....	52
2.2.2.7	Hidroksiprolin Düzeylerinin Ölçümü.....	53
2.2.2.8	Osteokalsin Düzeylerinin Ölçümü.....	55
2.2.2.9	FGF 23 Düzeylerinin Ölçümü.....	56
2.3	İstatistiksel Değerlendirme.....	57
3	BULGULAR.....	58
4	TARTIŞMA.....	72
5	ÖZET.....	86
5.1	Türkçe Özet.....	86
5.2	Abstract.....	88
6	Kaynaklar.....	90
7	Ekler: Etik Kurul Kararı.....	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH) ₂ D	1,25 Dihidroksi Vitamin D
25(OH)D	25 Hidroksi Vitamin D
ALP	Alkalen Fosfataz
Arg	Arginin
ATP	Adenozin Trifosfat
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
BSP	Kemik Sialoprotein
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CTX	C Terminal Telopektid
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DMP	Dentin Matris Asidik Fosfoprotein
Dpd	Deoksipiridinolin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Elektrokemilüminesans İmmünolojik Ölçüm
ELISA	Enzim Bağlayıcı İmmüno Sorbent Ölçüm
ER	Östrojen Reseptörü
Erg	Erken Büyüme Yanıt Geni
FD	Fibröz Displazi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF 23	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
GALNT ₃	N-Asetil Galaktoz Amin Transferaz 3
GM-CSF	Granülosit-b- Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
hGH	İnsan Büyüme Hormonu
HRP	Horseradish Peroksidaz
Hyp	Hidroksiprolin
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
K	Potasyum
kD	Kilo Dalton
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
LH	Lüteinizan Hormon
Na	Sodyum
NTX	N Terminal Telopektid

OC	Osteokalsin
OD	Osteoglofonik Displazi
ODHR	Otozomal Dominant Hipofosfatemik Raşitizm
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
pI	İzoelektrik nokta
PINP	Prokollajen Tip I Amino Terminal Peptid
PICP	Prokollajen Tip I Karboksi Terminal Peptid
PM	Postmenopoz
PMO	Postmenopozal Osteoporoz
PTH	Paratiroid Hormon
PTHrP	Paratiroid Hormon İlişkili Protein
Pyd	Piridinolin
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
Rpm	Dakikadaki Rotor Sayısı
S-CTX	C-Terminal Telopeptid Çapraz Bağları
S-NTX	N-Terminal Telopeptid Çapraz Bağları
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TIO	Tümörle İndüklenen Osteomalazi
TMB	3,3',5,5' Tetrametil Benzidin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNFR	Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TRAP	Tartarata Dirençli Asit Fosfataz
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
XLH	X'e Bağlı Hipofosfatemik Raşitizm

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Kemik Dokunun Organik ve İnorganik Bileşenleri.....	13
Tablo 2:	Osteoblast ve Osteoklastları Etkileyen Faktörler.....	16
Tablo 3:	Osteoporozun Sınıflandırılması.....	27
Tablo 4:	Osteoporozun Etiyolojik Sınıflandırılması.....	27
Tablo 5:	Osteoporozda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri.....	31
Tablo 6:	Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri.....	37
Tablo 7:	Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler.....	47
Tablo 8:	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	48
Tablo 9:	Hasta ve Kontrol Gruplarında İncelenen Parametrelerin Demografik Verileri ve İstatistiksel Anlamlılık.....	63
Tablo 10:	Hasta Gruplarında ve Kontrol Grubunda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri ve İstatistiksel Anlamlılık.....	64
Tablo 11:	Menopoz Yaşına Göre sınıflandırılan Postmenopozal Osteoporozlu Hastaların İncelenen Parametreler ve İstatistiksel Anlamlılık.....	65
Tablo 12:	Kontrol Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	66
Tablo 13:	Postmenopozal Osteopeni Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	67
Tablo 14:	Postmenopozal Osteoporoz Grubunda İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	68
Tablo 15:	Menopoz Yaşı <5 Yıl Olan Osteoporozlu Hastaların İncelenen Parametreleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	69
Tablo 16:	Menopoz Yaşı 5-10 Yıl Arasında Olan Osteoporozlu Hastaların İncelenen Parametreleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	70
Tablo 17:	Menopoz Yaşı >10 Yıl Olan Osteoporozlu Hastaların İncelenen Parametreleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları.....	71

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1:	Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi.....	20
Şekil 2:	FGF 23'ün Yapısı, Aktif ve İnaktif Fragmanları.....	40
Şekil 3:	Heterotrimer Klotho, FGF 23, ve FGFR1c Kompleksi.....	41
Şekil 4:	FGF 23'ün Regülasyonu ve Fonksiyonları.....	43
Grafik 1:	25(OH)D Standartlarının Konsantrasyon, Absorbans Grafiği...	53
Grafik 2:	Hyp Standartlarının Konsantrasyon ve Absorbans Grafiği.....	54
Grafik 3:	OC Standartlarının Konsantrasyon ve Absorbans Grafiği.....	55
Grafik 4:	FGF 23 Standartlarının Konsantrasyon ve Absorbans Grafiği....	56

1.GİRİŞ

Osteoporoz (OP) düşük kemik kütlesi ve kemik dokusu mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırılma riskinde artma ile karakterize kompleks bir iskelet hastalığıdır. Menopoz; kadın yaşam döngüsünde üreme yeteneğinin sona ermesiyle ortaya çıkan bir dönemdir. Ovaryan foliküler fonksiyon kaybıyla birlikte menstruasyonun kalıcı olarak sona ermesidir. Postmenopozal dönem ise menopozdan yaşlılığa kadar geçen sürenin özel ismidir. Bu uzun dönem içerisinde hem yaşlanma hem de östrojen kaybı aşırı osteoklastik aktiviteye yol açar. Östrojen eksikliği sonucu bağırsakta D vitamini reseptörlerinin ekspresyonunda azalma görülür. Böylece kalsiyum absorpsiyonu azalır ve paratiroid hormon (PTH) salınımı artar. Bu dönemde ayrıca fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF 23) düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir. Kemikten salınan bir protein olan FGF 23'ün böbrekte sodyum-fosfat ko-transportunu inhibe ederek hipofosfotemiye neden olduğu bilinmektedir.

FGF 23'ün kan fosfat regülasyonundaki rolünün dışında kemik dokusu üzerine etkilerinin olabileceği yönünde yayınlar vardır. Ancak bu etkinin osteoblastik aktiviteyi mi yoksa osteoklastik aktiviteyi mi arttırdığı konusu henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada postmenopozal osteoporozlu ve osteopenili hastalar ile kontrol grubunda FGF 23 düzeylerinin ölçülmesi amaçlandı. Kemik döngüsünün değerlendirilmesi için hasta ve kontrol gruplarında serum osteokalsin, alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolin düzeylerinin ölçümü planlandı. Kan mineral dengesinin izlenmesinde; serum PTH, 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D), kalsiyum ve fosfor ile idrarda kalsiyum ve fosfor düzeyleri kullanılacaktır.

Sonuç olarak hasta ve kontrol gruplarında FGF 23 düzeylerinin kemik mineral metabolizması, kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsü belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1 KEMİK DOKU

1.1.1 Kemik dokunun yapısı

Kemik doku canlı organizmanın iskelet sistemini oluşturarak, organizmanın hareketini sağlar. Beyin ile spinal kord için koruyucu görev üstlenir. Başta kalsiyum ve fosfor olmak üzere pek çok mineral için depo görevi görür. Ayrıca hematopoezde ve immun sistem fonksiyonlarında da görev alır (Cassandra, A. ve ark. 2001).

Erişkinlerde iki tip kemik doku vardır:

- 1. Kortikal (kompakt) kemik:** Makroskobik olarak kemiğin dış kısmıdır ve iskeletin %80'ini oluşturur. Esas olarak mekanik ve koruyucu bir görevi vardır. Ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur.
- 2. Trabeküler (sünger) kemik:** Makroskobik olarak kemiğin iç kısmıdır ve iskeletin %20'sini oluşturur. Metabolik fonksiyonlardan sorumludur. Pelvis, omurga ve femurda bulunur. Vücuttaki kütleli yüzdesi daha düşük olmasına rağmen metabolik olarak daha aktiftir. Bu yüzden, osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteyi dengeleyemediği durumlarda trabeküler kemik, kütleli ve yapısal açıdan kortikal kemiğe nazaran daha ciddi şekilde etkilenir. Menopozdan hemen sonra, kemik kaybının hız kazandığı dönemde trabeküler kemik kaybı üçe katlanırken, kortikal kemik kaybı daha yavaş ilerler. Bu nedenle, osteoporoz'a bağlı kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu bölgelerde (örn. omurga ve el bileği) meydana gelir ve kemik mineral yoğunluğu (KMY)

ölçümleri bu kritik anatomik bölgeler üzerinde odaklanır (Cassandra, A. ve ark.2001).

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelir. Ağırlığının %70'ini mineraller veya inorganik madde, %5-8'ini su, geriye kalanını da organik veya ekstrasellüler matriks oluşturur (Cassandra, A. ve ark.2001) (Tablo 1).

Tablo 1: Kemik dokunun organik ve inorganik bileşenleri (Cassandra, A. 2001)

KEMİK DOKU		
ORGANİK (%30)		İNORGANİK (%70)
HÜCRELER (%2) Osteoprogenitör hücre Osteoblastlar Osteositler Osteoklastlar	MATRİKS (%98) <u>Tip 1 kolajen (%95)</u> <u>Kolajen dışı Proteinler</u> Osteokalsin Osteonektin Kemik proteoglikan Kemik morfojen proteini Kemik protolipidi Kemik fosfoproteini	MİNERALLER <u>Hidroksiapatitler</u> Kalsiyum fosfat (%95) <u>Az Miktarda</u> Magnezyum Sodyum Potasyum Florür Klorür

Organik matriksin %98'ini Tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinler, %2'sini ise kemik hücreleri oluşturur. Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Büyüme faktörleri, sitokinler, osteopontin, osteonektin, osteokalsin, kemik sialoprotein, trombospondin, proteoglikan gibi ekstrasellüler matriks

proteinleri, fosfoproteinler ve β -fosfolipidler total kemik volümünün çok az bir kısmını oluştururken, kemiğin biyolojik fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (Harada, S. ve ark. 2005).

1.1.2 Kemik Hücreleri

Kemik dokusu hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere başlıca üç gruba ayrılır.

Osteoblastlar: 20-30 μm çapında, kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren hücrelerdir. Elektron mikroskopta, aktif pretein sentezi olan her hücrede olduğu gibi çok sayıda endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği gözlenir. Ayrıca kalsiyum ve siklik adenozin mono fosfat (cAMP) gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiriyle ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresel açıklıkları (gap junctions) vardır. Osteoblastların temel işlevi; kemik matriksinin sentezi ve mineralizasyonudur (Biberoğlu, S. 2005, Lane, N.E. ve ark. 2008).

Osteoblastlar kemik matriksinin hemen hemen tüm elamanlarını sentezlerler. Bu matriks elemanları; tip 1 kollajen, alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin (OC), kemik sialoproteini (BSP), osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler ve büyüme faktörleridir. Ayrıca çeşitli nötral proteinazları salgılayarak kemik rezorpsiyonunu başlatırlar. Osteoblastlar üzerinde yer alan reseptörler; paratiroid hormon (PTH), PTH ilişkili protein (PTHrP), östrojen, androjen, progestin, glukokortikoidler, 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)₂D), prostanoidler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1, IGF-2, transforme edici büyüme faktörü-alfa (TGF- α), tümör nekroz

faktör-beta (TNF- β), interlökin -1, 3, 4, 8, 11 (IL-1, 3, 4, 8, 11), endotelin ve nitrik oksittir (Biberoğlu, S. 2005, Lian, J.B. ve ark. 2001).

Osteoklastlar: Kemik mineralini çözüdürüp matriksi yıkararak kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklast, hematopoetik mononükleer hücrelerden gelişir. Prekürsör hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak çok çekirdekli dev bir hücre olan osteoklastı oluşturur. Osteoklast öncü hücreleri kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımında bulunur. Osteoklastın gelişim evresinde olasılıkla ekstramedüler hematopoetik bölgelerden göç ederek kemiğe ulaşırlar (Biberoğlu, S. 2005, Lane, N.E. ve ark. 2008).

Osteoklastların yüzeyleri kemik rezorpsiyonu sırasında işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlayan saydam bölge ya da yapışma bölgesi ile fırçamsı kenar bölgesi oluştururlar (Bekker, P.J. 1990). Kemik yıkımı fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Bu bölgenin pH'ı 3.5-4 'tür. Kemik yıkım bölgesinde asidik pH'ı oluşturan, osteoklastın fırçamsı kenarındaki hidrojen pompasıdır (H^+ ATPaz) (Biberoğlu, S. 2005, Lane, N.E. ve ark. 2008).

Osteoklastın temel görevi, kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral hem de organik matriksini yıkar. H^+ iyonuna ek olarak kollagenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir (Biberoğlu, S. 2005, Lane, N.E. ve ark. 2008).

Metabolik kemik hastalıklarının patogeneğinde osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı önem taşımaktadır. Osteoporoz’da, osteoklastlara bağlı kemik yıkımı hem kemik kütleindeki kayıptan hem de perforasyonların yol açtığı trabeküllerin devamlılığın bozulmasından gelişir. Böylece kemiğin esnekliği azalır ve korteksin porozitesini artar (Weinreb, M. ve ark. 1989).

Tablo 2: Osteoblast ve osteoklastları etkileyen faktörler (Ganong, W.F. 1996).

	İNİBE EDENLER	UYARANLAR
OSTEOBLASTLAR	Kortikostereoidler	PTH 1,25 dihidroksikolekalsiferol T3,T4 hGH, IGF-1 PGE ₂ TGF-β
OSTEOKLASTLAR	Kalsitonin Östrojenler (IL-6 üretiminin inhibisyonu ile) TGF-β IFN- α PGE ₂	PTH 1,25 dihidroksikolekalsiferol IL-1, IL-6 TNF TGF-α

Osteositler: Osteoblastlardan geliştiğine inanılan osteositler; mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler mekanik yüklenme sonucu gelişen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini (strain) algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir. Kanaliküller içindeki hücresel uzantıları aracılığı ile osteositlerin, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri vardır. Henüz tam kesinlik kazanmamış olsa da, osteositik osteolizis, kemik yapımı, mekanik uyarıyı algılama ve yanıt

gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir (Biberoğlu, S. 2005, Lane, N.E. ve ark. 2008).

Osteoblastlar, komşuluklarındaki diğer osteoblastlarla sitoplâzma uzantıları aracılığıyla etkileşim halindedir. Osteoblastın çevresi yeni sentezlediği kemik çatı ile tümüyle çevrildiğinde bu hücre lakünasının içindeki daimi yerini alır ve artık osteosit olarak adlandırılır (Junquera, C.L. ve ark. 1995).

Osteositler kemik matriksinin devamlılığında sorumlu hücrelerdir ve osteoklastların yürüttüğü matriks yıkımı ile kontrollü hücre ölümüne (apoptozis) giderler (Rodan, G.A. ve ark.1981).

1.1.3 Kemiğin Fonksiyonları

Kemiğin mekanik, koruyucu ve metabolik fonksiyonları vardır. Metabolik fonksiyon olarak; kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların depolanmasını ve bu iyonların vücut sıvılarındaki homeostazının sağlanmasını gerçekleştirir (Önvural, A. ve ark. 2000; Baron, R. 1999; Junquera, L.C. ve ark. 1989).

1.1.4 Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

Kemikte oluşan hasarı onarmak ve gücünü ayarlamak için sürekli bir dönüşüm ve yeniden yapılanma vardır. Kemikteki yeniden yapılanma rastgele bir şekilde değil, kemik yeniden yapılanma üniteleri olarak bilinen ayrı bölümler şeklinde olmaktadır. Kemiğin yapımı ve yıkımı birbiri ile eşleşmektedir. Yeniden yapılanma döngüsü; aktivasyon, yıkım

(rezorpsiyon), tersine çevirme, yapım ve dinlenme evrelerine ayrılabilir (Şekil 1).

Kemiğin yeniden yapılanması 120 günlük sıklulardan oluşur. İlk 20 günde osteoklastik rezorpsiyon, kalan 100 günde ise osteoblastik kemik formasyonu gerçekleşir (Rosen, C.J. ve ark. 1998). Osteoporoz, kemiğin yeniden yapılanma sıkluslarının sayısının artması ve/veya her yeni yapılanma sıklusunun kemik kaybı ile sonuçlanması ile ortaya çıkar (Compston, J.E. ve ark. 2002).

1.1.4.1 Kemik Yapım ve Yıkımının Hücresel Düzenlenmesi

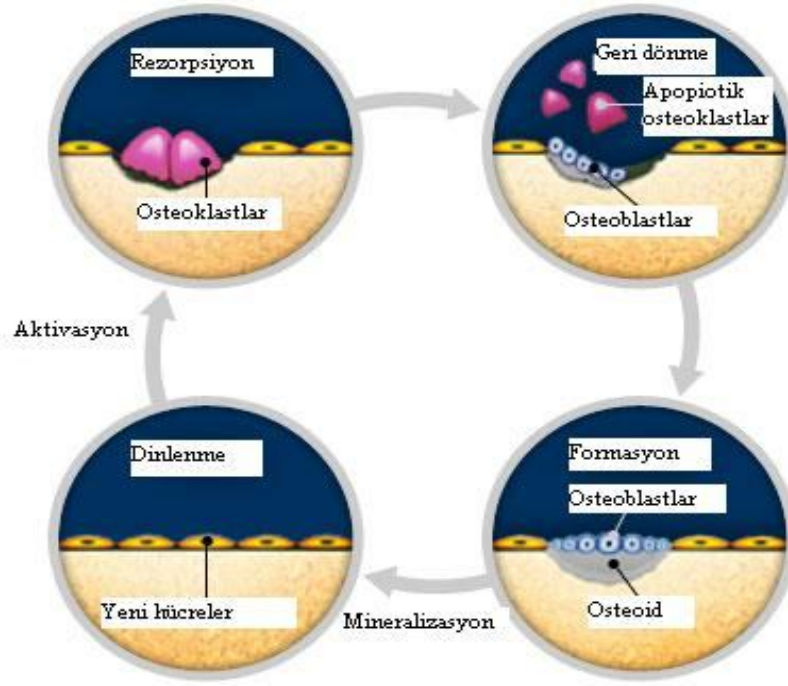
Aktivasyon: Yeniden yapılanma sıklusu, osteoblastik seri hücrelerinin aracılığı ile gerçekleşen aktivasyon işlemi ile başlar. Aktivasyon; osteositler, yüzey hücreleri ve kemik iliğindeki preosteoblastları içerir. Yüzey hücreleri şekil değiştirerek kemik yüzeyindeki protein tabakasını yıkan kollagenaz ve diğer lizozomal enzimleri salgılar. Preosteoblastlardan ise, osteoklast diferansiyon faktörü salgılanır. Bu faktör osteoklast prekürsörlerindeki RANK (Reseptör aktivatör nükleer kappa B) ile etkileşime girer. RANKL (Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand)/RANK etkileşimi hematopoetik kaynaklı osteoklastik seri hücrelerinin aktivasyon, migrasyon, farklılaşma ve füzyonuna yol açar. Böylece oluşan olgun osteoklastlar da yıkım sürecini başlatır. Yeniden yapılanmanın başladığı odakların belirlenmesinde etkili olan faktörler çok iyi bilinmese de, olasılıkla mekanik uyarılar, incelmış trabeküla alanlarının varlığı önemlidir.

Yıkım: Osteoklastların kemik mineralini eritip organik matriksi hidrolize etmesidir. Bunun sonucu; trabeküler kemikte 40 µm derinliğinde çukurlar, kortikal kemikte ise, 2.5 mm boyunda, 150 µm çapında silindirik boşluklar oluşur. Yıkım sürecini hangi uyarıların durdurduğu bilinmemekle birlikte ortamda yüksek konsantrasyondaki kalsiyum veya matriksten açığa çıkan çeşitli faktörler etkili olabilir.

Tersine Çevrilme: Osteoklastik yıkım sonlandıktan sonra başlayan bu dönemde; yıkım kavitelerinde olasılıkla monosit/makrofaj serisinden mononükleer hücreler gözlenir. Bu hücreler; osteoblastların yeni kemik yapımları için yüzeyi hazırlayan hücrelerdir. Yıkım kavitelerinin yüzeyine glikoproteinden zengin bir protein salgılayarak ince bir tabaka oluşturur. Çeşitli adhezyon molekülleri aracılığıyla bu protein tabakasına tutunur. Mononükleer hücreler ayrıca olasılıkla osteoblast farklılaşması ve migrasyonu için de çeşitli uyarılar üretir.

Yapım: Yıkılan kemiğin dönüş fazındaki hazırlıklarından sonra yeniden yapılandığı dönemdir. Aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşma işlemlerinden sonra, preosteoblastlar osteoblastlara dönüşerek kemik yüzeyine ulaşır. Öncelikle matriks sentezi ve bekleme döneminden sonra matriks mineralizasyonu başlar. Yapım dönemi, yıkılan kemiğe eş miktarda kemik yapılan ve yeni bir kemik yapısal ünite oluşana kadar devam eder.

Dinlenme: Kemik yüzeyi, yapım tamamlandığında yüzey hücrelerince kaplanır ve ikinci bir yeniden yapılanma siklusu başlayana kadar çok az hücrel aktivitenin gerçekleştiği dinlenme dönemi başlar (Compston, J.E. 2002).



Şekil 1: Kemik yapım ve yıkımının düzenlenmesi (Bringhurst F. 2005)

Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) RANK'a bağlanarak, preosteoklastların osteoklastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kemik rezorpsiyonu oluşur. Osteoprotegerin (OPG) ise RANKL için yalancı reseptör görevi görür ve reseptörleri TNFR süper ailesinin bir üyesi olup TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG, osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. Onun kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (Boyce, B.F. ve ark. 2007; Hofbauer, L.C. ve

ark. 2001; Khosla, S. 2001; Kostenuik, P.J. ve ark. 2001, Hofbauer, L.C. 1999).

Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve posttraslasyonel seviyelerde hormonlar (1,25(OH)₂D gibi), büyüme faktörleri ve peptidler (TGF- β 1, fibroblast büyüme faktörü-2 ve PTHrP), sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-11 ve TNF α gibi) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu uyaran pek çok faktör ile uyarılır (Blair, J.M. ve ark. 2007; Boyce, B.F. ve ark. 2007, Wada, T. ve ark. 2006; Schoppet, M. ve ark. 2002; Lacey, D.L. ve ark. 1998). RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır (Blair, J.M. ve ark. 2007; Boyce, B.F. ve ark. 2007, Hofbauer, L.C. ve ark.2001; Lacey, D.L. et al 1998). RANKL'in kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır.

RANK, preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (Wada, T. ve ark. 2006; Khosla, S. 2001, Stejskal, D. ve ark. 2001; Hsu, H. ve ark. 1999; Anderson, M.A. ve ark. 1997).

1.1.4.1 Kemik Yapım ve Yıkımının Hormonal Düzenlenmesi

PTH; fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. PTH, klasik etkilerini böbrek ve kemikte spesifik reseptörleri üzerinden cAMP aracılığı ile oluşturur. Kemiklerden kalsiyum ve fosfor serbestleşmesini sağlar, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve fosfor reabsorpsiyonunu inhibe eder. Böbrek distal tübül hücrelerinde 1,25(OH)₂D sentezini artırır (Raisz, L.G. ve ark. 1998). PTH, aralıklı olarak verildiğinde olasılıkla lokal IGF-I ve IGF-II oluşturarak kemik oluşumunu uyarır; devamlı olarak verildiğinde ise kemik rezorpsiyonuna neden olur (Raisz, L.G. ve ark. 1998).

Vitamin D, kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eden santral bir role sahiptir. Az veya orta derecede kalsiyum alımlarında intestinal kalsiyum absorpsiyonu esas olarak 1,25(OH)₂D aracılı aktif transport ile olur. Günde 500 mg'ın üzerindeki kalsiyum alımında pasif transport da devreye girer. Serum vitamin D düzeyi yeterli olduğu sürece çok düşük kalsiyum alımlarına bile vücut adapte olabilir (Boyle, T.T. 1991). Kalsiyum absorpsiyonu menopozla ve ilerleyen yaşla birlikte azalır (Tsai, K.S. ve ark. 1984; Gallagher, J.C. ve ark. 1979). Bu durum 1,25(OH)₂D'ye intestinal vitamin D reseptör rezistansı artması ve 1,25 (OH)₂D'nin sentezinin azalması ile ilgili olabilir (Ledger, G.A. ve ark. 1994; Ebeling, P.R. ve ark. 1992). Çünkü östrojen 1,25(OH)₂D'yi arttırıp kalsiyum absorpsiyonunu indirekt olarak arttırdığı gibi intestinal vitamin D reseptör fonksiyonunu modüle ederek 1,25(OH)₂D'ye intestinal cevabı korur. İnsan ve hayvan osteoporotik sendrom modellerinde, kalsitriol üretim ve iskeletteki dağılım anormalliklerinin osteoblast fonksiyon ve kemik

formasyon defektlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Erben, R.G. ve ark. 1998).

Kalsitonin, osteoklastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik üzerine direkt etki ile kemikten kalsiyum ve fosforun açığa çıkışını inhibe eder. İdrarla hidroksiprolin (Hyp) atılımını azaltır. Yaşın artması ile kemik dokunun kalsitonine karşı duyarlılığı azalır ve kemiklerde demineralizasyon gelişir. PTH ile ters kalsiyum kontrolü vardır. Kemik hücresinde kemik yıkımını azaltır. Kemikten kana kalsiyum geçişini azaltır. Kandan kemiğe kalsiyum geçişini arttırır. Sonuçta kan kalsiyumu düşürülür (Zaidi, M. ve ark. 2003).

Östrojenin kemik dokuya etkisi dolaylı ya da direkt yollardan gerçekleşir. Öncelikle böbreklerde doğrudan 1- α hidroksilasyon aşamasında etki ederek vitamin D sentezini hızlandırır. Dolayısıyla bağırsak epitelinin villus sayısı ve emilim yüzeyi artar, kalsiyum transportunda görevli proteinlerin sentezi hızlanır ve bağırsaktan kalsiyum emilimi artar. Ayrıca kemik dokuda PTH'a karşı kısmi direnç oluşturur ve dolaylı yoldan serum PTH düzeylerini arttırır. Artan PTH, böbrekten kalsiyum geri emilimini azaltır ve aynı zamanda 1- α hidroksilasyon aşamasında etki ederek vitamin D biyosentezini hızlandırır. Böylece kalsiyumun barsaktan emilimi bir diğer yolla da artış göstermiş olur (Seyisoğlu, H. 1999).

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar kemik doku üzerinden de gerçekleşmektedir. Burada dolaylı ya da doğrudan etkileri söz konusudur. Başlıcaları;

prostaglandin sentezinin inhibisyonu, sitokinlerin sentezinde yavaşlama, büyüme faktörlerinin sentezinde artış, kalsitonin üzerinde olumlu etkidir.

Prostaglandinler, özellikle E serisi prostaglandinler, kemik formasyon ve rezorpsiyonunun lokal düzenleyicilerindedir. Düzeyleri artınca kemik yapım ve yıkım hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, PGE₂ başta olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü hızının yavaşlamasına neden olurlar. Östrojen, kemik ve hemopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik rezorpsiyonun potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik rezorpsiyonunda azalma sağlar. Özellikle IL-1 β , osteoklast benzeri hücre formasyonunu uyaran sitokinler arasında önemli bir yer işgal etmektedir (Yıldız, M. ve ark. 2002, Seyisoğlu, H. 1999).

Östrojen, kemik formasyonunun düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik formasyonu üzerine yardımcı etki sağlar (Cannata-Andia J.B. ve ark. 2010, Yıldız, M. ve ark. 2002, Seyisoğlu, H. 1999).

1.2 OSTEOPOROZ

1.2.1 Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusu mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırılma riskinde artma ile karakterize kompleks bir iskelet hastalığıdır (Gass, M. ve ark. 2006; Lane, N.E. ve ark. 2006). Pek çok ülkede osteoporoz en önemli

metabolik kemik hastalığıdır. Pek çok kişide güçsüzlük ve hareket azlığına veya kırık ve sonrasında ölüme neden olmaktadır (Erdoğan, C. 2001).

Osteoporoz birçok hastada kırık oluşana kadar klinik bulgu vermeyebilir. Bu dönem “asemptomatik dönem” olarak adlandırılır ve sadece dansitometrik inceleme ile tanı konulabilir. Erken dönemde tanı konması kırıkların ve buna bağlı olarak gelişecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşır (Bağış, S. 2002).

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda varılan konsensusa göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Erdoğan, C. 2001; Eryavuz, M. 1998). Değerlendirme hem kadın hem de erkeklerde T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve ileri yaştaki kişileri (65 yaş) değerlendirmede Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorunun -1 standart sapma (SD) göstermesi geriye kalan yaşamdaki kırık riskini iki kat artırır, -2.5 SD azalması ise kırık riskini 4 kat artırır (Sindel, D.2002).

Günümüzde osteoporoz tanısında kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre (WHO Study Group; 1998);

Normal: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 SD'a kadar olan KMY değerleri (T skoru > -1).

Osteopeni (Düşük kemik kütlesi): T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2.5 SD arasında olan KMY değerleri (-2.5 < T skoru < -1).

Osteoporoz: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2.5 SD'un altında olan KMY değerleri (T skoru < -2.5).

Yerleşmiş Osteoporoz: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2.5 SD'un altında olan KMY değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık mevcudiyeti (T skoru < -2.5, 1 veya 1'den fazla kırık).

Kemik kütlelerinin oluşumunda ve korunmasında en önemli faktörler; genetik, hormonal durum, beslenme, kemiğe mekanik yüklenme, yeterli güneş ışını ve yaşam şeklidir. İnsanlarda doruk kemik yoğunluğu 30—35 yaşına kadar oluşur. Kadınlarda 40 yaşına kadar yapım-yıkım olayı dengeli bir şekilde devam ederken, bu yaştan itibaren yıllık % 0,5'lik bir oranda geri dönüşümsüz bir kemik kaybı başlar (Jones, G.ve ark. 1994). Bu oran ileri yaş ve menopoz ile birlikte yılda trabeküler kemiğin %5'i ve tüm vücut kemik dokusunun % 1–1,5'lük kaybına ulaşır (Papakitsou, E.F. ve ark. 2004; Erdoğan, C. 2001, McClung, M.R. ve ark. 2000; Batmaz, F. 1996). Bu kayıplar 10–15 yıllık hızlı bir dönemden sonra oldukça azalır. Düşük vücut kitle indeksi, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite azlığı, D vitamini üretim ve metabolizmasının yetersizliği ve sekonder hiperparatiroidizm yaşa bağlı kemik kaybını etkileyen diğer faktörlerdir (Lips, P.2001, Ensrud, K.E.ve ark. 1997). Kadınların yaşam boyu kemik kütlelerinin % 45–50' sini erkeklerin ise %20- 30'nu kaybettiği saptanmıştır. İşte bu aşamaya kadar kaybedilen kemik dokusu miktarı kadının ileride kemik kırığıyla karşılaşp karşılaşmayacağını belirleyen en önemli etkenlerden biridir. Zira bu süre içerisinde yaklaşık trabeküler kemiğin % 50'si kortikal kemiğin ise % 30'u kaybedilmiş olabilir (Göksoy, T. 2000).

1.2.2 Osteoporozun Sınıflandırılması

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte yaygın olarak kullanılan sınıflama etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (Tablo 3, Tablo 4).

Tablo3: Osteoporozun sınıflandırılması (Newitt, M.E: 1994)

Yaş	1. Juvenil 2. Adult 3. Senil
Lokalizasyon	1. Genel 2. Bölgesel
Tutulan Kemik Doku	1. Trabeküler 2. Kortikal
Etyoloji	1. Birincil (Primer) 2. İkincil(Sekonder)
Histolojik Görünüm	1. Hızlı kemik yapım yıkım döngülü 2. Yavaş döngülü

Tablo4: Osteoporozun etyolojik sınıflandırılması (Eryavuz, M. 1998)

Primer osteoporoz	Sekonder osteoporoz
1. Post-menopozal osteoporoz (tip I) 2. Senil osteoporoz (tip II) 3. Juvenil osteoporoz	1. Endokrin hastalıklar 2. Gastrointestinal hastalıklar 3. Hematolojik hastalıklar 4. Genetik hastalıklar 5. Karaciğer hastalıkları 6. İnflamatuvar bağ dokusu hastalıkları 7. İmmobilizasyon 8. Kronik alkolizm 9. Kronik ilaç kullanımları 10. Malignansiler

1.2.2 Primer Osteoporoz

1.2.3.1 Postmenopozal Osteoporoz

Kırk beş ile altmış beş yaş arası kadınlarda kemik kaybının başlıca nedeni, gonadal fonksiyonların kaybı ile ilgilidir. Kemik kaybının perimenopozal dönemde başlayıp menopoz sonrası 5–8 yıldan sonra giderek azaldığı ve sonra da yaşlanmayla ilgili kemik kayıp hızında devam ettiği bildirilmiştir. Kortikal kemik kütlesi tüm iskeletin %80'ini oluşturmakla birlikte trabeküler kemik hacmi kortikal kemik hacminin yaklaşık 4 misli olduğu için kemik kaybı trabeküler kemiklerde daha çok olmaktadır. Trabeküler kemikte kemik rezorpsiyonunun artması ile mikro fraktürler olur ve kemik yapısı bozulur. Kortikal kemikte ise ilk olarak endokortikal rezorpsiyon artar ve intrakortikal porozite olur. Kadın erkek oranı 6/1 dir. Kırıklar daha çok vertebra ve el bileğinde görülür. Etyopatogeneizde östrojen düşüklüğü düşünülmektedir. Östrojen osteoblastlar ve osteositler üzerindeki reseptörleriyle doğrudan kemik üzerinde etki yapabilmektedir. Östrojen, kemikte hücresel düzeyde sitokinler aracılığı ile osteoklastların olgunlaşmasını inhibe ederek sayılarını azaltmaktadır (Kavuncu, V.2000). Azalmış serum östrodiol düzeyinin düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu ve bunun da kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. Dolaşımdaki östrojen; iskelet sisteminin yeniden şekillenmesini (remodeling) azaltarak, PTH'un kemik yıkımını uyarıcı etkisini inhibe eder ve kemik yapımında görevli olan osteoblastın ömrünü uzatır. Ayrıca östrojen kemik yapımı için elzem önemi olan kalsiyumun gastrointestinal sistemden ve böbrekten geri

emilimini arttırarak kemik üzerine koruyucu etkide bulunmaktadır (Ettinger, B. ve ark. 1998)

1.2.3.2 Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz)

Senil osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür. Kadın erkek oranı 2/1 dir. Kalça ve vertebralar başta olmak üzere tüm iskelet bölgelerinde kırıklara neden olabilir. Sıklıkla tutulan kemikler kortikal ve trabeküler kemiklerdir. Senil osteoporozun patogenezinde, osteoblast fonksiyonlarında bozulma ve renal endokrin yetmezlik gibi yaşa bağlı gelişen değişiklikler rol oynar. Yaşa bağlı gelişen kemik kaybı, kadınlarda erkeklere göre distal radius bölgesi dışında tüm iskelet bölgelerinde daha fazladır. Kemik kaybı hızlı değildir. PTH fonksiyonu artmıştır (Kavuncu, V. 2000).

1.2.3.3 Juvenil Osteoporoz

Karakteristik olarak puberteden önce başlar. Hızlı ilerleyen şekilleri, daha erken yaşlarda da görülebilir. Yaygın bir hastalık değildir. Artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımı ana patofizyolojik durumlardır (Sinaki, M. 2000).

1.2.4 Sekonder Osteoporoz

Kemik metabolizmasını etkileyen tanımlanabilen bir hastalık veya ilaç kullanımıyla birlikte gelişen osteoporozdur (Sinaki, M. 2000).

1.2.5 Menopoz

Menopoz; over yetmezliğine bağlı östrojen hormonundaki azalma sonucu meydana gelen endokrinolojik bir olaydır (Park, K. ve ark. 1997). Yaklaşık 40 yaş civarında ovulasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sonuna kadar devam eder. Sırasıyla adet düzensizlikleri, menopoz, sistemik değişimler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma şeklinde seyreder (Holte, A. ve ark. 1991).

Menopoz yaşını; genetik faktörler, psişik travmalar, fiziki ve çevresel faktörler etkileyebilir (Hotun, M. 1998). Türk toplumunda menopoz yaşı 46–48 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ortalama kadın yaşam süresi 66–67 yıl olarak hesaplanmıştır ve kadınlar yaşamlarının üçte birine yakını postmenopozal dönemde geçirmektedirler (Ertungealp, E. ve ark. 2000, Önderoğlu, A.G. 1996).

DSÖ'nün sınıflamasına göre menopoz başlıca üç bölüm altında incelenir. Birincisi overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süreyi temsil eden premenopoz dönemidir. İkincisi perimenopoz dönemidir ve en son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süredir. Üçüncü olarak postmenopoz menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir (Çiçek, M. ve ark. 2004).

1.2.6 Postmenopoz

Postmenopozal dönem, menopoz sonrası göreceli olarak overyan sessizlik dönemidir. Bu uzun dönem sırasında kadın, östrojen

yetersizliğine bağlı olaylara karşı korunmasızdır. Östrojen yetersizliğine bağlı sağlık problemleri kronik olma eğilimindedir. Ayrıca overyan ve adrenal androjenlerin periferik östrojene dönüşümü bazı kadınlarda daha fazla olduğu için diğerlerine nazaran östrojen yetersizliğinden daha az etkilenir (Berek, J.S. 1996; Ertüngealp, E. ve ark. 1996).

Postmenopozal dönemin, ilk 5 yılında kemik kaybı çok hızlı olup daha sonraki dönemlerde yavaşlar. Bu dönemde tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar çok kemik kitlesi korunabilir. Osteoporozun önlenmesi açısından düzenli egzersizler, kalsiyum ve vitamin D bakımından dengeli bir beslenme önemli faktörlerdir. (Lindsay, R. 1996; Speroff, L. 1996, Cummings, S.R. ve ark. 1993; Daniell, H.W. 1976).

1.2.7 Osteoporozda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

OP'daki kemik yapım ve yıkım belirteçleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Osteoporozda kemik yapım ve yıkım belirteçleri (Sepici, V. 2002)

Serumda Yapım Belirteçleri	Serumda Yıkım Belirteçleri	İdrarda Yıkım Belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Total alkalen fosfataz (ALP) ◆ Kemik alkalen fosfataz (B-ALP) ◆ Osteokalsin (OC) ◆ Prokollajen Tip I peptidleri <ul style="list-style-type: none"> • Prokollajen Tip I amino terminal peptid (PINP) • Prokollajen Tip I karboksi terminal peptid (PICP) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ◆ Serbest piridinolin /deoksipiridinolin ◆ Kemik sialoprotein (BSP) ◆ N-terminal telopeptid çapraz bağları (S-NTX) ◆ C-terminal telopeptid çapraz bağları (S-CTX) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hidroksiprolin ◆ Hidroksilizin glikozidleri ◆ Serbest piridinolin /deoksipiridinolin ◆ N-terminal telopeptid çapraz bağları (U-NTX) ◆ C-terminal telopeptid çapraz bağları (U-CTX)

1.2.7.1.Kemik Yapım Belirteçleri

1.2.7.1.1 Alkalen Fosfataz

Total Alkalen Fosfataz (ALP): Çok sayıda doğal ve sentetik substratın alkali hidrolizini katalizleyen ALP (EC:3.1.3.1; orto fosforik monoester fosfohidrolaz) tüm vücut dokularında bulunur. Özellikle hücre membranında yer alır ve yüksek miktarda bağırsak epitelinde, böbrek tübüllerinde, kemiklerde (osteoblastlar), karaciğer ve plasentada saptanır. Karaciğer fonksiyonları normal olan sağlıklı yetişkinlerde total ALP'nin yaklaşık % 50'si karaciğerden, kalan % 50'si ise kemikten kaynaklanır (Garnero P. ve ark. 1998, Seibel M.J. ve ark. 1995)

Kemik hastalıkları içinde en yüksek serum ALP aktivitesi, osteoklastların kontrol edilemeyen aktiviteleri sonucu rezorbe olan kemiğin yeniden yapımı için osteoblastik hücrelerin aktivitesinin arttığı Paget hastalığında görülür. D vitamini tedavisi görenler ve şiddetli osteomalazide kemik oluşumu artmadığı durumlarda ALP aktivitesi yükselir (Szulc, P. ve ark. 2000). Osteoporozda ALP aktivitesi genellikle normal sınırlar içinde kalır (Endres, D.B. ve ark. 2005).

Kemik Alkalen Fosfataz (B-ALP): Kemikteki ALP'in başlıca kaynağı osteoblastlardır. Serum aktiviteleri osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Osteoporoz, osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm gibi artmış kemik yapımının olduğu metabolik hastalıklar ile paget hastalığı, glukokortikoid fazlılığı ve kemik metastazı bulunan kişilerde artar (Endres, D.B. ve ark. 2005).

1.2.7.1.2 Osteokalsin

Osteokalsin (OC), 5669 D'luk moleküler kütleyle sahip 49 aminoasitten oluşan küçük bir proteindir. İnsan iskelet sisteminde total proteinin yaklaşık %1'ini oluşturan en temel ve en iyi karakterize edilen kollajenöz olmayan proteindir. Osteoblastlar tarafından sentez edilen OC kemik yapım belirtecidir (Endres, D.B. ve ark. 2005). Dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır ve fragmanları, serumda da tesbit edilebilir. OC ve ALP osteoblastların ürünü olmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir. Bunun nedeninin, her iki parametrenin osteoblastlardaki değişik metabolizmalara sahip olmaları, olduğu düşünülmektedir (Price, C.P.ve ark. 1995).

Osteoporoz, osteomalazi, primer hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi gibi artmış kemik yapımı ile seyreden metabolik kemik hastalıkları, Paget hastalığı, glukokortikoid fazlalığı ve kemik metastazı olan kişilerde serum OC düzeyleri artabilir. Hipoparatiroidizm olgularında düzeyi azalır (Endres, D.B. ve ark. 2005).

1.2.7.1.3 Prokollajen Tip I Peptidleri

Tip I kollajenin prekürsör proteini olarak sentezlenir ve organik matriksin % 90'dan fazlasını oluşturur. N ve C terminalde heliks olmayıp kısmen globüler bölgeler içermektedir. Prokollajenin uç bölümleri (PINP ve PICP), prokollajenler hücreden serbestleştikten sonra spesifik peptidazlar tarafından kırılır. Molekülün karboksi terminalinin yıkım ürünü serumda ölçülebilir ve serum konsantrasyonu tip 1 kollajenin sentez hızını yansıtır (Jacobs, J.W.G. ve ark. 2000; Parfitt; A.M. ve ark. 1989;

Rosen, C.J.1996; Cross, N.A.ve ark. 1995). PICP ve PINP matriksin yapısına katılmayıp, extrasellüler matrikse verilmektedir (Morimoto, I. ve ark. 2000; Chiristenson, R.H. 1997).

1.2.7.2 Kemik Yıkım Belirteçleri

1.2.7.2.1 Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

TRAP, aktif kemik yıkımı esnasında osteoklastlardan salgılanan bir enzimdir. Asit fosfatazın 6 adet izoenziminden bir tanesidir. TRAP osteoklastlarda büyük miktarlarda bulunur ve kemik rezorpsiyonunda salgılanır (Chiristenson, R.H. 1997, Price, C.P. ve ark. 1995).

1.2.7.2.2 Serbest Piridinolin/Deoksipiridinolin

Kemik dokusunun ana çapraz bağlarıdır. Ancak deri hariç tüm ana konnektif dokudaki tip 1, 2, ve 3 kollajenlerin olgun çapraz bağlarının stabilize edicileri olarak davranırlar. Piridinolin (Pyd) dokuların çoğunda bulunurken, deoksipiridinolin (Dpd) daha ziyade kemikte bulunur ve kemiğe daha spesifik bir belirteç olduğu düşünülür. Pyd ve Dpd idrar düzeyleri osteoporoz, Paget hastalığı, malign hiperkalsemi, osteomalazi ve hiperparatiroidizm gibi hastalıkların yanı sıra çocuklarda ve menopozda artar, östrojen tedavisi ve hipoparatiroidizmde azalır (Delmas, P.D. ve ark. 2000; Szulc, P. ve ark. 2000; Waelchline, R. ve ark. 1997; Robins, S.P. ve ark. 1996).

1.2.7.2.3 Kemik Sialoprotein (BSP)

Kemik nonkollajen matriksinin % 5-10'unu oluşturur. Osteoblast, osteoklast, kondrosit ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir.

(Sallafi, F. ve ark. 2005, Delmas, P.D. ve ark. 2000, Uccello, M. ve ark. 2011). BSP hücre-matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstraselller matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkım ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (Sallafi F. ve ark. 2005, Delmas P.D. ve ark.2000). Osteoporozda kemik yıkımına bağlı olarak serum düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (Katzman, D.K. ve ark. 1991; Kaplan, F.S.1987).

1.2.7.2.4 Tip 1 Kollajen'in Çapraz Bağ Telopeptidleri

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca % 40'ı serbest piridinyum çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan % 60'ı peptide bağlı çapraz bağlar halindedir (Garnero, P. ve ark. 1999; Risteli, L. ve ark. 1993). Tip I kollajenin, amino terminal (N terminal) ve karboksi terminal (C terminal) olmak üzere iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır (Watts, N.B. ve ark. 1999; Garnero, P. ve ark. 1998).

N terminal telopeptid (NTX), idrarda en fazla bulunan çapraz bağlı telopeptid olup, bağlı bulunan DPD'nin yaklaşık % 60'ının kaynağını oluşturur (Looker, A.C. ve ark. 2000; Jensen, J.E. ve ark. 1994).

C terminal telopeptid (CTX), tip I kollajenin iki $\alpha 1$ zincirinin C terminali peptidlerinin diğer kollajen molekülünün gerek $\alpha 1$ gerek $\alpha 2$ zincirinin helikal bölgesine çapraz bağlanmasıyla meydana gelir (Swaminathan, R. 1999; Garnero, P. ve ark. 1998; Price, C.P. ve ark.1995).

1.2.7.2.5 Hidroksiprolin

Hidroksiprolin (Hyp), vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasittir. Kollajenin aminoasit içeriğinin % 13'ünü kapsar. Prolinden posttranslasyonel hidroksilasyonla meydana gelir. Hyp içeren peptidler kemik ve diğer dokulardan kollajenin prolitik yıkımıyla idrara verilir. İdrarla atılan Hyp toplamın % 10'u kadardır. Geri kalan Hyp'in yaklaşık % 90'ı karaciğerde metabolize edilir. Ayrıca Hyp Tip-I kollajenin sentezinden de açığa çıkar. Paget hastalığı, osteoporoz, metastaz yapmış kanser olaylarında idrar Hyp'i yaygın olarak kullanılan bir parametredir (Christenson, R.H. 1997; Kent, G.N. 1997; Boskey, A.L. ve ark. 1984; Garnero, P. ve ark. 1994).

Ancak kemik yıkımının göstergesi olarak kullanılmasına rağmen hassas değildir. Karaciğerde hızla metabolize edilmesi ve orijininin sadece kemik kollajeni olmaması nedeniyle iyi bir belirteç olarak kabul edilmemektedir (Delmas, P.D. 1992, Parfitt, A.M. ve ark. 1989, Laitinen, O. ve ark. 1966).

1.2.7.2.6 Hidroksilizin Glikozidleri

Kollajende hidroksilizin kalıntıları, Hyp'e göre daha azdır ve kollajen biyosentezinde tekrar kullanılmaz. Hidroksilizin kalıntılarının tamamına yakını Galaktozil-hidroksilizine glikozillenir ve bu partiküler formu Tip-I kollajende boldur. Tamamına yakını idrarla atılır ve diyetten etkilenmez. Diyetten etkilenmediği için kemik kollajen yıkım hızını Hyp'e göre daha doğru olarak verir (Alvarez, L. ve ark. 2000; Cosman, F. 1995; Garnero, P. ve ark. 1994).

1.2.8 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun teşhisinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kadar radyolojik değerlendirmeler de önemlidir. Günümüzde, kemik yoğunluk ölçümleri, KMY'nun değerlendirilmesinde ve kırık riskinin belirlenmesinde kabul görmektedir. KMY, kemik dokusunun kütlesi ile bağlantılıdır ve birim alana düşen doku kütlesini yansıtır. Birim alandaki KMY, g/cm^2 olarak ifade edilir ve bu değer o hacim içinde yer alan kemik ve kemik iliği gibi dokuların toplamını yansıtır. Kemik kütlesi kemiğin direncinin temel belirleyicisi ve tek ölçülebilir özelliğidir (Kanis, J.A. ve ark. 2000; Sinaki, M. 2000). Bu amaçla dansitometrik ölçüm yapan cihazlar ve yöntemler geliştirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Osteoporozda görüntüleme yöntemleri

DANSİTOMETRİK FOTON ABSORBSİYOMETRİ	RADYOLOJİK YÖNTEMLER	DİĞER YÖNTEMLER
<ul style="list-style-type: none">• Single foton absorpsiyometri (SPA)• Dual foton absorpsiyometri (DPA)• Single-enerji X-ray absorpsiyometri (SXA)• Dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA)	<ul style="list-style-type: none">• Standart Radyografi<ul style="list-style-type: none">◆ Meunier indeksi◆ Spinal fraktür indeksi◆ Vertebral deformite indeksi◆ Kleerekoper indeksi◆ Vertebral korpus indeksi◆ Singh indeksi• Radyometri• Radyolojik Fotodansitometri• Kantitatif Komputerize Tomografi (QCT)• Digital Image Processing (DIP)	<ul style="list-style-type: none">• Kantitatif ultrasonografi (QUS)• Magnetic rezonance imaging (MRI)• Kemik biyopsisi

1.2.8.1 Dual-Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)

İlk kez 1987 yılında kullanıma girmiştir. DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniğidir. Osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul görür. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. KMY'yi g/cm^2 olarak ölçer (Kanis, J.A. 2000; Sinaki, M. 2000).

DEXA'nın avantajları; hassasiyeti ve doğruluğu yüksektir, alınan radyasyon dozu düşüktür ve kısa sürede ölçüm yapar. Dezavantajları ise kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve 65 yaş üzeri hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklardır. Tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalır, cihaz pahalıdır ve çok yer kaplar. Referans değerler ülkelere göre değişkenlik gösterebilir. Farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında yeterli standardizasyon yoktur (Sinaki, M. 2000; Sindel, D.2000).

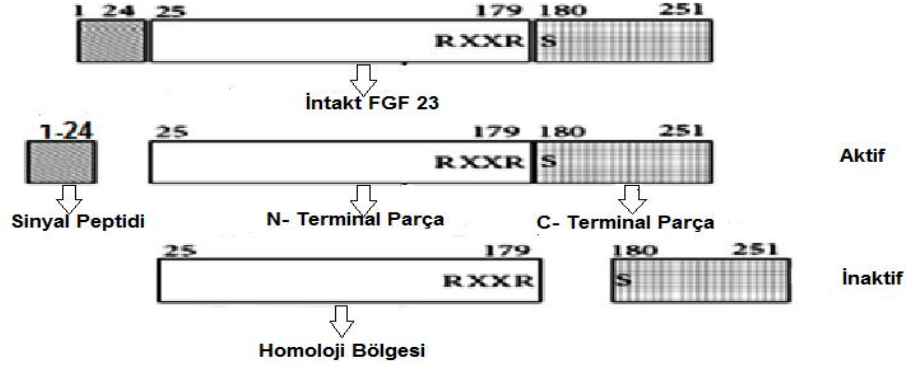
1.3 FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ AİLESİ VE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), polipeptit büyüme faktörlerinin büyük bir ailesini oluşturur ve nematodlardan insanlara kadar değişik organizmalarda bulunur (Ornitz, D.M. 2001). FGF ailesinin, 17–34 kD aralığında yapısal ve biyolojik aktiviteleri açısından benzerlik gösteren 22 tane üyesi mevcuttur (Boyne, P.J. 2001; Boyne, P.J. ve ark.1998). İzoelektrik noktalarının (pI) farklı olması nedeni ile birbirinden ayırt edilen iki tane FGF vardır. Asidik FGF'nin (aFGF, FGF 1; 15 kDa) pI'sı 4.5–6 ve bazik FGF'nin (bFGF, FGF 2) ise pI'sı 9.6–9.8'dir. Bu iki büyüme faktörü en önemlileri olup % 55 homoloji gösterir (Boyne, P.J. 2001).

FGF ailesinin son üyesi olarak tanımlanan FGF 23, FGF 19 ve FGF 21 ile birlikte FGF 19 alt ailesine ait bir büyüme faktörüdür (Itoh, N. ve ark. 2004; Yamashita, T. ve ark. 2000). İnsan FGF 19'u, fare FGF 15'inin bir ortoloğudur. FGF 15–19, bağırsakta üretilir ve karaciğerde safra asitlerinin sentezini engeller. Benzer şekilde, FGF 21 çoğunlukla karaciğer tarafından üretilir ve yağ dokusu üzerinde etkilidir (Kharitonov, A. ve ark. 2005). FGF 19 alt familya üyeleri; FGF resöptörleri, Klotho veya β Klotho'ya kompleks mekanizmalarla bağlanan, endokrin etkili moleküllerdir (Itoh, N. ve ark. 2008).

FGF 23, kemikte 251 amino asitlik bir peptid olarak üretilir (Sitara, D. ve ark. 2004; Riminucci, M. ve ark. 2003). Molekül ağırlığı 32 kD'dur ve 24 aminoasitlik bir sinyal peptidi vardır. Enzimler tarafından FGF 23'ün bir parçası 179. Arg ile 180. Ser arasından kırılarak inaktif

fragmanlara ayrılır. FGF 23'ün homoloji gösteren bölgesi, kırılan bu bölgenin N- terminal parçasıdır (Saito, T. ve ark. 2009).



Şekil 2: FGF 23'ün yapısı, aktif ve inaktif fragmanları (Saito, T. ve ark. 2009)

1.3.1 Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün Reseptörleri

Dört FGF reseptör (FGFR) geni ve çok sayıda FGFR alt tipi vardır (Kurosu, H. ve ark. 2006; Itoh, N. ve ark. 2004). FGF 23 birden çok FGF reseptörüne bağlanmasına rağmen, oldukça düşük bir reseptör afinitesi vardır (Baum, M. ve ark. 2005; Yu, X. ve ark. 2005, Yamashita, T. ve ark. 2002).

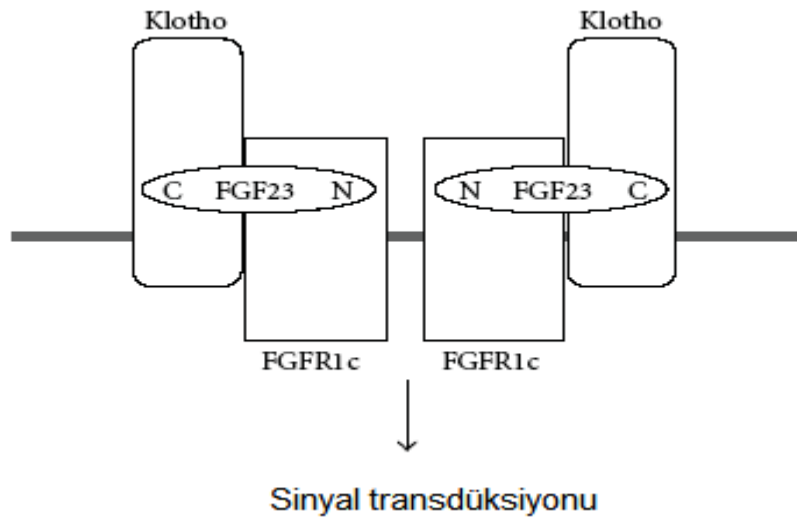
FGFR 1 ile FGFR 4, tirozin kinaz reseptör ailesinin üyeleri olup; ekstrasellüler ligand bağlayıcı alan, transmembran alan ve bir de intrasellüler bölünmüş tirozin kinaz bölgesinden oluşurlar (Ruta, M. ve ark. 1989). Bu reseptör ailesinde alternatif RNA uç birleştirmesi (splicingi), her biri ayrı birer doku ekspresyon paterni sergileyen aynı zamanda farklı ligand bağlama bölgeleri ve aktivasyon özelliklerine sahip olan yedi adet FGFR izoformunun oluşmasına yol açar (Ornitz, D.M. ve ark. 1996). Yüzey plazmon rezonans yöntemi kullanılarak, sıçan (murin)

FGF 23'ün ekstraselüler FGFR 2c ve 3c alanlarını bağıladığı ancak 1c alanını bağlamadığı görülmüştür. FGF 23; FGFR 2c ve 3c'ye bağlanarak ve çeşitli FGFR izorformlarını in vivo olarak aktive ederek fosfat homeostazını ve diğer metabolik aktiviteleri düzenleyen fizyolojik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar (Yamashita ve ark. 2002).

1.3.1.1 Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün Reseptörler ile Etkileşimi

Yapılan çalışmalar FGF 23'ün tam aktivite göstermesi için Klotho'ya ihtiyaç duyduğu yönündedir (Urakawa, I. ve ark., 2006). Klotho yaklaşık 130 kD moleköl ağırlıklı tip 1 membran proteinidir.

FGF 23'ün Klotho varlığında FGFR 1c ve FGFR 4'e bağlanabildiği gösterildi. Bu nedenle Klotho; FGF 23'ün reseptörlerine bağlamasını kolaylaştırmak için var olan mekanizma gibi görünmektedir (Kurosu, H. ve ark. 2006)(Şekil 3).



Şekil 3: Heterotrimer Klotho, FGF 23 ve FGFR 1c kompleksi (Saito, T. ve ark. 2009)

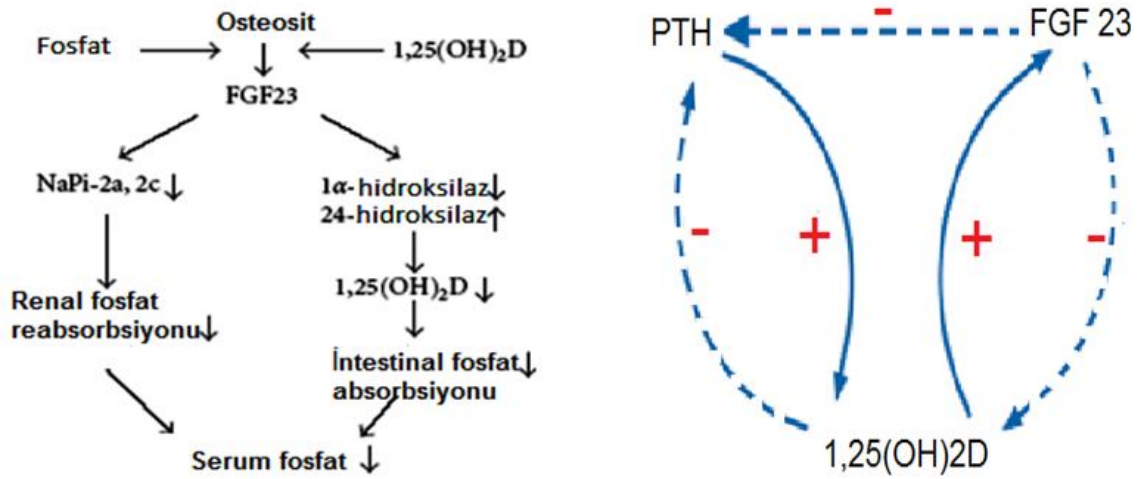
Klotho birden fazla FGFR'lerine bağlanarak, birden fazla FGF faaliyetini etkiler. Klotho yokluğunda, FGF 23'ün biyolojik aktivitesi için şeker zincirlerinin yardımının önemli olduğu belirtilmiş ve FGF sinyalizasyonunu uyarmak için dışarıdan heparin veya glikozaminoglikan verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Imura, A. ve ark. 2004).

1.3.2 Fibroblast Büyüme Faktörü 23'ün Fonksiyonları

Kan fosfat seviyesinin düzenlenmesinde PTH ve D vitamininin rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda FGF 23'ün de fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir mediyatör olduğu bildirilmiştir (Saito, T. ve ark. 2009). Ancak fosfat homeostazında bu hormonların birbirleri arasındaki düzenlenme mekanizması net olarak ortaya konmamıştır. Hem PTH hem de FGF 23, böbrekte sodyum-fosfatın ko-transportunu azaltarak etki eder. Ancak FGF 23'ün sodyum-fosfatın ko-transportunu azaltmak için PTH'a gerek duymadığı bildirilmiştir (Saito, T. ve ark. 2009). İntakt FGF 23; hipofosfatemiyeye neden olsa da bölünmüş N-terminal ve C-terminal parçaları ratlara enjekte edildiğinde serum fosfat düzeyini azaltmadığı görülmüştür. Bu nedenle, sadece intakt FGF 23 serum fosfat seviyesini azaltmak için biyolojik aktiviteye sahiptir (Shimada, T. ve ark. 2002).

FGF 23'ün fizyolojik rolleri yalnızca fosfat geri emilimine aracılık eden proksimal tubüllerin fırçamsı kenarlarındaki tip 2a ve 2c sodyum-fosfat ko-transportunun inhibe edilmesi değildir. Aynı zamanda böbreklerde 1α -hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

oluşumunu baskılar. 24 hidroksilazı aktive ederek 25(OH)D'yi daha az faaliyet gösteren ve daha çok hidrofilik bir metabolit olan 24,25(OH)₂D'ye dönüşümünü artırır. Aktif 1,25 (OH)₂D, FGF 23 geninin promoterini aktive ederek düzeylerini artırır (Liu S. ve ark. 2006) (Şekil 4). Ayrıca yüksek fosfat diyetinin dolaşımdaki FGF 23 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Shimada, T. ve ark. 2005). Ancak insanlarda serum fosfatındaki akut değişikliklerin, FGF 23 düzeylerini değiştirmedeği gösterilmiştir (Itoh, N. ve ark. 2007).



Şekil 4: FGF 23'ün regülasyonu ve fonksiyonları (Saito, T. ve ark. 2009, Zisman A. ve ark. 2010)

1.3.3 Fibroblast Büyüme Faktörü 23 ve Kemik Hastalıkları

Son yıllarda FGF 23'ün anormal düzeylerinin kemik hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Saito, T. ve ark. 2009).

Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ODHR) hastalığının FGF 23 artışı ile karakterize bir fosfat metabolizma bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalığın FGF 23'ün 176 veya 179. pozisyonlarındaki arginin rezidülerinin (R176Q, R179Q, R179W)

(RXXR) missense mutasyonlarının varlığında veya hücre içi furin proteazlar tarafından yıkılmasıyla ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastalarda klinik olarak hipofosfatemi görülürken, 1,25(OH)₂D düzeyleri normal bulunmuştur (ADHR Consortium. 2000, White, K.E. ve ark. 2001a,b).

FGF 23 düzeyleri X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm (XLH) ve tümör indüklü osteomalazide de (TIO) yüksek bulunmuştur (Jonsson, K.B. ve ark. 2003, Yamazaki, Y. ve ark. 2002). X'e bağlı hipofosfatemi hastalığında, PHEX genindeki (X kromozomu üzerinde endopeptidazlara benzerlikleri ile fosfat düzenleyen gen) inaktive mutasyonlar nedeniyle FGF 23 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Liu, S. ve ark. 2003). TIO'da hiperfosfatürinin en önemli nedeninin FGF 23 artışı olduğu bildirilmiştir. TIO'da sorumlu tümör çıkarıldıktan sonra, serum FGF 23 düzeyi hızla azalmış ve bazı hastalarda saptanamayacak düzeylere gelmiştir (De Beur, S.M. ve ark. 2002; Shimada, T. 2001; Kumar, R. 1997).

Fibröz displazi; heterotrimerik G proteininin G_sα subunitlerindeki somatik mutasyonların sonucu ortaya çıkar. Bu hastalıkta görülen lezyonların FGF 23'ün aşırı üretimi sonucu ortaya çıkan hipofosfatemiden kaynaklandığı gösterilmiştir (Riminucci, M. ve ark. 2003).

FGF 23'ün kan seviyesi osteoglofonik displazili bazı hastalarda yüksek bulunmuştur (White, K.E. ve ark. 2005). Bu hastalarda, kraniyosinostoz ve cücelik gibi karakteristik metafizial radyolusen lezyonlara ek olarak, renal fosfat atılımı gözlenmiştir (Ferrari, S.L. ve ark. 2005; White, K.E. ve ark. 2005).

Hipoparatiroidizm ve kronik böbrek yetmezliği gibi diğer hiperfosfatemik hastalıklarda da serum FGF 23 düzeyleri yüksektir (Gupta, A. ve ark. 2004; Imanishi, Y. ve ark. 2004; Shigematsu, T. ve ark. 2004; Larsson, T. ve ark. 2003; Weber, T.J. ve ark. 2003). D vitamini eksikliği ve Fanconi sendromu gibi hipofosfatemik hastalarda oldukça düşük FGF 23 seviyeleri bulunmuştur (Endo, I. ve ark. 2008).Yine de, FGF 23 üretiminin düzenleyici mekanizmaları şu anda belirsizdir. Yüksek fosfat diyeti, insan ve kemirgenlerde yüksek FGF 23 düzeyine neden olmuştur (Antoniucci, D.M. ve ark. 2006; Burnett, ve ark. 2006; Ferrari, ve ark. 2005; Perwad, F. ve ark. 2005; Saito, T. ve ark. 2005). Ancak, serum fosfatının akut değişiklikleri birkaç saat içinde FGF 23 düzeyini değiştirmedeği bulunmuştur (Itoh, N.ve ark. 2007).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran gönüllülerle yürütülmüştür. Çalışma grubu; postmenopozal osteoporozlu (n=28), postmenopozal osteopenili (n=32) ve kontrol grubu olarak postmenopozal osteoporozu ve osteopenisi olmayan (n=30) toplam 90 gönüllüden oluşturuldu. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarına sigara ve alkol kullanan, Ca, vitamin D ve hormon replasman tedavisi (HRT) tedavisi alan hastalarla, kemik metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olanlar dâhil edilmedi.

PMO'lu hastaların yaş ortalaması, 54.71 ± 4.03 (45–61), Postmenopoz (PM) osteopenili hastaların 51.40 ± 3.82 (45–57) ve kontrol grubunun 52.46 ± 2.75 (48–57) olarak belirlendi.

Osteoporoz hastalığının tanısı için hastaların KMY'lerinin belirlenmesi amacıyla, lomber ve femur T skorları DEXA yöntemiyle ölçüldü. Hastaların seçiminde DSÖ'nün osteoporoz (T skoru >-2.5), osteopeni ($-2.5 < T \text{ skoru} < -1$) ve sağlıklı (T skoru >-1) kriterleri göz önüne alındı. Postmenopozlu hastaların seçiminde hormonal olarak FSH > 40 mIU/mL olması ya da son adet tarihinin üzerinden 12 ay geçmiş olması dikkate alındı (Speroff, L. 1996).

2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur.

Tablo 7: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler

Cihaz - teknik malzemeler	Marka
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Hassas Terazı	Acculab
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı (2–8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-86 °C)	Hettich
Spektrofotometre	Shimadzu UV -1800
Su Banyosu	Wise Bath
pH Metre	Hanna HI 221
Hormon Analizörü	Cobas e 411
Biyokimya Analizörü	Cobas c 311
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek ELx50
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek ELx800

Tablo 8: Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Madde	Marka
Hidroksiprolin (cis-4 hidroksi-D-prolin)	Sigma-Aldrich
Sodyum Hidroksit	Merck
Sitrik Asit Monohidrat	MP
Sodyum Asetat	Carlo Erba
Perklorik Asit	Merck
Asetik Asit	Sigma-Aldrich
4-Dimetil Amino Benzaldehit	Sigma-Aldrich
FGF 23 ELISA Kit	Millipore (Kit Lot: 1811304)
Osteokalsin ELISA Kit	Invitrogen (Kit Lot:103802/R)
25 (OH)D ELISA Kit	IDS (Kit Lot: 14711)
Serum iPTH Kiti	Roche Diagnostics ECLIA
Serum FSH Kiti	Roche Diagnostics ECLIA
Serum E2 Kiti	Roche Diagnostics ECLIA
Serum ALP Kiti	Roche Diagnostics
Ca Kiti (Serum ve İdrar)	Roche Diagnostics
P Kiti (Serum ve İdrar)	Roche Diagnostics
Kreatinin Kiti (Serum ve İdrar)	Roche Diagnostics

2.2 UYGULANAN YÖNTEMLER

2.2.1 Numunelerin hazırlığı

Hasta ve kontrol grubundan 12 saat açlık sonrası sabah saat 8–10 arasında 8 ml kuru tüpe kan alındı. 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örneklerinden hemen Ca, P, ALP, PTH, E2, FSH ve kreatinin çalışıldı. Kalan serumdan FGF 23, OC ve 25(OH)D daha sonra çalışılmak üzere -86°C’de eppendorf tüp içinde 300 µL alınarak saklandı.

İdrar Ca ve P düzeylerinin ölçümü için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. İdrar Hyp düzeylerini etkilememesi için hastalara 3 gün öncesinden et ve et suyu içeren besinler ile jelatinli gıdaların tüketilmemesi önerildi (Husek P. ve ark. 2008). İdrar örneklerinin karanlıkta ve soğukta muhafaza edildi (Husek P. ve ark. 2008). Ca, P ve kreatinin biyokimya analizöründe çalışıldıktan sonra yaklaşık 5 mL’lik homojen idrar örneği -86°C’de Hyp çalışmak üzere saklandı.

2.2.2 Ölçüm Metodlarının İncelenmesi

2.2.2.1 Kalsiyum Düzeylerinin Ölçümü (Schwarzenbach, G. 1955):

Roche Diagnostics marka kit ile Cobas c-311 cihazında o-krezol ftalein komplekson (o-CPC) yöntemi ile ölçüm yapılmıştır.

Prensip: Serum ve idrardaki kalsiyum iyonları alkali koşullar altında o-krezol ftalein komplekson (o-CPC) ile reaksiyona girerek mor renkli bir kompleks oluşturur. 8-hidroksikuinolin eklenmesi, magnezyum ve demirin interferansa neden olmasını engeller. Oluşan kompleksin renk yoğunluğu kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



2.2.2.2 Fosfat Düzeylerinin Ölçümü (Henry, R. 1974):

Roche Diagnostics marka kit ile Cobas c-311 cihazında fotometrik ölçüm yapılmıştır.

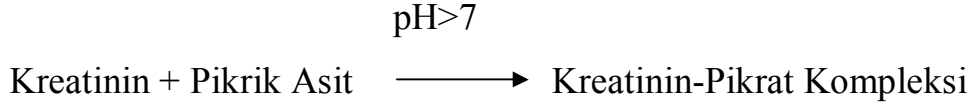
Prensip: Serum ve idrardaki anorganik fosfat, sülfürik asit varlığında amonyum molibdat ile $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$ amonyum fosfomolibdat oluşturur. Amonyum fosfomolibdatın konsantrasyonu anorganik fosfat konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır.



2.2.2.3 Kreatinin Düzeylerinin Ölçümü (Jaffé, M. 1986)

Roche Diagnostics marka kit ile Cobas C-311 cihazında kinetik test prensibine göre kreatinin ölçümü yapılmıştır.

Prensip: Kreatinin alkali ortamda pikrik asitle oluşturduğu sarı- turuncu rengin 520/800 nm'deki değişim hızı numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.



Kreatinin klirensi için serum ve idrarda aynı yöntemle kreatinin düzeyleri ölçüldü ve sonuçlar aşağıdaki formül kullanılarak mL/dak cinsinden hesaplandı.

Hesap:

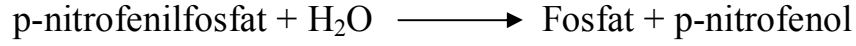
$$\text{Kreatinin Klirensi} = \frac{\text{İdrar Kreatinin Düzeyi (mg/dL)} \times \text{İdrar Hacmi (mL)}}{\text{Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)} \times 1440 \text{ (dakika)}}$$

2.2.2.4 Total Alkale Fosfat Düzeylerinin Ölçümü (Tietz, N.W.ve ark. 1983):

Roche Diagnostics marka kit ile Cobas C-311 cihazında kolorimetrik test prensibine göre ölçüm yapılmıştır.

Prensip: p-nitrofenilfosfat, ortamda Mg^{2+} ve Zn^{2+} iyonlarının varlığında, fosfat aracılığıyla fosfat ve p-nitrofenole parçalanır. Açığa çıkan p-nitrofenol katalitik ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır ve 480 nm'de verdiği absorbansın spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

ALP



2.2.2.4 E2, FSH ve PTH Düzeylerinin Ölçümü:

Roche Diagnostics marka kitlerle Cobas e-411 cihazında ölçüm yapılmıştır.

Prensip: Serum, ölçülecek parametreye spesifik biyotinli antikorla inkübe edilir ve analit konsantrasyonuna bağlı miktarda bir immün kompleks oluşur. Streptavidin kaplı mikro partüküller ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş analit eklendikten sonra, biyotinli antikorların hala boş olan yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile kompleks katı faza bağlanır. Reaksiyon karışımı, mikropartüküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak tutundukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür.

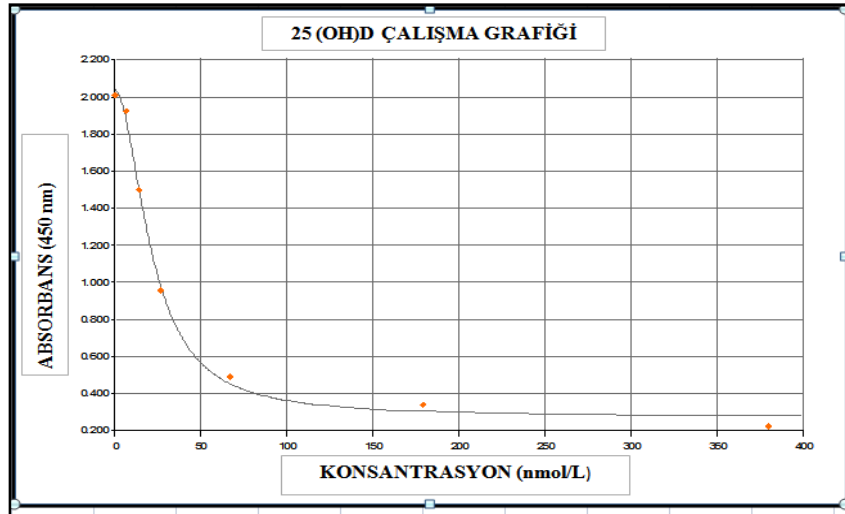
2.2.2.6 25(OH)D Düzeylerinin Ölçümü:

25(OH)D düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü (IDS marka 14711 Lot no'lu kit).

Prensip: Serum, biyotinle etiketlenmiş 25(OH)D antikorlarıyla muamele edilir. Yüksek derecede spesifik koyun 25(OH)D antikorlarıyla kaplı kuyucuklara işlenmiş örnekler eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübasyon için beklenir. Kuyucuklardaki bağlanmayan 25(OH)D yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin – horseradish peroksidaz (HRP)

konjugatı eklenir. Kromojenik madde olarak 3,3',5,5' tetrametil benzidin (TMB) ortama ilave edilir. Bir süre sonra enzimin substratı ile reaksiyonu sonucunda mavi bir renk oluşur. En sonunda enzimatik reaksiyon asidik stop solüsyonu ile sonlandırılır ve renk maviden sarıya döner. Oluşan bu sarı rengin absorbansı 450 nm'de fotometrik olarak ölçülür. Sarı rengin şiddeti serumun içinde bulunan 25(OH)D konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Hesap: Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin absorbansı değerlendirilerek 25(OH) vitamin D konsantrasyonları nmol/L cinsinden hesaplanır (Grafik 1).



Grafik 1: 25 (OH)D standartlarının konsantrasyon-absorbans grafiği

2.2.2.7 Hidroksiprolin Düzeylerinin Ölçümü (Reddy, G.K. ve ark. 1995)

Prensip: Hyp'nin kloramin-T ile tepkimeye girerek pirol oksidasyonundan sonra p-dimetilaminobenzaldehitin perklorik asitle hazırlanmış Ehrlich reaktifi ile verdiği kromojen kompleksin

absorbansının 550 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

Ayırıcılar:

Hyp stok çözeltisi (1 mg/mL, 0.0076 M)

Hyp standart çözeltileri (2-4-6-8-10-12-14-16-18-20 µg/mL)

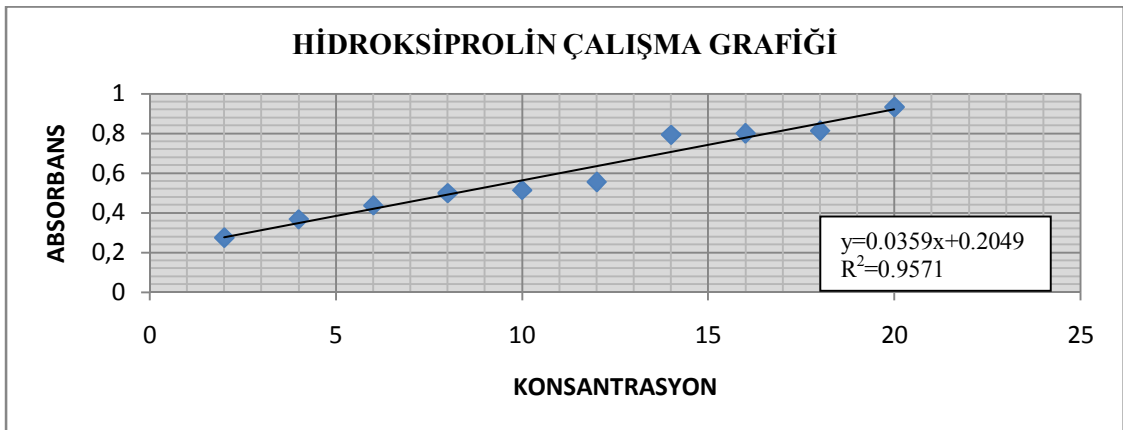
Asetat- Sitrata Tamponu (pH: 6.5)

Kloramin-T çözeltisi (0.056 M)

Ehrlich Reaktifi (1M)

Asetat tampon (50 mM, pH: 3.5)

İşlem: Konsantrasyonları 2–20 µg/mL arasında değişen standart çözeltiler pH'sı 6.5 olan asetat sitrat tampon ile stoktan dilüe edilerek hazırlandı. Standart ve örneklerin üzerine 2 N sodyum hidroksit eklendi. Numuneler 120 °C'de 20 dakika süreyle otoklavlanarak hidrolize edildi. 450 µL kloramin-T, hidrolizata eklenerek oda sıcaklığında 25 dakika oksidasyonun devam etmesi için beklendi. Ehrlich aldehit reaktifi her bir örnek üzerine 500 µL eklendi ve kromofor numuneler 65 °C de 20 dakika inkübe edildi. Örnekler spektrofotometrede 550 nm'de köre karşı okundu. Çizilen grafik yardımıyla ölçülen absorbanslardan konsantrasyonlar ng/mL cinsinden hesaplandı (Grafik 2).



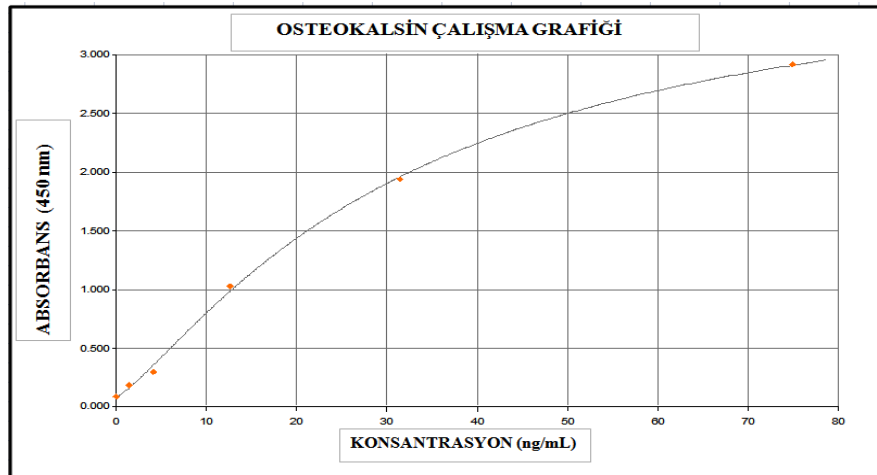
Grafik 2: Hidroksiprolin standartlarının konsantrasyon-absorbans grafiği

2.2.2.8 Osteokalsin Düzeylerinin ölçümü:

Osteokalsin düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü (Invitrogen marka 103802/R lot numaralı kit).

Prensip: İnsan OC'inin epitoplarına karşı oluşturulan monoklonal antikorlar (Mab) kullandı. Mikro kuyucuklar üzerine kaplanmış Mab1 ile standart ve örnekler reaksiyona girer. HRP enzimi ile etiketli Mab 2 ile Mab 1 arasında sandviç oluşumuna izin veren inkübasyondan sonra bağlı olmayan antikorları uzaklaştırmak için yıkama yapılır. Enzim ile etiketli bağlanmış antikor, kromojenik bir reaksiyon aracılığıyla 450 nm dalga boyunda ölçülür.

Hesap: Dört parametre regresyon fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin absorbansı değerlendirilerek OC konsantrasyonları hesaplanır (Grafik 3).



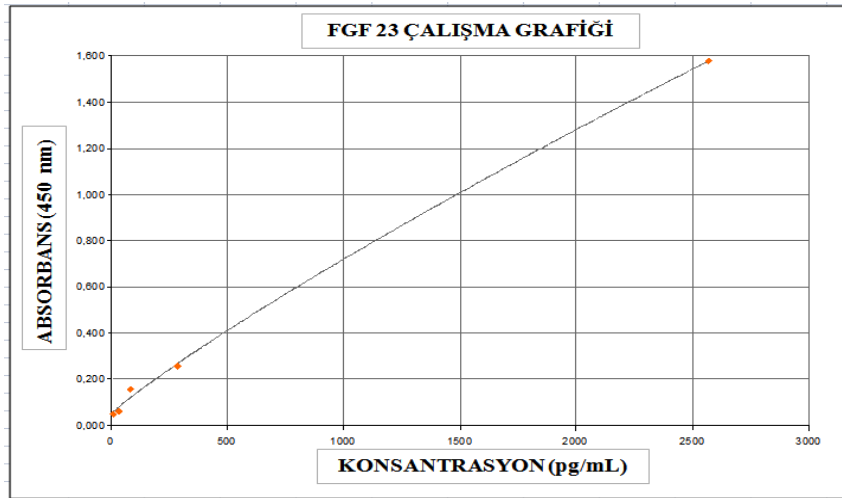
Grafik 3: OC standartlarının konsantrasyon - absorbans grafiği

2.2.2.9 FGF 23 Düzeylerinin Ölçümü:

FGF 23 düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü (Millipore marka 1811304 Lot nolu kit)

Prensip: Poliklonal anti - insan FGF 23 antikorları ile kaplı kuyucuklara örnekteki FGF 23 bağlanır. Kuyucuklardaki bağlanmayan FGF 23 yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP konjugatı immobilize biyotinli antikorlara bağlanır. TMB substratının varlığında aktifleşen peroksidaz aracılığı ile immobilize olan antikor-enzim konjugatlarının miktarı oluşan ürünlerin asidifikasyonundan sonra 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Hesap: Dört parametre logistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin absorbansı değerlendirilerek FGF 23 konsantrasyonları hesaplanır (Grafik 4).



Grafik 4: FGF 23 standartlarının konsantrasyon - absorbans grafiği

2.3 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve 24 saatlik idrarda kalsiyum testinin parametrik dağılım, diğerlerinin non-parametrik dağılım gösterdiği görüldü. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incemesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testler için Independent-t testi, non-parametrik dağılım gösteren testler için Mann-Withney U testi kullanıldı (Tablo 8-10). Gruplar içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkileri saptamak için Pearson korelasyon analizi uygulandı (Tablo 11-16). Tüm istatistik analizler SPSS 18.0 programı ile gerçekleştirildi ve p değerlerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

3.BULGULAR

Postmenopozal osteoporoz ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 8, 9):

- Serum FGF 23 düzeyi PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).
- 24 saatlik idrar Hyp düzeyi PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$).
- Lomber ve femur KMY değerleri PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (Her ikisi de $p<0.001$).
- 24 saatlik idrarda ölçülen kalsiyum konsantrasyonu PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$).

Postmenopozal osteopeni ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 8, 9):

- 25(OH)D düzeyi postmenopozal osteopenili grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).
- Lomber ve femur KMY değerleri postmenopozal osteopenili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$ her ikiside).

Postmenopozal osteoporoz ile postmenopozal osteopeni grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 8, 9):

- Serum FGF 23 düzeyi PMO'lu grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Lomber ve femur KMY değerleri PMO'lu grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$).

Menopoz yaşına göre sınıflandırılmış postmenopozal osteoporozlu hastalarda incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi (Tablo 10):

- FGF 23 seviyeleri menopoz yaşı <5 olan grupta, 5–10 yıl arası ve >10 olan gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$ her ikisi de).
- OC düzeyleri menopoz yaşı >10 olan grupta, menopoz yaşı <5 yıl olan ve 5–10 yıl arasında olan gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$ her ikisi de).
- Serum P seviyeleri menopoz yaşı <5 olan grupta, >10 yıl olan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Postmenopozal osteoporozlu grupta korelasyon analizi (Tablo 11):

- Serum PTH ile ALP arasında pozitif korelasyon ($r= 0.378$, $p<0.05$).
- 24 saatlik idrarda Ca ile P arasında pozitif korelasyon ($r= 0.505$, $p<0.01$).
- Femur KMY ile lomber KMY ve Hyp arasında pozitif korelasyon ($r= 0.446$, $p<0.05$ – $r= 0.399$, $p<0.05$ sırasıyla).
- E2 ile ALP ve PTH arasında pozitif korelasyon, E2 ile lomber KMY arasında negatif korelasyon ($r= 0.527$, $p< 0.01$ – $r= 0.731$, $p<0.001$ –

$r = -0.398$, $p < 0.05$ sırasıyla).

- BKİ ile FSH ve kreatinin klirensi arasında negatif korelasyon ($r = -0.472$, $p < 0.05$ – $r = -0.472$, $p < 0.05$)
- FGF 23 ile kreatinin klirensi arasında negatif korelasyon ($r = -0.382$, $p < 0.05$)

Postmenopozal osteopenili grupta korelasyon analizi (Tablo 12):

- FGF 23 ile serum Ca düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.436$, $p < 0.05$)
- OC ile idrar P düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.370$, $p < 0.05$)
- Femur KMY ile lomber KMY arasında pozitif korelasyon ($r = 0.598$, $p < 0.001$)
- E2 ile FSH düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.415$, $p < 0.05$)
- Kreatinin klirensi ile Hyp ve femur KMY arasında pozitif korelasyon ($r = 0.526$, $p < 0.01$ – $r = 0.45$, $p < 0.05$ sırasıyla)
- BKİ ile ALP arasında pozitif korelasyon ($r = 0.370$, $p < 0.05$)
- FGF 23 ile 25(OH)D arasında pozitif korelasyon ($r = 0.392$, $p < 0.05$)

Kontrol grubunda korelasyon analizi (Tablo 13):

- Femur KMY ile OC ve idrar Hyp arasında negatif korelasyon ($r = -0.398$, $p < 0.05$ – $r = -0.422$, $p < 0.05$ sırasıyla)

Menopoz yaşı <5 olan postmenopozal osteoporoz grubunda korelasyon analizi (Tablo 14):

- PTH ile yaş arasında pozitif korelasyon ($r=0.670$, $p<0.05$)
- İdrar Ca'u ile FGF 23 arasında negatif ve PTH arasında pozitif korelasyon ($r=-0.660$, $p<0.05$ – $r=0.745$, $p<0.05$ sırasıyla)
- İdrar P'u ile idrar Hyp, Ca ve PTH arasında pozitif korelasyon ($r=0.691$, $p<0.05$ - $r=0.959$, $p<0.01$ – $r=0.686$, $p<0.05$ sırasıyla)
- E2 ile idrar Ca'u ve idrar P'u arasında pozitif korelasyon ($r=0.692$, $p<0.05$ – $r=0.722$, $p<0.05$ sırasıyla)
- BKİ ile OC arasında negatif, serum P'u arasında pozitif korelasyon ($r=-0.754$, $p<0.05$ – $r=0.680$, $p<0.05$ sırasıyla)

Menopoz yaşı 5–10 yıl olan postmenopozal osteoporoz grubunda korelasyon analizi (Tablo 15):

- Total ALP ve Ca arasında pozitif korelasyon ($r=0.604$, $p<0.05$)
- İdrar P'u ile idrar Hyp ve Ca arasında pozitif korelasyon ($r=0.845$, $p<0.01$ – $r=0.656$, $p<0.05$ sırasıyla)
- Lomber KMY ile OC arasında negatif korelasyon ($r=-0.606$, $p<0.05$)
- Femur KMY ile OC arasında negatif ve lomber KMY arasında pozitif korelasyon ($r=-0.666$, $p<0.05$ – $r=0.764$, $p<0.05$ sırasıyla)
- FSH ile OC arasında pozitif korelasyon ($r=0.622$, $p<0.05$)
- E2 ile PTH ve idrar Ca'u arasında pozitif korelasyon ($r=0.786$, $p<0.01$ – $r=0.703$, $p<0.05$ sırasıyla)
- 25(OH)D ile Hyp arasında pozitif korelasyon ($r=0.700$, $p<0.05$)
- BKİ ile OC, serum P'u ve FSH arasında negatif korelasyon ($r=-0.647$, $p<0.05$ – $r=-0.676$, $p<0.05$ – $r=-0.602$, $p<0.05$ sırasıyla)

Menopoz yaşı >10 yıl olan postmenopozal osteoporoz grubunda korelasyon analizi (Tablo 16):

- FGF 23 ile lomber KMY arasında pozitif korelasyon ($r=0.763$, $p<0.05$)
- İdrar P'u ile Hyp arasında pozitif korelasyon ($r=0.939$, $p<0.01$)
- Femur KMY ile Ca düzeyi arasında negatif korelasyon ($r=-0.838$, $p<0.05$)
- E2 ile P arasında negatif ve PTH ile arasında pozitif korelasyon ($r=-0.826$, $p<0.05$ – $r=0.757$, $p<0.05$ sırasıyla)
- 25(OH)D ile P arasında pozitif korelasyon ($r=0.871$, $p<0.05$)
- BKİ ile FSH arasında negatif korelasyon ($r=-0.765$, $p<0.05$)

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarında incelenen parametrelerin demografik verileri ve istatistiksel anlamlılık (Ort ± SD)

	Postmenopozal osteoporoz (n=28)	Postmenopozal osteopeni (n=32)	Kontrol (n=30)
Yaş (yıl)	53.71 ±4.03	51.40 ±3.82	52.46 ±2.75
BKİ (kg/cm²)	30.24 ±6.23	30.30 ±5.80	31.11 ±4.64
Laktasyon (ay)	35.57 ±42.13	18.20 ±14.31	22.04±16.39
Ca (mg/L)	9.48 ±0.33	9.59 ±0.45	9.58 ±0.58
P (mg/dL)	3.67 ±0.38	3.64 ±0.44	3.98 ±1.2
İdrar Ca (mg/24 saat)	227.02 ±69.25 a*	162.73±76.81	154.66 ±57.28
İdrar P (mg/24 saat)	776.37 ±173.56	745.65 ±222.04	728.1 ±273.48
Lomber KMY (g/cm²)	0.89 ±0.10 a*** c***	1.05 ±0.15 b***	1.2 ±0.09
Femur KMY (g/cm²)	0.82 ±0.07 a*** c***	0.93 ±0.09 b***	1.06 ±0.09
FSH (mIU/mL)	68.14 ±26.45	73.28 ±29.99	68.69 ±29.28
E2 (pg/mL)	22.45 ±16.36	26.24 ±16.57	26.85 ±18.21
PTH (pg/mL)	58.47 ±29.18	58.11 ±24.05	49.94 ±20.14
Kreatinin Klirensi (mL/dak)	127.1 ±37.51	115.66 ±34.49	115.71 ±26.05
25(OH)D (nmol/L)	26.51±10.9	26.18±11.08 b*	31.38±9.49

a: Postmenopozal osteoporoz ile kontrol grubu arasında

b: Postmenopozal osteopeni ile kontrol grubu arasında

c: Postmenopozal osteoporoz ile postmenopozal osteopeni arasında

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 10: Hasta gruplarında ve kontrol gruplarında kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve istatistiksel anlamlılık (Ort± SD)

	Postmenopozal osteoporoz (n=28)	Postmenopozal osteopeni (n=32)	Kontrol (n=30)
Total ALP (IU/L)	85.32 ±27.94	74.25 ±16.07	77.09 ±17.58
Hyp (ng/mL)	9.24 ±1.73 a**	8.88 ±2.48	7.78 ±1.38
OC (ng/mL)	5.95 ±2.34	6.06 ±3.21	4.95 ±1.78
FGF 23 (pg/mL)	53.76 ±31.04 a** b*	37.65 ±20.6	35.43 ±17.73

a: Postmenopozal osteoporoz ile kontrol grubu arasında

b: Postmenopozal osteoporoz ile postmenopozal osteopeni arasında

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 11: Menopoz yaşına göre sınıflandırılan postmenopozal osteoporozlu hastalarda incelenen parametreler ve istatistiksel anlamlılık (Ort± SD)

	<5 yıl (n=10)	5–10 yıl (n=9)	>10 yıl (n=9)
Yaş (yıl)	53.8 ±3.55	54.36 ±3.64	56.71 ±2.28
BKİ	25.27±3.74	33.55±5.78	32.13±5.73
Hyp (ng/mL)	8.92 ±2.13	10.29 ±3.22	8.62 ±1.86
Total ALP (IU/L)	75.28 ±11.2	89.74 ±31.26	92.72±37.82
OC (ng/mL)	4.00 ±2.93 b*	4.93 ±2.28 c*	6.92 ±1.76
FGF 23 (pg/mL)	84.51±49.17 a*b*	40.3 ±26.8	34.57±42.26
25 (OH) D (nmol/L)	27.77 ±11.82	25.41 ±11.36	26.44±10.27
Ca (mg/dL)	9.57 ±0.34	9.43 ±0.38	9.44 ±0.26
P (mg/dL)	3.44 ±0.34 b*	3.78 ±0.38	3.82 ±0.35
PTH (pg/mL)	39.92 ±21.03	60.69 ±24.08	75.68±42.09
İdrar Ca (mg/gün)	10.71 ±7.11	10.42 ±7.15	11.05 ±7.96
İdrar P (mg/gün)	42.9 ±24.9	38.97 ±20.99	40.2 ±21.52
Lomber KMY (g/cm²)	0.89 ±0.09	0.92 ±0.12	0.86 ±0.11
Femur KMY (g/cm²)	0.82 ±0.03	0.84 ±0.07	0.79 ±0.10

a: <5 olan grup ile 5–10 yıl arası grup arasında

b: <5 olan grup ile >10 olan grup arasında

c: 5–10 arası grup ile >10 olan grup arasında

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 12: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Ca	P	Total ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	Kreatinin Klirensi	25 (OH)D
OC	1															
FGF 23	0.337	1														
Hyp	0.277	-0.126	1													
Ca	-0.145	0.108	-0.271	1												
P	-0.031	-0.142	-0.023	0.025	1											
Total ALP	0.021	-0.044	0.23	-0.163	-0.144	1										
PTH	0.082	0.312	0.003	-0.087	-0.024	-0.226	1									
İdrar Ca	0.064	-0.114	0.075	-0.261	-0.031	0.351	-0.037	1								
İdrar P	0.048	0.213	0.179	0.219	0.013	0.195	-0.113	0.22	1							
Lomber KMY	-0.239	-0.121	-0.342	-0.117	-0.048	-0.001	-0.112	0.123	-0.188	1						
Femur KMY	-0.398*	0.178	-0.422*	0.146	0.288	0.294	-0.094	0.093	0.303	0.287	1					
FSH	0.277	-0.274	0.258	-0.177	0.134	0.184	0.161	-0.015	-0.179	-0.19	-0.3	1				
E2	-0.011	0.279	-0.297	0.23	0.116	-0.026	0.228	-0.099	0.117	0.199	0.28	-0.343	1			
BKİ	-0.172	-0.039	0.021	0.096	0.104	0.208	-0.062	0.001	0.173	-0.020	0.176	0.058	0.032	1		
Kreatinin Klirensi	0.056	0.19	0.35	0.031	0.222	0.283	-0.186	0.145	0.470	-0.031	0.339	-0.31	0.063	-0.022	1	
25 (OH)D	-0.045	-0.13	0.157	0.133	-0.084	-0.186	-0.422	-0.143	0.223	-0.32	-0.173	-0.109	-0.598	0.077	0.17	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 13: Postmenopozal osteopeni grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Ca	P	Total ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	Kreatinin Klirensi	25 (OH)D
OC	1															
FGF 23	0.328	1														
Hyp	-0.252	-0.256	1													
Ca	0.025	-0.436*	-0.159	1												
P	-0.138	0.191	-0.039	0.226	1											
Total ALP	0.232	-0.019	0.032	0.166	-0.06	1										
PTH	0.151	-0.041	-0.005	0.183	-0.268	0.167	1									
İdrar Ca	-0.233	0.096	-0.007	-0.156	-0.188	-0.097	0.327	1								
İdrar P	-0.370*	-0.008	-0.001	-0.255	0.106	-0.192	-0.302	0.287	1							
Lomber KMY	-0.183	-0.266	0.061	0.112	0.007	0.052	-0.152	-0.247	0.285	1						
Femur KMY	-0.056	-0.171	0.051	0.17	-0.14	0.331	0.044	-0.132	-0.014	0.598***	1					
FSH	0.085	0.289	-0.134	-0.068	0.076	0.047	-0.096	-0.179	-0.023	-0.274	-0.193	1				
E2	-0.164	-0.247	0.305	-0.081	-0.154	0.103	-0.08	-0.028	90.22	0.214	0.206	-0.415*	1			
BKİ	0.094	0.061	-0.148	0.061	-0.187	0.370*	0.015	-0.012	0.091	0.152	0.319	-0.048	-0.004	1		
Kreatinin Klirensi	-0.221	-0.085	0.526**	-0.183	0.048	0	0.054	-0.032	0.05	0.185	0.45**	-0.128	0.327	0.019	1	
25 (OH)D	0.343	0.392*	-0.062	-0.28	0.182	-0.118	-0.074	-0.139	-0.108	-0.208	-0.223	0.013	-0.211	-0.335	-0.139	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 14: Postmenopozal osteoporoz grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Ca	P	Total ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	Kreatinin Klirensi	25 (OH)D
OC	1															
FGF 23	0.04	1														
Hyp	0.02	-0.07	1													
Ca	0.201	0.233	-0.265	1												
P	-0.041	-0.055	0.264	0.014	1											
Total ALP	0.177	-0.044	-0.177	0.092	0.127	1										
PTH	0.28	-0.148	0.278	-0.078	-0.019	0.378*	1									
İdrar Ca	0.286	-0.168	0.098	0.022	0.103	-0.135	0.314	1								
İdrar P	-0.104	0.039	-0.04	0.166	0.171	0.186	0.135	0.505**	1							
Lomber KMY	-0.028	0.371	-0.122	-0.248	-0.014	-0.216	-0.152	0.124	0.088	1						
Femur KMY	-0.112	0.124	0.399*	-0.324	0.07	0.091	0.198	0.016	-0.094	0.446*	1					
FSH	0.145	0.169	-0.13	0.192	0.065	-0.098	-0.224	0.009	0.106	-0.343	-0.306	1				
E2	0.068	-0.259	0.178	0.223	-0.018	0.527**	0.731***	0.078	-0.017	-0.398*	0.208	-0.268	1			
BKİ	-0.348	-0.370	0.143	-0.118	0.156	-0.131	0.134	0.208	0.181	0.100	0.040	-0.472*	0.210	1		
Kreatinin Klirensi	0.098	-0.382*	0.181	-0.137	-0.272	-0.075	0.172	0.142	-0.136	-0.228	-0.168	-0.288	-0.218	0.417*	1	
25 (OH)D	-0.03	0.097	0.05	-0.09	0.206	-0.147	-0.234	-0.05	-0.029	0.112	0.292	0.323	-0.15	0.267	-0.303	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 15: Menopoz yaşı <5 yıl olan osteoporozlu hastaların incelenen parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Yaş	Ca	P	ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	25(OH)D
OC	1															
FGF 23	-0.05	1														
Hyp	-0.112	-0.287	1													
Yaş	0.079	0.08	0.135	1												
Ca	-0.017	0.312	-0.012	0.384	1											
P	-0.551	0.101	0.551	0.257	0.332	1										
Total ALP	-0.197	-0.331	0.369	0.11	-0.439	0.235	1									
PTH	0.33	-0.384	0.255	0.670*	-0.18	0.11	0.358	1								
İdrar Ca	0.351	-0.660*	0.552	0.395	-0.051	0.19	0.405	0.745*	1							
İdrar P	0.239	-0.527	0.691*	0.51	0.077	0.336	0.435	0.686*	0.959**	1						
Lomber KMY	0.379	0.363	-0.233	-0.358	-0.446	-0.518	-0.458	-0.21	-0.436	-0.498	1					
Femur KMY	0.224	-0.065	0.094	0.003	-0.158	0.252	-0.143	0.194	0.331	0.27	0.22	1				
FSH	-0.352	0.336	-0.402	0.105	0.432	0.209	-0.071	-0.244	-0.557	-0.509	-0.267	-0.444	1			
E2	0.064	-0.157	0.252	0.656	0.46	0.363	0.136	0.441	0.692*	0.722*	-0.663	0.195	-0.3	1		
BKİ	-0.754*	-0.246	0.390	0.203	0.116	0.680*	0.158	0.018	0.013	0.126	-0.415	0.040	0.327	-0.036	1	
25 (OH)D	-0.06	-0.277	-0.474	0.086	0.404	-0.035	-0.255	-0.073	-0.099	-0.183	-0.355	-0.018	0.613	-0.067	0.308	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 16: Menopoz yaşı 5-10 yıl arasında olan osteoporozlu hastaların incelenen parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Yaş	Ca	P	ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	25(OH)D
OC	1															
FGF 23	-0.062	1														
Hyp	-0.094	0.04	1													
Yaş	-0.147	0.155	0.229	1												
Ca	0.456	0.188	-0.558	-0.394	1											
P	-0.009	-0.087	-0.022	-0.351	0	1										
Total ALP	0.19	0.375	-0.424	-0.044	0.604*	0.424	1									
PTH	0.093	0.23	0.159	0.149	0.496	-0.306	0.09	1								
İdrar Ca	-0.118	0.149	0.357	-0.031	-0.173	0.013	-0.346	0.382	1							
İdrar P	-0.039	-0.006	0.845**	0.334	-0.438	0.112	-0.269	0.344	0.656*	1						
Lomber KMY	-0.606*	0.4	-0.21	0.223	-0.065	-0.036	0.416	-0.177	-0.391	-0.32	1					
Femur KMY	-0.666*	0.342	0.304	0.193	-0.194	0.089	0.242	0.167	0.087	0.289	0.764**	1				
FSH	0.622*	0.121	-0.007	-0.35	-0.011	0.226	-0.153	-0.383	0.077	-0.085	-0.475	-0.567	1			
E2	0.151	0.017	0.363	-0.122	0.377	-0.071	0.004	0.786**	0.703*	0.579	-0.437	0.085	-0.354	1		
BKİ	-0.647*	-0.023	0.117	0.200	-0.317	-0.676*	-0.439	0.088	0.170	0.015	0.364	0.384	-0.602*	0.079	1	
25 (OH)D	-0.145	0.422	0.700*	0.169	-0.418	0.235	0.137	-0.137	-0.033	0.468	0.246	0.46	0.003	-0.049	-0.062	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

Tablo 17:Menopoz yaşı >10 yıl olan osteoporozlu hastaların incelenen parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	OC	FGF 23	Hyp	Yaş	Ca	P	ALP	PTH	İdrar Ca	İdrar P	Lomber KMY	Femur KMY	FSH	E2	BKİ	25(OH)D
OC	1															
FGF 23	-0.263	1														
Hyp	0.379	-0.027	1													
Yaş	0.168	0.145	0.552	1												
Ca	-0.21	-0.502	-0.421	-0.002	1											
P	0.218	0.501	0.367	0.703	0.018	1										
Total ALP	-0.181	-0.383	-0.11	-0.224	-0.277	-0.751	1									
PTH	0.262	-0.122	0.33	-0.249	-0.574	-0.541	0.376	1								
İdrar Ca	0.29	-0.425	0.665	0.339	-0.111	-0.168	0.151	0.674	1							
İdrar P	0.312	0.241	0.939**	0.5	-0.618	0.362	-0.145	0.477	0.634	1						
Lomber KMY	0.228	0.763*	0.126	-0.046	-0.42	0.571	-0.698	-0.037	-0.339	0.317	1					
Femur KMY	0.225	0.161	0.686	0.169	-0.838*	0.012	0.398	0.411	0.247	0.704	0.122	1				
FSH	0.498	0.457	-0.003	0.481	-0.324	0.518	-0.228	-0.058	-0.133	0.137	0.406	0.045	1			
E2	-0.213	-0.442	0.151	-0.355	-0.205	-0.826*	0.686	0.757*	0.607	0.166	-0.552	0.275	-0.576	1		
BKİ	-0.467	-0.194	-0.138	-0.303	0.639	0.008	-0.383	-0.423	-0.182	-0.276	-0.034	-0.439	-0.765*	-0.030	1	
25 (OH)D	0.231	0.654	0.441	0.681	-0.416	0.871*	-0.413	-0.339	-0.199	0.501	0.58	0.41	0.649	-0.683	0.347	1

*p<0.05 - **p<0.01 - ***p<0.001

4. TARTIŞMA

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (Rosen, C.J. ve ark. 1996; Anon, B. 1993). PMO'ya bağlı olarak gelişen kırıklar kadın sağlığı açısından önemli bir problem oluşturmaktadır. PMO açısından risk taşıyan kadınların belirlenerek kemik kaybına karşı önlemlerin alınması etkili bir girişimdir (Garnero, P. ve ark. 2004).

DEXA yöntemi ile KMY'nin ölçülmesi osteoporoz tanısında olduğu kadar, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde de kolay uygulanabilir, non invaziv ve duyarlı bir yöntemdir (Scientific Advisory Board, 1996). Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri, kemik yapımı ve yıkımı hakkında bilgi veren, tekrarlanabilen ve uygulanması kolay parametreler olarak, kırık riskini belirlemede DEXA ölçümlerini tamamladığı bildirilmektedir (Garnero, P. ve ark. 2003).

PMO'da kemik kaybına yol açan en önemli faktör kemik oluşumu ve yıkımı arasında dengesizliğe yol açan östrojen yetersizliğidir (Riggs, B.L. ve ark. 2002, Cannata-Andia J.B. ve ark. 2010). Östrojen veya östrojen reseptör modülatörlerini içeren hormon replasman tedavileri kırıkları ve kemik kaybını azaltır (Naves-Diaz M. ve ark. 2010; Weitzmann, M.N. ve ark. 2006). Osteoblastlarda ve osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin varlığı ($ER\alpha$, $ER\beta$) gösterilmiştir (Nakamura, T.

ve ark. 2006; Zallone, A. 2006; Kousteni, S. ve ark. 2002). Östrojenler osteoklastik apoptozu artırarak osteoklast diferensiyasyonunu ve osteoklast prekürsörlerini down-regüle ederler. Böylece kemik rezorpsiyonunda azalmaya yol açarlar. Bu etkilerin çoğu ER α üzerinden osteoklastik aktivite ile ilişkili birçok sitokinin down-regülasyonu (IL-1, IL-6, TNF- α , Granülosit- makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)), RANK'ın azaltılması ve osteoklastik apoptozise yol açan TGF- β 'nin up-regülasyonunu ile gerçekleşir. Ayrıca osteoblastlar üzerine etki ederek RANKL üretimini azaltır ve osteoprotegerini artırırlar ve osteoblastların proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu uyarırlar (Venken, K. ve ark. 2008; Lerner, U.H. 2006; Michael, H. ve ark. 2005; Manolagas, S.C.2000). Östrojenler aynı zamanda; duodenumda vitamin D reseptör (VDR) ekspresyonlarını artırarak kalsiyum absorpsiyonu hızlandırır (Liel, Y. ve ark. 1999, Ten Bolscher, M. ve ark. 1999), transient reseptör potansiyel vanilloid 5 epitel kalsiyum kanallarının (TRPV5) üzerine etki ederek kalsiyum girişini artırırlar (Irnatén, M. ve ark. 2009), Na-Pi tip IIa taşıyıcısını proksimal tübülde down-regüle ederek hipofosfatemiyeye neden olurlar (Faroqui, S.ve ark. 2008). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar östrojen tedavisinin PTH düzeylerini azalttığını bildirmiştir (Khosla, S. ve ark. 1997; Stock, J.L. ve ark. 1985). Carrillo-Lopez ve ark. (2009), östrojen tedavisi ile PTH düzeylerinde azalma saptamış ancak paratiroid bezinde ER α , ER β varlığını bulamamıştır. Dolayısıyla bu etkinin indirek olarak ortaya çıktığını ve FGF 23'ün rolü olabileceğini açıklamışlardır.

Osteoblast benzeri hücreler kullanılan in vitro çalışmalarda uygulanan östrojen miktarı ve uygulama süresine paralel şekilde FGF 23 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Cannata-Andia J.B. 2010). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda FGF 23 ile östrojen arasında anlamlı bir

korelasyon saptanmamıştır. Ancak 5-10 yıl arası osteoporozu olan grupta görülen pozitif korelasyon hariç diğer PMO gruplarında FGF 23 ile E2 arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bunun olası nedeninin PMO grubundaki östrojen düzeylerinin düşüklüğü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PMO'lu hastalarda serum FGF 23 düzeyleri osteopeni ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$, $p<0.05$). PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre PTH düzeyi yüksek, 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulundu. Ancak her iki parametrede de istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Aynı grupta serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde değişiklik gözlenmedi. Ancak idrar kalsiyum ve fosfor düzeyi kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu. Bu yükseklik yalnızca kalsiyum düzeyi için istatistiksel anlamlılık sınırına ulaştı ($p<0.05$). PMO grubunda FGF 23 ile PTH düzeylerinin birlikte yüksek bulunmasına rağmen, bu iki parametre arasında menopoz yaşı <5 yıl olan grup hariç, diğer tüm hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. Literatürde belirtilen FGF 23'ün PTH'ı negatif feed-back ile kontrol ettiği bilgisi (Zisman A. ve ark. 2010) sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Aksine PTH'ın FGF 23'ün regülasyonunda direkt bir rolü olup olmadığı açık değildir (Kawata, T. ve ark. 2007; Tebben, P.J. ve ark. 2005). Ancak her iki faktörün üriner fosfat kaybında sinerjik olarak etkili olduğu bildirilmiştir (Bai, X.Y. ve ark. 2003).

PTH'ın, FGF 23 düzeyinin artışı ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Marsel ve ark. (2009) geniş popülasyonlu çalışmalarında kronik böbrek yetmezliği olmayan kişilerde FGF 23 ile PTH arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Hasegawa ve ark.(2004)

PTH enjekte edilen farelerde FGF 23 artışı olduğunu göstermişlerdir. Burnett-Bowie ve ark. (2006) aralıklı doz PTH verilmesinin FGF 23 ve endojen 1,25(OH)₂D seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir. PMO'lu hasta grubumuz ile PM osteopenik grup karşılaştırıldığında D vitamini ve PTH düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Bu hormonal değişimler serum kalsiyum ve fosfat düzeyinin her iki hasta grubunda da hemaostaz ile uyumlu olmasını sağlamıştır. Ancak FGF 23 düzeyi osteopenik gruba göre anlamlı şekilde yüksektir. İdrar kalsiyum ve fosfor düzeylerinin artışının FGF 23 düzeylerinin yüksekliği ve östrojen düzeylerinin düşüklüğü ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ix ve ark. (2011) 987 yaşlı hastada yaptıkları çalışmada; serum FGF 23 ve fosfor düzeylerini, östrojen tedavisi almayan kadınlarda östrojen tedavisi alan kadınlara ve erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Üstelik GFR düzeyleri çalışmaya alınan hastaların yalnızca %30'un da <60 mL/dak./1.73 m² bulunmuştur. Bizim bulgularımızda PMO grubunda FGF 23 ile kreatinin klirensi arasında negatif korelasyon saptandı (p<0.05). Ancak bu korelasyon, böbrek fonksiyonları normal olduğundan FGF 23'ün böbrek kaynaklı artışını desteklemez. Çünkü FGF 23 düzeyleri yüksek olan hastalarda kreatinin klirensi yüksekliği biyolojik değişkenliklerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca östrojen düzeyi ile FGF 23 ve fosfor düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

FGF 23 düzeyleri postmenopozal osteopeni grubunda ise kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, 25(OH)D vitamini anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.01). PMO grubu ile benzer şekilde PTH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Postmenopozal osteopenik grupta serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri kontrol grubu ile benzer düzeylerde saptanırken, idrar değerleri hafif yüksek saptandı. PTH düzeylerinin

yüksekliği, fosfatın kemikten mobilizasyonuna ve böbrekten atılımına sebep olur. Aynı zamanda PTH, D vitamini sentezini arttırarak ince bağırsaktan fosfat emilimi sağlayarak serum fosfat düzeylerinin homeostazına katkıda bulunmuştur. FGF 23 düzeylerinde ki hafif yükseklik, idrar fosfat atılımındaki hafif artışa neden olmuştur.

FGF 23 ile kemik döngüsünün ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardı. Bir kısım araştırmacı FGF 23'ün kemik mineralizasyonunu ve osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiğini saptamıştır (Zhang, R. ve ark. 2011; Sitara, D. ve ark. 2008; Wang, H. ve ark. 2008; Liu, S. ve ark. 2006). Diğer bir grup araştırmacıda aksi yönde sonuçlar bildirmiştir (Weisler- pery, K. ve ark.2009; Hollberg, K. ve ark. 2008; Kawata, T. ve ark. 2007; Bellido, T. ve ark. 2005). Sitara ve ark. (2008) FGF 23^{-/-} farelerde iskelet anormallikleri saptamıştır. FGF 23 eksikliği sonucu kondrositlerde azalma ve epifiz plağına mineral birikiminde artış bulmuştur. Altı haftalık yaşı FGF 23^{-/-} / NaPi2a^{-/-} mutant farelerde osteomalazik fenotipe benzer sonuçlar saptanmıştır. MC3T3-E1 ve UMR-106 osteoblast benzeri hücre kültürlerinde NaPi2a ekspresyonu gösterilmiştir (Lundquist, P. ve ark. 2007). NaPi2a'nın osteoblastlarda fosfat transportunda rolü olabileceğini ve FGF 23'ün bu yolda etkisini gösterebileceği belirtilmiştir. Sitara ve ark. (2008) aynı çalışmada wild- tip farelerden elde edilen kalvariya osteoblast kültürlerine FGF 23 eklediklerinde mineralizasyonun azaldığını gözlemişlerdir. Bu nedenle FGF 23'ün kemik mineralizasyonu üzerine negatif bir düzenleyici olabileceğini açıklamışlardır. Diğer çalışmalarda potent bir mineralizasyon inhibitörü olduğunu desteklemiştir (Liu, S. 2008, Wang, H. 2008). Sitara ve ark. hem FGF 23^{-/-} hemde FGF 23^{-/-} / NaPi2a^{-/-} farelerde FGF 23 eksikliğinin fosfat düzeylerinden bağımsız şekilde, DMP1 ve osteoprotegerin düzeylerini 3 ve 6 haftalık dönemde anlamlı

olarak arttırdığını göstermiştir (2008). Bu durumun muhtemelen FGF 23'ün küçük integrin bağlama ligand N-bağlı glikoprotein (SIBLING) genleri üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Sitara ve ark. bir in vivo mouse modeli olan hem FGF 23 hemde NaPi2a genlerinin eksikliğinde ciddi mineralizasyon defektlerinin varlığını saptamıştır. Wang ve ark. (2008) adenovirus aşırı-ekspresyonları kullandıkları rat kalvarye fetal hücre kültürlerinden gelişen osteoblastlara FGF 23'ün etkisini araştırmışlardır. FGF 23'ün nodül formasyonunu ve mineralizasyonunu baskıladığı ancak osteoprogenitör proliferasyonu etkilemediği saptanmıştır. FGF 23 aşırı-ekspresyonlarının osteoblast diferansiasyonunu baskıladığı ve belirgin şekilde matriks mineralizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. FGF 23'ün fosfat homeostazı üzerine olan sistemik etkilerinden bağımsız şekilde mineralizasyon için gerekli olduğu bildirilmiştir. Bizim bulgularımızda menopoz yaşı >10 yıl olan grupta lomber KMY ile FGF 23 arasındaki pozitif korelasyonun varlığı, mineralizasyon üzerine FGF 23'ün etkisini desteklemektedir. Ancak diğer gruplarda benzer bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuçlarımıza göre PMO'lu hastalarda serum FGF 23 düzeylerindeki artışa eşlik eden serum fosfor düzeylerinde görülen hafif azalma ve idrar fosfor düzeylerindeki artış kemik mineralizasyonu için gerekli olan mineral kaynaklarını azaltıyor gibi görünmektedir. Bu sonuç diğer çalışmalarda da vurgulanmıştır (Samadfam, R. ve ark. 2009; Razzaque, M.S. ve ark. 2005). İdrar fosfat düzeylerindeki artış, yaşla birlikte artan dejeneratif değişiklikler oluşturabilir. PMO'lu hastalarda KMY, kontrol grubuna göre düşüktür. Bu nedenle menopoz yaşı >10 yıl

olan grupta lomber KMY ile FGF 23 arasında pozitif korelasyonun varlığı fosfat kaynaklarının tükenmediği anlamına gelmez. Çünkü KMY normal olduğunda bile fosfat düzeylerinin azalması mineralizasyon kaybına neden olabilir ancak her zaman ölçülebilir düzeyde olmayabilir.

Al Mirza ve ark. (2011) 2868 erkek üzerinde (yaş; 74.5 ± 3.2) yaptıkları araştırmada; yaşlı insanlarda yüksek FGF 23 düzeylerinin vertebra ile birlikte tüm kemiklerdeki kırık riskinin yeni bağımsız bir göstergesi olduğunu bildirmiştir.

Urena ve ark. (2008) hemodializli hastalarda FGF 23 ile ne KMY ne de kemik döngüsü belirteçleri arasında korelasyon bulamamıştır. Manghat ve ark. (2011) kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, FGF 23 ile total kalça KMY ve kemik döngüsü belirteçleri (kemik ALP, PTH) arasında negatif korelasyon saptadılar. Bizim çalışmamızda Manghat ve ark. aksine ALP, OC ve Hyp ile FGF 23 arasında korelasyon saptanmadı. Sadece menopoz yaşı >10 yıl olan grupta lomber KMY ile FGF 23 arasında pozitif korelasyon bulundu.

Bu bulguların aksine FGF 23'ün osteoblastik aktiviteyi arttırdığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bellido ve ark. (2005) PTH'ın sklerostini azaltarak osteoklastik aktiviteyi baskıladığını saptamıştır. PTH tedavisinin kemik üzerine olan anabolik etkileri sonucu FGF 23 düzeylerinin artışına yol açtığını açıklamıştır. Goebel ve ark. (2009) koyuna ait kallusda FGF 23 mRNA ekspresyonlarının, osteotomi iyileşmesinde gecikme olan grup ile standart olanları karşılaştırmıştır. Standart modelde, osteotomi iyileşmesi gecikmiş olan gruba göre FGF

23 mRNA ekspresyonları yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre FGF 23 düzeylerinin kemik iyileşmesi ve kaynaşmasının iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Kawata ve ark. (2007) PTH cyclin D1 transgenik farelerde FGF 23 düzeylerini yüksek saptamıştır. FGF 23 ekspresyonu ile ALP ve OC ekspresyonları direkt olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Osteosit/osteoblast aktivitesi ile artan ALP ve OC'in PTH indüklü FGF 23 artışının sonucu olabileceği bildirilmiştir. Hollberg ve ark. (2008) hipofosfatemik FGF 23 transgenik farelerde; osteoklast polarizasyonun ve rezorbtif aktivitenin azaldığı ve sonuç olarak osteoklast disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

Sridharan ve ark. (2010) 27 PMO'lu hastayı 18 ay boyunca PTH (1-34) ile tedavi etmiştir. Kemik oluşum belirteçlerinden PINP, 1-3 aylık erken dönemde artmış ve 18 ay boyunca bu artış devam etmiştir. Serum fosfat düzeyleri stabil devam ederken, FGF 23 düzeyleri 6-9 ayda pik yapmıştır. FGF 23 ile PINP arasında 1-3 aylık ve 6-9 aylık tedavide pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca 6-9 aylık tedavi grubunda FGF 23 ile ALP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak; PTH'ın FGF 23'ü arttırmasının nedeninin, PTH'ın osteoblastlar üzerine olan anabolik etkileri sonucu olduğu bildirilmiştir.

Marsel ve ark. (2009) 3014 erkekte FGF 23 düzeyleri ile KMY (femoral boyun, femoral torakanter, total kalça ve lumbar omurga) arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptamıştır. Aynı zamanda FGF 23 ile vücut ağırlığı arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (Al Mirza M. ve ark. 2009). Bu verilere göre Marsel ve ark. (2009) FGF 23'ün KMY'nin hormonal regülasyonunda anlamlı bir rolünün bulunmayabileceğini ve FGF 23 artışının vücut ağırlığından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 10 yıldan

uzun menopoz yaşı olan hastalarda FGF 23 ile lomber KMY arasında pozitif korelasyon bulundu. Ancak FGF 23 ile BKİ arasında korelasyon saptanmadı. BKİ’i yüksek olan PMO’lu hastalarda KMY değişikliğinin geç olması FGF 23 ile korelasyonunun zayıf olmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

OC, osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajen proteinlerden biridir ve kemik yapımı için spesifiktir. Bizim bulgularımız; PMO’lu hastalarda OC düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermiştir ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Osteopenik grupta ölçtüğümüz OC düzeylerini kontrol ve osteoporoz olan gruba göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gürer ve Ark. (2005) osteopenik grupta OC düzeylerini premenopozal gruba göre anlamlı derecede yüksek bulurken osteoporotik ve osteopenik gruplar arasında bir fark bulamamıştır. Çalışmamızda iki grubun menopoz yaşı farkı düşünüldüğünde osteopenik gruptaki bu hastalarda aynı kemik döngüsü hızının devam etmesi durumunda yakın zamanda osteoporoz gelişeceği rahatlıkla öngörülebilir. Son çalışmalar OC’in, osteoblastik aktivitenin iyi bir göstergesi olmadığını göstermektedir. Fakat önerilen ve son dönem çalışmalarda sık olarak kullanılan duyarlılığı yüksek parametrelerin (idrar CTX, kemik ALP, Pyd, Dpd) tarafımızca değerlendirilememiş olmasının çalışmamızın eksik noktalarından biri olduğunu düşünüyoruz.

Kemik döngüsü, kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik formasyonu, kemik rezorpsiyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir döngüdür. Kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağlı süreci önlemektedir. Kemik döngüsü sürecindeki kemik formasyon ve rezorpsiyon hızlarını göstermek için serum ve

idrardaki biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur (Swaminathan, R. 2001, Garnero, P. ve ark. 1996). Bu amaca yönelik olarak kemik kökenli moleküllerin serum veya idrardaki düzeylerinin tespiti çalışmaları yoğun olarak kullanılmaktadır (Swaminathan, R. 2001; Smith, J.A. ve ark. 2000; Raisz, L. ve ark. 1998; Ravn, P. ve ark. 1997). Çalışmamızda OC, total ALP ve Hyp kemik döngüsünün incelenmesi için çalışılan moleküllerdir.

İki ve ark. (2006) erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik döngüsü belirteçleri ile distal radiusdaki kemik kaybı arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada OC, kemiğe özgü ALP, CTX, serbest Dpd, total Dpd ve CTX de dahil olmak üzere kemik döngüsü belirleyicilerinin 45 yaşın üzerindeki kadınlarda hızla arttığını ve eş zamanlı olarak da kemik yoğunluğunda azalma olduğunu bildirilmiştir. Bu sonuçların aksine çalışmamızda menopoz yaşı <5 yıl olan grupta, 5-10 yıl arası ve >10 yıl olan gruba göre total ALP ve Hyp'de farklılık saptanmazken, OC düzeyleri 5-10 yıl arası gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Belkide manopoz yaşı 5-10 yıl arası ve >10 yıl olan gruplarda BKİ'nin yüksekliği veya daha hassas kemik döngüsü belirteçlerinin kullanılmamış olması bu sonuçlara yol açmış olabilir.

Yıldız ve ark. (2002) postmenopozal dönemdeki 108 kadın olgunun kemik mineral yoğunluğu ile OC değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında (postmenopozal sağlıklı, postmenopozal osteoporotik tedavi alan ve postmenopozal osteoporotik tedavi almayan) gruplar arasında OC seviyeleri arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Bu sonuçlar çalışmamızla benzer niteliktedir.

Diğer yandan ALP açısından durum OC'den biraz daha farklı olabilir. Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen kemik dışı kaynaklarının olması nedeniyle osteoporozdaki duyarlılığı ve özgülüğü düşüktür (Garnero P. ve ark. 1998). Keza rutin olarak kemiğe spesifik ALP bakılması pratik ve ucuz bir yöntem değildir. Çalışmamızda serum total ALP düzeyleri postmenopozal osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Menapoz öncesi ve sonrası kıyaslandığında da bulgular kemik döngüsünün menopoz sonrası hızlandığına işaret etmektedir. Ancak literatürde PMO'da serum ALP düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sontakke ve ark. (2002) PMO'lu hastalarda azalmış osteoblastik aktivitenin belirteci olarak ALP düzeylerinde anlamlı azalma bildirdiler. Kokino ve ark. (2004) osteoporozu olan kadınlarda kemik yapım göstergelerinden serum ALP ve kemik spesifik ALP değerlerinin osteopenik ve normal KMY'ye sahip olanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu bilgiler ışığı altında PMO'lu hastalarda spesifik olmamakla beraber ALP yüksekliğinin D vitamini yetersizliğinin bir göstergesi olabileceğini bildirdiler. hasta grubumuzda kontrol grubuna göre total ALP düzeylerinin yüksek, 25(OH) D düzeylerinin düşük bulunması ve total ALP ile 25(OH) D arasında anlamlı olmazsa bile negatif korelasyonun izlenmesi Kokino ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir.

Çalışmamızda osteoklastik aktiviteyi gösteren idrar Hyp düzeyi PMO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar osteoporoz grubunda kemik döngüsünün artışı desteklemektedir. Ohta ve ark. (1993) postmenopozal kadınlarda serum üriner Hyp/kreatinin oranını premenopozal kadınlara göre önemli

derecede yüksek saptadılar. Minura ve ark. (1995) postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), piridinolin ve ALP değerlerinde düşme ile KMY arasında negatif, PICP miktarı ile kemik kaybı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.

Çalışmamızda 1-5 yıllık PMO'lu gruptaki ostekalsin düzeyleri hem 5-10 yıllık hemde 10 yıldan fazla postmenopozlu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$ her ikisinde de). İdrar Hyp ve serum total ALP düzeylerinde fark saptanmamıştır. Ancak serum total ALP düzeyleri menopoz yaşı arttıkça yükselişini sürdürmüştür. İdrar Hyp düzeylerinde ise 5-10 yıllık dönemdeki grupta erken postmenapozlu hastalara göre artış bulunmuştur.

Literatürde kemik mineral yoğunluğu ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Peker ve ark. (2005) 35 postmenapozal osteoporozlu ve 15 postmenopozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında ilişki bulamamışlardır. Gürer ve ark. (2005) postmenopozal (23 osteoporotik, 44 osteopenik) ve premenopozal (n=44) hastalarda yaptıkları çalışmada osteoporoz ve osteopeni olan olgularda KMY ile ALP, OC, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit ettiler.

Yazarlar biyokimyasal göstergeler ile KMY ölçümü arasındaki ilişkinin yaşla birlikte arttığını, özellikle 30 yıldan uzun süredir menopozu olan yaşlı kadınlarda bu ilişkinin belirginleştiğini vurgulamaktadır (Ohta, H. ve ark. 1993). Çalışmamızda ise osteoporotik grupta Hyp'le femur KMY arasında pozitif korelasyon ve 5-10 yıllık osteoporotik grupta OC'le femur ve lomber KMY arasında negatif korelasyon hariç hasta gruplarının tamamında lomber ve femur boyun T

skorları ile biyokimyasal göstergeler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aslında KMY ile Hyp ve 24 saatlik idrarda Ca düzeylerinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı çıkmasına rağmen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmamasının muhtemel nedenlerini hasta sayısı, hasta yaşı ve menopoz yaşı ortalamasının göreceli az olmasından kaynaklanabilir. Nitekim Şenocak ve ark. (1999) osteoporoz olan ve olmayan toplam 50 postmenopozal kadında idrar kalsiyumu ve deoksidridinolin, ALP ve PICP düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında her iki grupta da biyokimyasal göstergeler ile lomber ve femur KMY arasında anlamlı korelasyon saptamıştır.

Peker ve ark. (2005) hasta grubunda menopoz süresi 5 yıldan kısa olanlarda serum CTX değerleri, menopoz süresi daha uzun olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşlardır. Bu da erken postmenopozal dönemdeki hızlı kemik kaybı olasılığını düşündürmektedir. Ancak bizim bulgularımız Hyp düzeylerinin 5-10 yıllık dönemde hafif artarken >10 yıllık dönemde yeniden erken menapoz dönemine benzer düzeye gelmiştir.

PMO grubunda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden Hyp, OC ve total ALP düzeyleri değerlendirilmiş ve her üçüde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. 25(OH)D vitamini düzeyi değerlendirilmiş ve sağlıklı bireylere göre hem PMO'lu hem de PM osteopenili grupta düşük bulunmasına rağmen PMO'lu hastalarda düşüklük daha belirgindir. PMO'lu hastalar arasında menopoz yaşı arttıkça PTH'ın arttığı ve total ALP artışları ile korele olduğu görülmüştür. FGF 23 düzeyleri PMO'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle menopoz süresi uzadıkça

FGF 23 düzeyleri belirgin şekilde azalmıştır. PMO'lu hastalarda erken menopozda PTH artışının osteoblastik aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir. Osteoblastik aktivite artışı FGF 23 düzeylerini arttırmıştır. Kemik döngüsünün artışı sonucu; osteoklastik kemik rezorpsiyonu kemik matriksinden daha fazla büyüme faktörü (FGF 2, IGF-1, TGF- β) salınımına neden olur. Bu faktörlerde osteoblastların maturasyonunu ve aktivitesini daha fazla uyarır. Sonuç olarak osteoblastlar FGF 23 salınımını potansiyalize eder (Lane, N.E. ve ark. 2008). Menopoz yaşı uzadıkça osteoblast apoptozisinin baskın hale geldiği bilinmektedir. Böylece osteoblastların azalması sonucu ve osteoklastların etkileyeceği osteoblast sayısının azalması, FGF 23 düzeylerinin azalmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, FGF 23 düzeylerinin yüksekliğinin erken PMO'da iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir. PMO'lu hastaların erken döneminde yalnızca osteoblastik değil aynı zamanda osteoklastik aktiviteninde artışına bağlı olarak FGF 23 düzeyleri artmıştır (Tablo 10). Bu nedenle yüksek FGF 23 düzeylerinin yalnızca kemik yapım veya yıkım belirteci olarak değerlendirmekten ziyade, direkt kemik döngüsü artışının dinamik bir belirteci olarak değerlendirmek gerektiğini düşündürmektedir.

5. ÖZET

5.1 Türkçe Özet

Postmenopozal kadınlarında östrojen eksikliği, kalsiyumun absorpsiyonunu ve kullanımını engelleyerek, yaşlı kadınlarda osteoporozun gelişmesine neden olan önemli faktördür. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23), öncelikle kemikte osteoblastlar tarafından sentezlenir ve dolaşıma salınır. Fosfatın böbreklerden geri emilimini engelleyerek ve D vitamini düzeylerinin azaltarak fosfat dengesini düzenleyen bir hormondur. Son çalışmalar FGF 23'ün kemik üzerine direkt etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Amacımız FGF 23'ün kemik mineral metabolizması ve kemik döngüsü üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Yirmi sekiz postmenopozal osteoporoz (PMO), 32 postmenopozal osteopeni tanısı almış hasta ve 30 sağlıklı kontrol (postmenopozal osteoporozu olmayan) çalışmaya dahil edildi. Kemik mineral metabolizmasını değerlendirmek için FGF 23, paratiroid hormon, D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri incelendi. Kemik döngüsünü değerlendirmek için osteokalsin (OC), alkalen fosfataz (ALP) ve hidroksiprolin (Hyp) seviyeleri ölçüldü. FGF 23 seviyeleri PMO'lu grupta postmenopozal osteopenili ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$ ve $p<0.05$ sırasıyla). Hyp düzeyi PMO hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$). ALP ve OC düzeyleri arasında gruplar arası farklılık saptanmadı. Lomber ve femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) düzeyleri PMO'lu hastalarda postmenopozal osteopeni ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; $p<0.001$, $p<0.001$ sırasıyla). Ayrıca PMO'lu grubu menopoz yaşına göre grupladığımız da menopoz

yaşı <5 olan grubun FGF 23 düzeyleri, menopoz yaşı >10 olan ve 5-10 yıl arasında olan gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$ her ikisinde de).

Bulgularımız; PMO'lu hastalarda erken dönem artan kemik döngüsünün belirlenmesinde serum FGF 23 düzeylerinin iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Fibroblast Büyüme Faktör 23, Postmenopozal Osteoporoz, Osteokalsin, Hidroksiprolin, D vitamini, Paratiroid Hormon, Kalsiyum, Fosfat

5.2. Abstract

A lack of estrogen in postmenopausal women is an important factor causing the development of osteoporosis in older women by preventing the absorption and utilization of calcium. Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) is synthesized primarily in bones by osteoblasts and secreted into the circulation. It is a hormone regulating phosphate homeostasis by preventing the re-absorption of phosphate from kidneys and decreasing vitamin D levels. Recent studies indicate that FGF 23 may have direct effects on the bone. Our purpose is to investigate the effects of FGF 23 on bone mineral metabolism and bone turnover. 28 postmenopausal osteoporosis (PMO) patients, 32 diagnosed postmenopausal osteopenia patients and 30 healthy control subjects (postmenopausal non-osteoporosis) were included in this study. In order to assess the bone mineral metabolism; FGF 23, parathyroid hormone, vitamin D, calcium and phosphate levels were examined. And osteocalcin, alkaline phosphatase and hydroxyproline levels were measured to assess the bone turnover. FGF 23 levels were found significantly higher in PMO group compared with postmenopausal osteopenia and control groups ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively). Urine hydroxyproline level was detected to be significantly lower in PMO patients compared with control group ($p < 0.01$). No statistical difference was determined in alkaline phosphatase and osteocalcin levels among the groups. Lomber and femur BMD levels were found to be significantly lower in PMO patients compared with postmenopausal osteopenia and control groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$; $p < 0.001$, $p < 0.001$ respectively). On the other hand, when we categorized the PMO group subjects according

to the age of menopause, the FGF 23 levels were found to be significantly higher in the group of menopausal age <5 years compared to the group of menopausal age >10 and to the group of menopausal age 5-10 years ($p<0.05$, $p<0.05$).

We think our findings indicate that serum FGF 23 level is a significant determinant of increased bone turnover at early periods in PMO patients.

Key words: Fibroblast Growth Factor 23, Postmenopausal Osteoporosis, Osteocalcin, Hydroxyproline, Vitamin D, Parathyroid Hormone, Calcium, Phosphate

6. KAYNAKLAR

- ADHR CONSORTIUM, 2000. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF 23. *Nat. Genet.* 26: 345–348
- ALVAREZ, L., RICOS, C., PERIS, P., GUANABENEZ, N., MONEGAL, A., PONS, F., BALLESTA, A.M. 2000. Components of biological variations of biochemical markers of bone turnover in Paget's Bone disease. *Bone.* 26: 571-576
- ANDERSON, M.A., MARASKOVSKY, E., BILLINGSLEY, W.L., DOUGALL, W.C., TOMETSKO, M.E., ROUX, E.R., TEEPE, M.C., DUBOSE, R.F., COSMAN, D., GALIBERT, L. 1997. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 390: 175–179
- ANON, B., 1993. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 94: 645-650.
- ANTONIUCCI, D.M., YAMASHITA, T., PORTALE, A.A., 2006. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 3144–3149.
- BAĞIŞ, S., 2002. Osteoporozda klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1:83-88.
- BAI, X.Y., MIAO, D., GOLTZMAN, D., KARAPLIS, A.C., 2003. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem.* 278: 9843-9849
- BARON, R., 1999. Anatomy And Ultrastructure Of Bone. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. S: 3-10
- BATMAZ, F., 1996. Osteoporoz, Osteoporozla Bağlı Ağrı ve Tedavisi. *Klinikte Menopoz: Değerlendirme ve Yönetim.* Ed: Hassa H. Eskişehir: Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri. S: 39-52
- BAUM, M., SCHIAVI, S., DWARAKANATH, V., QUIGLEY, R., 2005. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules, *Kidney Int.* 68: 1148-1153

- BEKKER, P. J., GAY, C.V., 1990. Characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. *J. Bone Miner Res.* 5: 569-579
- BELLIDO, T., ALI, A.A., GUBRIJ, I., PLOTKIN, L., FU, Q., O'BRIEN, C.A., MANOLAGAS, S.C., JILKA, R.L., 2005. Chronic Elevation of Parathyroid Hormone in Mice Reduces Expression of Sclerostin by Osteocytes: A Novel Mechanism for Hormonal Control of Osteoblastogenesis, *Endocrinology*.146: 4577-4583
- BEREK, J.S., ADASHI, E.Y., HILLARD, P.A. Editors, 1996. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore. Williams & Wilkins.
- BİBEROĞLU, S., 2005. Osteoporoz. Ed: Prof. Dr. Yeşim Gökçe Kutsal. Güneş Kitapevi. Ankara. 2. Baskı. S: 42-46
- BLAIR, J.M., ZHENG, Y., DUNSTAN, C.R., 2007. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol.* 39: 1077-1081
- BOSKEY, A.L., POSNER, A.S., 1984. Bone structure, composition and mineralization. *Symposium on Metabolic Bone Disease*; 5: 597-613
- BOYCE, B.F., XING, L. 2007. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Research and Therapy.* 9:1/S1
- BOYLE, T.T., 1991. Bones for the future *Acta Paediatrica Scandnavica.* Supplement; 373: 58-65
- BOYNE, P. J., 2001. Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects. *J Bone Joint Surg Am.* 83: 146-150.
- BOYNE, P.J., NATH, R., NAKAMURA, A., 1998. Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palate defects. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 36: 84-90
- BRINGHURST, R.F., BEMAY, M.B., KRUNE, S.M., KRONENBERG, H.M., 2005 Bone and mineral metabolism in health and disease. Editor: Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed. New York: McGraw-Hill. pp: 2238-2249.
- BURNETT-BOWIE, S.M., MENDOZA, N., LEDER, B.Z., 2007. Effects of gonadal steroid withdrawal on serum phosphate and FGF 23 levels in men. *Bone.* 40(4): 913-918
- CANNATA-ANDIA, J.B., CARRILLO-LOPEZ, N., NAVES-DIAZ, M., 2010. Estrogens and bone disease in chronic kidney disease : Role of FGF 23. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 19: 354-358

- CARRILLO-LOPEZ, N., ROMAN-GARCIA, P., RODRIGUEZ-REBOLLAR, A., 2009. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF 23. *J Am Soc Nephrol.* 20: 2009–2017
- CASSANDRA, A., THOMAS, A.E., 2001. The Bone Organ System: Form and Function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis, San Diego, Academic Press.* 1: 3-20
- CHIRISTENSON, R.H., 1997. Biochemical markers of bone metabolism, an overview. *Clin. Biochem.* 30: 573-593
- COMPSTON, J.E., ROSEN, C.J., 2002. Osteoporosis. Fast Facts. 3rd Ed. Oxford: Health Press. pp: 460-469
- COSMAN, F., 1995. Use of biochemical markers in the diagnosis and management of osteoporosis. Paper presented at a conference on Bone Mass Measurement in Osteoporosis and Other Bone Diseases, Los Angeles, *National Osteoporosis Foundation.* 11: 9-11
- CROSS, N.A., HULMAN, L.S., ALLEN, S.H., 1995. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: Alongitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 61: 514-523
- CUMMINGS, S.R., BLACK, D.M., NEVITT, M.C., BROWNER, W., CAULEY, J., ENSRUD, K., GENANT, H.K., PALERMO, L., SCOTT, J., VOGT, T.M., 1993. Bone density at various sites for prediction at hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 341(8837): 72-75
- ÇİÇEK, M., AKYÜREK, C., ÇELİK, Ç., HABERAL, A., 2004. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi. S: 1163-1180
- DANIELL, H.W., 1976. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med.* 136(3): 298-304
- DE BEUR, S.M., FINNEGAN, R.B., VASSILIADIS, J., 2002. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 17: 1102–1110
- DELMAS P.D., 1992. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Bone.* 13: 17-21
- DELMAS, P.D., EASTELL, R., GARNERO, P. 2000. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis.* 6: 2-17
- EBELING, P.R., SANDGREN, M.E., DIMAGNO, E.P., LANE, A.W., DELUCA, H.F., AND RIGGS, B.L., 1992. Evidence of an age-related decrease in

intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Met.* 75: 176-182

ENDO, I., FUKUMOTO, S., OZONO, K., NAMBA, N., TANAKA, H., INOUE, D., MINAGAWA, M., SUGIMOTO, T., YAMAUCHI, M., MICHIGAMI, T., MATSUMOTO, T., 2008. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.* 42: 1235–1239.

ENDRES, D.B., RUDE, R.K., RUDE, P., 2005. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Editor: Köseoğlu M. 5. Bölüm. 5. Baskı. Palme Yayıncılık, Ankara

ENSRUD, K.E., LIPSCHUTZ, R.C., CAULEY, J.A., SEELEY, D., NEVITT, M.C., SCOTT, J., ORWOLL, E.S., GENANT, H.K., CUMMINGS, S.R., 1997. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med.* 103(4):274–80.

ERBEN, R.G., BROMM, S., AND STANGASSINGER, M., 1998. Therapeutic efficacy of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and calcium in osteopenic ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on bone. *Endocrinology.* 139: 4319-4328

ERDOĞAN, C., 2001. Osteoporoz: Tanımı ve sınıflaması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 4: 484–487

ERTÜNGEALP, E., SEYİSOĞLU, H., 1996. Klimakterium ve Menopoz. Editörler: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L.S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi. S: 1319-1351

ERYAVUZ, M., 1998. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Osteoporoz. Ed: Kutsal, Y.G. Sürat Matbaacılık. İstanbul. S: 1-7

ETTINGER, B., PRESSMAN, A., SKLARIN, P., BAUER, D.C., CAULEY, J.A., CUMMINGS, S.R., 1998. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(7): 2239-2243.

FAROQUI, S., LEVI, M., SOLEIMANI, M., AMLAL, H., 2008. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int.* 73:1141–1150

FENG, J.Q., WARD, L.M., LIU, S., LU, Y., XIE, Y., YUAN, B., YU, X., RAUCH, F., DAVIS, S.I., ZHANG, S., RIOS, H., DREZNER, M.K., QUARLES, L.D., BONEWALD, L.FI., WHITE, K.E., 2006. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet.* 8: 1310–1315

- FERRARI, S.L., BONJOUR, J.P., RIZZOLI, R., 2005. FGF 23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Met.* 90: 1519–1524
- GAJJERAMAN, S., NARAYANAN, K., HAO, J., QIN, C., GEORGE, A., 2007. Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite. *J Biol Chem.* 282: 1193–1204
- GALLAGHER, J.C., RIGGS, B.L., EISMAN, J., HAMSTRA, A., AMA-UD, S.B., AND DELUCA, H.F., 1979. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *Journal of Clinical Investigation.* 64: 729-736
- GANONG, W.F., 1996. Review of Medical Physiology. Çeviri editörü: Doğan, A. İstanbul, Barış Kitabevi. 17. baskı S: 1870-1876
- GARNERO, P., DELMAS, P.D. 2004. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact.* 50-63
- GARNERO, P., DELMAS, P.D., 1998. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Met Clin North Am.* 27(2): 303-323
- GARNERO, P., DELMAS, P.D., 1996. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 59(1): 2-9
- GARNERO, P., GINEYTS, E., KARPFF, D.B., 1994. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in male postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Endocrinol Metab.* 79: 1693-1700
- GARNERO, P., MULLEMAN, D., MUNOZ, F., SORNAY-RENDU, E., DELMAS, P.D., 2003. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 18: 1789-1794
- GARNERO, P., SORNAY-RENDU, E., DUBOEUF, F., DELMAS, P.D., 1999. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 14(9): 1614-1621
- GARNERO, P., SOMAY RENDU, E., 1996. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 11(3): 337-349
- GASS, M., DAWSON-HUGHES, B., 2006. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 119(4): 3-11

- GOEBEL. S., LIENAU. J., RAMMOSER, U., SEEFRIED, L., WINTGENS, K., SEUFERT, J., DUDA, G., JAKOB, F., EBERT, R., 2009. FGF 23 Is a Putative Marker for Bone Healing and Regeneration. *J Orthop Res.* 27: 1141–1146
- GÖKSOY, T., 2000. Osteoporoz tanımı ve giriş. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık. S: 3–6.
- Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis, 1998. Report of WHO Study Group; Geneva, 5-7.
- GUPTA, A., WINER, K., ECONS, M.J., MARX, S.J., COLLINS, M.T., 2004. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:4489–4492.
- GÜRER, N., BAŞAK, R., BAHADIR, C., KOÇ, H., NUR, H., POLAT, Y., ATALAY, S., ÖNDER, C.B., 2005. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergelerinin İlişkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi.* 51(2): 54-57
- HARADA S., RODAN, G.A., 2005. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 42: 349-355
- HASEGAWA, H., SHIMADA, T., YAMAZAKI, Y., 2004. Parathyroid dependent and -independent mechanism to elevate serum concentration of FGF 23. *J. Am Soc Nephrol* 15: 267A
- HENRY, R. ed., 1974. Clinical Chemistry: Principles and Technics, 2nd ed. New York, NY: Harper and Row 1974: 723
- HOFBAUER, L.C., 1999. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol.* 141: 195–210
- HOFBAUER, L.C., NEUBAUER, A., HEUFELDER, A.E., 2001. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer.* 92: 460-470
- HOLLBERG. K., MARSELL. R., NORGARD. M., LARSSON, T., JONSSON C.K., ANDERSSON, G., 2008. Osteoclast polarization is not required for degradation of bone matrix in rachitic FGF 23 transgenic mice *Bone.* 42: 1111–1121
- HOLTE, A., MIKKELSEN, A., 1991. Psychological Determinants of climacteric complaints. *Maturitas.* 13: 205-215

- HOTUN, M. 1998. Bir Kilometre Taşı: Menopoz. Çevik Matbaacılık. İstanbul. S: 8-16
- HSU, H., LACEY, D.L., DUNSTAN, C.R., SOLOVYEV, I., COLOMBERO, A., TIMMS, E., TAN, H.L., ELLIOTT, G., KELLEY, M.J., SAROSI, I., WANG, L., XIA, X.Z., ELLIOTT, R., CHIU, L., BLACK, T., SCULLY, S., CAPPARELLI, C., MORONY, S., SHIMAMOTO, G., BASS, M.B., BOYLE, W.J., 1999. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96: 3540–3545
- HUSEK P., SVAGERA Z., VSIANSKY F., FRANEKOVA J., SIMEK P., 2008. Prolyl-hydroxyproline dipeptide in non-hydrolyzed morning urine and its value in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 46(10): 1391–1397
- IKI, M., MORITA, A., IKEDA, Y., SATO, Y., AKIBA, T., MATSUMOTO, T., NISHINO, H., KAGAMIMORI S., KAGAWA, Y., YONESHIMA, H., 2006. Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study · For the JPOS Study Group. *Osteoporos Int*. 17: 1086–1095
- IMANISHI, Y., INABA, M., NAKATSUKA, K., NAGASUE, K., OKUNO, S., YOSHIHARA, A., MIURA, M., MIYAUCHI, A., KOBAYASHI, K., MIKI, T., SHOJI, T., ISHIMURA, E., NISHIZAWA, Y., 2004. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int*. 65: 1943–1946.
- IMURA, A., IWANO, A., TOHYAMA, O., TSUJI, Y., NOZAKI, K., HASHIMOTO, N., FUJIMORI, T., NABESHIMA, Y., 2004. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett*. 565: 143–147
- IRNATEN, M., BLANCHARD-GUTTON, N., PRAETORIS, J., HARVEY, B.J., 2009. Rapid effects of 17beta-estradiol on TRPV5 epithelial Ca²⁺ channels in rat renal cells. *Steroids*. 74: 642–649
- ITOH, N., FUKUMOTO, S., TAKEUCHI, Y., 2007. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF) 23 levels in humans. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 25: 419–422
- ITOH, N., ORNITZ, D.M., 2008. Functional evolutionary history of the mouse FGF gene family. *Dev. Dyn*. 237: 18–27.
- ITOH, N., ORNITZ, D.M., 2004. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends in Genetics*. 20: 563–569

- IX, J.H., CHONCHOL, M., LAUGHLIN, G.A., SHLIPAK, M.G., WHOOLEY, M.A., 2011. Relation of sex and estrogen therapy to serum fibroblast growth factor 23, serum phosphorus, and urine phosphorus: the Heart and Soul Study. *Am J Kidney Dis.* Nov. 58(5): 737-745
- JACOBS, J.W.G., DE NIJS, R.N.J., LEMS, J.W.J., 2000. Bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 18: 5-11
- JAFFÉ, M., UEBER DEN NIEDERSCHLAG, 1986. Welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem.* 10: 391-400
- JENSEN, J.E., SORENSEN, H.A., KOLLERUP, G., JENSEN, L.B., SORENSEN, O.H., 1994. Biological variation of biochemical bone markers. *Scand J Clin Lab Invest.* 219: 36-39
- JONSSON, K.B., ZAHRADNIK, R., LARSSON, T., 2003. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 348: 1656–1663
- JUNQUERIA, C.L., CARNEIRO, J., KELLEY, R.O. 1995. Basic Histology. 8th Ed. USA: Stanford, Connecticut: Appleton Lange. pp: 132-151
- JUNQUERIA, C.L., CARNERIO, J., KELLEY, R.O. 1989. Basic Histology. 6th Ed. USA: Stanford: Appleton & Lange Company. pp: 136-153
- KANIS, J.A., GLUER, C.C., 2000. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 11: 192-202
- KAPLAN, F.S. 1987. Osteoporosis, Pathophysiology and Prevention, *Clinical Symposia*, 39:1-32
- KATZMAN, D.K., BACHRACH, L.K., CARTER, D.R., MARCUS, R., 1991. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Endocrinol Metab.* 73: 1332-1394
- KAVUNCU, V., 2000. Osteoporozda Sınıflama. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık. S: 205–214.
- KAWATA, T., IMANISHI, Y., KOBAYASHI K., MIKI, T., ARNOLD, A., INABA, M., NISHIZAWA, Y., 2007. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 18(10): 2683-2688
- KENT, G.N., 1997. Standardization of marker assays pyridinoline, deoxypyridinoline. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 9: 31-35.

- KHARITONENKOV, A., SHIYANOVA, T.L., KOESTER, A., FORD, A.M., MICANOVIC, R., GALBREATH, E.J., SANDUSKY, G.E., HAMMOND, L.J., MOYERS, J.S., OWENS, R.A., GROMADA, J., BROZINICK, J.T., HAWKINS, E.D., WROBLEWSKI, V.J., LI, D.S., MEHRBOD, F., JASKUNAS, S.R., SHANAFELT, A.B., 2005. FGF 21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 115: 1627–1635
- KHOSLA, S., 2001. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 142: 5050-5055
- KHOSLA, S., ATKINSON, E.J., MELTON, L.J., RIGGS, B.L., 1997. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 1522–1527
- KOKİNO, S., PEKİNDİL, Y., 2004. Postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından.* 10(2): 70-73
- KOSTENUİK, P.J., SHALHOUB, V., 2001. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des.* 7: 613-635
- KOUSTENI, S., CHEN, J.R., BELLIDO, T., 2002. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science.* 298: 843–846
- KUMAR, R., 1997. Phosphatonin-a new phosphatoretic hormone? (Lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphatemia). *Nephrol Dial Transplant.* 12: 11–13
- KUROSU, H., OGAWA, Y., MIYOSHI, M., YAMAMOTO, M., NANDI, A., ROSENBLATT, K.P., BAUM, M.G., SCHIAVI, S., HU, C.M., MOE, O.W., KURO-O, M., 2006. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *J Biol Chem.* 281: 6120–6123
- LACEY, D.L., TIMMS, E., TAN, H.L., KELLY, M.J., DUNSTAN, C.R., BURGESS, T., ELLIOTT, R. COLOMBERO, A., ELLIOTT, G., SCULLY, S., HSU, H., SULLIVAN, J., HAWKINS, N., DAVY, F., CAPPARELLI, C., ELI, A., QIAN Y.X., KAUFMAN, S., SAROSI, I., SHALBOUB, V., SENALDI, G., GUO, J., DELANEY, J., BOYLE, W.J., 1998. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 93: 165–176
- LAITINEN, O., NIKKILA, E.A., KIVINKKO, K.I., 1966. Hydroxyproline in the serum and urine. *Acta Medica Scandinavia.* 179: 275-284
- LANE, N.E., SAMBROOK, P.N., 2008. Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. Çev.Ed: Prof.Dr. Ayşen Akıncılar. Adya Yayınevi. Ankara.

- LARSSON, T., NISBETH, U., LJUNGGREN, O., JUPPNER, H., JONSSON, K.B., 2003. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 64: 2272–2279.
- LEDGER, G.A., BURRITT, M.F., KAO, P.C., O'FALLON, W.M., RIGGS, B.L., AND KHOSLA, S., 1994. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 79: 211-216
- LERNER, U.H., 2006. Bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *J. Dent Res.* 85: 584–595
- LIAN, J.B., STEIN, G., 2001. Osteoblast biology. Editors: Marcus R, Feldman DD, Kelsey. Osteoporosis. San Diego, Academic Press. pp:21-71
- LIEL, Y., SHANY, S., SMIRNOFF, P., SCHWARTZ, B., 1999, Estrogen increases 1,25-dihydroxy vitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology.* 140: 280–285
- LINDSAY, R., 1996. The menopause and osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 87: 16-19
- LIPS, P., 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 22(4):477-501.
- LIU, S., GUO, R., SIMPSON, L.G., XIAO, Z.S., BURNHAM, C.E., QUARLES, L.D., 2003. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem.* 278: 37419–37426
- LIU, S., TANG, W., ZHOU, J., 2006. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology.* 17: 1305–1315
- LOOKER, A.C., BAUER, D.C., CHESNUT, C.H., GUNDBERG, C.M., HOCHBERG, M.C., KLEE, G., KLEEREKOPER, M., WATTS, N.B., BELL, N.H., 2000. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos int*, 11(6): 467-480
- LU, Y., QIN, C., XIE, Y., BONEWALD, L.F., FENG, J.Q., 2009. Studies of the DMP1 57-kDa functional domain both in vivo and in vitro. *Cells Tissues Organs.* 189: 175–185
- LUNDQUIST, P., MURER H., BIBER J., 2007. Type II Na⁺-Pi cotransporters in osteoblast mineral formation: regulation by inorganic phosphate. *Cell Physiol Biochem.* 19: 43–56

- MANGHAT, P., SOULEIMANOVA, I., CHEUNG, J., WIERZBICKI, P., HARRINGTON, D.J., SHEARER, P., CHOWIENCKI, I., FOGELMAN, M., GOLDSMITH, D., HAMPSON, G., 2011. Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease. *Bone*. 48: 1127–1132
- MANOLAGAS, S.C., 2000. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrin Rev*. 21: 115–137
- MARSELL, R., MIRZA, M.A., MALLMIN, H., KARLSSON, M., MELLSTRÖM D., ORWOLL, E., OHLSSON, C., JONSSON, K.B., LJUNGGREN, Ö., LARSSON, E.T., 2009. Relation between fibroblast growth factor-23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporos Int*. 20: 1167–1173
- McCLUNG, M.R., MICHAEL, R., 2000. Clinical risk factors and evaluation of the risk of osteoporosis in clinical practice. *Ann Med Internet*. 151(5): 392-398
- MICHAEL, H., HARKONEN, P.L., VAANANEN, H.K., HENTUNEN, T.A., 2005. Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *J Bone Miner Res*. 20: 2224–2232
- MINURA, H., YAMAMOTO, I., YUU, I., OHTA, T., 1995. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endocrine J*. 42(6): 797-802
- MIRZA, M.A., KARLSSON, M.K, MELLSTRÖM, D., ORWOLL, E., OHLSSON, C., LJUNGGREN, Ö., LARSSON, T.E., 2011. Serum Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23) and Fracture Risk in Elderly Men. *Journal of Bone and Mineral Research*. 26: 857–864
- MORIMOTO, I., KAI, K., OKADA, Y., OKIMOTO, N., AKINO, K.K., YAMASHITA, S., MAKAMURA, T., ETO, S., 2000. Skeletal changes in rats bearing mamosomatotrophic pituitary tumors: A Model of acromegaly with gonad dysfunction. *Bone*. 26: 255-261
- NAKAMURA, T., IMAI, Y., MATSUMOTO, T., 2006. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*. 130: 811–823
- NAVES-DIAZ, M., CARRILLO-LOPEZ, N., RODRIGUEZ, A., 2010. Differential effects of 17 β - estradiol and raloxifene on bone and lipid metabolism in rats with chronic kidney disease and estrogen insufficiency. *Menopause*. 17(4): 766-771
- NEWITT, M.E. 1994. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheum Dis. Clin. North Am.*, 20: 53-6

- OHTA, H., IKEDA, T., MASUZAWA, T., MAKITA, K., SUDA, Y., NOZAWA, S., 1993. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size matched premenopausal subjects. *Bone*.14(2): 111-116
- ORNITZ, D.M., XU, J., COLVIN, J.S., 1996. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*. 271: 15292–15297
- ORNITZ, D.M., ITOH, N., 2001. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 3005:1-12
- ÖNDEROĞLU, A.G., 1996. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitapevi. S: 1319 – 1351
- ÖNVURAL, A., POSACI, C., 2000. Postmenopozal osteoporozda hormon replasman tedavisi. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını. S: 407-424
- PAKER, N., MUTLU, B.S., TEKDÖŞ, D., KAYA, B., BUĞDAYCI, D.S., 2005. Postmenopozal kemik kaybı olan kadınlarda kemik döngüsü. *Osteoporoz Dünyasından*. 11: 155-158
- PAPAKITSOU, E.F., MARGIORIS, A.N., DRETAKIS, K.E., TROVAS, G., ZORAS, U., LYRITIS, G., DRETAKIS, E.K., STERGIOPOULOS, K., 2004. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 47: 185-193
- PARFITT, A.M., SIMON, L.S., YILLANUEVA, A.R., 1989. Procollagen type 1 carboxy terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone: Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner*. 4: 171-175
- PARFITT, A.M., SIMON, L.S., VILLANUEVA, A.R., 1987. Procollagen Type I Carboxy-Terminal Extension Peptide in Serum as a Marker of collagen Biosynthesis in Bone. *J Bone Min*. 2: 437-439
- PARK, K., GOLDSTEN, I., ANDRY, C., 1997. Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot*. 9: 27-37
- PEKER, O., ÖNCEL, S., BAHÇECİ, O., GÜNER, G., 2005. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2: 41-44
- PERWAD, F., AZAM,N., ZHANG, M.Y., YAMASHITA, T., TENENHOUSE, H.S., PORTALE, A.A., 2005. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*. 146: 5358–5364.

- PRICE, C.P., KIRWAN, A., VADER, C., 1995. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase as a marker of Bone Resorption. *Clin Chem.* 41: 641-643
- RAISZ, L.G., KREAM, B.E., LORENZO, S.A., 1998. Metabolic bone disease. Editors: Wilson JA, Poster DW. Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 1211-1239
- RAVN, P., RIX, M., ANDREASSEN, H., CLEMMESSEN, B., BIDSTRUP, M., GUNNES, M., 1997. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Cal. Tissue Int.* 60(3): 255-260
- RAZZAQUE M.S., ST-ARNAUD, R., TAGUCHI, T., LANSKE, B., 2005. FGF 23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant.* 20: 2032–2035
- REDDY, G.K., ENWEMEKA C.S., 1996. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clinical Biochemistry.* 29(3): 225-229
- RIGGS, B.L., KHOSLA, S., MELTON, L.J., 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine J.* 23: 279– 302
- RIMINUCCI, M., COLLINS, M. T., FEDARKO, N.S., 2003. FGF 23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *Journal of Clinical Investigation.* 112: 683–692
- RISTELI, L., RISTELI, J. 1993. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med.* 25(4): 385–393
- ROBINS, S.P., DUNCAN, A., WILSON, N., EVANS, B.J., 1996. Standardization of pyridinium crosslinks, pyridinolin and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem.* 42:1621- 1626
- RODAN, G.A., MARTIN, T.J., 1981. Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int.* 33(4): 349-351
- ROSEN, C.J., 1996. Biochemical markers of bone turnover In: Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3th Ed. pp:114-119
- ROSEN, C.J., KESSENICH, C.R., 1996. Comparative Clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs.* 51(4): 537-551
- ROSEN, C.J., TENENHOUSE, A., 1998. Biochemical markers of bone turnover. *Postgrad Med.* 104(4): 101-114
- RUTA, M., BURGESS, W., GIVOL, D., 1989. Receptor for acidic fibroblast growth factor is related to the tyrosine kinase encoded by the *fms*-like gene (FLG). *Proc Natl Acad Sci USA;* 86: 8722–8726

- SAITO, T., FUKUMOTO, S., 2009. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23) and Disorders of Phosphate Metabolism. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. S: 1-6
- SALLAFI, F., SILVERI, F., 2005. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol*. 24: 203-211.
- SAMADFAM, R., RICHARD, C., NGUYEN-YAMAMOTO, L., BOLIVAR, I., GOLTZMAN, D., 2009. Bone Formation Regulates Circulating Concentrations of Fibroblast Growth Factor 23. *Endocrinology*. 150(11): 4835–4845
- SCHOPPET, M., PREISSNER, K.T., HOFBAUER, L.C., 2002. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 22: 549- 553
- SCHWARZENBACH, G., 1955. The complexones and their analytical application. *Analyst*. 80: 713-729
- SCIENTIFIC ADVISORY BOARD 1996, Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ*.155: 1113-1133
- SEIBEL, M.J., ROBINS, S.P., BLEZIKIAN, J.P., 1995. Markers of bone metabolism. Editor: Becker K.L. Principle and practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Company. pp: 498-508
- SEPİCİ, V. 2002. Osteoporoz tanısında laboratuvar testleri. *Osteoporoz Dünyasından*. İstanbul. S: 9-14
- SEYİSOĞLU, H. 1999. Postmenopozal osteoporoz ve östrojen replasman tedavisi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 fiubat 1999, İstanbul, s. 73-81
- SHIGEMATSU, T., KAZAMA, J.J., YAMASHITA, T., FUKUMOTO, S., HOSOYA, T., GEJYO, F., FUKAGAWA, M., 2004. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis*. 44: 250–256.
- SHIMADA, T., MIZUTANI, S., MUTO, T., YONEYA, T., HINO, R., TAKEDA, S., TAKEUCHI, Y., FUJITA, T., FUKUMOTO, S., YAMASHITA, T., 2001. Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 98: 6500–6505
- SHIMADA, T., MUTO, T., URAKAWA, I., 2002. Mutant FGF 23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic

- cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*. 143: 3179–3182
- SHIMADA, T., YAMAZAKI, Y., TAKAHASHI, M., 2005. Vitamin D receptor-independent FGF 23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *American Journal of Physiology*. 289: 1088–1095
- SINAKI, M., 2000. Prevention and treatment of osteoporosis. Editor: Braddom R.L. *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, pp: 894-912
- SINDEL, D., 2002. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2*: 17-27
- SITARA, D., RAZZAQUE, M.S., HESSE, M., YOGANATHAN, S., TAGUCHI, T., ERBEN, R.G., JUPPNER, H., LANSKE, B., 2004. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol*. 23: 421–432
- SMITH, J.A., TRAHOTIS, M., FALL, P., SHOUKRI, K., 2000. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis*. 11(7): 615-620
- SONTAKKE, A.N., TARE, R.S., 2002. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta*. 318: 145-148
- SPEROFF, L., 1996. Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. Editors: Glass R.H., Kase N.G., Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins. pp: 583-649
- SRIDHARAN M., CHEUNG J., MOORE A. E., FROST M. L., 2010. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Increases Following Intermittent Parathyroid Hormone (1–34) in Postmenopausal Osteoporosis: Association with Biomarker of Bone Formation. *Calcified Tissue International*. 87: 398-405.
- STEJSKAL, D., BARTEK, J., PASTORKOVA, R., RUZICKA, V., ORAL, I., HORALIK, D., 2001. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 145: 61-64
- STOCK, J.L., CODERRE, J.A., MALLETTE, L.E., 1985. Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 61: 595–600
- SWAMINATHAN, R., 2001. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*. 313(1-2): 95-105
- SWAMINATHAN, R., 1999. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporoz Dünyasından*:140-146

- SZULC, P., SEMAN, E., DELMAS, P.D., 2000. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis*. 11(4): 281-294
- ŞENOCAK, Ö., PEKER, Ö., AKALIN, E., ÖNCEL, S., BİRCAN, Ç., BAHÇECİ, O., 1999. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenopozal Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2(2): 41-44
- TEBBEN, P.J., KALLI, K.R., CLIBY, W.A., HARTMANN, L.C., GRANDE, J.P., SINGH, R.J., KUMAR, R., 2005. Elevated fibroblast growth factor 23 in women with malignant ovarian tumors. *Mayo Clin Proc*. 80(6): 745-751
- TEN BOLSCHER, M., NETELENBOS, J.C., BARTO, R., 1999. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res*. 14: 1197-1202
- TIETZ, N.W., RINKER, A.D., SHAW, L.M., 1983. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *J Clin Chem Clin Biochem*; 21: 731-748
- TSAI, K.S., HEATH, H., KUMAR, R., RIGGS, B.L., 1984. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation*. 73: 1668-1672
- UCCELLO, M., MALAGUARNERA G., VACANTA, M., MOTTA, M., 2012. Serum Bone Sialoprotein Levels and Bone Metastases. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 7: 115-119
- URAKAWA, I., YAMAZAKI, Y., SHIMADA, T., IJIMA, K., HASEGAWA, H., OKAWA, K., 2006. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23. *Nature*. 444: 770-774
- URENA, T.P., FRIEDLANDER, G., Mc de VERNEJOU, SILVE, C., PRIÉ, D., 2008. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney International*. 73: 102-107
- VENKEN, K., CALLEWAER, T.F., BOONEN, S., VANDERSCHUEREN, D., 2008. Sex hormones, their receptors and bone health. *Osteoporos Int*. 19: 1517-1525
- WADA, T., NAKASHIMA, T., HIROSHI, N., PENNINGER, J.M., 2006. RANKL, RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 12: 17-25

- WÄELCHLINE, I.R., BEERLI, C., MEIGEL, H., REVESZ, L., 1997. First total synthesis of the bone resorption markers deoxypyridinoline and hydroxypyridinoline. *Bioorg Med Chem Lett.* 7: 1831-2836
- WANG, H., YOSHIKO, Y., YAMAMOTO, R., MINAMIZAKI, T., KOZAI, K., TANNE, K., AUBIN, J.E., MAEDA, N. 2008. Over expression of Fibroblast Growth Factor 23 Suppresses Osteoblast Differentiation and Matrix Mineralization In Vitro. *Journal Of Bone And Mineral Research.*23: 939-948
- WATTS, N.B., 1999. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem.* 45: 1359–1368
- WEBER, T.J., LIU, S., INDRIDASON, O.S., QUARLES, L.D., 2003. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J. Bone Miner. Res.* 18: 1227–1234.
- WEINREB, M., RODAN, G. A., THOMPSON, D.D., 1989. Osteopenia in the immobilized rat and limb is associated with increased bone resection and decreased bone formation. *Bone* 10: 187-194
- WEITZMANN, M.N., PACIFICI, R., 2006. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 116: 1186–1194
- WESSELING-PERRY, K., PEREIRA, R.C., WANG, H., ELASHOFF, R.M., SAHNEY, S., GALES, B., JÜPPNER, H., SALUSKY, I.B., 2009. Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Bone Mineralization in Children with Renal Failure on Peritoneal Dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 511–517
- WHITE, K.E., CABRAL, J.M., DAVIS, S.I., 2005. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet.* 76: 361–368
- WHITE, K.E., CARN, G., LORENZ-DEPIEREUX, B., BENET-PAGES, A., STROM, T.M., ECONS, M.J., 2001a. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF 23. *Kidney Int.* 60: 2079–2086
- WHITE, K.E., JONSSON, K.B., CARN, G., 2001b. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 497–500
- YAMASHITA, T., KONISHI, M., MIYAKE, A., INUI, K., ITOH, N., 2002. Fibroblast growth factor (FGF) -23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem.* 277: 28265–28270

- YAMASHITA, T., YOSHIOKA, M., ITOH, N., 2000. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF 23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 277: 494–498
- YAMAZAKI, Y., OKAZAKI, R., SHIBATA, M., 2002. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF 23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 4957–4960
- YILDIZ, M., KOKİNO, S., TURAN, N., 2002. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin, osteokalsin, intakt PTH Degerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğunun ilişkisi. *Osteoporoz Dünyasından*. 8: 80-88
- YOSHIDA, T., FUJIMORI, T., NABESHIMA, Y., 2002. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1alpha-hydroxylase gene. *Endocrinology* 143: 683–689
- YU, X., IBRAHIMI, O.A., GOETZ, R., ZHANG, F., DAVIS, S.I., GARRINGER, H.J., LINHARDT, R.J., ORNITZ, D.M., MOHAMMADI, M., WHITE, K.E., 2005. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology*. 146(11): 4647-4656
- ZAIDI, M., BLAIR, H.C., MOONGA, B.S., ABE, E., HUANG, C.L., 2003. Osteoclastogenesis, bone resorption and osteoclastbased therapeutics. *J. Bone Miner Res*. 18(4): 599-609
- ZALLONE, A., 2006. Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci*. 1068: 173–179
- ZHANG, R., LU, Y., YE, L., YUAN, B., YU, S., QIN, C., XIE, Y., GAO, T., DREZNER, M.K., BONEWALD, L.F., FENG, J.Q., 2011. Unique Roles of Phosphorus in Endochondral Bone Formation and Osteocyte Maturation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 26: 1047–1056
- ZISMAN, A.L., WOLF, M. 2010. Recent advances in the rapidly evolving field of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 19:335–342

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU



Sayı : 2011/ 04

14/04/2011

Sayın: Yrd. Doç. Dr. Savaş GÜZEL

Etik Değerlendirme Komisyonumuza sunmuş olduğunuz Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yürütülmesi planlanan "Postmenapozal kadınlarda fibroblast büyüme faktörü 23'ün Osteoporozla ilişkisi" başlıklı türündeki araştırmanızın, Namık Kemal Üniversitesi Etik Danışma Kurulu 2011-02.02.02 karar no'lu araştırma başvurunuzun amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemler ile ilgili açıklamaları Namık Kemal Üniversitesi Etik Değerlendirme Komisyonu yönergesine göre incelenmiş olup yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 13/04/2011 tarihli Etik Değerlendirme Komisyonu oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyicisi yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde, tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesinin son metni, İyi Klinik Uygulamalar kılavuzu son metni ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırmaya ait yıllık bildirim raporu ve çalışma tamamlandığında sonuç raporunun tarafımıza bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Burhan TURGUT
Namık Kemal Üniversitesi
Etik Değerlendirme Komisyonu Başkanı