

E-ISSN: 2147-2653

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

Cilt / Vol.: 25 Sayı / Issue: 1 Nisan / April 2019

www.turkosteoporozdergisi.org

TÜRKİYE
OSTEOPOROZ
DERNEĞİ
1998

www.osteoporoz.org.tr

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

■ **Türkiye Osteoporoz Derneği Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**
Owner President - On behalf of Turkish Osteoporosis Society
Yeşim Kırızlı, Ankara, Türkiye

■ **Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager**

Yeşim Kırızlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

■ **Baş Editör/Editor in Chief**

Yeşim Kırızlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9059-3211

■ **Editörler Kurulu/Editorial Board**

Berrin Durmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: berrin.durmaz@ege.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-4318-4212

Nurten Eskiuyurt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: eskiuyurt@istanbul.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-1328-8026

Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: ykutsal@hacettepe.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3853-6452

■ **Teknik Editörler/Technical Editors**

Funda Çalış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: funda.calis@ege.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8917-3941

Özlem El

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ozlem.el@deu.edu.tr

■ **İstatistik Danışmanı/Statistical Advisor**

Kazım Çapacı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7560-8625

■ **Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board**

Manju Chandran, Singapur

Serge Ferrari, İsviçre

John Kanis, İngiltere

Kassim Javaid, Birleşik Krallık

Ego Seeman, Avustralya

Radmila Matijevic, Sırbistan

Jan Stepan, Çek Cumhuriyeti

Erik Fink Eriksen, Norveç

Sekib Sokolovich, Bosna-Hersek

Dimitra Micha, Hollanda

■ **Ulusal Danışma Kurulu / National Advisory Board**

Serap Alper

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Kenan Akgün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Semih Akı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülseren Akyüz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Tansu Arasil

Pınar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Ankara, Türkiye

Fatma Atalay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Nil Çağlar

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Funda Çalış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Gülay Dinçer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berrin Durmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özlem El

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik Tedavi
ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Belgin Erhan

İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nurten Eskiuyurt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

Rengin Güzel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sami Hizmetli

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Jale İrdesel

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Jale Meray

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Belgin Karaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Banu Kuran

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sema Öncel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özlen Peker

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Merih Eryavuz Sarıdoğan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Selda Sarıkaya

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Vesile Sepici

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Faruk Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Refik Tanakol

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tiraje Tuncer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Şansın Tüzün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hatice Uğurlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

Türkiye Osteoporoz Derneği "International Osteoporosis Foundation" Üyesidir.

"Web tabanlı danışma kurulu ve hakem listesi www.turkosteoporozdergisi.com adresinde yer almaktadır"
Derginin eski adı 'Osteoporoz Dünyasından Dergisi'dir.

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Osteoporoz Dergisi'ne aittir.
Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of
Osteoporosis. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Eda Kolküsa
Hatice Balta
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Nurcan Acarçağ
Pelin Bulut
Saliha Tuğçe Gündücü

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Kerim Sancar Ölmez
Mert Can Köse

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Online Yayınlanma Tarihi/Online Publishing Date: Nisan 2019/April 2019

E-ISSN: 2147-2653

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.

AMAÇ VE KAPSAM

Türk Osteoporoz Dergisi, Türkiye Osteoporoz Derneği'nin süreli yayın organı olup, osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik bir dergidir. Türk Osteoporoz Dergisi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.

Türk Osteoporoz Dergisi'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve osteoporoz konusunda özgün bir periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöryel kısa yazılar, olgu sunumları, orijinal görüntüler ve geniş fiziksel tıp, romatoloji, rehabilitasyon ve jinekoloji kesimlerinin konular hakkındaki deneyimlerini ve eleştirilerini içeren mektuplar ve sosyal konulu yazılar yayınlamaktır.

Osteoporoz ve kemik hastalıklarına ilgi duyan birinci basamak tıp hizmeti veren pratisyen hekim, iç hastalıkları, jinekoloji, romatoloji ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının "bilmesi gerekli olanları" iyice saptayarak; bunları Türk Osteoporoz Dergisi'nde bulmaları için gerekli düzenlemeler yapılacaktır.

Türk Osteoporoz Dergisi, Emerging Sources Citation Index (ESCI), DOAJ, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Embase, Scopus, Proquest, J-Gate Academic Keys, TÜBİTAK/ULAKBİM, Hinari, Oare, Ardi, Goali, Türk Medline Ulusal Atıf İndeksi tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Derginin açık erişim politikası 'Budapest Open Access Initiative(BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Türk Osteoporoz Dergisi, ülkemizde görev yapan fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarına, akademisyenlerine ve osteoporoz'a ilgi duyan diğer tüm tıp

branşlarına mensup uzmanlara ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.osteoporozdunyasından.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türkiye Osteoporoz Derneği'ne başvurmalıdır.

Adres: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Faks: +90 212 560 40 79

Web Sayfası: www.turkosteoporozdergisi.org

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

İzinler

Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Yeşim Kirazlı

Adres: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Faks: +90 212 560 40 79

Web Sayfası: www.turkosteoporozdergisi.org

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.turkosteoporozdergisi.org web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Osteoporoz Dergisi yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editöryel kurul ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editöryel kurul ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Yayınevi'ne yapılmalıdır.

Yayınevi: Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

Web Sayfası: www.galenos.com.tr

E-posta: info@galenos.com.tr

AIMS AND SCOPE

Turkish Journal Of Osteoporosis is the regular publishing organ of the Turkish Osteoporosis Society. This periodical journal covers osteoporosis and metabolic bone diseases subjects. It is a periodic international journal, published in Turkish and English languages and is independent, being based on peer-review principles. The journal is published 3 times per year (April, August and December).

The aim of the journal "Turkish Journal Of Osteoporosis" is to continuously publish original research papers of the highest scientific and clinical values specifically on osteoporosis, on an international level. Additionally, reviews on basic developments in education, editorial short notes, case reports, original views, letters from the fields of physical medicine, rheumatology, rehabilitation, gynaecology containing experiences and comments as well as social subjects are published.

Things that must be known' subjects for general practitioners giving first line medical service who are interested in osteoporosis and metabolic bone diseases, specialists in internal medicine, gynecology, rheumatology and physiotherapy will be determined. It will then be possible to make the necessary adjustments to the journal "Turkish Journal Of Osteoporosis" according to their needs.

Turkish Journal Of Osteoporosis is indexed by the Emerging Sources Citation Index (ESCI), DOAJ, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Proquest, J-Gate Academic Keys, TÜBİTAK/ ULAKBİM, Hinari, Oare, Ardi, Goali, Turkish Medline-National Citation Index.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative(BOAI). <http://www.budapestopenaccessinitiative.org> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscription Issues

Turkish Journal Of Osteoporosis is sent free to physiotherapy specialists, academicians in our country as well as other specialists in all branches of medicine interested in osteoporosis. All published volumes can be reached full text without fee through the web site www.osteoporozdnyasindan.com. Those who wish to subscribe to the journal should apply to the Turkish Osteoporosis Association.

Address: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Fax: +90 212 560 40 79

Web Page: www.turkosteoporozdergisi.org

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Permissions

Applications for permission to publish should be made through the editorial office.

Editor: Prof. Dr. Yeşim Kirazlı

Address: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Fax: +90 212 560 40 79

Web Page: www.turkosteoporozdergisi.org

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and on the web pages www.turkosteoporozdergisi.org

Denial of Responsibility

The author/s is responsible for all opinions in all articles published in the Journal From the Osteoporosis World. They are not the opinions of the editor, editorial board or the publisher. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the publisher.

Publisher: Galenos Yayınevi Ltd. Tic. Şti

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web Page: www.galenos.com.tr

E-mail: info@galenos.com.tr

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

YAZARLARA BİLGİ

Türk Osteoporoz Dergisi, Türkiye Osteoporoz Derneği'nin resmi yayın organıdır.

Dergi, osteoporoz, metabolik kemik hastalıkları ve rehabilitasyon alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editör mektupları, bilimsel mektuplar, eğitim yazıları, yeni literatür özetleri ve gelecek kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayımlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otoriteler arasından seçilir. Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Makalelerin formatı 'Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Editör tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. İnsan üzerinde yapılan deneysel araştırmaların bildirildiği yazıların metnin içerisinde, yazarların bu araştırmanın prosedürünün sorumlu olan etik kurulun insan üzerine deney yapma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uyulduğunu ve hastaların onaylarının alındığını belirtmelidir. Hayvan üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda, yazarlar yapılan prosedürlerin hayvanlar haklarına uygun olduğunu belirtip (Guide for the care and use of laboratory animals. www.nap.edu/catalog/5140.html) ayrıca etik kurulu onayı'nı almalıdır.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermektedir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir.

Tüm yazarların çıkar çatışma olmadığını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcılar ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdırlar.

Genel Kurallar

Yazılar sadece "online" olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (www.journalagent.com/osteoporoz) kayıt olup şifre almalıdırlar. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Makale gönderimi yapılan sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturulabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeden yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz.

Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1)

Yazı başlığının, yazar(lar)ın bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır. Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dilledeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi belirtilmelidir. Buna ek olarak telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2)

İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet bölümü; Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, vaka takdimi ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde ana başlıklar şunlardır: Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma.

Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Gereç ve yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir. Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları başlığı altında çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

Sonuç başlığı altında çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Metinde fazla kısaltma kullanılmamalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetinde ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isim(ler), yayınlanmamış veri, 19..).

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altından fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 6. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart makale:

Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap:

Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü:

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda sunulan makale:
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik formatta makale:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez:

Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-grafikler-şekiller-resimler

Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapılıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özet Bölümler

1) Derlemeler:

Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları:

Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editör Mektupları:

Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

4) Bilimsel Mektuplar:

Bu yazılar orijinal araştırma yapısında olmayan bilimsel ilgi uyandırabilen yeni fikir, buluş ve verilerin sunulduğu ön bildirilerdir. Bu konuyla ilgili gelecekteki yayınlara merak uyandırmayı amaçlar. Metnin bölümleri yoktur.

5) Eğitim Yazıları:

Bu kategoride otörler osteoporoz, metabolik kemik hastalıkları ve rehabilitasyon konularındaki güncel bilgileri özetlerler.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Adres:

Türkiye Osteoporoz Derneği

Ataköy 4. Kısım O-121 Blokları, K: 3, D: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 560 40 69 - +90 232 412 39 51 Faks: +90 212 560 40 79

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The 'Turkish Journal of Osteoporosis' is an official journal of the Turkish Society of Osteoporosis. An additional supplement is also published on the occasion of the National Osteoporosis Congress. The Journal publishes papers on all aspects of osteoporosis, metabolic bone diseases and its rehabilitation. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor, scientific letters, educational articles, abstracts from new literature and announcements of future congresses and meetings are also published.

The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal is consisted of the elected experts of the journal and from national and international authorities.

Turkish Language Institution dictionary and orthography guide should be taken as basis for literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals available at <http://www.icmje.org/>.

Ethical committee approval may be requested by the editors for publication of clinical research studies. Authors should indicate in the manuscript that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, revised 2013 and that the informed consent of patients was taken. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. www.nap.edu/catalog/5140.html) and obtain approval of the ethics committee.

Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references.

The authors have to certify that their manuscript has not been published and/ or is under consideration for publication in any other periodical. Only those data presented at scientific meetings in form of abstracts could be accepted for consideration if notification of the scientific conference is made. The signed statement on absence of conflict of interests, scientific contributions and responsibilities of all authors is required.

All manuscripts are reviewed by editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted manuscript for publication have to accept that the editor and the associate editors are authorized to make corrections without changing the main text of the paper.

General Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the web site www.JournalAgent.com/osteoporoz after creating an account. This system allows online submission and review. The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can be done at <http://orcid.org>.

The manuscripts are archived according to ICMJE- www.icmje.org, Index Medicus (Medline/ PubMed) and Ulakbim- Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artwork are not returned. Manuscript should not exceed 5000 words. All pages of manuscript should be numbered at right top corner except the title page. In order to be comprehensible, papers should include a sufficient number of tables and figures.

The style for title page, references, figures and tables should be unique for all kind of articles published in this journal.

Original Articles

1) Title Page (Page 1)

This page should include the Turkish and English titles of the manuscript, affiliation of author(s), key words and running titles.

The English title should take place in the title page. Likely, Turkish title should be mentioned for articles in foreign language. Turkish and English key words and running titles should also be included in the title page.

The names and full postal addresses of authors and the corresponding author should be indicated separately. Especially as e-mail addresses will be used for communication, e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, the date and place of the conference should be denoted.

If there are any grants and other financial supports by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2)

In the second page, Turkish and English summaries of the manuscript (maximum 200 words for each), and the key words should take place.

The summary consists of the following sections separately: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries for the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and briefly present the scope and aims of the study, describe the salient findings and give the conclusions. The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. If any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (According to the length of the summaries Page 3 or 4 and etc.)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The typical main headings of the text are as follows: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion.

The introduction part should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the present study should not be discussed in this part.

Materials and methods section should be presented in sufficient detail to permit the repetition of the work. The statistical tests used should be stated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

Discussion section should provide a thorough interpretation of the results. It is recommended that citations should be restricted to those which relate to the findings of the authors.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any grant that requires acknowledgement should be mentioned.

Study Limitations should be detailed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

Conclusion of the study should be highlighted.

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and text are separately taken into consideration. Abbreviations of the full terms that are made in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References

Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated by parenthesis in the text.

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript and if there are more than 6 authors, the rest should be written as 'et al'. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard journal article:

Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25(6):1189-92.

b) Book:

Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a book:

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor: editors.

d) Conference Papers:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www/cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis

Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, graphics, figures, and pictures

All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively and a brief descriptive caption should be given. Used abbreviations should be explained further in the figure's legend. Especially, the text of tables should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations that already published are only acceptable if supplied by permission of authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper.

Special Contributions

1) Reviews:

The reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any authorized person in the field.

2) Case reports:

Case reports should present important and unique clinical experience or have educational value. It has to consist of the following parts: Introduction, case, discussion.

3) Letters to the editor:

Views about articles published in this journal. The editor invites responses to letters as appropriate. Letters may be shortened or edited. There are no separate sections in the text.

4) Scientific letters:

These are preliminary reports presenting new ideas, inventions or findings of scientific interest that do not constitute original research. They aim to determine possible interest to future articles related to this topic. There are no separate sections in the text.

5) Educational articles:

In this category, authors summarize the present state of knowledge regarding physical medicine, rheumatology and rehabilitation.

Correspondence

For correspondence with the editorial board, mail or E-mail addresses given below should be used.

Address:

Turkish Osteoporosis Society

Ataköy 4. Kısım O-121 Blokları, K: 3, D: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 - +90 232 412 39 51 Fax: +90 212 560 40 79

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Orijinal Araştırmalar / Original Investigations

- 1 Yağsız Vücut Kütlesinin D Vitamini Düzeyi ve Fizik Performansla İlişkisi
The Relationship of Lean Body Mass with Vitamin D Level and Physical Performance
Eylül Yağcıbulut Eren, Selda Sarıkaya, Şenay Özdoğru; Adana, Zonguldak, Türkiye
- 6 Yerleşmiş Osteoporozda Teriparatid Tedavisinin Spinal Deformite İndeksi Üzerine Etkisi
The Effect of Teriparatide Treatment on Spinal Deformity Index in Severe Osteoporosis
Fatma Gül Ülkü Demir, Mustafa Çalış, Havva Talay Çalış, Kürşad Ünlühırcı, Esra Sonbahar Bolat, Selçuk Mıstık; Kayseri, Ankara, Türkiye
- 12 Postmenopozal Kadınlardaki Ürik Asit Düzeyinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi
The Effect of Uric Acid Levels on Bone Metabolism in Postmenopausal Women
Mustafa Şahin, Okan Dikker, Sevgi Atar; Çorum, İstanbul, Türkiye
- 19 Fibromiyalji Hastalarında Göz Bulgularının Değerlendirilmesi
Evaluation of Eye Findings in Fibromyalgia Patients
Ahmet Karakoyun, Erdoğan Yaşar, Uğur Gürlevik, Yalkın Çalık; Aksaray, Bolu, Türkiye
- 23 An Evaluation of Sexual Functions and Marital Adjustment in Female Patients with Fibromyalgia Syndrome
Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Cinsel Fonksiyonların ve Evlilik Uyumunun Değerlendirilmesi
Davut Döner, Hatice Reşorlu, Coşkun Zateri, Başak Şahin, Hülya Ertekin, Sibel Oymak; Çanakkale, Türkiye
- 28 Polymorphisms within RANKL and Osteoprotegerin Genes in Low Bone Mass among Postmenopausal Indonesian Women
Postmenopozal Endonezyalı Kadınlarda Düşük Kemik Kütlesindeki RANKL ve Osteoprotegerin Genlerindeki Polimorfizmler
Ignatio Rika Haryono, Angela Tulaar, Herawati Sudoyo, Ambrosius Purba, Murdani Abdullah, Sri Widia Jusman, Andri Lubis, Ermita Ibrahim Ilyas; Jakarta, Bandung, Indonesia
- 35 Alopesi Areata ve Vitiligo Hastalarında D Vitamini Düzeyinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi
The Relationship Between Vitamin D Levels and the Quality of Life in Patients with Alopecia Areata and Vitiligo
Nazlı Dizen Namdar, İnci Arkan; Kütahya, Türkiye
- 40 Olgu Sunumu / Case Report
Acute Calcific Tendinitis of the Gluteus Medius
Gluteus Mediusun Akut Kalsifik Tendiniti
Berke Aras, Serdar Kesikburun, Ümüt Güzelkücü, Evren Yaşar, A. Kenan Tan; Kastamonu, Ankara, Turkey

Editörden / Editorial

Değerli Meslektaşlarımız,

22-25 Kasım 2018 tarihlerinde Türkiye Osteoporoz Derneği ev sahipliğinde, International Society for Clinical Densitometry ve International Osteoporosis Foundation (IOF) ortak uluslararası kursu yapılmıştır. Kurs sonrasında katılımcılara katılım belgesi verilmiştir. Ancak kursa katılım gösteren meslektaşlarımız arzu ederlerse IOF tarafından yapılacak olan sınava online olarak katılım gösterebilecekler ve uluslararası geçerli bir başarı belgesi alabileceklerdir. Sınavın Türkçe olarak yapılabilmesi için girişimler sürmekte olup, konuyla ilgili duyuru yapılacaktır. Sınav ücreti sınava girmek isteyenler için Türkiye Osteoporoz Derneği tarafından karşılanacaktır.

Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Sistemi Hastalıkları Dünya Kongresi (WCO-IOF-ESCEO) 4-7 Nisan 2019 tarihleri arasında Paris, Fransa'da gerçekleştirilmiştir. Osteoporoz, osteoartrit ve sarkopeni alanında dünyanın en büyük kongresi olan bu toplantıya 4136 delege katılmış olup, 1416 abstract sunulmuştur. Kongre sırasında derneğimiz adına planlanan bir sempozyum kapsamında "Approach to Osteoporotic Hip Fractures" başlıklı bir panel düzenlenmiş ve kalça kırıkları konusu tüm detaylarıyla katılımcılarla paylaşılmıştır. Ayrıca Palais de Congress- Kongre merkezindeki Ulusal Dernekler Köyü'nde Türkiye Osteoporoz Derneği adına ayrılan bölümde bir yıl içinde düzenlenen aktiviteler sunulmuş ve ülkemizin tanıtımı yapılmıştır.

Sevgi ve saygılarımla

Editör

Prof. Dr. Yeşim Kirazlı





Yağsız Vücut Kütlesinin D Vitamini Düzeyi ve Fizik Performansla İlişkisi

The Relationship of Lean Body Mass with Vitamin D Level and Physical Performance

© Eylül Yağcıbulut Eren, © Selda Sarıkaya*, © Şenay Öz dolap*

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Adana, Türkiye
*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada yağsız vücut kütlesi (YVK) ile D vitamini ve fizik performans arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 35-50 yaş arası 100 kadın dahil edildi. Katılımcıların demografik bilgileri, boy ve kilo ölçümleri kaydedildi ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalardan alınan serum örneklerinde 25-hidroksi Vitamin D (25(OH)D) düzeyine bakıldı. 25(OH)D düzeyine göre 2 grup oluşturuldu: 25(OH)D düzeyi düşük olanlar (grup 1) ve normal olanlar (grup 2). Her iki grubun YVK Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri ile, fizik performansları ise 6 Dakika Yürüme Testi (6-DYT) ile değerlendirildi.

Bulgular: 25(OH)D ortalaması grup 1'de 14,026±7,10 ng/mL iken, grup 2'de 43,40±10,03 ng/mL olarak bulundu. YVK sonuçları değerlendirildiğinde grup 1'in ortalaması 35,48 (26,33-47,17) kg iken, grup 2'nin 35,14 (29,23-53,65) kg olarak bulundu. Gruplar arasında YVK ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,679). 6-DYT sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,992). Grup 1 kendi içerisinde 25(OH)D düzeyine göre 3 subgruba ayrıldı: Grup 1a: 25(OH)D<10 ng/dL, grup 1b: 10,1≤25(OH)D≤20 ng/dL ve grup 1c: 20,1≤25(OH)D≤29,9 ng/dL. Grup 1'in 3 alt grubu (grup 1a, 1b ve 1c), grup 2 ile karşılaştırıldığında YVK ve 6-DYT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,975; p=0,644).

Sonuç: Çalışmamızda YVK ile serum 25(OH)D düzeyi ve fizik performans arasında ilişki saptayamadık. Aynı dışlama kriterlerine sahip hastalarda, serum 25(OH)D düzeyiyle birlikte D vitamininin fonksiyonunu etkileyen genetik faktörlerin ve kas kütlesiyle birlikte kas kalitesinin de değerlendirildiği çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Yağsız vücut kütlesi, 25(OH)D, fizik performans

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the association between vitamin D level, physical performance and lean body mass (LBM).

Materials and Methods: A hundred female patients with 35-50 age range were included in the study. Patients' demographic variables, height and weight measurements were recorded and body mass index (BMI) was calculated. Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) samples were analyzed. Patients were divided into 2 groups according to 25(OH)D levels; patients with low vitamin D levels (group 1) and normal vitamin D levels (group 2). Both groups' LBM was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and physical performance was assessed by 6-Minute Walk Test (6MWT).

Results: Mean levels of 25(OH)D were found as 14.026±7.10 ng/mL in group 1 and 43.40±10.03 ng/mL in group 2. When the results of LBM were evaluated, the mean of group 1 was 35.48 (26.33-47.17) kg and the group 2 was 35.14 (29.23-53.65), and there was no statistically significant difference between the groups with regard to the mean of LBM (p=0.679). No statistically significant difference was determined in terms of 6MWT (p=0.992). According to serum 25(OH)D level, group 1 was divided into three subgroups as follow; Group 1a: 25(OH)D<10 ng/dL, group 1b: 10.1≤ 25(OH)D≤ 20 ng/dL, and group 1c: 20.1≤25(OH)D≤29.9 ng/dL. When the three subgroups of group 1 (group 1a, 1b, and 1c) and group 2 compared, there was no statistically significant difference observed between the LBM and 6-MWT means (p=0.975; p=0.644).

Conclusion: In this study, we could not determine a relationship between LBM and serum 25(OH)D level, and physical performance. In patients with same exclusion criteria, we believe that it is necessary the studies evaluating on the serum 25(OH)D levels along with genetic factors influencing the functions of vitamin D and also on the muscle quality along with muscle mass.

Keywords: Lean body mass, 25(OH)D, physical performance

Giriş

D vitamini yağda eriyen steroid hormon olup kalsiyum ve fosforun barsaklardan emilimini artırır ve osteoidin olgunlaşması ile mineralizasyonunu uyararak kemik yapımında rol alır (1). D vitamininin kas fonksiyonları üzerine etkisinin ise kas dokusunda protein sentezi ve hücre büyümesini artırması yoluyla olduğu düşünülmektedir (2).

D vitamini eksikliği, genel popülasyonda yüksek oranda görülür ve erişkinlerde osteomalaziye neden olur (3). Osteomalazi kemik matriksinin mineralizasyon bozukluğu ile karakterize metabolik kemik hastalığıdır (4). Osteomalazik miyopati; proksimal kaslarda güçsüzlük ve yaygın ağrı şeklinde karşımıza çıkabilir (4). Osteomalazik miyopati hastalarda yapılan kas biyopsilerinde daha çok tip 2 kas liflerinin etkilendiği gözlenmiştir (5). Tip 2 kas liflerinin düşmenin önlenmesinde ilk olarak aktive olan kas lifleri olduğu hatırlandığında, vitamin D eksikliği olan kişilerde gelişen kas atrofisinin neden düşme riskini belirgin olarak artırdığı daha iyi anlaşılabilir (6).

Literatürde D vitamini eksikliğinin kas güçsüzlüğü, azalmış fizik aktivite ve artmış düşme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,6,7). Kas kütlesi, güç ve fonksiyonel durum ile ilişkili olup yağsız yumuşak doku kitlesinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Yağsız vücut kitlesinin (YVK), D vitamini düzeyi ve fizik performans ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. YVK ile D vitamini ve fizik performans arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9).

Vücut kompozisyonunu analiz etmek için biyoelektrik empedans analizi, dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler kullanılmaktadır (10). DXA, öncelikli olarak kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için geliştirilmiş bir yöntem olsa da bireylerin yağlı ve YVK'si hakkında da bilgi vermektedir. Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan BT ve MRI gibi diğer yöntemlerle güçlü korelasyon gösteren bir tekniktir (11). Biz de bu çalışmada vücut kompozisyonunu değerlendirmek için DXA yöntemini kullandık.

Bu çalışma YVK, D vitamini düzeyi ve fizik performans ile ilişkisini araştırmak amacıyla hazırlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya; 1 Kasım 2014 ve 1 Nisan 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 35-50 yaş arası 100 kadın hasta dahil edilmiştir. Araştırma protokolü Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.10.2014 tarihinde onaylandı (no: 2014/19). Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve onam alındı.

Gebelik durumu, kronik böbrek ve/veya karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı, geçirilmiş gastrik cerrahi öyküsü, denge ve yürüyüş bozukluğu yapacak nörolojik hastalığı, vestibüler ve görme bozukluğu, kardiyovasküler ve/veya solunum sistemi hastalığı, belirgin yürüme bozukluğuna

neden olacak ortopedik hastalığı bulunanlar, vücut kitle indeksleri (VKİ) <18 ve VKİ >29,9 olanlar ve düzenli spor yapanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların demografik bilgileri (yaş, medeni hali, eğitim durumu, mesleği) sorgulandı. Boy ve kiloları ölçüldü ve VKİ hesaplandı.

Hastaların EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri 2500 devirde 5 dakika çevrildi. Elde edilen plazmalardan vitamin D düzeyleri Beckman Coulter UniCel Dxl 600 (Beckman Coulter, CA, USA) immünoanalizörde aynı markalı kitlerle çalışıldı. 25(OH)D düzeyine göre 25(OH)D düzeyi <30 ng/mL olanlar (düşük) grup 1 ve vitamin D düzeyi \geq 30 ng/mL (normal) olanlar grup 2 olmak üzere iki grup oluşturuldu. Ayrıca 25(OH)D düzeyi düşük olanlar kendi içinde 3 alt gruba ayrıldı: Grup 1a: 25(OH)D <10 ng/dL, grup 1b: $10,1 \leq 25(OH)D \leq 20$ ng/dL ve grup 1c: $20,1 \leq 25(OH)D \leq 29,9$ ng/dL.

Her iki grubun YVK'si DXA (Hologic QDR 4500 W, Hologic Inc., Bedford, Massachusetts, USA) ile değerlendirildi. Hastalar sırt üstü yatırıldı ve yaklaşık 10 dakika süren tüm vücut çekimi yapıldı. DXA çekim ve analizi ISCD tüm vücut analizi önerilerine göre yapıldı (12). Elde edilen değerlerden Hologic QDR 4500 W Versiyon V12.5.1 2001 yazılım programı ile kemik mineral içeriği, yağ dokusu ve YVK değerleri elde edildi. Cihazın çalışma boyunca günlük kalibrasyonu yapıldı ve tüm vücut analizi için varyasyon katsayısı değeri 1,0 olarak belirlendi.

Hastaların fizik performansları 6 Dakika Yürüme Testi (6-DYT) ile değerlendirildi. Test 30 metrelik kesintisiz bir koridorda uygulandı. Her bir metreye işaret kondu. Rahat bir kıyafet ve ayakkabı giyen hastanın 6 dakika sonunda yürüdüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi.

Araştırmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formu alınmıştır. Bu araştırma lokal klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-161-30/09).

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.3. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum değerleriyle gösterilmiştir. Sürekli değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için gerekli örnek genişliği; tekrarlı ölçümlerde t testi için için effect size=0,5 olmak üzere, %80 test gücünün, %95 güven düzeyinde sağlayacak minimum kişi sayısı 102 olarak hesaplanmıştır. Bu örnek genişliği çalışma kapsamında kullanılacak diğer analiz yöntemleri için gereken örnek genişliklerini de kapsamaktadır. İlgili hesaplama G-Power 3.1.9.2 paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Tüm hastaların yaş, VKİ, boy ve kilo ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. Grup 1 ve 2'nin yaş, VKİ, boy ve vücut ağırlığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,128; p=0,778; p=0,654; p=0,880).

25(OH)D düzeyi ortalaması grup 1'de 14,026±7,10 ng/mL iken, grup 2'de 43,40±10,03 ng/mL olarak bulundu. 25(OH) D düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

6-DYT ortalaması grup 1'de 465 (380-600) metre iken, grup 2'de 492 (356-576) metre olarak hesaplandı. 6-DYT sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,992). Yağ kütlesi, yağ oranı ve kemik mineral içerikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,778; p=0,544; p=0,629; p=0,728). YVK sonuçları değerlendirildiğinde grup 1'in ortalaması 35,48 (26,33-47,17) kg iken, grup 2'nin 35,14 (29,23-53,65) kg olarak bulundu. Gruplar arasında YVK ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0,679).

Grup 1'de ve grup 2'de YVK ile 25(OH)D düzeyi ve 6-DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 2 ve 3).

Genel olarak kabul edilen eksiklik (Dvit ≤20 ng/mL) ve yetersizlik (Dvit 20,1-29,9 ng/mL) sınırlarına göre sayı verildiğinde; Grup 1'i oluşturan 50 hastanın D vitamini düzeyine göre 38 hastada eksiklik, 12 hastada yetersizlik saptanmıştır. Grup 1'in 3 alt grubu (grup 1a, 1b ve 1c) grup 2 ile karşılaştırıldığında YVK

Tablo 1. Gruplara göre yaş, VKİ, boy ve vücut ağırlığı dağılımı

	Vitamin D <30 (ng/mL) Ortalama ± SS n=50	Vitamin D ≥30 (ng/mL) Ortalama ± SS n=50	p
Yaş (yıl)	41,96±4,37	40,56±3,621	0,128
VKİ (kg/m ²)	24,830±3,52	24,735±3,13	0,778
Boy (cm)	161,28±6,421	161,76±3,993	0,654
Vücut ağırlığı (kg)	64,50±9,556	64,78±8,895	0,880

VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

Tablo 2. Grup 1'de YVK ile 25(OH)D düzeyi ve 6-DYT arasında korelasyon analizi

	Dvit <30 (ng/mL)	6-DYT (metre)	YVK (kg)
Dvit <30 (ng/mL)	-	-	r=0,023 p=0,875
6-DYT (mt)	r=0,219 p=0,126	-	-
YVK (kg)	-	r=0,124 p=0,389	-

DYT: Dakika Yürüme Testi, Dvit: D vitamini, YVK: Yağsız vücut kitle, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

ve 6-DYT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,975; p=0,644) (Tablo 4). Grup 1'in 3 alt grubu kendi içinde karşılaştırıldığında da YVK ve 6-DYT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,953; p=0,483) (Tablo 4).

Tartışma

Bu araştırmada vitamin D düzeyi ile fizik performans ve kas kütlesi arasında ilişki saptanamamıştır. Yağsız doku kitlesinin büyük bir kısmını oluşturan kas kütlesi ile D vitamini düzeyinin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıda olup elde edilen sonuçlar birbirleri ile tutarlı değildir.

D vitamini eksikliği günümüzde endüstrileşen toplumlarda oldukça sık görülmektedir (13). D vitamini eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin yük taşıyan antigravite kaslarını etkilemektedir (14). Düşük vitamin D düzeyleri, özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir (15). Vitamin D takviyesinin kas güçlenmesi üzerine etkisinin 65 yaş ve üzeri bireylerde belirgin olduğu, bununla birlikte genç yaş grubunda bu etkinin belirgin olarak görülemediği bildirilmiştir (16).

D vitamininin yağ dokusunda sekestrasyona uğrayıp,

Tablo 3. Grup 2'de YVK ile 25(OH)D düzeyi ve 6-DYT arasında korelasyon analizi

	Dvit ≥30 (ng/mL)	6-DYT (metre)	YVK (kg)
Dvit ≥30 (ng/mL)	-	-	r=-0,210 p=0,144
6-DYT (metre)	r=-0,126 p=0,384	-	-
YVK (kg)	-	r=-0,041 p=0,780	-

DYT: Dakika Yürüme Testi, Dvit: D vitamini, YVK: Yağsız vücut kitle, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

Tablo 4. Grup 1 alt gruplarının YVK ve 6-DYT açısından kendi içinde ve grup 2 ile karşılaştırılması

	n	YVK (kg)	6-DYT (metre)
Grup 1a (Dvit <10 ng/mL)	19	35,31 (26,33-43,14)	460 (392-520)
Grup 1b (Dvit 10,1-20 ng/mL)	19	34,62 (30,53-47,17)	458 (380-528)
Grup 1c (Dvit 20,1-29,9 ng/mL)	12	35,69 (29,84-40,17)	472 (433-600)
Grup 2 (Dvit ≥30 ng/mL)	50	35,14 (29,23-53,65)	492 (356-576)
p*		0,975	0,644
p**		0,953	0,483

DYT: Dakika Yürüme Testi, Dvit: D vitamini, YVK: Yağsız vücut kitle, p*: Grup 1 alt gruplarının grup 2 ile karşılaştırılması, p**: Grup 1 alt gruplarının kendi içinde karşılaştırılması, YVK ve 6-DYT grup verileri medyan (minimum-maksimum) değerler olarak belirtilmiştir.

biyoyararlanımının daha düşük olması nedeniyle obezitenin D vitamini eksikliği ve yetersizliği için risk oluşturduğu düşünülmektedir (17). Zhao ve ark. (18) yaptığı çalışmada yaşları 7 ile 11 arasında değişen 381 çocuk değerlendirilmiştir. Katılımcıların serum 25(OH)D düzeyleri ölçülmüş ve vücut kompozisyonları DXA kullanılarak hesaplanmıştır. Katılımcıların D vitamini ortalamaları $44,4 \pm 12,5$ nmol/L bulunmuştur. Serum 25(OH)D konsantrasyonu ile YVK arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanırken, vücut yağ oranı arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Kremer ve ark. (19) yaptığı bir diğer çalışmada ise 19-22 yaş arası 90 postpubertal kız katılımcının serum 25(OH)D düzeylerinin vücut yağ oranı, boy uzunluğu ve kemik kitlesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Serum 25(OH)D düzeyi normal olan grupta ($Dvit \geq 30$ ng/mL) diğer gruba göre vücut yağ oranı daha düşük, boy ortalaması ise daha uzun bulunmuştur. Çalışmaların farklı sonuçlanmaları nedeniyle D vitamini düzeyi ile vücut kompozisyonu ilişkisinde net bir sonuca varılamamıştır. Bu konuya benzer diğer çalışma ise Scott ve ark. (20) tarafından 50 yaş ve üzeri 615 huzurevi sakiniinde gerçekleştirilmiştir. Beş yıllık prospektif bir çalışma olan bu çalışmada bireyler, serum 25(OH)D ve fizik performanslarına göre 4 gruba ayrılmıştır. Serum 25(OH)D < 50 nmol/L olanlar düşük, serum 25(OH)D ≥ 50 nmol/L olanlar normal olarak değerlendirilmiştir. Fizik performans için 10000 adım/gün sınırı düşük ve yüksek fiziksel performans olarak sınır değer olarak belirlenmiştir. Hem D vitamini, hem de fiziksel performansı yüksek olan grubun D vitamini ve fiziksel performansı düşük olan gruba göre 5 yıl sonunda vücut yağ oranındaki artış ve kas kitlesindeki azalma oranı en az bulunmuştur. Araştırmacılar, yüksek D vitamini düzeyinin fiziksel performansla ilişkili yağ kaybını artırmada destekleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Bizim çalışmamızda ise hem yağsız dokunun büyük kısmını oluşturan kas kitlesi hem de yağ kitlesi ile serum 25(OH)D düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç bize vitamin D'nin hücresele düzeyde fonksiyonunu etkileyen vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi gibi genetik faktörlerin bunda rolü olabileceğini düşündürmüştür. VDR geninde tek nükleotid polimorfizminin vücut kompozisyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Roth ve ark. (21) VDR geninde FokI polimorfizminin FF aleli için homozigot olan yaşlı erkeklerde, sarkopeni göstergesi olan YVK'daki azalmanın anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bozsodi ve ark. (22) ise, 643 çocukta VDR polimorfizmi ile el kavrama gücü arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar A1012G, Bsm 1 ve Tag 1 polimorfizminin el kavrama gücünü etkilediğini saptamışlardır. Bununla birlikte farklı sonuçlar bildiren VDR gen polimorfizmi araştırmaları da bulunmaktadır (23,24). Grundberg ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada ise 20-39 yaşları arasında kadınlarda VDR gen polimorfizmi ile el kavrama gücü ve diz ekstansör ve fleksör kas gücü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sadece diz fleksör kas gücü ile gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır.

25(OH)D düzeyi ile kas kitlesi ve fizik performansın ilişkisinin incelendiği araştırmalarda ya pediatrik-adölesan yaş grubu ya da geriatrik hasta grupları incelenmiştir (22,25-27). Beaudart

ve ark. (16) tarafından yapılan bir metaanalizde D vitamini takviyesinin yaşlılarda kas gücünde artış sağladığı sonucuna varılmış, bununla birlikte kas kitlesinde anlamlı bir değişimin elde edilmediği saptanmıştır. Bu metaanalizde kas kitlesinin değerlendirildiği çalışma sayısının yetersizliği vurgulanmıştır. Sağlıklı, genç erişkinler ile yürütülen araştırmaların sayısı ise oldukça kısıtlıdır (28,29). Kas kitlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapar ve daha sonra azalmaya başlar. Bir araştırmada kaslardaki VDR ekspresyonunun yaşlanmayla azaldığı gösterilmiş ve yaşla ortaya çıkan kas güçsüzlüğünün, kas kitlesindeki azalmanın yanı sıra VDR ekspresyonundaki bu azalmanın bir sonucu olabileceği iddia edilmiştir (26). Literatürler incelendiğinde kas kitlesi ile fizik performans arasında ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar olduğu görülmüştür. Vilaca ve ark. (27) yaptığı çalışmaya yaşları 65 ile 80 arasında değişen 77 aktif yaşlı kadın alınmıştır. Bu kişiler 6-DYT sonuçlarına göre 3 gruba ayrılmıştır (en kısa mesafeden en uzun mesafeye doğru grup A, B ve C olarak). Katılımcıların vücut kompozisyonları DXA ile ölçülmüştür. El kavrama gücü ve diz ekstansiyon gücü değerlendirilmiştir. Kas kalitesi ise, kas gücü ve kas kitlesi arasındaki oran olarak kabul edilmiştir. 6-DYT'de en az mesafeyi yürüyen grubun VKİ'si en fazla, el kavrama gücü en az ve yağ oranı ile kas kitlesi diğer gruplara göre en fazla bulunmuştur. Araştırmacılar bu grubun yüksek yağ oranı ile birlikte en yüksek kas kitlesine sahip olması nedeniyle, yüksek kas kitlesinin güç ve performansı korumak için yeterli olmadığını ve fonksiyonel durum için en iyi parametrenin kas kalitesi olduğunu öne sürmüşlerdir (27). Bizim çalışmamızda da her iki grupta ($Dvit < 30, D vit \geq 30$) 6-DYT sonuçları ile YVK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ozturk ve ark. (30) tarafından yapılan çalışmada D vitamini eksikliği olan 12 kadın (yaş ortalamaları: 40,71, yaş aralığı: 26-57) ile D vitamini düzeyi normal olan 12 kadından (yaş ortalamaları: 41,43, yaş aralığı: 28-58) oluşan kontrol grubunun izokinetik test ile diz kaslarının performansları değerlendirilmiştir. İki grup arasında 60 °/s hızda değerlendirilen diz fleksiyon, ekstansiyon pik tork değerleri ve 180 °/s hızda değerlendirilen yorgunluk indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler ışığında D vitamini eksikliğini, fiziksel performansı olumsuz etkilemediği düşünülebilir. Bu çalışmanın sonucunu destekler nitelikte olan bir diğer çalışma Akpınar ve İçağasıoğlu tarafından 35-65 yaş arasında 110 kadın ile gerçekleştirilmiştir. Olgular serum 25(OH)D düzeyine göre 3 grupta değerlendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu DXA ölçümüyle, denge Modifiye Romberg testi ile, mobilite Kalk ve Yürü testi ile yürüyüş ise 10 metre yürüme testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplara göre Kalk ve Yürü ve 10 metre yürüme testleri arasında anlamlı ilişki görülmezken, Modifiye Romberg testi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (1). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda gruplar arasında kemik mineral içeriği açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, fizik performans ile D vitamini düzeyi arasında her iki çalışmada da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

D vitamininin, kas kitlesi ve fiziksel performansla ilişkisini inceleyen daha önceki çalışmalarda katılımcılar bizim çalışmamızdan farklı olarak orta yaş grubunda değildi. Çalışmamızın önceki bazı çalışmalardan farklı sonuçları olmasına rağmen bu yaş grubunda yapılmış bir çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlaması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda dışlama kriterlerinin çok geniş oluşu, hasta sayısının yeterli ve yaş gruplarının benzer olması bu çalışmanın güçlü yönünü oluşturmaktadır. Araştırmamızın zayıf yönleri ise; kas gücü değerlendirmesinin yapılmamış olması, 25(OH)D düzeyinin mevsimsel değişikliğinin göz ardı edilmesidir.

Sonuç

Sonuç olarak elde edilen bulguların genellenbilmesi için aynı dışlama kriterlerine sahip bireylerde, serum 25(OH)D düzeyiyle birlikte D vitamininin fonksiyonunu etkileyen genetik faktörlerin de incelendiği ve kas kitlesiyle birlikte kas kalitesinin de değerlendirildiği çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma protokolü Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.10.2014 tarihinde onaylandı (no: 2014/19).

Hasta Onayı: Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Y.E., S.S., Konsept: E.Y.E., S.S., Ş.Ö., Dizayn: E.Y.E., S.S., Veri Toplama veya İşleme: E.Y.E., Analiz veya Yorumlama: E.Y.E., S.S., Ş.Ö., Literatür Arama: E.Y.E., Yazan: E.Y.E., S.S., Ş.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no: 2014-93733444-02).

Kaynaklar

1. Akpınar P, Icgasioglu A. D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18:13-8.
2. Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:11-6.
3. Wolf O, Strom H, Milbrink J, Larsson S, Mallmin H. Differences in hip bone mineral density may explain the hip fracture pattern in osteoarthritic hips. *Acta Orthop* 2009;80:308-13.
4. Kassab M, Shaban I, Mohammad K, Creedy DK. Prevalence of Hypovitaminosis D Among Jordanian Healthy Infants: A Descriptive Cross Sectional Study. *J Pediatr Nurs* 2016;31:e119-25.
5. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
6. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008;29:407-14.
7. Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, Fantino B, Bonnefoy M, Herrmann FR, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:90-5.

8. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33-83.
9. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015;2015:953241.
10. Messina C, Monaco CG, Ulivieri FM, Sardanelli F, Sconfienza LM. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition in patients with secondary osteoporosis. *Eur J Radiol* 2016;85:1493-8.
11. Kullberg J, Brandberg J, Angelhed JE, Frimmel H, Bergelin E, Strid L, et al. Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 2009;82:123-30.
12. Shepherd JA, Baim S, Bilezikian JP, Schousboe JT. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Body Composition. *J Clin Densitom* 2013;16:489-95.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
14. Basaran S, Güzel R, Benlidayı C, Uysal F. Osteoporozda Vitamin D. Düzeyinin Yaşam kalitesi Üzerine Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:35-8.
15. Bischoff-Ferrari HA. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:614-9.
16. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4336-45.
17. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
18. Zhao J, Zhang Q, Zhang HM, Guo HX, Oste R, Hao LN, et al. [Body vitamin D content and its relationship with body composition of children in Huairou district of Beijing]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2010;31:34-8.
19. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:67-73.
20. Scott D, Ebeling PR, Sanders KM, Aitken D, Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and physical activity status: associations with five-year changes in body composition and muscle function in community-dwelling older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:670-8.
21. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:10-5.
22. Bozsodi A, Boja S, Szilagyı A, Somhegyı A, Varga PP, Lazary A. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants. *J Orthop Res* 2016;34:2031-7.
23. Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004;150:323-8.
24. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res* 1997;12:2082-8.
25. Zheng Y, Wang C, Zhang H, Shao C, Gao LH, Li SS, et al. Polymorphisms in Wnt signaling pathway genes are associated with peak bone mineral density, lean mass, and fat mass in Chinese male nuclear families. *Osteoporos Int* 2016;27:1805-15.
26. Patel HP, Al-Shanti N, Davies LC, Barton SJ, Grounds MD, Tellam RL, et al. Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcif Tissue Int* 2014;95:308-16.
27. Vilaca KH, Alves NM, Carneiro JA, Ferrioli E, Lima NK, Moriguti JC. Body composition, muscle strength and quality of active elderly women according to the distance covered in the 6-minute walk test. *Braz J Phys Ther* 2013;17:289-96.
28. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White MC, et al. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:157-62.
29. Hamilton B, Whiteley R, Farooq A, Chalabi H. Vitamin D concentration in 342 professional football players and association with lower limb isokinetic function. *J Sci Med Sport* 2014;17:139-43.
30. Ozturk G, Uzun M, Öztürk Y, Inanır A. D vitamini eksikliği olan hastalarda kas performansının değerlendirilmesi: Ön çalışma. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2013;19:17-9.



Yerleşmiş Osteoporozda Teriparatid Tedavisinin Spinal Deformite İndeksi Üzerine Etkisi

The Effect of Teriparatide Treatment on Spinal Deformity Index in Severe Osteoporosis

© Fatma Gül Ülkü Demir, © Mustafa Çalış*, © Havva Talay Çalış, © Kürşad Ünlühızarcı**, © Esra Sonbahar Bolat***, © Selçuk Mıstık****

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

***29 Mayıs Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

****Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı yerleşmiş postmenopozal osteoporoz varlığında teriparatid (TPTD) tedavisinin sırt ağrısı, yaşam kalitesi ve spinal deformite indeksi (SDİ) üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yerleşmiş osteoporozu olan 21 hastanın yaş ortalamaları 72,43±4,06 yıldır. Çalışmaya L1-L4 ortalama vertebra ve/veya kalça total T skoru -4 ve daha az olan, en az iki vertebral ve/veya non-vertebral kırığı olan hastalar dahil edildi. Hastalara 20 mikrogram (µg)/gün TPTD tedavisi ve 800 IU/gün D3 vitamini + 1200 mg/gün Ca tedavisi altı ay boyunca uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve altıncı ay kontrollerinde biyokimyasal parametreler bakıldı. Sırt ağrıları için vizüel analog skala (VAS), yaşam kalitesi için short form 36 (SF-36), ayrıca Genant yöntemine göre vertebral kırık şiddetinin derecelendirilmesi ve SDİ değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların TPTD tedavisi sonrası total alkalen fosfat (tALP), ürik asit ve 24 saatlik idrar Ca değerleri ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (sırasıyla; p<0,01, p<0,05, p<0,05). Tedavi öncesine göre diğer biyokimyasal belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların L1-L4 kemik mineral yoğunluğu değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (p<0,01). Hastalarda tedavi sonrası öncesine göre SF-36 ve VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme tespit edildi (p<0,01). TPTD uygulaması sonrası öncesine göre SDİ'de anlamlı düzeyde artış gözlemlendi (p<0,01).

Sonuç: TPTD tedavisinin ileri yaş grubunda ve çoklu kırığı olan hastalarda yeni kırık oluşum riskini azaltarak sırt ağrısı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, ancak mevcut kırıklardaki SDİ'de beklenen artışın devam ettiği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Teriparatid, yaşam kalitesi, spinal deformite indeksi, yerleşmiş osteoporoz

Abstract

Objective: This study's purpose was to evaluate the efficacy of teriparatide (TPTD) therapy on back pain, quality of life, and spinal deformity index (SDI) in the presence of established postmenopausal osteoporosis.

Materials and Methods: The mean ages of 21 patients with established osteoporosis were 72.43±4.06 years. The patients with L1-L4 mean vertebral and/or hip total T score -4 and less, and at least two vertebral and/or non-vertebral fractures, were included in the study. The patients received 20 microgram (µg)/day TPTD treatment and 800 IU/day vitamin D3 + 1200 mg/day calcium (Ca) treatment during six months. Biochemical parameters were examined before the treatment and sixth month controls. Visual analog scale (VAS) was used for back pain, short form 36 (SF-36) for quality of life, in addition, grading of vertebral fracture severity according to Genant method and SDI evaluation were performed.

Results: The mean total alkaline phosphatase, uric acid, and 24-hour urinary Ca values of the patients demonstrated a statistically significant increase after TPTD treatment compared to the pre-treatment level (p<0.01, p<0.05, p<0.05; respectively). There was no statistically significant difference in other biochemical markers according to the pre-treatment. A statistically significant increase was observed in the L1-L4 bone mineral density of the patients (p<0.01). After the treatment, there was a statistically significant improvement in SF-36 and VAS values of the patients according to pre-treatment (p<0.01). A statistically significant increase was detected in SDI after TPTD treatment (p<0.01).

Conclusion: It has been determined that the treatment of TPTD treatment improves back pain and quality of life by decreasing the risk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Gül Ülkü Demir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 352 315 77 00 E-posta: fgudemir@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4160-8568

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 12.11.2018

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Osteoporoz Derneği

Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

of new fracture developments in advanced age group and in patients with multiple fractures, however, the expected increase in SDI is still continuing in the present fractures.

Keywords: Teriparatide, quality of life, spinal deformity index, established osteoporosis

Giriş

Osteoporozda kırıkları önlemek için verilen teriparatidin (TPTD) düşük dozda ve aralıklı uygulanması ile gerçekleşen trabeküler ve kortikal kemik yüzeylerindeki yeni kemik yapımı, osteoblastik aktiviteyi osteoklastik aktiviteden daha fazla oranda uyarmasına bağlıdır (1). Osteoporotik vertebral kırığı olan birçok hastada, ağrı ile birlikte günlük yaşam aktivitelerini yapabileme kabiliyetinin, ruh hali üzerine olumsuz etkilere ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (2). TPTD tedavisinin lomber kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, bununla birlikte vertebral kırık riskini azalttığı ve non-vertebral kırıkları azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (3) ancak vertebra kırıklarının şiddet değerlendirmesi olan spinal deformitesi indeksi (SDİ) üzerine etkisi hakkında sınırlı çalışma vardır. SDİ osteoporozun tanı ve takibinde Genant ve ark. (4) tarafından geliştirilmiş yarı kantitatif bir ölçektir. Bu çalışmanın amacı, yerleşmiş osteoporozlu hastalarda TPTD tedavisinin KMY, ağrı, yaşam kalitesi yanında yarı kantitatif bir ölçek olan SDI üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TST-091143 proje numaralı, EÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 09/218 karar numarası ile onay alınan bu çalışma prospektif olarak yürütüldü. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniklerinde şiddetli osteoporoz tanısı konulan 65 yaş üstü 21 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu" ve "İyi Klinik Uygulamalar" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalar sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Hastaların yaş (yıl), kilo (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (kg/m²) gibi demografik özellikleri, menarş ve menopoz yaşları, menopoz süreleri kaydedildi. T skoru L1-L4 vertebra ve/veya femur total değeri ≤ 4 olan; 2 veya daha fazla kırığı olduğu röntgenle kesin tanısı konulmuş hastalar çalışmaya dahil edildi. Sekonder osteoporozu neden olabilecek endokrin nedenler (diabetes mellitus, hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, hipertiroidi, hipotiroidi, Cushing hastalığı, Addison hastalığı, hipogonadizm), kronik enflamatuvar romatizmal hastalıklar (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), kronik karaciğer ve böbrek yetersizliği, osteoporozu neden olabilecek kronik ilaç kullanımı (heparin, glukokortikoid, antikonvülanlar, metotreksat vb.), malabsorbsiyon (ülseratif kolit, Crohn, Çölyak hastalığı), immobilizasyon, vitamin D3 eksikliği ve osteoporozu yönelik son 6 ay içinde antirezorbif veya kemik formasyonunu artıran ilaç kullanımı olan hastalar, TPTD tedavisinin kontrendike olduğu Paget hastalığı, sebebi bilinmeyen alkalin fosfat yüksekliği, malignite varlığı veya metastaz şüphesi, geçmişte iskelet sistemine iyonize radyasyon uygulaması varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların KMY ölçümü için Hologic QDR 4500 A Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)(Hologic INC 02154-USA analizörü) kullanıldı. L1-L4 vertebra, femur boynu ve femur total T skoru ile KMY (gr/cm²) olarak değerlendirildi. Vertebra KMY ölçümünde L1-L4 vertebra ortalamaları alındı. Osteoporotik vertebral kırık tespitinde lateral dorsal vertebra grafileri X-ray yöntemi ile çekildi. Genant yöntemi ile T4-L4 vertebra düzeylerinde vertebral kırıkların derecelendirilmesi yapıldı ve değerlendirilmesinde anatomik olarak sırasıyla; ön, orta ve arka vertebra korpusları; A, B, C olarak segmentlere ayrıldı.

Derece 0: Normal,

Derece 0,5: Minimal vertebral deformasyonların izlendiği ancak Birinci dereceden daha hafif düzeyde vertebral bozulma,

Derece 1: Hafif deformasyon; vertebra cisminde %10-20 ve vertebra A, B ve/veya C segmentinden birinde yaklaşık %20-25 yükseklik kaybı,

Derece 2: Orta düzeyde deformasyon; vertebra cisminde %21-40 ve vertebra A, B ve/veya C segmentinden birinde yaklaşık %26-40 yükseklik kaybı,

Derece 3: Şiddetli deformasyon; vertebra cisminde ve vertebra A, B ve/veya C segmentinden herhangi birinde %40'tan fazla yükseklik kaybı olarak değerlendirildi.

SDİ: T4-L4 arasındaki tüm vertebraların Genant skorlarının toplanmasıyla elde edildi (4,5).

SF-36 ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirildi. SF-36, fiziksel ve mental yönden sağlığı değerlendirmektedir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere 8 ayrı skala oluşturularak, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirmektedir. Alt ölçeklerin puanları 0-100 arasında değişmekte ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir (6).

VAS ile Ağrının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastaların ağrı şiddeti VAS değerlendirilerek kaydedildi. VAS ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan subjektif bir ölçektir. Ölçek 100 milimetre (mm) uzunluğunda olup yatay bir çizgi üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirildi (0=ağrı yok, 100=en şiddetli ağrı). Olgulardan istirahatte hissettikleri ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı bu hat üzerinde işaretlemeleri istendi. İşaret konulan nokta ile hattın başlangıç noktası arasındaki mesafe mm olarak ölçüldü ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddeti olarak kaydedildi (7).

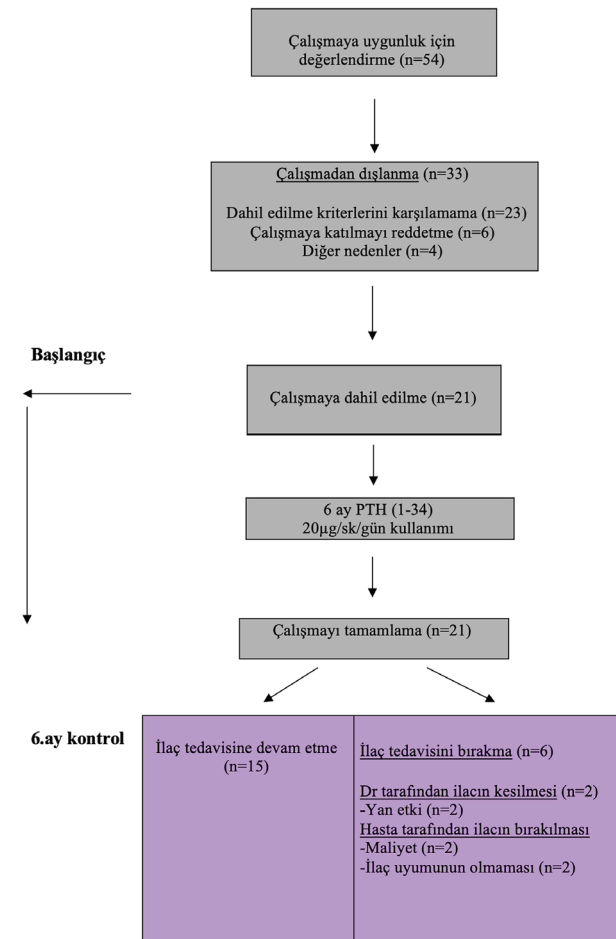
İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 yazılımı kullanıldı. Nicel (ölçülebilir) veriler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm

SS) olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması Paired-Sample t-testi ile normal dağılıma uymayan verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi Wilcoxon Rankle testi ile yapıldı. Nitel verilerin dağılımı ise yüzde olarak tanımlandı. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 31 hastadan 10'u maliyet ve kullanım zorluğu nedeniyle çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Çalışmaya alınan 21 hastanın tümü 6 ay boyunca günlük subkutan TPTD tedavisi aldı ve çalışmayı tamamladı. Hastaların altıncı ayda kontrolleri yapıldı. Yirmi bir hastadan 15'i altıncı aydan sonra ilaç kullanımına devam ederken 6'sı ilaç tedavisini bıraktı. İki hastanın dispeptik yakınmaları ve abdominal kramplarının ek medikal tedaviye rağmen devam etmesi üzerine ilacı kesildi. İki hasta maliyet nedeniyle 2 hasta da kullanım zorluğu nedeniyle ilaç kullanımını bıraktı (Şekil 1). Hastaların yaş ortalaması $72,43\pm 4,06$ yıl ve ortalama menopoza süresi $26,66\pm 6,78$ yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların TPTD tedavisi sonrası



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hasta bilgileri

tALP, ürik asit ve 24 saatlik idrar Ca değerleri ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası diğer biyokimyasal belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalarda Yerleşim Bölgesine Göre Kırık Dağılımı

Bu çalışmada yer alan 21 hastanın tümü en az 2 kırığa sahipti. Hastalarda TPTD tedavisi sonrası öncesine göre yeni vertebral, non-vertebral ve femur kırık oluşumu gözlenmedi.

Hastalarda tedavi öncesi toplam 71 vertebral, non-vertebral ve femur kırığı saptandı. Yetmiş bir kırığın 64'ü (%90,14) vertebral, 5'i (%7,04) ön kol distal uç kırığı, 1'i (%1,41) dirsek kırığı, 1'i (%1,41) femur kırığı şeklinde tespit edildi. Yirmi bir hastanın 17'sinde (%80,9) sadece vertebral kırık, 3'ünde (%14,3) vertebral ve non-vertebral kırık birlikteliği, 1'inde (%4,8) ise vertebral, non-vertebral ve femur kırık birlikteliği saptandı. Hastalarda tedavi sonrası tedavi öncesine göre vertebral kırık sayısı değişmedi. Tedavi öncesinde mevcut olan 64 vertebral kırığın 40'ı torakal, 24'ü lomber vertebra yerleşimliydi (T4-L4 vertebra). Yirmi bir hastanın 9'unda 2 (%42,9), 7'sinde 3 (%33,3), 3'ünde 4 (%14,3), 1'inde 6 (%4,8), 1'inde 7 (%4,8) vertebral kırık tespit edildi.

Mevcut Vertebral Kırıkların Torakal ve Lomber Vertebralardaki Yerleşim Sıklığı

TPTD tedavisi öncesi ve sonrası saptanan vertebral kırıkların T4-L4 vertebra düzeylerinde dağılımı değerlendirildi. Yirmi bir hastada vertebral kırıklar en sık T11, T12, L1 vertebra yerleşimliydi. Vertebral kırıkların yerleşim sıklığı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Hastalarda Derecelerine Göre Vertebral Kırık Dağılımı

Bu çalışmada vertebral kırık derecelendirmesi Genant yöntemine göre yapıldı. TPTD tedavisi öncesi sırasıyla; 38 hastada (%59,4) grade 1; 13 hastada (%20,3) grade 2; 13 hastada (%2,3) grade 3 vertebral kırık tespit edildi. TPTD tedavisi sonrası sırasıyla; 33 grade 1 (%51,6), 15 grade 2 (%23,4), 16 grade 3 (%25) vertebral kırık saptandı. Tedavi sonrası tedavi öncesine göre 5 hastanın vertebral kırık derecelerinde artış gözlemlendi. Tedavi sonrası 3 hastada mevcut olan 5 vertebral kırık grade 1'den grade 2'ye, 2 hastada mevcut olan 3 vertebral kırık grade 2'den grade 3'e ilerleme gösterdi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

n=21	Ort ± SS
Yaş (yıl)	72,43±4,06
Menopoza girme yaşı	45,76±5,49
Menopoz süresi (yıl)	26,66±6,78
Boy (cm)	149,6±5,1
Vücut ağırlığı (kg)	57,3±8,4
VKİ (kg/m ²)	25,7±4,0
VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma	

Hastalarda TPTD Tedavisi Öncesi ve Sonrası SDİ Değerleri

Bu çalışmada TPTD tedavisi öncesi ve sonrası Genant metodu ile T4-L4 vertebra düzeylerinde tespit edilen vertebral kırık derecelerine göre SDİ değerleri saptandı. Hastaların TPTD tedavisi öncesi SDİ değerleri ortalaması $4,8 \pm 3,4$ iken TPTD tedavisi sonrası bu değer $5,2 \pm 3,3$ olarak tespit edildi. TPTD tedavisi sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,03$) (Şekil 3).

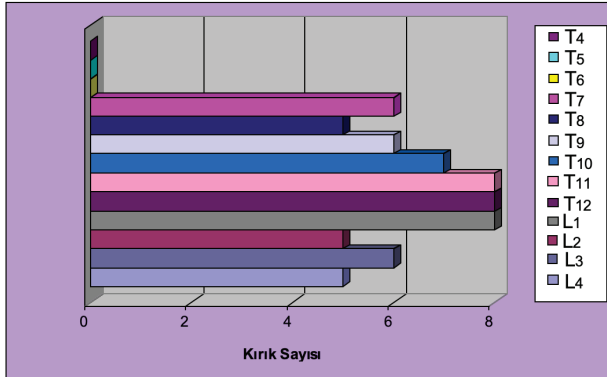
Hastalarda TPTD Tedavisi Öncesi ve Sonrası KMY Değerleri

Bu çalışmada hastaların KMY ölçümleri DXA yöntemine göre değerlendirildi.

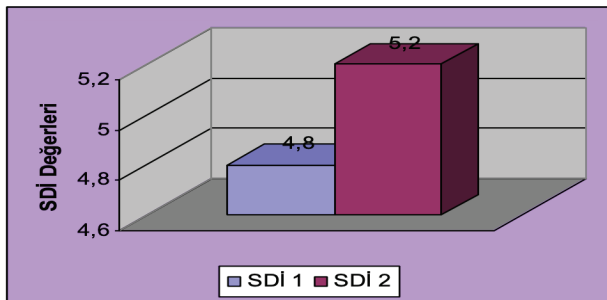
Hastaların L1-L4 KMY değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,01$). Hastaların femur boynu KMY değerlerinde artış, femur total KMY değerlerinde azalma görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası SF-36 Değerleri

Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirildi. Hastalarda tedavi sonrası öncesine göre SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlendi ($p<0,01$). Mental sağlık parametresinde tedavi öncesine göre



Şekil 2. Vertebral kırıkların torakal ve lomber vertebralardaki yerleşim sıklığı



Şekil 3. Hastalarda teriparatid (TPTD) tedavisi öncesi ve sonrası ortalama spinal deformite indeksi değerler
SDİ: Spinal deformite indeksi

artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası VAS Değerleri

Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası istirahat halindeki ağrı değişkenleri VAS ile değerlendirildi. Tedavi sonrası öncesine göre VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,01$).

Tartışma

"Sessiz epidemiy" olarak bilinen osteoporoz, genellikle kırık oluşuktan sonra tanı almaktadır. Kalça, vertebra cismi ve distal ön kol kırıkları tipik osteoporotik kırıklar olarak bilinmektedir. Kalça ve vertebral kırıklar en önemli kırık tipleridir. Osteoporotik vertebral kompresyon kırığı varlığının engellilik ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Osteoporoz tedavisinde osteoanabolizan bir ajan olarak kullanılan TPTD tedavisinin KMY'de artış sağladığı, vertebral ve non-vertebral kırık oranlarını azalttığı ve trabeküler mikro mimariyi düzelttiği tespit edilmiştir. Yerleşmiş osteoporoz tedavisinde TPTD'nin KMY artışına ek olarak yeni vertebral ve non-vertebral kırık insidansını azaltarak kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (3). Yusuf ve ark. (9) teriparatid tedavisi öncesi ve 12 aylık tedavi sonrası dönemi karşılaştırmışlar, TPTD tedavisi ile klinik vertebral kırık insidansının %69-75 oranında azaldığını saptamışlardır. Koski ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada TPTD tedavisi uygulanan 119 osteoporozlu hastanın yaşları ile femur total ve femur boynu KMY değişimleri arasında ters bir ilişki olduğu saptanmış, genç hastaların yaşlı hasta grubuna göre TPTD ile femur total ve femur boynunda daha fazla yarar gördüğü tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da lomber vertebra KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte femur boynu T skoru ve KMY'si ile femur total T skoru ve KMY'sinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu bulgular TPTD tedavisinin etkinliğinin özellikle ileri yaş grubunda trabeküler kemiklerde kortikal kemiklere göre daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak TPTD tedavisi sonrası yeni vertebral, non-vertebral ve femur kırığı oluşumu gözlenmedi bu bulgu da yerleşmiş osteoporozu olan kişilerde teriparatid tedavisinin etkinliğini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda vertebra kırıklarının büyük bir kısmının orta ve alt torakal ile üst lomber vertebralarda (T8-L3), en sık 12. torakal ve lomber 1. vertebrada olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda vertebral kırıklar literatürle uyumlu olarak en sık T11, T12, L1 vertebra yerleşimlidir. Literatürde TPTD tedavisinin biyokimyasal belirteçlerde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Anastasilakis ve ark. (12) TPTD tedavisinin yerleşmiş PMO'lu hastalarda tALP düzeylerinde artışa neden olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda serum tALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmesi TPTD yanıtının etkin olduğunu desteklemektedir. Bulgularımıza göre literatür ile uyumlu olarak (2) serum ürik asit seviyelerinde ve 24 saatlik idrar Ca atılımında TPTD tedavisi

sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Ancak hastalarımızda hiperürisemiye bağlı klinik bulgu gelişmemiştir ve Ca atılımı hiperkalsiüri sınırına ulaşmamıştır. Osteoporozun sağlık sorunları dışında genel yaşam kalitesi üzerinde de önemli olumsuz etkileri mevcuttur (13). Vertebral kırığı olan birçok hastada önemli düzeyde ağrı ile birlikte boya kısalma gelişir, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kabiliyeti azalır. Hastanın kendine güveni, vücut imajı ve ruh hali üzerine olumsuz etkiler beraberinde yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (14). Iolascon ve ark. (15) tarafından ortalama yaşları 70,58 olan 52 kadın hastada 18 ay süreyle uygulanan TPTD tedavisinin sırt ağrısı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Şiddetli osteoporozu ve vertebral kırığı olan kadınlarda TPTD tedavisinin hem sırt ağrısı ile ilişkili disabilitayı hem de yaşam kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda TPTD tedavisi sonrası hastaların yaşam kalitesi Türk toplumu için geçerliliği kanıtlanmış SF-36 ile değerlendirilmiştir (16). Çalışmamızda TPTD tedavisi sonrası, öncesine göre SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Mental sağlık parametresinde tedavi öncesine göre artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bulgularımız TPTD tedavisinin yerleşmiş osteoporozu olan kadın hastalarda yaşam kalitesinin anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Neer ve ark. (3) TPTD 20 µg ile tedavi edilen PMO'lu hastalarda sırt ağrısı insidansını %17 oranında, plasebo grubunda ise %23 oranında tespit etmiştir. Diğer bir çalışmada TPTD tedavisi bırakılmasına rağmen hastalarda sırt ağrısı insidansı plaseboya göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda TPTD tedavisi öncesi ve sonrası hastaların sırt ağrıları VAS ile değerlendirilmiştir. TPTD tedavisi sonrası hastaların ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu bulgu ile birlikte hastalarda yaşam kalitesinin artışı ağrı skorlarının azalması ile ilişkilendirilebilir. Osteoporotik kırık değerlendirilmesinde, konvansiyonel grafi genellikle en iyi başlangıç tarama işlemidir (18). Vertebra kırıklarının şiddetini belirlemek için en yaygın olarak kullanılan iki yöntem görsel yarı kantitatif değerlendirme ve vertebral vücut yüksekliklerinin ölçümlerini içeren morfometrik kantitatif yaklaşımdır (19). Genant ve ark. (5) çalışmalarında, vertebralardaki deformiteleri, yarı kantitatif bir yöntemle değerlendirmişlerdir. SDİ'nin osteoporozun derecesinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır.

Crans ve ark. (20) SDİ'nin vertebral kırık gelişme riskini değerlendiren belirteçlerinden biri olduğunu bununla birlikte daha yüksek bazal SDİ'li hastaların, vertebral kırık gelişimi için daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir. Kregel ve ark. (21) osteoporozla ilişkili vertebral kırık yükünü SDİ'yi kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında SDİ'deki her ünite artışı için boya yaklaşık 0.5 cm azalmaya neden olduğu; vertebral kırıkların, azalmış akciğer hacmi ve boy kaybı ile ilişkili

olduğunu göstermişlerdir. Kerkeni ve ark. (22) SDİ'nin yeni vertebral kırıkları göstermede iyi belirleyici olduğu ve SDİ'si yüksek olan hastaların tedavi önceliği olması gerektiğinden bahsetmektedir. Biz de bu nedenle çalışmamızda vertebral kırık değerlendirmesinde SDİ'yi kullandık. Literatürde SDİ ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. TPTD tedavisi ve SDİ ilişkisine ise sadece literatürde bir çalışmada bakılmıştır. Genant ve ark. (5) TPTD ile tedavi edilen postmenopozal SDİ değerlendirilmiş kadınlarda vertebral kırık riskinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. 20 µg TPTD ile artan kırık riskinin ortadan kaldırıldığını veya azaltıldığını göstermişlerdir. Plasebo grubunda, artmış başlangıç SDİ'si çalışma sırasında SDİ'deki ortalama artış ile korelasyon göstermiştir. Bu bulgular ilerleyici doğal osteoporoz seyri ile tutarlılık göstermektedir. Çalışma sırasında olan SDİ artışlarının, yeni veya kötüleşen sırt ağrısı ve daha yüksek ortalama boy kaybı olan hastaların artan oranlarıyla ilişkili bulunmuş ve bu da SDİ'nin klinik sonuçlarla korele olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da Genant ve ark. (4,5) çalışması ile uyumlu olarak 5 hastamızın vertebral kırık derecelerinde artış ve beraberinde SDİ'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. TPTD tedavisi sonrası gözlenen bu bulgunun yeni vertebral kırık oluşumundan ziyade mevcut vertebral kırık derecelerinde artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Davis ve ark. (23) çalışmalarında vertebral kırık varlığında kırık gelişme riskinin yüksek olduğunu, dahası KMY değeri benzer olan kadınlarda çoklu vertebral kırık varlığında yeni kırık riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda TPTD tedavisini takiben yeni osteoporotik kırık oluşumuna rağmen kırık şiddetindeki artış ileri yaş grubunda ve çoklu vertebral kırığı olan hasta grubumuzda kırık riskinin yüksek olması ve bu hasta grubunda doğal süreçte mevcut vertebral kırıkların kötüleşebilmesi ile ilişkili olabilir. Diğer yandan bu bulgu TPTD tedavisinin yeni vertebral kırık insidansını azaltmakla birlikte özellikle mevcut hafif ve orta derecede kırıklar üzerinde kırık derecesinin artışını önleyici etkinliğinin daha az oluşu ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda örneklem sayısının küçüklüğü, plasebo grubu ile karşılaştırma olasılığı olmaması gibi bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bu nedenle osteoporoz tedavisi ve SDİ ilişkisi için daha fazla sayıda hasta ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışma TPTD'nin SDİ üzerine etkisini değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. TPTD'nin KMY'yi artırarak yeni kırık oluşumunu önlediği, ağrı şiddetini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığını bulgularımız desteklemiştir. Ancak mevcut kırıklardaki spinal deformite indeksinde beklenen artışın devam ettiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte var olan kırıkların ilerlemesindeki doğal seyri yavaşlatmış olabilir. Osteoporotik kırıkların oluşmadan önlenmesinin, oluştuktan sonra tedavi etmekten daha önemli olduğu bir kez daha ortaya konmuştur. TPTD tedavisi ile yaşam kalitesi ve ağrı parametrelerinde düzelme olurken SDİ'de düzelme olmaması mevcut kırıkların daha zor tedavi edilebildiğini göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay no: 09/218).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.G.Ü.D., Konsept: F.G.Ü.D., M.Ç., K.Ü., Dizayn: F.G.Ü.D., M.Ç., K.Ü., Veri Toplama veya İşleme: F.G.Ü.D., H.T.Ç., E.S.B., S.M., Analiz veya Yorumlama: F.G.Ü.D., M.Ç., H.T.Ç., Literatür Arama: F.G.Ü.D., H.T.Ç., E.S.B., S.M., Yazan: F.G.Ü.D., M.Ç., H.T.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: TST-091143 proje numaralı çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003;89:180-90.
2. Jung HJ, Park YS, Seo HY, Lee JC, An KC, Kim JH, et al. Quality of Life in Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *J Bone Metab* 2017;24:187-96.
3. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
4. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
5. Genant HK, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone* 2005;37:170-4.
6. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
7. Knop C, Oeser M, Bastian L, Lange U, Zdichavsky M, Blauth M. [Development and validation of the Visual Analogue Scale (VAS) Spine Score]. *Unfallchirurg* 2001;104:488-97.
8. Kim HJ, Park S, Park SH, Park J, Chang BS, Lee CK, et al. Prevalence of Frailty in Patients with Osteoporotic Vertebral Compression

Fracture and Its Association with Numbers of Fractures. *Yonsei Med J* 2018;59:317-24.

9. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos* 2018;13:33.
10. Koski AM, Loytyniemi E, Vaananen H, Laine H, Niskanen L, Nevalainen PI, et al. The effectiveness of teriparatide in the clinical practice—attenuation of the bone mineral density outcome by increasing age and bisphosphonate pretreatment. *Ann Med* 2013;45:230-5.
11. Öncel S, editor. Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal YG ed: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara; 2005;95-101.
12. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Goulis DG, Slavakis A, Efstathiadou Z, Kita M, et al. Endogenous intact PTH is suppressed during Teriparatide (rhPTH 1-34) administration in postmenopausal women with established osteoporosis. *Endocr J* 2008;55:613-6.
13. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:255-62.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001;94:569-73.
15. Iolascon G, Gimigliano F, Malavolta N, Tarantino U, Fornari R, Greco E, et al. Effectiveness of teriparatide treatment on back pain-related functional limitations in individuals affected by severe osteoporosis: a prospective pilot study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9:161-5.
16. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6:247.
17. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024-30.
18. Sindel D. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemlerinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2009;2:50-61.
19. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol* 2008;18:1484-96.
20. Crans GG, Genant HK, JH K. Measurement of vertebral heights. *Bone* 2005 37:175-9.
21. Krege JH, Kendler D, Krohn K, Genant H, Alam J, Berclaz PY, et al. Relationship Between Vertebral Fracture Burden, Height Loss, and Pulmonary Function in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Densitomb* 2015;18:506-11.
22. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2009;20:1547-52.
23. Davis JW, Grove JS, Wasnich RD, Ross PD. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. *Bone* 1999;24:261-4.



Postmenopozal Kadınlardaki Ürik Asit Düzeyinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

The Effect of Uric Acid Levels on Bone Metabolism in Postmenopausal Women

✉ Mustafa Şahin, ✉ Okan Dikker*, ✉ Sevgi Atar**

Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

**Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Östrojen düzeyindeki azalma, hücrede reaktif oksijen türlerinin birikimine ve antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya yol açarak oksidatif stres oluşturur. Böylece osteoklastların aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu uyarılır. Antioksidan özelliğinden dolayı ürik asitin kemik mineral yoğunluğuna (KMY) katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda; postmenopozal dönemdeki kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin, KMY ve diğer kemik metabolik belirteçleri ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 50 ile 69 arasında değişen 141 postmenopozal dönemdeki kadının KMY ve laboratuvar verileri (glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, ürik asit, paratiroid hormon ve 25-hidroksivitamin D₃ düzeyleri) değerlendirildi. Katılımcılar t-skoruna göre üç gruba ayrıldı. Bunlar; <-2,5 olanlar osteoporoz hasta grubu; -2,5 ile -1,0 arasında olanlar osteopeni hasta grubu, >-1 olanlar ise normal KMY grubu idi. Biyokimyasal testler fotometrik yöntemle ölçüldü ve hormon testleri elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Ürik asit düzeyleri osteopeni grubunda normal KMY grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,023). Osteoporoz-osteopeni ve osteoporoz-normal KMY grupları arasında ise ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tüm gruplarda ürik asit düzeyleri ile KMY arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Postmenopozal osteopeni ve normal KMY grupları arasındaki ürik asit düzeylerinde negatif korelasyon bulurken (r=-0,423, p=0,016), osteoporoz ve normal KMY grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda postmenopozal kadınlarda ürik asit ile lomber KMY arasında net bir ilişkiden bahsetmek zor gözükmektedir. Ürik asit bilmecesinin çözülmesi ve kemik metabolizması üzerine etkisinin açıklanması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca postmenopozal osteopenili hastalardaki ürik asit düzeyi ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Ürik asit, kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolik belirteçleri

Abstract

Objective: The decrease in estrogen levels leads to oxidative stress by accumulating reactive oxygen species in the cell and suppressing the antioxidant defense system. Thus, the activity of osteoclasts and bone resorption are stimulated. It is stated that uric acid may contribute to the bone mineral density (BMD) due to antioxidant specialty. In our study; we investigated the relationship among serum uric acid levels, BMD and other bone metabolic markers in women with the postmenopausal period.

Materials and Methods: BMD and laboratory data (glucose, urea, creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, uric acid, parathyroid hormone, and 25-hydroxyvitamin D₃ levels) of 141 postmenopausal women aged between 50 and 69 were evaluated.

The participants were divided into three groups according to the t-score. These were; the patients with t-score <-2.5 were osteoporosis patient group, t-score between -2.5 and -1.0 were osteopenia patient group, and t-score >-1 were normal BMD group. Biochemical tests were measured by photometric method and hormone tests were measured by electrochemiluminescence method.

Results: Uric acid levels were significantly higher in the osteopenia group than the normal BMD group (p=0.023). There was no statistically significant difference in uric acid levels between the osteoporosis-osteopenia and the osteoporosis-normal BMD groups. No correlation was found between uric acid levels and BMD in all groups. While there was a negative correlation in uric acid levels between the postmenopausal osteopenia and the normal BMD groups (r=-0.423, p=0.016), there was no a significant difference between the osteoporosis and the normal BMD groups (p>0.05).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

Tel.: +90 364 219 30 00 **E-posta:** mustafaistanbulx@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6073-563X

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Osteoporoz Derneği

Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Conclusion: As a result of our study, it is difficult to mention a clear relationship between uric acid and lumbar BMD in postmenopausal women. We believe that further studies are needed for solving the uric acid riddle and explaining the effect on bone metabolism. In addition, uric acid levels in patients with postmenopausal osteopenia should be examined in detail.

Keywords: Uric acid, bone mineral density, bone metabolic markers

Giriş

ABD’de 10 milyondan fazla kişinin osteoporoz ve 30 milyondan fazla kişinin osteopeni olduğu tahmin edilmektedir (1). Oksidatif stres kemik kaybına yol açan sebeplerin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, östrojen düzeylerindeki azalmanın, hücrede reaktif oksijen türlerinin birikimine ve antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya yol açarak oksidatif stres oluşturduğu ve sonuçta osteoklastların aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (2). Östrojen, bir hormon olmasının yanında, bir antioksidan olarak da kemik dokusunu oksidatif reaksiyonlara karşı korur (3). Birçok çalışmada, plazma C, E ve A vitaminleri, plazma glutatyon peroksidaz ve alfa lipoik asit gibi antioksidan moleküllerin azalmış düzeylerinin osteoporoz ve kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5).

Ürik asit, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Artmış düzeyleri hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen (6-8), ürik asitin kanser (9), çeşitli nörolojik hastalıklar (10) ve antioksidan etkileri nedeniyle osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıklarına karşı potansiyel olarak koruyucu olabileceği de öne sürülmüştür (11). Antioksidan özelliğinden dolayı, ürik asit, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe edebileceği ve daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna (KMY) katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (12).

Ürik asit ve KMY pek çok çalışmada araştırılmış ve çalışmalar arasında çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar KMY ile ürik asit düzeyleri arasında ilişki bulurken (11-13), bazı araştırmacılar ise herhangi bir ilişki bulamadıklarını rapor ettiler (14).

Çalışmamızda; postmenopozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz, osteopeni ve normal KMY olanlarda serum ürik asit düzeylerinin, KMY ve diğer kemik metabolik belirteçleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız; fizik tedavi polikliniğine gelen ve yaşları 50 ile 69 arasında değişen 141 postmenopozal dönemdeki gönüllü kadının KMY ve laboratuvar verileri taranarak retrospektif olarak yapıldı. Polikliniğe başvuran hastaların KMY ölçüldükten sonra, rutin tetkikleri [glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), ürik asit, paratiroid hormon (PTH), 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)VitD₃] düzeyleri ölçüldü. Hastaların bilinen bir gut ya da böbrek taşı hikayesi yoktu. Hastaların hiçbirisi allopurinol veya kolşisin gibi ürik asit düşürücü bir ilaç kullanmamaktaydı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplandı.

Obez kişiler (VKİ>30 kg/m²), en az 6 ay kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar (bifosfonat,

sistemik glukokortikoidler, hormon tedavisi, D₃ vitamini, kalsiyum desteği vb.), osteoporoz tedavisi görenler, kronik bir hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, Diabetes mellitus hastaları, hipertiroidisi olanlar, kanser, romatoid artrit vb. enflamatuvar hastalığı olanlar, sigara kullananlar, kronik ilaç ve alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların KMY değerleri, DEXA yöntemini kullanan kemik dansitometresinde (GE Healthcare, Lunar 8548 model, ABD) ölçüldü. Hastalara ait KMY ölçümleri için, lumbar L1-L4 spine, L2-L4 spine bölgelerinde, femoral boyun ve femur toplam bölgelerinde olmak üzere 4 farklı bölgeden ölçüm yapıldı. KMY sonuçları g/cm² (1 cm²’deki g cinsinden mineral içeriği) olarak verildi. Bu değerden, her bir ölçüm bölgesine göre, t-skorları hesaplandı.

T-skoruna göre hastalar osteoporoz veya osteopeni tanısı aldılar. T-skoru -2,5< olanlar osteoporoz; -2,5 ile -1,0 arasında olanlar osteopeni, >1’den olanlar ise normal KMY olarak değerlendirildi (15). Bir hastada lumbar spine L1-L4 ve L2-L4 bölgesinde ölçülen KMY t-skor ölçümlerinden en düşüğü değerlendirmeye alındı. Ayrıca femoral bölgedeki t-skoru, lumbar bölgeden daha düşük olanlar ve femoral osteoporozu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. En az 1 yıl süreyle spontan amenoreisi olan kadınlar postmenopozal dönemde olarak değerlendirildi (16).

Olgular Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri esas alınarak kemik mineral yoğunluklarına göre 3 gruba ayrıldı (17). Birinci grup osteoporozu olan 59 postmenopozal dönemdeki kadından, 2. grup osteopenisi olan 32 postmenopozal kadından ve 3. grup ise normal KMY olan postmenopozal dönemdeki 50 kadından oluşmaktadır.

Laboratuvar Testleri

Glukoz, üre, kreatinin, Ca, P, ALP, ürik asit düzeyleri biyokimya otoanalizöründe (Beckman Coulter marka, AU5200 model, 2014, ABD) fotometrik olarak; 25-OH VitD₃ ve PTH düzeyleri ise immünoassay otoanalizöründe (Beckman Coulter marka, DXI 800 model, 2017, ABD) immünokemilüminesans yöntemle ölçüldü. Serum ürik asit düzeyleri ürikaz yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel olarak randomizasyon çalışması yapılmamıştır ancak olgu seçimi çalışmaya dahil etme/etmeme kriterlerine göre yapılmıştır

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 20.11.2018 tarih ve 1042 sayılı onay alınmıştır. Helsinki deklarasyonuna bağlı kalmıştır ve hastaların onamı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS version 20.0 (SPSS Inc, Chicago Illinois) program ile yapıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Fosfor değişkeni hariç diğer

değişkenler normal dağılım göstermemektedir. Normal dağılım değişkenler tabloda ortalama \pm standart sapma ile verilirken, normal dağılmayan değişkenler median ile min-maks değeri şeklinde verilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki parametrik verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t-testi ile yapıldı. Normal dağılmayan verilerin analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Ürik asit ile diğer parametreler arasındaki korelasyon, non-parametrik spearman testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Postmenopozal hasta gruplarına ait veriler Tablo 1’de verilmiştir. Postmenopozal osteoporoz ve osteopeni grupları arasında yaş, KMY t-skor ve KMY g/cm² değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ürik asit düzeyleri ve diğer parametreler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı görülmedi.

Postmenopozal osteoporoz ve normal KMY grupları arasında yaş, VKİ, KMY t-skor, KMY g/cm², glukoz ve kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Ürik asit düzeyleri ve diğer parametreler, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı görülmedi.

KMY t-skor ve KMY g/cm² çalışma tasarımına uygun olarak istatistiksel anlamlı farklı olarak osteopeni grubunda, normal KMY grubuna göre daha düşük bulundu. Ürik asit düzeyleri

osteopeni grubunda normal KMY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Diğer parametreler bu iki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi.

Her bir grupta ürik asit ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Postmenopozal osteoporoz grubunda; ürik asit düzeyleri VKİ, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri ile korelasyon görüldü. Postmenopozal osteopeni grubunda; ürik asit düzeyleri KMY t-skoru ile negatif ve glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldü. Postmenopozal normal KMY grubunda; ürik asit düzeyleri VKİ ve kreatinin düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldü.

Tartışma

Ürik asidin antioksidan etkileri sebebiyle, KMY ile olan ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır (11-13). Özellikle normal KMY’lilerde olmak üzere osteoporozlularda araştırmalar yapılmış, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürü incelediğimizde pek çok araştırmacının genç ve yaşlılardan oluşan sağlıklı genel popülasyonda yapıldığını gözlemledik (13,17-20). Ishii ve ark. (13) sağlıklı Japon kadın popülasyonunda ürik asit düzeyleri ile lomber KMY (g/cm² cinsinden) arasında pozitif yönde bir ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Makovey ve ark. (15) lomber KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında yine pozitif yönde bir ilişki bulduklarını, ayrıca zaman içinde KMY’deki değişikliklerin ürik asit düzeyleri

Tablo 1. Postmenopozal hasta gruplarına ait veriler

	Osteoporotik (n=59)	Osteopenik (n=32)	Normal KMY (n=50)	p (Osteoporoz-osteopeni grupları arasında)	p (Osteoporoz-normal KMY grupları arasında)	p (Osteopenik-normal KMY grupları arasında)
	Medyan (Min-maks)	Medyan (Min-maks)	Medyan (Min-maks)			
Yaş (yıl)	61 (43-79)	56 (42-69)	55 (45-69)	0,001 ^a	≤0,001 ^a	0,502 ^a
VKİ (kg/m ²)	26,22 (19,95-29,97)	27,41 (20,44-29,97)	27,98 (18,73-29,97)	0,189 ^a	0,012 ^a	0,349 ^a
t-skor-KMY	-2,8 [-4,3(-2,5)]	-1,9 [-2,4(-1)]	-0,1 [-0,9(2,2)]	≤0,001 ^a	≤0,001 ^a	≤0,001 ^a
g/cm ² -KMY	0,813 (0,565-0,862)	0,921 (0,786-1,088)	1,132 (0,785-1,417)	≤0,001 ^a	≤0,001 ^a	≤0,001 ^a
Glukoz (mg/dL)	92 (68-125)	96 (78-125)	98 (70-125)	0,401 ^a	0,023 ^a	0,268 ^a
Üre (mg/dL)	31 (12-57)	30 (15-37)	32 (16-62)	0,324 ^a	0,777 ^a	0,187 ^a
Kreatinin (mg/dL)	0,66 (0,45-1,1)	0,70 (0,49-1)	0,73 (0,49-1)	0,231 ^a	0,007 ^a	0,130 ^a
Ürik asit (mg/dL)	4,1 (2,2-6,4)	4,4 (3,3-6)	3,8 (2-6,4)	0,110 ^a	0,349 ^a	0,023 ^a
Kalsiyum (mg/dL)	9,9 (7,8-11,4)	9,8 (8,3-10,6)	9,9 (8,1-10,8)	0,770 ^a	0,817 ^a	0,703 ^a
Fosfor* (mg/dL)	4±0,1	4±0,1	4±0	0,540 ^b	0,751 ^b	0,731 ^b
ALP (U/L)	71 (33-144)	72 (35-137)	72 (36-170)	0,891 ^a	0,843 ^a	0,750 ^a
PTH (pg/mL)	52,0 (6-137)	48,1 (27,4-85,8)	44,7 (21,9-101)	0,219 ^a	0,112 ^a	0,614 ^a
25-OH Vit D ₃ (µg/L)	12,8 (5-44,7)	14,0 (3,2-39,1)	11,5 (1,6-44,5)	0,702 ^a	0,32 ^a	0,125 ^a

25-OH Vit D₃: 25- hidroksivitamin D₃, VKİ: Vücut kitle indeksi, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, ALP: Alkalen fosfat, PTH: Paratiroid hormone, min: Minimum, maks: Maksimum, *Ortalama \pm Standart sapma değerleri verilmiştir. ^aMann-Whitney U testi, ^bBağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır

ile ilişkili olduğunu ve yüksek ürik asit düzeylerinin kemik kaybına karşı koruyucu etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ahn ve ark. (18) yüksek ürik asit düzeyleri ile lomber ve femoral KMY arasında pozitif ilişki olduğunu, Lin ve ark. (19) ürik asit düzeylerinin KMY ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ve ürik asidin osteopeni ve osteoporoz için güçlü bir koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Dong ve ark. (20) çinli genç ve yaşlı yetişkinlerde ürik asit ile lomber ve femoral KMY arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalar ise ürik asit düzeyleri ile KMY arasındaki ilişkiyi osteoporozlu ve osteopenili postmenopozal kadınlarda incelemişlerdir. Han ve ark. (21) Çinli postmenopozal osteoporoz, osteopeni ve normal KMY'li hastalarda ürik asit düzeylerini incelemişler ve normal KMY'si olan gruba göre osteoporoz ve osteopeni grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük düzeylerde ürik asit düzeyleri bildirmişlerdir. Araştırmacılar tüm postmenopozal kadınlarda korelasyon analizi yapmışlar ve lomber spine KMY ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bildirmişlerdir. Chen ve ark. (22) primer osteoporozlularda, lomber KMY ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirmişler fakat femur KMY ile bir korelasyon saptamamışlardır. Ayrıca çalışmalarında PTH ile değil ama 25-OH VitD₃ ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler ve ürik asidin osteoporoz için koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.

Türk postmenopozal kadınlarda ilk çalışmayı yapan Beyazit ve ark. (11), kontrol grubuna göre osteoporoz ve osteopenilerde anlamlı düşük ürik asit düzeyleri bildirmişler ve tüm kadınlarda ürik asit ile lomber spine KMY arasında pozitif yönde korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca PTH, Ca, üre, kreatinin, ALP düzeylerini osteopeni ve normal KMY grupları arasında istatistiksel olarak farksız bulmuşlar ve ürik asit düzeyleri ile PTH, Ca, üre, kreatinin, ALP, yaş, VKİ arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmamızda, normal KMY'li gruba göre postmenopozal osteopeni grubunda serum ürik asit düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Osteoporoz-osteopeni ve

osteoporoz- normal KMY'li gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca tüm gruplarda ürik asit ile KMY arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

Bulgularımız ile uyumlu olarak, literatürde ürik asit düzeyleri ile lomber KMY arasında herhangi bir ilişki bildirmeyen çalışmalarda mevcuttur (14,23). Sritara ve ark. (23), lomber spine KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Zhang ve ark. (14) sağlıklı amerikan popülasyonunda ve deneysel çalışmalarında, femur ve lomber spine KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bu iki araştırmaclarında bulguları bizim bulgularımız ile benzerdir.

Bazı araştırmacılar (24,25), mendelian randomizasyon analizini kullanarak KMY ile ürik asit arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak, artan KMY'de yüksek serum ürik asit düzeylerinin bir rolü olmadığını bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmalardan farklı olarak; Bhupathiraju ve ark. (26) ise sağlıklı postmenopozal kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin trabeküler kemik mineral içeriği ile negatif yönde korele olduğunu bildirmiş ve ürik asidin kemiğe olumsuz etkilerinden bahsetmişlerdir. Ayrıca Sritara ve ark. (23) ürik asit ile femur boynu KMY arasında negatif yönde bir korelasyon bildirmişlerdir. Literatürde bahsettiğimiz bu çalışmaların çoğu, esas olarak serum ürik asit düzeyleri ile g/cm² cinsinden KMY arasındaki ilişki üzerine odaklanmış, t-skor ve z-skor gibi değişkenlerden bahsetmemişlerdir. Halbuki bu skorlar kemik kaybının değerlendirilmesinde anahtar değişkenler olarak bilinir. Çünkü t-skoru ve genç popülasyonda değerlendirilen z-skoru, ölçüm yapılan bireylerin benzer cinsiyet, yaş ve etnik kökenlerini dikkate alarak kemik kaybını doğru ve direkt olarak yansıtır. Oysaki literatürdeki çalışmaların genelinde g/cm² cinsinden KMY'ler değerlendirilmiş ve sonuca gidilmiştir. Bu yüzden biz çalışmamızda t-skorunuda değerlendirdik.

Tüm gruplarda ayrı ayrı yaptığımız korelasyon analizi ile sadece osteopeni grubunda t-skoru cinsinden KMY ile ürik asit düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulduk. Osteoporoz ve normal KMY gruplarında ise t-skoru cinsinden KMY ile ürik

Tablo 2. Gruplarda ürik asitin diğer parametrelerle korelasyonları

		Vit D ₃	VKİ	t-skor	g/cm ²	Glukoz	Üre	Kreatinin	Ca	P	ALP	PTH	
Osteoporoz	Ürik asit	r	-0,183	0,324	0,093	0,074	0,177	0,020	0,448	0,323	-0,026	0,104	0,232
		p	0,165	0,012	0,484	0,578	0,180	0,883	<0,001	0,013	0,847	0,431	0,076
Osteopeni	Ürik asit	r	-0,155	0,144	-0,423	-0,049	0,356	0,159	0,253	-0,001	0,151	0,115	-0,063
		p	0,396	0,430	0,016	0,790	0,046	0,384	0,163	0,998	0,410	0,531	0,733
Kontrol	Ürik asit	r	0,129	0,443	-0,240	-0,022	0,057	0,099	0,372	0,078	-0,027	0,094	0,108
		p	0,373	0,001	0,093	0,879	0,692	0,493	0,008	0,589	0,853	0,517	0,456

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALP: Alkalen fosfat, PTH: Paratiroid hormon, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Vit: Vitamin

asit düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda literatürden farklı olarak osteopenilerde ürik asidin KMY üzerine olumsuz etkisinden söz edebiliriz. ancak yinede g/cm² cinsinden KMY ile korelasyon bulmadığımızdan dolayı ve literatür bilgilerinden dolayı ürik asit ile KMY arasındaki ilişkiyi kurmayı güçleştirmektedir.

Kemik metabolizması belirteçleri kemik sağlığı ve osteoporoz açısından yararlı bilgiler sağlayabilir. Çalışmamızda literatürde ilk kez KMY açısından farklı gruplarda ürik asit ile diğer metabolik kemik belirteçleri arasında korelasyon analizleri de yaptık. Bazı çalışmalarda (20,27) ürik asit ile PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu iki değişkenin ürik asit kliresini etkileyebileceğini, ürik asit ve kemik metabolizması arasındaki ilişkide PTH düzeylerinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Xiong ve ark. (25) ise çalışmalarında postmenopozal kadınlarda, ürik asit ile serum Ca, fosfor ve PTH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir. Beyazıt ve ark. (11) da ürik asit ile serum Ca, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir. Peng ve ark (28), genel popülasyonda ve ayrıca Hordon ve Peacock (29), femur kırığı olan kadınlarda, düşük ürik asit düzeyleri ile yükselmiş (25-OH)Vit D₃ düzeyleri arasında bir ilişki olduğundan bahsetmişlerdir. Zhang ve ark (14), deneysel modellerinde ürik asit ile kemiğin metabolik parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Biz ise çalışmamızda postmenopozal osteoporoz grubunda ürik asit düzeyleri ile VKİ, kreatinin ve Ca düzeyleri arasında pozitif korelasyon; postmenopozal osteopeni grubunda ürik asit düzeyleri KMY t-skoru arasında negatif ve glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon; postmenopozal normal KMY grubunda ise ürik asit düzeyleri ile VKİ ve kreatinin düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu verilerle osteoporoz ve normal KMY'li grupta VKİ ile özellikle de kreatinin düzeyleri arasında pozitif yöndeki ilişki dikkat çekicidir. Bu yüzden özellikle diğer çalışmalarda bahsedilmeyen kreatinin düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızındaki farklılıklar ürik asit düzeyleri ile KMY arasındaki bilmeden çözümünde etkili olabilir.

Östrojen, böbrek klirensini artırarak serum ürik asit düzeylerini azaltır (30). Bu yüzden premenopozal-postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmaların hiçbirinde ne östrojen ne de kreatinin düzeylerinden bahsedilmemiştir. Eğer östrojen kaynaklı oksidatif stres kemik kaybında en önemli neden ise biz ve diğer araştırmacılar öncelikle hastaların östrojen düzeyleri ve oksidatif stres düzeylerini ölçmek çalışmalara katkı sağlayabilir (31). Bu ölçümlerin yapılması konuyu daha da aydınlatacaktır. Çünkü östrojen ve ürik asit düzeyleri arasındaki bu ters ilişki çalışma sonuçlarını etkiliyor olabilir.

Çalışmalar arasında tutarsızlık için diğer potansiyel nedenler arasında hasta gruplarının ırksal farklılıkları, yaş ve cinsiyet gibi değişkenler rol alabilir. Bazı çalışmalar Asyalılarda (13,18-21), bazıları batı popülasyonunda (14), bazıı Türklere (11) yapılmıştır. Ayrıca çalışma tasarımı ve büyüklüğü de çalışma sonuçları arasında farklılığı sebep oluyor olabilir.

Vitamin D₃ bir vitamin olması ve kemik üzerine pek çok

etkisi bulunmasının yanında, antioksidan etkilerinin de olduğu ve plazma düzeylerinin oksidatif stres belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (32). Biz çalışma gruplarımızda ürik asit ile 25-OH Vit D₃ arasında bir korelasyon bulamadık.

Ürik asidin, pek çok çalışmada oksidatif stres ile ilişkili yaşlanma ve çeşitli hastalıklara karşı mücadelede bir antioksidan olarak etki ettiğine dair gözlemsel ve epidemiyolojik kanıtlar da mevcuttur (10,33,34). Ayrıca çalışmalarda düşük antioksidan düzeyleri (C ve E vitaminleri, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz veya karotenoidler vs.) azalmış KMY ve osteoporoz ile ilişkilendirmiştir (5,35). Bu yüzden daha sonra yapılacak çalışmalarda grupların diğer antioksidan özellikteki molekül düzeyleri de ele alınmalıdır.

In vitro bir çalışmada ürik asidin osteoklastogenezini doza bağlı bir şekilde suprese ettiği ve osteoblast prekürsörlerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı gösterilmiştir ve sonucunda osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu azalmıştır. Bu veriler ürik asidin kemik üzerinde antioksidan etkileri için bir kanıttır (18). Ancak çoğu çalışma bu kanıtı doğrulayamadı (14,26). Ayrıca ratlarda hiperüriseminin 1- α hidroksilazı suprese ederek 1,(25-OH)Vit D₃ düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (36). Koruyucu ve toksik etkileri arasındaki belirgin paradoks, ürik asidin belirli durumlarda pro-oksidan bileşikler olabileceğine dair klinik kanıtlarla desteklenmektedir (37). Ayrıca ürik asit kanda süpersature olduğunda (38) prooksidan etkili olabilir. O yüzden ürik asidin normal düzeylerde ya da süpersature olmasına göre prooksidan ve antioksidan etkileri değişebilir (37).

Çeşitli kemik metabolik belirteçlerinin ölçülmesi, gruplar arasında karşılaştırma yapmamız ve farklı gruplarda korelasyon araştırmamız pek çok benzer çalışmaya göre çalışmamızın üstün yönüdür. Literatürdeki karmaşıklık ve bizim çalışma sonuçlarımız sonucunda, ürik asit ile KMY arasındaki ilişki zor çözülecek bir bilmece gibi görünüyor. Yine de kanıtlanmış antioksidan özelliğinden dolayı, ayrıca gut, renal taş oluşumuna ve belirli patolojilerin yatkinliğine sebep olduğundan dolayı ürik asidi fizyolojik sınırlarda tutmak dışında bir yol olmadığından kemik sağlığı için ürik asit doğru ve direkt bir mediatör olmayabilir. Ancak çalışmamız sonucunda ve literatürdeki farklı sonuçlara bakarak, çalışma tasarımında birtakım eklemeler yapılarak ürik asit ve KMY bilmesinin çözülebileği kanaatindeyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

İleride yapılacak çalışmalarda ürik asit ve KMY ilişkisinin aydınlatılması için;

- 1- Östrojen eksikliği kemik kaybı için en önemli sebep ise hastaların östrojen düzeyleri bilinmeli;
- 2- Kemik kaybında en önemli patolojik mekanizma oksidatif stres ise kadınların total oksidan düzeyleri bilinmeli;
- 3- Diğer antioksidan moleküllerde kadınlardaki KMY üzerinde etkili ise total antioksidan düzeyi ve/veya spesifik antioksidanların düzeyleri belirlenmeli;
- 4- Yapılacak çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızları muhakkak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda postmenopozal kadınlarda ürik asit ile lomber KMY arasında net bir ilişkiden bahsetmek zor görünmektedir. Postmenopozal osteopenili hastalardaki ürik asit düzeyi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ürik asit bilmecesinin çözülmesi ve ürik asidin kemik metabolizmasını tam olarak nasıl etkilediğinin bilinmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2018 tarih ve 1042 sayı ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.D., M.Ş., Konsept: O.D., M.Ş., S.A., Dizayn: M.Ş., O.D., Veri Toplama veya işleme: O.D., S.A., Analiz veya Yorumlama: O.D., M.Ş., S.A., Literatür Arama: O.D., M.Ş., Yazan: M.Ş., O.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and Its Complications. The Medical Clinics of North America. 2014;98:817-31.
2. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA ve ark. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. J Clin Inves 2003; 112: 915-23.
3. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Bergamini CM, Patella A, Castaldini C, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. Clin Chem Lab Med 2013;51:333-8.
4. Mainini G, Rotondi M, Di Nola K, Pezzella MT, Iervolino SA, Seguno E, et al. Oral supplementation with antioxidant agents containing alpha lipoic acid: effects on postmeno-pausal bone mass. Clin Exp Obstet Gynecol 2012;39:489-93.
5. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1523-7.
6. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183-90.
7. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:361-2.
8. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000;36:1072-8.
9. Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. Cancer Causes Control 2014;25:1075-80.
10. Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F, Rentzos M, Boufidou F, Tsoutsou A, et al. Serum uric acid levels in patients with

Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:724-8.

11. Beyazit F., Pek E. Effects of vitamin B12, folate, uric acid, and serum biomarkers of inflammation on bone mineral density in postmenopausal women. Menopause Rev 2018;17:69-76.
12. Lane NE, Parimi N, Lui LY, Wise BL, Yao W, Lay YA, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. J Bone Miner Res 2014;29:1701-7.
13. Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2014;25:1099-105.
14. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Poindexter J, Park S, et al. Relationship between serum uric Acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. J Bone Miner Res 2015;30:992-9.
15. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. Bone 2013;52:400-6.
16. Topçuoğlu A, Uzun H, Aydın S, Kahraman N, Vehid S, Zeybek G, et al. The effect of hormone replacement therapy on oxidized low density lipoprotein levels and paraoxonase activity in postmenopausal women. Tohoku J Exp Med 2005;205: 9-86.
17. WHO. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis 1998. Report of WHO Study Group.
18. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, LimKH, Bae SJ, Kim EH, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int 2013;24:2961-70.
19. Lin X, Zhao C, Qin A, Hong D, Liu W, Huang K, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study. Oncotarget 2015;6:35395-403.
20. Dong XW, Tian HY, He J, Wang C, Qiu R, Chen YM. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Adults. PLoS One 2016;11:e0154692.
21. Han W, Bai X, Wang N, Han L, Sun X, Chen X. Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population. Arch Osteoporos 2017;12:50.
22. Chen L, Peng Y, Fang F, Chen J, Pan L, You L. Correlation of serum uric acid with bone mineral density and fragility fracture in patients with primary osteoporosis: a single-center retrospective study of 253 cases. Int J Clin Exp Med 2015;8:6291-4.
23. Sritara C, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, Yamwong S, Ratanachaiwong W, Sritara P. Serum uric acid levels in relation to bone-related phenotypes in men and women. J Clin Densitom 2013;16:336-40.
24. Dalbeth N, Topless R, Flynn T, CadzowM, Bolland MJ, Merriman TR. Mendelian randomization analysis to examine for a causal effect of urate on bone mineral density. J Bone Miner Res 2015;30:985-91.
25. Xiong A, Yao Q, He J, Fu W, Yu J, Zhang Z. No causal effect of serum urate on bone-related outcomes among a population of postmenopausal women and elderly men of Chinese Han ethnicity—a Mendelian randomization study. Osteoporos Int 2016;27:1031-9.
26. Bhupathiraju SN, Alekel DL, Stewart JW, Hanson LN, Shedd KM, Reddy MB, et al. Relationship of circulating total homocysteine and C-reactive protein to trabecular bone in postmenopausal women. J Clin Densitom 2007;10:395-403.
27. Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. J Alzheimers Dis 2010;19:1331-6.
28. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y. Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. PLoS One 2013;8:e61159.

29. Hordon LD, Peacock M. Vitamin D metabolism in women with femoral neck fracture. *Bone Miner* 1987;2:413-26.
30. Yahyaoui R, Esteve I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. Effect of longterm administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2230-3.
31. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, et al. Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporos Int* 2011;22:143-52.
32. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr* 2012;161:848-54.
33. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum Uric Acid Is Associated With Bone Health in Older Men: A Cross-Sectional Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:955-64.
34. Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1643-8.
35. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. *Osteoporos Int* 2008;19:211-9.
36. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspá M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism* 2014;63:150-60.
37. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favalaro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008;392:1-7.
38. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes prooxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999;340:143-52.



Fibromiyalji Hastalarında Göz Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Eye Findings in Fibromyalgia Patients

© Ahmet Karakoyun, © Erdoğan Yaşar*, © Uğur Gürlevik*, © Yalkın Çalık**

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

* Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

**Bolu Abant İzzet Baysal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bolu, Türkiye

Öz

Amaç: Fibromiyalji (FM), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın vücut ağrısına sebep olan romatizmal bir hastalıktır. FM hastalarında, diğer romatizmal hastalıklarla birlikte veya tek başına çok çeşitli göz bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu göz bulguları romatizmal hastalıklarda tanı için klinisyeni uyaran ilk bulgular olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız FM'li hastalardaki göz bulgularının klinik olarak değerlendirmesini yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuru FM tanısı almış ve daha sonrasında göz polikliniğine de muayene olmuş 18-75 yaş arası hastalar alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların dosyalarından klinik tanıları, sosyo-demografik özellikleri, göz muayene bulguları, özgeçmişleri, soygeçmişleri ve yapılan tedavilerinin sonuçları not edildi. Çalışmaya özgeçmişinde göz ameliyatı geçirmiş olanlar, romatolojik hastalık, diyabetik retinopati, glom, sistemik enfeksiyon, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık, majör depresyon, anormal laboratuvar değerleri ve malignensi öyküsü olanlar dahil edilmedi. FM tanısı 2016 yılında güncellenen Amerikan Romatizma Birliği kriterlerine göre konuldu.

Bulgular: Çalışmaya, uygun kriterleri karşılayan 94 hastanın dosyası alındı. Hastaların ortalama yaşı 38,2 (18-75) idi. Hastaların 80'i (%85) kadın, 14'ü (%15) erkekti. Göz bulgularına göre 57 hastada (%57,4) göz ağrısı, %28,2'sinde kızarıklık, %26,9'unda yanma-batma, %15,1'inde bulanıklık, %6,3'ünde çapaklanma ve %3,7'sinde kaşıntı bulundu. Göz ağrısının nedenleri arasında ise %49,1'inde kuru göz, %24,6'sında refraksiyon kusuru, %12,3'ünde blefarit, %3,5'inde alerji bulunurken, %10,5'inde herhangi bir neden saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda FM hastalarında büyük oranda göz ağrısı tespit edilmiş olup, göz ağrısının da en önemli sebebi olarak göz kuruluğu saptanmıştır. Bu sonuç bize FM'li hastalarda kronik yaygın vücut ağrısına çeşitli göz bulgularının eşlik edebileceğini ve FM gibi kronik hastalıklara multidisipliner yaklaşımın önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, göz ağrısı, göz kuruluğu, romatizmal hastalık

Abstract

Objective: Fibromyalgia (FM) is a rheumatic disease which exactly unknown etiology, causes widespread body pain. In FM patients, a large variety of ocular findings, especially dry eye, occur with and without other rheumatic diseases. These ocular findings may be the first findings to warn the clinician for diagnosis in rheumatic diseases. The aim of this study is to evaluate the eye findings as clinically in patients with FM.

Materials and Methods: The patients of those between the ages of 18-75, who were admitted to the Aksaray University Training and Research Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic and diagnosed with FM, and then examined in the Ophthalmology Polyclinic, were included in the study. Patients' files were reviewed retrospectively. The clinical diagnosis, socio-demographic characteristics, ocular examination findings, history, family history and the results of the treatments were recorded. Those who had undergone eye surgery, rheumatologic disease, diabetic retinopathy, glaucoma, systemic infection, autoimmune disease, cerebrovascular disease, major depression, abnormal laboratory values, and history of malignancy, were not included in the study. The diagnosis of FM was determined according to the American College of Rheumatology updated in 2016.

Results: The files of 94 patients who met the appropriate criteria were included in the study. The mean age of the patients was 38.2 (18-75), and 80 (85%) were female and 14 (15%) were male. According to the ocular findings, 57 patients (57.4%) had eye pain, 28.2% had redness, 26.9% had burning-stinging, 15.1% had turbidity, 6.3% had burring, and 3.7% had itching. Among the causes of eye pain were 49.1% dry eye, 24.6% refractive failure, 12.3% blepharitis, and 3.5% allergy, while no cause was found in 10.5%.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Karakoyun, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Tel.: +90 530 656 65 50 **E-posta:** furkankk42@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8288-9744

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Osteoporoz Derneği

Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Conclusion: In our study; it was detected that the patients with FM have a large extent of eye pain, and the most important cause of the eye pain was dry eye. The result of study shows that patients with FM may be accompanied by various ocular findings in addition to chronic widespread body pain and multidisciplinary approach is important in chronic diseases such as FM.

Keywords: Fibromyalgia, eye pain, dry eye, rheumatic disease

Giriş

Romatizmal hastalıklar primer olarak eklem bulgularıyla ön plandadır. Ancak klinikte eklem bulgularının yanında, eklem dışı klinik bulgular da klinisyen için oldukça önemlidir. Romatizmal hastalıklar klinik semptomlar ile birlikte çok çeşitli göz tutulumlarıyla seyredebilir (1). Gözde bulunan retina tabakası, zengin mikrovasküler yapısı nedeniyle göz tutulumunun, eklem dışı ilk bulgularından olmasına neden olur. Bu sebeple, romatizmal hastalıklarda tanı için klinisyeni uyaran ilk bulgular göz tutulumları olabilir (2). Romatizmal hastalıklarda çeşitli göz bulguları görülmektedir. Romatoid artritte episkleritin olması, seronegatif spondiloartropatilerde akut anterior üveitin olması gibi spesifik göz bulgularının yanında, genel popülasyonun %30'unda görülebilen kuru göz gibi non-spesifik bulgular da görülebilmektedir (3). Çalışmalar kuru gözün, fibromiyalji (FM) kadınlarda sık görülen, göz ağrısına yol açabilen önemli bir bulgu olabileceğini göstermiştir (4).

FM etiolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın vücut ağrısına sebep olan romatizmal bir hastalıktır. FM'de kronik kas-iskelet sistemi ağrılarının yanında, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomlar da olabilir (5). FM toplumda 30-50 yaş arasında ve kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. FM'nin erkeklerde görülme oranı %0-4, kadınlarda görülme oranı ise %2,5-10,5 arasındadır. Popülasyonun genelinde %1-4 oranında ve diğer romatizmal hastalıklarla birlikte %50'ye varan oranlarda görülebilir (6,7). FM, romatizmal hastalıklarla beraber veya tek başına, göz ağrısı ve kuru göz başta olmak üzere çok çeşitli göz bulgularına sebep olmaktadır (8). Chen ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, kuru göz sendromunun romatizmal hastalığı olan FM hastalarında %20-35 oranında, romatizmal hastalığı olmayan FM hastalarında ise 1,4 kat daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Başka çalışmalarda da FM'nin gözde retinal sinir tabaka kalınlığını azalttığı, optik sinirde perfüzyon değişikliklerine yol açtığı ortaya konulmuştur (10,11).

Çalışmalar klinik olarak yaygın vücut ağrısı yapan FM'nin göz bulgularıyla seyredebileceğini göstermektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız FM hastalarındaki göz bulgularının klinik olarak değerlendirmesini yapmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 1 Temmuz 2017-30 Haziran 2018 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvurup FM tanısı almış ve daha sonrasında göz polikliniğine de muayene olmuş, 18-75 yaş arası hastaların dosyaları dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların dosyalarından klinik tanıları, sosyodemografik özellikleri, göz muayene bulguları, özgeçmişleri,

soygeçmişleri ve yapılan göz tedavilerinin sonuçları not edildi. Aynı anda birden fazla şikayeti olanlar (göz ağrısı, yanma-batma, kızarıklık vs.) kaydedildi. Çalışmaya, özgeçmişinde göz ameliyatı geçirmiş olanlar, romatolojik hastalığı olanlar, diyabetik retinopati, glokom, sistemik enfeksiyon, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık, majör depresyon, anormal laboratuvar değerleri, göz kuruluğu yapabilecek sistemik ilaç kullanımı, gebelik ve malignensi öyküsü olanlar dahil edilmedi. FM tanısı 2016 yılında güncellenen Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre (en az 3 aydır ağrısı olan, 28 ağırlı bölge ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı, ağrı yerleşim skoru ≥ 17 ve semptom etki sorgulaması skoru ≥ 21 olan) konuldu (7). Göz kuruluğu açısından, Schirmer testi 5 mm ve break-up time testi 10 saniye altında saptananlar kuru göz olarak değerlendirildi. Çalışmamız, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yapıldı ve etik kurul onayı (26.09.2018 tarih ve 2018/179 no) Aksaray Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından alındı.

İstatiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS paket programı (IBM SPSS 22.0 for Windows version) ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve yüzde (%) olarak verildi.

Bulgular

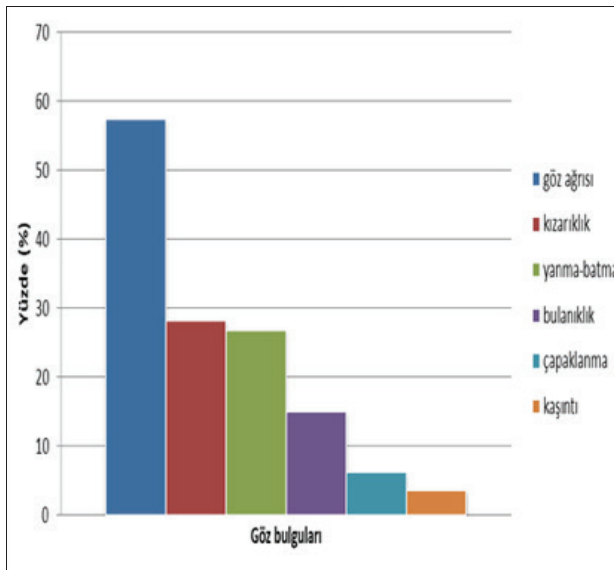
Çalışmamıza fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğine başvuru 2016 ACR kriterlerine göre FM tanısı konmuş ve sonrasında göz hastalıkları polikliniğinde muayene olmuş 94 hastanın dosyası alındı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 38,2 (18-75) idi. Hastaların 80'i (%85) kadın, 14'ü (%15) erkekti. FM hastalarının, göz hastalıkları polikliniğindeki başvuru şikayetlerine bakıldığında, 57 hastada (%57,4) göz ağrısı tespit edilmişti. Göz ağrısının %85,9'u her iki gözde, %14,1'i ise tek gözde bulunmaktaydı. Hastaların diğer şikayetleri ise, %28,2'sinde kızarıklık, %26,9'unda yanma-batma, %15,1'inde bulanıklık, %6,3'ünde çapaklanma ve %3,7'sinde kaşıntı şeklindeydi. FM hastalarının göz hastalıkları polikliniğine başvuru şikayetlerinden elde edilen veriler Şekil 1'de gösterilmiştir. Göz ağrısının etiolojisini araştırmak amacıyla yapılan değerlendirmelerde; göz ağrısının en sık görülen nedeni olarak hastaların %49,1'inde kuru göz saptanırken, daha sonra %24,6'sında refraksiyon kusuru, %12,3'ünde blefarit, %3,5'inde alerji ve %10,5'inde herhangi bir neden saptanmamıştır (Şekil 2). Refraksiyon kusuru olarak ortalama sferik kırma kusuru değeri $-0,25 \pm 0,90$, silindirik değeri $-0,64 \pm 0,75$ olmak üzere hafif miyop astigmat şeklinde bulunmuştur. Schirmer ve break-up time testleri sonucunda, kuru göz saptanan 28 hastanın 26'sında (%92,9) kuru göz iki taraflı, kalan 2 hastada ise (%7,1) tek taraflıydı.

Tartışma

Bu çalışmadaki amacımız FM hastalarındaki göz bulgularının klinik olarak değerlendirmesini yapmaktır.

Araştırmalar kronik ağrı sendromları ile FM arasında ilişki olabildiğini göstermiştir (12). FM'nin Sjögren sendromu, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosuz ile birlikteliği bildirilmiş ve FM'de görülen bazı klinik bulguların, bu romatizmal hastalıkların bulgularıyla çakıştığı belirtilmiştir (5). FM ile romatizmal hastalıklar arasında en sık karşılaşılan çakışma, göz bulguları ile görülmektedir. FM'de sık görülen göz bulgularının başında, normal sağlıklı popülasyonda da görülebilen kuru göz olmasıdır (4). FM ve kuru göz ile ilgili yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. Araştırmalar kuru gözün yaşlandıkça arttığını ve kadınlarda daha sık görüldüğünü ve kronik ağrı sendromlarıyla beraber sıklığının arttığını desteklemektedir (13). Yapılan çalışmada 50 yaşından sonra FM ile kuru göz birlikteliğinin arttığı, 65 yaşından sonra ise pik yaptığı gösterilmiştir (9). Çalışmalarda kuru gözün FM'li hastalarda Schirmer testine göre %32,1 (5), %47,5 (14) ve %90'a varan oranlarda olduğu rapor edilmiştir (15). Schuster ve ark. (8) FM'si olan ve olmayan yaygın kas iskelet ağrısı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada FM'li hastalarda göz kuruluğu oranını (%76) diğer gruba göre daha yüksek oranda bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatürlere benzer bir şekilde Schirmer ve break-up time testlerinin birlikte kullanılmasıyla, genel olarak FM'li hastalarının yaklaşık yarısında (%49,1) kuru göz saptanmıştır.

FM'de kuru gözün aksine, göz ağrısı ile ilgili yapılmış fazla bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Schuster ve ark. (8) yakın zamanda yaptıkları, FM'si olan ve olmayan yaygın kas iskelet ağrısı olan hastalar arasında yaptıkları çalışmada, FM'si olan hastalarda göz kuruluğu (%76) ile birlikte diğer gruba göre göz ağrısı sıklığını da daha yüksek oranda (%67) bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da göz ağrısı sıklığı %57,4 olarak oldukça yüksek, ancak bu çalışmaya göre biraz daha düşük bulunmuştur.



Şekil 1. Fibromiyalji hastalarının göz bulguları

Çalışmalar kuru göz etiyojisini tam olarak ortaya koyamamıştır. Genel kavram olarak basitçe lakrimal glandın disfonksiyonu kuru göz oluşumunda sorumlu tutulurken, hipotezler arasında korneal sinir lifi yoğunluğundaki azalmanın etkili olabileceği, artan periferik ve santral sensitizasyon sonucu gelişen korneal ağrı sendromunun bir alt komponenti (16) veya nöropatik göz ağrısının bir sonucu olduğu sorumlu tutulmaktadır (12). Tüm bu etiopatogenezde rol oynayan mekanizmalar sonucunda; çalışmalarda belirtilen azalmış ağrı toleransı ve artmış ağrı duyarlılığı, kuru göze yatkınlığı artırdığı ve kronik ağrı sendromlarında da kuru gözün sık görülebilirliğini vurgulamıştır (17,18).

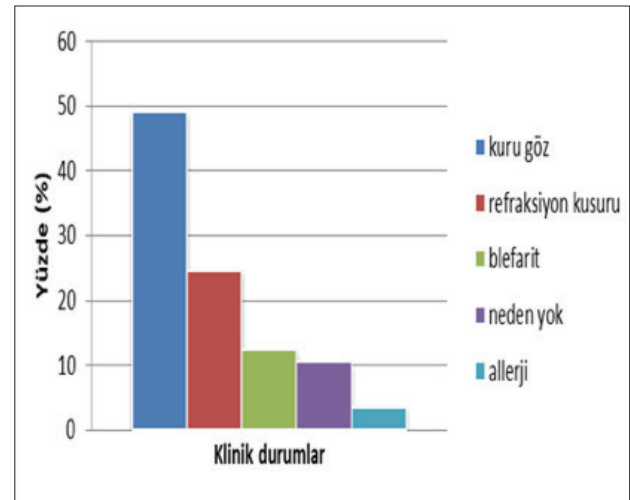
Lakrimal gland, otoimmün/romatizmal hastalıkların hedef dokularından biri olup, lenfosit infiltrasyonuna maruz kalmasından dolayı kolayca disfonksiyonu gelişip, sonucunda göz yaşı azalabilmektedir. Göz yaşının azalmasıyla oluşan hiperosmolarite, oküler çevrenin bozulmasına (epitelyal hücre apoptozu, goblet hücre kaybı, mukus sekresyonunun azalması) sebep olmakta ve bunun sonucunda da ileri hasar oluşmaktadır (5). Kötter ve ark. (19) FM'li hastalarda diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi lakrimal glandın tutulabileceğini göstermişler, başka çalışmalar da hiperosmolaritenin oluşumunda enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve IL-8) rolü olabileceğini ve bu sitokinlerin FM'nin patofizyolojisinde de etkili olduğunu göstererek bu duruma katkıda bulunmuşlardır (20).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının göreceli olarak düşük olması, FM'si olmayan normal kişilerden oluşan kontrol grubunun olmaması sayılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak yaygın kronik ağrıyla seyreden FM'li hastalarda büyük oranda göz ağrısı tesbit edilmiş ve göz ağrısı olan FM'li hastaların ise yarısında kuru göz saptanmıştır. Bu sonuç bize FM'li hastalarda kronik yaygın vücut ağrısına çeşitli göz bulgularının eşlik edebileceğini ve FM gibi kronik hastalıklara



Şekil 2. Fibromiyalji hastalarının göz ağrısına neden olan klinik durumlar

multidisipliner yaklaşımın tanı ve tedavide önemli olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Aksaray Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol no: 2018/179)

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş ve onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Y., U.G., Konsept: Y.Ç., Dizayn: Y.Ç., Veri Toplama veya İşleme: A.K., E.Y., Analiz veya Yorumlama: A.K., E.Y., Literatür Arama: A.K., E.Y., U.G., Y.Ç., Yazan: A.K., Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Bobrzyk M, Łabuzek K, Orski M, Tarnawska D, Okopień B. Ocular symptoms in rheumatic diseases. *Pol Merkur Lekarski* 2014;36:357-60.
- Santoro FA, Huang J. Ocular involvement in cutaneous connective tissue disease *Clin Dermatol* 2016;34:138-45.
- Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:263-70.
- Shtein RM, Harper DE, Pallazola V, Harte SE, Hussain M, Sugar A, et al. Discordant dry eye disease (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2016;114:T4.
- Turkyilmaz K, Turkyilmaz AK, Kurt EE, Kurt A, Oner V. Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea* 2013;32:862-6.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
- Forseth KO, Gran JT, Husby G. A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 years. *Br J Rheumatol* 1997;36:1318-23.
- Schuster AK, Wettstein M, Gerhardt A, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Eye Pain and Dry Eye in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med* 2018;19:2528-35.
- Chen CH, Yang TY, Lin CL, Chen CS, Lin WM, Kuo CN, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: A national retrospective study. *Medicine* 2016;95:1-6.
- Martin EG, Campayo JG, Guedea MP, Ascaso FJ, Roca M, Ruiz FG, et al. Fibromyalgia Is Correlated with Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *PLoS One* 2016;11:e0161574.
- Bambo MP, Martin EG, Ruiz FG, Magallon R, Roca M, Campayo JG, et al. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. *J Fr Ophthalmol* 2015;38:580-7.
- Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:59-65.
- Lee CJ, Levitt RC, Felix ER, Sarantopoulos CD, Galor A. Evidence that dry eye is a comorbid pain condition in a U.S. veteran population *Pain reports* 2017;2:e629.
- Gunaydin I, Terhorst T, Eckstein A, Daikeler T, Kanz L, Kötter I. Assessment of keratoconjunctivitis sicca in patients with fibromyalgia: Results of a prospective study. *Rheumatol Int* 1999;19:7-9.
- Gallar J, Morales C, Freire V, Acosta MC, Belmonte C, Duran JA. Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4129-34.
- Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: An important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29:301-12.
- Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Harris J, Nessa A, Williams FK, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1304-8.
- Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of corneal pain sensitivity with dry eye symptoms in dry eye with short tear break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:914.
- Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, Wernet D, Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int* 2007;27:1031-9.
- Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862-73.



An Evaluation of Sexual Functions and Marital Adjustment in Female Patients with Fibromyalgia Syndrome

Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Cinsel Fonksiyonların ve Evlilik Uyumunun Değerlendirilmesi

© Davut Döner, © Hatice Reşorlu, © Coşkun Zateri, © Başak Şahin*, © Hülya Ertekin*, © Sibel Oymak**

Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Çanakkale, Turkey

*Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Çanakkale, Turkey

**Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Çanakkale, Turkey

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate sexual functions and marital adjustment which are neglected issue in married female patients diagnosed with Fibromyalgia syndrome (FMS) and to reveal the factors affecting these.

Materials and Methods: Sexually active, 47 married females who diagnosed with FMS and 50 healthy volunteers in a similar age group were included in the study. Beck anxiety inventory, beck depression inventory, female sexual function index (FSFI) and dyadic adjustment scale (DAS) evaluations were also performed for both groups. In the patient group, the severity of pain was evaluated by the visual analogue scale and functional impairment due to the disease was assessed by the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ).

Results: No significant difference was determined between the two groups in terms of socio-demographic features. FSFI and DAS total scores were significantly lower in the patient group compared to the controls ($p<0.001$, $p=0.028$, respectively). Low DAS scores were determined in patients with low FSFI scores ($p=0.003$, $r=+0.043$). Neither FSFI nor DAS scores have exhibited correlation with duration of disease and FIQ scores. Depression was correlated with both FSFI and DAS ($p<0.001$, $r=-0.569$; $p<0.001$, $r=-0.546$, respectively).

Conclusion: In this study, sexual functions and marital adjustment were adversely affected in patients with FMS. This effect was found closely related to depression. However, there was no relationship determined between duration of the disease, the severity of pain and the functional impact.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, sexual dysfunction, marital relations

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Fibromiyalji sendromlu (FMS) evli kadınlarda, ihmal edilmiş bir konu olan cinsel fonksiyonların ve evlilik uyumunun araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Kırk yedi cinsel aktif FMS tanılı kadın ve benzer yaş grubunda 50 sağlıklı, gönüllü çalışmaya alındı. Beck anksiyete ölçeği, beck depresyon ölçeği, kadın cinsel fonksiyon indeksi (KCFİ) ve evlilik uyum ölçeği (EUÖ) her iki grupta uygulandı. Hasta grubunda ağrı şiddeti vizüel analog skala ile ve hastalık nedeniyle oluşan fonksiyonel bozukluk ise fibromiyalji etki anketi (FEA) ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında sosyo-demografik özellikler arasında fark yoktu. KCFİ ve EUÖ total skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşüktü ($p=0,028$, $p<0,001$; sırasıyla). Düşük KCFİ olan hastalarda, düşük EUÖ skorları tespit edildi ($p=0,003$, $r=+0,043$). Hastalık süresi ve FEA ile ne KCFİ ne de EUÖ arasında bir korelasyon görülmedi. Depresyon hem KCFİ ve hemde EUÖ ile koreleydi ($p<0,001$, $r=-0,569$; $p<0,001$, $r=-0,546$, sırasıyla).

Sonuç: Bu çalışmada FMS'li hastalarda seksüel fonksiyonların ve evlilik uyumunun olumsuz yönde etkilendiği görüldü. Bu durum, depresyon ile yakından ilişkili bulundu. Ancak hastalık süresi, ağrı şiddeti ve fonksiyonel etkilenme ile ilgili bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji sendromu, cinsel disfonksiyon, evlilik ilişkileri

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hatice Reşorlu MD, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Çanakkale, Turkey

Phone: +90 543 470 63 15 **E-mail:** davut-005@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9889-1064

Received/Geliş Tarihi: 25.06.2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23.01.2019

©Copyright 2019 by the Turkish Osteoporosis Society
Turkish Journal of Osteoporosis published by Galenos Yayınevi.

Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a disease of uncertain etiology that progresses with chronic pain. The prevalence is 3.4% in males and 0.5% in females (1). Problems such as musculoskeletal pain, fatigue, sleep disorder, cognitive dysfunction, depression and anxiety have a significant impact on quality of life in FMS (2,3).

Another problem that impairs the quality of life of these patients is sexual dysfunction. In the normal healthy female population, sexual dysfunction is reported at a level of 43% (4). Sexual dysfunction in FMS has recently been the subject of considerable research. This may occur due to multifactorial physiological and psychological causes (5). In addition to diffuse pain and fatigue, accompanying depression and anxiety can also impact adversely on sexual functions (5). Marital relations can also be affected in addition to sexual functions in chronic diseases (6). Marital adjustment is a concept that evaluates the quality of the marital relationship and reflects the satisfaction that the partners experience from each other and their relationship (7,8). Sexual functions and the presence of depression are factors closely associated with marital adjustment (9,10).

Only limited information is available in the literature concerning sexual dysfunction and marital adjustment in FMS patients. The purpose of this study was to investigate sexual functions and marital adjustment in FMS and to reveal the association with factors such as socio-demographic characteristics, pain, depression and anxiety. Understanding this relationship will assist with the clarification of the mechanisms affecting the development of the disease and with the development of new therapeutic options.

Materials and Methods

Patients

The patients in this study were selected from sexually active women aged 18 or over presenting to the Physical Medicine and Rehabilitation Clinic and diagnosed with FMS on the basis of 2013 American College of Rheumatology alternative criteria for the diagnosis of FMS.

Pregnancy, postmenopausal period, a history of pelvic/gynecological surgery, additional rheumatologic disease and severe psychiatric disorder were adopted as exclusion criteria. In addition, patients with vascular, neurogenic or hormonal disorders capable of causing sexual dysfunction were also excluded. The study population consisted of patients with FMS (n=47) and members of a volunteer control group (n=50) of similar gender and age.

Local ethical approval was granted for the study. The participants were given assessment forms inside sealed envelopes. The patient's name was not written on anywhere the envelope or the assessment form. All subjects were informed about the study and gave written consent to participate.

General Evaluation

Socio-demographic characteristics such as age, length of marriage, duration of disease, family structure, number of children, smoking status and alcohol use were recorded.

Measurements

1. Visual Analogue Scale (VAS): A 100 mm VAS (range 0-100) was used to evaluate daily pain.
2. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): This assesses the severity of the disease and the effectiveness of treatment. Ten separate characteristics are investigated: daily living activities, state of well-being, inability to work, difficulty in working, pain, fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety and depression. High scores indicate greater impact (11).
3. Beck Depression Inventory (BIQ): Severity of depression in both the patient and control groups was evaluated using the scoring method developed by Beck under 21 headings (12). Scores of 10-16 indicate mild depression, 17-29 moderate depression and ≥ 25 severe depression.
4. Beck Anxiety Inventory (BAI): The BAI was applied to determine anxiety levels in both groups. Developed by Beck et al. (13) the scale contains 21 items. Each item is scored on a Likert-type scale of 0-3. The total possible score range is 0-63. Scores of 8-15 are regarded as indicating mild anxiety, 16-25 as moderate anxiety and ≥ 26 as severe anxiety.
5. Female Sexual Function Index (FSFI): Sexual functions in the patient and control groups were evaluated using this 19-item scale (14). Scores for six domains, desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain, in the previous one month, and total scores were determined.
6. Dyadic Adjustment Scale (DAS): This Likert-type scale was developed by Spanier (1976) and adapted to Turkish by Fişiloğlu and Demir (2000) (15,16) for the purpose of assessing the quality of couples' relationships. Total scores range between 0 and 151. The scale contains 32 items under four subheadings, dyadic consensus, dyadic satisfaction, affectional expression and dyadic cohesion. High scores express greater satisfaction with the relationship, while lower scores indicate decreased satisfaction.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed on SPSS 20 Windows software. Normal distribution of measurable values was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson's chi-square, the independent sample Mann-Whitney U and Fisher's exact tests were used to analyze differences between groups. Spearman's correlation analysis was used to assess correlations between variables. Data were expressed as mean, median, minimum, maximum and percentage. P-values less than 0.05 were regarded as statistically significant.

Results

Ninety-seven women, 47 patients and 50 controls, were included in the study. Twenty-four patients were newly diagnosed and

were using no medication. Fifteen patients (31.9%) duloxetine and 8 (17%) were using pregabalin.

The mean ages of the patient and control groups were 38.51±5.41 (min: 25, max: 48) and 37.16±5.54 (min: 25, max: 51) years, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age (p=0.097). Length of marriage was 15.45±7.86 years (min: 1, max: 28) in the patient group and 12.49±6.91 (min: 1, max: 28) in the control group. This difference was significant (p=0.047). Mean duration of disease in the patient group was 4.82±3.54 years (min: 1, max: 15) (Table 1).

Demographic characteristics such as age, family type (nuclear or extended), number of children and smoking status were similar between the patient and control groups (Table 1). Depression and anxiety were significantly elevated in the patients (p<0.001). In the patient group, mean FIQ score was 68.72±12.3 and mean VAS score was 64.04±22.03.

Sexual dysfunction was determined in 42 patients (89.36%) and 25 controls (50%). Total FSFI scores and subunit scores (desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain) were all significantly low in the patient group (Table 2).

Total DAS scores in the patient group differed significantly from the control group (96.79±31.36 and 110.50±24.73, respectively, p=0.028) (Table 2). The dyadic satisfaction and affectional expression subgroups were significantly low in the

patients (p=0.008 and p=0.002, respectively). No significance was observed in the dyadic consensus (p=0.068) and dyadic cohesion (p=0.747) subgroups.

We determined no correlation between parameters such as duration of disease, VAS score or FIQ score and either FSFI (total score and subunit scores) or DAS (total score and subunit scores).

A positive correlation was determined between total FSFI score and total DAS score (r=+0.43, p=0.003). A significant correlation was also present between total FSFI score and anxiety and depression. Sexual dysfunction thus increases with the severity of depression and anxiety (r=0.569, p<0.001 and r=-0.319, p=0.029, respectively) (Table 3).

A negative correlation was determined between total DAS score and BDI score (r=-0.546, p<0.001). No correlation was determined between anxiety and DAS (p=0.283) (Table 3). No correlation was also determined between drug use and FSFI or DAS.

Discussion

Fibromyalgia is a chronic disease accompanied by symptoms such as diffuse musculoskeletal system pain, fatigue and sleep disorder (17). It is frequently seen in young adult women, but problems associated with sexual functions and marital adjustment are often not raised by patients. Since physicians focus on the physical and psychological problems caused by the disease, they often overlook this aspect. In FMS, the etiopathogenesis of which is not yet fully understood, the

Table 1. Socio-demographic characteristics in the patient and control groups

	Patient (n=47)	Control (n=50)	
Variables	Mean ± SD	Mean ± SD	p value*
Age (years)	38.51±5.41	37.16±5.54	0.097
Duration of disease (years)	4.82±3.54	-	-
Duration of marriage	15.45±7.86	12.49±6.91	0.047
	n (%)	n (%)	p value**
Education			
Primary school	24 (51.1)	6 (12.0)	<0.001
High school	12 (25.5)	17 (34.0)	
College	11 (23.4)	27 (54.0)	
Working status			
Employed	21 (44.7)	34 (68.0)	0.025
Unemployed	26 (55.3)	16 (32.0)	
Family status			
Core family	44 (93.6)	46 (92.0)	0.758
Grand family	3 (6.4)	4 (8.0)	
Child Number of children			
0	7 (14.9)	2 (4.0)	0.226
1	10 (21.3)	16 (32.0)	
2	25 (53.2)	28 (56.0)	
3	5 (10.6)	4 (8.0)	

SD: Standard deviation, *Independent samples test, **Pearson chi-square-fisher exact test

Table 2. Comparison of total DAS, total FSFI and subunit scores in the patient and control groups

Variables	Patient (n=47)	Control (n=50)	p value*
DAS total score	96.79±31.36	110.50±24.73	0.028
FSFI total score	18.54±7.55	25.73±6.45	<0.001
Desire	2.45±1.14	3.56±1.02	<0.001
Arousal	2.53±1.31	3.95±1.26	<0.001
Lubrication	3.42±1.63	4.1±1.16	0.01
Orgasm	3.08±1.58	4.48±1.34	<0.001
Satisfaction	3.36±1.51	4.70±1.28	<0.001
Pain	3.71±1.71	4.94±1.46	<0.001

DAS: Dyadic adjustment scale, FSFI: Female sexual function index, *Independent samples Mann-Whitney U

Table 3. Correlations with FSFI and DAS in patients

Variables	FSFI total score		DAS total score	
	p	r	p	r
Depression	<0.001	-0.569	<0.001	-0.546
Anxiety	0.029	-0.319	0.283	-0.160
DAS total score	0.003	+0.430	-	-

DAS: Dyadic adjustment scale, FSFI: Female sexual function index

marital relationship, the quality of the relationship and factors affecting them become increasingly important. Our study results showed a high level of sexual dysfunction in women patients with FMS and impaired marital adjustment between couples.

Sexual functions in female patients with FMS have been the subject of research in several studies (18-21). Orellana et al. (21) determined a level of sexual dysfunction of 97% in female patients with FMS. The domains in which functions are most compromised are desire, arousal, orgasm and pain (18,20). We observed sexual dysfunction in 89% of the patient group in our study and 50% of the control group. FSFI total score and all subunit scores were significantly lower than in the control group. The level of sexual dysfunction in the control group was compatible with the previous literature (4).

Two principal views have been proposed to explain sexual dysfunction in women with FMS. In the first, Prins et al. (19) suggested that mental disorder, rather than pain, causes sexual dysfunction. Another theory holds that FMS and sexual dysfunction are directly related. According to this theory, depression may accompany FMS but has no additional adverse impact on sexual functions (18).

Anxiety and depression are the agents most responsible for sexual dysfunction in patients with chronic pain (22). Yilmaz et al. (23) showed that severity of depression is correlated with sexual dysfunction in patients with FMS. In our study, FSFI score (total and subunit scores) were not only lower than the control group in patients with depression, but also in those with anxiety ($p < 0.001$, $r = -0.569$; $p = 0.029$, $r = -0.319$, respectively).

Although there is a widespread view that anxiety does not always impair sexual functions, this may still occur in the event of severe anxiety (24). Looked at from that perspective, it is not surprising that greater sexual dysfunction was determined in our patient group with high anxiety scores (23.32 ± 11.99).

Another psychological factor that can give rise to sexual dysfunction in patients with FMS is sexual abuse (25). Bohn et al. (26) identified sexual abuse in 12.8% of these patients in childhood and adolescence, and reported physical abuse in 8.6%. Alexander et al. (27) reported a history of sexual or physical abuse in 57% of patients. Eighty-one percent of women experiencing abuse at least one also report sexual function impairment (25). Childhood traumas (particularly sexual abuse) are also closely associated with anxiety and depression (28).

Vulvodynia is one factor that can affect sexual life in patients with FMS (20,29). Aydin et al. (30) reported significantly greater dyspareunia in patients with FMS (50%) compared to healthy controls (16.7%). One recent study compared patients with dyspareunia and a healthy control group, and FMS was diagnosed in 5 (12.5%) of the 40 patients with dyspareunia (31). In our study, too, the FSFI pain subunit was more affected compared to the controls.

One recently published study investigated sexual dysfunction and the causes thereof in female FMS patients. According to the results of that study, sexual dysfunction in FMS can emerge for physiological (low pain tolerance, vulvodynia, body pain

before, during and after sex, Premenstrual syndrome) and psychological (depression, anxiety, fatigue, relational problems, performance anxiety, low self-confidence) reasons. Another potential mechanism is also mentioned. This view suggests that sexual dissatisfaction can lead to psychological and even physiological stress, thus triggering the development of FMS (5). We observed no correlation between disease markers such as FIQ score, VAS or duration of disease and sexual dysfunction. This finding suggests that sexual functions may have been impaired, not through the effects caused by FMS (such as chronic musculoskeletal pain), but by some other condition (such as depression). Alternatively, as proposed by Kalichman (5), sexual functions are impaired first, and this may have triggered the development of FMS.

When the two groups in our study were compared in terms of marital adjustment, this was significantly compromised in the patient group ($p = 0.028$). Information regarding FMS on this subject is limited. Beach et al. (12,13) suggested that social support decreases and marital stress increases as marital satisfaction decreases, and depression is triggered as a result. Marital dissatisfaction is reported to be closely associated with stress disorder after major depression and trauma in women (32). On the other hand, a negative impact on marital functions may also lead to compromise of general health. This may occur indirectly (via depression and health habits) or directly (due to cardiovascular, endocrine, immune, neurosensory and physiological mechanisms being affected (33)). In our study, marital adjustment was more impaired as depression levels increased. However, it was impossible to distinguish which triggered which based on the information obtained at anamnesis. We think that several factors are involved here. We think that the principal agents are the process beginning a long time previously and patients being reluctant to discuss sexuality and marital problems. In our study, marital adjustment was not correlated with duration of disease, FIQ or VAS. This showed that marital adjustment is not affected by disease-related parameters. However, sexual dysfunction can affect marital adjustment, as in our study. Previous studies have reported good marital adjustment in couples with good sexual functions (9). Another possible mechanism here is that sexual dysfunction may emerge secondary to impairment of marital adjustment between couples.

Study Limitations

The main limitations of this study are that the analysis was performed from a single center, and that the assessment tools were patient-based. The headings we investigated were associated with patients' private lives. Moreover, religious and cultural characteristics in Turkish society may also represent a limitation in the analysis of these parameters. Another limitation of this study was that the level of education of women in the patient group was lower compared to the control group ($p < 0.001$). Additionally, although the unemployment rate of the patient group was higher, it did not reach to statistically significance. This may have caused from the differences of the evaluated parameters.

Conclusion

In conclusion, our study shows significant impairment of sexual functions and marital adjustment in patients with fibromyalgia. However, which triggers which. Whether or not fibromyalgia is secondary and the stage at which depression contributes to the process are questions that still need to be answered. Our study is significant in terms of examining a frequently overlooked aspect of a disease whose etiopathogenesis is still uncertain. In order to improve the quality of life of patients with FMS, these should be investigated in terms of sexual and marital problems, and psychological assistance should be made available when required. Clarification of the relations between FMS, sexual dysfunction and marital adjustment through future, wide-ranging studies may contribute to the development of therapeutic options.

Ethics

Ethics Committee Approval: Local ethical approval was granted for the study.

Informed Consent: All subjects were informed about the study and gave written consent to participate.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Concept: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Design: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Data Collection or Processing: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Analysis or Interpretation: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Literature Search: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O., Writing: D.D., H.R., C.Z., B.Ş., H.E., S.O.,

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
2. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1171-8.
3. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996;23:1255-62.
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281:537-44.
5. Kalichman L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin Rheumatol* 2009;28:365-9.
6. Ambler N, Williams AC, Hill P, Gunary R, Cratchley G. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain* 2001;17:138-45.
7. Halford WK, Kelly A, Markman, H.L. The concept of a healthy marriage. *Clinical Handbook of Marriage and Couple Intervention* 1997.
8. Önem R, Celik S, Oncu J, Tankaya O, Kolat U, Danismant BS, et al. Assessment of marital adjustment and sexuality in women with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 2014;29:280-8.
9. Litzinger S, Gordon KC. Exploring relationships among communication, sexual satisfaction, and marital satisfaction. *J Sex Marital Ther* 2005;31:409-24.
10. Belsky J. Exploring individual differences in marital change across the transition to parenthood: The role of violated expectations. *Journal of Marriage and the Family* 1985;47:1037-44.
11. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-33.
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.
14. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
15. Spanier GB. Measuring dyadic adjustment: New scales for assessing the quality of marriage and similar dyads. *Journal of Marriage and the Family* 1976;38:15-28.
16. Fişiloğlu H, Demir A. Applicability of the dyadic adjustment scale for measurement scale for measurement of marital quality with Turkish couples. *European Journal of Psychological Assessment* 2000;16:214-8.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-10.
18. Tikiz C, Muezzinoglu T, Pirildar T, Taskin EO, Frat A, Tuzun C. Sexual dysfunction in female subjects with fibromyalgia. *J Urol* 2005;174:620-3.
19. Prins MA, Woertman L, Kool MB, Geenen R. Sexual functioning of women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:555-61.
20. Shaver JL, Wilbur J, Robinson FP, Wang E, Buntin MS. Women's health issues with fibromyalgia syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:1035-45.
21. Orellana C, Gratacós J, Galisteo C, Larrosa M. Sexual dysfunction in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:437-42.
22. Monga TN, Tan G, Ostermann HJ, Monga U, Grabois M. Sexuality and sexual adjustment of patients with chronic pain. *Disabil Rehabil*. 1998;20:317-29.
23. Yılmaz H, Yılmaz SD, Polat HA, Salli A, Erkin G, Ugurlu H. The effects of fibromyalgia syndrome on female sexuality: a controlled study. *J Sex Med* 2012;9:779-85.
24. McCabe M, Althof SE, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum SR, Simonelli C, et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:327-36.
25. Öberg K, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. On sexual wellbeing in sexually abused Swedish women: epidemiological aspects. *Sex Relation Ther* 2002;17:329-41.
26. Bohn D, Bernardy K, Wolfe F, Häuser W. The association among childhood maltreatment, somatic symptom intensity, depression, and somatoform dissociative symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a single-center cohort study. *J Trauma Dissociation* 2013;14:342-58.
27. Alexander RW, Bradley LA, Alarcón GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Alberts KR, et al. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res* 1998;11:102-15.
28. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
29. Ghizzani A, Di Sabatino V, Suman AL, Biasi G, Santarcangelo EL, Carli G. Pain Symptoms in Fibromyalgia Patients with and without Provoked Vulvodynia. *Pain Res Treat* 2014;2014:457618.
30. Aydin G, Başar MM, Keleş I, Ergün G, Orkun S, Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology* 2006;67:156-61.
31. Terzi H, Terzi R, Kale A. The relationship between fibromyalgia and pressure pain threshold in patients with dyspareunia. *Pain Res Manag* 2015;20:137-40.
32. Whisman MA. Marital dissatisfaction and psychiatric disorders: results from the National Comorbidity Survey. *J Abnorm Psychol* 1999;108:701-6.
33. Hughes ME, Waite LJ. Marital biography and health at mid-life. *J Health Soc Behav* 2009;50:344-58.



Polymorphisms within RANKL and Osteoprotegerin Genes in Low Bone Mass among Postmenopausal Indonesian Women

Postmenopozal Endonezyalı Kadınlarda Düşük Kemik Kütlesindeki RANKL ve Osteoprotegerin Genlerindeki Polimorfizmler

✉ Ignatio Rika Haryono, ✉ Angela Tulaar*, ✉ Herawati Sudoyo**, ✉ Ambrosius Purba***, ✉ Murdani Abdullah****, ✉ Sri Widia Jusman*****, ✉ Andri Lubis*****, ✉ Ermita Ibrahim Ilyas*****

Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Faculty of Medicine, Department of Physiology, Jakarta, Indonesia

*Universitas Indonesia-dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Clinic of Physic and Rehabilitation, Jakarta, Indonesia

**Eijkman Institute for Molecular Biology, Jakarta, Indonesia

***Padjadjaran University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bandung, Indonesia

****Universitas Indonesia-Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Clinic of Internal Medicine Division of Gastroenterology, Jakarta, Indonesia

*****Universitas Indonesia Faculty of Medicine, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Jakarta, Indonesia

*****Universitas Indonesia-Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Clinic of Orthopaedic and Traumatology, Jakarta, Indonesia

*****Universitas Indonesia Faculty of Medicine, Department of Medical Physiology, Jakarta, Indonesia

Abstract

Objective: Prior studies have shown that receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) have an essential role in bone remodeling and osteoporosis. This study aimed to investigate the association between RANKL (TNFSF11) and OPG (TNFRSF11B) genes' polymorphisms with low bone mineral density (BMD) in Indonesian postmenopausal women.

Materials and Methods: Sixty postmenopausal women aged between 50-65 years were eligible. The BMD was measured by using dual-energy X-ray absorptiometry. The genotypes of TNFSF11 and TNFRSF11B were obtained by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms and DNA sequencing methods. Three single nucleotide polymorphisms (SNPs) from TNFSF11 (-290C>T, -643C>T, -693G>C) and from TNFRSF11B (163A>G, 950T>C, 1181G>C) were selected. The association between alleles distribution and BMD was computed using chi-square or Fischer's exact test. Multiple logistic regression was used to analyze between all SNPs and BMD at bone sites. Significance was set at $p < 0.05$.

Results: Most subjects had lower BMD (83.3%). Characteristics of subjects between healthy and low BMD were comparable (all $p > 0.05$). The distribution of genotypes and alleles in TNFSF11 and TNFRSF11B between healthy and low BMD were not significantly different (all $p > 0.05$). There was no association between SNPs of TNFSF11 and TNFRSF11B with BMD at all bone sites (all $p > 0.05$).

Conclusion: The present study suggests that TNFSF11 and TNFRSF11B gene polymorphisms are not associated with BMD in Indonesian postmenopausal women aged between 50-65 years old.

Keywords: Bone mineral density, RANKL gene, OPG gene, polymorphism, postmenopause

Öz

Amaç: Reseptör aktivatör nükleer faktör-B ligandı (RANKL) ve osteoprotegerinin (OPG) kemik yeniden modelleme ve osteoporozda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, Endonezya menopoz sonrası kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile RANKL ve OPG genlerinin polimorfizmleri (sırasıyla TNFSF11 ve TNFRSF11B) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Elli - altmış beş yaş arası 60 postmenopozal kadın uygun bulundu. KMY, çift-enerjili X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak ölçülmüştür. TNFSF11 ve TNFRSF11B'nin genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmleri ve DNA dizileme yöntemleri ile elde edildi. TNFSF11'den (-290C> T, -643C> T, -693G> C) ve TNFRSF11B'den (163A>G, 950T>C, 1181G>C) üç tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) seçildi. Allel dağılımı ile KMY arasındaki ilişki ki-kare veya Fischer kesin testi kullanılarak hesaplandı. Kemik bölgelerindeki tüm SNP'leri ve BMD'yi analiz etmek için çoklu lojistik regresyon kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak ayarlandı.

Bulgular: Çoğu birey daha düşük KMY'ye (%83,3) sahipti. Sağlıklı ve düşük KMY arasındaki bireylerin özellikleri karşılaştırılabilir bulundu (hepsi $p > 0,05$). TNFSF11 ve TNFRSF11B'de genotiplerin ve allellerin sağlıklı ve düşük KMY'ler arasındaki dağılımı anlamlı olarak farklı değildi (hepsi $p > 0,05$). Tüm kemik bölgelerinde TNFSF11 ve TNFRSF11B'nin SNP'leri ile KMY arasında ilişki yoktu (hepsi $p > 0,05$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ignatio Rika Haryono MD, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Faculty of Medicine, Department of Physiology, Jakarta, Indonesia

Phone: +62 021 669 31 68 **E-mail:** rika_haryono@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4057-4581

Received/Geliş Tarihi: 03.12.2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29.01.2019

Sonuç: Bu çalışma, 50-65 yaşlarındaki Endonezyalı postmenopozal kadınlarda TNFSF11 ve TNFRSF11 gen polimorfizmlerinin BMD ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, *RANKL* geni, *OPG* geni, polimorfizm, postmenopoz

Introduction

The prevalence of low bone mass worldwide is high and varies between countries. In industrialized countries, the prevalence of osteoporosis ranged from 9% to 38% (1). In developing countries, prevalence of osteoporosis is comparable. The data from Indonesian Osteoporosis Society in 2007 showed that the number of elderly women with osteopenia in Indonesia was 90% and osteoporosis was about 32.3% of the total of the Indonesian population (2). The Indonesian National Statistics Bureau and the Indonesian Ministry of Health reported that the number of women with osteopenia and osteoporosis accounts for 9.6 million and 2.2 million in 2012-2013 (3,4). This number will continue to increase as prevalence of osteoporosis worldwide increases.

Low estrogen level plays an important role in the pathophysiology of low bone mineral density. Estrogen affects osteoclast and osteoblast activities, notable cells that regulate bone remodeling process. Estrogen increases osteoblast activity resulting in bone formation, whereas low estrogen increases osteoclast activity resulting in bone resorption (5). At the molecular level, bone remodeling involves receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL, a membrane protein and a member of tumor necrosis factor [TNF] superfamily), RANK (osteoclast cell-surface receptor that binds to RANKL), and osteoprotegerin (OPG, a TNF superfamily and competitive inhibitor of RANK). RANKL is expressed by osteoblast on the cell surface. Formation of the RANK-RANKL complex initiates activation and maturation of osteoclasts, leading to bone resorption. Otherwise, the formation of the OPG-RANKL complex inhibits activation and maturation of osteoclast, inducing bone formation (6,7). Results from prior studies showed estrogen improved OPG production and accelerated osteoclast apoptosis. Therefore, lack of estrogen can attenuate bone formation and increase bone resorption resulting in low bone mass (8,9).

Specific genes encode RANKL and OPG and are associated with osteoporosis genetic susceptibility (10,11). TNF ligand superfamily member 11 (TNFSF11) gene encodes RANKL while TNF receptor superfamily member 11B (TNFRSF11B) gene encodes OPG (12,13). Gene polymorphisms in osteoporosis are strongly influenced by race and ethnicity and are related to bone density on different skeletal sites (14,15). A study in Poland reported -643C>T *RANKL* gene was associated with osteoporosis development whereas study in Slovak found 245T>G *OPG* gene increased risk of osteoporotic fractures (16,17). Sassi et al. (18) demonstrated the relationship between -643 *RANKL* gene and osteoporosis risk in postmenopausal Tunisian women. No studies have been carried out on the TNFSF11 and TNFRSF11B gene polymorphisms and their association with BMD sites in the Indonesian population. Therefore, the purpose of this study is

to identify the polymorphism and its relationship with BMD at different skeletal sites in postmenopausal women in Indonesia.

Materials and Methods

Subjects

A cross-sectional study involved sixty women according to the eligibility criteria: female, age between 50–65 years, experiencing postmenopausal symptoms for at least 12 months, and Indonesian native. Participants were excluded if they used medication affecting bone mass, smoked, drank alcohol, or had a disease associated with low BMD (thyroid disease, chronic renal failure, diabetes mellitus, etc.). There was no family relationship among the participants.

All study participants agreed to be involved in the study by signing informed consent forms. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Universitas Indonesia and Cipto Mangunkusumo Hospital (Protocol number: 679/UN2.F1/ETIK/2014). All procedures of this study were implemented according to the Declaration of Helsinki guidelines.

Measurements

Measurements of height and weight were performed. Height was measured using a wall-mounted stadiometer in the standing position without footwear. Height was reported in cm with 0.1 cm precision. Body height was measured using a portable digital scale (SECA, Robusta 813, Germany) with subjects in minimal clothes. Weight was reported in kg with 0.1 kg precision. Body mass index (kg/m^2) is calculated by dividing weight (kg) with height (m) square.

Dual X-ray Absorptiometry and Radiography Examination

Bone mineral density was assessed using a standard DXA (Lunar Prodigy DF \pm 301251, GE Healthcare, USA). The equipment was regularly calibrated. The DXA examination was performed by experts according to the standard procedure from the International Society for Clinical Densitometry. Bone mass density of the bone sites most susceptible to fracture were presented. Bone mineral density was expressed in grams per cm^2 (g/cm^2). According to the category by the WHO for BMD results, participants were classified as normal if T score > -1 SD, osteopenia if T score between -1 and -2.4 SD, and osteoporosis if T score \leq -2.5 SD (19). For statistical purposes, osteopenia and osteoporosis were combined in one group denominated as "low BMD". Subjects were diagnosed as "low BMD" if they had low BMD at least on one site.

Genotyping

Genomic DNA was obtained by extracting peripheral blood leucocytes using salting-out methods (20). The presence of TNFSF11 and TNFRSF11B gene was obtained from genbank (Acc No. NG_008990 for TNFSF11, Acc No. NO_012202 for TNFRSF11B). Three SNPs from TNFSF11 gene were selected as reported by previous studies: SNPs -290C>T, -643C>T and -693G>C; and three SNPs from TNFRSF11B gene: SNPs 163A>G, 950T>C, and 1181G>C (21-23). The SNPs was identified using BioEdit software v7.0.0. Primers of TNFSF11 gene (SNPs -290C>T, -643C>T, and -693G>C) and TNFRSF11B gene (SNPs 163A>G, 950T>C, and 1181G>C) are listed in Table 1.

The genotype was screened using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The PCR-RFLP was performed using the KAPA Tag Extra Hostart PCR kit® mix (KAPA Biosystem, USA). A total of 25 µL PCR reactions were performed using 0.4 pmol/L primers, 3.5 mM MgCl₂ 0.4 mM dNTP Mix, and 0.05 units/µL. The RFLP was carried out by using specific restriction enzymes for the digestion process of PCR products. The digestion process was completed by adding 6 units of specific restriction enzymes and then incubated at a certain temperature and time. The restriction enzymes, temperature, and duration of incubation for all SNPs were summarized in Table 1. Sequencing was carried out following RFLP to confirm that DNA fragment was in accordance with the expected fragment.

Statistical Analysis

Numerical data were presented as mean ± standard deviation (SD), while categorical data as frequencies and percentage (%). Results of BMD were presented in g/cm² and according

to the t-score. Chi-square or Fischer exact test was used to analyze distribution of the allele between healthy and low BMD. Multivariate logistic regression was applied to analyze the association between SNPs and BMD of each bone sites. A p value <0.05 was considered significant. The statistical analysis was performed using the SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Characteristics of the participants consisted of age, weight, height, and BMI, as presented in Table 2. Bone mineral density of four bone sites (L1-L4, femoral neck, total femur, and third distal radius) were selected as most vulnerable sites to fracture. Fifty subjects (83.3%) were diagnosed as having low BMD in which most of them (82%) had low BMD on more than one bone site (82%). Low BMD at single site was found on lumbar and radius.

Genotype and allele frequency of the three SNPs in the RANKL and OPG gene in healthy and low BMD subjects are shown in Table 3. Genotype homozygous dominant tends to be more prominent in TNFRSF11B whereas genotype heterozygous and homozygous recessive in TNFSF11. However, none of the distributions of the genotypes and allele in the RANKL and OPG genes were significantly different (all p>0.05).

Further analysis was performed to examine the correlations between BMD of bone sites and SNPs of genes using a multivariate logistic regression. The BMD of bone sites had no correlation with each SNPs in both genes (all p>0.05). Adjusted regression showed no correlation between BMD of bone sites and all SNPs of both genes (all p>0.05) (Table 4).

Table 1. Procedures of genotyping for TNFSF11 and TNFRSF11B polymorphisms

SNPs	Direction	Primers	Restriction enzyme	Incubation period/temperature
TNFSF11 gene				
SNP-290C>T	Forward	GGGAGAGGTTGGACAGGAAG	DraI	16 hours/37 °C
	Reverse	GTCCTTCTGGAGGTCCAAGAGATGGTTTAA		
SNP-643C>T	Forward	TGGTCAGCAACTTCCTTCTG	TspRI	3 hours/65 °C
	Reverse	GACATTCCTCCTGCATCCAT		
SNP-693G>C	Forward	TGGTCAGCAACTTCCTTCTG	BsaI	3 hours/60 °C
	Reverse	GACATTCCTCCTGCATCCATT		
TNFRSF11B gene				
SNP-163A>G	Forward	CTGGAGACATATAACTTGAACA	AseI	3 hours/37 °C
	Reverse	CCATCATCAAAGGGCTATTGGT		
SNP-950T>C	Forward	GTTCTCAGCCCGGTGGCTTT	HpaI	3 hours/37 °C
	Reverse	TGTGGTCCCGGAAACCTCAGG		
SNP-1181G>C	Forward	ACTTCTGTTGCCGGGACGCTA	SmaI	3 hours/55 °C
	Reverse	GGACTTACCACGAGCGCGCAGCACCTCA		

SNP: Single nucleotide polymorphisms, TNFSF11: Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11, TNFRSF11B: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B

Discussion

Polymorphisms in low BMD have been investigated worldwide. However, due to the possible influence of race and ethnic factors, new studies on polymorphisms in osteoporosis will still be fascinating and useful. This might be the first study on polymorphism in low BMD in Indonesian women. The results indicated that polymorphisms of the TNFSF11 and TNFRSF11B genes were not associated with low BMD in Indonesian postmenopausal women. This study also did not find any association between SNPs and alleles with low BMD.

Table 2. Characteristics of the participants and bone mineral density

Characteristics	Mean ± SD
Age (years)	57.9±5.31
Weight (kg)	57.4±9.31
Height (cm)	149.9±4.46
BMI (kg/m ²)	25.5±3.80
BMD (g/cm ²)	-
L1-L4	0.91±0.15
Femoral neck	0.75±0.15
Total femur	0.82±0.14
3 rd distal radius	0.67±0.13
BMD (T score)	n (%)
Normal	10 (16.7%)
Low	50 (83.3%)
-Radius	7 (14%)
-L1-L4	2 (4%)
->1 sites	41 (82%)

BMD: Bone mineral density, BMI: Body mass index, L: Lumbar

Polymorphisms on low BMD has been investigated but the results was less consistent between studies. Race or ethnic, SNPs types, and bone sites might contribute to this. Prior studies on osteoporosis gene polymorphisms had been conducted in postmenopausal women from different race and ethnic including Caucasian, Hispanic and Asian. A study by Vidal et al. (24) involved postmenopausal Caucasian women in Malta and found an association between OPG genes and low BMD. A meta-analysis study by da Silva et al. (25) also found an association between low BMD and SNPs of 163A>G, 950T>C and 1181G>C (25). The study of polymorphisms was also conducted in Asia largely in China and Korea (26-29). A study by Sun et al. (26) involving postmenopausal Chinese women suggested that OPG genetic polymorphisms may affect BMD and osteoporosis. Study in postmenopausal Korean women by Kim et al. (28) indicated that OPG gene polymorphisms were related to BMD and osteoporosis. The influence of race and ethnicity on osteoporosis gene polymorphisms was also supported by Wang et al. (30) which investigated RANKL/RANK/OPG gene polymorphisms and involved five different races and ethnicities including China, Japan, Mongol, African, and Caucasian. Polymorphisms on RANKL/RANK/OPG gene were different among races and ethnic groups. Information on gene polymorphisms in osteoporosis from other race and ethnics are needed. Our study in Indonesian women showed that OPG and RANKL gene polymorphisms had no association with low BMD in postmenopausal women. However, results of our study less conclusive and need further study with larger sample and SNPs.

OPG, RANK, and RANKL gene are the most frequent genes investigated to elucidate the role of polymorphisms in osteoporosis. Prior studies indicated that not all of these gene polymorphisms are proven to be related with BMD

Table 3. The association between allele frequencies and BMD

TNFSF11	Genotypes	Healthy	Low BMD	Allele	Healthy	Low BMD	p
SNP -290C>T	CC	1 (10%)	17 (34%)	C	10	63	0.28*
	CT/TT	9 (90%)	33 (66%)	T	10	37	
SNP -643C>T	CC	2 (20%)	12 (24%)	C	11	60	0.62*
	CT/TT	8 (80%)	38 (76%)	T	9	40	
SNP -693G>C	GG	2 (20%)	10 (20%)	G	10	54	0.74*
	GC/CC	8 (80%)	40 (80%)	C	10	46	
TNFRSF11B							
SNP 163A>G	AA	7 (70%)	36 (72%)	A	17	85	1.00+
	AG/GG	3 (30%)	14 (28%)	G	3	15	
SNP 950T>C	TT	7 (70%)	29 (58%)	T	17	78	0.76+
	TC/CC	3 (30%)	21 (42%)	C	3	22	
SNP 1181G>C	GG	6 (60%)	21 (42%)	G	10	69	0.10*
	GC/CC	4 (40%)	29 (58%)	C	10	31	

SNP: Single nucleotide polymorphisms, BMD: Bone mineral density, TNFRSF11B: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B, TNFSF11: Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11, *Chi square, +Fischer exact test

Table 4. The correlation between BMD of bones sites and SNPs

TNFSF11	SNP -290C>T		SNP -643C>T		SNP -693G>C		Adjusted R	p
	β	p	β	p	β	p		
L1-L4	0.31	0.08	-0.26	0.22	0.06	0.72	0.00	0.38
Femoral neck	0.22	0.21	-0.02	0.93	0.10	0.54	0.02	0.27
Total femur	0.21	0.25	-0.17	0.43	0.03	0.87	-0.03	0.72
3 rd distal radius	0.30	0.10	-0.36	0.09	0.06	0.73	0.01	0.30
TNFRSF11B	SNP 163A>G		SNP 950T>C		SNP 1181G>C		Adjusted R	p
	β	p	β	p	β	p		
L1-L4	0.04	0.76	0.01	0.94	-0.21	0.13	-0.01	0.47
Femoral neck	-0.05	0.71	-0.03	0.82	-0.01	0.93	-0.05	0.97
Total femur	-0.12	0.37	-0.08	0.56	0.01	0.94	-0.03	0.74
3 rd distal radius	0.07	0.60	0.07	0.59	0.10	0.45	-0.03	0.68

BMD: Bone mineral density, L: Lumbal, SNP: Single nucleotide polymorphisms, TNFRSF11B: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B

and osteoporosis although in the same race and ethnicity. Two meta-analysis studies confirmed the link of OPG gene polymorphisms with BMD and osteoporosis (31,32). A study by Kim et al. (28) showed that among OPG, RANK, and RANKL which were investigated, only OPG had an association with BMD and osteoporosis. A similar result was reported by Shang et al. (33) which involved peri- and postmenopausal women in China. The findings suggested that OPG and RANK but not RANKL genetic polymorphisms influenced BMD in Chinese women. An opposite result was reported by Tu et al. (34) their study illustrated that RANK and RANKL but not OPG gene influence BMD in Chinese postmenopausal women. The recent study examined the association between RANKL and OPG gene polymorphisms, and no association was found. From the results of the studies, which gene polymorphisms are most associated with BMD have not been determined yet and require further confirmation from future studies.

Alleles and genotypes in genes determine the influence of gene polymorphisms on BMD with the effect could be positive or negative. Two meta-analysis study found G allele of the OPG 163A>G polymorphisms increased osteoporosis risk in Caucasians whereas allele C of the OPG 1181G>C decreased osteoporosis risk mainly in Asians (31,32). A pilot study by Cvijetic showed that postmenopausal women with osteoporosis had AG genotype (of the 163A>G) polymorphism more frequently than women without osteoporosis while the prevalence of TT and GG polymorphism between patients with and without osteoporosis was not significantly different (35). Langdahl et al. (23) reported that in SNP 163A>G, G alleles were more commonly found in subjects with osteoporosis than normal. GG genotypes are also more commonly found in subjects with osteoporosis whereas, in SNP 950T>C, CC genotype was higher in the normal group than in the osteoporosis group (23). Association of 950T>C and osteoporosis was also reported by Li et al. (36) using a meta-analysis study in Chinese. A study by Sun et al. (26) found subjects with genotype TT of the

g.26395T>C and genotype AA of the g.27649A>G genetic polymorphism had a significantly higher BMD when compared with those of genotypes TC and CC and those of genotypes AG and GG, respectively. Our study did not find any association between allele and genotype with BMD but G1181C of OPG genes showed the smallest p value (0.1) in which GG genotype and G allele were more pronounced in low BMD while GC/CC genotype and C allele were higher in normal. Alleles seems to be more influential on BMD than SNPs in which G allele is associated with susceptibility to low BMD whereas C allele had a protective effect against low BMD.

The influence of gene polymorphisms might be specific to bone sites. Piedra et al. (37) reported a relationship between the genotype of SNPs and BMD in patients with primary hyperparathyroidism. Minor homozygote genotype (GG for 163A>G) had significantly lower BMD in 1/3 distal radius but not for GG for 1181G>C. A study by Tu et al. (34) also illustrated the relationship between polymorphisms and bone sites. The results confirmed that RANK and RANKL gene polymorphisms affect BMD in the femoral neck. Our study found no association between SNP and any bone sites. Analysing distribution of low BMD in each bone site, most of the subjects had low BMD on more than one bone site while there were only little low BMD on single bone site in our subjects. Also, the number of subjects with normal BMD was too low. These may cause a lack of significant association between SNPs and bone sites.

Several risk factors are attributed to low bone mass. Age at menarche, age at menopause, older age, height and BMI have been recognized as risk factors for low BMD (38-40). Age at menarche and at menopause had been known to have a relationship with osteoporosis gene polymorphisms (RANK gene) (41). Influence of other risk factors (age, height, BMI) on polymorphisms in low BMD is not known and thus requires an advanced study.

The important limitation of this study is sample size and SNPs frequency. The study on genomic and polymorphisms requires

a large number of subjects and SNPs. A small sample and SNPs result in a decrease of statistical power to identify small differences between groups that may exist in this study. Also, the distribution of BMD value between the groups was not comparable. Only 16.7% of subjects had normal BMD. In addition, as there are many ethnicities and tribes in Indonesia, it is recommended to conduct further studies with larger sample sizes and SNPs among various ethnicities and tribes to obtain a better result.

Conclusion

In summary, this preliminary study with small sample size did not find any association between OPG and RANK gene polymorphisms with low BMD in Indonesian postmenopausal women aged 50–65 years.

Acknowledgments

This work was funded by Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya. We are very grateful to Safarina G Malik, MS., Ph.D.; Sukma Oktavianthi, B.Sc.; Lidwina Priliani, B.Sc., and all staffs of the Eijkman Institute who gave advice and assistance in laboratory works.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Universitas Indonesia and Cipto Mangunkusumo Hospital (Protocol number: 679/UN2.F1/ETIK/2014).

Informed Consent: All study participants agreed to be involved in the study by signing informed consent forms.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: I.R.H., Design: I.R.H., H.S., E.I.I., S.W.J., A.P., Data Collection or Process: I.R.H., M.A., Analysis and Interpretation: M.A., I.R.H., E.I.I., A.L., Literature Research: I.R.H., A.P., A.T., S.W.J., H.S., Writing: I.R.H.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest in any form.

Financial Support: Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya and Directorate General of Higher Education, Ministry of Research, Technology and Higher Education (Simlitabmas).

References

1. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos* 2014;9:182.
2. Mithal A, Dhingra V, Lau E. The Asian Audit. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia 2009. International Osteoporosis Foundation. https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian_regional_audit_2009.pdf
3. Population Statistics for Seniors 2013, Central Bureau of Statistics, Jakarta-Indonesia.
4. Data And Osteoporosis Disease Condition in Indonesia. Infodatin Data and Information Center Ministry of Health RI. 2015. <https://www.depkes.go.id>. 26th April 2017.
5. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.

6. Raggat LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodelling. *J Biol Chem* 2010;285:25103-8.
7. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
8. Liu C, Walter TS, Huang P, Zhang S, Zhu X, Wu Y, et al. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling. *J Immunol* 2010;184:6910-9.
9. Martin TJ, Sims NA. How cells communicate in the bone remodelling process. *J Korean Endocr Soc* 2010;25:1-8.
10. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K, Bogacz A, Tatuško J, Piotrowska A, et al. The genetic variants of RANKL/RANK/OPG signal trail in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis. *Arch perinatal Med* 2011;17:72-80.
11. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone* 2013;54:182-90.
12. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Boonen S, Borghs H, Vanderschuren D, et al. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res* 2010;25:1830-8.
13. Takács I, Lazáry Á, Kósa JP, Kiss J, Balla B, Nagy Z, et al. Allelic variations of RANKL/OPG signaling system are related to bone mineral density and in vivo gene expression. *Eur J Endocrinol* 2010;162:423-31.
14. Cheung CL, Xiao SM, Kung AWC. Genetic epidemiology of age-related osteoporosis and its clinical applications. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:507-17.
15. Zheng H, Wang C, He JW, Fu WZ, Zhang ZL. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphism and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:12-9.
16. Wolski H, Drews K, Bogacz A, Kamiński A, Barlik M, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis. *Ginekol Pol* 2016;87:347-52.
17. Boroňová I, Bernasovská J, Mačeková S, Petrejčíková E, Tomková Z, Kl'oc J, et al. TNFRSF11B gene polymorphisms, bone mineral density, and fractures in Slovak postmenopausal women. *J Appl Genetics* 2015;56:57-63.
18. Sassi R, Sahli H, Cheour E, Sellami S, El Gaaied ABA. -643C>T RANKL gene polymorphism is associated with osteoporosis in Tunisian postmenopausal women. *Climacteric* 2017;20:374-8.
19. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007;83:509-17.
20. Millar SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
21. Mencej S, Prezelj J, Kocijancic A, Ostanek B, Marc J. Association of TNFSF11 gene promoter polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2006;55:219-26.
22. Mencej S, Albagha OME, Prezelj J, Kocjan T, Marc J. Tumor necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promoter activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Mol Endocrinol* 2008;40:273-9.
23. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002;17:1245-55.
24. Vidal C, Brincat M, Anastasi AX. TNFRSF11B gene variants and bone mineral density in postmenopausal women in Malta. *Maturitas* 2006;53:386-95.
25. da Silva FRP, Vasconcelos ACCG, Casimiro GS, Pessoa LS, Neto APRN, Vasconcelos DFP. Quantitative assessment of the association between polymorphisms in osteoprotegerin gene and risk of low bone mineral density. *Int Arch Med* 2015;8:12.
26. Sun T, Chen M, Lin X, Yu R, Zhao Y, Wang J. The influence of osteoprotegerin genetic polymorphisms on bone mineral density and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int Immunopharmacol* 2014;22:200-3.

27. Yu F, Huang X, Miao J, Guo L, Tao D. Association between osteoprotegerin genetic variants and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Endocr J* 2013;60:1303-7.
28. Kim JG, Kim JH, Kim JY, Ku SY, Jee BC, Suh CS, et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:913-8.
29. Choi JY, Shin A, Park SK, Chung HW, Cho SI, Shin CS, et al. Genetic polymorphisms of OPG, RANK, and ESR1 and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:152-9.
30. Wang J, Wang Y, Zhao Y, Li Y, Sun M, Na R, et al. Polymorphisms of genes in the OPG/RANKL/RANK pathway in the Mongols of Inner Mongolia China: relationship to other populations. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:3851-9.
31. Guo L, Tang K, Quan Z, Zhao Z, Jiang D. Association between seven common OPG genetic polymorphisms and osteoporosis risk: a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2014;33:29-39.
32. Luo Y, Hu Z, Hao J, Jiang W, Shen J, Zhao J. Significant association between the the A163G and G1181C polymorphisms of the osteoprotegerin gene and risk of osteoporosis, especially in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarker* 2014;18:211-9.
33. Shang M, Lin L, Cui H. Association of genetic polymorphisms of RANK, RANKL and OPG with bone mineral density in Chinese peri- and postmenopausal women. *Clin Biochem* 2013;46:1493-501.
34. Tu P, Duan P, Zhang RS, Xu DB, Wang Y, Wu HP, et al. Polymorphisms in genes in the RANK/RANKL/OPG pathway are associated with bone mineral density at different sites in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2015;26:179-85.
35. Cvijetic S, Grazio S, Kosovic P, Uremovic M, Nemcic T, Bobic J. Osteoporosis and polymorphisms of osteoprotegerin gene in postmenopausal women – a pilot study. *Reumatologia* 2016;54:10-3.
36. Li S, Jiang H, Du N. Association between osteoprotegerin gene T950C polymorphisms and osteoporosis risk in the Chinese population: evidence via meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0189825.
37. Piedra M, García-Unzueta MT, Berja A, Paule B, Lavin BA, Raincho JA, et al. Single nucleotide polymorphisms of the OPG/RANKL system genes in primary hyperparathyroidism and their relationship with bone mineral density. *BMC Med Genet* 2011;12:168.
38. Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Papadopoulos A, Kalef-Ezra JA. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *J Climacteric* 2010;13:63-71.
39. Cristina de Sousa E Silva Araujo E, Pagotto V, Silveira EA. Bone Mineral Density in the Noninstitutionalized Elderly: Influence of Sociodemographic and Anthropometric Factors. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2016;2016:4946593.
40. Prastowo NA, Ali S, Haryono IR. A population-based study on bone mineral density using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) in postmenopausal women in Jakarta, Indonesia. *Int J Osteoporos Metabol Disorder* 2018;11:1-6.
41. Duan P, Wang ZM, Liu J, Wang LN, Yang Z, Tu P. Gene polymorphisms in RANKL/RANK/OPG pathway are associated with age at menarche and natural menopause in Chinese women. *BMC Womens Health* 2015;15:32.



Alopesi Areata ve Vitiligo Hastalarında D Vitamini Düzeyinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

The Relationship Between Vitamin D Levels and the Quality of Life in Patients with Alopecia Areata and Vitiligo

✉ **Nazlı Dizen Namdar**, ✉ **İnci Arıkan***

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye
*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Öz

Amaç: Alopesi areata (AA) ve vitiligo hastalarında D vitamini ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubumuza AA'lı 60 hasta, vitiligolu 44 hasta ve kontrol grubumuza ise 61 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grubumuzun sosyo-demografik ve klinik özellikleri ile tüm katılımcıların D vitamini düzeyleri kayıt edildi. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında olanlar D vitamini eksikliği, 20-29 ng/mL arasında olanlar D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL ve üzerinde olanlar normal düzeyde olarak değerlendirildi. Hastalara dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) anket formu uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubumuzun D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,000$). AA'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile DYKİ puanları negatif korelasyon gösteriyordu ve anlamlı idi ($p=0,012$). Vitiligolu hastalarda ise DYKİ puanları ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0,066$).

Sonuç: AA ve vitiligo hastalarında D vitamini eksikliği oldukça yaygındır. Her iki hastalıkta da yaşam kalitesi bozulmuştur. Özellikle AA hastalarında D vitamini düzeyi düştükçe yaşam kalitesi bozulmaktadır. Yetersiz veya eksik D vitamini saptanan AA hastalarında D vitamini takviyesi yapılarak yaşam kalitesini artırabileceğimizi ve böylelikle bu hastaların tedavisine katkı sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: D vitamini, yaşam kalitesi, alopesi areata, vitiligo

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the relationship between vitamin D and the quality of life in patients with alopecia areata (AA) and vitiligo.

Materials and Methods: The study group includes 60 patients with AA, 44 patients with vitiligo and 61 patients with control group. Socio-demographic and clinical features of study group and vitamin D levels of all participants were recorded. According to the records, it was evaluated as vitamin D deficiency for 25(OH)D level under 20 ng/mL, vitamin D insufficiency for 20-29 ng/mL and normal level for equal to and over 30 ng/mL. Patients were requested to fill out the dermatology life quality index (DLQI) questionnaire.

Results: In our study, the vitamin D level of the patient group was found lower than the control group ($p<0.000$). Vitamin D levels and DLQI scores were negatively correlated in patients with AA and it was significant ($p=0.012$). In patients with vitiligo, no significant relationship was found between the DLQI scores and vitamin D levels ($p=0.066$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is quite common in patients with AA and vitiligo. The quality of life was impaired in both diseases. Especially in patients with AA, quality of life impairs as vitamin D levels decrease. In patients with AA which detected deficient or insufficient vitamin D, we believe that vitamin D supplementation can improve the quality of life, and thus contribute to the treatment of these patients.

Keywords: Vitamin D, quality of life, alopecia areata, vitiligo

Giriş

Alopesi areata (AA), saçlı deri veya vücutta herhangi bir bölgedeki kılların, ani, skatrissiz bir şekilde dökülmesiyle seyreden, organ spesifik otoimmün kıl folikülü hastalığıdır (1). Toplumda AA riski yaşam boyu yaklaşık olarak %1,7 olarak bildirilmiş olup, yaş,

etnik köken, cinsiyet farklılığı göstermemektedir (2,3).

Vitiligo deri melanositlerinin yıkımı ile karakterize, depigmente maküllerle seyreden otoimmün bir hastalıktır (4). Tüm ırklarda görülebilen vitiligonun dünyadaki sıklığı %0,1-2 arasında değişmektedir (5).

Deri vücudun en büyük ve görünür organı olduğu için, deri ile ilgili hastalıklar genellikle ölümcül olmamasına rağmen kişilerin dış görünüşünü, dolayısıyla psikolojik durumunu, sosyal ve kişisel ilişkilerini olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini bozmaktadır (6).

D vitamini, yağda eriyen, sekosteroid hormon olup, en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve normal kemik gelişimi üzerinedir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin vücutta birçok fizyolojik fonksiyonda rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, metabolik sendrom, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). 25 hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] düzeyinin 20 ng/mL altında olması, çoğu araştırmacı tarafından D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (7,8). D vitamini düzeyini değerlendirmek için en güvenilir yol dolaşımda en fazla bulunan 25(OH)D düzeyinin saptanmasıdır (1,8).

Son yapılan çalışmalarda, bazı hastalıklarda ve toplum bazı çalışmalarda D vitamini ile yaşam kalitesi arasında ilişki araştırılmıştır (7,9-12). AA ve vitiligolu hastalarda yaşam kalitesinin azalmasına katkıda bulunan faktörleri inceleyen birçok araştırma yapılmıştır fakat bu hastalarda yaşam kalitesi ile D vitamini arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı AA ve vitiligo hastalarında, yaşam kalitesi ve D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Polikliniği'nde tanısı konulan ve takipte olan AA'lı 60 ve vitiligo'lu 44 kişi, hasta grubumuzu oluşturmuştur. Kontrol grubuna ise herhangi bir kronik veya dermatolojik hastalığı olmayan hastane personeli ve yakınlarından 61 kişi alınmıştır. Son 3 ay içinde D vitamini veya kalsiyum takviyesi alanlar, renal hastalığı olanlar, kadınlar için hamilelik, emzirme ve menopozal dönemde olanlar, son 6 ay içinde fototerapi tedavisi alanlar çalışmadan dışlandı. AA'lı hastalara dermatolojik muayene ile tanı konuldu. Saçlı deride alopesik alanların kapladığı yerlerin yüzdesine göre hastalığın yaygınlığı belirlendi ve saç kaybı; yok ise S0; %25'in altında ise S1; %26-50 arasında ise S2; %51-75 arasında ise S3; %76-99 arasında ise S4 ve %100 saç kaybı var ise S5 olarak sınıflandırıldı (13). Hastaların tamamının S1 ve S2 gruplarında dağıldığı görüldü. Vitiligolu hastalara dermatolojik muayene ile tanı konuldu, ek olarak Wood lambası ile depigmente lezyonlar incelendi. Vitiligolu hastalar klinik tutulumuna göre generalize, lokalize ve akrofasiyal olarak tiplere ayrıldı.

Çalışma grubunun sosyo-demografik (yaş ve cinsiyet), klinik özellikleri (hastalık süresi, hastalığın şiddeti, hastalığın tipi, aile hikayesi, kendinde ve ailesinde otoimmün hastalık varlığı) ve tüm hastaların 25(OH)D düzeyleri kaydedildi. Hasta grubuna dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) anket formu doldurtuldu. Finlay ve Khan (14) 1994 yılında geliştirdiği,

Öztürkcan ve ark. (15) tarafından 2006 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması (Cronbach alpha=0,85) yapılan DYKİ, dermatolojiye özgü anket ya da ölçekler içerisinde en önemlisi olup sık kullanılmaktadır. DYKİ, hastaların semptomları, hissettikleri, günlük aktiviteleri, boş zamanını değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkileri ve tedavi temeline dayandırılarak düzenlenmiştir. Son bir hafta içinde hastalığa özgü belirtilerin, kişileri ne derecede etkilediği belirlenmeye çalışılır. Toplam 10 soru olup, skor 0-30 arasında değişmektedir ve alınan puan ile yaşam kalitesi arasında ters ilişki bulunmaktadır.

Hastaların 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında ise D vitamini eksikliği, 20-29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği ve 30 ng/mL ve üstünde ise normal değer olarak kabul edildi (7,12). D vitamini düzeyi çalışma grubumuzun %29'unda 10 ng/mL'nin altında, sadece %12'sinde 30 ng/mL'nin üzerinde bulundu. Bu nedenle, D vitamini seviyesi aralıkları bu çalışmada 0-9,99, 10-19, 20-29,99 ve ≥ 30 ng/mL olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesinde; istatistiksel paket programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi ve tek değişkenli analizlerde ki-kare testi (Monte Carlo düzeltmesi) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%), mean ve median olarak verildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik testlerden ANOVA testi, non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ve korelasyon için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubunun %57,1'i AA, %42,9'u vitiligo tanılı, toplamda 104 hasta olup yaş ortalaması $34,74 \pm 12,7$ (min: 18 - maks: 67) ve %49'u erkek idi.

Kontrol grubu ise %55,7'i erkek, toplamda 61 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubu ile AA ve vitiligo hastalarından oluşan çalışma grubu, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,524$). Ancak AA, vitiligo ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından fark vardı, vitiligo grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$).

Kontrol grubunda D vitamini ortalama düzeyi hastalık gruplarına göre daha yüksek saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde, AA'lı hastalar ile vitiligolu hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı (Tablo 1).

AA'lı hastaların %86,6'sında, vitiligolu hastaların %77,3'ünde ve kontrol grubunun %57,4'ünde, tüm çalışma grubunun ise %44,2'sinde 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'nin altında saptandı. Vitiligo hastalarının %9,1'i ve kontrol grubunun %19,7'si 30 ng/mL'nin üstünde saptanırken, AA hastalarda 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL'nin üstünde hasta yok idi. Çalışma grubundaki sınıflandırılmış 25(OH)D düzeyleri dağılımı Şekil 1'de sunuldu. Vitiligo ve AA hastalarının klinik özellikleri ve özgeçmiş bilgileri Tablo 2'de sunulmuştur (Tablo 2).

AA hastalarının DYKİ puanı ile hastalık süresi, hastalığın şiddeti ve otoimmün hastalık varlığı çok düşük pozitif korelasyon gösterirken, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bu hastaların 25(OH)D düzeyleri ile DYKİ puanları negatif korelasyon gösteriyordu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Vitiligo hastalarının DYKİ puanı ile hastalık süresi, hastalığın tipi ve otoimmün hastalık varlığı çok düşük pozitif korelasyon gösterirken, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bu hastaların 25(OH)D düzeyleri ile DYKİ puanları düşük negatif korelasyon gösteriyordu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 3).

AA ve vitiligolu hastalarda 25(OH)D düzeylerine göre DYKİ puanlarının dağılımı Şekil 2'de sunulmuştur. 25(OH)D düzeyleri yükseldikçe DYKİ puanlarının azaldığı görülmektedir. AA hastalarda bu fark anlamlı iken, vitiligolu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Kruskal-Wallis test; $p=0,05$ - $p=0,119$).

Tartışma

Bu çalışmada AA ve vitiligo hastalarında 25(OH)D düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Son zamanlarda, çeşitli hastalık gruplarında ve genel popülasyonda yaşam kalitesi üzerinde D vitamininin rolü tanımlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili ve yetersizdir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma AA ve vitiligo hastalarında D vitamini düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

AA ve vitiligo, kişinin görünümünde ciddi bozukluk oluşturarak psikolojik durumunu, sosyal ve kişisel ilişkilerini olumsuz yönde etkileyip yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (2,3,16). DYKİ çeşitli dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesini ölçmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar AA ve vitiligolu hastaların yaşam kalitesinin bozulduğunu göstermektedir. Vitiligo hastalarında DYKİ skorları birçok çalışmada farklı sonuçlar içermektedir (16-19). Çalışmamızda vitiligolu hastalarda DYKİ 4,24 olarak saptadık. Ongenae ve ark. (18) yaptıkları çalışmada vitiligolu hastalarda DYKİ skorunu ortalama 4,95 olarak, Kent ve Al' Akadie (19) ise 4,82 olarak saptamışlardır. Bu çalışmalar, bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içeriyordu.

Robabeh Abedini ve ark. (2) çalışmalarında, AA'lı hastalarda DYKİ ortalamasını 7,9, Ghajarzadeh ve ark. (16) 6,4, Qi ve ark.

(20) ise 5,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda AA hastaların hepsi S1 ve S2 grubunda dağılmakta olduğu görüldü ve DYKİ 3,8 olarak saptandı. Bulgular arasındaki bu farklılık, AA hastalarının tipi ve hastalığın şiddet dereceleri arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Son yıllarda toplum bazı çalışmalarda ve bazı hastalıklarda yaşam kalitesi ile D vitamini düzeyi arasında ilişki araştırılmıştır (7,9-12). Tüm dünyada yaygın olarak bildirilen D vitamini eksikliği veya yetersizliği, otoimmün hastalıkları tetikleyen veya kötüleştiren çevresel faktör olarak kabul edilmektedir (21-23).

Çalışmaya katılan tüm hastaların %73,3'ünde 25(OH)D vitamin düzeyinin 20 ng/mL'nin altında saptanması, D vitamini eksikliğinin çalıştığımız bölge ve özellikle bu grup hastalar için göz önünde bulundurulmasının gerekli olduğu sonucuna

Tablo 2. Vitiligo ve AA hastalarının klinik özellikleri ve özgeçmiş

	AA (N=60) n (%)	Vitiligo (N=44) n (%)
Hastalık süresi (ay) Anlamlılık Medyan (min-maks)	11,63 3 (1-120)	83,45 42 (1-636)
Hastalık şiddeti/hastalığın tipi Alopesi: Vitiligo: SALT 1 Jeneralize SALT 2 Lokalize SALT 3 Akrofasiyal	43 (71,7) 17 (28,3) -	32 (72,7) 5 (11,4) 7 (15,9)
Ailede hastalık Yok Var	46 (76,6) 14 (23,4)	32 (72,7) 12 (27,3)
Ailede otoimmün hastalık Yok Var	34 (56,7) 26 (43,3)	27 (61,4) 17 (38,6)
Kendisinde otoimmün hastalık Yok Var	57 (95,0) 3 (5,0)	35 (79,5) 9 (20,5)
DYKİ puanı* Anlamlılık Medyan (min-maks)	3,8 3 (0-19)	4,24 3 (0-26)

AA: Alopesi areata, DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi, min: Minimum, maks: Maksimum, * $p=0,624$

Tablo 1. Çalışma grubu ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve D vitamini düzeyine göre karşılaştırılması

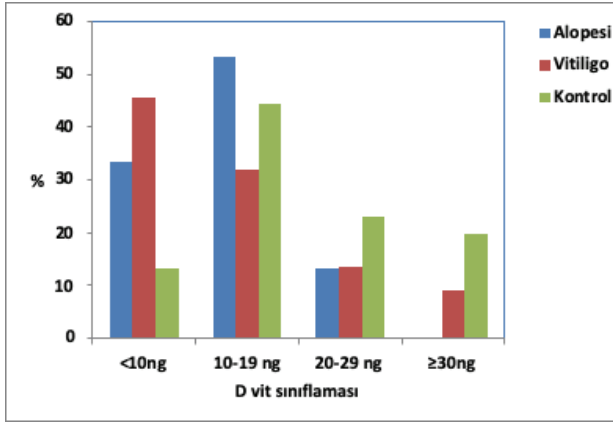
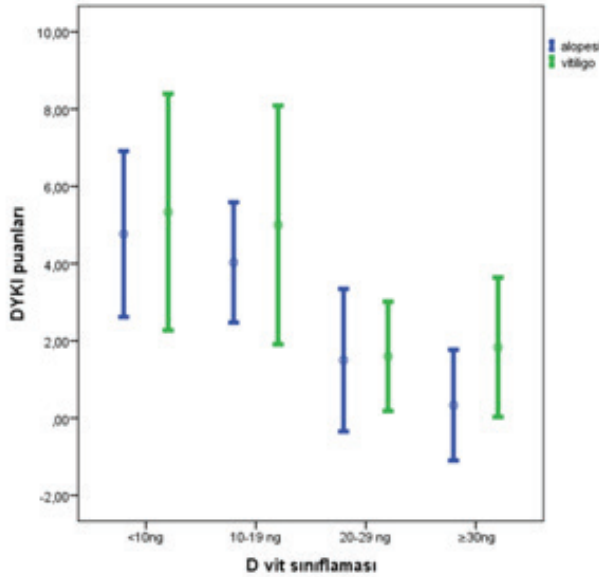
	Alopesi (n=60) n (%)	Vitiligo (n=44) n (%)	Kontrol grubu (n=61) n (%)	İstatistik
Yaş Mean±SD (Min-maks)	31,4±10,03 (18-65)	39,29±14,64 (18-67)	36,61±10,08 (18-69)	F: 5,25 $p=0,006$
Cinsiyet Erkek Kadın	30 (50,0) 30 (50,0)	21 (47,7) 23 (52,3)	34 (55,7) 27 (44,3)	χ^2 : 0,743 $p=0,690$
Dvit (ng) Mean±SD (Min-maks)	13,1±6,29 (4-35)	12,21±8,13 (2-32)	19,23±8,81 (7-39)	F: 12,52 $p<0,000$

SD: Standart deviasyon, Dvit: D vitamini, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 3. AA ve vitiligo hastalarının DYKİ puanı ile hastalık özellikleri arasındaki korelasyon

	Alopesi		Vitiligo	
	r	p	r	p
Hastalık süresi	0,149	0,255	0,222	0,147
Hastalığın şiddeti/tipi	0,098	0,456	0,077	0,617
Kendisinde otoimmün hastalık	0,176	0,178	0,169	0,272
25(OH)D düzeyi	-0,322	0,012	-0,280	0,066

25(OH)D: 25 hidroksivitamin D AA: Alopesi areata, DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

**Şekil 1.** Çalışma grubundaki sınıflandırılmış 25 hidroksivitamin D düzeylerinin dağılımı (X^2 : 30,13 $p<0,000$)**Şekil 2.** Alopesi areata ve vitiligo hastalarında 25 hidroksivitamin D düzeylerine göre dermatolojik yaşam kalite indeksi puanlarının dağılımı

varılmıştır. Ek olarak AA'lı hastalarımızın %86'sında D vitamini eksikliği saptanırken, vitiligo hastalarının %77,3'ünde, kontrol grubunda ise %57,4'ünde D vitamini eksikliği saptandı.

Çalışmamızda hasta grubumuzun 25(OH)D düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu sonuç önceki çalışmalar ile uyumludur (24,25). Farklı olarak, bazı çalışmalarda AA ve vitiligo hastalarında D vitamini düzeyinde

düşüklük saptanmasına rağmen kontrollerle anlamlı bir fark bulunamamıştır (26-29).

Aksu ve ark. (24) çalışmasında, AA'lı hastaların D vitamini düzeyini vitiligo hastalarına göre daha düşük olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise AA'lı hastalar ile vitiligo hastaları arasında D vitamini düzeyleri kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kanada'da yapılan 70 yaş üzerindeki kişilerde D vitamini düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, düşük D vitamini düzeylerinde kişilerin anksiyete ve depresyon puanlarının arttığı ve yaşam kalitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada, Koreli yetişkin kişilerde yaşam kalitesi ile D vitamini arasındaki ilişkinin zayıf olduğu gösterilmiştir (12). ABD'de yapılan bir çalışmada ise D vitamini takviyesi yapılan savaş gazilerinde ağrı, uyku kalitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (10). Oral hipoglisemik tedavi alan tip 2 diyabet hastalarında D vitamini düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (11). Ülkemizde 110 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada, D vitamini yetersizliği veya eksikliğinin mental ve fiziksel fonksiyonları, aktivite düzeylerini etkileyerek yaşam kalitesini azalttığı bildirilmiştir (7). Bu çalışmalarda kullanılan yaşam kalitesi ölçekleri birbirinden farklı ve değişik alanları temsil etmektedir. Çalışmamızda kullanılan ölçeğin hastalığa özgü olması bu alandaki değerlendirmelerin daha objektif yapıldığını gösterebilir. Çalışmamızda AA'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile DYKİ puanları negatif korelasyon gösteriyordu ve anlamlı idi. Bu grupta DYKİ puanları ile hastalık süresi, hastalığın şiddeti ve otoimmün hastalık varlığı gibi hastalık özellikleri arasında çok düşük pozitif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Vitiligo hastaları grubumuzda ise DYKİ puanları ile D vitamini düzeyleri ve hastalık özellikleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalarda, özellikle D vitamini düzeyinin 10 ng/mL'nin altındaki değerlerle ve yaşam kalitesini etkileyen çeşitli patolojik durumlar arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30,31). Çalışmamızda hasta grubunda D vitamini düzeyleri yükseldikçe DYKİ puanlarının azaldığı görülmektedir. Özellikle AA hastalarda D vitamini 20 ng/mL üzerinde olan grupta DYKİ puanlarının düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, çalışma grubumuzun sayıca azlığıydı, ancak bu hasta grubunda yapılan öncü bir çalışmadır. Bununla birlikte, bu sonuçların daha büyük prospektif

çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz. İkincisi, AA hasta grubunda hastalık şiddeti açısından sadece hafif-orta şiddetli hastalardan oluşmaktaydı. Üçüncü olarak, vitiligo hasta grubunda lezyonların lokalizasyonuna göre hastalık tiplere ayrılmıştır, vücut yüzey alanına göre şiddeti değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, AA ve vitiligo hastalarında D vitamini eksikliği oldukça yaygındır ve her iki hastalıkta da yaşam kalitesi bozulmuştur. AA hastalarında 25(OH)D düzeyleri ile DYKİ puanları negatif korelasyon gösteriyorken vitiligo hastalarında bu ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın sonucunda, düşük D vitamini düzeyi olan AA hastaları için D vitamini takviyesi yapılarak yaşam kalitesinin artırılabilirliği ve böylelikle bu hastaların tedavisine katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 19.07.2017 tarih, 2017-9 no ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Helsinki bildirgesine göre hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilerek hasta onamları alındı.

Hakem değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.D.N. Dizayn: N.D.N. Veri Toplama ve İşleme: N.D.N., İ.A. Analiz veya Yorumlama: N.D.N., İ.A. Literatür Tarama: N.D.N. Yazan: N.D.N., İ.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Boyraz N, Karataş-Toğral A, Karasatı S, Ekşioğlu HM. Alopesi areatalı hastalarda 25 hidroksi vitamin D3 düzeyinin değerlendirilmesi Atiye Oğrum, - 1. Evaluation of 25 hydroxy vitamin D3 levels in patients with alopecia areata. *Türkderm* 2015;49:50-3.
2. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Khaledi MK, Tohidinik HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *International Journal of Women's Dermatology* 2018;4:91-4.
3. Erfan G, Albayrak Y, Yanik ME, Oksuz O, Tasolar K, Topcu B, et al. Distinct temperament and character profiles in first onset vitiligo but not in alopecia areata. *J Dermatol* 2014;41:709-15.
4. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:750-8.
5. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16:208-14.
6. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *TÜRKDERM* 2003;37:16-23
7. Akpınar P, İçağasioğlu A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18:13-8.
8. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014;20:71-4.
9. Chao YS, Ekwaru JP, Ohinmaa A, Griener G, Veugeliers PJ. Vitamin D and health-related quality of life in a community sample of older

10. Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. *Clin J Pain* 2013;29:341-7.
11. Krul-Poel YH, Westra S, Van Wijland HJ, Stam F, Lips P, Pouwer F, et al. Vitamin D status and health-related quality of life in patients with Type 2 diabetes 2016;33:300-6.
12. Kim JS, Choi YE, Baek JK, Cho HJ, Kim YS. The Association between Vitamin D and Health-Related Quality of Life in Korean Adults. *Korean J Fam Med* 2016;37:221-7.
13. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:440-447.
14. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (dlqi)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
15. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006;45:1300-7.
16. Ghajarzadeh M, Ghiasi M, Kheirkhah S. Associations between Skin Diseases and Quality of Life: A Comparison of Psoriasis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Acta Medica Iranica* 2012;50:511-5.
17. Seongmin N, Kim M, Park CO, Hann SK, Oh SH. Comparison of the Psychological Impacts of Asymptomatic and Symptomatic Cutaneous Diseases: Vitiligo and Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2013;25:454-61.
18. Ongenae K, Dierckxens L, Brochez L, Van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005;210:279-85.
19. Kent G, Al'Abadie M. Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:330-3.
20. Qi S, Xu F, Sheng Y, Yang Q. Assessing quality of life in Alopecia areata patients in China. *Psychol Health Med* 2015;20:97-102.
21. Takci Z, Tekin Ö, Ertuğrul DT, Karadağ AS, Akin KO. A case-control study: evaluation of vitamin D metabolism in patients with vitiligo. *Turk J Med Sci* 2015;45:837-41.
22. Saleh HM, Abdel-Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:34-40.
23. Krieger MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:512-31.
24. Aksu C, Sarıkaya A, Solak S, Altunay KI. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014;170:1299-304.
25. Yılmaz N, Serarslan G, Gokce C. Vitamin D concentrations are decreased in patients with alopecia areata. *Vitam Trace Elem* 2012;1:105-9.
26. Dovidio R, Vessio M, Dovidio FD. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. *Dermatoendocrinol* 2013;5:271-3.
27. Erpolat S, Sarıfakıoğlu E, Ayyıldız A. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata. *Adv Dermatol Allergol* 2017;34:248-52.
28. Ustun I, Seraslan G, Gokce C, Motor S, Can Y, Ugur Inan M, et al. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:110-3.
29. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:300-2.
30. Kim HJ, Lee JY, Kim TJ, Lee JW. Association between serum vitamin D status and health-related quality of life (HRQOL) in an older Korean population with radiographic knee osteoarthritis: data from the Korean national health and nutrition examination survey (2010–2011). *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:48.
31. Schiller A, Apetriu M, Onofriescu M, Sîriopol D, Veisa G, Schiller O, et al. Prognostic significance of 25-hydroxyvitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: experience from a South-Eastern European dialysis cohort. *Hemodial Int* 2015;19:249-55.



Acute Calcific Tendinitis of the Gluteus Medius

Gluteus Mediusun Akut Kalsifik Tendiniti

© Berke Aras, © Serdar Kesikburun*, © Ümüt Güzelkücü*, © Evren Yaşar*, © A. Kenan Tan*

Kastamonu Rehabilitation Centre, Kastamonu, Turkey

*University of Health Sciences, Gülhane Medical School, Gaziler Physical Therapy and Rehabilitation Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Calcific tendinitis is an inflammatory condition occurring in numerous anatomic locations. Involvement of the gluteus medius tendon is uncommon. In this case we report a patient with hip pain due to calcific tendinitis of the gluteus medius tendon. A 39-year-old male patient was admitted to our outpatient clinic with a complaint of severe right hip pain, which persisted for two weeks and exacerbated with activity. Physical examination revealed marked tenderness around the right greater trochanter. On magnetic resonance imaging, inflammatory edematous changes were demonstrated in the region of the greater trochanter insertion of the gluteus medius tendon. Non-steroidal anti-inflammatory drug was started to the patient by the diagnosis of acute calcific tendinitis. The patient reported no reduction in pain one week after the drug therapy. Thereafter, a corticosteroid injection to the lesion site was administered and patient's symptoms decreased within three days. Clinicians should keep in mind the calcific tendinitis of the gluteus medius muscle in the differential diagnosis of hip pain. The diagnosis is made by physical examination and radiological findings of calcific deposits in the related tendon.

Keywords: Calcific tendinitis, hip pain, steroid injection

Öz

Kalsifik tendinit bir çok anatomik noktada oluşabilen enflamatuvar bir durumdur. Gluteus medius tendonunun tutulumu nadiren görülür. Bu olguda gluteus medius tendonunun kalsifik tendinitine bağlı kalça ağrısı olan bir hasta takdim edilecektir. Otuz dokuz yaşında erkek hasta polikliniğe 2 haftadır devam eden ve aktivite ile artan şiddetli sağ kalça ağrısı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde sağ tronkanter major çevresinde belirgin hassasiyet saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme de gluteus medius tendonunun trokanter majore bağlanma bölgesinde enflamatuvar ödematöz değişiklikler saptandı. Akut kalsifik tendinit tanısı ile hastaya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç başlandı. Bir haftalık ilaç tedavisine rağmen ağrılarında azalma olmadı. Daha sonra kortikosteroid yapılan hastanın semptomlarında üç gün içinde azalma gözlemlendi. Klinisyenler kalça ağrısının ayırıcı tanısında gluteus medius kasının kalsifik tendiniti de akılda tutmalıdırlar. Tanısı fizik muayene ve ilgili tendonda kalsifik birikmelerin radyolojik bulguları ile konur.

Anahtar kelimeler: Kalsifik tendinit, kalça ağrısı, steroid enjeksiyonu

Introduction

Calcific tendonitis is a disorder caused by calcium deposits building up in muscles or tendons (1). Peak incidence of calcific tendinitis occurs in the fifth decade of life, and is almost exclusively found in adults older than 30 years (2). The most common site of calcific tendinitis is the supraspinatus muscle in shoulder. Less common locations include the hip, elbow, wrist, knee, and neck in order of frequency. The deposits may be located within the tendon or in the soft tissues adjacent to the tendon or ligament near its attachment to the bone. There is an acute inflammatory reaction, with pain, tenderness, and local swelling.

Calcific tendinitis in the gluteus medius is rarely seen (3). Although uncommon, it can cause significant morbidity affecting the patient's activities of daily living and ambulation. A case is here reported of acute tendinitis of the gluteus medius to enlighten clinicians about the characteristics of this unusual finding.

Case Report

A 39-year-old male presented with a severe right hip pain, which was exacerbated with activity, which had been ongoing for 2 weeks. There was no history of trauma. Physical examination revealed marked tenderness over the right greater trochanter

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Berke Aras MD, Kastamonu Rehabilitation Centre, Kastamonu, Turkey

Phone: +90 536 585 15 18 **E-mail:** drberkearas@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2761-3478

Received/Geliş Tarihi: 06.02.2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 26.06.2018

and no limitation in hip range of motion. There was no loss of muscle strength in the lower extremity. There were no contributory findings and no laboratory abnormalities. On plain radiography, a calcific deposit was seen adjacent to the greater trochanter (Figure 1a). Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated inflammatory edematous changes in the insertion of the gluteus medius tendon to the greater trochanter (Figure 1b). A diagnosis of acute calcific tendinitis was determined and the patient was treated conservatively using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The patient reported no reduction in pain after 1 week of drug therapy. Consequently, a corticosteroid injection to the lesion site was administered. The severe hip pain and tenderness over the greater trochanter decreased within 3 days.

Discussion

Calcific tendinitis is a benign inflammatory condition occurring in numerous anatomic locations, most commonly around the shoulder. Involvement of the gluteus medius tendon is a rare occurrence (4). The reason for calcification of the tendons is unknown but proposed reasons have included post-traumatic, post-operative and metabolic conditions.



Figure 1a. Anteroposterior plain radiograph of the right hip reveals a soft tissue calcification (arrow) adjacent to the greater trochanter

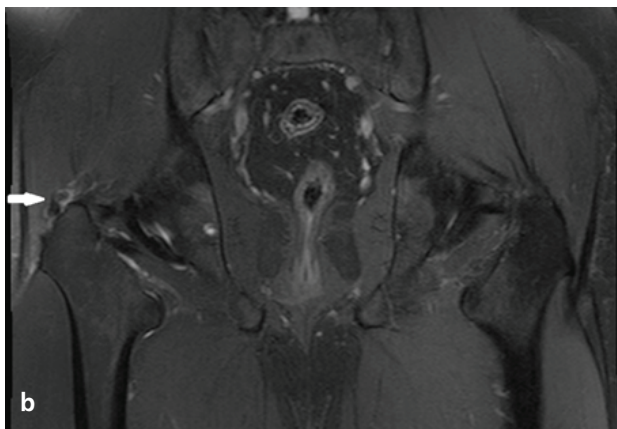


Figure 1b. Coronal T2-weighted image with fat saturation shows calcific deposit with neighbouring inflammatory edematous changes (arrow) in the insertion of the gluteus medius tendon to the greater trochanter

Calcific tendinitis usually occurs in a single joint and affects people aged 40-70 years. The most common symptoms are marked tenderness and pain aggravated by joint motion in the region of the origin of the tendons and in some cases there may be local edema, limitation in joint movement and elevated levels of acute-phase reactants. The severe pain associated with calcific tendinitis usually occurs during the resorptive phase, when there is vascular proliferation along the margin of the deposit, with infiltration of macrophages and multinucleated giant cells that digest the apatite crystals and release hyperalgesic cytokines (5). The diagnosis is based on clinical suspicion and radiographic findings of calcific deposits in the corresponding tendon (3).

The differential diagnoses of calcifications in the hip joint include septic arthritis, avascular necrosis, osteoarthritis, stress fractures, femoro-acetabular impingement, and avulsion fractures of the hip. In cases of diagnostic uncertainty, advanced imaging techniques such as computed tomography or MRI should be used. In the current patient, septic arthritis of the hip was excluded because there was no effusion in the hip joint and the white blood cells and acute-phase reactant levels were normal. Suspicious calcification areas adjacent to the great trochanter on plain radiography and inflammatory edematous changes in the insertion of the gluteus medius tendon observed on MRI were helpful in the diagnosis.

Clinical symptoms of calcific tendinitis usually diminish spontaneously. The treatment of calcific tendinitis usually involves non-steroid anti-inflammatory drugs, local injections, ultrasonic therapy or radiotherapy. When the symptoms progress and interfere with daily activities, open surgical removal is recommended. In the case presented here, as the patient was not responsive to non-steroid anti-inflammatory drugs, a corticosteroid injection was applied and the symptoms were resolved.

Acute calcific tendinitis is an important consideration in the differential diagnosis of acute hip pain. Radiographs are useful in confirming the diagnosis when symptoms and examination findings are characteristic.

The patient was informed that we wanted to submit data from his case for publication, and provided her consent.

Ethics

Informed Consent: A consent form was completed by all participants.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.A., Concept: B.A., S.K., Design: B.A., Ü.G., Data Collection or Processing: B.A., E.Y., Analysis or Interpretation: S.K., A.K.T., Literature Search: B.A., S.K., Writing: B.A., S.K., E.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Gondos B. Observations on peri-arthritis calcarea. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1957;77:93-108.
2. Faure G, Daculsi G. Calcified tendinitis: a review. Ann Rheum Dis 1983;42(Suppl 1):49-53.
3. Sakai T, Shimaoka Y, Sugimoto M, Koizumi T. Acute calcific tendinitis of the gluteus medius: a case report with serial magnetic resonance imaging findings. J Orthop Sci 2004;9:404-7.
4. Kandemir U, Bharam S, Philippon MJ, Fu FH. Endoscopic treatment of calcific tendinitis of gluteus medius and minimus. Arthroscopy 2003;19:4.
5. Uthoff HK. Calcifying tendinitis: an active cell-mediated calcification. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1975;366:51-8.