T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TANISINDA FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23'ÜN ROLÜ

Dr. Onur Kağan ÖZTAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TANISINDA FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23'ÜN ROLÜ

Dr. Onur Kağan ÖZTAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat AKARSU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yazım süresince desteklerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Murat Akarsu ‘ya,

Eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin tamamlanmasına yardımcı olan Uzm. Dr. Elif Şenocak Taşçı’ya,

Eğitimimde desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ömür Tabak, Doç. Dr. Recep Demirci, Doç. Dr. Hande Peynirci ‘ye,

Eğitimimde emekleri olan, yol gösteren tüm yandal uzmanlarıma, İç Hastalıkları uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan her şeyi borçlu olduğum sevgili annem, babam ve kardeşime

Teşekkür Ederim…

Dr. Onur Kağan ÖZTAŞ
İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1.1. GİRİŞ 1

1.2. AMAÇ 2

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. KEMİK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ 3

2.2. OSTEOPOROZ 4

2.2.1. Osteoporozun Tanımı 4

2.2.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi 5

2.2.3. Postmenopozal Osteoporoz Patofizyolojisi 6

2.2.4. Postmenopozal Osteoporoz Risk Faktörleri ve Klinik Bulguları 8

2.2.5. Postmenopozal Osteoporoz Tanısı 10

2.2.6. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi 12

2.3. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 14

2.3.1. Fibroblast Büyüme Faktörü-23'ün tanımı ve etki mekanizması 14

2.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23'ün klinik önemi 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 20

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22

5. BULGULAR 23

6. TARTIŞMA 30

7. SONUÇ 35

8. KAYNAKLAR 36

9. ÖZGEÇMİŞ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

DKK : Doruk Kemik Kütlesi

DM : Diyabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DXA : Çift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi *(Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)*

EVOS : Avrupa Vertebral Osteoporoz Çalışması *(European Study of Vertebral Osteoporosis)*

FGF-23 : Fibroblast Büyüme Faktörü 23 *(Fibroblast Growth Factor-23)*

FRAX : Kırık Riski Değerlendirme Aracı *(Fracture Risk Assessment Tool)*

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

IV : İntravenöz

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY : Kronik Kalp Yetmezliği

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

M-CSF : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

OPG **:** Osteoprotegerin

PO **:** Postmenopozal osteoporoz

PTH **:** Parathormon

SD **:** Standart Deviasyon

TEMD **:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. DSÖ'ye göre osteoporoz tanımlaması 5

Tablo 2. Postmenapozal osteoporoz ve kontrol grubu demografik verileri 23

Tablo 3. Postmenapozal osteoporoz ve kontrol grubu laboratuvar verileri 24

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması 25

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması 26

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında FGF-23 ve KMY verilerinin karşılaştırılması 26

Tablo 7. Tüm grupta tek ve çift değişkenli model analizi 27

Tablo 8. Tüm grupta serum FGF-23 düzeyinin diğer bulgularla Spearman analizi.. 27

Tablo 9. Tüm grupta Serum FGF-23 düzeyinin ROC eğrisi ile korelasyon grafiği.. 28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Östrojenin kemik yapım ve yıkım mekanizmasındaki rolü 8

Şekil 2. FGF-23 moleküler yapısı 15

Şekil 3. FGF-23/Klotho etkileşimi 17

Şekil 4. FGF-23'ün rol oynadığı fizyolojik ve patolojik süreçler 18

Şekil 5. FGF-23 korelasyon grafiği 28

Şekil 6. FGF-23'ün özgüllük/duyarlılık grafiği 29

ÖZET

Giriş ve Amaç: Osteoporoz, kemik kütlesindeki azalma ve kemiğin mikro-mimarisindeki bozulmalar nedeniyle kemik dayanıklılığının azalmasıyla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Bu durum özellikle postmenopozal kadınlarda yaygın olarak görülmektedir. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23), kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Çalışmamız, postmenopozal osteoporozda serum FGF-23 düzeyinin rolünü ve FGF-23 düzeylerinin olası kırık riskini öngörmedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 01.09-01.12.2024 tarihleri arasında Sağlık bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, postmenopozal osteoporoz (PO) ön tanısı ile tetkik edilen ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada, T skoru -2,5'un altında olan 25 postmenopozal osteoporoz hastası ve T-skoru -1'in üzerinde olan 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Malignite tanısı, aktif enfeksiyonu, romatizmal hastalıkları, karaciğer sirozu, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60'ın altında olan, menopoza girmemiş ve çalışmaya katılmaya katılmak için onam vermeyen hastalar dışlanmıştır. Hastaların anamnezleri alınarak Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) skorları hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Ayrıca, rutin tetkiklere ek olarak serum FGF-23 düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş ortalaması 67,4±4,43 idi. Postmenopozal osteoporoz ve kontrol grubu arasında yaş, albümin, AST, ALT, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum, PTH, GFR, 25-hidroksi vitamin D ve glukoz seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber, ALP düzeyi PO grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PO grubunun FRAX ile hesaplanan majör osteoporotik ve kalça kırığı riski, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Serum FGF-23 düzeyi ise PO grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). FGF-23 düzeyi için belirlenen 210 pg/mL cut-off değeri**,** PO hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede anlamlı bulunmuştur (%92 duyarlılık, %60 özgüllük).

Sonuç: Yaşlanan nüfus ile birlikte osteoporoz prevalansı tüm dünyada sürekli olarak artmaktadır. Güncel olarak, osteoporoz tanısı büyük ölçüde KMY ölçümüne dayansa da bulgularımız, serum FGF-23 düzeyinin PO için önemli bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda belirlenen cut-off değeri, görüntüleme yöntemlerine ek olarak, postmenopozal osteoporozlu hastaların belirlenmesinde yol gösterici ve faydalı bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi, serum FGF-23 düzeyinin klinik uygulamalardaki yerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimler: Postmenopozal osteoporoz, FGF-23, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Introduction and Aim: Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by decreased bone mass and deterioration of bone microarchitecture, leading to reduced bone strength. This condition is particularly prevalent in postmenopausal women. Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) plays a critical role in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. Our study aims to evaluate the role of serum FGF-23 levels in postmenopausal osteoporosis and its effectiveness in predicting fracture risk.

Materials and Methods: The study included patients evaluated between 01.09.2024 and 01.11.2024, at the Internal Medicine Outpatient Clinics of SBU Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. Patients with suspected postmenopausal osteoporosis (PO) who underwent bone mineral density (BMD) measurements were included. The study evaluated 25 postmenopausal osteoporosis patients with a T-score below -2.5 and 25 healthy individuals with a T-score above -1 as the control group. Patients with malignancy, active infection, rheumatic diseases, liver cirrhosis, glomerular filtration rate (GFR) below 60, those who had not yet entered menopause, or those unwilling to give consent were excluded. Medical histories of the patients were taken, and their Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) scores were calculated and recorded. Additionally, serum FGF-23 levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method alongside routine tests.

Results: The mean age of the 50 patients included in the study was 67.4 ± 4.43 years. There was no significant difference between the PO and control groups in terms of age, albumin, AST, ALT, calcium, magnesium, phosphorus, sodium, potassium, parathyroid hormone (PTH), GFR, 25-hydroxy vitamin D, or glucose levels. However, ALP levels were significantly higher in the PO group compared to the control group. The FRAX scores for major osteoporotic fractures and hip fracture risk were significantly higher in the PO group compared to the control group ($p < 0.001$). Serum FGF-23 levels were also found to be significantly elevated in the PO group ($p < 0.001$). A cut-off value of 210 pg/mL for FGF-23 levels demonstrated significant effectiveness

in distinguishing PO patients from healthy individuals, with 92% sensitivity and 60% specificity.

Conclusion: With the aging population, the prevalence of osteoporosis is steadily increasing worldwide. Currently, the diagnosis of osteoporosis primarily relies on BMD measurements. However, our findings indicate that serum FGF-23 levels could serve as an important biochemical marker for PO. The cut-off value determined in our study suggests that serum FGF-23 levels could be a valuable and practical biochemical marker to complement imaging methods in identifying postmenopausal osteoporosis patients. Further studies with larger patient populations are needed to validate these findings and enhance the clinical applicability of serum FGF-23 measurements.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis, FGF-23, bone mineral density

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, mikro mimaride bozulma ve iskelet frajilitesi ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Azalan kemik gücü, kemik mineral yoğunluğunun azalmasının yanı sıra azalmış kemik oluşum hızı ve artmış yıkımla ilişkilidir. Tüm bunlar mikro mimarinin bozulmasında başlıca rol oynamaktadır (1).

Postmenopozal kadınlarda ilerleyen yaş ile östrojen miktarı da fizyolojik olarak azalmaktadır. Vücutta azalmış östrojene bağlı kemik kaybı ile ortaya çıkan osteoporoz kliniği postmenopozal osteoporoz (PO) olarak tanımlanmaktadır. Osteoporoz tanısını koymada ilk değerlendirme kırık oluşumuna ve kemik kaybına neden olabilecek klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesini içerir. Bunun için öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerinin yapılması gerekir. Altta yatan herhangi bir risk faktörü olmadan da görülebilen PO, fraktür gelişene kadar klinik bulgu vermemesi nedeniyle geç tanı konulmasına neden olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, frajilite kırığı yokluğunda, osteoporozun tanısında kemik mineral yoğunluğunun (KMY) çift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi (DXA) ile değerlendirilmesi standart bir yöntemdir. KMY'nin ölçümü için kadınlarda genel olarak kalça ve omurganın DXA ölçümleri esas alınır. DSÖ tarafından genç yetişkin referans popülasyonun KMY'si ile bir hastanın KMY'si arasındaki standart değişim (SD) farkına göre belirlenen eşik değerlere göre; -2,5 ve altındaki T-skoru düşük KMY değeri olarak tanımlanır ve osteoporoz olarak değerlendirilir. -1 ile -2.5 arasındaki SD T skoru düşük kemik kültesi yani osteopeni olarak adlandırılır. -1 ve üzerindeki SD normal kemik yoğunluğunu gösterir. En yüksek kırık riski T skoru -2.5 ve altında olan hastalar için olsa dahi toplam nüfusta osteopeni daha sık görüldüğünden T skoru -1 ile -2,5 arasında olan, hastalarda kemik kırıkları daha fazla görülmektedir. Osteoporoza bağlı sıklıkla vertebra kırıkları görülürken, %15 hastada kalça kırıklarına rastlanmaktadır. Spontan kırıklarla seyreden PO, hastaların yaşam kalitesinde düşüşün yanı sıra mortalite ve morbiditede ciddi artışlara neden olmaktadır (2,3).

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) vücuttaki kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfat (PO_4^{-3}) metabolizmasının düzenlenmesinde kritik role sahiptir. FGF-23, FGFR/Klotho

kompleksi aracılığıyla mineral homeostazını düzenleyen bir biyobelirteçtir. Esas olarak osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilen FGF-23, böbreklerde fosfat ve D vitamini metabolizması üzerinden etki gösterir. FGF-23'ün temel işlevi böbrek fosfat reabsorbsiyonun ve kalsitriol üretimini azaltarak bağırsak fosfat emilimini düşürmek ve normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır. Ayrıca paratiroid bezinden paratiroid hormon salınımını da baskılamaktadır. Artmış serum FGF-23 seviyesinin kronik böbrek yetmezliğine bağlı kemik hastalıklarında önemli bir biyomarker olduğu bilinmektedir. Preklinik çalışmalar, FGF-23'ün kemik remodellingi üzerindeki lokal etkileri arasındaki bağlantıyı desteklemiştir. Ek olarak FGF-23'ün kemik kütlesi ve kırıkları üzerindeki etkilerine ilişkin, özellikle yaşlılarda ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, tanı ve prognozdaki potansiyeli vurgulanmaktadır. Ancak osteoporoz ve FGF-23 arasındaki ilişki ile ilgili klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar da mevcuttur (4-7).

1.2. AMAÇ

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporoz tanısı olan hastalar ile sağlıklı postmenopozal kontrol grubunun FGF-23 plazma düzeylerinin karşılaştırılması ve postmenopozal osteoporoz ile serum FGF-23 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Osteoporoz gelişim ve ilerlemesinin yavaşlaması adına kemik kaybı ve kırık riskinin erken teşhis ve ölçümü önemlidir. Menopoz sonrası osteoporoz tanısında kemik dönüşüm belirteçleri rutin olarak kullanılmamaktadır. Klinik pratikteki rolleri arasında kırık riskinin tahmin edilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi bulunsa dahi kullanım ve erişim güçlüğü nedeniyle klinik pratikte kullanımları sınırlıdır. Kemik metabolizması üzerindeki etkisi kanıtlanmış serum FGF-23 düzeyleri ile osteoporoz ilişkisi ilgili ise literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle postmenopozal osteoporoz hastalarında serum FGF-23 düzeyinin kırık riski yüksek hastaları tanımlamadaki rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Dinamik bir yapı olan iskelet, sürekli olarak birbirini takip eden bir değişim ve yeniden şekillenme döngüsündedir. Kemik dokusunun %60'ı inorganik bileşiklerden, %8-10'u sudan, %30'u organik komponentlerden oluşmaktadır. İnorganik kısım temel olarak kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşurken; tip 1 kolajen ve kolajen olmayan proteinler organik bileşenin %98'ini oluşturur. Osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler ise bu yapının %2'sini ihtiva eder (8,9).

Kemik dokusunun şekillenmesi beş ardışık aşamadan oluşur. İlk aşama, kemik erimesi sürecinin başladığı aktivasyon aşamasıdır. İkinci aşama, osteoklastların kemik dokusunu parçalayarak bir kavite oluşturduğu remodelling aşamasıdır. Üçüncü aşama, yeni kemik dokusunun oluşumu için uygun mikro çevrenin hazırlanmasıdır. Dördüncü aşama, osteoblastların oluşan bu boşlukları yeni organik dokusuyla doldurduğu ve ardından mineralizasyonun gerçekleştiği yani oluşum ve mineralizasyon aşamasıdır. Beşinci ve son aşamada, kemiğin bir sonraki yeniden şekillendirme döngüsü başlayana kadar sessiz bir durumda kaldığı dinlenme aşamasıdır. Yeni kemik oluşumu ve kemik kaybı arasında iyi bir denge vardır ve bu, emilen kemik miktarının yeni kemik miktarına eşit olmasını sağlar. Bu süreç genellikle 90-130 gün sürmektedir. Kemik yıkımının kemik yapımını aştığı yeniden şekillendirme oranında artış, kemik büyüme dönemlerinde meydana gelebilmektedir. Ancak, yaşla birlikle üretilen kemik hacmi sürekli olarak geriler. Yeniden şekillendirme sırasında aşırı osteoklast aktivitesi veya yetersiz osteoblast aktivitesi osteoporoz dahil olmak üzere birçok kemik hastalığıyla ilişkili önemli patofizyolojik hücresel değişikliklerdir (9-11).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Osteoporozun Tanımı

İskelet sisteminde, kemiğin yapım ve yıkım süreçlerinin dengede olması organizmanın yaşamı boyunca devam eden dinamik bir süreçtir. Bu denge hem iskelet sisteminin bütünlüğünün korunmasında hem de metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. İnsan yaşamının erken dönemlerinde kemik dokusunun yapım süreçleri yıkım süreçlerine baskındır. Bu dönemde, organik matriksin temel birleşeni olan kolajenin üretimi ve inorganik materyallerin bu yapıya entegre edilmesiyle kemik kütlesi ve hacmi progresif olarak artar. Yetişkinlik dönemde ise bu denge, çeşitli hormonal ve biyokimyasal mekanizmalarla durağan bir hale gelir ve kemik dokusunun stabilitesi sağlanır. Ancak yaşlanma ve menopoz gibi fizyolojik süreçler kemik dokusundaki dengenin yıkım lehine bozulmasına neden olabilir. Kemik dokusundaki yıkımın yapımdan fazla olması durumu, iskelet yapısı kütlesini ve mikro mimarisini kaybetmesiyle sonuçlanacaktır. Bu patolojik süreç, KMY'nin dramatik şekilde azalması ile sonuçlanır ve "osteoporoz" olarak tanımlanır. "Osteoporoz" terimi, Yunanca kemik anlamına gelen "osteon" (kemik) ve "porosis" (küçük delikler) kelimelerinden türetilmiştir ve hastalığın temel özelliği olan kemik dokusunda küçük gözenekli yapıların oluşumunu ifade eder. (11-13).

Osteoporoz, kemik mikro mimarisinin bozulması, kemik kütlesinin azalması ve iskelet yapısının kırılganlığının artması ile karakterize edilen bir iskelet sistemi hastalığıdır. Bu süreçte kemik direncinde azalma ve buna bağlı olarak kırık riskinde anlamlı bir artışa neden olur. (1,14).

Osteoporoz, özellikle yaşlı nüfusun yüksek olduğu bölgelerde önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Geç bulgu verir ve asemptomatik seyreder. Ancak toplumsal olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak en sık tespit edilen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (3,15).

Osteoporozun klinik tanısı, hastadan alınan detaylı bir anemnez ve fizik muayeneyle başlar. Özellikle postmenopozal dönemde polikliniğe başvuran hastalarda kemik gücünün değerlendirilmesinde en uygun göstergelerden biri olan KMY kullanılarak osteoporozun tanı ve taraması gerçekleştirilir. Osteoporoz tanısı KMY'nin

kantitatif ölçümüne dayanmakla birlikte, kemik kalitesinin düşmesi ve buna bağlı olarak kırık riskindeki artış hastalığın klinik yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Kırık oluştuktan sonra hastalar kronik ağrı, iskelet deformiteleri, sakatlık, fiziksel kısıtlanma ve bağımsızlık kaybı gibi ikincil sağlık sorunları ile karşılaşılabilir. Ayrıca bu durumlar psikososyal zorluklara, yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe ve hatta kırıklara bağlı mortalite riskinde artışa yol açabilir (16).

Tablo 1. DSÖ'ye göre osteoporoz tanımlaması

Tanı	Kemik Mineral Yoğunluğu	T Değeri
Normal	Genç yetişkin popülasyonun ortalamasının 1 SD altında veya üstünde olması	> -1
Osteopeni (düşük kemik kütlesi)	Genç yetişkin referans popülasyonunun 1 ile 2,5 SD ortalama seviyenin alt düzeyinde olması	-1 ila -2,5 arası
Osteoporoz	Genç yetişkin popülasyonun ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olması	< -2,5
Ciddi veya yerleşik osteoporoz	Genç yetişkin popülasyonun ortalamasının 2,5 SD veya altında olması ve kırığın olması	Bir veya daha fazla kırık ve <-2,5

DSÖ, 1994 yılından itibaren osteoporozu KMY ile ilişkili T skoruna göre tanımlamıştır (Tablo 1). T skoru, bireyin KMY değerinin genç, sağlıklı bir yetişkinin ortalama KMY değerine göre kaç standart sapma farklı olduğunu ifade eder. Z skorundan farklı olarak bireyin kendi yaşıtlarının ortalamasıyla kıyaslaması yapılmamaktadır. Bu yüzden PO hastaları için T skoru kullanılırken gençlerde ve premenopozal bireylerde Z skoru kullanılmaktadır (17,18).

2.2.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz, tüm popülasyonları etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Prevalans üzerinde en önemli belirleyici faktör yaş olmakla birlikte, yaş aynı zamanda osteoporozun hem sebebi hem de sonucu olarak değerlendirilir. Günümüzde dünyada 200 milyondan fazla insana osteoporoz tanısı aldığı bilinmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla yaşlı popülasyonun artması osteoporoz prevalansında da belirgin bir artışı beraberinde getirmektedir (5,19,20).

Ülkemizin için de geçerli olan bu durum osteoporozu, zamanla daha önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. 2010 yılında FRAKTÜRK çalışması, Türkiye'de 50 yaş ve üzeri bireylerde osteopeni ve osteoporoz sıklığını değerlendirmiştir. Çalışma bulgularına göre, osteopeni prevalansı yaklaşık %50, osteoporoz prevalansı ise %25 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında değerlendirildiğinde, 50 yaş ve üzeri kadınlarda osteoporoz prevalansı %12,9 iken, aynı yaş grubu erkeklerde bu oran %7,5 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, osteoporozun hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından taşıdığı önemi açıkça ortaya koymaktadır (21-23).

Osteoporoz, kemik dokusunun zayıflaması nedeniyle kırık prevalansını artıran bir hastalıktır. Kemik kırıkları, özellikle yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, bu kırıkların çoğunlukla düşmelere bağlı olarak geliştiğini ve özellikle kış aylarında daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Vertebra kırıkları ise genellikle asemptomatik seyretmekte olup, kifoz, boy kısalması ve yaşam kalitesinde azalma gibi belirtilerle ilişkilendirilmektedir. Bu kırıkların prevalansının değişkenlik gösterdiği ifade edilmektedir (24-29).

2.2.3. Postmenopozal Osteoporoz Patofizyolojisi

Osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak iki ana grupta tanımlanır. Postmenopozal osteoporoz (PO) primer osteoporoz grubunda yer alır. 1940'lı yıllarda Albright ve ark. azalan östrojen düzeyinin bozulan kemik yapımı ile sonuçlandığını öne sürerek ilk defa PO tanımlamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalar bu patogenezin kemik yapımının bozulmasıyla değil mevcut kemik dokusunun hızlı rezorpsiyonuyla ilişkisi olduğunu göstermiştir. Güncel yaklaşım, östrojenin azalmasının her iki sürecin de hızlanmasına neden olduğu şeklindedir. Ancak yıkım sürecinin baskın hale gelmesi nedeniyle kemik kütlesinde azalma gerçekleşir (30-33).

Östrojen, kemik dokusunu çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla korur. İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF), kemik dokusunun yıkımı üzerine güçlü uyarıcılar olduğu kadar olgunlaşmasını ve kemik oluşumunu azaltmaktadırlar. Bu sitokinler, osteoklast olgunlaşmasını ve aktivitesini aktive ederek, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve GM-CSF (granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) gibi belirteçleri artırarak sağlarlar. Pacifici ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, osteoporotik hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda

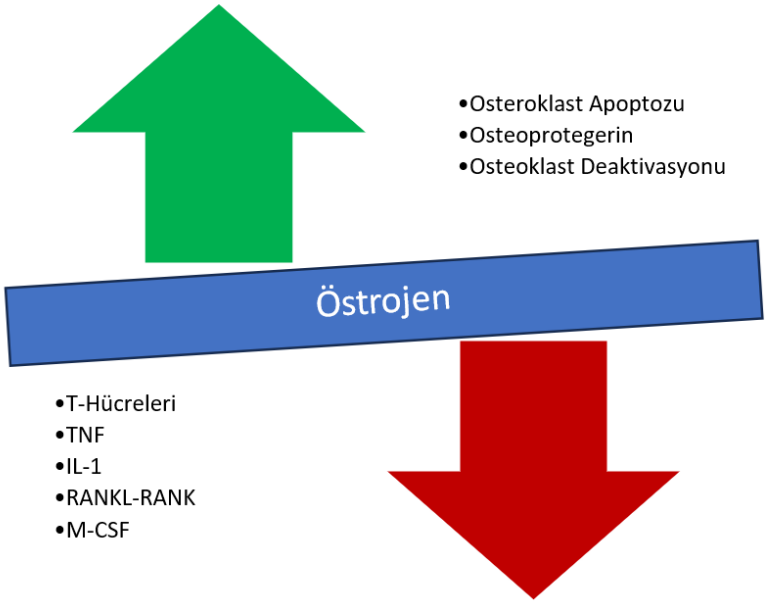
IL-1 aktivitesi olduğu gösterilmiştir (34). Çalışmada, premenopozal kadınlarda ooferektomi sonrası kısa bir süre geçse dahi GM-CSF, IL-1 ve TNF-alfa seviyelerinin yükseldiği ve bu durumda östrojenin rolü vurgulanmaktadır (35-37).

Östrojen, T hücrelerinden kaynaklanan TNF'in baskılanmasına neden olarak kemik dönüşümünü düzenler. Ayrıca, IL-1 ve TNF üzerindeki bloke edici etkisi, IL-6'nın up-regülasyonunu baskılayarak koruma sağlar. Östrojenin bu mekanizmalar üzerindeki etkisi, osteoklastogenez sürecini inhibe eder ve kemik dokusunun korur (38,39).

Östrojen ayrıca TNF aracılığıyla osteoprotegerin (OPG) seviyelerini de artırarak etki gösterir. OPG'nin görevi osteoklast olgunlaşmasını önlemektir. Deneysel çalışmalarda OPG uygulanmasının kemik rezorbsiyonunu ve osteoklastogenezi azalttığını gösterilmiştir (40,41).

Osteoklast gelişimi, aktivasyonu ve kemik dönüşümüne katılması için Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand (RANKL) ve reseptörü olan Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B (RANK) etkileşimi elzemdir. RANKL kemik dokusunda neredeyse tüm osteoblastik hücrelerde mevcuttur. Östrojen, IL-1 ve TNF'yi de baskılayarak RANK ve RANKL'yi inhibe eder. Eghbali-Fatourechi ve ark. premenopozal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında postmenopozal osteoporoz tanılı kadınlarda RANKL ekspresyonunun arttığını göstermiştir (42-45).

Sonuç olarak, östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisinin azalması, yıkım sürecinde hızlanmaya yol açarak kemik kütlesinde belirgin bir azalmaya yol açar. Östrojenin kemik yapım ve yıkım mekanizmasındaki rolü Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Östrojenin kemik yapım ve yıkım mekanizmasındaki rolü

TNF: Tümör Nekroz Faktör, **IL-1**: İnterlökin 1, **RANK:** Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B **RANKL:** Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand, **M-CSF:** Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

2.2.4. Postmenopozal Osteoporoz Risk Faktörleri ve Klinik Bulguları

Osteoporoz, toplumda yaygın olarak görülmesi ve genellikle sessiz bir şekilde ilerlemesi nedeniyle tanı almamış bireylerin fazlalığıyla dikkat çeker. Bu durum, osteoporozun yol açtığı risklerin, özellikle artan kırık riskiyle doğrudan ilişkili olmasına neden olur.

Sistemik bir hastalık olarak osteoporoz, çok sayıda risk faktörü ile ilişkilidir. Yetersiz ve nutrient yönünden kalitesiz beslenme, azalmış vücut kütle indeksi, diyette yetersiz kalsiyum alımı, D vitamini eksikliği, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı, artmış immobilizasyon, aşırı çay, kahve ve alkol tüketimi gibi hastanın yaşam tarzıyla bağlantılı olup postmenopozal osteoporozun değiştirilebilen risk faktörleri arasındadır.

Bununla birlikte değiştirilemeyen risk faktörleri de mevcuttur. İleri yaş, beyaz ırk, erken menopoz, aile öyküsü, ailede veya bireyde düşük enerjili kırık öyküsü, birinci derece yakınlarında kalça kırığı öyküsü, üç ay ve daha uzun süre sistemik glukokortikoid ajanların kullanımı, primer hiperparatiroidi, hipogonadizm gibi endokrinolojik nedenler veya düşük kemik yoğunluğuna neden olabilecek romatolojik

veya otoimmün hastalıklar bu risk faktörleri arasında yer alır. Bu risk faktörlerini tanımak ve gerekli önlemleri almak postmenopozal osteoporozun erken teşhisi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (46,47).

Osteoporoz, kemik dokusunun zayıflaması ve yapısal dayanıklılığının azalması sonucu kırık riskinde artış ile karakterize edilen bir süreçtir. Bu süreç, zaman içerisinde mekanik streslerin etkisiyle oluşan mikro fraktürlerin neden olduğu kemik ağrıları şeklinde kendini gösterebilir. Ancak, osteoporozun en ciddi yönü, kemik kırıkları ile doğrudan ilişkili olmasıdır. Özellikle vertebra ve kalça kırıkları, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Osteoporoza bağlı olarak en sık görülen kırıklar sırasıyla vertebra, proksimal femur, distal önkol ve proksimal humerus bölgelerinde olmaktadır. Vertebral osteoporotik kırıklar genellikle asemptomatik olup, kalça kırıklarına göre üç kat daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, kalça kırıkları osteoporozun en ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (24).

Kalça kırığı yaşayan hastaların %20 - %30'unda ilk 3 ila 6 ay içerisinde artmış mortalite riski gözlenmektedir. Kalça kırığı geçiren bir kadın için ölüm riski, aynı yaştaki diğer kadınlarla kıyaslandığında %10 ila %20 daha yüksektir. Bu durum, Türkiye'nin de dahil olduğu *The Mediterranean Osteoporosis Study* (Akdeniz Osteoporoz çalışması, MEDOS) çalışmasının sonuçlarıyla da desteklenmektedir. MEDOS çalışması, kalça kırıklarının genellikle düşmelere bağlı travmalar sonucunda geliştiğini ve bu düşmelerin özellikle kış aylarında daha sık meydana geldiği tespit edilmiştir (25-27).

Klinik olarak vertebra kırıkları, kalça kırıkları kadar belirgin olmasa da osteoporozun temel belirtilerinden biridir. *European Study of Vertebral Osteoporosis* (Avrupa Vertebral Osteoporoz Çalışması, EVOS), vertebra deformiteleri ile ilgili klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirdiğinde vertebra deformitelerinin prevalansının yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte %2,6 ile %27 arasında değiştiğini göstermiştir. Vertebra deformiteleri diğer osteoporotik kırıklardan farklı olarak genellikle klinik olarak fark edilmemekte ya da geç teşhis edilmektedir. Bu durum, kifoz, boy kısalması, bel ağrısı, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, uyku bozuklukları, genel sağlık durumunun

kötüleşmesi ve ruh hali değişiklikleri gibi sessiz ve belirgin olmayan semptomlarla ilişkilendirilmektedir (28,29).

Çalışmalar, vertebral kırık sonrası hastaların 3 yıl içinde tekrar kırık riski açısından 4 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Kalça ve diğer kemiklerde kırık görülme riski de artmaktadır. Herhangi bir kırık öyküsü olan hastaların, kırık gelişmeyen hastalara göre neredeyse 10 kat fazla risk altında olduğu görülmüştür. Büyük çoğunluğunu vertebra ve kalça kırıklarının oluşturduğu osteoporoza bağlı gelişen kırıklar ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. 2000 yılında tüm dünyada görülen 9 milyon osteoporoza ikincil gelişen frajilite kırıklarının 1,4 milyonu vertebra, 1,6 milyonu ise kalça kırığı olarak raporlanmıştır (48-50).

Akut vertebral fraktürler, ani başlangıçlıdır ve şiddetli ağrıyla prezente olurlar. Öksürme, hapşırma, ıkınma gibi intratorasik basıncı artıran durumların ağrıyı artırması karakteristiktir. Vertebra kırıkları genellikle kemikte kamalaşma'nın olduğu, kompresyon ve bikonkav kırıklardır. Kamalaşma kırıkları PO'da en yaygın görülen kırıklardır. Torakal vertebra (T) 11 ve 12, lomber vertebra (L) 1 ve 2 gibi vücut ağırlığına daha fazla maruz kalan vertebralar bu fraktürler açısından daha yüksek risk altındadırlar. Her üç fraktür de ağrı ve boyda kısalmaya sebep olsa da en fazla boy kısalması kompresyon kırıklarında gözlenir (51,52).

Kalça kırıkları, osteoporozlu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kalça kırığı geçiren hastalarda 2 yıl içindeki mortalite oranı %12-20 gibi oldukça yüksek düzeyde seyretmektedir. İleri yaşta bu oran daha da artmaktadır. Özellikle femur boyun kırığı geçiren hastalarda takip eden bir yıl sonunda mortalite oranı %15-20 olarak bildirilmiştir. Kalça kırıkları sadece mortalite riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini de ciddi şekilde etkiler. Femur kırığı geçiren hastaların yaklaşık %50'si hayatlarının geri kalanında bir başkasına bağımlı olarak yaşamak zorunda kalmakta ve bu durum bireysel ve toplumsal açıdan önemli bir yük oluşturmaktadır (53).

2.2.5. Postmenopozal Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz, genellikle sessiz seyirli bir hastalık olduğundan tanısı detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Risk faktörleri değerlendirilen bir hastada mikro

fraktürlerden kaynaklanan yaygın kemik ağrıları, bu ağrılara bağlı yorgunluk veya depresyon ilişkisi de yönlendirici olabilir. Bu nedenle anamnez ve/veya fizik muayenesinde şüphe duyulan postmenopozal bireylerde risk faktörleri de mevcutsa osteoporoz açısından KMY değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü DXA yöntemi ile gerçekleştirilir. DXA ölçümü genellikle femur boynu veya lomber vertebra bölgelerindeki kemik yoğunluğunu değerlendirir. Daha önce de bahsedildiği gibi sonuçlar T ve Z skorları ile yorumlanır. T skoru hastaların aynı popülasyondaki genç erişkin bireylerin ortalamasına göre standart sapma (SD) farkıdır; Z skoru ise yaşıtlarının ve hemcinslerinin KMY ölçüm değerlerinin ortalamasının standart sapma farkıdır. DXA'da T skoru 2,5 SD veya altında olan veya majör travması olmaksızın ön kol, humerus, kot, vertebra veya pelviste kırıkları olan bireyler de osteoporotik olarak tanımlanır (52-55).

Osteopeni, osteoporozun aksine bir hastalığı değil epidemiyolojik bir tanımlamayı ifade eder. T skoru -1 ile -2.5 SD arasındaki hastalar osteopeni olarak kabul edilir. Bu hastaların tedavi ihtiyacı, klinik durumları ve eşlik eden risk faktörleri göz önünde bulundurularak belirlenir. T skoru -1 SD'un üzerinde olan bireyler kemik dokusu açısından sağlıklı olarak kabul edilir. TEMD kılavuzu T skoru osteopeni ile uyumlu olduğu görülmesi durumunda bireyin FRAX skorunun değerlendirilmesini önerir. (56).

Osteopeni veya osteoporoz kabul edilen hastaların tedavilerine karar verirken de FRAX skoru kullanılır. 2008 yılında geliştirilen FRAX skorlama yöntemi pek çok ülkede standardize edilmiştir. Skorlama, hastanın değerlendirmesi yapıldığı andan sonraki 10 yıllık süre içinde majör osteoporotik kırık veya kalça kırığı geçirme riskini tahmin eder. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), geçirilmiş osteoporotik kırık öyküsü, hastanın ebeveynlerinde kalça kırığı öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, uzun süreli kortikosteroid maruziyet öyküsü ve romatoid artrit varlığı ve ölçülen femur boynu T skoru ile değerlendirilerek hesaplanır (57-59).

FRAX skoruna göre 10 yıllık kalça kırığı riski %3'ten büyük veya eşit olan bireyler ve majör osteoporotik kırık riski %20'den büyük ve eşit olan bireyler hasta olarak kabul edilerek farmakoterapi açısından değerlendirilir (56). Bu yaklaşım, osteoporozun yönetiminde bireyselleşmiş bir değerlendirme sağlar.

2.2.6. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisinin amacı, kırıklara bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, kemik dokusunu güçlendirerek hastanın fiziksel performansını artırmaktır. Bu hedeflere ulaşmak için tedavi bireysel olarak değerlendirilir ve hem farmakolojik olmayan hem de farmakolojik yöntemler kullanılır. Tedavi yaklaşımları, ülkelerin bağlı olduğu kılavuzlara göre farklılıklar gösterebilir.

İskelet sisteminin sağlığını belirleyen komponentlerin başında kemik dokusunun mimarisinde oynadığı temel rol nedeniyle kalsiyum gelmektedir. Yapılan çalışmalar 50 yaş ve üzeri kadınlar ve 70 yaş ve üzeri erkeklerde kalsiyumun günde yaklaşık 1200 mg alımının yeterli olduğunu göstermektedir. Artmış alımların kemik dokusuna gözle görülür bir faydası olmadığı gibi hastaların nefrolitiyazis, nefrokalsinozis, serebrovasküler olay ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduğunu göstermiştir. Kalsiyumun günlük diyetin bir parçası olarak besinler ile alınması tedavide ilk basamaktır. Ancak diyetle yeterli kalsiyum alınamadığı durumlarda takviyeler düşünülmelidir. Batı tarzı beslenmede ortalama 600-700 mg günlük kalsiyum alınımı olduğu kabul edilir. PO hastasında günlük hedefin yaklaşık 1200 mg olduğu düşünüldüğünde diyetteki alınan kalsiyum miktarının yeterli olmadığı durumlarda destek tedavi gündeme gelir. Tedavi seçeneklerinde kalsiyumun farklı formları mevcuttur. Takviye türleri elementel kalsiyum içeriği açısından birbirinden farklıdır. Kalsiyum karbonat %40 elementel kalsiyum içerirken kalsiyum sitratta bu oran %21, kalsiyum laktat için %13 ve kalsiyum glukonatta da %9'dur (60-62).

Birinci basamak takviye kalsiyum türü kullanım kolaylığı nedeniyle (tek doz) genellikle kalsiyum karbonat olmaktadır. İkinci sıklıkla kalsiyum sitrat gelmektedir. Kalsiyum karbonatın emilimi mide asiditesinden etkilendiği için yemekten sonra alınması önerilirken, kalsiyum sitratın emilimi mide asiditesinden etkilenmediği için gastrointestinal yan etkilerden kaçınılmak istenen hastalarda tercih edilir (63).

Kemik dokusunun bir diğer komponenti organik yapısının yaklaşık yüzde 90-95'ini içeren tip-1 kolajendir. Azalmış vücut kitle indeksinin de osteoporozla ilişkisi olduğu göz önünde bulundurulduğunda yeterli miktarda protein alımı kas gücünü

artırıp, kemik kaybını azaltır. Bu nedenle, diyetteki protein miktarı da göz ardı edilemez. Günde kilogram başına 0,8 gram protein alımı yeterli kabul edilir (64,65).

D vitamini eksikliği Türk toplumunda yaygın olarak görülen bir sorundur. Endokrin etkileri oldukça önemli olan D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizması ile iskelet homeostazisinin sağlanmasında önemli rol oynar. Osteopeni ve osteoporoz hastalarında öncelikli hedeflerden birisi de serum D vitamini seviyesini hedef aralığa yükseltmektir. Hedef serum düzeyi 20-50 nmol/L'dir. Hedef düzeyin altında olan hastalarda kemik döngüsünün azalması, kemik kaybı, mineralizasyon bozukluğu, kemik frajilitesinin artışı daha yoğun olarak görülür. PO hastalarında günde 800-1500 IU (international unit) D vitamini önerilir. Tek seferde alınan yüksek dozlarda D vitamini tedavilerinden kaçınılmalıdır. Yoğun D vitamini eksikliği tespit edilen hastalarda haftalık 50.000 IU oral D vitamini 8 hafta süresince başlanır ve ardından 1500-2000 IU/gün idame dozuyla devam edilir. Sadece 20-50 nmol/ml hedef aralığında kalınması hedeflenen hastalar için oral 1500-2000 IU/gün D vitamini tedavi için yeterlidir (6,56,60,66-68).

Pirofosfat analoğu olan bisfosfonat grubu ilaçlar osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ve ilk seçenek farmakolojik ajanlardır. Temel etki mekanizması osteoklast aktivitesini ve proliferasyonunu azaltmaktır. Bunu kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanarak yapar. Ülkemizde bu grupta alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronat mevcuttur. Alendronat, risedronat ve zolendronatın kırık önleyici etkisi çalışmalarla desteklenmektedir. Bu gurubun kullanımını kısıtlayan en temel faktör hastaların glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR). GFR'si 30 mL/dk/1,73m^2 ve üzerinde olan hastalarda kullanımı önerilir. Yan etkileri arasında hipokalsemi, oral formlarda özofagus irritasyonu, renal fonksiyon bozukluğu yer alır. En ciddi yan etkileri çene osteonekrozu ve atipik femur kırıklarıdır. Özellikle kırık riski yüksek PO hastalarında bisfosfonatlar tedavide ilk seçenektir. Bisfosfonat tedavisi planlanan yüksek riskli olmayan hastalarda oral ajanlardan sonra 5 yıl, intravenöz ajanlardan sonra ise 3 yıl tedavi verilebilir. Tedavi süresi tamamlandıktan 2-4 yıl sonra hastanın kırık riski yeniden değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğü durumlarda tedaviye yeniden başlanmalıdır. Ancak kemik kırığı riski yüksek olduğu düşünülen hastalarda tedavinin 10 yıla kadar sürdürülmesi önerilir. Bisfosfonat tercih edilen hastalarda hipokalsemiyi

önlemek için kalsiyum takviyesi de önerilmektedir. Black ve ark çalışmasının verilerine göre üç yıllık kullanımda risedronatın omurga ve omurga dışı kırık riskini %40, zoledronatın ise kalça kırık riskini %40, omurga kırık riskini %70 azalttığı görülmüştür. Mellstörm ve ark çalışmasında ise aledronat kullanan hastaların ise kalça, omurga ve el bileği kırığı riskinde %50 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (57,69-73).

Denosumab RANK-L'a karşı üretilen bir insan monoklonal antikorudur. RANK'ın aktivasyonu ile preosteoklastların osteoklastlara farklılaşması ve kemik rezorbsiyonunun artması sağlanır. Denosumab etkisini RANK-L'a bağlanarak osteoklast dönüşümünü ve var olan osteoklastların aktivasyonunu engelleyerek gösterir. PO hastalarının tedavisinde ileri basamakta önerilir. Öncelikle kırık riski yüksek tespit edilmiş ve farklı osteoporoz tedavilerinden beklenen yanıt alınamayan veya tedavi uyumu gösteremeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir (10,56).

Parathormon (PTH), sağlıklı metabolizmada serum kalsiyum düzeyinin regülasyonunda rol oynayan bir hormondur. Abaloparatid ve teriparatid parathormonun sentetik analoglarıdır. En önemli özellikleri organik PTH'a nazaran uzun yarılanma ömrüne sahip olmalarıdır. Teriparatid ve abaloparatid kullanıldığında kemik dokusunun üretimi, yıkımın önüne geçer. Sonuç olarak kemik dokusunun kütlesi ve direncinde artış beklenir. Parathormon analogları genel olarak iyi bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Şiddetli osteoporozu olan hastalarda veya diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda tercih edilir. Özellikle böbrek yetersizliği gibi sebeplerle bisfosfonat kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tedavi seçeneği olarak önceliklendirilebilir (74-76).

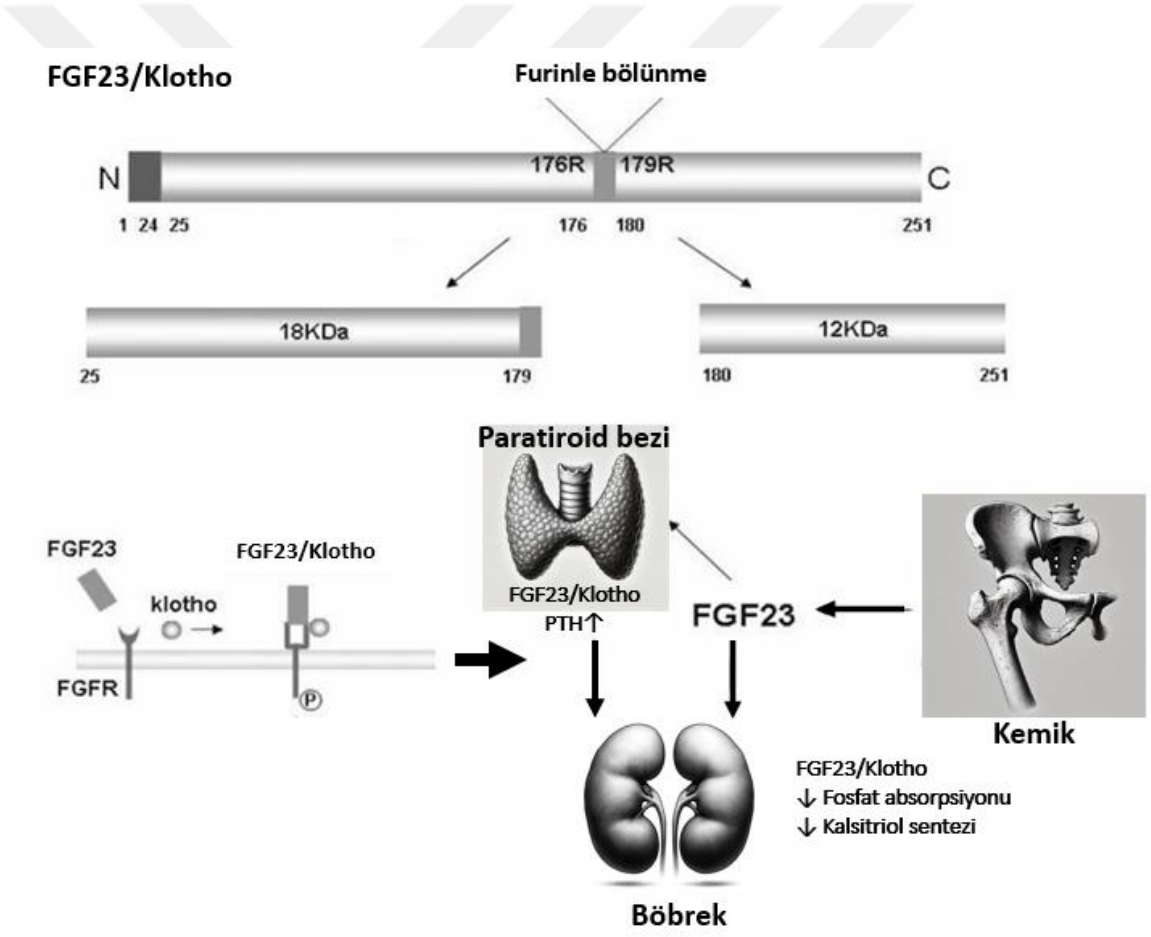
2.3. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23

2.3.1. Fibroblast Büyüme Faktörü-23'ün tanımı ve etki mekanizması

Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) amino ve karboksil olmak üzere iki alt birimden oluşan bir salgı proteinidir. Farelerle yapılan ilk çalışmalarda hipofosfatemi ve osteomalazi gibi kliniklerle ilişkilendirilmiştir (77). İnsanlarda görülen nadir bir hastalık olan otozomal dominant hipofosfatemik raşitizmde insan FGF-23 genindeki mutasyon arasında ilişki gözlemlenmiştir. Benzer şekilde ailesel

tümöral kalsinozis hastalarında da FGF-23 mutasyonları bildirilmiştir. Hiperostoz-hiperfosfatemi sendromu ve ailesel tümoral kalsinozis, serumda yükselmiş D vitamini seviyeleri, hiperfosfatemi ve ektopik kalsifikasyonlarla karakterize otozomal resesif hastalıklardır. Bu iki farklı hastalığın benzer şekilde etki etmesinde de FGF-23'ün rolünün önem arz ettiği düşünülmektedir (78,79).

Son çalışmalar, FGF-23'ün Klotho proteini ile etkileşimi yoluyla yaşlanma sürecinde rol oynayabileceğini de öne sürmektedir. Artan FGF-23 idrarda fosfat atılımını artırır ve kalsitriol üretiminin azaltır. Dolaylı olarak bağırsak fosfat emilimini de azaltmaktadır. FGF-23 moleküler yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir (80).



Şekil 2. FGF-23 moleküler yapısı (81)

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, **FGFR:** Fibroblast büyüme faktörü reseptörü, **PTH:** Parathormon, **KDa:** Kilodalton

Etimolojik olarak Klotho, ismini Yunan mitolojisinden almıştır. Klotho geninin, 1-glikozidaz ailesine ait olan bir transmembran proteini kodlar. 1997 yılında erken

yaşlanma sendromu gelişen bir farelerde gen mutasyonu olarak tanımlanmıştır. Klotho geninde görülen defektin osteopeni, büyüme geriliği, hızlanmış timüs involüsyonu, cilt ve kas atrofisi, hipogonadizm, vasküler kalsifikasyon, pulmoner amfizem, bilişsel bozukluk, işitme kaybı, motor nöral dejenerasyonu ile doğrudan ilişkili olduğu görülse dahi fenotiplerin yaşlanma süreçleri ile ilişkisi araştırılmış, D vitamini, fosfat ve kalsiyumun yükselmiş serum seviyeleriyle de ilişkilendirilmiştir (82-89).

Klotho ve FGF-23, başlangıçta birbiri ile bağımsız proteinler olarak düşünülse de Klotho'nun FGF reseptör izoformları ile bir kompleks oluşturarak FGF-23'ün FGF reseptörlerine olan afinitesini önemli şekilde yükselttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Preklinik çalışmalar Klotho eksikliği olan farelerde FGF-23 eksikliğinin görüldüğü tespit edilmiştir. Farelerin benzer fenotiplere sahip olmaları Klotho ve FGF-23'ün birbirleriyle yakın ilişkili olduklarını düşündürmüştür. FGF-23 eksikliği olan farelerin hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve aşırı D vitamini yüksekliği ile ilişkili fenotipleri olduğu ve bunun yaşlanma benzeri bir fenotip ortaya çıkardığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak Klotho'nun FGF-23 için bir koreseptör işlevine sahip olduğu bağımsız çalışmalarca da doğrulanmıştır. Transmembran bir reseptör olan FGFR1c molekülünün böbrek dokusunda Klotho ile bağlantısı ve bunun FGF-23 ile ilişkisi Şekil 3'de gösterilmiştir (90,91).

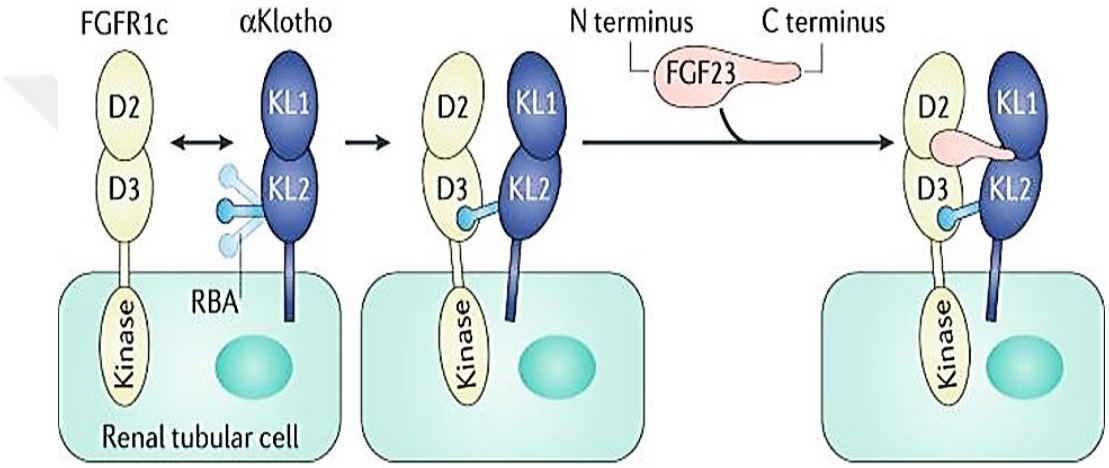
2.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23'ün klinik önemi

FGF-23, hem osteositler hem de osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik dokusunda keşfedilen ilk hormondur. FGF-23, 22 alt üyeden oluşan FGF ailesinin bir parçasıdır ve temel etkilerini böbreklerin proksimal tübülünde fosfor geri emiliminin azaltarak gösterir (92).

FGF-23/Klotho sistemi, omurgalı evriminde balıkların iskelet yapısı kazandığı önemli bir aşamayı temsil eder. Kemikli bir iskelet yapısının gelişmesi, organ fizyolojisinin de önemli bir şekilde düzenlenmesini sağlamıştır. Bu evrimsel gelişmede, karasal yaşama geçişte de önemli bir rol oynayarak organizmanın artan metabolik taleplerini karşılamasına yardımcı olmuştur. Organizmaya sindirim sistemi yoluyla kazandırılan veya böbrekte yeniden emilen Ca^{++} ve P_i'un kemik dokusuna ulaştırılması ve herhangi bir ektopik odağa taşınmaması, organizmada oluşabilecek bir

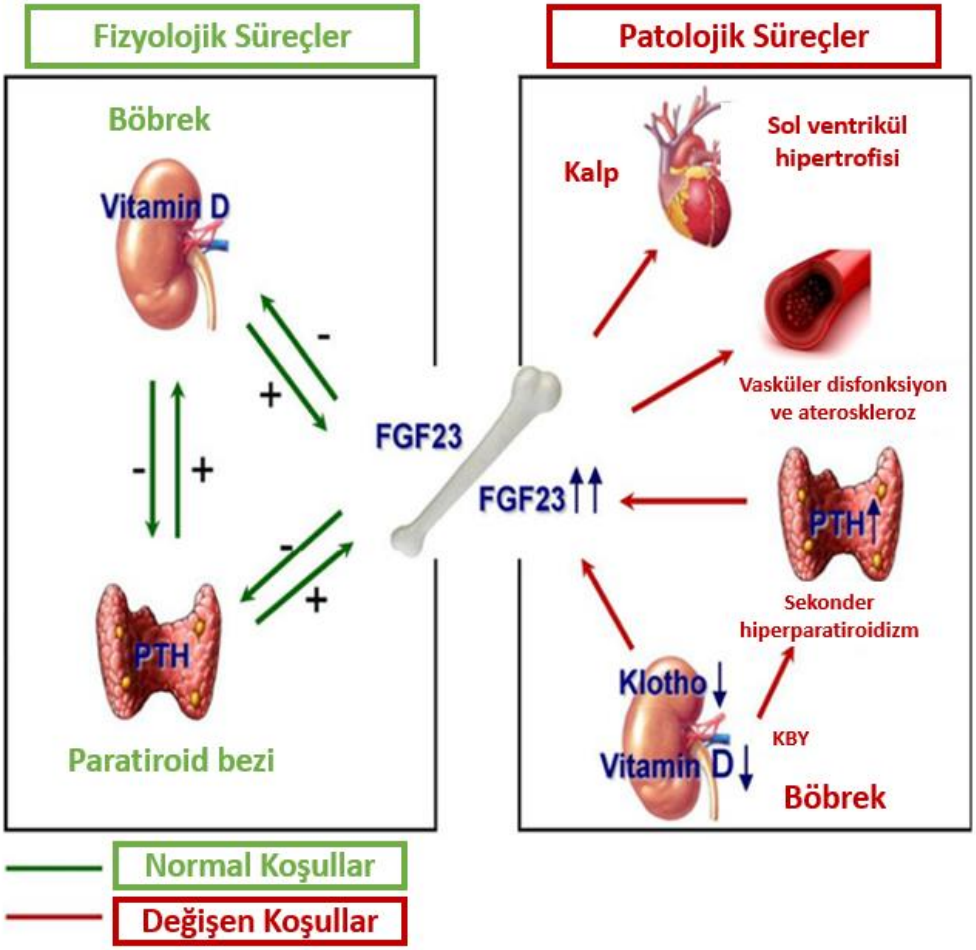
ektopik CaPi birikimine engel olmak için çok önemlidir. Evrimsel bağlamda, FGF-23'ün bağırsak ve böbreklerdeki Ca^{++} ve P_i regülasyonundaki rolü, bu hormonun adaptif gerekliliğini açıklamaktadır (77,93-95).

FGF23, tıpkı osteokalsin gibi gerçek bir osteojenik endokrin etki göstermektedir. Fosfat atılımının yanı sıra aktif D vitamini (1,25-dihidroksivitamin D3 veya kalsitriol) sentezinin ve bağırsaklardaki Pi emiliminin baskılanmasını artırır. Sonuç olarak fosforun vücutta negatif bir dengeye ulaşmasını sağlar ve fosfor homeostazisini düzenler (96,97).



Şekil 3. FGF-23/Klotho etkileşimi (98)

FGFR1c: Fibroblast büyüme faktörü 1c reseptörü, **FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü-23



Şekil 4. FGF-23'ün rol oynadığı fizyolojik ve patolojik süreçler (99)

CKD: Kronik Böbrek Yetmezliği, **FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü-23

Bir transmembran protein olan Klotho, FGF reseptörleri için koreseptör görevi görür. Renal hücreleri uyaran FGF-23, bunu kendi reseptörü olan FGFR1c ve Klotho'ya aynı anda bağlanarak yapar. FGF-23 ve Klotho vücutta hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde görev alır. Özellikle iskelet sistemi merkezde olmak üzere pek çok organ ve sistemde kemik dokusundaki mineralizasyonun denge halinde sürdürülebilmesi için etkilidir. Bunların başında üriner sistem gelir. Ayrıca paratiroid bezinden salgılanan PTH ve vücuttaki D vitamini de bu dengelemede önemli bir rol oynar. Şekil 4'te FGF-23'ün etkin olduğu fizyolojik ve patolojik süreçler özetlenmektedir (98,99).

Postmenopozal osteoporozda, östrojen eksikliği RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklast sayı ve aktivitesini yükseltir. Bu durum osteoblast fonksiyonlarını

baskılar ve kemik rezorpsiyonunun artmasına yol açar. Bu süreç özellikle trabeküler kemik kaybını hızlandırır. FGF23, tissue nonspecific alkaline phosphatase (TNAP)'ı baskılayarak ve P_i birikimine neden olarak kemik mineralizasyonunu engeller. Artan FGF23, kemik oluşumunu inhibe ederek yeniden şekillenme sürecinde negatif bir dengeye sebep olabilir (100).

Artmış FGF23'ün seviyelerinin, osteoblastlarda ALP aktivitesini azaltırken, kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoklast aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir. FGF23'ün otokrin ve parakrin inhibitör etkisi mevcuttur. Farklılaşmış osteoblastlarda ALP aktivitesinin azaldığı, FGF23 sinyalizasyonunun yokluğunun ise Klotho bağımsız hücre içi bir mekanizma ile ALP aktivitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (101,102).

FGF23'ün osteoporoz patogenezindeki olası etkisini araştıran çalışmalarda artmış FGF23 seviyelerinin kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olsa da FGF23 ile kemik mineral yoğunluğu arasında güçlü bir nedensel ilişkiyi destekleyecek yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır (100).

Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda FGF23'ün KMY ile güçlü negatif bir korelasyon gösterdiği ve PTH, D vitamini ve leptin düzeyleri ile değerlendirildiğinde femur KMY'si ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çoğunluğu postmenopozal osteoporoz hastalarını kapsayan kesitsel bir çalışma, yüksek FGF23 düzeylerinin trabeküler kemik mikro mimarisi ile zayıf bir ilişkisi olduğunu, kortikal kemik ile anlamlı ilişki göstermediğini ortaya koymuştur (6, 7,100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesinin Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (No: 2024/131) 28.08.2024 tarihinde onaylanan çalışmaya 01.09-01.12.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran postmenopozal osteoporoz sebebiyle tetkik edilen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 65 yaş üstü olmak
- Başvurusundan önceki 6 ay içinde kemik ölçümü yapılmış olması
- Onam vermiş olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 65 yaş altında olanlar
- Erkek cinsiyet
- Malignite tanısı olanlar
- Kortikosteroid ve tedavisi alıyor olanlar
- İleri evre böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar
- Daha önce osteoporoz tedavisi almış veya halen osteoporoz tedavisi alıyor olanlar
- Dosya verilerinde ve DXA görüntülemelerinde eksik olan katılımcılar
- Ciddi psikiyatrik, nörolojik bozukluğu olanlar

Postmenopozal sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Postmenopozal hasta ve sağlıklı tüm bireylerde KMY ölçümü yapıldı. DXA sonuçlarına göre femur boynu T skoru -2.5 SD'un altında olan 25 osteoporoz tanılı hasta, kontrol gurubu polikliniklerimize başvuran femur boynu T skoru -1 SD'in üzerinde olan 25 sağlıklı gönüllü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Yaptığımız çalışmada, hastaların tanı sürecinde gerekli biyokimyasal parametrelerden serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, AST, ALT, ALP, kreatinin, GFR, vitamin D, PTH seviyeleri not edildi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü esnasında kullanılan boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) kemik ölçümü sonuçlarıyla birlikte anamnezleri de alınarak FRAX skorlamaları yapılmış ve kaydedilmiştir. Hastaların geçirilmiş kırık, ailede kalça kırığı öyküsü, devam eden sigara ve alkol tüketimi, bilinen romatoid artrit ve glukokortikoid kullanımı öyküsü, sekonder osteoporoz öyküsü sorgulanmıştır. Femur boynu T skorları ve VKİ'leri ile beraber hesaplanmış, sonuçlar veri setine eklenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaklaşık 4 ml venöz kan örneği alınıp 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemi yapıldıktan sonra ayrılan plazma sıvısı pipetlenerek bir eppendorf içinde çalışma gününe kadar -80 santigrat derecede saklanmıştır. Çalışma için gerekli katılımcı sayısına ulaşıldığında soğuk zincire uygun şekilde taşınmış, Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında -80 santigrat derecedeki kan örnekler tek seferde çözülerek analiz işlemi gerçekleştirilmiştir.

Hastaların serum FGF-23 düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Bu ELISA kiti insan serum FGF-23 düzeyini tespit etmek için çift antikor sandviç tekniği ilkesinin kullanımına dayanmaktadır ve insan serumu, kan plazması ve diğer ilgili doku sıvısı örneklerinde serum FGF-23 düzeyini ölçmek için kullanılabilmektedir. Testte, FGF-23 monoklonal antikoru ile kaplanmış mikroplaka kuyularına numune eklenir ve inkübasyona bırakılır. Bu süreçte, numunedeki FGF-23 antijenleri, kaplanmış antikorlarla bağlanarak antijen-antikor kompleksi oluşturur. Ardından, biyotin ile etiketlenmiş FGF-23 antikorları eklenir ve bağışıklık kompleksine bağlanır. Bu kompleks daha sonra Streptavidin-HRP (Horseradish Peroxidase) ile birleştirilir. Bağlanmamış enzimlerin temizlenmesi için tekrar yıkama işlemi yapılır.

Kromojen çözeltileri A ve B'nin eklenmesiyle birlikte renk değişimi başlar; sıvının rengi önce maviye, ardından asit ilavesiyle sarıya dönüşür. Sarı rengin yoğunluğu, numunedeki FGF-23 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterir ve bu yoğunluk spektrofotometre ile ölçülerek sonuçlar elde edilir. Ölçümler, pikogram/mililitre (pg/ml) birimi üzerinden ifade edilir.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Packace for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanıldı. Hastaların verileri SPSS (versiyon 28) programına girildikten sonra tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran kullanılmıştır. Değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Simirnov ve Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Pearson ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Nonparametrik nitel veriler ve nicel değişkenler arasında bağımlılığı araştırmak için "Pearson ki-kare" testi kullanılmıştır. Etki düzeyi ve cut-off değeri ROC eğrisi çizilerek değerlendirildi. Nonparametrik verilerin korelasyon analizinde Spearman test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun anlamlı olup olmadığı değerlendirildi. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile yapıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Örneklem büyüklüğü power analizi ile belirlenmiştir.

5. BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 90 gönüllü katıldı. 11 hasta GFR <60 olduğu, 9 hasta laboratuvar verileri eksik olduğu, 9 hasta osteoporoz tedavisi almış olduğu, 6 hastanın DXA verileri olmadığı ve 5 hastanın malignite tanısı olduğu için çalışmadan dışlandı. Sonuçta 25 PO ve 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 2. Postmenapozal osteoporoz ve kontrol grubu demografik verileri

	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss
Yaş (n)	65 - 83	66	67.42 ± 2.43
Boy (cm)	140 - 178	157	155.5 ± 7.3
Ağırlık (kg)	50 - 102	74	72.8 ± 11.6
VKİ (kg/m²)*	21.5 - 41.5	30.3	29.6 ± 4.9
Kronik Hastalık (n(%))			
Diyabetes Mellitus			13 (%26)
Hipertansiyon			18 (%36)
Hiperlipidemi			8 (%16)
Hipotiroidi			8 (%16)
Kronik Kalp Yetmezliği			3 (%6)
Ölçülen Serum FGF-23 Düzeyi (x10³) (pg/ml)	97 - 992	251	265 ± 141
Major Osteoporotik Kırık Riski (%)	2.7 - 44	10.5	13.2 ± 9.2
Kalça Kırığı Riski (%)	0.1 - 33	2.5	4.3 ± 5.8
Femur boynu T skoru (SD)	-3.5 - 0.5	-1.8	-1.74 ± 1.05
L1-L4** Toplam T skoru (SD)	-4.8 - 2.8	-2.6	-2.44 ± 1.44

*Vücut kitle indeksi **Lomber

Tablo 3. Postmenapozal osteoporoz ve kontrol grubu laboratuvar verileri

	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss
Glukoz (mg/dL)	73 - 221	94	101.6 ± 27.6
Albümin (g/L)	40.7 - 51.7	44.6	44.8 ± 3.8
AST (U/L)	12 - 35	18	18.6 ± 4.7
ALT (U/L)	7 - 51	16	17.4 ± 7.2
ALP (U/L)	42 - 116	71	77.0 ± 18.1
Kalsiyum (mg/dL)	8.9 - 10.5	9.5	9.5 ± 0.4
Magnezyum (mg/dL)	1.79 - 2.59	2.07	2.05 ± 0.15
Fosfor (mg/dL)	2.70 - 4.60	3.6	3.62 ± 0.50
Sodyum (mmol/L)	134 - 145	140	139.7 ± 2.1
Potasyum (mmol/L)	3.72 - 5.05	4.43	4.43 ± 0.31
PTH (pg/mL)	14 - 128	48.0	52.3 ± 23.7
GFR (ml/dk/1.73 m^2)	60.58 - 118	93.1	94.2 ± 7.61
D Vitamini (µg/L)	12.4 - 65.1	28.8	30.5 ± 11.7

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 67,42 ± 2,43 olup; osteoporoz olan grupta 68,9 ± 5,05, olmayan grupta 66,1 ± 4,15 idi ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). PO ve sağlıklı grup arasında yaş, boy, kilo açısından anlamlı fark yoktu. Kronik hastalıklar arasında diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), hipotiroidizm, kronik kalp yetmezliği (KKY) yer alıyordu ve her iki grupta benzer oranlarda görüldü (Tablo 5). PO ve sağlıklı grubun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar değerleri Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Postmenopozal Osteoporoz		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Glukoz (mg/dL)	98.2 ± 18.3	93	104.9 ± 34.3	95	.693 [m]
Albümin (g/L)	44.3 ± 4.9	45.1	44.7 ± 2.4	45.1	.884 [m]
AST (U/L)	18.4 ± 5.0	18	18.9 ± 4.3	19	.364 [m]
ALT (U/L)	17.9 ± 7.6	17	17.0 ± 7.0	16	.458 [m]
ALP (U/L)	71.2 ± 16.1	68.0	82.8 ± 18.4	88	***.021*** [t]
Kalsiyum (mg/dL)	9.5 ± 0.4	9.5	9.5 ± 0.4	9.5	.478 [t]
Magnezyum (mg/dL)	2.04 ± 0.17	2.08	2.05 ± 0.13	2.06	.786 [m]
Fosfor (mg/dL)	3.60 ± 0.49	3.5	3.64 ± 0.51	3.7	.757 [t]
Sodyum (mmol/L)	139.4 ± 2.1	139	140.1 ± 2.1	140	.280 [m]
Potasyum (mmol/L)	4.4 ± 0.3	4.4	4.5 ± 0.3	4.5	.117 [t]
PTH (pg/mL)	50.9 ± 28.2	44	53.7 ± 18.6	51	.308 [m]
GFR (ml/dk/1.73 m2)	90.2 ± 17.1	92.9	84.2 ± 10.5	81.6	.110 [t]
D Vitamini (µg/L)	24.1 ± 13.3	19.8	27.9 ± 13.1	25.8	.306 [t]
Serum FGF-23 Düzeyi (pg/ml) ($x10^3$)	207 ± 58	205	323 ± 173	262	***.000*** [m]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

PO ve kontrol grubu arasında albümin, AST, ALT, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum, PTH, D vitamini, GFR ve glukoz seviyesi açısından anlamlı farklılık saptanmazken ALP seviyeleri PO grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ***(p=0.021).*** PO grubunda ölçülen serum FGF-23 düzeyi, osteoporoz olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ***(p<0.001).***

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Postmenopozal Osteoporoz		P
	Ort.±ss/n	Medyan	Ort.±ss/n	Medyan	
Yaş (n)	66.1 ± 4.15	65.0	68.9 ± 5.05	65.5	0.410[m]
Boy (cm)	154.8 ± 7.1	156.0	156.2 ± 7.6	157.0	0.530[t]
Ağırlık (kg)	75.2 ± 11.4	75.0	70.5 ± 11.6	72.0	0.157[t]
VKİ (kg/m²)*	30.9 ± 5.0	31.5	28.4 ± 4.6	29.0	0.067[t]
Kronik Hastalık (-)	12 (%48)		13 (%52)		0.777[X²]
Kronik Hastalık (+)	13 (%52)		12 (%48)		
Kronik Hastalıklar(n(%))					
Diyabetes Mellitus	8 (%32)		5 (%20)		0.333[X²]
Hipertansiyon	9 (%36)		8 (%32)		0.765[X²]
Hiperlipidemi	2 (%32)		5 (%20)		0.221[X²]
Hipotiroidizm	4 (%16)		3 (%12)		0.684[X²]
Kronik Kalp Yetmezliği	0 (%0)		2 (%8)		1.000[X²]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında KMY verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Postmenopozal Osteoporoz		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Major Osteoporotik Kırık Riski (%)	7.4 ± 3.4	7.1	19.1 ± 9.5	17	***.000*** [m]
Kalça Kırığı Riski (%)	1.3 ± 0.9	1.1	7.4 ± 6.9	5.1	***.000*** [m]
Femur boynu T skoru (SD)	-0.89 ± 0.72	-1.00	-2.60 ± 0.46	-2.60	***.000*** [m]
L1-L4* T skoru (SD)	-1.74 ± 1.65	-2.00	-3.14 ± 0.70	-3.20	***.000*** [m]

Lomber vertebra* / [m] Mann-whitney u test

PO grubunda kontrol grubuna göre major osteoporotik kırık riski ve kalça kırığı riski istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek iken ***(p<0.001)*** femur boynu T skoru, L1-L4 toplam T skoru anlamlı olarak daha düşük saptandı ***(p<0.001)*** (Tablo 6).

Tablo 7. Tüm grupta tek ve çift değişkenli model analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Serum FGF-23 Düzeyi (pg/ml) (x10³)	1.024	1.008- 1.040	***0.003***	1.039	1.004- 1.076	***0.030***
Major Osteoporotik Kırık Riski (%)	1.550	1.200- 2.002	***0.001***	1.676	1.124- 2.500	***0.011***
Kalça Kırığı Riski (%)	6.794	1.885- 24.483	***0.003***			
L1-L4* Toplam T skoru (SD)	0.241	0.097- 0.599	***0.002***			
ALP (U/L)	1.041	1.005- 1.078	***0.027***			

*Lomber

Tek değişkenli analizde osteoporoz olan ve olmayan hastaların ayrımında yaşın, ölçülen serum FGF-23 düzeyi, major osteoporotik riski, kalça kırığı riski, L1-L4 toplam T skoru, ALP değeri anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde osteoporoz olan ve olmayan hastaların ayrımında ölçülen serum FGF-23 düzeyi, majör osteoporotik riskinin ***anlamlı-bağımsız*** etkinliği gözlendi ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 8. Tüm grupta serum FGF-23 düzeyinin diğer bulgularla Spearman analizi

	FGF-23 (x10³)					
	Toplam		Kontrol Grubu		Postmenopozal Osteoporoz	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (n)	0.014	0.924	-0.244	0.240	-0.033	0.875
VKI (kg/m²)*	-0.027	0.853	0.278	0.179	-0.129	0.539
Major Osteoporotik Kırık Riski (%)	0.242	0.090	-0.275	0.184	-0.227	0.275
Kalça kırığı Riski (%)	0.276	0.052	-0.250	0.228	-0.253	0.222
Femur boynu T skoru (SD)	-0.379	***0.007***	0.227	0.275	0.105	0.617
L1-L4 Toplam T skoru (SD)**	-0.323	***0.022***	-0.021	0.921	0.062	0.767
Glukoz (mg/dL)	0.024	0.872	-0.124	0.572	0.118	0.583
Albümin (g/L)	0.030	0.835	-0.037	0.861	0.218	0.296
AST (U/L)	0.069	0.636	-0.004	0.986	0.055	0.796
ALT (U/L)	-0.162	0.261	-0.052	0.803	-0.207	0.321
ALP (U/L)	0.021	0.886	0.018	0.932	-0.226	0.278
Kalsiyum (mg/dL)	0.015	0.917	-0.175	0.402	0.119	0.570
Magnezyum (mg/dL)	0.059	0.685	-0.049	0.814	0.182	0.384
Fosfor (mg/dL)	-0.020	0.892	0.055	0.795	-0.093	0.657
Sodyum (mmol/L)	0.081	0.578	0.230	0.268	-0.236	0.256
Potasyum (mmol/L)	-0.076	0.599	-0.362	0.076	-0.080	0.705
PTH (pg/mL)	-0.003	0.981	-0.089	0.671	-0.048	0.821
GFR (ml/dk/1.73 m2)	-0.101	0.484	0.017	0.937	0.218	0.296
D Vitamini (µg/L)	-0.001	0.995	-0.103	0.625	-0.200	0.337

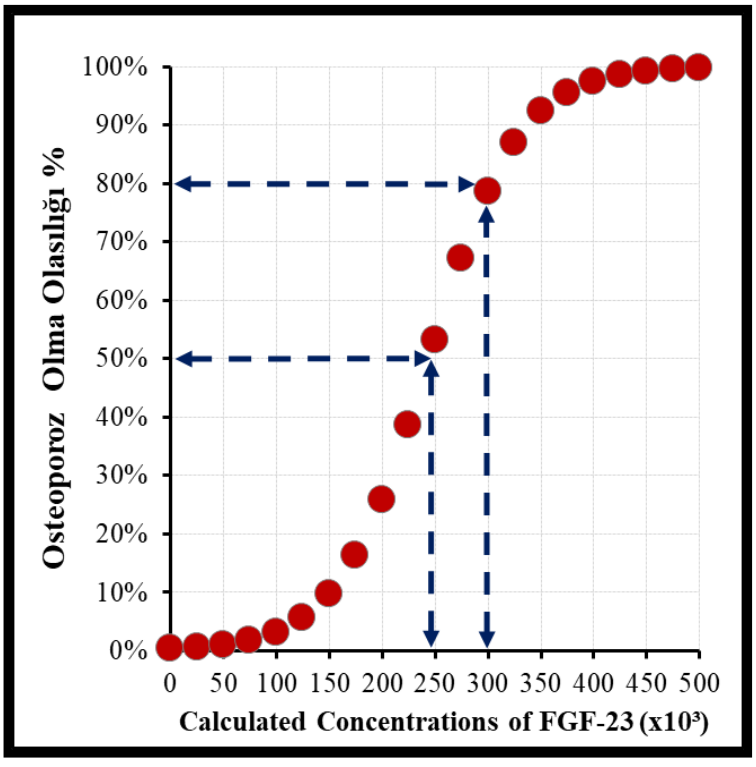
*Vücut Kitle İndeksi **Lomber

Tüm grupta ölçülen serum FGF-23 (x10³) düzeyi ile femur boynu T skoru ve L1-L4 toplam T skoru değeri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 8).

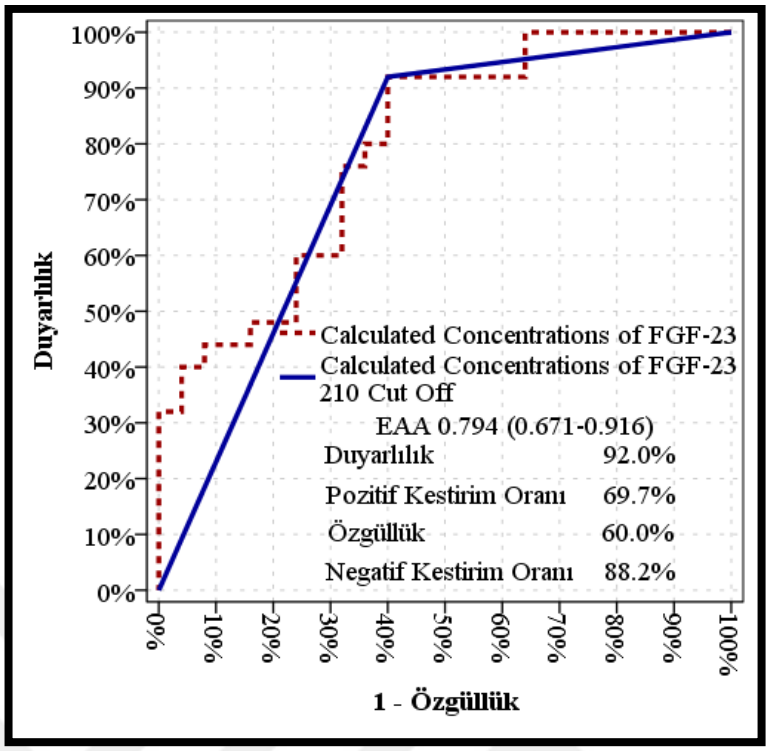
Tablo 9. Tüm grupta Serum FGF-23 düzeyinin ROC eğrisi ile korelasyon grafiği

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	P
Serum FGF-23 Düzeyi (pg/ml)	0.794	0.671 - 0.916	***0.000***
Serum FGF-23 Düzeyi 210 Cut-Off (pg/ml)	0.760	0.622 - 0.898	***0.002***

		Kontrol Grubu	Postmenopozal Osteoporoz		%
Ölçülen Serum FGF-23 Düzeyi	≤ 210	18	2	Duyarlılık	92.0%
	> 210	7	23	Pozitif Kestirim Oranı	69.7%
				Özgüllük	60.0%
				Negatif Kestirim Oranı	88.2%



Şekil 5. FGF-23 korelasyon grafiği



Şekil 6. FGF-23'ün özgüllük/duyarlılık grafiği

Osteoporoz tanısında serum FGF-23 düzeyinin ayrım gücüne ilişkin analizde, ölçülen serum FGF-23 düzeyinin anlamlı bir tanısal etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (Eğri Altı Alan [AUC]: 0.794, %95 Güven Aralığı: 0.671-0.916). Osteoporoz hastaları ve sağlıklı bireyleri ayırt etmede serum FGF-23 düzeyi için belirlenen 210 pg/ml cut-off değeri, anlamlı bir ayrım kapasitesine sahip bulunmuştur (Eğri Altı Alan [AUC]: 0.760, %95 Güven Aralığı: 0.622-0.898). Bu cut-off değerinde, osteoporozlu hastaları ayırmadaki duyarlılık %92.0, özgüllük %60.0, pozitif kestirim değeri %69.7 ve negatif kestirim değeri %88.2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9, Şekil 6).

6. TARTIŞMA

Postmenopozal osteoporoz (PO), özellikle yaşlı kadın popülasyonda sık karşılaşılan önemli bir klinik durumdur. Osteoporozun sıklığı yaşla birlikte artmakta olup prevalansı tüm dünyada yaklaşık %25'tir. Menopoz sonrası dönemde tetkik edilen hastalarda osteoporoz oranı çok daha yüksek oranda ortaya çıkabilir (1,12).

Küresel olarak yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı popülasyondaki artış PO prevalansının da progresif olarak artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle PO'nun ilerleyen yıllarda morbidite ve mortalitenin daha sık rastlanan bir sebebi olacağı öngörülmektedir. Osteoporoza bağlı görülen kalça kırıkları ciddi bir sağlık sorunu olup osteoporozun erken tanısı ve tedavisi bu kırıkların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak PO, sessiz ilerleyen bir hastalık olduğundan risk altındaki popülasyonun taranması önem arz etmektedir. PO tanısı yaygın olarak DXA ile KMY ölçümü esasına dayanmaktadır (103-105).

Çalışmamızın verilerinde, PO hastalarında majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskinin artığını gösteren literatürle uyumlu bulunmuştur (48). Kemik mineral yoğunlukları kontrol grubunda yüksekken, osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlenmiştir. Bu hastaların FRAX skorlarındaki majör osteoporoz riskinin ve kalça kırığı riskinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ölçülen serum FGF-23 düzeylerinin, FRAX ve DXA sonuçları ile uyumlu olarak, osteoporoz grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir (48).

Fosfat metabolizmasında anahtar faktör olarak tanımlanması sebebiyle FGF-23, fosfat ve kemik metabolizmasındaki bozuklukların daha iyi anlaşılmasını amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Indirli ve ark. 2020 yılında FGF-23 ilişkili hipofosfatemisi olup düşük kemik yoğunluğu ve frajilite kırıkları olan hastaların tanı ve tedavi zorluklarını araştırdıkları çalışmada 2319 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. 2070'i kadın hastanın yer aldığı çalışmada; hastaların %43'ünü PO olguları oluşturmaktadır. Özellikle hipofosfatemisi olan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların FGF-23 düzeyleri ve KMY arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmiştir. Hastaların FGF-23 düzeyleri çoğu hastada normal aralıkta

bulunmuşken, renal tübüler hastalık tanısı almış 2 hastada baskılanmış olarak görülmüştür. Özellikle uzun süreli hipofosfatemisi olan hastalarda dolaşımdaki FGF-23 konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir (113).

FGF23, fibroblast büyüme faktörü ailesinin son keşfedilen üyelerinden biri olarak tanımlanmıştır. FGF23'ün, lokal faktörler olarak çalışan diğer FGF ailesi üyelerinin aksine, serum fosfat seviyesini düzenlemekte rol aldığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşlarının FGF-23'ün böbrek ve kemik aksındaki rolünü açıklamak amacıyla yaptığı bir diğer çalışmada; FGF-23'ün D vitamini ile birlikte fosfoüretik bir hormon gibi davrandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada FGF-23'ün kemik ve böbrek aksında yoluyla kemik mineralizasyonunu düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Düşük FGF-23 seviyelerinin tümöral kalsinozis ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. FGF-23 seviyelerinin ölçümünün fosfat metabolizmasını anlamadaki önemine dikkat çekilmiştir (110). Çalışmamız hastaların FGF-23 düzeyleri ile osteoporoz arasındaki ilişki yönünden bu bulguları destekler nitelikte olup D vitamini ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlamamıştır.

Çelik ve ark. 2013 yılında postmenopozal kadınlarda FGF-23 düzeyinin osteoporoz ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında PO'u olan 28, postmenopozal dönemde olup osteopenisi olan 32 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu dahil etmiştir. Lomber ve femur boynu kemik yoğunluğu, osteoporoz grubunda osteopeni ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (112). Bu çalışmada osteoporoz ve osteopeni gruplarında kontrol grubuna göre yüksek FGF-23 düzeylerine rastlanmıştır. FGF-23 düzeyinin kemik döngüsünün arttığını gösteren bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda osteoporozlu hastalarda yüksek FGF-23 düzeyi ile Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın verileriyle uyumluydu.

Rupp ve ark. 2019 yılında yayınlanan kesitsel çalışması, 82 osteoporozu tanılı hastada C-terminal FGF-23 düzeyleri ile kemik mikro mimarisini arasındaki dengeyi incelemiştir (114). Artan FGF-23 düzeyleri ile bozulmuş trabeküler kemik mikro mimarisi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak kortikal mimaride böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ayrıca hastaların yaş, kilo, VKİ, fosfat, ALP, vitamin D ve PTH gibi verileriyle değerlendirildiğinde dahi FGF-23'ün azalmış

trabeküler kemik dokusunu öngörmede bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer bir şekilde kemik mineral yoğunluğu ile serum FGF-23 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. FGF-23 düzeyinin osteoporozlu hastalarda majör osteoporotik kırık riski açısından etkin bir belirteç olabileceği görülmüştür. Serum FGF-23 düzeyi için 210 pg/ml cut-off değerinde %92 sensivite, %60 spesifite ile osteoporozu olan ve olmayan hastaları ayırmada etkili bulunmuştur.

Wei ve arkadaşlarının FGF-23/Klotho aksını konu alan çalışmaları, FGF-23'ün serum fosfat seviyelerini kontrol etmek için böbrekler ve paratiroid bezleri üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (111). Ayrıca yaşlanan toplumda osteoporoz ve vasküler kalsifikasyon patofizyolojisinde FGF-23/Klotho aksının potansiyel rolünü incelemişlerdir. Çalışmamızda ise FG23 düzeyi ile osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptanırken PTH ve D vitamini düzeyleri ile FGF-23 arasında istatistiksel bir korelasyon saptanmamıştır.

Li ve ark. osteoporozda kemik-kas etkileşimi ve potansiyel tedavileri araştırdıkları çalışmada FGF-23'ün hem sistemik fosfat hem de D vitamini düzeylerinin düzenlenmesindeki rolünü araştırmıştır. Kemik kaynaklı FGF-23'ün fosfat metabolizması dışında kas fonksiyonu üzerin1de de etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çünkü, hipofosfatemik raşitizmin yapılan fare modelinde, farelerin kas kuvvetinde önemli ölçüde azalma görülmüş ancak kalpteki miyositlerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (104). Çalışmamızda, osteoporoz grupları arasındaki serum fosfor düzeyleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Aynı şekilde, FGF-23 ile fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki bulgularla desteklese de osteoporoz ve fosfat metabolizması arasındaki mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada osteoporoz ile ilişkili olabilecek, aralarında Klotho ve FGF-23'ün de yer aldığı biyomarkerların düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada, her iki Klotho grubunda da FGF-23 düzeyi ile KMY, fosfat ve D vitamini düzeyi arasında istatistiksel bir ilişkiye rastlanmamıştır (115). Gergei ve ark.'nın 2021 yılında yayınlanan meta-analiz çalışmasında FGF-23'ün ko-reseptörü olarak bilinen

Klotho’nun plazma düzeyi değerlendirilmiştir. Çocuklar ve ebeveynlerden oluşan iki kohortun yer aldığı bu çalışmada dolaşımdaki Klotho'nun yeni düzenleyici mekanizmalarını ve işlevsel ilişkilerinin açıklanması amaçlanmıştır. Çalışmada Klotho’nun vasküler kalsifikasyon ve osteoporozun da dahil olduğu bozulmuş fosfat homeostazisiyle karakterize durumlarda önemli bir biyomarker olabileceği iddia edilmiştir. Meta-analizde, Klotho ile D vitamini, fosfat ve KMY gibi FGF-23’e bağlı biyolojik yollar arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Ancak Klotho ile böbrek fonksiyonu, D vitamini ve fosfat seviyeleri gibi FGF23'e bağlı faktörler veya kemik mineral yoğunluğu arasında nedensel bir ilişki tespit edilmemiştir (116).

TEMD kılavuzunda, hastaların FGF-23 düzeylerindeki artışı sekonder hiperparatiroidizm yoluyla gelişen osteoporoz klinikleriyle ilişkilendirilmiştir. TEMD kılavuzu FGF-23 düzeyindeki artışı; fosfat retansiyonu, hipokalsemi ve D vitamini eksikliği ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Vasküler veya yumuşak dokularda gelişen kalsifikasyon odaklarının bir parçası olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarında D vitamini ve serum kalsiyum, albümin, magnezyum düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (56).

FGF-23, çeşitli kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiş olup, özellikle diyabetik bireylerde kardiyak risklerin belirlenmesinde dikkat çeken bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı olan 704 hastayı kapsayan bir çalışma, yüksek FGF-23 seviyelerini akut koroner sendrom, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olayların yanı sıra artmış mortalite ile ilişkilendirmiştir. Diyabet hastalarında bu ilişkinin belirgin olması, diyabetin kardiyovasküler risk profiline katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, FGF-23 seviyelerinin hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal kardiyak değişimlerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, FGF-23'ün yalnızca mineral metabolizması değil, aynı zamanda kardiyovasküler homeostaz üzerindeki rolünün daha derinlemesine araştırılmasının gerekliliğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, FGF-23 seviyelerinin azaltılmasının kardiyovasküler sonuçları iyileştirebileceğine dair daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durum, gelecekte FGF-23 hedefli terapilerin, özellikle diyabetik bireylerde kardiyovasküler risklerin yönetiminde yeni bir yaklaşım sağlayabileceğini düşündürmektedir. (117-119)

Literatürde ALP düzeyi ile KMY arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101, 102). Azalan KMY'nin osteoporotik hastalarda kırık riskini artırdığı açıkça belirtilmiştir. Bu verilere göre serum ALP düzeyi osteoporoz tanılı kişilerde kırık riskini öngörebilecek bir marker olarak değerlendirilebilir. Ancak kemik dışında karaciğer ve böbrek gibi farklı dokulardan da salgılanması ve dolaşımda dokuya özgü olmayan ALP fraksiyonlarının baskın olması bu belirtecin rutin olarak kullanımını sınırlamaktadır (102). Çalışmamız bu noktada literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında düşük hasta sayısı yer almaktadır. Daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalar, sonuçların genellenebilirliğini artırabilir ve randomizasyonun daha güçlü olmasını sağlayabilir. Hastalardan yalnızca tek bir örnek alınmış ve tedavi sonrası yanıtlar değerlendirilememiştir. Çalışmamızda, hastaların albümin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir; ancak, bireylerin diyet tipleri ve günlük protein alımları gibi değişkenler çalışma kapsamına dahil edilememiştir. Bu eksiklikler, ileri çalışmalar için ele alınması gereken önemli noktalardır.

7. SONUÇ

Çalışmamız, postmenopozal osteoporoz tanısında kullanılan mevcut görüntüleme yöntemlerine alternatif olarak yeni bir biyobelirtecin kullanılabilirliğini öngörmeyi amaçlamaktadır.

Postmenopozal osteoporoz (PO) grubu ile kontrol grubunun serum FGF-23 düzeyleri, DXA sonuçları ve FRAX skorları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde, osteoporozun değerlendirilmesinde FGF-23 düzeyleri, FRAX skor parametreleri ve DXA ölçümleriyle ilişkili çeşitli faktörlerin anlamlılığı incelenmiştir.

Çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı için kullanılmakta olan L1-L4 Toplam T skoru, femur boynu T skoru ve kırık riskinin belirlenmesi için kullanılan FRAX skoru parametreleri ile serum FGF-23 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmış, serum FGF-23 düzeyi için postmenopozal osteoporozu olan ve olmayan hastalar için bir cut-off değeri belirlenmiştir. Ayrıca tüm vakalar değerlendirildiğinde FGF-23 değeri ile Femur boynu T skoru ve L1-L4 Toplam T skoru değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Serum FGF-23, gelecekte rutin laboratuvar tarama yöntemleri arasında kullanılabilir ve komplikasyonları öngörmede rol oynayabilir. FGF-23 düzeyi ile KMY arasındaki yapılacak daha fazla hasta sayılı, hastaların takip değerlerinin dahil edildiği çalışmalar bu ilişkinin daha fazla aydınlatılmasında önemli bir rol oynayacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and its complications. Med Clin North Am. 2014 Jul;98(4):817-31.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva; 1994.
3. Cosman F, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25:2359.
4. Cranney A, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. CMAJ. 2007 Sep 11;177(6):575-80.
5. Bilha SC, et al. FGF23 Beyond the Kidney: A New Bone Mass Regulator in the General Population. Horm Metab Res. 2020;52:298-304.
6. Shen J, et al. Relationship of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) Serum Levels With Low Bone Mass in Postmenopausal Women. J Cell Biochem. 2017;118:4454-4459.
7. Rupp T, et al. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019;30:1655-1662.
8. Dhayat NA, et al. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. Kidney Int. 2016 Sep;90(3):648-57.
9. Sözen T. Metabolik kemik hastalıkları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2013;20:13.
10. Tiftik T, et al. The relationship between sarcopenia-related measurements and osteoporosis: The SARCOP study. Osteoporos Int. 2023;34(1):53-8.
11. Office of the Surgeon General (US). Kemik sağlığı ve osteoporoz: Surgeon General'in bir raporu. Genel Cerrah Ofisi (ABD); 2004.
12. Kanis JA, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44.

13. Morgan EF, et al. The bone organ system: form and function. In: Dempster DW, Cauley JA, Bouxsein ML, Cosman F, editors. Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition). Academic Press; 2021. p. 15-35.

14. Gong JK, Arnold JS, Cohn SH. Composition of trabecular and cortical bone. Anat Rec. 1964;149(3):325-31.

15. Gündüz NE, Akalın E. Osteoporoz Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2019;12:6-16.

16. Manolagas SC. From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis. Endocr Rev. 2010;31(3):266-300.

17. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000;21(2):115-37.

18. Manolagas SC, et al. Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res. 2002;57:385-409.

19. Melton LJ, et al. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Osteoporosis. Elsevier; 2001. p. 557-67.

20. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. The Lancet. 2002;359(9319):1761-7.

21. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone. 2006;38(2):4-9. 10.1016/j.bone.2005.11.024.

22. Wright NC, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014;29(11):2520-6.

23. Watts NB, et al. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği Postmenopozal osteoporozun tanı ve tedavisi için Klinik Uygulama Tıbbi Kılavuzları. Endokrin Prat. 2010;16 10.4158/10024.

24. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporos Int. 2012 Sep;23(9):2239-56. Mar 15.

25. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2005;353(6):595-603.

26. Kanis JA, Jonsson B. Economic Evaluation of Interventions for Osteoporosis. Osteoporos Int. 2002;13(10):765-7.

27. Lane N, et al. Metabolik kemik hastalığı. In: Kelley Romatoloji. Arasıl T, editor. Güneş Kitapevi; 2006.

28. Matthis C, Weber U. Health Impact Associated with Vertebral Deformities: Results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). SpringerLink. 1998;69-76.

29. O'Neill TW, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. J Bone Miner Res. 1996;10:1010-8.

30. Teegarden D, et al. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res. 1995;10:711-5.

31. Prior JC, et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. N Engl J Med. 1990;323:1221-7.

32. Weaver CM, et al. Osteoporosis Int. 2016 Apr;27(4):1281–386.

33. Albright F, et al. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. JAMA. 1941;116:2465–74.

34. Pacifici R, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:5134–8.

35. Eriksen EF, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. J Bone Miner Res. 1990;5:311–9.

36. Heaney RP, et al. Menopausal changes in bone remodeling. Unpublished.

37. Garnero P, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996;11:337–49.

38. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005;115:3318–25.

39. Girasole G, et al. beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. J Clin Invest. 1992;89:883–91.

40. Simonet WS, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997;89:309–19.

41. Lacey DL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998;93:165–76.

42. Jones DH, et al. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. Ann Rheum Dis. 2002;61:0–9.

43. Eghbali-Fatourechi G, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. J Clin Invest. 2003;111:1221–30.

44. Yasuda H, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:3597–602.

45. Suda T, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev. 1999;20:345–57.

46. Özsoy Ünübol T, et al. Osteoporozda risk faktörleri. In: Sindel D, Şen Eİ, editors. Osteoporoz. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 17–25.

47. Brown JP, et al. Osteoporoz üzerine Kanada Konsensüs Konferansı, 2006 Güncellemesi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kanada Dergisi. 2006;28(2):95–112.

48. Uğur M. Osteoporozda Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2012;5(3):17–23.

49. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. Osteoporos Int. 2007;18:721–32.

50. Ariely M, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int. 2009;20:1633–50.

51. Ismail AA, et al. Number and Type of Vertebral Deformities: Epidemiological Characteristics and Relation to Back Pain and Height Loss. Osteoporos Int. 1999;9(3):206–13.

52. Morin SN, et al. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014;29(7):1675–80.

53. Melton LJ, et al. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(5):1689–96.

54. Siris ES, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014;25(5):1439–43.

55. Kanis JA, et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos Int. 1994;4(6):368–81.

56. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 16th ed. Ankara; 2022.

57. Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. Endocrine Practice. 2020;26:1–46.

58. Pasco JA, et al. Repurposing a fracture risk calculator (FRAX) as a screening tool for women at risk for sarcopenia. Osteoporos Int. 2020;31(7):1389–94.

59. Tuzun S, et al. The association of FRAX with predictors of falls in the assessment of postmenopausal osteoporosis in Turkey: the fracture study of Turkey (FRACT study). Arch Osteoporos. 2024;19(1):29.

60. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, et al., editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press; 2011.

61. Prentice RL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(2):567-80.

62. Gueguen L, Pointillar A. The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000;19(Suppl 2):119S-136S.

63. Straub D. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. Nutr Clin Pract. 2007;22:286.

64. Hauschka PV. Osteocalcin: The Vitamin K-Dependent Ca2+-Binding Protein of Bone Matrix. Pathophysiol Haemost Thromb. 2009;16(3-4):258-72.

65. Hannan MT, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000;15:2504-12.

66. Veldurthy V, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. Bone Res. 2016;4(1):1-7.

67. Rizzoli R, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Maturitas. 2014;79(1):122-32.

68. Cosman F, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.

69. Black DM et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2007;356(18):1809-22.

70. Mellström DD, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcified tissue international. 2004;75(6):462-8.

71. Cooper C, et al. Prevention and Treatment of Osteoporosis in the High-Risk Patient: A Clinician's Guide. CRC Press; 2005.

72. Compston J, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas. 2013;75(4):392-6.

73. Varacallo M, et al. Osteoporosis in Spinal Cord Injuries. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

74. Satterwhite J, et al. Pharmacokinetics of teriparatide (rhPTH[1-34]) and calcium pharmacodynamics in postmenopausal women with osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2010;87(6):485-92.

75. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging Anabolic Treatments for Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27(1):215-33.

76. Lindle RS, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. J Appl Physiol. 1997;83(5):1581-7.

77. Yamashita T, et al. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. Biochem Biophys Res Commun. 2000;277:494-8.

78. Shimada T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:6500-5.

79. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet. 2000;26:345-8.

80. Grieff M, et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA. Biochem Biophys Res Commun. 1997;231:635-9.

81. Jeon US. Kidney and Calcium Homeostasis. Electrolyte Blood Press. 2008;6(2):68. 10.5049/ebp.2008.6.2.68.

82. Dixon-Kennedy M. "Clotho". Yunan-Roma Mitolojisi Ansiklopedisi. ABC-CLIO; 1998.

83. Mian IS. Sequence, structural, functional, and phylogenetic analyses of three glycosidase families. Blood Cells Mol Dis. 1998;24:83-100.

84. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease--what's new? Nephrol Dial Transplant. 2009;24(6):1705-8.

85. Kuro-o M, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997;390:45-51.

86. Nagai T, et al. Cognition impairment in the genetic model of aging Klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. FASEB J. 2003;17:50-2.

87. Kamemori M, et al. Expression of Klotho protein in the inner ear. Hear Res. 2002;171:103-10.

88. Anamizu Y, et al. Klotho insufficiency causes decrease of ribosomal RNA gene transcription activity, cytoplasmic RNA and rough ER in the spinal anterior horn cells. Acta Neuropathol. 2005;109:457-66.

89. Yoshida T, et al. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous Klotho mutant mice by increased expression of renal 1alpha-hydroxylase gene. Endocrinology. 2002;143:683-9.

90. Shimada T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest. 2004;113:561-8.

91. Kurosu H, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. J Biol Chem. 2006;281:6120-3.

92. Urakawa I, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature. 2006;444:770-4.

93. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. Exp Cell Res. 2012;318(9):1040-8.

94. Hu MC, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu Rev Physiol. 2013;75:503-33.

95. Fliser D, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2600-8.

96. Fon Tacer K, et al. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. Mol Endocrinol. 2010;24:2050-64.

97. Goetz R, et al. Molecular insights into the Klothodependent, endocrine mode of action of FGF19 subfamily members. Mol Cell Biol. 2007;27:3417-28.

98. Hu MC, Shi M, Moe OW. Role of αKlotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters. Pflugers Arch. 2019;471(1):99-108.

99. Donate-Correa J, et al. FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. Cytokine Growth Factor Rev. 2012;23(1-2):37-46.

100. Sirikul W, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Osteoporosis: Evidence from Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2500.

101. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: structure, expression and its function in bone mineralization. Gene. 2020;754:144855.

102. Zaher DM, et al. Recent advances with alkaline phosphatase isoenzymes and their inhibitors. Arch Pharm. 2020;353(5):e2000011.

103. Rachner TD, et al. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. J Mol Endocrinol. 2019;62(2):R145-54.

104. Walzak LC, Thornton WL. The role of illness burden in theory of mind performance among older adults. Exp Aging Res. 2018;44(5):427-42.

105. Prince RL, et al. Adding lateral spine imaging for vertebral fractures to densitometric screening: improving ascertainment of patients at high risk of incident osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2019;34(2):282-9.

106. Li G, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. J Cell Biochem. 2019;120(9):14262-73.

107. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—unique biological characteristics of FGF23. Bone. 2007;40(5):1190-5.

108. Garringer HJ, et al. The role of mutant UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine-polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in regulating serum intact fibroblast growth factor 23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein in heritable tumoral calcinosis. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):4037-42.

109. Yu-Chen G, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. Int J Oral Sci. 2015;7(1):8-13.

110. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(4):329-35.

111. Wei X, et al. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/Klotho axis. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:7536614.

112. Celik E, et al. The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women. Minerva Med. 2013;104(5):497-504.

113. Indirli R, et al. FGF23-related hypophosphatemia in patients with low bone mineral density and fragility fractures: challenges in diagnosis and management. J Endocrinol Invest. 2020;43(6):787-98.

114. Rupp T, et al. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019;30(8):1655-62.

115. Lang F, et al. Therapeutic interference with vascular calcification: lessons from Klotho-hypomorphic mice and beyond. Front Endocrinol. 2018;9:207.

116. Gergei I, et al. GWAS meta-analysis followed by Mendelian randomization revealed potential control mechanisms for circulating α-Klotho levels. Hum Mol Genet. 2022;31(5):792-802.

117. Tunon J et al. Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2016

118. Deo R et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Sudden Versus Non-sudden Cardiac Death: The Cardiovascular Health Study. Am J Kidney Dis. 2015

119. Batra J, et al. FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Dec;23(6):423-429. 2016