

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

**İNTESTİNAL GEÇİRGENLİK BİYOMARKERİ OLAN  
ZONULİN'İN POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ  
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA İZ**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ AYTEN ERAYDIN**

**DENİZLİ 2023**

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

**İNTESTİNAL GEÇİRGENLİK BİYOMARKERİ OLAN  
ZONULİN'İN POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ  
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA İZ**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ AYTEN ERAYDIN**

**DENİZLİ 2023**

## TEŞEKKÜR

Yaptığımız tez çalışmamızın başından sonuna kadar sınır tanımayan anlayışı, yardımseverliği ve tecrübeleriyle beni aydınlatan çok değerli tez danışmanım ve sevgili hocam Dr. Öğr.Üyesi Ayten ERAYDIN'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Çalışmamızın deneysel kısmında bizlere yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç.Dr. Esin AVCI'ya ve Arş.Gör Berker KORKMAZ'a

Çalışmamızın istatistiksel analiz kısmında bizlere yardımcı olan Dr. Öğr.Üyesi Hande ŞENOL'a

Çalışmamızı 30.11.2022 tarihli 2022TIPF030 nolu kararı ile maddi olarak destekleyen Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan değerli hocalarıma,

Asistanlık ve tez sürecinde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemdeki emekleri için değerli anneme, babama, kız kardeşime ve koşulsuz her zaman beni destekleyen biricik eşime ve oğluma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr Mustafa İZ

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 OSTEOPOROZ .....	4
2.1.1 OSTEOPOROZ TANIMI.....	4
2.1.2 OSTEOPOROZ TARİHÇESİ.....	4
2.1.3 OSTEOPOROZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.1.4 OSTEOPOROZ ETİYOLOJİSİ.....	5
2.1.5 OSTEOPOROZ PATOFİZYOLOJİSİ .....	6
2.1.6 OSTEOPOROZA VE KIRIKLARA NEDEN OLABİLECEK RİSKLER.....	7
2.1.7 OSTEOPOROZ SINIFLAMASI.....	8
2.1.7.1 PRİMER OSTEOPOROZ .....	8
2.1.7.2 SEKONDER OSTEOPOROZ .....	8
2.1.8 OSTEOPOROZ TANISI VE TARAMASI.....	9
2.1.9 OSTEOPOROZ TEDAVİSİ.....	11
2.1.9.1 NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER.....	12
2.1.9.2 FARMAKOLOJİK TEDAVİLER .....	13
2.2 ZONULİN VE BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ .....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	17
4.BULGULAR .....	18
5.TARTIŞMA .....	29
6.SONUÇLAR .....	35
7.KAYNAKLAR .....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- DEXA:** Dual X-ray Absorbsiyometrisi  
**AB:** Avrupa Birliği  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**KMY :** Kemik mineral yoğunluğu  
**AACE:** Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği  
**FRAX:** Fracture Risk Assessment Tool  
**DKK :** Doruk kemik kütleli  
**PTH:** Parathormon  
**TRPV6:** Geçici Reseptör Potansiyeli Vanilloid 6  
**Tj:** Tight Junction  
**VKİ:** vücut kitle indeksi  
**RANKL :** Nükleer Faktör Kappa-B Ligandının Reseptör Aktivitörü  
**TGF-Beta:** Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta (Transforming growth factor beta)  
**IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1  
**PTHrP:** Parathormon Related Peptit  
**SD:** Standart Deviation  
**NOF:** National Osteoporosis Foundation  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**EMA:** European Medicines Agency  
**HIV:** Human Immunodeficiency Virus  
**AST:** Aspartat Aminotransferaz  
**ALT:** Alanin Aminotransferaz  
**ALP:** Alkalen Fosfataz  
**CRP:** C Reaktif Protein  
**TSH:** Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
**ST3:** Serbest Triiyotironin  
**ST4:** Serbest Tetraiyodotironin  
**LDL:** Düşük yoğunluklu (low density) lipoprotein  
**HDL:** Yüksek yoğunluklu (high density) lipoprotein  
**WBC:** Beyaz küre sayısı  
**PHPT:** Primer Hiperparatiroidi

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2-1.</b> Osteoporoz riskini artıran durumlar (KMY'den bağımsız olarak).....	8
<b>Tablo 2-2.</b> Sekonder osteoporoz etiyolojileri.....	9
<b>Tablo 2-3.</b> Osteoporozda taranması gereken hasta grupları.....	9
<b>Tablo 2-4.</b> DSÖ 'ye göre osteoporoz tanısı.....	10
<b>Tablo 2-5.</b> Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri.....	13
<b>Tablo 4-1.</b> Çalışma grupları arasındaki yaş-boy-kilo-VKİ ilişkileri.....	18
<b>Tablo 4-2.</b> Çalışma grupları arasındaki biyokimya ve hormon parametrelerinin ilişkileri.....	18
<b>Tablo 4-3.</b> Çalışma grupları arasındaki hemogram parametrelerinin ilişkileri.....	20
<b>Tablo 4-4.</b> Çalışma grupları arasındaki serum ve idrar parametrelerinin ilişkileri.....	20
<b>Tablo 4-5.</b> Çalışma gruplarının D vitamini düzey sınıflandırılmasına göre zonulin değerleri.....	21
<b>Tablo 4-6.</b> Çalışma grupları arasındaki Dexa skorlamalarının ilişkileri.....	22
<b>Tablo 4-7.</b> Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ilişkisi.....	22
<b>Tablo 4-8.</b> Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ve yaş, boy, kilo, VKİ ve tansiyon ölçümlerinin korelasyonu.....	23
<b>Tablo 4-9.</b> Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ve Dexa skorlarının korelasyonu.....	24
<b>Tablo 4-10.</b> Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ve diğer belirteçlerin korelasyonu.....	25

## ÖZET

### İntestinal Geçirgenlik Biyomarkeri Olan Zonulin'in Postmenopozal Osteoporoz Gelişimindeki Rolünün Araştırılması

Dr Mustafa İz

Günümüzde kadınlar için yaygın bir halk sağlığı problemi olan ve ülkemizde tarama programına alınan postmenopozal osteoporoz temel olarak östrojen hormonunun etkisini kaybetmesiyle ortaya çıkmaktadır. Zonulin, gastrointestinal emilimin kontrolünde görev alan intestinal emilim markerıdır. İntestinal geçirgenliğin artışı ile kalsiyum, magnezyum ve diğer birçok mineral, vitamin ve enzimlerin bağırsaktan emiliminin azalmasına neden olmaktadır. İntestinal geçirgenliğin etkilenmesiyle oluşan kalsiyum, fosfor gibi minerallerin emilimindeki bozukluk, osteoporoz gelişimindeki bir risk faktörüdür. Bu nedenle, biz bu çalışmada; 65 yaş üzerindeki postmenopozal kadınlarda, intestinal geçirgenlik biyomarkeri olan zonulinin postmenopozal osteoporoz gelişimindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza postmenopozal dönemde olan 65 yaş üstü toplam 152 kadın hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların başvurularında demografik ve laboratuvar verileri hasta sisteminden kaydedilmiştir. DEXA çekimi yapılmıştır. Hastalar DEXA sonuçlarına göre osteoporoz (n=50), osteopeni (n=51), sağlıklı kontrol (n=51) olarak üç gruba ayrılmıştır. Her hastadan 5 ml kan örneği alınıp biyokimya laboratuvarında zonulin düzeyi çalışılmıştır. Elde edilen verilerde gruplar arasında biyokimya, hormon, hemogram ve zonulin sonuçlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ağırlık ve vücut kitle indeksi açısından sağlıklı grup ile hasta grubu (p=0.009, Bonferroni test) ve ara grup (p=0.049, Bonferroni test) arasında fark saptanmıştır. Hasta grubunda zonulin ile parathormon (r=-0.524, p<0.001) arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı grupta ise zonulin ile kalsiyum (r=0.299, p=0.033) arasında pozitif yönde, zonulin ile magnezyum (r=-0.319, p=0.023) arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Literatürde daha önce insanlarda osteoporoz ve serum zonulin ilişkisine dair herhangi bir çalışma bulunamamış olup yaptığımız çalışmada zonulin ile aralarında patofizyolojik ilişki saptanmamıştır. Hastaların daha önce dış merkez sağlık kuruluşlarından reçete edilen D vitamin ve kalsiyum içerikli medikal tedavi kullanmış olma durumları, hasta grubunun az sayıda olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında ileri merkez tabanlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, intestinal kalsiyum Emilimi, zonulin



## ABSTRACT

### **Investigation Of The Role Of Zonulin, A Biomarker Of Intestinal Permeability, In The Development Of Postmenopausal Osteoporosis**

Dr Mustafa İz

Postmenopausal osteoporosis, which is a common public health problem for women today and is included in the screening program in our country, basically occurs with the loss of the effect of the estrogen hormone. Zonulin is an intestinal absorption marker involved in the control of gastrointestinal absorption. With the increase in intestinal permeability, it causes a decrease in the absorption of calcium, magnesium and many other minerals, vitamins and enzymes from the intestine. Affecting intestinal permeability; it is known that malabsorption of minerals such as calcium and phosphorus is among the risk factors for the development of osteoporosis. Therefore, in this study; we aimed to investigate the role of zonulin, a biomarker of intestinal permeability, in the development of postmenopausal osteoporosis in postmenopausal women over 65 years of age.

A total of 152 female patients over the age of 65 who were in the postmenopausal period were included in our study. Demographic and laboratory data of all patients were recorded from the patient system at their admission. DEXA was taken. Patients were divided into three groups according to DEXA results: osteoporosis (n=50), osteopeny (n=51), and healthy control (n=51). A 5 ml blood sample was taken from each patient and zonulin level was measured in the biochemistry laboratory. In the data obtained, no significant difference was detected between the groups in biochemistry, hormone, hemogram and zonulin results. There was a difference between the healthy group and the patient group ( $p = 0.009$ , Bonferroni test) and the intermediate group ( $p = 0.049$ , Bonferroni test) in terms of weight and body mass index. A negative correlation was detected between zonulin and parathormone ( $r=-0.524$ ,  $p<0.001$ ) in the patient group. In the healthy group, a positive correlation was found between zonulin and calcium ( $r=0.299$ ,  $p=0.033$ ), and a negative correlation was found between zonulin and magnesium ( $r=-0.319$ ,  $p=0.023$ ).

No study has previously been found in the literature regarding the relationship between osteoporosis and serum zonulin in humans, and in our study, no

pathophysiological relationship was found between them and zonulin. The limitations of our study include the fact that the patients had previously used medical treatments containing vitamin D and calcium prescribed from external health institutions and the small number of the patient group. Further center-based studies on larger patient groups are needed on this subject.

Key words: Osteoporosis, intestinal calcium absorption, zonulin

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz kemik kütlesinde düşüklük, kemik mikro-mimarisinin bozulması ve kırık eğiliminde artış ile karakterize progresif ve metabolik bir kemik hastalığıdır (1). 2010 yılında, Avrupa Birliğinde (AB) 22 milyon kadın ve 5,5 milyon erkeğin Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) tanı kriteri kullanılarak osteoporoza sahip olduğu bildirilmiştir (2). Türkiye Osteoporoz Derneği'nin verilerine göre 50-64 yaş grubunda Osteoporoz prevalansı %17,1 iken, 65 yaş üzeri nüfusta %33,72'dir (3).

Osteoporoz, primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır. Primer osteoporoz, tip 1 (Postmenopozal Osteoporoz) ve tip 2 (Senil Osteoporoz) olarak gruplandırılır. Postmenopozal Osteoporoz, en sık görülen tiptir ve 50–75 yaş arası kadınlarda over fonksiyonlarının azalması sonucu ortaya çıkar. Tüm kadınların yaklaşık %30'unda menopoza sonrasında osteoporoz görülür (4). Senil osteoporoz ise, 70 yaşından sonra kadın ve erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ile giden tiptir. Sekonder osteoporoz, spesifik bir nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (hiperkortizolemi, steroid kullanımı, genetik hastalıklar, hipogonadal durumlar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, vs.) (5).

Osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu (KMY)' nun ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konulmaktadır. KMY ölçümünde dual X-ray absorpsiyometrisi (DEXA) önerilmektedir (6-8). Ölçümde kullanılan T skoru aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Z skoru ise kişinin kemik dansitesi ile aynı cinsiyet ve yaşta ortalama bir insanın değeriyle karşılaştırılmış sonucudur. Postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde T skoru kullanılmaktayken; premenopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda, sekonder osteoporozda Z skoru kullanılmaktadır. KMY sınıflandırılması; normal (T skoru  $\geq -1$ ), osteopeni (T skoru -1 ve -2.5 arası), osteoporoz ( $\leq -2.5$ ), ciddi osteoporoz ( $\leq -2.5$  ve bir veya daha fazla fraktür) şeklinde yapılmaktadır. Bunun yanında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AAACE) yeni klinik tanının, osteopeni tanısı almış ve Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) skoru yüksek hastalarda da osteoporoz tanısı konulması gerektiğini önermektedir (7). FRAX skoru, DEXA sonucu ile kırık riski değerlendirilmesinde kullanılan, klinik risk faktörleri ile 10 yıllık kalça kırık riski ya da major osteoporotik kırık riskini öngören kırık riski değerlendirme aracıdır (7-8).

Osteoporoz taraması, risk faktörlerinden bağımsız olarak, 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar ile 70 yaş üzeri tüm erkekler için önerilmektedir (1,6,7). Ülkemizde de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği' nin Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Klavuzu'nda, 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar ile 70 yaş üzeri tüm erkekler için risk faktörü aranmaksızın osteoporoz taraması yapılması önerilmektedir (8). 65 yaş altı postmenapozal kadınlar, perimenapozal kadınlar ve 50-65 yaş arası erkeklerde ise kırık için risk faktörü (steroid kullanımı, sigara, artmış alkol tüketimi, frajilite kırığı, vs.) varsa osteoporoz taraması önerilmektedir (1,6-8). 50 yaş altındaki kadın ve erkeklerde ise; hipogonadizm, frajilite kırığı, steroid kullanımı, romatoid artrit vb. gibi sekonder osteoporozu neden olan herhangi bir durum mevcut ise tarama endikasyonu vardır. Taramada DEXA ölçümü kullanılmaktadır. (1,6-8).

Osteoporoz patofizyolojisinde doruk kemik kütlesi (DKK), kemik yapım-yıkım hızı ve kemiğin organik matriksindeki değişiklikler önemli rol oynamaktadır (9).

Genetik, beslenme, D vitamini, kalsiyum, hormonal faktörler, mekanik faktörler (fiziksel aktivite, vücut ağırlığı), sigara ve alkol kullanımı DKK'ni etkilemektedir. Kemik metabolizmasında rol oynayan, %99'u kemik ve dişlerin yapısında bulunan kalsiyum alımı/atılımı da osteoporoz risk faktörleri arasındadır. Serum kalsiyum düzeyi deri, böbrekler ve gastrointestinal sistemde parathormon (PTH) ve D vitamini tarafından modüle edilmektedir. Kalsiyumun tek kaynağı besinler yolu ile alınan kalsiyumdur. Ağızdan alınan kalsiyum 2 yolla emilmektedir: Transsellüler ve parasellüler. Transsellüler taşınma (aktif); duodenum ve proksimal jejunumun apikal membranındaki geçici reseptör potansiyeli vanilloid 6 (TRPV6) kanalı yoluyla olmaktadır. Bu taşınma, 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini tarafından düzenlenmektedir. 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini; TRPV6, calbindin D9k, plazma membran kalsiyum ATPaz (PMCA1b)'ı stimüle etmektedir. Parasellüler taşınma ise; bağırsak boyunca, enterositler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions-TJs) tarafından regüle edilmektedir (10-11).

Zonulin, TJs' lerin fizyolojik modülatörüdür. 47 kilo dalton ağırlığında ve serin proteazlara benzer özelliklerde olan bir sinyal proteindir. Esas olarak karaciğerden salgılanır, aynı zamanda enterositler, yağ dokusu, beyin, kalp, bağışıklık hücreleri, akciğerler, böbrek ve deriden de eksprese olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik ve reversible bir modülatör olan zonulin, bağırsak geçirgenliğini direkt kontrol etmekte ve intestinal geçirgenliği gösteren bir biyomarker olarak kullanılmaktadır (12). Zonulin düzeylerinin artması, Tjs'lerin gevşemesine (çözülmesine) ve sonuçta intestinal geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır. Artmış intestinal geçirgenlik ile kalsiyum, magnezyum, B12, folat ve diğer birçok mineral, vitamin ve enzimlerin bağırsaktan emilimi azalmaktadır.

İntestinal geçirgenlik biyomarkeri olarak kullanılan zonulinin birçok hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı gibi emilim bozukluğu olan gastrointestinal hastalıklarda zonulin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (13,15). Bununla birlikte endokrin hastalıklarda da zonulin ilişkisi araştırılmış, obezite ile ilişkili metabolik inflamasyon, tip 2 diyabetteki patofizyolojik rolü gösterilmiştir (15-17). Yapılan bir çalışmada obez ve insülin direnci olan hastalarda zonulin düzeyleri yüksek saptanmış; vücut kitle indeksi (VKİ) ve insülin düzeyleri ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilgili olarak ise; hiperparatiroidili hastalarda çalışılmıştır. Hiperparatiroidili hastalarda zonulin düzeyinin arttığı, ayrıca zonulin düzeyinin kalsiyum ve PTH düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Fakat literatürde OP ile ilişkili çalışmaya rastlanmamıştır. İntestinal geçirgenliğin etkilenmesi; kalsiyum, fosfor gibi minerallerin emiliminde bozukluk osteoporoz gelişiminde risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, biz bu çalışmada; 65 yaş üzerindeki postmenapozal kadınlarda, intestinal geçirgenlik biyomarkeri olan zonulinin postmenapozal osteoporoz gelişimindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 OSTEOPOROZ

#### 2.1.1 OSTEOPOROZ TANIMI

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısındaki bozulma ile seyreden kemik hastalığıdır. Sonuç olarak çok daha az kemik gerilimi ve kuvveti ile kırılma riskinin artması durumudur. Dünyanın hızlı büyüyen nüfusu ve mevcut nüfusun sürekli yaşlanması nedeniyle büyük bir tehdittir (19).

Geçmişte uzun yıllar bu hastalık, sırt ağrısı ve vertebral kırıklarla seyreden bir sendromken, klinik çalışmalar sonucunda osteoporozun artık yalnızca kemik hastalığı olmadığı, aynı zamanda tüm vücut homeostazındaki değişikliklerle ilgili bir iskelet bozukluğu olduğu ortaya konulmuştur. Düşük KMY ile kırık riski arasındaki ilişkinin gücü ve iskeletin niteliksel yönlerinin önemi konusunda bu fikir birliği ortaya çıkmıştır (20).

Osteoporoz tipik olarak “sessiz” bir hastalıktır ve en ciddi sonucu olan fragilite kırığı yaşanana kadar genellikle semptomsuz ilerleyebilmektedir (21).

#### 2.1.2 OSTEOPOROZ TARİHÇESİ

Tarihte “Dowager kamburu” olarak bilinen osteoporozun ilk belirtisi 4000 yıllık Mısır mumyalarında gösterilmiştir. Osteoporoz ve yaşa bağlı kemik kaybı ise ilk olarak 1800’lü yıllarda İngiliz cerrah John Hunter tarafından keşfedilmiştir. 1830 yılında Fransız patolog Jean Lobstein, her kemikte delikler olduğunu ancak belirli yaş ve hastalıklarda olan kişilerde kemiklerin normalden daha büyük deliklere sahip olduğunu bulmuştur. Bu tür kemiğe gözenekli (porous), hastalığa ise osteoporoz (osteoporous) ismini vermiştir. Benzer tarihlerde İngiliz cerrah Astley Cooper yaşa bağlı kemik kaybının tanımlamasını yapmıştır (22).

Amerikalı endokrinolog Fuller Albright 1940’lı yıllarda osteoporoz ile postmenopozal durum arasında bir ilişki kurmuştur ve kemik kaybını önlemek için menopozdaki kadınların östrojen tedavisi kullanması gerektiğini ortaya koymuştur (23). 1960’lı yıllarda kemik dansitometri ölçüm cihazının keşfiyle birlikte dünya çapında osteoporoz farkındalığı artmıştır. 1984 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü, osteoporozun sağlık için önemli bir tehdit olduğunu ve kemik kaybının östrojen tedavisi, kalsiyum takviyesi, iyi beslenme, egzersizle azaltılabileceğini ilan etmiştir (24).

### 2.1.3 OSTEOPOROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya popülasyonunun yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artması osteoporozu önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik iskelet yapısına sahip olduğu tahmin edilmektedir (25).

Ülkemizde 2010 yılında yapılmış olan FRAKTÜRK araştırmasında Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’ sinde osteopeni ve %25’ inde osteoporoz saptanmıştır (26). Bu oran 50 yaş üstündeki kadınlarda %12,9 ve erkeklerde %7,5’ tir. Kalça kırıklarının, 2010 yılında 50-64 yaş bireylerde ülkemizde toplam 24.000 /yıl olduğu ve bunların %73’ ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır. Türkiye’de 2010 yılının tahmini nüfusu 75,7 milyon iken, 2035 yılında nüfusun %23 artarak 92,9 milyona, 2050 yılında ise 100 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın yaşlı nüfusa tahmini yansımaları 85 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısının, her iki cinsten 9 kattan fazla olacağı, 70 yaş ve üzeri kişilerin oranının %13, 50 yaş ve üzeri popülasyonun ise %38 artacağı hesaplanmaktadır (3,27).

Kuzey Amerika ve Avrupa’daki postmenopozal kadınların ortalama %30’ unda osteoporoz olduğu ve bu kadınların %40’ ının kalan yaşamlarında bir veya daha fazla fragilite kırığı olacağı konusunda tahminler yer almaktadır (28).

Osteoporoz sonucu oluşan kırıklar bazen minimal travmalar ile bazen de travma olmadan meydana gelir. Bu durum özellikle yaşlılarda daha sık olmakla birlikte doğrudan ülke ekonomilerine ciddi yük getirmektedir. Osteoporoz, kırıklar oluşmadan tanısı konulabilen bir hastalık olmasına rağmen 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon osteoporotik fragilite kırığı vakası görülmüştür; bunların 1,6 milyonu kalça, 1,4 milyonu vertebra kırığıdır (29,30). Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %12-20’ dir (31).

Erkeklerde mortalite oranları 2 kat daha fazladır ve hayatta kalan popülasyonun ancak %50’ si desteksiz yaşama dönebilirler, çoğu uzun süreli bakım ihtiyaçları bulunmaktadır (32-37).

Osteoporotik kırık oluşma ihtimali yaş ile doğru orantılı olup yaşlı popülasyonda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlere neden olmakta ve hastaların %50’si başkalarına bağımlı hale gelmektedir (31).

### 2.1.4 OSTEOPOROZ ETİYOLOJİSİ

Osteoporoz etiolojisindeki başlıca faktörler genetik, cinsiyet, beslenme, hormonal ve çevresel faktörlerdir (38). Menopoz sonrası kadınlarda görülen osteoporozun östrojen eksikliğine bağlı geliştiği bilinmektedir. Menopoz öncesi dönemde kadın hastalarda gelişen

osteoporoz genellikle ikincil sebeplere bağlıdır. Erkek hastalardaki osteoporoz nedenleri kadın hastalarınkine benzemektedir ve hipogonadizm, hiperkalsiüri, alkol bağımlılığı, steroid kullanımı, gastrointestinal emilim bozukluğu hastalıkları bunların başında gelmektedir (39).

Yapılan aile çalışmaları sonucunda kemik oluşumunda genetik faktörlerinin etkisinin %50-80 arasında olduğu saptanmıştır (40). Boy, kilo, yaş ve fiziksel aktivite olarak benzer özelliklere sahip siyah kadınlar beyaz kadınlara kıyasla daha yüksek KMY'e sahiptirler (41). Annelerinde kalça kırık öyküleri olan kadınların kırık riski, olmayanlara göre iki kat daha fazladır (41,42).

### **2.1.5 OSTEOPOROZ PATOFİZYOLOJİSİ**

Osteoporoz, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması kaynaklı oluşan bir hastalıktır, bu durumun sonucunda kemik kütlesinde ve kuvvetinde kayıp gelişmektedir (43,44). Gelişme dönemindeki ulaşılan en yüksek kemik kütlesi DKK (Doruk Kemik Kütlesi) olarak adlandırılmaktadır. DKK doğrudan genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmekte olup otuzlu yaşlara kadar korunmaktadır. Yetişkinlerde kemik mineral yoğunluğu DKK'nın gelişme dönemindeki kazanımına ve sonraki yıllarda korunmasına bağlıdır. Kemik yapı ve kütlesindeki değişim kemiğin yeniden şekillenme döngüsündeki fizyolojik ve patolojik süreçlerden kaynaklanır (45).

Kemik yeniden şekillenme döngüsündeki temel hücreler arasında kemik yıkımını uyarıcı osteoklastlar, yeni kemik oluşumunu uyarıcı osteoblastlar ve azalmış aktivite durumunda bulunan eski osteoblastik hücreler olan osteositler bulunur (46). Kemik yapısı ile ilgili yapılan çalışmalarda kemik ve kemik iliğinde bulunan stromal hücrelerinin yüzeyinde bulunan osteoblast hücrelerinin yapımı uyarılması ile oluşum sürecinin başladığı saptanmıştır. Devam eden bu süreçte, osteosit hücrelerinin kemiğin hem yapım hem yıkım aşamasında endokrin ve parakrin sinyalleri ile osteoblast ve osteoklast hücrelerinin kontrol noktası olduğu anlaşılmıştır (47). Yakın zamanlı araştırmalar göstermektedir ki osteosit aracılı salınan RANKL (nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü) osteoklast hücreler üzerinden farklılaşma göstererek kemik rezorpsiyon sürecini başlatmaktadır (48). Osteoklast hücrelerinin farklılaşması sonrası sfingosin ve Wnts gibi büyüme faktörleriyle osteoblast öncülerine sinyal yollarlar. Osteoklast öncülü kemik rezorpsiyonunda kemik matriksinde bulunan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-Beta), insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) , kollajenler , osteokalsin , mineral ve proteinlerin salınımı gerçekleşmektedir. Salınan kollajenler ve bahsedilen faktörler aynı zamanda yeni osteoblast hücrelerinin kemiğe alınmasına yardımcı



olurlar ve sonuç olarak kemiğin yeniden şekillenme döngüsü oluşmaktadır. Sağlıklı bir yetişkinde iki milyona yakın yeniden şekillenme döngü bölgesi aktif olabilmektedir. Uygun şartlarda devamlılık gösteren kemik şekillenme döngüsünün aksine osteoporozda rezorpsiyonun eşik değeri aşması ile kemik kayıpları beklenmektedir.

Postmenopozal dönemde olan kadınlarda sıkça gördüğümüz östrojen eksikliğine bağlı oluşan osteoporoz gelişimi direkt olarak kemik yoğunluğunda azalma ile ilişkilidir (49). Düşük östrojen miktarlarında PTHrP (parathormon related peptide) ve RANKL artar, bunların sonucunda osteoprotegerin düzeyi azalır kemiklerde kayıp artmaktadır (50-52). Premenopozal kadınlarda ise östrojen miktarının daha yüksek olması, daha fazla kas kütesine, daha kalın kemik korteksi ve kemik bağlantı yapılarına sahip olmaları nedeniyle osteoporoz ve kemik fragilite riski daha düşüktür. Premenopozal kadınlarda düşük KMY ve kemik kaybı durumlarında mutlaka akla sekonder nedenler gelmelidir, anamnez ve fizik muayene doğrultusunda araştırılmalıdır.

### **2.1.6 OSTEOPOROZA VE KIRIKLARA NEDEN OLABİLECEK RİSKLER**

Yakın geçmişin ve günümüzün yaygın hastalıklarından olan osteoporozun birden fazla risk faktörü olabilir. Kadın cinsiyet, ileri yaş, beyaz ırk, erken menopoz, aile geçmişi, düşük enerjili kırık öyküsü, birinci derece akrabalarda kalça kırığı hikayesi, 3 aydan uzun steroid kullanımı, düşük kemik yoğunluğunun yanı sıra kötü beslenme koşulları, düşük VKİ, yetersiz kalsiyum alımı, D vitamin eksikliği, sigara kullanımı, immobilizasyon, aşırı kahve ve alkol tüketimi bu risklerin içindedir (53). Postmenopozal ve 50 yaş üzerindeki erkek hastalarda belirtilen risk faktörleri göz önünde bulundurularak risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Kırıklar, osteoporoz hastalığının en önemli komplikasyonu olarak kabul görmektedir. Gelişen bu durum hastalarda primer ve sekonder olarak birçok sağlık sorunu teşkil edip osteoporoz tanısının kırık gelişmeden önce konulabileceği unutulmamalıdır. Osteoporoz hastalarında vertebra veya kalça kırıklarına yönelik anamnez, fizik muayene ve görüntüleme yapılarak komplikasyonlarla ilgili sonuçlar elde edilebilmektedir. Hastanın yaşı, osteoporoz için karakteristik bölgede daha önceden geçirilmiş kırık veya ailede kırık öyküsü, sigara kullanımı, glukokortikoid ajanların uzun süreli kullanımı, alkol kullanımı, romatoid artrit ve intestinal emilim bozukluğu yapan hastalıklar osteoporozda olduğu gibi kırık gelişiminde de risk oluşturmaktadır. Düşmeyi kolaylaştıran çevresel (kaygan zeminler, bozuk yürüme yolları, aydınlanma azlığı vb.) ve kas-iskelet sistemi bozuklukları da riskler arasında yerini almaktadır (54-58).

**Tablo 2-1. Osteoporoz riskini artıran durumlar (KMY'den bağımsız olarak)**

Hastanın yaşı
Daha önce geçirilen vertebral kırıklar
Ailede kırık öyküsü
Sigara ve alkol tüketimi
Glukokortikoid kullanımı
Romatoid artrit

\*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2022 yılında yayınlanan Osteoporoz ve Metabolizma Hastalıkları kılavuzundan alınmıştır.

### **2.1.7 OSTEOPOROZ SINIFLAMASI**

Osteoporoz ile ilgili farklı zamanlarda farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Bazı kaynaklarda herediter-kazanılmış veya generalize-bölgesel gibi sınıflamalar yapılmış olsa dahi osteoporoz etiyojisine göre primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır (59).

#### **2.1.7.1 PRİMER OSTEOPOROZ**

Primer osteoporoz, etiyojisine göre postmenopozal osteoporoz (tip 1) ve senil osteoporoz (tip 2) olarak ikiye ayrılmaktadır. Osteoporoz gelişiminde ikincil bir neden bulunamazsa primer osteoporoz olarak adlandırılmaktadır.

Postmenopozal Osteoporoz, menopoz sonrası östrojen hormonunun eksikliği sonucunda osteoblastların ve osteoklastların yaşam süresinin kısalması, apoptotik cisimciklerin birikimi ve kemikte fragilitenin artması durumudur (60). Kadınlarda 50-70 yaş arasında sık görülmektedir. Postmenopozal osteoporozda daha çok trabeküler kemik kütleinde kayıp söz konusudur.

Senil osteoporoz, 70 yaş üstünde erkek ve kadınlarda yaşlanmaya bağlı olarak gelişen kortikal ve trabeküler kemik kaybıdır. Erkek / kadın oranı primer osteoporozda 4 / 5,7 dir (1).

#### **2.1.7.2 SEKONDER OSTEOPOROZ**

Yaşlanmadan ve menopoz sonrası dönemden bağımsız olarak gelişen osteoporoz tipidir. Yetişkin ve çocuklarda sekonder osteoporozu sebep olabilecek nedenler arasında serebral palsi, juvenil idiopatik artrit, musküler distrofiler, anoreksiya nervoza, nefrotik sendrom,

maligniteler, kafa travması, altta yatan hastalıklar, immobilizasyon ve ilaçlar (özellikle glukokortikoid kullanımları) mevcuttur (61-62). Sekonder osteoporozun etiyolojisinde endokrinolojik bozukluklar yerlerini almaktadır. Primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, akromegali, tip1 ve tip 2 diyabetes mellitus, büyüme hormonu yetersizliği, erkek hipogonadizmi, D vitamini eksikliği bilinen önemli endokrinolojik sekonder sebeplerdir.

**Tablo 2-2. Sekonder osteoporoz etiyolojileri**

<b>Yaşam Tarzı:</b> Alkol, sigara ve ağır egzersiz programları
<b>Endokrin Hastalıklar:</b> Hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, hipogonadizm, anoreksiya
<b>Bağ Dokusu Hastalıklar:</b> Osteogenesis imperfecta, Marfan sendromu, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Ankilozan Spondilit
<b>Hematolojik Hastalıklar:</b> Lösemi, lenfoma, myelom, talasemi, orak hücreli anemi
<b>Gastrointestinal Hastalıklar:</b> Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyonlar
<b>Toksik Ajanlar:</b> Glukokortikoid, immün baskılayıcı ajanlar, heparin, antikonvülsif ilaçlar, kemoterapötikler, lityum kullanımı
<b>Kemik Hastalıkları:</b> Fanconi sendromu, Gaucher hastalığı

\*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2022 yılında yayınlanan osteoporoz ve metabolizma hastalıkları kılavuzundan alınmıştır.

### 2.1.8 OSTEOPOROZ TANISI VE TARAMASI

Osteoporoz tanısı için hastalardan alınan detaylı anamnez ve fizik muayene her zaman yeterli olmayabilir. Bunların yanında Osteoporoz tanısının güvenilirliği için hastaların KMY'lerinin ölçülmesi gereklidir. Hastanın ayrıntılı hikayesi, hekimin muayene bulguları, KMY ölçümü ve vertebral görüntüleme kırık riskinin belirlenmesi için son derece önemlidir (1). Günümüzde KMY ölçümünde DEXA harici diğer yöntemler pek fazla kullanılmamaktadır.

Osteoporoz risk faktörlerinden herhangi birine sahip olan 65 yaş öncesi postmenopozal kadınlar, perimenopozal dönemde olan kadınlar ve 50-69 yaş arası erkek hastalar mutlaka DEXA ile taranmalıdır; 65 yaş ve üzeri kadınlar ile 70 yaş ve üzeri erkekler ise risk faktörlerinden bağımsız olarak taramaya alınmalıdır.

**Tablo 2-3. Osteoporozda taranması gereken hasta grupları**

70 yaş üzeri erkekler ve 65 yaş üzerindeki kadınlar risk faktörlerinde bağımsız taranmalıdır.

50-69 yaş arasındaki erkekler, Perimenopozal kadınlar ve <65 yaş postmenopozal kadınlarda aşağıda belirtilen risk faktörlerinden herhangi birine sahip olanlar taranmalıdır.

**Risk faktörleri:** Frajilite kırığı, üç aydan uzun süre > 5 mg/gün glukokortikoid kullanımı, sigara, alkol tüketimi, düşük VKİ, romatoid artrit, direkt grafide kırık varlığı

<50 yaş kadın ve erkeklerde aşağıda belirtilen risklerden herhangi birine sahip olanlar taranmalıdır.

**Risk faktörleri:** Hipogonadizm veya erken menopoz, kırık varlığı, üç aydan uzun süre > 5 mg/gün glukokortikoid kullanımı, sigara, alkol tüketimi, düşük VKİ, romatoid artrit, direkt grafide kırık varlığı, sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

\*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2022 yılında yayınlanan osteoporoz ve metabolizma hastalıkları kılavuzundan alınmıştır.

DEXA ölçümünde klinikte karşımıza çıkan en önemli problem çekim tekniği ve alet kalibrasyon ayarları doğrultusunda oluşabilecek hatalardır. Hastaların bu ölçüm tekniğinde maruz kaldıkları radyasyon ise oldukça düşüktür. Ölçüm sonucunda santimetreye düşen mineral miktarı gram olarak elde edilmektedir (g/cm<sup>2</sup>). DSÖ tarafından DEXA kemik ölçümünün Osteoporoz tarama ve tanısında kullanılması önerilmektedir (63).

DEXA sonuçlarının takip ve değerlendirilmesinde kullanılan parametreler T ve Z skorlarıdır (1,6). T skoru, hastanın KMY değerinin aynı cinsiyet yetişkin populasyonun KMY ortalama değeri ile karşılaştırma sonucunda elde edilen standart sapmasının farkıdır. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkek bireylerde osteoporoz tanısı için güvenilirdir. Z skoru ise hastanın KMY değerinin benzer yaş ve cinsiyette olan populasyonun KMY değeriyle olan standart sapma farkını gösterir. Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altındaki erkeklerin osteoporoz tanısında kullanılan güvenilir değerdir.

Z skorunun -2 Standart Deviation (SD) ve altında olması hastanın beklenilene göre daha düşük KMY 'ye sahip olduğunu göstermektedir. Z skorunun -2 SD 'nin üzerinde olması hastanın KMY' sinin normal veya normale yakın olduğunu belirtmektedir. T skoru -1 SD' nin üzerinde olan hastalar normal, -1 SD ile -2.5 SD arasında olan hastalar osteopenik, -2.5 SD' den daha düşük değere sahip olanlar ise osteoporotik olarak değerlendirilir. T skoru -2.5 SD' den düşük ve kırığı olan hastalarda ise ciddi veya yerleşmiş osteoporoz tanımı kullanılır.

**Tablo 2-4. DSÖ 'ye göre osteoporoz tanısı**

SINIFLAMA	T SKORU
-----------	---------

Normal	-1 ve üzeri
Osteopeni	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	-2,5 veya daha düşük
Ciddi Osteoporoz	-2,5 veya daha düşük olup düşük enerjili kırık öyküsü

\*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2022 yılında yayınlanan osteoporoz ve metabolizma hastalıkları kılavuzundan alınmıştır.

DEXA' da KMY ölçümü yapılan bölgenin sonucu bize o bölgenin kırık riski hakkında bilgi vermektedir (64). DEXA ölçümlerinde hastaların daha çok lomber vertebra ve kalça bölgeleri orijin alınmaktadır. En düşük skor her zaman sonuç olarak kabul edilir. Kalça ve lomber vertebra ölçüm bölgeleri kullanılmayan hastalar (skolyoz, kifoz, protez vs.), primer hiperparatiroidizm, morbid obezitesi olan hastalarda DEXA' da radius ölçümü tercih edilir (65).

Populasyon taramalarında sırasıyla 70 yaş üzeri erkek ve postmenopozal dönemde olan kadınlarda 2 yılda bir, tedavi alan osteoporoz hastalarda yılda bir kez, steroid kullanımı olan ve sekonder osteoporoz hastalarında 6 ayda bir veya yıllık DEXA çekimi önerilmektedir.

Vertebra fraktürleri hastalarda sıklıkla atlanıp tanıda gecikmelerin yaşandığı bir durumdur. Bazı hastalarda tek başına osteoporotik vertebra fraktürleri osteoporoz tanısı konulmasında yeterlidir. Aynı zamanda vertebra fraktürü olan kişilerde kalça kırığı riski 5 kat, diğer kırık risklerinin ise 2-3 kat arttığı gözlenmiştir. Vertebra, total kalça veya femoral bölge T skoru < -1 olan 70 yaş üstü kadın ve 80 yaş üstü erkeklerde veya T skoru < -1,5 olan 65-69 yaş kadın ve 70-79 yaş erkeklerde vertebral görüntüleme yapılması önerilmektedir. Postmenopozal dönemde olup düşük enerjili travma öyküsü, takiplerde saptanan boy kısalması, glukokortikoid kullanımının herhangi biri olan kişilerde de vertebral görüntüleme yapılması gereklidir (1).

DSÖ tarafından 2008 yılında erkeklerde ve medikal tedavi almayan kadın popülasyonda osteoporoz tanısına yönelik klinik risk faktörlerine göre hesaplanan FRAX skoru kabul görmüştür. FRAX skorunun içeriğini on yıllık kalça kırık riski ve osteoporotik kırık riski oluşturmaktadır. Günümüzde internet bağlantısı üzerinden kolayca FRAX skor hesaplaması yapılabilmektedir. Bu skorlamaya göre klinik verilerde on yıllık kalça kırığı olasılığı  $\geq$  %3, major osteoporotik kırık (vertebra, kalça, omuz) olasılığı  $\geq$  %20 olan hastalar osteoporoz kabul edilmektedir (66).

### 2.1.9 OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Günümüzde osteoporoz hastalığı tedavisi bünyesinde nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi seçeneklerini barındırmaktadır.

### 2.1.9.1 NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Yaşam tarzı değişiklikleri birçok metabolik sorunda olduğu gibi osteoporozun önleyici tedavisinde de bulunmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve nonfarmakolojik yöntemler kemiklerin güçlenmesinde, kırık riskinin azaltılmasında ve iskeletin yapısal bütünlüğünün korunmasında önemli etkinlik oluşturmaktadır (1). Sağlıklı popülasyonda kemiğin gelişimi fetal dönemde başlayıp çocukluk ve erişkinlik döneminde devam eder (67). Kemiğin sağlıklı gelişiminde beslenme, puberte başlangıç zamanı, menstruasyon düzeni, mobilizasyon, ilaç kullanımları ve kronik hastalıkların etkisi vardır.

Osteoporoz risk faktörleri arasında düşük VKİ bulunmaktadır. Hızlı kilo verme ve düşük kalorili beslenme şekli kemik kayıplarını arttırmaktadır. Önerilen günlük protein alımı (0,8 g/kg/gün) ile kırık komplikasyonlarının yönetiminin daha kolaylaştığı, hastane yatış zamanlarının belirgin kısaldığı bilinmektedir.

Sağlıklı kemik gelişiminde günlük kalsiyum alımı önemli bir faktördür. Çocukluktan başlayan süreçte yeterli kalsiyum alımı kemik mimarisinde önemli rol oynamaktadır (68). National Osteoporosis Foundation (NOF) erişkinlerde 50 yaşa kadar 1000 mg/gün, 50 yaş üzeri kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde günlük 1200 mg/gün kalsiyum alımını önermektedir. 1500 mg/gün üzerinde kalsiyum alımında inme, kardiyovasküler olay, böbrek taşı ve nefrokalsinozis riskleri artmaktadır. Günlük kalsiyumun başta süt ve süt ürünleri olmak üzere gıda ürünlerinden karşılanması önerilmektedir (69).

Günlük beslenmeleri ile yeterli D vitamini alabilen erişkin sayısı sınırlıdır. Kemik sağlığında günlük 800-1500 IU (International Unit) D vitamini alınması önerilmektedir ve erişkinlerde güvenli D vitamini üst sınır değeri 4000 IU/gün olarak belirtilmektedir (68). D vitamini serum düzeyi 20-50 ng/ml olarak hedeflenmektedir.

Yoğun alkol ve kafein alımı bireylerde kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri görülmesinde, kronik karaciğer hastalıklarının gelişmesinde, düşme riskinin artışında sorumlu tutulmaktadır (70,71). Sigara kullanan kişilerin ise osteoprogenitör hücrelerinde osteoblastik aktivite azalması ile mineral içerikleri ve östrojen miktarında düşük seviyeler saptanmıştır (72,73).

DKK korunması, kas-iskelet fleksibilitesinde ve motor güç artışında egzersiz, bireylerin yaşantılarında belirleyici bir faktördür. Egzersizde devamlılık sağlayan kişilerde diğer sedanter yaşantılara göre kemik ve kas kütlesi daha fazladır. Bu kişilerde yaşla birlikte beklenen kemik kaybının önüne geçilmesinde düzenli egzersizlerin önemi büyüktür. Düzenli ve planlı egzersiz yapan yaşlılarda KMY ve kas gücü artışı ile düşme riskinin azaldığı saptanmıştır (74).

Osteoporoz tehditi altında bulunan yaşlı popülasyonda düşme, sık görülen ve çoğunlukla kırığa bağlı hastane yatışı gerektiren bir klinikdir. Yaşlı hastaların yaşantılarında kaygan zemin, tuvaletlerde tutunma aparatının eksikliği, merdivenler, görme bozukluğu, kalp ritim bozuklukları, kötü beslenme, düşük mental kapasite, kifoza, D vitamini eksikliği vb. birçok sebep düşme için büyük risk oluşturmaktadır. Bu risklere yönelik önlemler alınması hastaların başına gelebilecek komplike tıbbi durumları önlemek için oldukça önemlidir (75).

### 2.1.9.2 FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Osteoporoz hastalarının medikal tedavisi başlanmadan önce mutlaka hastaların mevcut osteoporotik riskleri göz önünde bulundurulmalı ve hastaların ilgili görüntülemeleri yapılmalıdır. Sekonder osteoporozu yol açabilecek etiyolojiler ekarte edilip hastaların nonfarmakolojik tedavi hususları açısından eksiklikleri giderilmeli ve uygun önerilerde bulunulmalıdır.

Osteoporozun farmakolojik tedavi endikasyonları arasında; hastada fragilite kırığı olması, DEXA sonucunda total kalça, femur boynu veya lumbal vertebra T skorunun  $\leq -2,5$  olması, DEXA total kalça, femur boynu veya lumbal vertebra T skorunun  $-1$  ile  $-2,5$  arasında olup hastanın hesaplanılan FRAX skorunda 10 yıllık kalça kırığı riskinin  $\geq \%3$ ' ten veya major osteoporotik kırık riskinin  $\geq \%20$ ' den yüksek olması bulunmaktadır.

Günümüzde FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) onayı alan kırık riskini azaltan ilaçlar osteoporoz tedavisinde tercih edilmektedir. Bifosfonatlar (alendronat, ibandronat, zolendronik asit, ri-sedronat), Denosumab, Kalsitonin, Raloksifen, konjuge östrojen preparatları, Teriparatid, Romosozumab onay alan ilaçlardır (1). Strontsiyum ranelat, Kalsitriol, Genistein, Tibolon, Sodyum florid gibi çalışmalarda güvenlikleri ve etkinlikleri gösterilmiş, FDA onayı bekleyen ilaçlar da mevcuttur.

Osteoporoz tedavisindeki ilaç onayı alan farmakolojik seçeneklerin tamamının kırık riskini azalttığı bilinmektedir. Aşağıdaki tabloda bahsettiğimiz ilaçların etkinlik farklarını gözlemleyebiliriz.

**Tablo 2-5. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri**

İlaç	Vertebral kırık	Nonvertebral kırık	Kalça kırığı
Alendronat	+	+	+
Zolendronik asit	+	+	+

<b>Risendronat</b>	+	+	+
<b>Denosumab</b>	+	+	+
<b>Teriparatid</b>	+	+	-
<b>İbandronat</b>	+	-	-
<b>Raloksifen</b>	+	-	-
<b>Kalsitonin</b>	+	-	-
<b>Strontsiyum ranelat</b>	+	+	-
<b>Östrojen</b>	+	+	+
<b>Romosuzumab</b>	+	+	+

\*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2022 yılında yayınlanan osteoporoz ve metabolizma hastalıkları kılavuzundan alınmıştır.

## 2.2 ZONULİN VE BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ

Günümüzde yapılan çalışmalara bakıldığında bağırsakların sindirim ve besin emilim görevlerinin yanı sıra mukozal bariyer görevini üstlenerek vücuda yabancı antijenlerin girişinin denetiminde de önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (76). Bağırsak geçirgenliğinin değişimi ile Tip 1 diyabetes mellitus, multiple skleroz, çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ve diğer birçok patolojik tablolar ortaya çıkmaktadır. Bahsettiğimiz hastalıkların çoğunda bağırsak lokalizasyonu klinikte görülmeyip farklı organ tutulumları karşımıza çıkabilmektedir.

Zonulin'in keşfi Vibrio kolera toksininin üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Koleranın bilinen aksine bağırsak epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılara etki eden ikincil bir toksini bulunmaktadır (77). Zonula Oklüdens Toksini ismi verilen bu toksinin, yapılan gözlemler sonucu endojen protein taklidi yöntemiyle hücre içi sinyal mekanizmasında etkisi araştırılmış ve devamı gelen araştırmalarda toksinin hücre içi sinyal ağı ile sıkı bağlantıların reversible şekilde açılmasını sağladığı gösterilmiştir (78). Yapılan ileri düzeydeki çalışmalar sonucunda Zonula Oklüdens Toksini'nin Chamber Assay yöntemi ile ortaya çıkan endojen analog proteinine zonulin ismi verilmiştir. Ex vivo çalışmalarda Tj'yi düzenleyen zonulin proteininin jejunum ve ileumda geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda zonulinin ince bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonunu engellediği ve bağışıklık desteği sağladığı saptanmıştır (79).

Desmosomlar ve adherent junctionlar ile birlikte Tj'lar, epitel hücre yapılarını birbirlerine bağlama görevlerini üstlenmişlerdir. Hücrelerin apikal düzeyinde bulunan Tj



bağırsak geçirgenliğinin yanı sıra hücrel boşukları da kapatıp, koruma ve köprü görevlerini yerine getirmektedir. Bahsettiğimiz yapının elemanları olan desmosom, adherent junction ve Tj'lar aynı zamanda bağırsak bariyerine mekanik bir kuvvet oluştururlar (80).

Enterik patojenler, Escherichia coli ve Salmonella typhi toksinlerinin intestinal zonulin salınımına sebep oldukları bilinmektedir (79). Prolamin grubunun üyesi birer protein olan gliadin ve glutenin de bakteriyel toksinlere benzer şekilde intestinal apikal hücrelerden reseptör aracılı zonulin salınımı yaptıkları ex vivo çalışmalarda ortaya konulmuştur (81). Bazı alerjen maruziyetleri, yoğun stress, liften fakir beslenme, NSAİİ ve aspirin kullanımları, yüksek düzeyde alkol tüketimi, işlem görmüş besinlerin tüketimi, kemo ve radyoterapi faktörleri bağırsak geçirgenliğini artırabilmekdir (82). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, multiple skleroz, obezite, polikistik over sendromu, nekrotizan enterokolit, sistemik lupus eritematosus, septisemi, akut akciğer hastalıkları ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) hastalıklarında serum zonulin seviyelerinin artış gösterebileceği üzerinde durulan araştırmalar yapılmıştır (81,83). Pankreasta insülin sentezleyen beta hücrelerine karşı gelişen otoantikör ilişkili Tip 1 diyabetes mellitus gelişiminin progresyonunda Tj fonksiyonlarının kaybının da etkisinin olduğu konusunda üzerinde durulan çalışmalar mevcuttur (84).

Zonulin inhibitörü olan larazotidin molekülünün yapılan hayvan deneylerinde bağırsak geçirgenliğini azalttığı ve düzenlediği gösterilmiştir (85). Mevcut bu ajanın ayrıca çölyak hastalığının tedavisinde ilerleyen yıllarda etkin ajan olarak kabul edilebileceği öngörülmektedir (86). Plasebo kontrolleriyle karşılaştırıldığında daha az antikör üretimine sahip olduğu ve düşük hastalık verileri gösterilmiştir (87).

İntestinal kalsiyum emilimi ve bu durumla ilişkilendirilen hücreler arası taşıma ve bağlantı noktalarının vücuttaki kalsiyum dengesindeki yeri oldukça önemlidir. Bahsedilen taşıma mekanizmasında birçok enzim, hormon, temel besinler ve çeşitli faktörler yer almaktadır. Yaşamın özellikle ilk on yılındaki kalsiyum birikiminin sadece kemik yapısını değil aynı zamanda nöronlar arası iletim sistemini, kas sistemini, koagülasyon kaskadını, hücrelerin farklılaşmasını, immün yanıtı ve enzim aktivitesini fizyolojik olarak etkilediği bilinmektedir (88). Yaşamımızdaki büyüme, gelişme ve yaşlanma süreçlerinin yanı sıra kemik ve metabolizma rahatsızlıklarının temelinde kalsiyum emilimi ve dengesi önemle yerini korumaktadır. Bağırsaklardan emilen kalsiyumun optimizasyonu ile kalsiyum regülasyonuna yönelik etkili olan veya bağlantılı olarak etki gösterebilecek markerların araştırılmasıyla, osteoporoz ve benzer hastalıkları önlemek için mevcut elimizdeki bilgileri geliştirmek amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi intestinal geçirgenlik ve serum zonulin seviyeleri ile ilişkili birçok hastalık ve sendrom çalışmaları literatürde yer almıştır. İntestinal geçirgenliğin etkilenmesi; kalsiyum, fosfor gibi minerallerin emiliminde bozukluk osteoporoz gelişiminde risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Postmenopozal osteoporoz hastalığının gelişiminde serum zonulin seviyelerinin, dolayısıyla intestinal permeabilitenin ilişkisi daha önce herhangi bir çalışmayla literatürde yerini almamıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmamızda; 65 yaş üzerindeki postmenapozal kadınlarda, intestinal geçirgenlik biyomarkerı olan zonulinin postmenapozal osteoporoz gelişimindeki rolünü araştırmayı hedefledik.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran, 65 yaş üzerindeki 50 postmenopozal osteoporoz ve 51 osteopeni tanısı alan kadın hasta ile yaş-cinsiyet uyumlu 51 postmenopozal dönemde olan sağlıklı kontrol hastası dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; erkek hastalar, premenopozal kadın hastalar, sekonder osteoporoz (hipogonadizm, romatoid artrit, steroid kullanımı, hiperkortizolemi, tirotoksikoz, çölyak hastalığı, malabsorpsiyon vb.) ve malignitesi olan hastalardır. Çalışma kriterlerine uyan hastaların tamamından bilgilendirme içeren yazılı onam alındı.

Hastaların başvurularında tansiyon ölçümü yapılarak boy, kilo ve vücut kitle indekslerine bakıldı. Hastanemiz kayıt sisteminden açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatin, AST, ALT, ALP, kalsiyum, fosfor, D vitamini, PTH, sodyum, potasyum, magnezyum, demir, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH, sT3, sT4, kortizol, LDL, Trigliserit, HDL, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastalara DEXA çekimi yapıp 24 saatlik idrarlarında kalsiyum-fosfor-kreatin düzeyleri çalışıldı. Hastalar DEXA sonuçlarına göre gruplandırıldı.

Her gruptaki hastalardan en az 5 ml venöz serum örneği alınıp 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj işlemi sonrası çalışma gününe dek -80 derece sıcaklıkta saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına alınan örnekler ELISA zonulin kitleriyle antijen antikor reaksiyonuna dayalı sandviç immün ölçüm yöntemi ile Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında analiz edildi.

#### 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ise Ort±SS ve Median (IQR) şeklinde verilmiştir. Çalışmanın verileri normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov değerleri açısından incelenmiştir. Kolmogorov-Smirnov değerleri  $p < 0.05$  olan değişkenlerde nonparametrik testler,  $P > 0.05$  olan değişkenlerde ise parametrik testler kullanılmıştır. Bundan dolayı Çeşitli klinik parametrelerin Gruplar arasında karşılaştırılmasında parametrik testlerden ANOVA test, Nonparametrik testlerden ise Kruskall Wallis H testi uygulanmıştır. Post\_hoc testlerinden ise Bonferroni testi kullanılmıştır,  $p < 0.05$  istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversite Hastanesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan 152 kişi alındı. Hasta ve kontrol grupları osteoporoz tanı kriterlerini karşılayan 50 kişi (grup 1), osteopeni kriterlerini karşılayan 51 kişi (grup 2), sağlıklı 51 kişi (grup 3) şeklinde oluşturuldu. Dahil edilen kişilerin tamamı 65 yaşın üzerinde menopoz sonrası dönemlerinde olan kadın hastalardan seçilmiştir. Çalışma grupları arasında ağırlık ve VKİ'lerinde anlamlı istatistiksel fark saptanırken yaş ve boy değerlerinin ortalamalarında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4-1).

**Tablo 4-1. Çalışma grupları arasındaki yaş-boy-kilo-VKİ ilişkileri**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	
<b>Yaş</b>	69,48 ± 4,09	68,9 ± 3,64	69,21 ± 3,52	0,741
<b>Kilo</b>	70,0 ± 13,75	70,00 ± 6,00	75,00 ± 15,00	0,001
<b>Boy</b>	135,0 ± 7,00	154,00 ± 8,00	155,0 ± 6,00	0,187
<b>VKİ</b>	29,03 ± 3,80	29,45 ± 3,09	31,07 ± 3,19	0.007

Grup 1,2,3' deki kişilerin açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, demir, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH ST3, ST4, kortizol, LDL, trigliserit, HDL ve total kolesterol değerleri tablo 4-2'de belirtilmiştir. Dışlama kriterleri arasında sekonder osteoporoz etiyojileride bulunan çalışmamızda hastalardan çalışılan serum biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, demir, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH ST3, ST4, kortizol, LDL, trigliserit, HDL ve total kolesterol değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

**Tablo 4-2. Çalışma grupları arasındaki biyokimya ve hormon parametrelerinin ilişkileri**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	

<b>Glukoz</b>	103,50 ± 23,25	104,50 ± 29,00	103,00 ± 21,00	0.779
<b>Kreatinin</b>	0,72 ± 0,14	0,76 ± 0,12	0,75 ± 0,12	0.195
<b>BUN</b>	15,06 ± 5,11	13,51 ± 3,6	14,81 ± 4,36	0.179
<b>AST</b>	17,50 ± 7,25	15,00 ± 4,75	18,50 ± 10,75	0.150
<b>ALT</b>	13,00 ± 11,50	15,50 ± 7,50	14,00 ± 9,50	0.086
<b>ALP</b>	79,00 ± 34,50	78,00 ± 27,50	74,00 ± 23,25	0.271
<b>Sodyum</b>	141,00 ± 3,25	141,00 ± 4,00	141,00 ± 3,75	0.479
<b>Potasyum</b>	4,46 ± 0,37	4,6 ± 0,34	4,62 ± 0,36	0.066
<b>Demir</b>	73,72 ± 29,31	72,47 ± 26,7	70,72 ± 30,01	0.917
<b>Ferritin</b>	44,50 ± 69,20	53,35 ± 94,95	50,96 ± 50,73	0.266
<b>Vitamin B12</b>	323,00 ± 254,25	322,50 ± 302,00	318,00 ± 239,00	0.905
<b>Total Protein</b>	70,67 ± 6,78	70,7 ± 4,36	72,55 ± 5,58	0.230
<b>Albümin</b>	43,64 ± 4,47	43,74 ± 3,23	44,55 ± 3,2	0.425
<b>Sedimentasyon</b>	16,32 ± 7,94	19,68 ± 8,64	18,52 ± 7,92	0.177
<b>CRP</b>	1,73 ± 2,64	1,98 ± 2,42	1,56 ± 3,02	0.889
<b>TSH</b>	1,61 ± 0,95	2,21 ± 1,5	2,14 ± 1,34	0.067
<b>ST3</b>	2,78 ± 0,48	2,65 ± 0,39	2,59 ± 0,41	0.097
<b>ST4</b>	1,31 ± 0,23	1,26 ± 0,24	1,3 ± 0,25	0.547
<b>Kortizol</b>	12,22 ± 4,9	14,85 ± 4,45	14,02 ± 5,19	0.515
<b>LDL</b>	117,61 ± 39,94	114,57 ± 33,07	106,47 ± 39,48	0.310
<b>Trigliserit</b>	129,76 ± 57,96	140,16 ± 65	141,31 ± 54,94	0.567
<b>HDL</b>	58,39 ± 16,23	54,33 ± 13,38	52,51 ± 12,76	0.110
<b>Total Kolesterol</b>	201,98 ± 49,07	197,82 ± 40,85	184,84 ± 48,5	0.157

Gruplar arasında hastaların bakılan hemogram parametrelerine ait beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, platelet ve hemoglobin sonuçları tablo 4-3'te belirtilmiş olup, değerler arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

**Tablo 4-3. Çalışma grupları arasındaki hemogram parametrelerinin ilişkileri**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	
<b>WBC</b>	7,48 ± 2,26	7,65 ± 2,02	7,9 ± 1,97	0.593
<b>Nötrofil</b>	4,61 ± 1,66	4,51 ± 1,64	4,66 ± 1,46	0.891
<b>Lenfosit</b>	2,2 ± 0,77	2,43 ± 0,8	2,53 ± 0,92	0.131
<b>Platelet</b>	262,54 ± 59,78	267,31 ± 60,99	271,76 ± 76,71	0.784
<b>Hemoglobin</b>	13,59 ± 1,09	13,46 ± 0,96	13,41 ± 1,2	0.695

Gruplar arasında bakılan kalsiyum, fosfor, D vitamini, parathormon, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve magnezyum değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4-4).

**Tablo 4-4. Çalışma grupları arasındaki serum ve idrar parametrelerinin ilişkileri**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	
<b>Kalsiyum</b>	9,54 ± 0,39	9,57 ± 0,34	9,52 ± 0,43	0.775
<b>Fosfor</b>	3,64 ± 0,55	3,71 ± 0,47	3,66 ± 0,45	0.807
<b>D vitamini</b>	18,45 ± 9,9	40,81 ± 124,87	19,74 ± 10,78	0.228
<b>PTH</b>	59,88 ± 18,3	54,53 ± 18,21	55,56 ± 19,86	0.321
<b>24h idrar Ca</b>	135,86 ± 89,81	137,57 ± 81,8	134,33 ± 74,46	0.981
<b>Magnezyum</b>	2,06 ± 0,2	2,06 ± 0,23	1,98 ± 0,21	0.140

Çalışma gruplarımızdaki hastaları D vitamini düzeylerine göre eksiklik (<20 ug/L), yetersiz (20-30 ug/L) ve yeterli (>30 ug/L) olarak sınıflandırdık. Sınıflar arasındaki serum zonulin seviyelerine ve istatistiklerine baktığımızda herhangi bir anlamlı ilişki saptamadık (Tablo 4-5).

**Tablo 4-5. Çalışma gruplarının D vitamini düzey sınıflandırılmasına göre zonulin değerleri**

		<b>Serum zonulin</b>	
		<b>ort±sd</b>	<b>p</b>
<b>Osteoporoz</b>	<b>D vitamini eksiklik</b>	12,05 ± 13,42	0,320
	<b>D vitamini yetersiz</b>	15,24 ± 15,84	
	<b>D vitamini yeterli</b>	8,32 ± 1,75	
<b>Osteopeni</b>	<b>D vitamini eksiklik</b>	10,98 ± 5,08	0,223
	<b>D vitamini yetersiz</b>	10,33 ± 10,72	
	<b>D vitamini yeterli</b>	11,60 ± 8,26	
<b>Sağlıklı</b>	<b>D vitamini eksiklik</b>	12,62 ± 15,38	0,319
	<b>D vitamini yetersiz</b>	11,16 ± 15,75	
	<b>D vitamini yeterli</b>	22,73 ± 26,43	

Gruplar arasında hastaların DEXA skorlamalarının sonuçları osteoporoz tanı kriterlerine paralel olarak istatistiksel anlamlı olarak saptandı (tablo 4-6). Bakılan FRAX

skorlarında da komplikasyon-risk durumu beklenildiği gibi gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görüldü (tablo 4-6).

**Tablo 4-6. Çalışma grupları arasındaki DEXA skorlamalarının ilişkileri**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	
<b>Femur Total T Skoru</b>	-1,62 ± 0,9	-0,68 ± 0,81	0,25 ± 0,8	0.001
<b>Femur Total Z Skoru</b>	-0,08 ± 0,82	0,69 ± 0,89	1,65 ± 0,79	0.001
<b>L1-L4 T Skoru</b>	-2,56 ± 1,08	-1,3 ± 0,67	0,38 ± 1,02	0.001
<b>L1-L4 Z Skoru</b>	-0,55 ± 1,09	0,62 ± 0,65	2,35 ± 1,12	0.001
<b>L2-L4 T Skoru</b>	-2,75 ± 1,11	-1,39 ± 0,79	0,38 ± 1,05	0.001
<b>L2-L4 Z Skoru</b>	-0,66 ± 1,13	0,53 ± 0,68	2,4 ± 1,15	0.001
<b>FRAX major osteoporotik kırık riski (%)</b>	9,7 ± 2,86	7,33 ± 1,42	5,98 ± 1,02	0.001
<b>FRAX kalça kırık riski (%)</b>	1,92 ± 1,48	0,77 ± 0,51	0,33 ± 0,28	0.001

Hastaların serum zonülin değerleri ile ilgili olarak çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4-7).

**Tablo 4-7 Çalışma grupları arasındaki serum zonülin ilişkisi**

	<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>	<b>p</b>
	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	<b>ort±sd</b>	
<b>Zonulin</b>	12,25 ± 13,09	10,95 ± 7,75	13,81 ± 17,62	0.919

Gruplar arasında serum zonülin düzeyi ile hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerinin korelasyon çalışmasına bakıldığında (tablo 4-8) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



**Tablo 4-8. Çalışma grupları arasındaki serum Zonulin ve yaş, boy, kilo, VKİ, tansiyon değerlerinin korelasyonu**

		<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>
		<b>Serum zonulin</b>	<b>Serum zonulin</b>	<b>Serum zonulin</b>
<b>Yaş</b>	<b>r</b>	-0,166	-0,012	0,075
	<b>p</b>	0,249	0,935	0,599
<b>Boy</b>	<b>r</b>	0,106	-0,008	-0,142
	<b>p</b>	0,463	0,956	0,321
<b>Kilo</b>	<b>r</b>	-0,060	-0,047	0,077
	<b>p</b>	0,680	0,743	0,593
<b>VKİ</b>	<b>r</b>	-0,333	-0,041	0,196
	<b>p</b>	0,821	0,777	0,169
<b>Sistolik kan basıncı</b>	<b>r</b>	0,060	-0,139	-0,131
	<b>p</b>	0,681	0,331	0,361
<b>Diastolik kan basıncı</b>	<b>r</b>	-0,012	0,038	0,015
	<b>p</b>	0,933	0,794	0,915

Gruplar arasında hastaların DEXA sonuçlarının Serum zonulin düzeyleri ile korelasyonuna bakıldığında (tablo 4-9) herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır.

**Tablo 4-9. Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ve DEXA skorlarının korelasyonu**

		<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>
		<b>serum zonulin</b>	<b>serum zonulin</b>	<b>serum zonulin</b>
<b>Femur Total T Skor</b>	<b>r</b>	0,211	0,010	0,013
	<b>p</b>	0,141	0,944	0,927
<b>Femur Total Z Skor</b>	<b>r</b>	0,160	-0,005	0,085
	<b>p</b>	0,268	0,974	0,553
<b>L1-L4 T skor</b>	<b>r</b>	0,087	0,045	0,006
	<b>p</b>	0,549	0,756	0,964
<b>L1-L4 Z skor</b>	<b>r</b>	0,059	0,035	0,038
	<b>p</b>	0,683	0,806	0,790
<b>L2-L4 T skor</b>	<b>r</b>	0,113	-0,011	0,044
	<b>p</b>	0,436	0,941	0,758
<b>L2-L4 Z skor</b>	<b>r</b>	0,072	0,023	0,097
	<b>p</b>	0,619	0,874	0,499
<b>FRAX major osteoporotik kırık riski (%)</b>	<b>r</b>	-0,207	0,010	-,004
	<b>p</b>	0,149	0,942	,978
<b>FRAX kalça kırık riski (%)</b>	<b>r</b>	-0,156	0,032	,014
	<b>p</b>	0,280	0,821	,921

**Tablo 4-10. Çalışma grupları arasındaki serum zonulin ve diğer belirteçlerin korelasyonu**

		<b>Osteoporoz grup 1</b>	<b>Osteopeni grup 2</b>	<b>Sağlıklı kontrol grup 3</b>
		<b>serum zonulin</b>	<b>serum zonulin</b>	<b>serum zonulin</b>
<b>PTH</b>	<b>r</b>	-0,524**	-0,085	-0,040
	<b>p</b>	<0,001*	0,559	0,778
<b>Kalsiyum</b>	<b>r</b>	0,262	0,059	0,299*
	<b>p</b>	0,066	0,680	0,033*
<b>Magnezyum</b>	<b>r</b>	-0,105	-0,104	-0,319*
	<b>p</b>	0,467	0,469	0,023*
<b>Ferritin</b>	<b>r</b>	0,324*	0,059	-0,078
	<b>p</b>	0,039*	0,707	0,618
<b>Vitamin B12</b>	<b>r</b>	0,021	0,059	-0,346*
	<b>p</b>	0,901	0,698	0,019*
<b>Hemoglobin</b>	<b>r</b>	0,448*	0,052	0,166
	<b>p</b>	0,001	0,715	0,245
<b>Fosfor</b>	<b>r</b>	-0,029	-0,125	-0,183
	<b>p</b>	0,843	0,383	0,199
<b>D vitamini</b>	<b>r</b>	0,144	-0,044	-0,150
	<b>p</b>	0,324	0,760	0,292

<b>24 saat idrarda kalsiyum</b>	<b>r</b>	0,087	0,091	-0,045
	<b>p</b>	0,557	0,532	0,757
<b>Glukoz</b>	<b>r</b>	0,135	-0,021	0,162
	<b>p</b>	0,351	0,885	0,255
<b>BUN</b>	<b>r</b>	-0,206	0,072	0,084
	<b>p</b>	0,164	0,622	0,574
<b>Kreatinin</b>	<b>r</b>	-0,159	-0,124	0,187
	<b>p</b>	0,271	0,386	0,188
<b>AST</b>	<b>r</b>	-0,074	0,123	-0,158
	<b>p</b>	0,621	0,411	0,269
<b>ALT</b>	<b>r</b>	-0,158	0,103	-0,140
	<b>p</b>	0,274	0,471	0,327
<b>ALP</b>	<b>r</b>	-0,150	0,000	0,039
	<b>p</b>	0,369	0,999	0,803
<b>Sodyum</b>	<b>r</b>	0,104	0,050	-0,042
	<b>p</b>	0,498	0,731	0,773
<b>Potasyum</b>	<b>r</b>	0,067	0,137	-0,153
	<b>p</b>	0,660	0,343	0,288
<b>Demir</b>	<b>r</b>	0,281	0,053	0,229
	<b>p</b>	0,133	0,775	0,207
<b>Total</b>	<b>r</b>	0,209	0,196	0,068

<b>protein</b>	<b>p</b>	0,236	0,239	0,663
<b>Albumin</b>	<b>r</b>	0,237	-0,138	-0,053
	<b>p</b>	0,130	0,351	0,722
<b>Sedimentasyon</b>	<b>r</b>	-0,097	0,137	0,177
	<b>p</b>	0,570	0,373	0,240
<b>CRP</b>	<b>r</b>	0,012	-0,180	0,078
	<b>p</b>	0,939	0,210	0,593
<b>TSH</b>	<b>r</b>	0,016	0,061	0,215
	<b>p</b>	0,910	0,670	0,131
<b>ST4</b>	<b>r</b>	0,109	-0,105	0,051
	<b>p</b>	0,455	0,467	0,728
<b>ST3</b>	<b>r</b>	0,186	-0,110	0,161
	<b>p</b>	0,206	0,447	0,276
<b>Kortizol</b>	<b>r</b>	-0,400	0,204	0,091
	<b>p</b>	0,505	0,416	0,729
<b>LDL</b>	<b>r</b>	0,070	0,102	-0,049
	<b>p</b>	0,632	0,477	0,731
<b>Trigliserit</b>	<b>r</b>	0,085	0,093	-0,040
	<b>p</b>	0,560	0,516	0,779
<b>HDL</b>	<b>r</b>	0,058	-0,180	0,022
	<b>p</b>	0,690	0,207	0,881

<b>Total kolesterol</b>	<b>r</b>	0,122	0,115	-0,106
	<b>p</b>	0,404	0,425	0,459
<b>WBC</b>	<b>r</b>	0,125	-0,032	-0,061
	<b>p</b>	0,388	0,822	0,669
<b>Nötrofil</b>	<b>r</b>	0,026	-0,073	-0,059
	<b>p</b>	0,859	0,612	0,681
<b>Lenfosit</b>	<b>r</b>	0,192	0,025	0,004
	<b>p</b>	0,181	0,864	0,980
<b>Platelet</b>	<b>r</b>	0,211	0,167	-0,116
	<b>p</b>	0,141	0,243	0,416

Çalışma grupları arasında PTH, kalsiyum ve magnezyum sonuçlarına bakıldığında tablo 4-10'da görüldüğü gibi hasta grubunda zonulin ile PTH arasında negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ( $r=-0.524$ ,  $p<0.001$ ) saptanmıştır. Sağlıklı grupta ise zonulin ile Kalsiyum arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.299$ ,  $p=0.033$ ), Magnezyum ile zonulin arasında ise negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=-0.319$ ,  $p=0.023$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışma grupları arasında ferritin, vitamin B12 ve hemoglobin değerlerinin serum zonulin değeriyle karşılaştırılmasında tablo 4-10'da görüldüğü gibi osteoporoz grubunda hemoglobin ile zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ( $r:0,448$   $p:0,001$ ). Osteoporoz hasta grubunda ferritin ile zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ( $r:0,324$   $p:0,039$ ) ilişki saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde vitamin B12 ile zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttur ( $r:-0,346$   $p:0,019$ ).

Bakılan diğer belirteçler için istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

## 5.TARTIŞMA

Vücudumuzda kusursuz bir şekilde işleyen fizyolojik dengelerden bir tanesinin de kalsiyum metabolizması olduğunu ve bu işleyişte çok sayıda hormon ve molekülün görev aldığını söyleyebiliriz. İnfant dönemden hayatın sonuna kadar yaşam için belirleyici olan bu döngünün kırılması sonucunda patolojik durumların ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Bahsedilebilecek hastalıkların başında gelen osteoporoz özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlar ile özdeşleşmiş tarama yapılması gereken bir halk sağlığı problemidir. Yaşlanma ve menopoza sonrası oluşan başta östrojen olmak üzere hormon değerlerindeki değişiklik ile kadınların kas ve iskelet sistemlerindeki belirgin kütle kaybının yaşanması yaygın karşılaşılan bir klinik tablodur. 30'lu ve 40'lı yaşlarda maksimum seviyelere çıkan DKK'nın zamanla azalması yanında birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Ortaya çıkan bu geniş komplikasyon yelpazesi ile günümüzde hem hasta hem de toplum sağlığı tehdit altındadır. Bu nedenle yakın geçmişte ve günümüzde osteoporozun yaygın bir alt grubu olan postmenopozal osteoporoz etiyolojisi, tanı yöntemleri, tedavi modaliteleri ve hasta takip planları ile oldukça önem kazanmış durumdadır. DEXA çekimi ile radyolojik tanı konulup, antirezorptif tedavi verilebilen, osteoblastik aktivitenin bozulduğu ve osteoklastik aktivitenin arttığı bu kliniğin temelinde sadece iskelet sisteminin rol oynamadığı; multisistemik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu düşünmekteyiz.

Kaya ve ark. 'nın 197 postmenopozal dönemlerinde olan kadın hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaların tanıtıcı ve doğurganlık durumlarının osteoporoz tanılarını ile olan ilişkilerini incelemişlerdir. Bu bağlamda çıkan bulgularında kısa boylular ve zayıf kişilerde osteoporoz riskinin daha yüksek olduğu ve obezite ile artan kullanılabilir östrojen miktarıyla osteoporozun gelişme ihtimalinin daha düşük olduğu bilgileriyle paralellik göstermiştir (89,90). Çalışma gruplarımızdaki yaş ve etnik kökenleri benzer olan menopoza öncesi doğurganlık öykülerinden bağımsız menopoza sonraki dönemlerinde olan hastaların kilo, boy ve VKİ değerlerinin istatistiksel ortalamalarına bakıldığında anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubunun hasta ve ara gruplara göre kilo ve VKİ'lerinin yüksek olduğunu saptadık. Bulduğumuz verimiz literatür bilgisiyle örtüşmektedir. Hastaların serum zonalin seviyeleri ile yaş, kilo, boy ve VKİ değerlerinin korelasyon çalışmasında anlamlı herhangi bir bulgu saptamadık. Korelasyon sonucumuz ile ilgili halihazırda literatürde karşımıza çıkan ve bizim kıyaslayabileceğimiz herhangi bir veri bulamadık.

Osteoporozun tanı ve takip planında günümüzde en sık kullanılan yöntem DEXA ölçümüdür. DEXA ölçümündeki T ve Z skorları bize osteoporoz komplikasyon tehditine

yönelik olarak da bilgiler sunmaktadır. İntestinal geçirgenlik biyomarkeri olan zonulin ile DEXA skorları arasında literatürde yapılan, kıyaslayabileceğimiz herhangi bir çalışma ile karşılaşmadık. Çalışmamız sonucunda hasta ve kontrol gruplarında serum zonulin seviyeleri ile DEXA çekimlerindeki Femur T, Z skorları ve lumbal vertebral T ve Z skorları arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. DEXA sonuçları ile hesaplanan FRAX skoru hastalarda gelişebilecek major osteoporotik ve kalça kırık riskini bizlere vermektedir. Çalışma gruplarımızda FRAX skorları ile zonulin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ve bu sonucumuzu literatürde halihazırda bir çalışma olmadığı için başka bir veri ile kıyaslama yapamadık.

Bağırsaklardaki epitelyal geçişin sadece gastrointestinal sistem hastalıklarının (çölyak hastalığı, besin alerjisi, malabsorbsiyon vb.) değil farklı metabolik hastalık ve hadiselerin de patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalara örnek olarak 2012 yılında Fasano ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip 1 diyabetes mellitus hastaları, bu bireylerin yaş-cinsiyet uyumlu akrabaları ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülen serum zonulin seviyelerine bakıldığında; hasta grubunun ( $2,37 \pm 0,17$  ng/mg) akrabalarına ( $1,75 \pm 0,27$  ng/mg) ve kontrol grubuna ( $0,31 \pm 0,03$ ) kıyasla daha yüksek zonulin seviyesine sahip oldukları saptanmıştır (76). Çocukluk çağında başlayan besin alerjileri ve çoğunlukla toplumda olan gluten sensitivitesi ile gastrointestinal bariyerlerin hasar aldığı bilinmektedir. Zonulin seviyeleri ve çölyak hastalığının patofizyolojik ilişkisini ortaya çıkarmaya yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre gluten içeren besinler zonulin seviyesini arttırmaktadır ve yapılan glutensiz diyetlerle bu değerlerin regrese olduğu saptanmıştır. (91). Crohn hastalığında ise Malickova ve ark. 'nın yaptığı çalışmada serum ve fekal zonulin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (92). Çalışma gruplarımızdaki hastalarımızın bilinen herhangi bir sekonder osteoporoz yapabilecek otoimmün hastalık öyküleri olmayıp hastaların hastanemiz sistemine kayıtlı gerek önceki yıllardaki sonuçlarında gerekse de çalışma esnasında yeniden bakılan açlık glukoz ve akut faz reaktanları dahil olmak üzere hemogram ve biyokimya-hormon değerlerinde gruplar arası fark saptamadık.

Yüksek serum zonulin seviyeleri ve buna bağlı olarak oluşan artmış bağırsak geçirgenliği sonucunda kalsiyum, D vitamini ve diğer minerallerin emiliminin azalış göstermesiyle osteoblastik aktivitenin azalacağını, osteositlerin yetersiz mineralizasyonu ile düşük KMD oluşmasını ve bir başka söylemimiz ile serum zonulin düzeyi diğer bireylere göre yüksek olan kişilerde osteoporoz ve buna bağlı olabilecek çeşitli komplikasyon beklentisinin daha yüksek olacağını düşünmekteyiz. Bu düşüncemiz bağlamında yaptığımız literatür araştırmamızda insanlarda ve hayvanlarda serum zonulin düzeyi ile osteoporoz hastalığının



patofizyolojisi ile alakalı osteoporoz hastalarını kapsayan herhangi bir çalışma karşımıza çıkmamıştır. DEXA sonuçlarına göre gruplandırılan postmenopozal osteoporoz hasta grubu, osteopeni ara grubu ve sağlıklı kontrol gruplarında yaptığımız çalışmalarda hastaların serum zonulin değerleri arasında çalışma grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Sonucumuzu literatürde olan çalışma eksikliği nedeniyle yapılan başka bir çalışma ile kıyaslayamadık. Elde ettiğimiz bu sonuç ile ilgili olarak metabolizma hızları farklı olan hastaların daha önce farklı toplum sağlığı merkezlerinden veya ikinci, üçüncü basamak sağlık kurumlarından kalsiyum, D-vitamini veya multivitaminler içerikleri takviye almış olma ihtimalleri nedeniyle hasta ve kontrol gruplarında serum zonulin düzeyleri ile kalsiyum ve D vitamini değerleri arasında korelasyon saptamadık.

İntestinal geçirgenliği fizyolojik ve reversible olarak kontrol eden zonulin biyomarkerinin serum seviyesinin primer hiperparatiroidi (PHPT) ile olan ilişkisi Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortaya koyulmuştur. 34 sağlıklı ve 39 PHPT hastada yapılan çalışma sonucunda PHPT hastalarının serum zonulin seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastaların serum kalsiyum, PTH değerleri ile zonulin değerlerinin pozitif korelasyonu saptanmıştır (18). Çalışma sonuçlarımızda hasta grubumuzda serum zonulin ve hastaların PTH seviyelerinin negatif korelasyon gösterdiğini; sağlıklı grupta ise hastaların serum zonulin seviyesi ile kalsiyum seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu durumun sebebi olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar arasında PHPT olmaması ve tüm hastaların PTH serum düzeyinin normal sınırlar arasında olduğunu, patolojik PTH yüksekliğinin saptanmadığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda hastaların zonulin seviyesinin ve dolayısıyla intestinal geçirgenliklerinin günlük besinlerindeki gluten ve gliadin gibi prolaminlerden etkilenebilmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Vücudumuzda %50'si hücre içinde, kalan kısmı ise kemikte fosfat ve kalsiyum ile kombine bulunan magnezyum minerali iskelet metabolizmasının tüm fazlarını etkilemektedir. Kanda sadece %1 oranında bulunan bu mineralin serumdan bakılan değeri ile vücudumuzdaki yetersizliği her zaman eşdeğerlik göstermeyebilmektedir (93). Wallach tarafından yapılan çalışmada postmenopozal osteoporoz hastalarının günlük magnezyum alımının azlığına ve bu hastaların serum magnezyum değerlerinin normal populasyona göre düşük bulunabileceğine dikkat çekmiştir (94). Serum D vitamini azlığının osteomalazi ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının yanı sıra kanser, diyabet, multiple skleroz, kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi tespit edilmiştir (95). Mehmet Kurt ve ark.'nın 940 hastayla yaptıkları retrospektif çalışmada postmenopozal osteoporoz kliniği ile D vitamini arasında ilişki saptanmamıştır (96). D vitamini

ve zonulin arasındaki yapılan çalışmalara örnek olarak Yeung ve ark.'nın ratlarda yaptıkları çalışmada 7 haftalık D vitamini içerikleri farklı olan diyet sonrası aldıkları numunelerde D vitamini ile serum zonulin seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (97). Kemik yapısına katılan bir diğer önemli mineral fosfor olup fosfor x kalsiyum oranları düşük olan hastalarda osteomalazi ekartasyonu önerilmektedir (98). Literatürde çocuk yaş gruplarında fosfor düşüklüğü ile hipofosfatemik osteomalazi ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışma gruplarımız arasında hastaların serum D vitamini, fosfor, magnezyum değerlerinin arasında anlamlı istatistiksel fark saptamadık. Serum zonulin ile D vitamini, fosfor ve magnezyum arasında yaptığımız korelasyon çalışmamızda ise sağlıklı grupta magnezyum ile zonulin arasında ters korelasyon saptadık. D vitamin düzeylerine göre sınıflandırma yaptığımız ve anlamlı fark saptamadığımız sonucun, hastaların kullandıkları vitamin içerikli medikal tedavilere sekonder ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Diğer bir sonucumuz olan magnezyum-zonulin ters korelasyonunun ise hastaların gastrointestinal inflamasyon-ülser öyküleri, kendi uyguladıkları diyet programları, idrar söktürücü ilaç kullanımlarına bağlı olabileceğini düşündük.

Osteoporozda endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişme ihtimallerinin yüksek olabileceği bilinmektedir. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda oksite uğramış lipitlerin vasküler hücrelerin mineralizasyonunu arttırmayla kalmayıp, kemik hücrelerinin mineralizasyonunu da engellediği gösterilmiştir (99). Osteoporoz ile hiperlipidemi ilişkisi günümüze kadar yapılan bazı çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılan bir ilişkidir. Örneğin Kalkan ve ark. 'nın yaptığı çalışmaya dahil edilen 48 osteoporoz, 36 osteopeni ve 16 normal olguda osteoporozlu hastaların total kolesterol ve LDL ortalamaları 216 mg/dl ve 128 mg/dl saptanırken osteopeni grubunda bu değerler 194 mg/dl ve 111 mg/dl bulunmuştur. Sağlıklı grupta ise total kolesterol ortalaması 180 mg/dl ve LDL ortalaması 100 mg/dl olarak saptanmış olup çalışma sonuçlarıyla KMD düşüklüğü ile lipit profil yüksekliği korelasyonu olabileceği ortaya atılmıştır (100). Diğer bir çalışmada Altındağ ve ark. 'ı 29 postmenopozal kadını dahil etmişlerdir. Hastalardan 13 tanesinin T skoru -2.5'un altındayken 16'sının T skoru -1.5 üzerinde saptanmıştır. Postmenopozal osteoporozu olan hastaların total kolesterol ortalaması 222 mg/dl ve LDL ortalaması 127 mg/dl saptanırken diğer grupta total kolesterol ortalaması 187 mg/dl ve LDL ortalaması 111 mg/dl saptanmıştır (101). Anari ve ark. 'nın 50 ile 70 yaş arasında toplamda 170 kadın hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda ise postmenopozal osteoporozu olan kadınlar ile sağlık kontrol grubundaki kadınlar arasında istatistiksel lipit profili farkı saptanmamıştır. Osteoporoz grubunun total kolesterol ortalaması 220 mg/dl, LDL ortalaması 134 mg/dl saptanırken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 219 mg/dl ve 135 mg/dl olarak

bulunmuştur (102). Bizim yaptığımız üç gruplu çalışmamızda gruplar arasında lipit profilleri açısından ortalamalarda belirgin farklar çıkmış olsa dâhi bu farkların istatistiksel olarak anlamını saptamadık. Bu durum ile ilişkili olarak çalışmaya aldığımız hastaların çalışmamız öncesinde yakın zamanlarda kolesterol düşürücü diyet ve/veya ilaç kullanımının olabileceğini düşünmekteyiz.

Endokrin, renal ve kemik hastalıklarına bağlı kalsiüri ortaya çıkabilen bir klinikdir (103). Hatta idiopatik kalsiürde KMD' nin azalabileceğini ortaya koyan bazı çalışmalar mevcuttur (104). Kanberoğlu ve ark. 'nın 25 postmenopozal osteoporoz 25 sağlıklı kontrol grupları ile yaptıkları çalışmada osteoporozu olan kadınların %68' inde, kontrol grubunun ise %36' sında hiperkalsiüri saptanmıştır ve kontrol grup ile osteoporoz grup arasında idrar kalsiyum/kreatinin arasında anlamlı fark saptanmıştır (105). Çalışmamızda gruplar arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımını gösteren değerlerinin ortalamalarından herhangi bir anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca zonulin seviyesi ile 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı arasında baktığımız korelasyon çalışmamızda da anlamlı istatistiksel fark saptamadık. Çalışmamızda 24 saatlik idrar seçiminiz ve hastalarımızın tamamının 65 yaş ve üstünde olması, uygun koşullarda idrar toplamada oluşabilecek hatalar nedeniyle bu istatistiğin çıkabileceğini bizlere düşündürmektedir.

İntestinal geçirgenlik modulatörlerinden biri olan zonulin seviyesindeki artış aynı zamanda mide asit dengesini de etkileyebileceğini, bu durum ile vitamin B12 seviyelerinde zonulin seviyesi yüksek kişilerde azalmalar saptanmasını beklemekteyiz bu bağlamda yaptığımız literatür araştırmamızda herhangi bir insan çalışması bulamadık. Çalışmamızda ise sağlıklı kişilerde zonulin ile vitamin B12 arasında ters korelasyon saptadık.

Lukaszyk ve ark. 'nın erken dönem kronik böbrek hastalarında inflamasyon ve demir belirteçleri ile zonulin ilişkisine baktıkları çalışmalarında ferritin ve serum zonulin arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (106). Okuyucu ve ark.'nın COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmalarında ferritin dahil olmak üzere inflamasyon belirteçleri ile serum zonulin arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır (107). Bizim çalışmamızda hasta grubundaki kişilerin serum ferritin değerleri ile zonulin seviyeleri arasından pozitif ilişki saptadık. Bu bulgumuz bize zonulin ile inflamasyon arasında bağ olabileceğinin düşündürmektedir.

Zonulin vücudumuzda sadece intestinal geçirgenlik markerı olmamakla birlikte hematolojik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda haptoglobulin ailesine bağlanmasıyla anemi markerlarıyla ilişki gösterebileceği belki de hematolojik hastalıkların tanı ve takip planlarında etkili olabileceği savunulmuştur (108). Bu bağlamda Banaszkiwicz ve ark.'nın 73 multiple

myelom ve 21 sağlıklı kontrol gönüllüsüyle yapmış oldukları çalışmada zonulin ve ilişkili peptitlerin anemi markerları ile ilişkilerinin incelemiştir. Sonuç olarak zonulin ilişkili peptitlerin anemi prediktifliğini yetersiz bulmuşlardır (108). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda hemoglobin ile serum zonulin seviyeleri arasında pozitif korelasyon değeri saptadık. Bu bulgumuz bize zonulin markerının multisistemik görev mekanizması ile kemik iliği üzerinden hematolojik belirteçlere doğrudan veya dolaylı olarak etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Biz bu çalışmada; intestinal geçirgenlik markerı olan zonulinin intestinal geçirgenlikte artış ve kalsiyum, fosfor vb. gibi minerallerin emiliminde bozukluk ile doğru orantılı olarak postmenopozal osteoporoz hastalığının patofizyolojisinde ve etiyolojisinde dolaylı veya doğrudan ilişkisini araştırdık. Fakat aralarında net bir ilişki saptamadık. Bu bağlamda yaptığımız literatür araştırmamızda herhangi bir insan veya hayvan çalışması yoktur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Hastaların daha önce dış merkez sağlık kuruluşlarından reçete edilen d vitamini ve kalsiyum içerikli medikal tedavi veya kalsiyum düzeyini etkileyebilecek vitamin ya da ilaç kullanmış olma durumlarının göz önünde bulundurulmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ayrıca; osteoporoz, zonulin ve idrarda kalsiyum atılımı ile ilgili olarak 65 yaşın üzerinde olan hastalarda 24 saatlik idrarlarda kalsiyum örneği toplanmasında; yaş ve komorbiditeler göz önüne alındığında idrar toplamada oluşabilecek hatalar ve eksiklikler doğrultusunda çoklu spot idrar düzeyinde bakılmasının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Bir diğer kısıtlılık da hastalarımızın yaş, kilo, boy ve VKİ' lerinin değişkenlik göstermesidir. Yapılacak yeni çalışmaların, daha geniş gruplarda ve benzer özelliklere sahip hastalarda planlanmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

## 6.SONUÇLAR

- 1.) Çalışma grupları arasında ağırlık ve VKİ' lerinde anlamlı istatistiksel fark saptanırken (ağırlık için p: 0,001; VKİ için p: 0,007) yaş ve boy kıyaslamasında istatistiksel fark saptanmadı (yaş için p: 0,741; boy için p: 0,187).
- 2.) Dışlama kriterleri arasında sekonder osteoporoz etiyolojilerinin de bulunduğu çalışmamızda hastalardan çalışılan serum biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, demir, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH ST3, ST4, kortizol, LDL, trigliserit, HDL ve total kolesterol değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p değerleri 0,066 ile 0,917 arasında).
- 3.) Çalışma grupları arasında bakılan beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, platelet ve hemoglobin sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değerleri 0,131 ile 0,891 arasında)
- 4.) Çalışma grupları arasında kalsiyum, fosfor, D vitamini, parathormon, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve magnezyum değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p değerleri 0,140 ile 0,981 arasında)
- 5.) Çalışma grupları arasında DEXA ve FRAX skorlamalarında bakıldığında gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptandı (p:0,01)
- 6.) Çalışma grupları arasında serum zonülin değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,919).
- 7.) Gruplar arasında zonulin düzeyi ile hastaların boy, kilo, VKİ, sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
- 8.) Gruplar arasında DEXA skorları ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (femur total T skoru için r:0,211 p:0,141, femur total Z skoru için r:0,160 p:0,268, L1-L4 T skoru için r:0,087 p:0,549, L1-L4 Z skoru için r:0,059 p:0,683 , L2-L4 T skoru için r:0,113 p:0,436 , L2-L4 Z skoru için r:0,072 p:0,610)
- 9.) Osteoporoz hasta grubunda serum zonulin ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=-0,524$ ,  $p<0.001$ ) saptandı. Bu korelasyon osteopeni ve sağlıklı kişilerde anlamlı görülmemiştir.
- 10.) Sağlıklı grupta serum zonulin ile kalsiyum arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon ( $r=0,299$ ,  $p=0.033$ ) saptandı. Bu korelasyon osteoporoz ve osteopeni gruplarında anlamlı görülmemiştir.

11.) Sağlıklı grupta serum zonulin ile magnezyum arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=-0,319$ ,  $p=0,023$ ) saptandı. Bu korelasyon osteoporoz ve osteopeni gruplarında anlamlı görülmemiştir.

12.) Osteoporoz hasta grubunda serum zonulin ile ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=0,324$ ,  $p:0,039$ ) saptandı. Bu korelasyon osteopeni ve sağlıklı kişilerde anlamlı görülmemiştir.

13.) Osteoporoz hasta grubunda serum zonulin ile hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=0,448$   $p:0,001$ ) saptandı. Bu korelasyon osteopeni ve sağlıklı kişilerde anlamlı görülmemiştir.

14.) Sağlıklı kişilerde serum zonulin ile vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r: -0,346$   $p:0,019$ ) saptandı. Osteoporoz ve osteopeni gruplarında anlamlı görülmemiştir.

15.) Serum zonulin ile bakılan diğer parametrelerde (açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, fosfor, D vitamini, 24 saatlik idrarda kalsiyum, sodyum, potasyum, demir, total protein, albümin, sedimentasyon, kortizol, CRP, TSH, ST3, ST4, kortizol, LDL, trigliserit, HDL, total kolesterol, wbc, nötrofil, lenfosit, platelet) herhangi bir grupta istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

## 7.KAYNAKLAR

1. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
3. Tüzün Ş, Akarırmak Ü. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011.International Osteoporosis Foundation "IOF" Türkiye verileri:2011;59-62. [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org).
4. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz alt grupları. Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Akıncı Tan A (ed). Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı; Ankara 2006;33-9.
5. Berkwits M. (eds) *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. New Jersey: Merck and Co. Inc., 2006:305-8.
6. Kanis J.A, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
7. Pauline M Camacho, Steven M Petak, Neil Binkley, American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2016 *Endocr Pract.* 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42. Doi: 10.4158/Ep161435.Gl.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.15. baskı; Ankara 2020;1-23.
9. Hui SL, Slemenda CW, Johnson CC Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 1:30-34. doi: 10.1007/BF01880413
10. Barboza G.D, Guizzardi S, Talamoni N.T. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7142-4. doi:10.3748/wjg.v21.i23.7142.
11. Christakos S, Veldurthy V, Patel N, Wei R. Intestinal Regulation of Calcium: Vitamin D and Bone Physiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1033:3-12. doi: 10.1007/978-3-319-66653-2\_1.
12. Wang W, Uzzau S, Goldblum S.E, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113:4435–4440 doi: 10.1242/jcs.113.24.4435.

13. Caviglia G.P, Dughera F, Ribaldone D.G, et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med.* 2019 Apr; 110 (2): 95-100. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05787-7.
14. Wood Heckman L.K, DeBoer M.D, Fasano A, et.al. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jul;36(5): e3309. doi: 10.1002/dmrr.3309.
15. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson P.M, et al.Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 8;18(3):582. doi: 10.3390/ijms18030582.
16. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, et al. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):312-8. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.017.
17. Dschietzig T.B, Boschann F, Ruppert J, et al. Plasma zonulin and its association with kidney function, severity of heart failure, and metabolic inflammation. *Clin Lab,* 2016 Dec 1;62 (12), 2443-2447. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160512.
18. Korkmaz H, Sirin F.B, Torus B. Could there be a role of serum zonulin increase in the development of hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2021 Apr;72(1):234-238. doi: 10.1007/s12020-020-02504-0.
19. Bouillon R, Burckhardt P, Christiansen C ve ark. Fikir birliği geliştirme konferansı: osteoporozun profilaksisi ve tedavisi. *Ben J Med.* 1991; 90 :107–110.
20. Clifford J. Rosen The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2020 Jun 21.
21. Dreinhöfer K. Osteoporosis and fragility fractures. In: The effort White Book: “Orthopaedics and Traumatology in Europe”, Lowestoft (UK): Dennis Barber Ltd; 2021.
22. Lobstein JGCFM. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Stuttgart: Bd II, 1835.
23. Albright F, Bloomberg E, Smith PH (1940). "Menopoz sonrası osteoporoz". *Trans. Doç. Am. doktorlar \_ 55:* 298–305.
24. Patlak M (2001). "Kemik geliştiriciler: osteoporozu önlemenin ve tedavi etmenin ardındaki keşifler". *FASEB J.* 15 (10): 1677E–E. PMID 11481214
25. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
26. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarırmak U, Saridoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3) :949-55.



27. Arasıl T, Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. Türkiye Klinikleri JPM& R. Special Topics 2009;2(1):1-8.
28. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. Bone 2006;38: S4-S9
29. Giverson IM. Time trends of mortality after first hip fractures Osteoporos Int 2007; 18:721–732.
30. Ariely M, Olson C, Cooper B, Abrahamsen T, van Staa R. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int (2009) 20:1633–1650.
31. Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM and Amin S. Long –term mortality following fractures at different skeletal sites: a population – based cohort study. Osteoporos Int. 2013; 214 (5): 1689-96.
32. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006; 17:1726–1733
33. Sernbo I. and Johnell O. Consequences of a Hip Fracture: A Prospective Study over 1 Year. Osteoporosis Int 1993; 3:148-153.
34. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: Differences between men and women. Orthop Clin North Am. 2006; 37:611-622.
35. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. Calcif Tissue Int. 2004;75 :90–99.
36. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, et.al. Osteoporotic Fractures in Men (Mr OS) Study Research Group Predictors of non-spine fracture in elderly men: the Mr OS Study. J Bone Miner Res 2007; 22:211–219.
37. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9:1137-1141.
38. Çıtıl R, Özdemir M, Poyrazoğlu S, Balcı E, Aykut M, Öztürk Y. Kayseri Melikgazi Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesindeki Kadınların Osteoporozla Yönelik Bilgi ve Davranışları. Turk J Osteoporos, 2007; 13.
39. Kazancı B, Sabuncuoğlu H. Osteoporoz Epidemiyolojisi, İçinde Kahraman, S.ve Benli, T (Ed.), Osteoporotik Omurga. Ankara: Türk Omurga Derneği Yayınları, 2016:41-46.
40. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of Osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23:303-26.
41. Wood RJ. The Genetics of Osteoporosis: Vitamin D Receptor Polymorphisms. Annu Rev Nutr 1998; 18:233-58.

42. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Modern Tıp Seminerleri: Osteoporoz, Kutsal YG, editör. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2001. p. 6-21.
43. Lems WF, Raterman HG. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs. *Ther Adv Musculoskelet Dis.*2017;9(12):299–316.
44. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. ; AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.*2010;16(Suppl 3):1–37.
45. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications *Kemik.* 2017 Kasım; 104 :66–72. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.035
46. Manhard MK, Nyman JS, Does MD. Advances in imaging approaches to fracture risk evaluation *Transl Res.* 2017 Mar; 181:1–14. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.006
47. Lian JB ve Stein GS. Kemik ve Kıkırdak Metabolizmasının Prensiplerinde Kemik Hücreleri. Seibel MJ, Robbins S ve Bilezikian JP tarafından Ed. Academic Press, San Diego 1999 s. 165-185.
48. Reagan MR, Rosen CJ. Kemik iliği nişinde gezinmek: translasyonel içgörüler ve kansere dayalı işlev bozukluğu. *Nat Rev Romatol.* 2016 Mart; 12 (3):154–68.
49. Riggs BL, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-1686.
50. Kovacs CS, Chik Cl. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab;* 80: 3036-3042.
51. Rabbani SA, Khalili P, Arakelian A, Pizzi H, Chen G, Goltzman D. Regulation of parathyroid hormone related peptide by estradiol: effect on tumor growth and metastasis in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2005; 146: 2885-2894.
52. Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O, Gabet Y. Regulation of adult bone turnover by sex steroids. *J Cell Physiol* 2010; 224: 305-310.
53. Özsoy Ünübol T, Akyüz G. Osteoporozda risk faktörleri. Sindel D, Şen Eİ, editörler. Osteoporoz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.17-25.
54. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17: 290-296.
55. D’Amelio P and Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol* 2015;90(7): 689.

56. Cawthon PM, Ewing SK, Mc Culloch CE, Ensrud KE, Cauley JA, et al. Osteoporotic Fractures in Men (Mr OS) Research Group Loss of hip BMD in older men: the osteoporotic fractures in men (Mr OS) study. *J Bone Miner Res* 2009;24: 1728–1735.
57. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *J Sao Paulo Med* 2009; 127(4):216-22.
58. Kanis JA, Stevenson M, Mc Closkey EV, Lloyd DS – Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systemic review and cost – utility analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11:1 256.
59. Sinaki M. Osteoporosis. Cifu D, Kaelin D, Kowalske KJ, Lew HL, Miller MA, Ragnarsson KT, Worsowicz G. *Braddom's Physical Medicine & Rehabilitation*. 5th Edition, Elsevier, 2016:747-68
60. Briot K, Roux C, Cooper C. Osteoporosis: Pathogenesis and Clinical Features. Bijlsma JWJ, Hachulla E. *Eular Textbook on Rheumatic Disease*. 2nd Ed. BMJ, 2015: 870-890
61. Graham P, Adler RA, Bonner FJ, Kasturi G. Osteoporozun Önlenme ve Tedavisi. Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Lawrence RR. *DeLisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*, 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:979-1014
62. Shaw NJ. Osteoporosis in pediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007; 92:169-75.
63. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008
64. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98:24S.
65. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions- Adult. [www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/) (Accessed on November 14, 2013).
66. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:975-979.
67. Cooper C, Harvey N, Cole Z, et al. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition. *Adv Exp Med Biol* 2009; 646:31–39.
68. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium (2011). In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al (eds) *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press (US), Washington (DC).

69. Gueguen L, Pointillar A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll.Nutr* 2000;19(Suppl. 2):119S–136S
70. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012; 23:1–16.
71. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1055-1064.
72. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 215–220.
73. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:719–724
74. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:188-188.
75. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12, CD007146.
76. Fasano A. *Ann N.Y. Acad Sci.* 2012 Jul;1258(1):25-33
77. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis: identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J Bio Chem* 2001;276(22):19160-5.
78. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355(9214):1518-9.
79. Asmar R El, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa G V., et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1607–15.
80. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Meerveld BGVAN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. 2012;(October 2011):503–12.
81. Sturgeon C, Fasano A. Tissue Barriers Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases 2016.
82. Paray BA, Fahad Albeshr M, Tasleem Jan A, Rather IA. Molecular Sciences Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)

83. Acid R, Gut L, Diseases A. Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. 2018;
84. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. 2021;951–7.
85. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of international societies of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):214–9.
86. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med.* 2011;269(6):604–13.
87. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(6):1912–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>
88. A.V. Pérez, G. Picotto, A.R. Carpentieri, M.A. Rivoira, M.E. Peralta López, N.G. Tolosa de Talamoni, Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion* 77, 22–34 (2008)
89. Akan N (1999) Osteoporoz olgusunda hemşirenin bilmesi gerekenler. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi.* 3 (2); 1-9.
90. Nursel Kaya, Nurgül Bölükbaş, İlknur Atıcı , Melek Demetgül . Kadınların yaşam tarzı değişkenleri ile osteoporoz arasındaki ilişki. *Aile ve Toplum Yıl: 5 Cilt: 2 Sayı: 6 Ekim-Aralık 2003.*
91. Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, et al.: Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides.* 2012;35(1):95–101. 10.1016/j.peptides.2012.02.016
92. Karin Malickova, Irena Francova, Milan Lukas Fecal zonulin is elevated in Crohn’s disease and in cigarette smokers *Pract Lab Med.* 2017 Dec; 9: 39–44. Published online 2017 Sep 23. doi: 10.1016/j.plabm.2017.09.001
93. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem* 1990; 9(1): 0; 0:1-14.
94. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem* 1990; 9(1): 1-14.
95. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2630-3.

96. Mehmet Kurt, İsmail Cömertoğlu, Ümit Sarp, Gülay Dinçer. Osteoporozlu Hastalarda D Vitamini Düzeyleri. *Turk J Osteoporos* 2011;17(3):0-0
97. Chun-Yan Yeung, Jen-Shiu Chiang Chiau, Mei-Lein Cheng. C57BL/6 Fare Modelinde D Vitamini Eksikliği Olan Diyetin Bağırsak Epitel Bütünlüğü ve Zonulin Ekspresyonu Üzerine Etkileri. *Front Med (Lozan)*. 2021; 8: 649818. Doi: 10.3389/fmed.2021.649818
98. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2019>
99. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol*. 2002; 31:41-737.
100. İsmail Hakkı Kalkan, Murat Süher, Eyüp Koç. Hiperlipidemi osteoporoz ilişkisi. 2006 *Osteoporoz dünyasından* (2006; 12 (1): 1-4)
101. Özlem Altındağ, Neslihan Soran, Cemil Sert. Vücut total yağ kitlesi ve lipid profilinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi. *Gaziantep tıp dergisi* 2009;15(2):27-30.
102. Akram Ghadiri-Anari M.D., Zahra Mortezaei-Shoroki M.D. Student, Mozhgan Modarresi M.D., Ali Dehghan M.D. Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *Int J Reprod BioMed* Vol. 14. No. 9. pp: 597-602, September 2016
103. Audren M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 509-15.
104. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patient with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 138-45.
105. Ayfer Kanberoğlu, Şule Tütün, Hale Aral, Güvenç Güvenen. Postmenopozal Osteoporozda Hiperkalsiüri. *Turk J Osteoporos* 2004;10(2): -
106. Ewelina Lukaszuk, Mateusz Lukaszuk, Ewa Koc-Zorawska, Anna Bodzenta Lukaszuk, and Jolanta Malyszko, Zonulin inflammation and iron status in patients with early stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(1): 121–125. Published online 2017 Nov 13. doi: 10.1007/s11255-017-1741-5
107. Okuyucu M., Kehribar D. Y., Capraz M., Capraz A., Arslan M., Celik Z. B. The Relationship Between COVID-19 Disease Severity and Zonulin Levels. *Cureus Journal of medical science*, cilt.14, sa.8, 2022 (ESCI)
108. Małgorzata Banaszekiewicz, Jolanta Małyszko, Karolina Woziwodzka, Ewa Koc Żórawska, Paulina Dumnicka, Artur Jurczynszyn, Krzysztof Batko , Paulina Gołasa 1 , Aleksandra Maleszka , Marcin Krzanowski , Marcin Żórawski, Jacek Małyszko, Ryszard Drożdż , Marek Kuźniewski , Katarzyna Krzanowska . Zonulin-related peptides in the setting of multiple myeloma — evaluation of a candidate molecule with respect to anemia, chronic kidney disease, and tumor burden: a pilot study. *Renal*

Disease and Transplantation Forum 2022, vol. 15, no. 3, 111–119 doi:  
10.5603/RDTF.2022.0013