

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SENİL OSTEOPOROZDA ENDOTEL FONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. CAVANŞİR VAHABOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2017

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SENİL OSTEOPOROZDA ENDOTEL FONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. CAVANŞİR VAHABOV

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. BURCU BALAM YAVUZ

Tez Danışmanı

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Tezin başından sonuna kadar her aşamasında eşsiz bilgi ve tecrübelerini tüm inceliği ve içtenliği ile benimle paylaşan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Burcu Balam YAVUZ'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

FMD ölçümü yapmakta bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Cafer BALCI'ya ve Doç. Dr. Tolga YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi süreci boyunca ve her yönden bana destek olan geriatri ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince bana yardımcı olan tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teőekkürümü sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan anne ve babama, tez yazım sürecinde bana manevi destek olan eşim Dr. Amalya MAMEDOVA'ya ve oğlum Nurlan VAHABOV'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Cavanşir Vahabov, Senil Osteoporozda Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2017.

Yaşlanmayla birlikte sık karşılaşılan sorunlardan olan osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar farklı hastalıklar gibi görünüyorsa da biriken kanıtlar benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaştıklarını göstermektedir. Aterosklerozun erken prediktörlerinden biri endotel disfonksiyonudur. Literatürde postmenapozal osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren yapılmış bazı çalışmalar olsa da senil osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı senil osteoporoz ve vasküler hastalıkların ortak patogeneziyle ilgili bir kanıt olacak endotel disfonksiyonunu normal, osteopenik ve osteoporotik yaşlılarda incelemektir.

Çalışmada 1 Temmuz 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında geriatri polikliniğine başvuran 70 yaş ve üstü toplam 93 hasta incelendi. Tüm hastalar kapsamlı geriatrik değerlendirmeye tabi tutuldu, osteoporoz veya osteopeni ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Osteoporozu neden olabilecek ikincil hastalıklar ve endotel fonksiyonunu etkileyebilecek dokümente koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabetes mellitus, demans, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignite dışlandı. Rutin olarak son 6 ayda bakılmış serum tam kan sayımı, biyokimya, tiroid stimüle edici hormon (TSH) açlık plazma glukozu (APG), parathormon ve kemik mineral dansitesindeki (KMD) T skoru değerleri kaydedildi. Hastalar KMD sonuçlarına göre gruplara ayrıldı. Normal, osteopeni ve osteoporoz tanıları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre konuldu. Endotel fonksiyonu noninvaziv bir yöntem olan akım-aracılı dilatasyon (FMD) yöntemiyle ölçüldü.

93 hastanın 59'u (%63,4) kadın, 34'ü (%36,6) erkek ve yaş ortalaması $74,5 \pm 4,6$ ydı. Gruplar arasında kardiyovasküler risk faktörleri eşit dağılmıştı. Gruplara göre 23 (%29) normal, 37 (%39,8) osteopenik ve 29 (%31,2) osteoporotik olan hastaların median FMD sonuçları sırasıyla 11 (IQR 7,3-15,0), 7,1 (IQR 4,2-12,3), 7 (IQR 5,0-9,5) şeklindeydi ($p=0,013$). İkili karşılaştırmalarda endotel fonksiyonunun osteopenide normale göre ve osteoporozda normale göre daha bozuk olduğu saptandı (p değeri sırasıyla 0,018 ve 0,005).

Bulgularımız yaşlılarda osteoporozun endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar senil osteoporozun patogeneziinde vasküler faktörlerin de yer aldığını göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Senil osteoporoz, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, akım-aracılı dilatasyon (FMD).

ABSTRACT

Cavanşir Vahabov, The Evaluation of Endothelial Function In Senile Osteoporosis, Hacettepe University Medical Faculty, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2017.

Osteoporosis and cardiovascular diseases, which are common problems with aging, are seen as different diseases but accumulating evidence indicates that they may share similar pathophysiological mechanisms. One of the early predictor of atherosclerosis is endothelial dysfunction. Although in the literature, there are some studies about the relationship between postmenopausal osteoporosis and endothelial dysfunction; no study was found about the relationship between senile osteoporosis and endothelial dysfunction. The aim of this study was to evaluate the relationship between endothelial dysfunction and normal, osteopenic and osteoporotic groups, which will be evidence of a common pathogenesis of senile osteoporosis and vascular diseases.

In this study, 93 patients aged 70 years and over, who were admitted to the geriatric medicine outpatient clinic between 1 July 2016 and 31 December 2016 were included. All patients underwent comprehensive geriatric assessment and were evaluated for osteoporosis or osteopenia and cardiovascular risk factors. The causes of secondary osteoporosis and documented coronary artery disease, peripheral artery disease, diabetes mellitus, dementia, chronic inflammatory diseases and malignancy that may affect endothelial function were excluded. Values of serum total blood count, biochemistry, thyroid stimulating hormone (TSH), fasting plasma glucose (FPG), parathormone which routinely concluded in the last six months and T score in bone mineral density (BMD) in the last 1 year were noted. Patients were classified into three groups according to BMD results. Normal, osteopenia, and osteoporosis diagnoses were made according to the criteria of world health organization (WHO). Endothelial function was measured by flow-mediated dilation (FMD) which is a noninvasive method.

Within 93 patients, 59 (63.4%) were women, 34 (36.6%) were men, and mean age was 74.5 ± 4.6 . Groups were equally matched for cardiovascular risk factors. Among the groups 23 (29%) normal, 37 (39.8%) osteopenic and 29 (31.2%) osteoporotic patients median FMD results were 11 (IQR 7.3-15.0), 7.1 (IQR 4.2-12.3), 7 (IQR 5.0-9.5), respectively ($p=0.013$). In paired comparisons endothelial function was worse in osteopenia and osteoporosis than in normal group (p values 0.018 vs. 0.005; respectively).

Our findings revealed that osteoporosis is associated with endothelial dysfunction in older people. These results are important in demonstrating vascular factors in the pathogenesis of senile osteoporosis.

Key Words: Senile osteoporosis, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, atherosclerosis, flow-mediated dilation (FMD)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.OSTEOPOROZ	2
2.1.1.Osteoporoz tanımı, epidemiolojisi.....	2
2.1.2.Kemiğin yapısı	4
Osteoblastlar	4
Osteositler	5
Osteoklastlar	5
2.1.3.Kemiğin fonksiyonları	5
2.1.4.Osteoporozda risk faktörleri	6
2.1.5.Osteoporozun sınıflandırılması.....	7
2.1.6.Osteoporozun patofizyolojisi	9
Kemiğin yeniden yapılanması (Remodeling).....	9
Zirve kemik kütlesi	10
Genetik.....	10
İleri yaş.....	11
Etnik varyasyon	11
Çevresel faktörler.....	12
Seks steroid eksikliği	12
Lenfosit ve sitokinler	13
Glukokortikoid fazlalığı.....	13
Okside olmuş lipidler.....	13
2.1.7.Osteoporozda oksidatif stresin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin, endotel disfonksiyonunun rolü.....	14
2.1.8.Osteoporozun kliniği, tanısı	15
2.1.9.Tanı Yöntemleri	17
Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri.....	17
Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA)	17
Single enerji X-ray absorpsiyometri (SXA).....	18
Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)	18
Kantitatif ultrason (KUS)	18
Kemik sintigrafisi.....	18
Kemik Biyopsisi	18

Laboratuvar Yöntemleri.....	19
2.1.10.Osteoporozun tedavisi	20
Kalsiyum, vitamin D, kalsitriol.....	20
Östrojen.....	21
Kalsitonin.....	21
Bisfosfonatlar.....	22
Paratiroid hormon	22
Stronsiyum ranelat.....	23
Denosumab	23
2.2.ENDOTEL	24
2.2.1.Normal endotel ve fonksiyonları	24
Nitrik oksit.....	26
Prostaglandinler.....	28
Anjiyotensin (AT) ve kininler.....	28
Endotelinler (ET).....	29
Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör.....	30
2.2.2.Endotel Disfonksiyonu ve İlişkili Olduğu Faktörler	30
Endotel Disfonksiyonu	31
Hipertansiyon	32
Hiperkolesterolemi	32
Diabetes Mellitus (DM).....	33
Sigara.....	34
Obezite.....	34
İleri yaş.....	34
Demans.....	35
2.2.3.Endotel Disfonksiyonu ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki.....	35
2.2.4.Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi.....	36
Akım-Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Vasodilation: FMD)	36
2.2.5.Risk faktörleri.....	38
2.2.6.Endotel disfonksiyonu tedavisi	38
3.HASTALAR VE METOD.....	40
3.1.Çalışma Hastaları	40
3.2.Osteoporoz tanısı	41
3.2.Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi	41
3.3.Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemi	41
3.4.Etik kurul onayı.....	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA	50
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

OP	: Osteoporoz
KMD	: Kemik mineral dansitometri
FMD	: Akım-aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation)
RH-PAT	: Hiperemi-periferik arteriyel tonometri
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
APG	: Açlık plazma glukozu
SD	: Standart sapma
IQR	: Interquartile range (Çeyrek değerler genişliği)
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
ABD	: Amerika birleşik devletleri
İGF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
GİS	: Gastrointestinal sistem
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
DXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyometri
SXA	: Single enerji X-ray absorpsiyometri
WHO	: Dünya sağlık örgütü
PTH	: Parathormon
ALP	: Alkalin fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
LDL	: Düşük ağırlıklı lipoprotein
HDL	: Yüksek ağırlıklı lipoprotein
TG	: Trigliserid
BUN	: Kan üre nitrojeni
LH	: Lüteinizan hormon
FSH	: Follikül stimule edici hormon
KBT	: Kantitatif bilgisayar tomografi
KUS	: Kalitatif ultrasonografi
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç ajansı
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
PGI2	: Prostoglandin I2
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
vWF	: Von willebrand faktör

ELAM	: Endotelyal lökosit adhezyon molekülü
VCAM	: Vasküler adhezyon molekülü
İCAM	: Hücreiçi adhezyon molekülü
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
TXA2	: Tromboksan A2
eNOS	: Nitrik oksit sentetaz
c-GMP	: Siklik 3'5' guanozin monofosfat
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
L-NMMA	: N-monometil-L-arjinin
ecSOD	: Endotele bağlı superoksit dismutaz
AT	: Anjiotensin
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ET	: Endotelin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TGF	: Tümör büyüme faktörü
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
DAG	: Diasilgliserol
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
EPC	: Endotel progenitor hücre
SDF	: Stromal hücre faktörü
GYA	: Günlük yaşam aktiviteleri
EGYA	: Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri
MMSE	: Mini mental durum değerlendirme
MNA	: Mini nutrisyonel değerlendirme
İMK	: İntima media kalınlığı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 4,1. FMD Sonuçlarının Gruplar Arasında Dağılımı.....	49
--	----

TABLÖLAR

Tablo 2,1. Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri.....	6
Tablo 2,2. Artmış osteoporoz riski görülen hastalık ve durumlar	7
Tablo 2,3. Postmenapozal ve senil osteoporoz karşılaştırılması	8
Tablo 2,4. Endotelden salınan mediatörler.....	27
Tablo 4,1. Demografik ve genel özellikler.....	44
Tablo 4.2. Geriatrik sendromlar ve kapsamlı geriatrik değerlendirme test sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	45
Tablo 4,3. KMD T değerleri.....	46
Tablo 4,4. Laboratuvar değerleri	47
Tablo 4,5. FMD'nin bağımlı değişken olduğu multivariate linear regresyon analizi sonuçları.....	49

1.GİRİŞ

Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma ile görülme sıklığı artan hastalıklar grubunda yer almaktadır. Son yıllarda gelen kanıtlarla ortak patogeneze sahip oldukları düşünölmeye başlanmıştır. Kardiyovasküler sistem fonksiyonları kemiğin yeniden yapılanmasında çok önemli role sahiptir. Ateroskleroz ile osteoporoz arasında ilişki olduğu da bilinmektedir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle ateroskleroz riski yaratan tüm vasküler risk faktörleri endotel disfonksiyona sebep olabilmektedir. Osteoporozun patogenezinde de vasküler risk faktörlerinin yer aldığına dair kanıtlar arttıkça osteoporozun endotel disfonksiyonu ile ilişkili olup olmadığı sorusu akıllara gelmeye başlamıştır. Postmenapozal osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak senil osteoporozlu hastalarda her iki cinsiyette buna benzer çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı senil osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.OSTEOPOROZ

2.1.1.Osteoporoz tanımı, epidemiolojisi

Osteoporoz (OP), gözenekli kemik anlamına gelen ve kemik gücünde azalma ile karakterize bir durum olup en önemli klinik sonucu kalça ve vertebra kırıklarındır [1]. 1829 yılında Lobstein osteoporozu ‘porous bone- gözenekli kemik’ olarak tanımlamış, 1948’de Albright ‘too little bone in bone- kemik içinde çok az kemik’ olarak tariflemiştir [2]. Günümüzde OP kemik kütlelerinde ya da kemik dansitesinde azalma olarak tanımlanır. Trabeküler yapı gözeneklerinde artış olur ve sıklığını kaybeder [3].

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, azalmış kemik gücü ve artmış kemik kırılabilirliği riski ile sonuçlanan mikromimari bozukluğu içeren kemik kırılabilirliği ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Azalmış kemik gücü, kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gibi, kemik yapım-yıkım oranı, kemik geometrisi (büyüklük ve şekil) ve mikromimari yapısı ile de yakından ilişkilidir[3].

Postmenapozal osteoporozda trabeküler kemik yapısı sıklığını kaybeder, senil osteoporozda da kortikal kemik yapısı bozulur. Bu sıklık kemiğin gücü ve esnekliği ile doğrudan ilişkilidir. Sonuçta osteoporoz ile kemikler daha kırılabilir ve esnekliğini kaybetmiş hale gelirler. Yani kemik dokusunun kaybı, kemik yapısının bozulması ve kırık riskinin artması ile sonuçlanır. Osteoporozda gözlenen kemik yoğunluğundaki azalmanın osteomalaziden farkı kemik mineral/organik matriks oranında azalma olmamasıdır[3]. Kemiğin her birey için farklı bir kırılabilirlik eşiği vardır ve bu eşiğin altında olan bir kemik kırık riski ile karşı karşıyadır[1].

Kemik yoğunluğunun zirve değerine erkek ve kadınlarda genel olarak 25 yaş civarında ulaşılır. 30-45 yaş sonrasında kemik yıkımı daha baskın olur. Bu dönemde yaklaşık olarak yıllık %0,3-0,5 kemik kaybı saptanabilmektedir. Kadınlarda menapoz döneminde östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik kaybı hızında yaklaşık 10 kata kadar bir artış gözlenebilmektedir. Menapoz döneminde osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivitesinde artış postmenapozal osteoporoz patofizyolojisinde

rol almaktadır [1]. Hormonal, inflamatuvar ve nutrisyonel faktörlerin etkisinin önemli olduğu senil osteoporozda ise erkeklerde de kadınlardakine benzer oranlarda kemik kaybı meydana gelir. Senil osteoporozun patofizyolojisinde değişen parathormon ve vitamin D düzeylerine bağlı olarak kalsiyum emilimi ve depolanmasında azalma olur. Bununla birlikte azalmış osteoblastogenez, artmış adipogenez ve artmış osteoblast/osteosit apoptozu rol oynamaktadır [2].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 50 yaş üzeri kadınların yaklaşık %30'unun osteoporotik olduğu bilinmektedir [4]. 80 yaş ve üzeri kadınlarda osteoporoz sıklığının %70 olduğu bildirilmiştir [5]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 65 yaş ve üzeri geriatric yaş grubundaki erkeklerin %46,6'sında kadınların %64,1'inde osteoporoz tespit edilmiştir [6].

FRACTURK çalışmasında 50 yaş ve üzeri kadınlarda femur boynu osteoporoz sıklığı %12,9 olarak bulunmuştur. 80 yaş ve üzeri kadınlarda bu oran %37,7'dir [7]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine baktığımızda 10 milyon osteoporoz vakası olduğu görülmektedir. Bunların %80'ini kadınlar oluşturmaktadır [8]. Yine ABD'de yıllık 1,5 milyon civarı kırık saptanmaktadır. Bunların 700 bin civarı vertebral kırıklardır. Çoğu vakanın asemptomatik kırığı olması nedeniyle radyolojik incelemelerde tesadüfi olarak teşhis konulmaktadır. Semptomatik olan vertebral kırık vakalarında sırt ağrısı, boyda kısalma, kifoz, erken doyma, konstipasyon, uyku bozukluğu, solunum sıkıntısı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Kalça kırığı saptanan hastalar yıllık 300 bin civarıdır ve bunların önemli bir bölümü hospitalize edilmektedir. Bu hastalar derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli açısından yüksek risk taşımaktadırlar [9]. Kalça kırığı yaşlı hastalarda önemli bir oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Mortalite ile sonuçlanmayan olgularda da kırık sonrası gelişen fonksiyonel bağımlılık önemli morbiditeye yol açmaktadır. Bunlara ek olarak yaklaşık olarak yıllık 250 bin radius kırığı tespit edilmektedir [10].

ABD ve Avrupa verilerinde osteoporoz ile ilişkili kırıklar kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir, fakat diğer toplumlarda fark çok belirgin değildir. Bu farkın oluşmasında genetik, fizik aktivite ve diyet ile etkili olabilir [10]. Türkiye'de 2010 yılında 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde yaklaşık 24.000 kalça kırığı vakası olduğu tahmin edilmektedir, bu vakaların %73'ünü kadınlar oluşturmaktadır [7].

2.1.2.Kemiğin yapısı

Kemik insan vücudunun en sert dokularından birisi olup, özel bir bağ dokusudur. Bu bağ dokusunda hücreler arası madde kalsifiye olmuştur [11]. İskelet yapısının % 80'ini kortikal kemik oluştururken, %20 oranında da trabeküler kemik bulunur. Kortikal kemik başlıca kafatasında ve uzun kemiklerin gövdesinde bulunan güçlü bir kemiktir. Trabeküler kemiğin ise yastıksı etkisi fazladır. Esas olarak vertebralarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur[12]. Kemikte matriks, inorganik tuzlar ve su içeren hücreler arası madde vardır. Matriks yaklaşık %90 oranında kolajenlerden oluşmakta olup, kemik hücrelerinin organik çerçevesidir. İçinde özel bir kollajen, bazı glikoproteinler ve az miktarda da protein polisakkaritleri bulunur. Kemik tuzları erişkin bir kuru kemiğinin yaklaşık %75'ini oluşturur. İnorganik tuzlar başlıca hidroksiapatitin submikroskopik kristallerini içerir. Kristal yapının içinde magnezyum ve sodyum gibi katyonlar ve karbonat, sitrat, florid gibi anyonlar bulunur. Kristal yapının dışında çeşitli iyonlar bulunabilir[13]. Kemikte üç ayrı hücre tipi bulunmaktadır; osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar.

Osteoblastlar

Kemik matriksinin organik kısımlarının sentezinden sorumludur. Kemiğin inorganik kısımlarının yapılabilmesi de osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıracak şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe kadar değişebilir, alkalen fosfataz aktiviteleri artar ve sitoplazmaları bazofilik hale geçer. Sentez faaliyetleri azaldıkça yassılaşırlar ve alkalen fosfataz aktiviteleri yavaşlar. Buna bağlı olarak da bazofilik özellikleri azalır[14]. Osteoblast progenitörleri kemik iliğinin stromal mezenşimal progenitörlerinden ve perisitlerden (damarların endotelial katmanına bağlı mesenşimal hücrelerden) köken alabilirler. Kan damarlarının dış yüzeyinde bulunan osteoblastların mezenşimal kök hücre progenitörleri kan damarı oluşumu için de kritiktir[15]. Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantılar,

hücre kendi etrafını matriks ile sarmaya başladığı zaman daha da belirgin hale gelir. Osteoblastlar yeni sentezlenen matriks ile kuşatıldığında osteositleri oluştururlar[14].

Osteositler

Osteoblastlardan kaynaklanan osteositler matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar arasına yerleşmişlerdir. Her lakunada sadece bir osteosit vardır. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanallarla sarılmıştır[14]. Osteositler ve onların dendritik süreçleri periferal dolaşım ile devamlılık gösteren jel yapısındaki bir matriks ile çevrilidir[16]. Komşu osteositler, sitoplazmik uzantılar sayesinde birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantılarıyla iletişim kurarlar Ayrıca bu uzantılar besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini de sağlarlar. Osteositler kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar. Osteositlerin ölümü sonucunda matriks rezorpsiyonu görülür[14].

Osteoklastlar

Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış ve hareketli hücrelerdir. Bu hücreler kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, howship lakunası adı verilen çukurcularda bulunurlar. Osteoklastlar kemik matriksine hücum eden asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylelikle kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol oynarlar[14]. Osteoklastlar kalsitonin reseptörüne sahiptirler. Parathormon reseptörüne sahip osteoblastların salgıladığı otokrin ve parakrin faktörlerle stimüle olurlar[11].

2.1.3.Kemiğin fonksiyonları

Kemik, yetişkin iskeletin en önemli yapı taşıdır. Kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin yatağı fonksiyonunu da görür. Ayrıca çizgili kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri arttırarak vücutsal hareketlere dönüştürür[11]. Kemik, vücudun destek dokusudur. Kasları sağlamca tutar ve yaşamsal organları korur. Bunların yanı sıra kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum ve potasyum için başlıca yedek depo görevi görerek vücudu bu iyonların eksikliğinden ve fazlalığından korur[12].

2.1.4.Osteoporozda risk faktörleri

OP gelişiminde önemli olan risk faktörleri kemik dansitesi azalmasının ve kırık oluşum etiyojisinin anlaşılmasını sağlar. Bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, OP'un ve olumsuz sonuçlarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca bu risk faktörleri, yüksek risk grubunda bulunan kişilerin önceden tanınması ve fraktürler oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebilecek kişilerin saptanması için de kullanılabilir. Risk faktörleri aşağıdaki Tablo 2,1'de gösterilmiştir. Artmış osteoporoz riski görülen hastalıklar ve durumlar Tablo 2,2 de verilmiştir.

Tablo 2,1. Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri

<u>Modifiye edilemeyenler</u>	<u>Modifiye edilebilenler</u>
Erişkin yaşta (50 yaş üzeri) kırık öyküsü	Devam eden sigara öyküsü
Birinci derece akrabada kırık öyküsü	Düşük vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi
Kadın cinsiyet	Östrojen eksikliği
İleri yaş	Erken menapoz ya da oofektomi öyküsü
Beyaz ırk	Uzamış premenstrüel amenore (>1 yıl)
Demans	Düşük kalsiyum alımı
	Aşırı alkol tüketimi
	Bozulmuş görüş alanı
	>3 ay sistemik kortikosteroid kullanımı
	Tekrarlayan düşmeler
	Yetersiz fizik aktivite
	Düşük sağlık koşulları/frailite (kırılganlık)

2.1.5.Osteoporozun sınıflandırılması

Yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etiyolojiye ve histolojik görünümüne göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Yaşa göre juvenil, idiyopatik ve involüsyonel osteoporoz olmak üzere üç farklı alt gruba ayrılmaktadır. İnvölüsyonel osteoporoz ise postmenapozal osteoporoz ve senil osteoporoz olmak üzere iki ayrı alt başlık halinde incelenmektedir.

Tablo 2,2. Artmış osteoporoz riski görülen hastalık ve durumlar

Hipogonadal Hastalıklar	Gastrointestinal Bozukluklar	Kalıtımsal Hastalıklar
Klinefelter sendromu Anoreksiya Nervosa Hiperprolaktinemi Prematur menapoz Turner sendromu Ovaryan yetmezlik Panhipopituitarizm Androgen duyarsızlığı Atletik amenore	Gastrektomi Primer biliyer siroz Pankreas hastalıkları Çöliak hastalığı Malnutrisyon İBH	Osteogenezis İmperfekta Marfan Sendromu Hemokromatozis Hipofosfatazya İdiopatik Hiperkalsiuri Kistik Fibrozis Ehlers-Danlos sendromu Porfiri Menkes sendromu Glikojen Depo Hastalıkları
Endokrin Hastalıklar	Romatolojik Hastalıklar	Diğer
Tip 1 ve 2 DM Adrenal yetmezlik Santral obezite Cushing Hastalığı Hiperparatiroidizm Tirotoksikoz	Ankilozan Spondilit Romatoid Artrit Lupus	İmmobilizasyon KOA Gebelik ve laktasyon Skolyoz Multiple Skleroz, Sarkoidoz, amiloidoz Kilo kaybı Sigara, Alkol kullanımı
	Hematolojik Hastalıklar/Malignansiler	
	Multiple Myelom Lenfoma ve lösemiler Mastositoz Hemofili Monoklonal gamapati Talasemi Orak hücre hastalığı	

DM: Diabetes mellitus, İBH:İnflamatuvar barsak hastalıkları,
KOA: Kronik obstruktif akciğer hastalığı.
(Harrison's Internal Medicine 19. Edition'dan uyarlanmıştır)

Riggs ve Melton, postmenapozal osteoporoz için tip 1 osteoporoz, senil osteoporoz için tip 2 osteoporoz kavramlarını söylemişlerdir[17].

Tip 1 osteoporoz, östrojen eksikliği ile ilişkili olup postmenapozal kadınlarda bulunur. Hipogonadal erkeklerde, ağır egzersiz ve anoreksiya nervosaya bağlı amenore/oligomenore durumlarında da görülebilir. Tip 1 OP'da trabeküler kemik kaybı kortikal kemik kaybına oranla daha fazladır. Azalmış östrojen, bazı sitokinlerin serumda artışına neden olarak osteoklastik aktiviteyi artırır. Laboratuvar olarak serum parathormon ve kalsitriol düzeyleri azalırken idrarla kalsiyum atılımı artar. Klinik olarak trabeküler kemiğin daha yoğun olduğu vertebra ve radius kırıklarında artış görülür[2].

Tip 2 osteoporoz, yaşlanma ile ilişkili osteoporoz tipidir. Yetmiş yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak aynı oranda görülmektedir. Tip 1 den farklı olarak patofizyolojide osteoblastik aktivitenin azalması ön plana çıkmaktadır. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı benzer düzeydedir. Senil osteoporoz patogenezinde östrojen, testosteron, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 ve 2'nin azalması, parathormon ve IGF bağlayıcı protein 2 artışı, vitamin D eksikliği, interlökin 6 artışı rol almaktadır. Kortikal kemiğin daha yoğun izlendiği femur, proksimal tibia ve kalça kırıkları daha fazla oranda meydana gelmektedir[4]. Tip 1 ve Tip 2 Osteoporozun karşılaştırılması Tablo 2,3 de verilmiştir.

Tablo 2,3. Postmenapozal ve senil osteoporoz karşılaştırılması

	Tip 1-Postmenapozal OP	Tip 2- Senil OP
Yaş	50-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik Tutulumu	Trabeküler	Kortikal/Trabeküler
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, Distal Radius	Kalça, Vertebra
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	Normal veya Düşük	Yüksek
Serum Ca, P, ALP	Normal	Normal
İdrarda Ca	Yüksek	Normal
Ca Emilimi	Yüksek	Düşük
D Vitamini Metabolizması	Sekonder Azalmış	Primer Azalmış

PTH: Parathormon ALP: Alkalen fosfataz

Etiyolojik sınıflandırmaya göre primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılmıştır. Sekonder osteoporoz altta yatan etiyolojiye bağlı olarak gelişir. Endokrin, metabolik, hematolojik, romatolojik hastalıklar ve ilaç yan etkilerine bağlı olarak gelişebilir. Sekonder osteoporoz düşünülen hastalarda hasta kliniği göz önüne alınarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, intakt parathormon, açlık plazma glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum 25-hidroksi-vitamin D düzeyi, serum-idrar protein elektroforezi, tiroid stimule edici hormon (TSH), serbest T4, luteinizan hormon (LH), folikül stimule edici hormon (FSH), prolaktin, testosteron (erkeklerde), östradiol (kadında), serum kortizol, 24 saatlik idrar kalsiyum, idrar homosistein, Bence-Jones proteinürisi, serum anti-gliadin antikolları, osteokalsin ve idrar piridinium peptid tetkikleri istenebilir [1].

2.1.6.Osteoporozun patofizyolojisi

Kemiğin yeniden yapılanması (Remodeling)

Osteoporoz, kırık riskinde artışa neden olan kemik gücünde azalma ile karakterize bir iskelet sistemi patolojisidir. Eski kemik, yaşam süreci boyunca osteoklastlar tarafından resorbe edilirken osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumu gerçekleştirilir. Bu süreç 'remodeling-yeniden yapılandırma' olarak adlandırılır[18].

Kemik bir kez oluştuktan sonra yeniden yapılanma olarak adlandırılan ve ömür boyu devam eden bir yıkılma ve yenilenme sürecine maruz kalır. Böylece erişkin hayatı süresince kemik kütlesi düzenlenmiş ve vücut sıvılarındaki kalsiyum iyonunun homeostazisi sağlanmış olur. Kemik boyunca yerleşim gösteren bağımsız yeniden yapılandırma birimlerince yeniden yapılanma gerçekleştirilir. Yeniden yapılanmanın yaklaşık %90'ı inaktif durumdaki ince sıralar halinde dizilmiş halde bulunan kemik yüzeylerinde meydana gelir. Tam bir yeniden yapılanma döngüsünün tamamlanması yaklaşık altı ay sürmektedir. Eğer rezorbe edilen kemik tam olarak yerine geldiyse, yeniden yapılanma net kemik kütlesini değiştirmez. Ancak her döngüde küçük miktarlarda kemik eksikliği olur. Böylece hayat boyu süren yeniden

yapılanma eksikliği sonucu ileri yaşlarda gözlenen kemik kütlesi kayıpları meydana gelir [13].

Normalde erişkinlerde osteoklastlar kemik yüzeyinde yüzde birden daha az aktivite gösterirler. Osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen yıkım fonksiyonunda osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatırlar. Bu villuslardan salgılanan proteolitik enzimler kemiğin organik matriksini sindirir. Salgılanan sitrik asit ve laktik asit gibi bazı asitler de kemik tuzunu eritir[18]. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kütleler halinde bulunurlar. Bu kütleler gelişirken yaklaşık üç hafta boyunca kemiği sindirirler ve tüneller açarlar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur ve yerlerini osteoblastlar alır. Bu olayın ardından yeni kemik yapımı başlar ve aylarca süren kemik yapımıyla, tüneller doluncaya kadar boşlukların iç yüzeyinde konsantrik halkalar şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı o alanın kanlanmasını sağlayan damarlara ulaşınca durur[14]. Yeniden şekillenme sayesinde kemik uğradığı stres ile orantılı olarak gücünü arttırmaktadır. Böylece ağır bir yüke maruz kalan kemik kalınlaşır ve böylece kemiğin şekli stres kalıbına göre mekanik gücü desteklemek için yeniden düzenlenebilir. Kemiğin normal dayanıklılığı devam ettirilir [13].

Zirve kemik kütlesi

Yaşam sürecinde ulaşılan maksimum kemik kütlesidir. Zirve kemik kütlesine yaklaşık olarak 3. dekada ulaşılmaktadır. Genetik, hormonal, çevresel değişiklikler, kemik mineral yoğunluğu ölçülen kemik yeri ve ölçüm metodu değişkenlerine göre farklılıklar gözlenebilmektedir.

Genetik

İnsanlar arasında kemik mineral yoğunluğundaki farklılıklar genetik temele dayanmaktadır. İnsan genom çalışmaları bugüne dek kemik mineral yoğunluğunu etkileyen yaklaşık 80 genetik lokus belirlemiştir [19, 20]. Bu lokuslerin ciddi bir kısmı Wnt/beta-catenin sinyal yolağı, nükleer faktör kapp-B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin reseptör aktivatör yolağı ve mezenşimal hücre farklılaşması ile ilişkilidir.

Kemik kırıkları ya da kemik mineral yoğunluğu azalmasına yönelik genom bazlı çalışma henüz yapılmamıştır. Bu nedenle aynı genlerin kemik kırıkları ve kemik mineral yoğunluğu kaybı üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir [20].

İleri yaş

Yaşla beraber hem erkek hem kadında kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki denge bozulur, yıkım ön plana çıkar. Yaş ilişkili kemik kaybı, her iki cinsiyet için de zirve kemik kütlesine ulaşıldıktan hemen sonra başlar. Ama çoğu kayıp 65 yaştan sonra meydana gelir. Ergenlik sürecinde daha fazla kemik edinmeleri ve kadınlar gibi ani östrojen kaybı sürecini yaşamamaları nedeniyle erkekler, kadınlara göre osteoporozla daha az yatkındır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlı erkeklerde osteoporoz sıklığı %46,6 bulunmuşken yaşlı kadınlarda osteoporoz sıklığı %64.1 olarak saptanmıştır [6]. Bakımevlerinde kalan yaşlılarda osteoporoz riski en yüksektir. Kalça ve vertebra dışı kırıklar toplumda yaşayan yaşlılara göre bakımevinde kalan yaşlılarda 2,5-3,5 kat daha fazladır [21]. Atmış beş yaş sonrası kırıklar daha çok kortikal kemiklerde meydana gelir[22].

Yaşlanma, kemik kütlesinden bağımsız olarak da kırık riskini artırmaktadır. Aynı kemik mineral yoğunluğunda 20 yaş artış, kırık riskini 4 kat artırmaktadır[23].

Kas gücü 50 yaş sonrasında her on yılda yaklaşık olarak %10-20 azalır. Bu azalma düşme riskini, düşme ciddiyetini ve hatta günlük aktivite sırasında vertebraya uygulanan yükü dahi etkilemektedir. Vertebral basınç kuvveti yapılan aktiviteye göre değişmektedir [23].

Yaşlanma ile oluşan oksidatif stresin de patofizyolojide yeri mevcuttur [24]. İlerleyen yaşla östrojen eksikliğine bağlı artmış kemik yıkımı ile beraber artmış reaktif oksijen radikallerinin azalmış kemik yapımı ve artmış kemik yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış reaktif oksijen radikalleri osteoblastlarda apoptozu indüklemektedir. Ayrıca reaktif oksijen radikalleri, RANKL-indüklenmiş osteoklast oluşumu, aktivasyonu ve yaşamı için önemli rol oynamaktadır [25].

Etnik varyasyon

Afrikan Amerikalılarda beyaz ırka göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğu mevcuttur. Asyalı Amerikalılar ise daha düşük kemik mineral

yoğunluğuna sahiptir. Afrikan Amerikalılarda kalça kırığına, klinik vertebra kırığına göre daha düşük oranlara rastlanılmaktadır. Kemik mineral yoğunlukları arasındaki fark, vücut büyüklüğüne göre düzeltildiğinde azalmakta, hatta kaybolabilmektedir [26].

Çevresel faktörler

Vücut büyüklüğündeki artış ve kas gücünden kaynaklanan iskelet yükünün optimal kemik kütlesine ulaşım ile yakın ilişkisi vardır[27]. Çocukluk çağında kemik gücü optimizasyonunun da ileri yaşlarda oluşabilecek kemik kırığı üzerine etkisi mevcuttur. Seksüel gelişim sırasında edinilen uygunsuz vücut kompozisyonu, kemik gücünde yetersizliklere yol açabilir. Çocukluk çağında yapılan fiziksel aktivite kemik kütlesini ve yoğunluğunu artırır. Çocukluk çağı kronik hastalıkları da tam tersine kemik sağlığını kötü yönde etkiler, bu dönemde kırıklara ya da yetişkin çağda kırıklara neden olabilir. Gecikmiş maturasyon, malnutrisyon, kas hastalıkları, azalmış fiziksel aktivite, kronik inflamasyon ve steroid kullanımı da çocukluk çağında kemik gelişimini etkileyebilmektedir[28].

Seks steroid eksikliği

Östrojen ya da androjen eksikliği kemik yenilenme hızını artırarak, osteoklast ve osteoblast sayısını artırarak, artmış yıkım ve yapım (yapım değişmeyebilir veya yıkım daha fazla artar) kemik kaybına neden olur. Östrojen ya da androjen kemik yıkımını azaltır, kemiğin yeniden yapılanmasını düzenler, kemik yapım ve yıkımı arasında dengenin idamesine yardımcı olur. Bu etkiler hormonal etkileşimlerin osteoklastlar üzerindeki pro-apoptotik ve osteoblast ve osteositler üzerindeki anti-apoptotik etkilerin sonucudur [25, 29, 30].

Östrojen: Trabeküler kemik kaybı östrojen eksikliği ile ilişkilidir [31]. Menapoz ve 75 yaş arası dönemde kadınlar toplam kemik minerallerinin yaklaşık %22'sini kaybeder. Bu kaybın %13,3'ünün yaş ile %7,75'inin ise östrojen çekilmesiyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Femur boynunda %14 kayıp yaşla ilişkiliyken sadece %5,3 östrojen çekilmesiyle alakalıdır [32].

Menapozla ilişkili hızlanmış faz, trabeküler kemik kaybı görülür ve bu fazı birkaç yıl sonra daha yavaş seyirli kortikal kemik kaybı fazı izler. Yavaş faz azalmış osteoblast sayısı ile ilişkili olup, hem erkek hem de kadınlarda görülür [33-35].

Androjen aromatzasyonu sonucu oluşan östrojenin östrojen reseptörleri üzerine etkisinin erkeklerde iskelet homeostazına katkısı vardır[36]. Erkeklerde de östrojen eksikliği osteoporoz gelişimini hızlandırabilir[37, 38]. Östrojen reseptör eksikliği olan fare çalışmalarında hem erkek hem de dişi farelerde azalmış kortikal kemik kütlesi saptanmıştır [39].

Androjenler: Androjenler, erkek iskelet homeostazında önemli yere sahiptir. Fare çalışmalarında androjenlerin kemik koruyucu etkilerinin östrojen reseptörü üzerinden olmadığı gösterilmiştir [40, 41]. Androjen reseptör uyarımının trabeküler kemik koruyucu etkisi gösterilmiştir [42].

Lenfosit ve sitokinler

Hem yaşlanma hem de östrojen eksikliği sonucu kemik iliğinde artan reaktif oksijen radikalleri T ve B lenfosit artışına, nükleer faktör kappa B aktivasyonuna, interlökin 1, interlökin 6, interlökin 7, tümör nekrotizan faktör, prostoglandin E2, makrofaj koloni stimüle edici faktör ve RANKL gibi osteoklastojenik sitokin üretimi artışına neden olur [43, 44].

Glukokortikoid fazlalığı

Endojen ya da farmakolojik glukokortikoid fazlalığı osteoporoz nedenidir. İleri yaşa bağlı osteoporoz benzeri yapım-yıkım hızı düşüktür ve esas patoloji azalmış kemik formasyonudur [45].

Glukokortikoid fazlalığı, direk olarak osteoblastogenezi baskılar, osteoblast ve osteosit apoptozunu indükler, osteoklast yaşam döngüsünü uzatır [46].

Okside olmuş lipidler

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri osteoporoz, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkiyi ortaya koymaktadır [47-49].

İlerleyen yaşa paralel kemik kaybı ve vasküler kalsifikasyon, kemik yoğunluğu ile ters orantılıdır [50]. Artmış lipid oksidasyonu ve aberran Wnt sinyali sonucu osteoporoz gelişimi, durumu açıklayıcı bir bağlantı olabilir [51, 52].

2.1.7.Osteoporozda oksidatif stresin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin, endotel disfonksiyonunun rolü

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen dislipidemi, oksidatif stres, inflamasyon, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon, sigara ve diyabetes mellitus ayrıca düşük kemik yoğunluğu ile de ilişkili bulunmuştur[53]. İnflamasyonun ateroskleroz ve osteoporoz patogenezindeki yeri bilinmektedir. Aterogenezi azaltan statinlerin kemik oluşumunu artırdığı gösterilmiştir[54]. Osteoporoz tedavisinde kullanılan bisfosfonatların aterogenezi inhibe ettiği tespit edilmiştir[55].

Oksidatif stres hücrel fonksiyonları etkilemektedir. Vasküler osteoblastik hücreler kalsifiye vasküler hücrelere dönüşür ve sonuçta damarlardaki aterosklerotik plaklarda kalsiyum birikimi olur. Vasküler hücreler hidrojen peroksit ya da ksantin/ksantin oksidaza maruz bırakıldığında bu hücrelerin artmış osteoblastik farklılaşma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durumun aksine hidrojen peroksit ya da ksantin/ksantin oksidaza maruz kalan osteoblast hücrelerinde farklılaşmanın inhibe olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar oksidatif stresin vasküler ve kemik hücrelerinde farklılaşmayı zıt yönde etkilediğine bir kanıt olarak gösterilebilir [56].

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur[57]. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, trombotik faktörler, adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır[58]. Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre göçü ve çoğalması meydana gelmektedir[59]. Normal endotelde asetilkolin, nitrik oksit (NO) salınımını uyarak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken;

endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu durum “paradoks vazokonstrüksiyon” olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve koroner risk faktörleri olan hastalar (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline cevabı azalmış veya tamamen ortadan kalkmış vazodilatasyon şeklindedir[60]. NO'nun kemiğin kanlanmasını direkt de etkileyebildiği düşünülmektedir. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada radyal arter kan akımı ile anlamlı ilişki bulunmuştur[61]. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada arteryal kan akımının kemiğin oluşumu ve mineralizasyonu üzerine direkt etkisi bulunmuştur[62]. Azalan NO kemik kaybına da neden olabileceğinden NO hem endotel disfonksiyonu hem de osteoporozun patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Ayrıca kemiğin G1a proteini olarak bilinen osteokalsin de kemik yeniden yapılanma sırasında osteoblastlar tarafından sentezlenir ve yüksek kemik döngüsü belirteci olarak bilinir[63]. Ateroskleroz hastalarında dolaşımında osteokalsin miktarı belirgin artmıştır[64].

2.1.8.Osteoporozun kliniği, tanısı

Osteoporozda klinik belirtilerden önce genelde sessiz bir dönem izlenmektedir. Tarama amaçlı veya tesadüfen dansitometrik incelemeler yapılırsa ‘Asemptomatik dansitometrik osteoporoz’ dönemi saptanabilir. Bu dönemde tanı konması önemlidir[65]. Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır. Fragilite kırığı, normal olarak kırık oluşturmayacak derecede düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan kırıklardır. Dünya sağlık örgütüne göre, mekanik güç olarak ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye eşit olan güç kastedilmektedir[66]. Sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformiteler, periodontal hastalıkların varlığı ve kırıklar hastaların temel klinik yakınma ve bulgularıdır. Ağrı, sıklıkla hareketle ve ağırlık kaldırmakla belirginleşen künt karakterdedir. Ağrı genellikle postür bozukluğu, ligamanlarda gerilme veya kronik vertebra kırıkları nedeniyle ortaya çıkar. Kompresyon kırıkları boy kısalmasına neden olur. Multipl kırıklı olgularda ise torako-abdominal deformiteler intratorakal ve intraabdominal organlarda fonksiyon kaybına neden olabilir. Nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, konstipasyon, nadir olarak sinir kökü basıları ortaya çıkabilir[65].

Hastaların ilk şikayeti, fark edilmemiş vertebral kırıklara bağlı boy kısalması olabilir. Vertebralardaki yükseklik azalmaları bundan sorumludur; bu kısalık morfolojik vertebra kırıkları olduğu zaman daha belirgin olabilir; çok sayıda vertebral kırık kamburluk yapar. Dorsal kifoz vertebral kırıklardan olabilir de, osteoporoz için diagnostik kabul edilmemelidir, çünkü birçok yaşlıda kifoz, vertebral kırık olmadan da olabilir. Artmış oksiput–duvar mesafesi, kifozun ve indirekt vertebral kırığın belirtisi olabilir. Boy kısalması, estetik sorun yaratması dışında, günlük yaşamda aktivitelerinin uygulanmasında yaratabildiği gibi sırt, vücut ağrılarıyla yaşam kalitesini bozar ve başkalarına bağımlılık ve sonuçta psikolojik sorunlar yaratır[66]. OP’da oluşan kronik sırt ağrısını gidermek amacıyla kullanılan non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da konstipasyona neden olabilmektedir. Konstipasyon kendisi de sırt ağrısını tetiklediği için dikkat edilmesi gerekir. İlerlemiş hastalığı olan kişilerde gastrointestinal sistemde sıkıntı hissi yaygın bir yakınmadır. Bunu önlemek için hastaya daha az miktarda ve sık yemek yemesi önerilmektedir. Ağrı ve bunun sonucunda gelişen psikolojik faktörlerin yanı sıra sosyoekonomik problemlerin de kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bütün bunlara uyku bozuklukları, iştahsızlık, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk ve ölüm korkusu gibi sorunlar da eklenebilir[65]

Frajilite kırığı varlığında osteoporoz tanısı akla gelmelidir. Osteoporotik frajilite kırığı, düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili başlıca vertebral kolon, kalça, önkol ve omuz kırıklarıdır. Vertebral kompresyon kırıkları, osteoporotik olanlarda günlük aktivite sırasında düşme olmaksızın olabilir. Vertebra kırıklarında, pubis verteks mesafesindeki kısalma ile pelvis kaburgalara yaklaşır. Bu nedenle gastrointestinal sistemin yerleşme alanı daralır ve bu da gastrointestinal sistemde dispeptik yakınmalar, erken doyma, karında distansiyona neden olur. Göğüs bölgesinde ise, torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları, akciğer ekspansiyonunu azaltır ve restriktif bir solunum yetmezliği yaratır; bu problem kalp fonksiyonlarında da ikincil değişiklikler yapar[66].

2.1.9.Tanı Yöntemleri

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu (KMY) kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir. KMY ölçümü klinikte, pratikte ve araştırmaların yürütülmesinde önemli bir adım olmuş ve osteoporoz tanısı, osteoporotik fraktür riskinin tahmini ve tedavinin izlenmesine yeni bir boyut kazandırmıştır. Bu nedenle en sık kullanılan dual enerji X-ray absorpsiyometri olsa bile diğer yöntemler de nadir olarak kullanılıyor[67].

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA)

Bu sistemde de radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Bu yönü ile Single enerji X-ray absorpsiyometriye (SXA) benzer ancak ışın dual fotonludur. DXA'nın tutarlılığı %1,3 olarak bildirilmiştir. DXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülür. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber vertebra (L2-L4) ve kalçadır[7]. DXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. T skoru ise belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir [68, 69]. Tüm vücut DXA ölçümü daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca kalça ve diz protezli hastalar için ortopedik çekim ve analizi de yapılabilmektedir [7].

T skoru 2,5 standart deviasyon ya da altı, osteomalazi gibi diğer düşük kemik mineral yoğunluğu sebepleri ekarte edildiğinde osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. T skoru 1 ila 2,5 standart deviasyon arasında saptanırsa osteopeni olarak tariflenmektedir. Normal kemik mineral yoğunluğu, genç erişkin referans popülasyona göre 1 standart deviasyon aralığında yer almaktadır. T skoru < -2,5 olan bireyler kırık açısından yüksek risk grubunda yer almaktadır. T skoru -1,0 ile -2,5

arasında olan grupta, bu kategoride çok daha fazla sayıda hasta olmasından ötürü kırık sayısı daha fazladır [70].

Single enerji X-ray absorbsiyometri (SXA)

Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir sistemdir. Radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpü bulunmaktadır[68].

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)

Bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla kemik dansitesinin ölçülmesi absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. KBT ile trabeküler, kortikal veya integral kemik ölçümü periferik ya da santral olarak yapılmaktadır. KBT’de single-dual enerjili teknikler kullanılabilir. L1- L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Tomografinin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DXA için sorun oluşturabilecek etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır [7].

Kantitatif ultrason (KUS)

Özellikle son yıllarda tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. KUS ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kemikten ultrason geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. Tibia, patella, topuk gibi periferik sahalarda, kemiklerin yüzeyel bulunduğu bölgelerde ölçüm yapılabilir[71].

Kemik sintigrafisi

Kemik mineral yoğunluğu azalmasına bağlı olarak kırıkların tespitinde ve bunların eski ya da yeni olup olmadığını ayırt etmede kullanılabilir. Ayrıca bölgesel osteoporoz tanısının doğrulanmasında da kullanılabilir[72].

Kemik Biyopsisi

Kemik tutulumu olan hastalıkların ayırıcı tanısında, hızlı veya yavaş döngülü osteoporozun ayırt edilebilmesi amacıyla kullanılmaktadır[72].

Laboratuvar Yöntemleri

Kan sayımı, sedimantasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalin fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrarda kalsiyum, idrar kreatinini sekonder osteoporoz olasılığını dışlamak için mutlaka yapılmalıdır. Osteoporozda görülen kemik kaybı rezorbsiyon ve formasyon arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Menapozda kadar kemik döngüsünde kısmen küçük değişiklikler olurken menopozdan sonra rezorbsiyonun formasyonundan fazla olması nedeniyle kemik döngüsü premenopoz değerlerinin %60-80'inin üzerine çıkabilir. İlk değerlendirmesinde anormallik saptanan ya da öykü ve fizik muayenenin şüpheli olduğu durumlarda ek laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulur[73].

Yeterli kalsiyum alımının ve gastrointestinal problemleri olan hastaların değerlendirmesinde 24 saat idrar kalsiyum ve kreatinin ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca böbrek taşı olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır. Açıklanamayan anemi, düşük vitamin D ve/veya düşük idrarla kalsiyum atılımı olan hastalar çölyak hastalığı açısından test edilmelidir. Açıklanamayan anemi, hiperkalsemi, kilo kaybı, proteinüri saptanan hastalar kanser ve multiple myelom açısından incelenmeli ve serum-idrar protein elektroforezi istenmelidir. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, böbrek taşı öyküsü olan hastalarda serum paratiroid hormon ölçülmelidir. Açıklanamayan osteoporozu ve vertebral kırığı olan hastalarda Cushing sendromu/ subklinik hiperkortizolizm açısından idrar kortizol düzeyi gönderilmelidir[74].

Kemik turnover belirteçleri rutin olarak ölçülmemektedir. Klinik çalışmalarda terapötik ajanların çalışma mekanizmasını anlamak için kullanılır. Kemik turnover belirteçlerinin klinik pratikte rolleri kırık riski değerlendirmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve tedavi uyumunun ölçümü olarak sıralanabilir. Biyolojik ve laboratuvar varyasyonları, klinik pratikte yaygın kullanımlarını kısıtlamaktadır [75].

2.1.10.Osteoporozun tedavisi

Osteoporozun tedavisi yaşam tarzı önlemleri ve farmakolojik tedaviden oluşur. Özellikle postmenopozal kadınlarda kemik kaybını azaltmak için yaşam tarzı önlemlerinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Bunlar yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı, düzenli egzersiz yapmak, sigarayı bırakmak, aşırı alkol alımından kaçınmak ve düşmelerin önlenmesi gibi önerileri içerir. Ayrıca mümkünse glukokortikoid gibi kemik kaybını artıran ilaçlardan kaçınılmalıdır[76].

Osteoporoz tedavisinde farmakolojik tedavi bazında osteoklast aracılıklı kemik yıkımını önleyici (antiresorptif tedavi), her ne kadar 60-70 yaş grubu hastalarda osteoklastik aktivite artışı kilit rol oynamasa dahi kullanılmaktadır. Bu nedenle azalmış osteoblastik aktivite ile seyreden durumlarda, yeni kemik oluşumu azalmış dahi olsa kemik yıkımı önlenmesi nedeniyle artmış kemik mineral yoğunluğu elde edilebilir. Ayrıca osteoblastik aktiviteyi uyaran paratiroid hormon gibi tedavi yöntemleri de mevcuttur [77].

Antiresorptif tedavi kalsiyum ve vitamin D desteği, hormon replasman terapisi, kalsitonin ve bisfosfonat tedavisini içermektedir. Osteoblast ve yeni kemik oluşumunu uyarıcı tedaviler ise sodyum florid, androjenler, intermitan paratiroid tedavisidir. Tip 2 osteoporoz azalmış osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan teorik olarak osteoblast uyarıcı tedavi daha uygun olmaktadır. Fakat anabolik tedavilerle ilgili ciddi problemler söz konusudur. Androjen kullanımında virilizasyon ve hepatik toksisite, florid tedavisi ile artmış kemik ağrısı ve azalmış kemik kalitesi örnek olarak verilebilir. Parathormon tedavisi tek başına başarılı olup bisfosfonatlarla kullanımı onay almamıştır [78, 79].

Kalsiyum, vitamin D, kalsitriol

Diyette kalsiyum desteği adolesanlarda kemik kütlelerini artırırken, ileri yaş grubunda kemik kaybını azaltır [80, 81]. Kalsiyum alımı 400 mg/gün'ün altında olan tüm hastalara kalsiyum desteği verilmelidir. Kalsiyum desteğinin osteoporotik hastalarda kırık riskini azalttığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir [81-83]. Kalsiyum dozları yetişkinler için 1000 mg/gün, osteoporotik postmenapozal kadınlar için 1500 mg/gün, adolesan grup için 1200 mg/gün önerilmektedir [84-88].

Vitamin D eksikliği kemik yoğunluğunu etkileyebilen önemli bir sorundur. Vitamin D düzeyi için normal değer > 30 ng/mL kabul edilmektedir. 25 OH Vitamin D düzeyi 30-20 ng/ml arası vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml altı vitamin D eksikliği, 10 ng/ml altı ise ağır vitamin D eksikliği olarak tanımlanır. Günlük destek olarak 400-800 ünite önerilmektedir. Düşme ve kırıkların önlenmesi için en az 800 IU verilmelidir. Yaşlı osteoporotik hastalarda günlük dozu 1000-1200 IU üzerine çıkılmamalıdır. Bazı çalışmalarda vitamin D3 ve kalsiyum replasmanının kalça ve diğer nonvertebral kırıkları %43' e kadar azalttığı gösterilmiştir. Kalsitriol tedavisi verilen hastalar hiperkalsemi ve hiperkalsiüri açısından takip edilmelidir[89].

Östrojen

Östrojen eksikliği, postmenapozal kadınlarda kemik kaybının iyi bilinen bir sebebidir[90]. Periyodik medroksiprogesteronun amenoreik olan genç kadınlarda kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir [91]. Östrojen replasmanının artmış kemik yoğunluğuna, üriner biyokimyasal yıkım belirteçlerinde ve kırık riskinde azalmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [92-95]. Fakat östrojen tedavisinin ciddi riskleri de vardır. Karşılanmamış östrojen, artmış uterus kanseri riski ile birlikte özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda meme kanseri için artmış riske sahiptir. Ayrıca hormon replasman tedavisinin artmış akut miyokard infarktüsü ve inme riski oluşturduğu gösterilmiştir [95].

Raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri günümüzde osteoporoz için kullanılmaktadır. 60 mg/gün kullanılan raloksifenin vertebral kırık riskini %30 azalttığı gösterilmiştir [96]. Ancak derin ven trombozu riski mevcuttur ve östrojenin yarattığı risk ile benzerdir. Kalça kırığı ile ilgili kanıtının olmaması nedeniyle senil osteoporozda tercih edilmemektedir.

Kalsitonin

Osteoklast fonksiyonunu azaltarak kemik yıkımını azaltır [97]. Kalsitonin, hem subkutan enjeksiyon hem de intranazal sprey formunda mevcuttur. Osteoporoz tedavisi için 200 IU kullanılır [98]. Yan etki olarak bulantı ve flushing nadir olarak görülmektedir. Tedavinin maliyetli olması ve tedaviye uyumsuzluk sorunları mevcuttur. Kalsitoninin santral etkili olduğu düşünülen analjezik etkisi mevcuttur.

Nazal salmon kalsitoninin postmenopozal kadınlarda erken dönemde spinal kemik kaybını azalttığı gösterilmişken periferik iskelete etkisi kanıtlanmamıştır [99, 100].

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, sentetik pirofosfat analoglarıdır. Etkilerini osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek gösterirler [101]. Bu bileşikler hidroksiapatit kristallerine sıkıca bağlıdır. Kemik rezorpsiyonu sırasında hidroksiapatit kristallerine bağlı bisfosfonatlar salınır, osteoklastlar tarafından emilir ve bu hücrelerin kemik resorbe edici etkisini inhibe ederler. Bisfosfonatlarla çevrili kemik yüzeyler ayrıca ardışık gelen osteoklastlarca bağlanmaya daha az elverişli hale gelmektedir.

Osteoporoz tedavisinde klinik olarak kullanılan bisfosfonatlar alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronattır. Risedronat 35 mg, alendronat 70 mg preparatları mevcuttur. Risedronat ve alendronat haftalık kullanılırken ibandronat ayda bir 150 mg kullanılmaktadır. Alendronat ve risedronatın devamlı kullanımı halinde vertebral, nonvertebral ve kalça kırık riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. [102]. Hem kadın hem de erkek cinsiyette endikasyonu vardır. İbandronat ön planda sadece vertebral kırıkları önlemede etkili olduğu için senil osteoporozda tercih edilmemektedir.

Tüm bisfosfonatlar düşük emilim oranına sahiptir, bu nedenle aç karnına alınması önerilmektedir. Özefagus irritasyonuna neden olabilmeleri nedeniyle aç karnına ve bol suyla alınmaları gerekir, 30-45 dakika yemek için beklenmelidir. Özefajit, özefajiyal ülser ve striktür vakaları bildirilmiştir. Ayrıca atriyal fibrilasyon insidansını artırabildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Özellikle zolendronatın kanser hastalarında çene osteonekrozuna sebep olabildiği bilinmektedir [4]. Beş yıldan uzun süreli kullanımlarda da atipik femur shaftı kırıkları görülebilmektedir [103].

Paratiroid hormon

Teriparatid (recombinant human PTH (1-34)), Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozu için (diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da hipogonadizme bağlı osteoporoz gibi yüksek risk oluşturan

durumlarda) onay almıştır[66]. Parathormon, günlük olarak düşük dozlarda uygulandığında osteoporotik hastalarda artmış kemik yıkımı ve hiperkalsemiye neden olmadan yeni kemik oluşumuna neden olmaktadır. On dokuz aylık tedavi sürecinde vertebral kırık riskinin %65, nonvertebral kırık riskinin %45 azaldığı gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunu vertebralarda %9-13, femur boynunda ise %6-9 arasında arttırmıştır. Bu etkiler önceden bisfosfonat almış hastalarda daha az olarak saptanmıştır. Bu anabolik tedavinin henüz bisfosfonatlarla beraber kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir [104]. Yan etki olarak kas ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantıya sebep olabilmektedir. Fare çalışmalarında osteojenik sarkom gelişme riski görülmüşken teriparatid alan sadece bir vakada osteojenik sarkom bildirilmiştir [105].

Stronsiyum ranelat

Stronsiyum ranelat, hem bisfosfonatlar gibi kemik yıkımını azaltırken hem de teriparatid gibi yeni kemik oluşumunu indükler. İlaç granül formunda olup su ile süspanse edilmelidir. Yavaş absorbe edilmesi nedeniyle yemekten en az 2 saat sonra, tercihen yatarken alınmalıdır. Stronsiyum ranelat 1 yıl kullanımında vertebra kırığı riskini %49 azaltmaktadır. Bazı çalışmalarda ileri yaştaki hastalarda da hem kalça hem vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Yan etki olarak bulantı, diyare ve baş ağrısına neden olabilmektedir. İlacı kullanan grupta venöz tromboemboli sıklığında artış gözlenmiştir [104]. Erkek hastalarda endikasyonu yoktur. Son dönemde çıkan kardiyovasküler risk artışı ile ilgili yayınlardan sonra kardiyovasküler hastalıkları olan yaşlılarda kullanımı sınırlanmıştır[106].

Denosumab

Denosumab, 6 ayda bir 60 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Dev hücreli kemik kanseri tedavisinde 120 mg'lık preparatı mevcuttur[66]. Postmenapozal kadınlarda 3 yıllık uygulama sonucunda vertebra, kalça ve nonvertebral kırıklarını sırasıyla %68, %40 ve %20 azalttığı gösterilmiş olan osteoporoz tedavisinde kullanılan bir ajandır. Gonadotropin releasing hormon tedavisi alan prostat kanserli erkeklerde yapılan çalışmada kemik kütlelerini artırdığı ve vertebra kırığı tekrarlarını azalttığı gösterilmiştir. Denosumab, RANKL karşıtı insan monoklonal antikorudur. Denosumab, RANKL' a bağlanarak osteoklast öncüllerinden matür osteoklast

oluşumunu engeller. Ayrıca osteoklastların yaşam süresini kısaltır. Yan etkileri olarak hipokalsemi, enfeksiyona yatkınlık, dermatit ve döküntü gibi dermatolojik yan etkiler sayılabilir [107]

2.2.ENDOTEL

2.2.1.Normal endotel ve fonksiyonları

Endotel, kardiyovasküler sistem içerisinde yer alan, damar iç yüzeyini saran, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel hücrelerinin bir araya gelmesiyle oluşmuş, canlı vücudundaki çeşitli patolojik ve fizyolojik olayların regülasyonunda önemli rol oynayan dokudur[108]. Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanlar endotel hücrelerine negatif yük kazandırmaktadır. Endotel hücreleri, hücresel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar[109]. Tek katlı basit yapısına rağmen vücut homeostazının sağlanmasında ve pıhtılaşma, trombosit aktivasyonu, vasküler geçirgenlik, enflamasyon, hücre proliferasyonu ve migrasyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynar[110]. Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel, çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir. Yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunu düzenleyen endotel kaynaklı gevşetici ve kasıcı faktörler olarak iki ana gruba ayrılan birçok molekül saptanmıştır. Bunlar arasında da endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan molekülün nitrik oksit (NO) olduğu düşünülmektedir[111]. Genel anlamda endotel disfonksiyonu tanımı ile de bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir [112].

Endotelin damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipine ve yerine bağlıdır. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Ancak intravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için makromoleküllere karşı seçici bir geçirgenlik vardır. İnflamasyon, immün cevap ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması için hormon, antikor vb. moleküllerin geçişi gereklidir[113].

Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında da önemli bir yeri vardır. Salgılanan prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu,

sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder [114, 115]. Bir kısım NO ise lümenine geçerek trombositleri etkiler. Prostatiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar. Ayrıca CD39 olarak da ifade edilen ekto-ADPaz'ın adenosin trifosfat (ATP) ve adenosin difosfatı (ADP) siklik adenosin monofosfata metabolize etmesi sonucunda da trombositlerin toplanması ve dinlenme konumuna geçmeleri engellenir [115].

Endotel hücrelerin koagülasyonu inhibisyonu 3 yolla olabilmektedir;

- 1) endotel yüzeyindeki trombomodulin'in trombinin bağlanması ve onun koagülan özelliğini inhibe etmesi şeklinde,
- 2) sentezlenen protein S'nin protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini inhibe etmesi yoluyla,
- 3) salgılanan Heparan SO₄ ın ve doku faktör yolu inhibitörünün koagülan faktörlerini inhibe etmesi sonucunda gerçekleşir[114, 115].

Fibrinolitik aktivitenin oluşmasını endotel hücrelerinden çeşitli durumlarda (egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu vb.) doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınımı, von willebrand faktör (vWF) ve fibrinonektin gibi moleküller sağlamaktadır[116]. Hücre yüzeylerinde sentezlenen adhezyon proteinleri, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde hücrelerin kendi substratlarıyla veya moleküllerle etkileşimlerini (tanıma ve yapışma gibi) sağlamaktadır. Önemli hücre adhezyon molekülleri endotelial lökosit adhezyon molekülü (ELAM), vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM 1), hücre içi adhezyon molekülü 1 (ICAM 1) bulunmaktadır. ELAM 1 yalnız endotelde, ICAM 1 ve VCAM 1 aynı zamanda monosit, lenfosit ve hepatositlerde sentezlenmektedir. Selektinler, fukozillenmiş yüzey oligosakkaridleri aracılığıyla hücre adhezyonunda işlev görmektedir[117].

Endotelden sentezlenen vazodilatörler ve vazokonstrüktörler mediatörler vardır (Tablo 2,4). Vazodilatörler NO, PGI₂ ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF), vazokonstrüktörler ise endotelin 1 (21 aminoasitten oluşan bir polipeptittir), Angiotensin 2 ve arşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlenen tromboksan A₂ (TXA₂) ve inflamatuvar hücreler kaynaklı oluşabilen süperoksit

radikalleridir[118]. Normalde bu mediatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar[119].

Nitrik oksit

Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkoline cevap olarak sağlam endotel varlığında tavşan aortik halkasının genişlediğinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır [120]. Bu faktörün NO olduğu daha sonra Palmer ve arkadaşları tarafından 1987 yılında gösterilmiştir[121]. NO, nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiopterin ve NADPH gibi kofaktörler kullanır. NO sentezinden sorumlu olan enzim hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur, böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat, guanosin monofosfata dönüşür ve gevşeme gerçekleşir[122]. NO serbest olarak yayılabilen bir gazdır ve damar lümeni ve çevresindeki düz kas ve dokulara da etkilidir. Vasküler düz kas hücrelerine giren NO guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda siklik 3'5' guanozin monofosfat (c-GMP) seviyelerini arttırır. c-GMP düz kas hücresi içindeki c-GMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, kalsiyum kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi kalsiyum miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar[123]. NO, c-GMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur [124]. N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) gibi arjinin analogları ile NO üretiminin tamamen bloke edilebilmesi NO etkilerinin ayrıntılı olarak çalışılabilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin sağlıklı gönüllülerin brakiyal arterlerine yapılan L-NMMA infüzyonunun ön kolun kan akımında azalmaya yol açması, NO'in bazal vasküler tonus ayarlanmasındaki önemini gösterir[125]. Buna benzer çalışmalar koroner[126] ve pulmoner dolaşımda da yapılmış ve kan akımı düzenlenmesinde NO'in rolünün önemini göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO aktivitesi için belirleyici olarak sadece üretimini etkileyen faktörlerin değil, yıkımını etkileyen faktörlerin de önemli olduğunu öne sürmüştür [127]. Tetrahidrobiopterin eNOS aktivitesini düzenleyen bir kofaktördür.

Tablo 2,4. Endotelden salınan mediatörler

Vazodilatatörler	Sellüler Adhezyon Molekülleri	Koagülan / Fibrinolitikler
Nitrik Oksit (NO) Prostasiklin Bradikinin Asetilkolin Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör	İntersellüler adezyon molekülü-I (ICAM-I) Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I) E-selektin	Von Willebrand faktör Doku tipi plazminojen aktivatörü Plazminojen aktivatör inhibitörü
Vazokonstriktörler	Büyüme Faktörleri	Kimokinler
Anjiyotensin II Endotelin Tromboksan A2	Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) Dönüştürücü büyüme faktörü	İnterlökin-8 Monosit kemotaktik protein

Spatial and temporal dynamics of the endothelium. J Thromb Haemost 2005'ten uyarlanmıştır.

Sağlıklı insanlarda bu kofaktörün uygulanması herhangi bir etki yaratmazken, hiperkolesterolemik veya sigara içen kişilerde bozulmuş olan NO aktivitesini düzeltildiği gösterilmiştir[128]. NO biyoaktivitesinin en ilginç düzenleyicilerinden birisi de superoksit anyonudur[129]. Normal metabolizmanın bir ürünü olarak bazı reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bu molekül diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilir veya superoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir. Superoksit ve NO kararsız moleküllerdir; reaksiyona girdiklerinde peroksinitrit bileşimini oluştururlar. Bu da diğer serbest oksijen radikali türlerini oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda endotele bağlı superoksit dismutaz (ecSOD) enzim aktivitesinin NO bağımlı endotel fonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir[130]. Buna rağmen azalmış NO biyoaktivitesinin ve artmış oksidatif stresin eşlik ettiği patolojik durumlarda superoksit dismutaz infüzyonu NO aktivitesini düzeltmez. Ancak bu patolojik durumlarda bazı antioksidan tedaviler NO

aktivitesini düzelttiğinden, bazı koşullarda reaktif oksijen radikallerinin NO'ı inaktive ettiği ileri sürülmüştür [131].

Nitrik oksit, trombosit adhezyon ve agregasyonunu, lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler [132]. LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir [133]. Plazma ve koroner aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır [134]. NO üretimindeki azalma, ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır [123]. Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini artırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır. Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.

Prostaglandinler

Endotel hücreleri birçok çeşit prostaglandin molekülü üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostasiklin ve tromboksan A2 endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. PGI2 hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak siklik AMP düzeylerini artırır ve böylece vazodilatasyona yol açar [135]. Ek olarak PGI2 trombosit agregasyonunun potent bir inhibitörüdür. TXA2 tam tersi olarak vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi hakimdir [136]. Bu fizyolojik durum bozulduğunda vasokonstriktör prostanooidlerin daha ön plana geçtiği düşünülmektedir [137].

Anjiyotensin (AT) ve kininler

Sistemik vasküler etkilerinin yanında renin anjiyotensin sistemi lokal vasküler kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Vazokonstriktör, protrombotik, oksidan ve aterojenik etkileri olan anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptittir. Anjiyotensin II aynı zamanda etki ettiği reseptör tipine (AT1 ya da AT2) göre tam tersi etkiler göstererek kendi etkisini dengeleyici özelliğe de sahiptir. Örneğin endotel hücrelerindeki AT1 reseptörünün aktivasyonu NO ve vazodilatatör

prostaglandinlerin salınımına yol açar. Düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyon, NADP/NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit oluşumu ve endotelin-1 salınımına yol açar. Ek olarak AT1 reseptörleri büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak düz kas hücrelerinde hipertrofi ve proliferasyonu uyarır. Sağlıklı işlev gören bir endotelin, anjiyotensinin fizyolojik etkilerini düzenlediği söylenebilir. Doku ACE konusundaki bilgiler arttıkça, bradikininin fizyolojik önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bradikinin, kininojenden endotel tarafından salınan kallikrein tarafından üretilir. Bradikinin endotel hücrelerindeki B2 kinin reseptörlerine bağlanır ve vazodilatatör maddelerin salınımını sağlar [138]. Bradikinin ACE tarafından metabolize edilir. Hornig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonu ile radyal arterde NO bağımlı vazodilatasyonun arttığı gösterilmiştir[139]. Bu da ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerinden bazılarının bradikinin üzerine yaptığı etkilerden dolayı olduğunu düşündürmektedir[140].

Endotelinler (ET)

Endotelinler parakrin aktiviteleri ve potent vazokonstriktör özellikleri olan bir grup moleküldür[141]. Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 tariflenmiştir. ET-1 bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür ve bu grubun en önemli izoformudur (endotelin olarak adlandırılır). ET-2'nin fonksiyonu bulunamamıştır, beyin dokusunda bol bulunan ET-3 nöral endotelin olabilir[142]. ET-1 başlıca endotel olmak üzere lökosit, makrofaj, düz kas hücreleri tarafından üretilmektedir[143]. ET-1 ayrıca santral sinir sisteminde nöronlar ve astrositlerden, endometriyal hücrelerden, hepatositlerden, böbrek mezenşimal hücrelerinden, Sertoli hücrelerinden ve meme epitel hücrelerinden üretilir [142]. Endotelin genelde düşük plazma konsantrasyonlarına ve kısa yarılanma ömrüne (4-7 dakika) sahiptir[144].

Endotelinin öncelikli etkisi vazokonstriksiyondur. Normal fizyolojide kardiyovasküler homeostaz (bazal koroner arter tonusunun salınması ve koroner kollateral kan akımının regülasyonu), tuz ve su dengesi ve pulmoner gelişimi içeren gelişimsel ve düzenleyici rolü bulunmaktadır[144-146]. Aynı zamanda endotelin; mitogenez, fibrozis, vasküler hipertrofi ve enflamasyonu içeren bazı patolojik süreçlerde de yer alır. Sürrenal hücrelerini kortizol, kortikosteron ve aldosteron üretmeleri için uyarabilir [144]. Endotelin ayrıca profibrotik aktivite ile de

ilişkilendirilmiştir. Endotelin fibroblast kemotaksisini uyaran fibronektin üretimini ve salınımını indükler [142]. Ek olarak fibroblastların kollajen üretimini artırır ki, sonuç olarak hücre dışı matriks sentezinde ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynar [144]. Son olarak endotelin proenflamatuar sitokin rolünü nötrofilleri aktive ederek, elastaz salgılamasını artırarak, mast hücrelerini ve monositleri aktive ederek, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve tümör büyüme faktörü beta (TGF-beta) hücre uyarıcı faktörlerin salgılanmasını artırarak sağlar [142].

Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör

Bu faktör ya da faktörlerin karakteristik özelliği düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açmalarıdır. Yapılan çalışmalarda arginin analoglarıyla veya siklooksijenaz inhibitörleri ile etkilenmeyen ve endotel düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açan bir maddenin varlığı anlaşılmıştır[147, 148]. Düz kas hücrelerindeki kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının inhibisyonu, bu hiperpolarizan etkinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Hiperpolarizasyonun endotel bağımlı vasküler relaksasyona katkısı arterlerin hacmine göre değişir ve bu etki rezistans damarlarında daha belirgindir [148]. Büyük arterlerde endotel bağımlı relaksasyona her iki madde de katılabilir ama normal şartlarda NO'in rolü daha baskındır. Bu arterlerde eğer NO yapımı inhibe edilirse EDHF normale yakın endotel bağımlı relaksasyonu sağlayabilir. Ateroskleroz gibi hastalıklarda NO'in yapımı veya aktivitesi azaldığında, bu fonksiyon vasküler tonusu düzenlemek için önem kazanır [149].

2.2.2.Endotel Disfonksiyonu ve İlişkili Olduğu Faktörler

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen, bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendroma nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerde birçok klasik ve klasik olmayan risk faktörleri olmasına rağmen, aterosklerotik hastalık görülmemesi arasındaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotel hücrelerinin, stratejik yerleşimi nedeniyle (kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer), bu kopukluğun ana bileşenin endotel olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite, mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi,

hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir [150]. Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltır ve hücre hasarını tetiklerler[151]. Artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. Klasik ve klasik olmayan risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir[60].

Endotel Disfonksiyonu

Endotel çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organdır. Endotelyal disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı Endotelin1 (ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder[140]. NOS, NO sentezinde substrat olarak bazı ko-faktörleri kullanır. Bunlar elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev alırlar. Sonuçta oksijen molekülünden bir oksijen atomu arjininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılır ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrülin ve NO oluşur. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen NO, endotel bağımlı vazodilatasyon oluşmasında ve sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol almaktadır. Yarı ömrü 20-30 sn dir[152]. NO' nun düz kasa olan etkisi Guanilat Siklaz aktivitesi yoluyla olmaktadır. Araşidonik asitten siklooksijenaz ve devamında glutasyon peroksidaz reaksiyonu ile elde edilen PGI2 ve TXA2 endotel üzerinde farklı etkiye sahiptirler. PGI2, NO gibi bir vazodilatör olup Adenilat Siklaz aktivitesiyle etkili olur. TXA2 ise bir vazokonstriktör olarak etki gösterir [152]. Endotelin1, endotelden baskın olarak sentezlenen endotelin tipi olup damar düz kasında özel Endotelin A reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon ve hücre büyümesine neden olmaktadır. Bunun aksine, Endotelin B reseptörleri ise NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona yol açmaktadır [153].

Endotel kaygan, parlak yüzeyle, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve kimyasal etkiler sonucu endotel yapısını

bozarlar. Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindedir [154].

Hipertansiyon

Hipertansiyonun kendisi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin 1 yapımı artmaktadır. Vasküler dokuda yüksek konsantrasyona ulaşan Anjiyotensin 2; VCAM 1 ve ICAM 1 ile bazı sitokinlerin miktarının artmasına ve bu sitokinlerin hücre içine akışına neden olur [155]. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır [156]. Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksid üretmektedir[157]. NO ve süperoksidin tepkimeye girerek oluşturdukları NO₃'ün ortamdan proton kazanıp peroksinitröz aside dönüşerek NO kaybı ve oksidatif stres artışına neden olur. Bunun sonucu olarak lipit peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir. Endotel disfonksiyonunun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar [155].

Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. LDL bu olayın en büyük belirleyicisidir. Okside LDL serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur[152]. LDL parçacıkları endotel hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside LDL NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca okside LDL çöpçü hücrelerce de alınarak köpük hücre oluşumuna neden olur. Hiperlipidemide endotelin reseptörlerinin ekspresyonu azalırken, endotelinin hücrelerdeki üretimi artar. Artmış endotelin üretiminin en olası uyarıcısı LDL dir.

Hiperhomosisteinemi kimyasal olarak endotel zedelenmesine neden olur. Böylece prematür ateroskleroza ve tromboza eşlik eder. İntravasküler hızlı glukoz

yüklemesi, metiyonin yüklemesi (kan homosistin düzeyi artar) veya yağ oranı yüksek bir yemek sonrası endotel fonksiyonlarında azalma izlenmiştir[152].

Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus glukoz metabolizmasının bozulmasıyla karakterize bir metabolizma bozukluğudur. Beraberinde lipid metabolizmasına ve obeziteye neden olması nedeniyle artan adipositler ve hiperlipideminin de etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyonu, kan şekeri kontrolü arasında fark olmamasına rağmen Tip 2 diyabetik hastalarda Tip 1 diyabetik hastalara göre daha fazla değişir[152]. Hiperglisemi, aldoz reduktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da artırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbik asit, tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi glikoliz aracılığıyla glukozun diasilgliserole (DAG) metabolizasyonunu artırarak DAG sentezini artırır. DAG protein kinaz C nin önemli bir düzenleyicisidir. Böylece hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) da azalmaya, prostanoit maddelerin üretiminde ise artışa neden olur[117]. İnsülinin NADPH oksidaz ekspresyonunu, E selektin, ICAM 1 ve monosit kemoatraktan protein 1(MCP 1) konsantrasyonunu ve ROS oluşumunu baskıladığı bilinmektedir. İnsülin eksikliğinin insülinin endotel üzerindeki düzenleyici etkisinin ortadan kalkmasının yanı sıra hiperglisemik duruma bağlı disfonksiyonel özelliklerin ortaya çıkmasına da neden olduğu bilinmektedir [156].

NO kemik iliğinden endotel progenitor hücrelerin (EPC) salınmasını sağlar. Yara bölgesinde oluşan iskemi de stromal hücrelerden oluşan faktör (SDF 1) salınımına neden olur. SDF 1, EPC lerin yara bölgesine yönelmesini ve toplanmasını sağlayarak yara iyileşmesini ve vaskülogenezi sağlar. Diyabetli hastalarda hem EPC hem de SDF 1 üretimindeki bozukluklar nedeniyle yara iyileşmesinde ciddi gecikmeler olmaktadır[157].

Kısaca diyabette vasküler endoteldeki değişiklikler sonucu oluşan endotel disfonksiyonu; Anjiyotensin 2 ve ET 1 gibi vazokonstriktörlerin plazma seviyelerindeki artışı, trombosit ve lökositlerin, artan adhezyon molekülleri ekspresyonu sonucu vasküler endotel adheranslarının artması, NO salınımının azalması ve endotel cevabının bozulması ile karakterizedir[158].

Sigara

Sigara aracılı endotelial disfonksiyon multifaktöriyel olmasına rağmen birçok deneysel ve klinik gözlemler bu olayın oluşmasında oksijen kaynaklı serbest radikallerin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir. Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal ve NO, NO₂, peroksinitrit, fenoller, epoksitler ve nitrozaminler gibi prooksidan içerir. Sigara dumanındaki O₂ radikali damar endoteline ulaşabilir ve sonra NO ile etkileşebilir. Böylece NO vazoaktif seviyelerini azaltır ayrıca yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit anyon oluşturmasıyla LDL ve lipoprotein(a)'yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar[153]. Sigaranın endotel disfonksiyonuyla birlikte trombosit agregasyonunda ve plazma fibrinojen seviyesinde artışa, plazminojen seviyelerinde azalmaya neden olması koroner arter hastalığına sahip hastalarda akut iskemik olaylardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir[153].

Obezite

Obezite koagülatif ve fibrinolitik süreçlerde birçok faktörün konsantrasyonu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir. Diğer yandan obezite hepsi kombine olarak endotel fonksiyonunu değiştiren artmış hipertansiyon düzeyleri, okside LDL de artış, serbest yağ asidi düzeylerinde artış ile karakterizedir[153].

İleri yaş

İleri yaş aterosklerozun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür ve damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonda ilerleyen bir azalmaya eşlik eder. Endotel hücresi salgıladığı NO aracılığıyla damar tonusu ve yapısında önemli rol oynar. Yaşlanmaya eşlik eden damar zedelenmelerinde NO'in biyoaktivitesinde azalmalar saptanmıştır. Yaşla birlikte serbest oksijen radikallerinin arttığı, bunların da NO'i inaktive ettiği veya endotele direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Yaşa eşlik eden endotel disfonksiyonunun diğer olası mekanizmaları arasında NO ve diğer endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerin sentezinde azalma sayılabilir [153].

Geriatric yaş grubunda endotel fonksiyonunun bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [159].

Demans

Alzheimer hastalarında vasküler değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda endotel hücrelerindeki yapısal değişiklikler, damar duvarına amiloid birikimi, serebral kapiller atrofi mikrovasküler değişikliği göstermektedir[160]. Amiloid birikiminin de endotel hücreleri etkilediği ve endotel bağımlı vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir[161]. Alzheimer hastalarında non invaziv bir yöntem olan FMD ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır[162].

2.2.3.Endotel Disfonksiyonu ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Ateroskleroz inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır [163]. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlmasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur [164]. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, trombotik faktörler, adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır[165]. Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre göçü ve çoğalması meydana gelmektedir[164]. Normal endotelde asetilkolin, NO salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken; endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu durum “paradoks vazokonstrüksiyon” olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve koroner risk faktörleri olan hastalar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline cevabı azalmış veya tamamen ortadan kalkmış vazodilatasyon

şeklindedir[166]. En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmaz. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan fibröz plak oluşmaktadır. Plak yırtılması veya çatlaması olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyonlar ise komplike lezyonlar olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturmaktadır[165].

2.2.4.Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi

Endotel disfonksiyonu değerlendirmek için çeşitli invaziv ve non invaziv yöntemler araştırılmıştır. İlk başlarda endotel fonksiyonu kalp kateterizasyonu sırasında koroner arterlerde invaziv olarak değerlendirilirdi. Bu endotel disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart değerlendirme olmuştur[167]. Bunun dışında başka bir invaziv yöntem olan pletismografi, yani invaziv ön kol testi de kullanılmaktadır[168]. Son zamanlarda endotel fonksiyonu çeşitli non invaziv yöntemlerle değerlendirilmeye başlamıştır. Brakiyel arter akım-aracılı dilatasyon (FMD) yöntemi 1992 den beri bildirilmiş ve kullanım kolaylığı ve non invaziv olması nedeniyle klinik araştırmalarda en çok kullanılan yöntemdir. Reaktif Hiperemi-periferik arteriyel tonometri (RH-PAT) yöntemi 2002 yılında geliştirilmiştir. Periferik vasküler endotel fonksiyonu değerlendirmede kullanımı hızla artmaktadır. FMD’de brakiyel arter çapına, RH-PAT’ta parmakta arteriyel nabız dalgasına bakılmaktadır. Bu iki yöntemi karşılaştıran bir meta analizde kardiovasküler olaylar için prognostik değerleri benzer saptanmıştır[169].

Akım-Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Vasodilation: FMD)

Damar lümenindeki kimyasal ve fiziksel uyarılara damarın cevap verebilme kapasitesi; damarın lokal çevrede meydana gelen değişikliklere uyum gösterebilmesi, kan akımını düzenleyebilmesi, damar tonusunun otonöregülasyonunu sağlayabilmesinin bir göstergesidir. Birçok kan damarı, akımdaki artışa (shear stress) vazodilatasyonla yanıt verir. Bu olay akım aracılı dilatasyon olarak adlandırılır. Akım aracılı dilatasyonun primer sorumlu mediatörü endotel kaynaklı NO’dur[170]. Ani gelişen artmış akım etkisinin endotel tarafından algılanmasının ve ardından gelişen sinyal ileti sisteminin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Endotel hücre membranı bu strese maruz kalma durumunda kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir [171-173]. Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girişi için gerekli elektriksel güç oluşturulur (endotel hücrelerinde voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı bulunmaz). Hücre içine giren kalsiyum, eNOS enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. Oluşan NO akım-aracılı dilatasyonu izah etmektedir [61, 174]. Endotel soyulması veya nitrik oksit sentaz inhibitörü ile tedavi sonucunda çoğu arterde akım-aracılı dilatasyon etkisi ortadan kalkar. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde akım-aracılı dilatasyon saptanmıştır. Akım-aracılı dilatasyonun bu farelerde prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile vazodilatasyonun ortadan kaybolduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bilinmeyen başka mediatörlerin de akım aracılı dilatasyona yardımcı olup olmadığı bilinmemektedir; örneğin NO ve prostanoid yolları bloke olduğunda EDHF vazodilatasyondan sorumlu tutulmaktadır [61]. Birçok mekanizma, artmış kan akımı etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişikliklerden artan intrasellüler kalsiyum sorumlu iken, sonraki birkaç dakikalık dönemdeki değişikliklerden serine/threonine protein kinaz üzerinden eNOS'un fosforilasyon ile aktive olması hücre içinde düşük kalsiyum düzeyi olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımından sorumludur. Eğer bu etki uzun süreli ve yüksek seviyede devam ederse, ileri dönem değişikliklerden eNOS gen transkripsiyon aktivasyonu ve sonucunda gelişen devamlı NO üretimi ve salınımı sorumludur [61].

Akım-aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü yaparken hasta sırt üstü yatırılır, kol rahat pozisyonda ayarlanır. Brakiyal arter longitudinal planda antekübital fossanın 5-10 cm yukarısında görüntülenir. Lümen duvar arasında anterior (yakın) ve posterior (uzak) taraftaki intimanın rahat olarak görüldüğü bir segment seçilir. Arterin kesitsel incelemesi lateral duvarların yetersiz görüntüsü nedeni ile tavsiye edilmemektedir. 2-D ve MMode inceleme kullanılabilir. Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için anatomik bazı yapılar belirlenir (ven, fascia vs.); cilt işaretlenir. Kol ve/veya probu tutmaya yarayan sterotaktik cihazlar kullanılabilir [170].

Sessiz ve ısısı kontrollü bir odada ölçüm yapılmalıdır. İnceleme tercihen sabah saatlerinde aç karına olmalıdır. Aktif veya pasif sigara maruziyeti, kahve en az

4- 6 saat öncesine kadar alınmamış olmalıdır. Test öncesi egzersiz veya uykusuzluk olmamalıdır. Vazoaktif ilaçlar mümkünse kesilmelidir. Menstruasyon sorgulanmalıdır[170]. Brakiyal arterin bazal ve 5 dakikalık arteriyal blok sonrası çapları üç farklı yerden ölçülerek fark yüzde olarak hesaplanır. >%10 dilatasyon endotel fonksiyonunun normal olduğunu göstermektedir[175].

2.2.5.Risk faktörleri

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki bir çok çalışmada aşikar bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir. Endotel disfonksiyonu belirgin olan ve belirgin olmayan koroner arter hastalarının 28 aylık klinik izlemi olarak uygulanan bir çalışmanın sonuçlarında; belirgin endotel disfonksiyonu olan grupta klinik seyrin anlamlı derecede kötü olduğu saptanmıştır[176]. Başka bir çalışmada ise endotel fonksiyonları asetilkolin testi, soğuk basınç testi, akıma ve nitrogliserine bağlı girişimsel olmayan endotel testleri ile değerlendirilmiştir. Ardından bu kişiler 7,7 yıllık izleme alınmıştır. Bu izlem sonunda endotel disfonksiyonu olmayanlarda, her testin bağımsız olarak majör kardiyak olay yönünden anlamlı derecede olumlu öngörme verdiği saptanmıştır[177]. Bir diğer çalışmada ise brakiyal arterde akım aracılı dilatasyonun incelendiği hastalarda 4,5 yıl sonunda bozuk vazodilatatör yanıt veren olgularda kardiyak olayların anlamlı derecede fazla görüldüğü saptanmıştır [178]. Bunlar gibi birçok çalışmadan ortaya çıkan ortak sonuç endotel disfonksiyonunun gelişebilecek koroner hadiselerin güçlü bir öngördürücüsü olabileceğidir. Endotel disfonksiyonun tüm vasküler yatağı tutması nedeni ile brakiyal arter gibi aterosklerozun sık görülmediği bir arterde dahi endotel disfonksiyonunun olması, genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesi olarak değerlendirilmelidir.

2.2.6.Endotel disfonksiyonu tedavisi

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzeltecektir. Bazı çalışmalarda hastalarda kullanılan antihiperlipidemik tedavi [179], antihipertansif tedavi [180], sigaranın bırakılması [181], postmenopozal

kadınlarda hormon replasman tedavisi[182] ve fiziksel egzersizin [183] endotel fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yüksek kolesterol seviyesinin düşürülmesi endotel fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkilidir. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonlarını düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan özellikleri, anti inflamatuvar etkileri ve NO biyoyararlanımını düzeltmeleri ile ilişkilidir. Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir [184]. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, NO biyoyararlanımını anjiyotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek artırırlar. Ayrıca ACE inhibitörleri, EDHF'nin etkisini artırırlar. Kısa ve uzun vadeli ACE inhibitör tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir[185]. ACE inhibitörlerinin doku etkilerindeki potansiyel farkları ortaya koymak ve bradikinin etkisini anlamak için koroner arter hastalığı olan 80 hastada quinapril, enapril, losartan ve amlodipin karşılaştırılmış, 8 haftalık tedavi sonunda brakial arter akım aracılı vazodilatasyonunda düzelme sadece quinapril grubunda görülmüştür. Bu durum vazokaktif medikasyonlar arasındaki potansiyel farklılığı göstermektedir [140]. Endotel disfonksiyonun temelinde oksidatif stres yattığı için, antioksidan ajanların tedavide kullanılması mantıklı gözükmektedir. Glutathion [153], N-aseltisistein [154], VitaminC [155] gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan invitro çalışmalarda güçlü antioksidan etkisi gösterilmiş olan Vitamin E'nin invivo etkisi tam anlamı ile ispatlanamamıştır [156]. Vücut için önemli fizyolojik etkilere sahip olan endotel fonksiyonlarının sağlıklı devam etmesi için düzenli ve dengeli beslenme, sigara kullanmama, var olan kronik rahatsızlar için uygun olan tedaviyi uygulama ve sedanter bir yaşamdan kaçınmak gerekmektedir[186].

3.HASTALAR VE METOD

3.1.Çalışma Hastaları

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı polikliniğine 1 Temmuz 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran 70 yaş ve üzeri yaşlılar dahil edilerek yapılmıştır ve toplam 93 yaşlı incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireye hem sözel hem de yazılı bilgi verilmiş olup aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

Tüm yaşlılara kapsamlı geriatik değerlendirme uygulanmıştır. Bu değerlendirme kapsamında Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri testi (GYA)[187], Lawton Brody Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi (EGYA)[188], Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)[189, 190], Geriatik Depresyon Skalası[191, 192], Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA),[193] 6 metre yürüme testleri uygulanmış, düşme, inkontinans, demans, depresyon, malnütrisyon gibi geriatik sendromlar ve tüm kronik hastalıkları sorgulanmıştır.

Çalışmaya alınacak hastaların dışlama kriterleri aşağıdaki gibi seçilmiştir:

- Sekonder osteoporoz nedenlerine sahip olan hastalar (hipertiroidi, hiperparatiroidi, steroid kullanımı gibi)
- Endotel fonksiyonunu etkileyen kronik hastalıklara sahip olan hastalar (diabetes mellitus, demans, dokümente koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignite)
- Teriparatid kullanan hastalar, endotel fonksiyonunu etkileyebileceği için dışlandı.

Çalışmaya alınan yaşlıların demografik bilgileri, genel özellikleri, kronik hastalıkları, kendilerinde ve ailelerindeki kırık öyküleri, kullandıkları ilaçları, poliklinik değerlendirmelerinde yapılan kapsamlı geriatik değerlendirme testlerinin sonuçları, kemik mineral dansitometresinde tespit edilen t skorları ve laboratuvar sonuçları (hemoglobin, lökosit, trombosit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre nitrojeni(BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, klor, parathormon düzeyi, 25-OH vitamin D düzeyi, LDL, yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), Total kolesterol, APG ve TSH) kaydedilmiştir. Endotel fonksiyonu FMD ölçümü yapılarak ölçülmüş ve yüzde olarak kaydedilmiştir.

3.2.Osteoporoz tanısı

Osteoporoz tanısı için kemik mineral dansitometresi uygulanmıştır. KMD ölçümü lomber (L1-4) ve femur bölgelerinde dual energy X-ray absorpsiometry (DXA) (Hologic QDR-4500A) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre konmuş buna göre T skorunun $\leq -2,5$ olması osteoporoz, $-2,5$ ile -1 arasında olması osteopeni, -1 ve üzerinde olması normal olarak kabul edilmiştir [194]. L1-4 ve Femur boynu bölgesinin T skorlarına göre Normal, Osteopeni ve Osteoporoz şeklinde hastalar 3 grupta incelenmiştir.

3.2.Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi

Çalışmada FMD yöntemi ile endotel fonksiyonu değerlendirilmiştir. FMD ölçümleri tüm hastalara hastaların tanısına kör olan aynı uygulayıcı tarafından yapılmıştır. Ölçüm için iki boyutlu gri ölçekli renkli Doppler Ultrasonografi Logiq Book XP cihazı kullanıldı. Vasküler görüntüleme 10 MHz vasküler probu ile yapıldı. Hastalara FMD ölçümü 12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde yapıldı. Yirmi iki derece oda sıcaklığında hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra ultrasonografi eşliğinde brakial arter çapı 3 farklı yerden ölçüldü. Sonrası distal kısımdan manşon bağlanmıştır ve 220 mmHg ye kadar basınç artırıldıktan sonra bu şekilde arteryal blok oluşturuldu ve 5 dk bekletildi. Beş dakika sonra manşon gevşetildi ve 2 dakika sonra tekrar aynı bölgeden brakial arter çapı 3 farklı yerden ölçüldü. Farklı ölçümlerin ortanca değeri alınarak brakial arterin oluşturulmuş hipoksiye yanıt olarak akım-aracılı genişleme oranı (hiperemi sonrası arter çapı-bazal çap)/bazal çap x 100 formülü ile yüzde olarak hesaplandı. FMD değeri $> \%10$ normal endotel fonksiyonu olarak kabul edildi[175].

3.3.Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15,0 programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılmış, sayısal değişkenlerden normal dağılımlar ortalama ve standart sapma (SD), normal dağılmayanlar ortanca ve minimum-maksimum ve çeyrek değerler genişliği (IQR) olarak, kategorik

değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılanlarda t-testi veya ANOVA, normal dağılmayanlarda Mann Whitney U veya Kruskal Wallis, kategorik değişkenler için Kikare testi ile yapılmıştır. İkili karşılaştırmalar için kategorik değişkenlerde Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır. Sayısal değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin belirlenmesi için normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değerlerin endotel fonksiyonunu bağımsız olarak etkileyip etkilemediğine bakmak amacıyla lineer regresyon analizi yapılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.4.Etik kurul onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Ünitesi' ne sunulmuş olup 24 Kasım 2016 tarih ve GO 16/715 numarası ile onay almıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza senil osteoporozu olan 29 hasta, osteopenisi olan 37 hasta ve kemik mineral yoğunluğu normal olan 27 hasta alınmıştır. Hastaların genel özellikleri, antropometrik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 4,1’de verilmiştir. Sonuç olarak gruplar arasında yaş, eğitim seviyesi, yaşam şekli, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı, komorbid hastalıklar, ailede kırık ve kırık öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Kadın cinsiyet oranının osteoporoz grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu ($p=0,013$) ve egzersiz yapma durumunun da gruplar arasında farklı olduğu ($p=0,049$) görüldü.

Gruplar geriatric sendromlar açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında diğer geriatric sendromlardan olan inkontinans ve depresyon sıklıkları açısından bir fark saptanmadı. Kapsamlı geriatric değerlendirme testlerinden Katz günlük yaşam aktivitesi, Yesevage geriatric depresyon skalası, 6 metre yürüme testi ve MMSE açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Son 1 senede düşme sayısı ($p=0,001$), Lawton Brody enstrumental günlük yaşam aktivitesi ($p=0,045$), ve MNA ($p=0,028$) test sonuçları ve hastaların kullandıkları ilaç sayıları ($p=0,022$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Gruplar arası geriatric sendromlar ve kapsamlı geriatric değerlendirme test puanlarının karşılaştırılması sonuçları Tablo 4,2’de verilmiştir.

Tablo 4,1. Demografik ve genel özellikler

	Toplam (n=93)	Osteoporoz (n=29)	Osteopeni (n=37)	Normal (n=27)	P değeri
Yaş	73 (70-89)	73 (70-83)	75 (70-89)	72 (70-87)	p=0,247
Cinsiyet (Kadın)	59 (%63,4)	22 (%75,9)	26 (%70,3)	11 (%40,7)	p=0,013
Eğitim düzeyi					p=0,450
Okuryazar değil	29 (%31,2)	12 (%41,4)	8 (%21,6)	9 (%33,3)	
Okuryazar	1 (%1,1)	1 (%3,4)	0 (%0)	0 (%0)	
İlkokul	31 (%33,3)	7 (%24,1)	14 (%37,8)	10 (%37)	
Ortaokul	2 (%2,2)	1 (%3,4)	1 (%2,7)	0 (%0)	
Lise	15 (%16,1)	6 (%20,7)	5 (%13,5)	4 (%14,8)	
Üniversite	15 (%16,1)	2 (%6,9)	9 (%24,3)	4 (%14,8)	
Yaşam şekli					p=0,201
Yalnız	16 (%17,2)	5 (%17,2)	6 (%16,2)	5 (%18,5)	
Eşi ile	53 (%57)	14 (%48,3)	20 (%54,1)	19 (%70,4)	
Akrabayla	23 (%24,7)	10(%34,5)	11(%29,7)	2 (%7,4)	
Bakıcı ile	1 (%1,1)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,7)	
HT	51 (%54,8)	16 (%55,2)	20 (%54,1)	15 (%55,6)	p=0,992
KY	2 (%2,2)	1 (%3,4)	1 (%2,7)	0 (%0,0)	p=0,644
KOAH	2 (%2,2)	1 (%3,4)	0 (%0,0)	1 (%3,7)	p=0,508
Sigara					p=0,223
İçmiyor	63 (%67,7)	23 (%79,3)	26 (%70,3)	14 (%51,9)	
Bırakmış	25 (%26,9)	5(%17,2)	9 (%24,3)	11(%40,7)	
İçiyor	5 (%5,4)	1 (%3,4)	2 (%5,4)	2 (%7,4)	
Alkol					p=0,619
Almıyor	86 (%92,5)	26 (%89,7)	34 (%91,9)	26 (%96,3)	
Ara-ara	6 (%6,5)	3 (%10,3)	2 (%5,4)	1(%3,7)	
Hergün	1(%1,1)	0 (%0)	1(%2,7)	0 (%0)	
Egzersiz					p=0,049
Yapıyor(hergün)	15 (%16,1)	2 (%6,9)	8 (%21,6)	5 (%18,5)	
Haftada 1-2	44 (%47,3)	11(%37,9)	16 (%43,2)	17(%63)	
Yapmıyor	34 (%36,6)	16 (%55,2)	13 (%35,1)	5 (%18,5)	
Kırık öyküsü	12 (%12,9)	4 (%13,8)	6 (%16,2)	2 (%7,4)	p=0,575
Ailede kırık	10 (%10,8)	4 (%13,8)	5 (%13,5)	1 (%3,7)	p=0,373
VKİ	27,5 ±4,4	26,7±3,3	27,4±5,0	28,4±4,4	p=0,341

*HT: Hipertansiyon, KY: Kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı,

VKİ: Vücut kitle indeksi. Kategorik değerler için sayı ve yüzde değeri, numerik değişkenler için normal dağılım halinde ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan verilerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılmıştır.

Tablo 4.2. Geriatrik sendromlar ve kapsamlı geriatrik değerlendirme test sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Toplam (n=93)	Osteoporoz (n=29)	Osteopeni (n=37)	Normal (n=27)	P değeri
Depresyon	12(%12,9)	3(%10,3)	7(%18,9)	2(%7,4)	p=0,352
Malnutrisyon	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
İnkontinans	11(%11,8)	4(%13,8)	5(%13,5)	2(%7,4)	p=0,700
Düşme sayısı (son 1 senede)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	p=0,001
Katz Günlük Yaşam Aktivitesi	6(4-6)	6(4-6)	6(5-6)	6(4-6)	p=0,447
Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi	17(7-17)	17(7-17)	17(10-17)	17(15-17)	p=0,045
MNA	14(6-14)	14(10-14)	14(6-14)	14(10-14)	p=0,028
Yürüme testi (6 metre)	10(6-18)	12(6-16)	10(8-16)	10(8-18)	p=0,253
Geriatrik Depresyon Skalası	3(2-6)	3(2-9)	3(2-13)	3(2-13)	p=0,526
MMSE	28(23-30)	28(24-30)	28(24-30)	28(23-30)	p=0,816
İlaç sayısı	3(0-9)	3(0-9)	2(0-4)	2(0-4)	p=0,022

MNA: mini nutrisyonel assesment (mini nutrisyonel değerlendirme), MMSE: minimal state examination (minimal durum değerlendirmesi) Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değeri, numerik değişkenler için normal dağılmayan verilerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılmıştır.

Hastalarda bakılmış KMD T değerlerinin gruplar arasında dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 4,3 de verilmiştir.

Tablo 4,3. KMD T değerleri.

	Toplam (n=93)	Osteoporoz (n=29)	Osteopeni (n=37)	Normal (n=27)	P değeri
L1	-0,9±1,6	-2,2±1,0	-0,8±1,4	0,4±1,4	p<0,001
L2	-1,0±2,0	-2,4±1,3	-1,1±1,6	0,8±1,6	p<0,001
L3	-0,5±1,9	-2,0±1,5	-0,5±1,6	1,0±1,3	p<0,001
L4	-0,4±1,8	-1,7±1,4	-0,4±1,7	0,9±1,3	p<0,001
L1-4 (toplam)	-0,7±1,7	-2,0±1,3	-0,7±1,4	0,8±1,2	p<0,001
Femur boynu	-1,7±1,0	-2,7±0,4	-1,9±0,4	-0,5±0,5	p<0,001
Wards	-2,3±1,0	-3,3±0,6	-2,5±0,6	-1,0±0,7	p<0,001
Trokanter	-1,4±1,1	-2,3±0,7	-1,8±0,8	-0,2±0,7	p<0,001
Femur toplam	-1,1±1,1	-1,9±1,0	-1,4±0,5	0,1±0,6	p<0,001

Ortalama ± Standard deviasyon olarak verilmiştir.

Bakılmış laboratuvar değerlerinin sonuçları ve gruplar arasında dağılımı Tablo 5,4 te ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Laboratuvar değerleri arasında HDL (p=0,001), ve trigliserid (p=0,039) düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Diğer değerlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.4. Laboratuvar değerleri

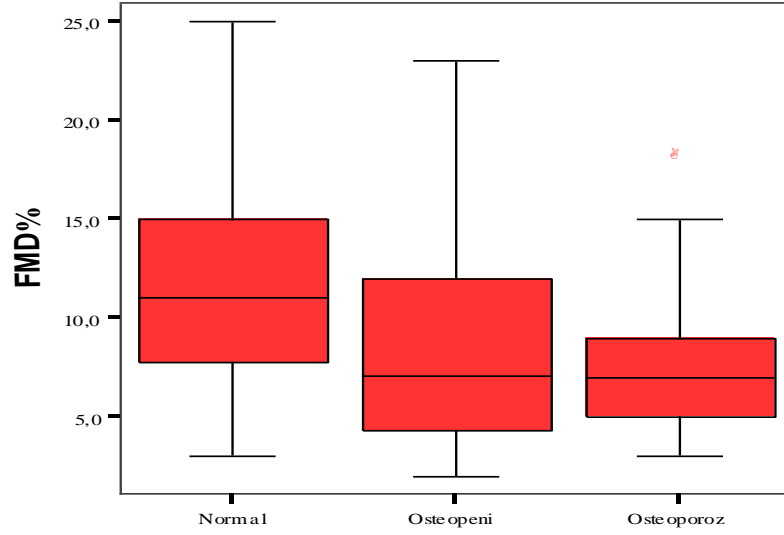
	Toplam (n=93)	Osteoporoz (n=29)	Osteopeni (n=37)	Normal (n=27)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	13,7±1,5	13,4±1,7	13,6±1,5	14,1±1,1	p=0,227
Lökosit (/mm ³)	6490±1800	6579±1357	6291±1547	6666±2466	p=0,682
Trombosit (x1000/mm ³)	239±53	266±51	251±53	236±55	p=0,159
ALT (U/L)	16 (7-100)	16 (7-36)	16 (8-100)	17 (8-39)	p=0,493
AST (U/L)	20 (10-84)	21 (13-32)	20 (10-84)	20 (12-34)	p=0,922
Sodyum (mEq/L)	139±2	139±2	139±2	139±2	p=0,845
Potasyum (mEq/L)	4,4 (3,5-5,0)	4,3 (3,6-5,0)	4,4 (3,5-5,0)	4,4 (3,7-4,8)	p=0,872
BUN (mg/dL)	16,9±4,8	16,8±4,1	17,2±4,2	16,7±6,2	p=0,907
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,5-1,6)	0,7 (0,5-1,4)	0,8 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,6)	p=0,652
Klor (mEq/L)	103 (98-110)	102 (100-108)	103 (98-109)	103 (99-110)	p=0,834
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,4	9,5±0,4	9,5±0,4	9,5±0,3	p=0,820
Albumin (gr/dL)	4,1±0,3	4,1±0,3	4,0±0,3	4,2±0,3	p=0,117
Fosfor (mg/dL)	3,3±0,5	3,3±0,5	3,3±0,5	3,3±0,5	p=0,888
Vitamin D3 (mcg/L)	21 (6-100)	21 (6-100)	24 (6-80)	16,6 (7-90)	p=0,232
PTH (pg/mL)	50,6±18,3	55,7±15,3	50,0±19,1	45,8±19,3	p=0,138
LDL (mg/dL)	146±32	153±30	148±35	136±27	p=0,134
Trigliserid (mg/dL)	128±61	128±42	112±42	151±89	p=0,039
HDL (mg/dL)	54±13	55±10	58±14	45±10	p<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	219±41	227±38	220±45	209±36	p=0,279
APG (mg/dL)	92±5	91±4	92±6	94±5	p=0,195
TSH (uIU/mL)	1,7±1	1,8±1,2	1,6±1,0	1,7±0,9	p=0,720

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojeni, PTH: Parathormon, LDL: düşük ağırlıklı lipoprotein, HDL: yüksek ağırlıklı lipoprotein, APG: açlık plazma glukozu, TSH: tiroid stimüle edici hormon. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değeri, numerik değişkenler için normal dağılım halinde ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan verilerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılmıştır.

Yapmış olduğumuz FMD nin değerleri yüzde olarak hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırmalı bakıldı. Hastaların FMD sonuçları ortancaları normal grupta 11(IQR 7,3-15,0), osteopenik grupta 7,1(IQR 4,2-12,3), osteoporotik grupta 7(IQR 5,0-9,5) şeklinde bulundu (p=0,013). İkili karşılaştırmalarda FMD değerinin osteoporotik grupta normal gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (p=0,005). Osteoporotik grupla osteopenik grup ve osteopenik grupla normal grup FMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,836 ve 0,018). Sağlıklı bireylerde brakial arterin akım kesildikten sonra, osteopenik ve osteoporotik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla dilate olduğu, yani endotel fonksiyonunun osteopeni ve osteoporozda anlamlı olarak bozulduğu görülmüştür (Şekil 4,1). FMD değerinin %10'un altında olduğu grubu endotel disfonksiyonu olan, %10'un üstünde olduğu grubu normal endotel fonksiyonu olarak değerlendirip osteoporoz, osteopeni ve normal gruplar arasında endotel disfonksiyonu olan ve olmayanlar karşılaştırıldı. Kikareye göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,008). İkili gruplar arasında da değerlendirme yapıldı. Bonferoni düzeltmesine göre ikili gruplar arasında p değerinin 0,017 ve altındaki değerler anlamlı bulundu. Osteoporozla osteopeni (p=0,240), osteopeni ile normal (p=0,038) gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, osteoporoz ile normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,003).

Osteoporozun endotel disfonksiyonuyla ilişkisinin bağımsız olup olmadığının anlaşılması için lineer regresyon analizi yapıldı. Bu amaçla tekli varyans analizlerinde FMD ile olası ilişkisi olduğu saptanan parametreler denkleme alındı. Bunlar KMD T değerlerinden; L2, L3, L4, L1-4toplam, Femur boynu, Femur wards, Femur trokanter, Femur toplam ve diğer parametrelerden TSH, LDL, APG, Parathormon, 6 dakika yürüme testi ve osteoporoz tanısını içeriyordu. Bu analizin sonucunda bağımsız olarak FMD'yi etkileyen parametreler osteoporoz (B=-2,366, p=0,009, %95 güven aralığı -4,137; -0,595) ve TSH değeri (B=1,410, p=0,009, %95 güven aralığı 0,357; 2,462) olarak bulundu (Tablo 4,5).

Şekil 4,1.FMD sonuçlarının gruplar arasında dağılımı



FMD: Flow-mediated dilation. Hastanın FMD sonuçları ortancaları normal grupta 11 (IQR 7,3-15,0), osteopenik grupta 7,1 (IQR 4,2-12,3), osteoporotik grupta 7 (IQR 5,0-9,5) şeklinde bulundu (p=0,013).

Tablo 4.5. FMD'nin bağımlı değişken olduğu multivariate linear regresyon analizi sonuçları

	B değeri	Beta değeri	p değeri	%95 confidence interval for B	
				Lower bound	Upper bound
Tanı (osteoporoz/osteopeni/normal)	-2,366	-0,355	0,009	-4,137	-0,595
TSH	1,410	0,265	0,009	0,357	2,462

FMD: flow-mediated dilation, TSH: Tiroid stimule edici hormon

5.TARTIŞMA

Çalışmamız senil osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Çalışmamızda 70 yaş ve üzeri 93 hasta incelenmiş olup vakaların 29 tanesi osteoporoz, 37 tanesi osteopeni, 27 tanesi kemik mineral yoğunluğu normal olan yaşlılardan oluşmuştur. Çalışma sonucunda osteoporozun diğer faktörlerden bağımsız olarak endotel fonksiyonunda bozulmayı gösterecek şekilde FMD ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Grupların demografik bulguları ve genel özellikleri egzersiz ve cinsiyet dışında birbirine benzerdi. Ayrıca hipertansiyon ve kardiyovasküler risk yaratabilecek diğer parametreler açısından da gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. Tekli varyans analizinde LDL ve trigliserid düzeyleri gruplar arasında farklı bulunsa da çoklu regresyon analizinde bu parametrelerin endotel fonksiyonunu bağımsız olarak etkilemediği görüldü. Osteoporozu neden olabilecek ikincil hastalıklar ve durumlar, endotel fonksiyonunu etkileyebilecek koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabet, demans, inflamatuvar hastalıklar ve malignite tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Böylelikle diğer faktörlerden bağımsız olarak osteoporozun endotel fonksiyonuna etkisinin incelenmiş oldu ve osteoporozun bağımsız olarak endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu tespit edildi.

Bu çalışmanın önemi, ilk defa yaşlı populasyonda osteoporoz, osteopeni ve normal kemik yoğunluğu olan hastalarda her iki cinsiyet de dahil edilerek, etkileyecek diğer parametreler dışlanarak endotel fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Daha önce postmenapozal osteoporozla endotel disfonksiyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz arasındaki ilişki, literatürde son dönemde popüler konular arasında yerini almıştır.

Çalışmamızda sekonder osteoporoz ve endotel disfonksiyonunu etkileyen nedenlerin dışlanması, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin gruplar arasında benzer dağılımı ve endotel fonksiyonunun kolayca tekrarlanabilir non-invaziv bir yöntemle değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönleri olarak sayılabilir. Sonuç olarak çalışmamızda ortak patogeneze sahip oldukları hipotezlerini destekleyecek şekilde aterosklerozun en erken aşaması olan endotel disfonksiyonu ile senil osteoporoz arasında diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki saptanmıştır.

Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde ortak noktalar bulunduğuna dair birçok veri mevcuttur. Ortak patogeneze incelemede çok sayıda belirteç değerlendirilmiştir. Kemik fizyolojisi ve kardiyovasküler fizyoloji arasındaki ilişkinin bir parçası da RANKL ve osteoprotegerin sistemidir. Osteoprotegerin verilmesi ile osteoporoz ve vasküler kalsifikasyonun önlenebileceği ve gen polimorfizmlerinin her iki sistemi de etkileyebileceği savunulmuştur [195]. Endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin gösterilmesi de bu görüşü desteklemektedir.

Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte osteoporoz prevalansında da artış görülmektedir. Bu nedenle senil osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin modifiye edilebilmesi önemlidir, maliyet açısından da daha uygun olacağı düşünülmektedir. Kemikte mikrovasküler yatakta akış hızını etkileyen iki esas faktörden biri periferik vasküler direnç, diğeri perfüzyon basıncı gradyanıdır. Diğerleri hormonal, nöral ve metabolik faktörlerdir[196]. İnsan ve hayvan kemiklerinde yapılan çalışmalar alfa-1 reseptörlerinin kemikteki konstriktif adrenerjik yanıtta sorumlu olduğunu göstermektedir [197]. İskelet sistemi normal homeostazında endotelin ve özellikle NO'nun önemli rolü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur[196].

“The Cardiovascular Risk in Young Finns Study” adlı çalışmada 24-39 yaş arası 2109 sağlıklı bireyde ultrasonografik olarak brakial arter FMD ve karotis arter intima media kalınlığı (İMK) ölçümleri yapılmıştır. Brakial arter FMD'nin karotis İMK ile ters yönde ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Belirgin endotel disfonksiyonu olan bireylerde, var olan risk faktör sayısı artmış İMK ile ilişkili saptanmıştır. Bu gözlemsel çalışma sonucunda endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken bir göstergesi olduğu ve sistemik endotel fonksiyonunun kardiyovasküler risk faktörleri ve ateroskleroz arasındaki ilişkide olabileceği düşünülmektedir[198].

Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin en önemli erken belirteçlerden biridir. Bu nedenle ki, son dönemde endotel fonksiyonlarının özellikle girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi ve bunların aterosklerotik süreç üzerine olan etkilerinin araştırılması için çalışmalar yapılmaktadır. İki majör girişimsel çalışma koroner endotel disfonksiyonu ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Endotel disfonksiyonu belirgin olan ve belirgin olmayan koroner arter hastalarının 28 aylık klinik izlemi olarak uygulanan bir

çalışmanın sonuçlarında; belirgin endotel disfonksiyonu olan grupta klinik seyrin anlamlı derecede kötü olduğu ve artmış kardiyak olaylarla ilişkisi olduğu saptanmıştır [176]. Diğer çalışmada ise endotel fonksiyonları asetilkolin testi, soğuk basınç testi, akım aracılı girişimsel olmayan endotel testleri ile değerlendirilmiştir. Ardından bu kişiler 7,7 yıllık izleme alınmıştır. Bu izlem sonunda her testin bağımsız olarak endotel disfonksiyonu olmayanlarda anlamlı derecede olumlu öngörü verdiği saptanmıştır. Koroner endotel disfonksiyonu, uzun dönem aterosklerotik hastalık ilerlemesini ve kardiyovasküler olay oranlarını öngörmüştür[177]. Bir diğer çalışmada ise koroner arter hastalığı olan kişilerde, brakial arter FMD ile endotel fonksiyonu incelenmiştir. Bu hastaların 4,5 yıllık takibi sonunda bozuk vazodilatör yanıt veren olgularda kardiyak olayların anlamlı derecede fazla görüldüğü saptanmıştır[178]. Endotel disfonksiyonunu belirlemek için brakial arterde akım aracılı dilatasyonun kullanıldığı başka bir çalışmada 444 hasta değerlendirilmiştir. FMD değeri $<2\%$ olan kişilerde, yüksek FMD değeri (bu çalışmada $>6,3\%$ olarak alınmıştır) veya orta FMD değeri ($2,1-6,3\%$) olan kişilere göre daha fazla kardiyovasküler olay saptanmıştır. Ancak Koroner arter hastalığı için FMD bağımsız bir prediktör olarak öngörülememiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada değerlendirilen ortalama İMK değeri, bu kişilerde mortalite ile ilişkili bağımsız vasküler faktör olarak saptanmıştır [199]. Takase ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anjiyografik olarak saptanan koroner endotel disfonksiyonu ile brakial arter FMD ile saptanan endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur [200].

Yeşil ve arkadaşlarının 65 yaş ve üstü 2235 hastada yapmış olduğu çalışmada osteoporotik ve osteopenik hastalarda normal KMD değerlerine sahip olan hastalara göre diğer faktörlerden bağımsız olarak artmış koroner arter hastalığı prevalansına rastlanıldığı gösterilmiştir ($p=0,030$) [49]. Pirila ve arkadaşları sağlıklı genç erişkinlerde (32 yaş) yapmış oldukları 155 kişilik çalışmada kemik döngü belirteçleri ve kemik mineral dansitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters ilişki olduğunu, yağ kitlesine göre düzeltme yapıldığında ilişkinin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Ayrıca yaşam tarzı değişikliklerinin, özellikle fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalık ve kemik özellikleri arasındaki ilişkiyi etkilediği sonucuna varmışlardır [201].

Prasad ve arkadaşları, 50 yaş üzeri 194 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada koroner mikrovasküler endotelial disfonksiyonu olan vakaların diğer etkenlerin etkisi ortadan kaldırıldığında osteoporozu iki kat daha yatkın oldukları sonucuna varmışlardır [202]. Marcovitz, ortalama yaşı 67 olan 209 hastalık serisinde düşük KMD değerlerine sahip 157 hastanın 122'sinde (%78), normal KMD değerlerine sahip 52 hastanın 26'sında (%50) ≥ 1 major koroner damarda ≥ 50 darlık tespit etmiştir ($p < 0,001$) [203]. Ortalama yaşı 66 olan ve göğüs ağrısı ile başvuran 198 vakadan (%76 kadın, %24 erkek) oluşan bir çalışmada osteoporozu ya da osteopenisi olan kadınlarda normal KMD değerlerine sahip olan kadınlara göre obstruktif koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde ise sayı azlığından ötürü anlamlı fark bulunamamıştır [204]. Koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler risklerin osteoporozla ilişkisinin gösterildiği bu çalışmalardan sonra aterosklerozun en erken basamağı olan endotel disfonksiyonu ile osteoporozun ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Osteoporoz ve vasküler kalsifikasyonun ortak patofizyolojisinde bone morphogenic protein, RANKL, osteoprotegerin, Wnt sinyal yolağı, matrix Gla proteinleri, vitamin K eksikliği, fosfat, katepsin K, osteopontin, parathormon, vitamin D, dislipidemi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi rol almaktadır [205]. Schuzl ve arkadaşları, 2348 sağlıklı postmenopozal kadını inceledikleri ve bilgisayarlı tomografi yöntemiyle aort kalsifikasyon derecesini belirledikleri çalışmada aort kalsifikasyonunun kemik yoğunluğu ile ters orantılı, kırıklarla doğru orantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmanın 228 kadınla devam ettirilen subgrup analizlerinde aort kalsifikasyonunda yıllık artış yüzdesinin yıllık kemik kaybındaki %47 varyanstan sorumlu olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) [50].

Osteoporoz nedeniyle alınan bazı tedavilerin de endotel fonksiyonunu bozduğuna dair bazı çalışmalar vardır. Çeler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 postmenopozal osteoporoz tanılı hastada teriparatid tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda FMD ölçümleri yapılmış. Tedavi sonrası 6. ayda FMD yüzde değişimlerinde, tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma olduğu saptanmış. Teriparatidin endojen parathormon artışında olduğu gibi, glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, FMD yanıtını bozduğu, inflamasyon yanıtının

artışına yol açtığı saptanmıştır[206]. Bizim çalışmaya aldığımız hastalar arasında teriparatid kullanan hasta bulunmaması bu açıdan önemlidir.

Sanada ve arkadaşlarının postmenapozal kadınlarda sekonder osteoporoz ve endotel fonksiyonunu bozacak nedenler dışlanarak yaptıkları bir çalışmada çalışmaya alınan hastalar normal kemik yoğunluğu olan (52 kadın), osteopeni olan (36 kadın) ve osteoporoz olan (22 kadın) şeklinde üç grupta incelenmiştir. Hastalara brakial arterden FMD ölçümü yapılmış ve sonrasında hastalara sublingual nitrogliserin verilmiş ve tekrar ölçüm yapılmıştır. Bu çalışmada nitrogliserin sonrası FMD ile ölçülen brakial arterde dilatasyon çalışmada incelenen üç grup arasında benzer bulunsa da Reaktif Hiperemi-periferik arteriyel tonometri (RH-PAT) yöntemi ile değerlendirilen endotel disfonksiyonu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır [207].

Sumino ve arkadaşların yaptığı başka bir çalışmada 28 normal kemik yoğunluğu olan, 27 osteopenik, 30 osteoporotik olmakla 85 postmenopozal kadın 3 grupta incelenmiştir. Sekonder osteoporoz nedenleri ve endotel disfonksiyonuna neden olabilecek durumlar dışlanmıştır. Bir önceki çalışmaya benzer şekilde, arteriyel blok sonrası ve nitrogliserin verilerek FMD ölçümü yapılmış. Bu çalışmada FMD değerleri osteoporoz grubunda normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p<0,01$). Postmenapozal osteoporozu olan kadınlarda KMD'de lomber T değerlerinde azalmanın bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır[208].

Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak 70 yaş ve üstü hem kadın hem erkek hastalar çalışmaya alınmıştır. FMD ölçümü sabah aç karına 5-10 dk dinlenme sonrası bazal ölçüm alınarak 5 dk arter bloğu oluşturulduktan sonra 2. dakikada kontrol ölçüm alınmıştır. Bazal ölçüm ve sonraki ölçümler arasındaki fark yüzde olarak hesaplandı ve kaydedildi. Yine çalışmamızda hipertansiyon, sigara, alkol, antihipertansif ve statin alımı gibi endotel fonksiyonunu etkileyebilecek faktörler dışlanmamıştı ama gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi. Çalışmamızın sonucunda kemik mineral yoğunluğu normal olan grupta FMD yüzdesi osteoporoz ve osteopeni gruplarındaki FMD değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Senil osteoporoz ile endotel disfonksiyonu arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

Malik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada vitamin D düzeyi ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya koroner arter hastalığı olan ve olmayan 50 hasta alınmıştır. Hipertansiyon, sigara, alkol gibi kardiyovasküler risk faktörleri gruplar arasında eşit dağıtılmıştır. Diyabet, malignite, karaciğer hastalığı, hipo-hipertiroidi, obezite (VKİ>30) tanıları olan ve son 6 hafta içerisinde vitamin D ve kalsiyum metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastalara FMD yapılmış ve en fazla 24 saat ara ile Vitamin D düzeyi bakılmış, sonuç olarak FMD ve vitamin D arasında korelasyon katsayısı hem normal grupta ($r = 0,766, P < 0,01$), hem koroner arter hastalığı olan grupta ($r = 0,869, P < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [209]. Yine başka bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile vitamin D eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur [210]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon gibi vitamin D metabolizmasını etkileyecek parametreler ve hipertansiyon, sigara, alkol gibi kardiyovasküler risk faktörleri benzer dağılmaktaydı.

Kemik ve immün sistem hücrelerinin kemik iliğinde aynı öncül hücrelerden köken almaları, ortak mikroçevreye sahip olmaları ve benzer mediyatörlerin etkisinde kalmaları ortaya konulmuştur. İnflamasyon sırasında uygunsuz aktive olmuş T hücrelerinin artmış kemik yıkımı ile ilişkisi bilinmektedir. Birçok proinflamatuvar sitokin direkt olarak ya da RANKL/osteoprotegerin sistemi üzerinden osteoklastojenik ya da anti-osteoklastojenik etki gösterebilmektedir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibrozis, kronik obstruktif pulmoner hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar kemik yıkımı ile ilişkilidir. Osteoklast makrofaj koloni stimüle edici faktör ve TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin, inflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkide köprü görevi üstlenmektedir [211]. Bu nedenle bizim çalışmamızda gruplar arasında inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde hasta sayısı az olduğu göze çarpmaktadır. Daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar, senil osteoporoz ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin daha net olarak belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Diğer bir kısıtlılık kesitsel çalışma olmasından kaynaklanmaktadır. Kesitsel olması sebebiyle sebep sonuç ilişkisine varılamamıştır. Uzun dönem takip

alışmaları ile bu ilişkinin boyutu ve endotel disfonksiyonu varlığının senil osteoporoz riskini arttırıp arttırmadığı daha net değerlendirilebilir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada endotel disfonksiyonu ile senil osteoporoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu ilişkinin daha net bir şekilde aydınlatılması ve anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada polikliniğimize başvuran 70 yaş ve üstü 93 hastada non invaziv bir yöntem olan akım-aracılı dilatasyon (FMD) yöntemiyle endotel fonksiyonu değerlendirilmiştir. Hastalar normal, osteopeni ve osteoporoz olmak üzere 3 grupta incelenmiştir.

1. Çalışma sonucunda endotel disfonksiyonu ile senil osteoporoz arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.
2. Çalışmada sekonder osteoporoz nedenleri ve endotel fonksiyonunu bozabilecek sekonder nedenler çoğunlukla dışlanmıştır.
3. Çalışmaya alınan hastalarda sigara, alkol kullanımı, KOAH gibi kemik yoğunluğunu etkileyebilecek durumlar ve hipertansiyon, hiperlipidemi gibi endotel disfonksiyonuna neden olabilecek tanılar dışlanmasa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yapıtığımız çoklu regresyon analizinde de FMD değerleri ve senil OP arasındaki ilişkinin bu faktörlerden bağımsız olduğu tespit edildi.
4. Daha önce postmenapozal osteoporoz tanılı hastaları kapsayan benzer çalışmalar bulunsa da senil osteoporoz tanılı hastalarda yapılmış çalışma literatürde bulunmamaktadır.
5. Senil osteoporoz tanılı hastalarda endotel disfonksiyonunu değerlendiren ilk çalışma olduğu için çok değerli olan çalışmamız bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılabilecek yeni çalışmalara yön verebilir.
6. Senil osteoporozun patogenezinin aydınlatılması ve senil osteoporoz tarama ve tedavi yaklaşımının yeniden düzenlenebilmesi açısından yapılacak çok sayıda benzeri çalışmalar bilimsel literatüre katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Işık, M. and M. Cankurtaran, *Senil Osteoporoz ve Tedavisi in Geriatri ve Gerontoloji*, S. Arıoğul, Editor. 2006, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. p. 735-752.
2. Üstündağ, N., et al., *Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir*
Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. Euras J Fam Med 2013. **2**(3): p. 107-114.
3. Hazenberg, J.G., et al., *Microdamage: a cell transducing mechanism based on ruptured osteocyte processes*. Journal of biomechanics, 2006. **39**(11): p. 2096-2103.
4. Arıoğul, S. and B.B. Yavuz, *Yaşlıda Osteoporoz ve Tedavisi*. Klinik Gelişim, 2012. **25**: p. 38-40.
5. Meray J, Peker Ö. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. İstanbul: Gelanos Yayınevi; 2012. p.7-147.
6. Cankurtaran, M., et al., *General characteristics, clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men*. Aging clinical and experimental research, 2005. **17**(2): p. 108-115.
7. Tuzun, S., et al., *Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study*. Osteoporosis International, 2012. **23**(3): p. 949-955.
8. Wehren, L.E. and J. Magaziner, *Hip fracture: risk factors and outcomes*. Current osteoporosis reports, 2003. **1**(2): p. 78-85.
9. Orsini, L.S., et al., *Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures*. Osteoporosis international, 2005. **16**(4): p. 359-371.
10. Bischoff-Ferrari HA et al: *Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation*. Osteoporos Int 21:1121, 2010
11. AR, U., *Osteoporoz*, in *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*, G. E, Editor. 2005, MN Medikal and Nobel: Ankara. p. 303-131.
12. EK, A., *Kemik fizyolojisi ve mineralizasyonu*, in *Ortopediilkeleri ve uygulamaları*, F. SL, Editor. 1980, Lippincott: Ankara. p. 100-154.
13. S, A., *Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması*, in *Tıbbi Fizyoloji*, G. AC and H. JE, Editors. 2006, Nobel Tıp Kitabevi: Ankara. p. 978-999.
14. WEB_1. 2013; Available from:
<http://www.siumed.edu/~dking2/ssb/remodel.htm>
15. Schor, A.M., et al., *Pericyte differentiation*. Clinical orthopaedics and related research, 1995. **313**: p. 81-91.
16. Wang, L., et al., *In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. **102**(33): p. 11911-11916.
17. Ismail, A., et al., *Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study*. Osteoporosis international, 2006. **17**(1): p. 41-45.
18. Kular, J., et al., *An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level*. Clinical biochemistry, 2012. **45**(12): p. 863-873.

19. Duncan, E.L., et al., *Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk*. PLoS genetics, 2011. **7**(4): p. e1001372.
20. Estrada, K., et al., *Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture*. Nature genetics, 2012. **44**(5): p. 491-501.
21. Vu, M.Q., N. Weintraub, and L.Z. Rubenstein, *Falls in the nursing home: are they preventable?* Journal of the American Medical Directors Association, 2004. **5**(6): p. 401-406.
22. Zebaze, R.M., et al., *Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study*. The Lancet, 2010. **375**(9727): p. 1729-1736.
23. Hui, S.L., C.W. Slemenda, and C.C. Johnston Jr, *Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study*. Journal of clinical investigation, 1988. **81**(6): p. 1804.
24. Balaban, R.S., S. Nemoto, and T. Finkel, *Mitochondria, oxidants, and aging*. Cell, 2005. **120**(4): p. 483-495.
25. Manolagas, S.C., *From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis*. Endocrine reviews, 2010. **31**(3): p. 266-300.
26. Looker, A., et al., *Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status*. Osteoporosis International, 2012. **23**(4): p. 1351-1360.
27. Crabtree, N., et al., *The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease*. Bone, 2004. **35**(4): p. 965-972.
28. Wetzsteon, R.J., et al., *Volumetric bone mineral density and bone structure in childhood chronic kidney disease*. Journal of Bone and Mineral Research, 2011. **26**(9): p. 2235-2244.
29. Manolagas, S.C., *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis 1*. Endocrine reviews, 2000. **21**(2): p. 115-137.
30. Kousteni, S., et al., *Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids*. Science, 2002. **298**(5594): p. 843-846.
31. Khosla, S., L.J. Melton, and B.L. Riggs, *The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed?* Journal of Bone and Mineral Research, 2011. **26**(3): p. 441-451.
32. Recker, R., et al., *Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study*. Journal of Bone and Mineral Research, 2000. **15**(10): p. 1965-1973.
33. Parfitt, A., et al., *Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis*. Journal of Bone and Mineral Research, 1995. **10**(3): p. 466-473.
34. Han, Z.H., et al., *Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss*. Journal of Bone and Mineral Research, 1997. **12**(4): p. 498-508.
35. Parfitt, A., *Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodelling; implications for the understanding of osteoporosis*. Fundamentals of osteoporosis, 2009: p. 35-37.
36. Santen, R., et al., *History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target*. Endocrine reviews, 2009. **30**(4): p. 343-375.

37. Smith, E.P., et al., *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(16): p. 1056-1061.
38. Jones, M.E., et al., *Recognizing rare disorders: aromatase deficiency*. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2007. **3**(5): p. 414-421.
39. Almeida, M., et al., *Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual*. The Journal of clinical investigation, 2013. **123**(1): p. 394-404.
40. Vanderschueren, D., et al., *Bone and mineral metabolism in aged male rats: short and long term effects of androgen deficiency*. Endocrinology, 1992. **130**(5): p. 2906-2916.
41. Vandempit, L., et al., *Evidence From the Aged Orchidectomized Male Rat Model That 17 β -Estradiol Is a More Effective Bone-Sparing and Anabolic Agent Than 5 α -Dihydrotestosterone*. Journal of Bone and Mineral Research, 2002. **17**(11): p. 2080-2086.
42. Smith, E.P., et al., *Impact on bone of an estrogen receptor- α gene loss of function mutation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(8): p. 3088-3096.
43. Almeida, M., et al., *Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids*. Journal of Biological Chemistry, 2007. **282**(37): p. 27285-27297.
44. Almeida, M., et al., *Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF- κ B in osteoblastic cells via a PKC β /p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens*. Molecular Endocrinology, 2010. **24**(10): p. 2030-2037.
45. Van Staa, T., et al., *Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(11): p. 3224-3229.
46. Weinstein, R.S., *Glucocorticoid-induced bone disease*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(1): p. 62-70.
47. Mani, A., et al., *LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors*. Science, 2007. **315**(5816): p. 1278-1282.
48. Parhami, F., et al., *Atherogenic High-Fat Diet Reduces Bone Mineralization in Mice*. Journal of Bone and Mineral Research, 2001. **16**(1): p. 182-188.
49. Yesil, Y., et al., *Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: it is not just a by chance event*. Archives of gerontology and geriatrics, 2012. **54**(3): p. 473-476.
50. Schulz, E., et al., *Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(9): p. 4246-4253.
51. Manolagas, S.C. and M. Almeida, *Gone with the Wnts: β -catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism*. Molecular Endocrinology, 2007. **21**(11): p. 2605-2614.
52. Almeida, M., et al., *Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton*. Journal of Biological Chemistry, 2009. **284**(40): p. 27438-27448.
53. Tuominen, J.T., et al., *Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes*. Diabetes care, 1999. **22**(7): p. 1196-1200.
54. Mundy, G., et al., *Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins*. Science, 1999. **286**(5446): p. 1946-1949.

55. McFarlane, S.I., et al., *Osteoporosis and cardiovascular disease*. Endocrine, 2004. **23**(1): p. 1-10.
56. Mody, N., et al., *Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells*. Free Radical Biology and Medicine, 2001. **31**(4): p. 509-519.
57. Esper, R.J., et al., *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal*. Cardiovascular diabetology, 2006. **5**(1): p. 4.
58. Dursunoğlu, N., *Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz*. Tuberk Toraks, 2005. **53**: p. 299-306.
59. Gibbons, G.H., *Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target*. The American journal of cardiology, 1997. **79**(5): p. 3-8.
60. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(2): p. 168-175.
61. Joannides, R., et al., *Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1314-1319.
62. Kelly, P.J., R.J. Montgomery, and J.T. Bronk, *Reaction of the circulatory system to injury and regeneration*. Clinical orthopaedics and related research, 1990. **254**: p. 275-288.
63. Hauschka, P.V., et al., *Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone*. Physiological reviews, 1989. **69**(3): p. 990-1047.
64. !!! INVALID CITATION !!! {}.
65. Cantürk, F., *Osteoporozda Klinik Bulgular*. Gökçe Kutsal Y.(Ed) Osteoporoz. İst, 2001: p. 93-98.
66. Sozen, T. and D. Gogas Yavuz, *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2014. **1**: p. 19-27.
67. Lash, R.W., et al., *Diagnosis and management of osteoporosis*. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2009. **36**(1): p. 181-198.
68. Adams, J., *Single-and dual-energy: X-ray absorptiometry*, in *Bone densitometry and osteoporosis*. 1998, Springer. p. 305-334.
69. Cummings, S.R., D. Bates, and D.M. Black, *Clinical use of bone densitometry: scientific review*. Jama, 2002. **288**(15): p. 1889-1897.
70. Svedbom, A., et al., *Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports*. Archives of osteoporosis, 2013. **8**(1-2): p. 1-218.
71. Morii, H. and H.K. Genant, *Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the Consensus Development Conference at the Second International Conference on Osteoporosis, Osaka 1997*. Journal of bone and mineral metabolism, 1998. **16**(4): p. 206-214.
72. Z, G., *Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri*, in *Osteoporoz*, G. YK, Editor. 2001, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 107-121.
73. Tannenbaum, C., et al., *Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4431-4437.
74. Hofbauer, L.C., C. Hamann, and P.R. Ebeling, *Approach to the patient with secondary osteoporosis*. European journal of endocrinology, 2010. **162**(6): p. 1009-1020.
75. Lewiecki, E.M., et al., *Official positions of the international society for clinical densitometry*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(8): p. 3651-3655.
76. Svedbom, A., et al., *Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports*. Archives of osteoporosis, 2013. **8**(1-2): p. 137.
77. SÖZEN, T., *Metabolik Kemik Hastalıkları*.

78. Hochberg, M., et al., *American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**: p. 1791-1801.
79. Buckley, L.M., et al., *Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Annals of internal medicine*, 1996. **125**(12): p. 961-968.
80. Nagant de Deuxchaisnes, C. *The pathogenesis and treatment of involutonal osteoporosis*. in *Osteoporosis, a multi-disciplinary problem*. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series*. 1983.
81. Prince, R.L., et al., *Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy*. *New England Journal of Medicine*, 1991. **325**(17): p. 1189-1195.
82. ELDERS, P.J., et al., *Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1991. **73**(3): p. 533-540.
83. Christiansen, C., *Prevention and treatment of osteoporosis: a review of current modalities*. *Bone*, 1992. **13**: p. S35-S39.
84. Wood, A.J., B.L. Riggs, and L.J. Melton III, *The prevention and treatment of osteoporosis*. *New England Journal of Medicine*, 1992. **327**(9): p. 620-627.
85. Gallagher, J., et al., *Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium*. *Journal of clinical investigation*, 1979. **64**(3): p. 729.
86. Bullamore, J., et al., *Effect of age on calcium absorption*. *The Lancet*, 1970. **296**(7672): p. 535-537.
87. Alevizaki, C., D. Ikkos, and P. Singhelakis, *Progressive decrease of true intestinal calcium absorption with age in normal man*. *Journal of Nuclear Medicine*, 1973. **14**(10): p. 760-762.
88. Aloia, J.F., et al., *Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss*. *Annals of internal medicine*, 1994. **120**(2): p. 97-103.
89. Adams, J.S. and M. Hewison, *Update in vitamin D*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(2): p. 471-478.
90. Richelson, L.S., et al., *Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss*. *New England Journal of Medicine*, 1984. **311**(20): p. 1273-1275.
91. Prior, J.C., et al., *Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances*. *The American journal of medicine*, 1994. **96**(6): p. 521-530.
92. Felson, D.T., et al., *The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women*. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(16): p. 1141-1146.
93. Lafferty, F.W. and M.E. Fiske, *Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study*. *The American journal of medicine*, 1994. **97**(1): p. 66-77.
94. Cauley, J.A., et al., *Estrogen replacement therapy and fractures in older women*. *Annals of Internal Medicine*, 1995. **122**(1): p. 9-16.
95. Grisso, J.A., et al., *Risk factors for hip fracture in black women*. *New England Journal of Medicine*, 1994. **330**(22): p. 1555-1559.

96. Srivastava, M. and C. Deal, *Osteoporosis in elderly: prevention and treatment*. Clinics in geriatric medicine, 2002. **18**(3): p. 529-555.
97. Montemurro, L., et al., *Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients*. Calcified tissue international, 1991. **49**(2): p. 71-76.
98. MacIntyre, I., et al., *Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss*. The lancet, 1988. **331**(8591): p. 900-902.
99. Overgaard, K., *Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose-response study*. Calcified tissue international, 1994. **55**(2): p. 82-86.
100. Overgaard, K., et al., *Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss*. BMJ, 1989. **299**(6697): p. 477-479.
101. Watts, N.B., et al., *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(2): p. 73-79.
102. Schneider, P.F., et al., *Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women*. Journal of bone and mineral research, 1999. **14**(8): p. 1387-1393.
103. Compston, J., *Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw*. Osteoporosis international, 2011. **22**(12): p. 2951-2961.
104. Sambrook, P., et al., *Prevention of corticosteroid osteoporosis--a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(24): p. 1747-1752.
105. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 2008: McGraw-Hill Medical New York.
106. Abrahamsen, B., E. Grove, and P. Vestergaard, *Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate*. Osteoporosis International, 2014. **25**(2): p. 757-762.
107. Bolland, M.J., et al., *Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(3): p. 1174-1181.
108. Sarma, R., *Endothelial dysfunction*.
109. Bombeli, T., M. Mueller, and A. Haeberli, *Anticoagulant properties of the vascular endothelium*. Thrombosis and haemostasis, 1997. **77**(3): p. 408-423.
110. Aird, W., *Spatial and temporal dynamics of the endothelium*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. **3**(7): p. 1392-1406.
111. Palmer, R.M., A. Ferrige, and S. Moncada, *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. Nature, 1987. **327**(6122): p. 524-526.
112. Herrmann, J. and A. Lerman, *The endothelium: dysfunction and beyond*. Journal of Nuclear Cardiology, 2001. **8**(2): p. 197-206.
113. Ross, R., *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. New England journal of medicine, 1999. **340**(2): p. 115-126.
114. Wu, M., KK and M. Thiagarajan, P, *Role of endothelium in thrombosis and hemostasis*. Annual review of medicine, 1996. **47**(1): p. 315-331.
115. Marcus, A.J., et al., *The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39*. Journal of Clinical Investigation, 1997. **99**(6): p. 1351.
116. Lijnen, H.R. and D. Collen, *Endothelium in hemostasis and thrombosis*. Progress in cardiovascular diseases, 1997. **39**(4): p. 343-350.

117. Akçakoyun, M., *Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi)*. İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
118. Katusic, Z.S., *Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone*. Free Radical Biology and Medicine, 1996. **20**(3): p. 443-448.
119. Mombouli, J.-V. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: from physiology to therapy*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1999. **31**(1): p. 61-74.
120. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-376.
121. Fleming, I. and R. Busse, *Control and consequences of endothelial nitric oxide formation*. Advances in pharmacology, 1995. **34**: p. 187-206.
122. Venema, R.C., et al., *Role of the enzyme calmodulin-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase*. Journal of Biological Chemistry, 1995. **270**(24): p. 14705-14711.
123. Arnold, W., C. Mittal, and S. Katsuki, *Role of the enzyme calmodulin-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase*. J Biol Chem, 1995. **270**: p. 14705-711.
124. Bolotina, V.M., et al., *Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium*. Nature, 1994. **368**: p. 28.
125. Vallance, P., J. Collier, and S. Moncada, *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man*. The Lancet, 1989. **334**(8670): p. 997-1000.
126. Quyyumi, A.A., et al., *Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis*. Journal of Clinical Investigation, 1995. **95**(4): p. 1747.
127. Wiener, C., et al., *Harrison's principles of internal medicine, self-assessment and board review*. 2008: McGraw Hill Professional.
128. Stroes, E., et al., *Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia*. Journal of Clinical Investigation, 1997. **99**(1): p. 41.
129. McIntyre, M., D.F. Bohr, and A.F. Dominiczak, *Endothelial function in hypertension*. Hypertension, 1999. **34**(4): p. 539-545.
130. Landmesser, U., et al., *Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2000. **101**(19): p. 2264-2270.
131. Taddei, S., et al., *Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension*. Circulation, 1998. **97**(22): p. 2222-2229.
132. Rubbo, H., et al., *Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein*. Biological chemistry, 2002. **383**(3-4): p. 547-552.
133. Steinberg, D. and J.L. Witztum, *Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis?* Circulation, 2002. **105**(17): p. 2107-2111.
134. Ehara, S., et al., *Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes*. Circulation, 2001. **103**(15): p. 1955-1960.
135. Coleman, R.A., W.L. Smith, and S. Narumiya, *International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes*. Pharmacological reviews, 1994. **46**(2): p. 205-229.
136. Duffy, S.J., et al., *Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans*. American Journal of

- Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1998. **274**(4): p. H1174-H1183.
137. Duffy, S.J., et al., *Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation*. *Circulation*, 1999. **100**(19): p. 1951-1957.
 138. Honing, M.L., et al., *Bradykinin-induced vasodilation of human forearm resistance vessels is primarily mediated by endothelium-dependent hyperpolarization*. *Hypertension*, 2000. **35**(6): p. 1314-1318.
 139. Hornig, B., C. Kohler, and H. Drexler, *Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans*. *Circulation*, 1997. **95**(5): p. 1115-1118.
 140. Anderson, T.J., et al., *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **35**(1): p. 60-66.
 141. Miyauchi, T. and T. Masaki, *Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system*. *Annual review of physiology*, 1999. **61**(1): p. 391-415.
 142. BE, M.M.S., *Endothelins: polyfunctions of cytokines*. *J Am Coll Sura* 1995; 180:621-37, 1995: p. 21-37.
 143. Lüscher, T.F. and M. Barton, *Endothelins and endothelin receptor antagonists*. *Circulation*, 2000. **102**(19): p. 2434-2440.
 144. Mayes, M.D., *Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease*. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. **48**(5): p. 1190-1199.
 145. Kharbada, R.K. and J.E. Deanfield, *Functions of the healthy endothelium*. *Coronary artery disease*, 2001. **12**(6): p. 485-491.
 146. Kyriakides, Z.S., et al., *Acute endothelin-A receptor antagonism prevents normal reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty*. *Circulation*, 2000. **102**(16): p. 1937-1943.
 147. Campbell, W.B. and D.R. Harder, *Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone*. 1999, *Am Heart Assoc*.
 148. Nakashima, M., et al., *Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries*. *Journal of Clinical Investigation*, 1993. **92**(6): p. 2867.
 149. Vanhoutte, P., *Endothelial dysfunction and atherosclerosis*. *European heart journal*, 1997. **18**(suppl E): p. 19-29.
 150. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress*. *Circulation research*, 2000. **87**(10): p. 840-844.
 151. Tomasian, D., J.F. Keaney, and J.A. Vita, *Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide*. *Cardiovascular research*, 2000. **47**(3): p. 426-435.
 152. Prasad, A., et al., *Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition*. *Circulation*, 2000. **102**(1): p. 35-41.
 153. Prasad, A., et al., *Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. **34**(2): p. 507-514.
 154. Andrews, N.P., A. Prasad, and A.A. Quyyumi, *N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **37**(1): p. 117-123.

155. Duffy, S.J., et al., *Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2001. **280**(2): p. H528-H534.
156. Visioli, F., *Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? α -tocopherol and endothelial dysfunction*. 2001, The Oxford University Press.
157. Drexler, H. and A.M. Zeiher, *Endothelial function in human coronary arteries in vivo. Focus on hypercholesterolemia*. Hypertension, 1991. **18**(4 Suppl): p. II90.
158. Verma, S., M.R. Buchanan, and T.J. Anderson, *Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease*. Circulation, 2003. **108**(17): p. 2054-2059.
159. Yavuz, B., et al., *Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects*. Gerontology, 2008. **54**(3): p. 153-156.
160. Buee, L., P.R. Hof, and A. Delacourte, *Brain Microvascular Changes in Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1997. **826**(1): p. 7-24.
161. Klunk, W.E., et al., *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B*. Annals of neurology, 2004. **55**(3): p. 306-319.
162. Dede, D.S., et al., *Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease?* Journal of the American Geriatrics Society, 2007. **55**(10): p. 1613-1617.
163. Michel, E., *The clinical impact of endothelial dysfunction*. Am. Coll. Cardiol, 2003. **42**: p. 1149-1160.
164. Laine, H., et al., *Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(1): p. 147-153.
165. Czernin, J., et al., *Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve*. Circulation, 1995. **92**(2): p. 197-204.
166. Tonkin, A., et al., *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(19): p. 1349-1357.
167. Zeiher, A.M., et al., *Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis*. Circulation, 1991. **83**(2): p. 391-401.
168. Sorensen, K.E., et al., *Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility*. British heart journal, 1995. **74**(3): p. 247-253.
169. Matsuzawa, Y., et al., *Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the American Heart Association, 2015. **4**(11): p. e002270.
170. Corretti, M.C., et al., *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(2): p. 257-265.
171. Cooke, J.P., et al., *Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator*. Journal of Clinical Investigation, 1991. **88**(5): p. 1663.
172. Miura, H., et al., *Flow-induced dilation of human coronary arterioles*. Circulation, 2001. **103**(15): p. 1992-1998.

173. Olesen, S.-P., D. Clapham, and P. Davies, *Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells*. *Nature*, 1988. **331**(6152): p. 168-170.
174. Pohl, U., et al., *Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo*. *Hypertension*, 1986. **8**(1): p. 37-44.
175. Vogel, R.A., *Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation*. *The American journal of cardiology*, 2001. **88**(2): p. 31-34.
176. Al Suwaidi, J., et al., *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction*. *Circulation*, 2000. **101**(9): p. 948-954.
177. Schächinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1899-1906.
178. Heitzer, T., et al., *Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. *Circulation*, 2001. **104**(22): p. 2673-2678.
179. Vogel, R.A., *Cholesterol lowering and endothelial function*. *The American journal of medicine*, 1999. **107**(5): p. 479-487.
180. Taddei, S., et al., *Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction*. *Drugs*, 2002. **62**(2): p. 265-284.
181. Celermajer, D.S., et al., *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults*. *Circulation*, 1993. **88**(5): p. 2149-2155.
182. Vita, J.A. and J.F. Keaney, *Hormone replacement therapy and endothelial function*. 2001, Am Heart Assoc.
183. Hambrecht, R., et al., *Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(7): p. 454-460.
184. Shepherd, J., et al., *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. *New England Journal of Medicine*, 1995. **333**(20): p. 1301-1308.
185. Kansui, Y., et al., *Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction*. *Journal of hypertension*, 2002. **20**(3): p. 439-446.
186. Yaylalı, Y.T. and M. Küçükaskan, *Endotel disfonksiyonu*.
187. Arik, G., et al., *Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults*. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2015. **61**(3): p. 344-350.
188. Lawton, M. and E.M. Brody, *Assessment Of Older People: Self-Maintaining And Instrumental Activities Of Daily Living*. *Nursing Research*, 1970. **19**(3): p. 278.
189. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *Journal of psychiatric research*, 1975. **12**(3): p. 189-198.
190. Güngen, C., et al., *Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği*. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002. **13**: p. 273-281.
191. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. *Journal of psychiatric research*, 1983. **17**(1): p. 37-49.
192. Ertan, T. and E. Eker, *Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures?* *International Psychogeriatrics*, 2000. **12**(02): p. 163-172.

193. Sarikaya, D., et al., *Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults*. Archives of gerontology and geriatrics, 2015. **61**(1): p. 56-60.
194. Genant, H.K., et al., *Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis*. Osteoporosis International, 1999. **10**(4): p. 259-264.
195. Sattler, A., et al., *Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease*. Calcified tissue international, 2004. **74**(1): p. 103-106.
196. Alagiakrishnan, K., et al., *Role of vascular factors in osteoporosis*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2003. **58**(4): p. M362-M366.
197. Lunggaard, A., C. Aslkjaer, and E. Hansen. *First report on vascular reactivity in human bone tissue*. in *Seventh International Symposium of Bone Necrosis, Fukuoka, Japan*. 1996.
198. Juonala, M., et al., *Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults*. Circulation, 2004. **110**(18): p. 2918-2923.
199. Fathi, R., et al., *The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(4): p. 616-623.
200. Takase, B., et al., *Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease*. American Journal of Cardiology, 1998. **82**(12): p. 1535-1539.
201. Pirilä, S., et al., *Bone Health and Risk Factors of Cardiovascular Disease-A Cross-Sectional Study in Healthy Young Adults*. PloS one, 2014. **9**(10): p. e108040.
202. Colditz, G.A., et al., *Menopause and the risk of coronary heart disease in women*. New England Journal of Medicine, 1987. **316**(18): p. 1105-1110.
203. Marcovitz, P.A., et al., *Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2005. **96**(8): p. 1059-1063.
204. Varma, R., et al., *Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease*. The American journal of cardiology, 2008. **101**(8): p. 1103-1104.
205. Lampropoulos, C.E., I. Papaioannou, and D.P. D'cruz, *Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease?* Nature Reviews Rheumatology, 2012. **8**(10): p. 587-598.
206. Çeler, Ö., *Postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine etkisi*. 2013.
207. Sanada, M., et al., *Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women*. Atherosclerosis, 2004. **176**(2): p. 387-392.
208. Sumino, H., et al., *Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women*. Circulation Journal, 2007. **71**(10): p. 1555-1559.
209. Malik, S., et al., *Relationship of levels of Vitamin D with flow-mediated dilatation of brachial artery in patients of myocardial infarction and healthy control: A case–control study*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016. **20**(5): p. 684.
210. Ilinčić, B., et al., *Vitamin D status and circulating biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in non-diabetic obese individuals: a pilot study*. 2016.

211. Cagnetta, V. and V. Patella, *The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis*. Clinical cases in mineral and bone metabolism, 2012. **9**(2): p. 85-88.