



Osteoporozlu Hastaların Serum ve Tükürüklerinde Ghrelin ve Obestatin Düzeyleri ve Stronsiyum Ranelatin Etkisi

Ghrelin and Obestatin Levels in Serum and Saliva of Patients with Osteoporosis and the Effect of Strontium Ranelate

Bahar ÇELİKBAĞ¹, Gürkan AKGÖL², Süleyman AYDIN³, Ayhan KAMANLI⁴

¹Sağlık Bakanlığı Harput Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Bingöl Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Bingöl, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Ghrelin ve obestatinin kemik metabolizması üzerine çeşitli etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bu prospektif çalışmada, postmenopozal osteoporoz tanısı konulmuş bir grup hastada ghrelin ve obestatin hormon düzeylerinin belirlenmesi ve stronsiyum ranelat tedavisi ile değişimin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya postmenopozal osteoporoz tanısı konulmuş ve tedavi almamış 36 hasta ile aynı yaş grubunda osteoporotik olmayan 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ghrelin ve obestatin hormonlarını değerlendirmek için kan ve tükürük örnekleri alındı. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri, dual-enerji X-ray absorpsiyometri ile yapıldı. Osteoporoz hasta grubuna stronsiyum ranelat (2 gr/gün) ve kalsiyum (1200 mg/gün) + D vitamini (800 IU/gün) altı ay süre ile verildi.

Bulgular: Osteoporoz grubunda tedavi öncesi deaçil ghrelin tükürük düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), obestatin tükürük seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Osteoporoz grubunda tedavi öncesi ve sonrası, tükürük ve serum ghrelin ve obestatin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Tedavinin altıncı ayında yapılan ölçümlerde lomber ve femur boyun KMY değerlerinde yükselme olduğu saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız serum ya da tükürük ghrelin ve obestatin düzeylerinin kemik metabolizması ile osteoporoz patogenezinde araştırılmaya değer peptitler olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, ghrelin, obestatin, stronsiyum ranelat

Abstract

Objective: It is known that Ghrelin and obestatin have effects on bone metabolism. In this prospective study it is aimed to assess serum and saliva ghrelin and obestatin levels in patients with post-menopausal osteoporosis in comparison to non-porotic healthy controls, and to determine the changes in these levels with strontium ranelate treatment.

Material and Methods: Thirty-six drug-naive patients with postmenopausal osteoporosis and 21 healthy age-matched postmenopausal controls were included. Saliva and blood were collected to assess ghrelin and obestatin. Bone mineral density (BMD) was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry. Strontium ranelate (2 g/day) and calcium (1200 mg/day) + vitamin D (800 IU/day) treatment were given to the osteoporotic patients for 6 months.

Results: In patients with post-menopausal osteoporosis, saliva ghrelin levels were significantly higher and obestatin levels were significantly lower than controls at baseline ($p<0.05$). No significant difference in serum and saliva ghrelin or obestatin levels were achieved with the treatment ($p>0.05$). Lumbar and femoral BMD increased at the end of 6 months of treatment.

Conclusion: Our results indicate that ghrelin and obestatin levels are key peptides that are need to be investigated in the bone metabolism as well as in pathogenesis of osteoporosis.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, ghrelin, obestatin, strontium ranelate

Giriş

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve kemiğin mikromimari yapısının bozulması sonucunda frajilitede ve fraktüre yatkınlıkta artışla karakterize metabolik ve sistemik bir hastalıktır (1). Osteoporoz tüm yaş grubundaki kadınları etkileyen bir durumdur, fakat özellikle yaşlılardaki etkileri oldukça şiddetlidir (2).

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak, mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) peptid yapıda bir hormondur (3). Bu hormon mide-den başka hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde sentezlenir (4,5). Ghrelinin büyüme hormonu (GH) salınımı, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir (4-8). Ratlarda, GAH osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. Dişi ratlara, 12 hafta boyunca büyüme hormon salgılatıcı peptid-6 [growth hormone (GH)-releasing peptide-6, GHRP-6] veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (9,10).

Ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda çok fazla çalışma bulunmamasına rağmen, kemik doku üzerine direkt etki yaptığından osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (10).

Obestatin, 2005 yılında Zhang ve ark. (11) tarafından izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur (12-14). Obestatin, ghreline zıt etki gösterir. Etkisini, hücrelerde siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir (15,16). Mide dokusu, özellikle oksintik mukozası ghrelin ve obestatin için en zengin dokudur. Ratların midesinin oksintik mukozasının cerrahi olarak çıkarılmasıyla, dolaşımdaki ghrelin ve obestatin düzeylerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür. Çift immünohistokimyasal boyamalarla pankreasta obestatinin ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan epsilon (ϵ) hücrelerinde bulunduğunu göstermektedir. Obestatin ve ghrelinin ϵ hücrelerinden birlikte ekspresyonu, bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini, lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir (11).

Bu çalışmadaki amacımız; kemik metabolizmasında etkileri kısmen gösterilmiş olan ghrelin ve etkisi henüz tam olarak bilinmeyen obestatinin osteoporozlu hastalardaki düzeyi ve stronsiyum ranelat tedavisi ile düzeylerindeki değişikliklerin araştırılmasıdır. Ayrıca, stronsiyum ranelat tedavisi alan osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) değerleri ve yaşam kalite ölçütlerindeki değişikliklerin de araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 57 bayan hasta çalışmaya dâhil edildi. Bunlardan 36 tanesi kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüne dayalı Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz kriterlerine uyan, DXA ölçümüne göre lomber bölge veya femur bölgesinde T skoru $-2,5$ 'den düşük olan hastalar

iken, 21 tanesi T skoru 1 ile $-2,5$ arasında olan normal ya da hafif osteopenik hastalardan oluşmakta idi. Osteoporozu olan hastalar ($n=36$) çalışma grubu, osteopenik veya normal KMY olan hastalar ise ($n=21$) kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar daha önce osteoporoz tanısı almamış ve osteoporozu yönelik ilaç kullanmamıştı. Bilinen osteoporozu neden olabilecek herhangi bir sekonder hastalığı olan (hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, hiperprolaktinemi, malignite, romatolojik hastalıkları gibi), kemik metabolizması üzerine etkili ilaç (kortikosteroidler, heparin, antikonvülanlar, antineoplastik ajanlar, tiroid hormonları gibi) kullanım öyküsü bulunanlar ve yaşam kalitesini etkileyebilecek nörolojik, ortopedik, psikiyatrik hastalığı olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Osteoporoz grubuna stronsiyum ranelat (2 gr/gün) ve kalsiyum (1200 mg/gün)+D vitamini (800 IU/gün) başlanarak tedavinin 6. ayında hastalar tekrar değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hastanın yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi gibi temel özellikleri ile eğitim durumu, mesleği, medeni hali, gebelik sayısı, çocuk emzirme süresi, menarş yaşı, menapoz yaşı, oral kontraseptif kullanım öyküsü ve süresi, daha önce geçirilmiş kırık öyküsü, düzenli egzersiz alışkanlığı, immobilizasyon öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, günlük çay ve kahve tüketimi, besin yoluyla günlük kalsiyum alımı gibi osteoporoz patogenezi üzerine etkili faktörler sorgulandı ve ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışmada yer alan her hastaya bilgilendirilmiş onay formu doldurularak izinleri alındı. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin biyokimya, tiroid hormonları, parathormon değerlerine bakıldı. Biyokimyasal testler Olympus AU 600 oto analizatör ünitesinde spectra yöntemiyle, hormonal testler Immulite 2000, Roche Hitachi ünitesinde kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmaya dâhil edilen her olgudan, ghrelin ve obestatin hormonları için sabah saat dokuzda 5 mL açlık kanı ve 3 mL tükürük eşzamanlı olarak alındı. Ancak, peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum ve tükürük ghrelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her 1 mL kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinin 20-30 μ L eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Böylece bu örnekler, -20 ile -80°C 'de bir yıl kadar stabil kalabilmesi sağlandı.

Kan örneklerindeki ghrelin (Cat. No:RD194063400R, Biovendor Research, Human Unacylated Ghrelin ELISA ve A05106-96, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit) ve obestatin, (Phoenix Inc, USA) üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı. Tükürük örneklerinde ise bu iki hormon, Aydın ve ark. (5) tarafından modifiye edilen metotla ölçüldü. Kontrol grubunda, tüm biyokimyasal ve hormonal parametrelere bir kez bakıldı. Çalışmaya alınan hastaların serum, tükürük ve idrar örneklerinde ghrelin ve obestatin düzeyleri ölçüldü.

L1-L2-L3-L4 lomber vertebra ve femur boyun bölgelerinin kemik mineral yoğunluk ölçümleri DXA (Lunar DPX) cihazı ile yapıldı. Lomber bölge için L1-L4 vertebra ortalamaları dikkate alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel ölçümlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 12.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel metotlarla

yapıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda paired samples, independent samples *t* testi, ki-kare veya Fisher testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 36 osteoporozlu hasta ve 21 osteopenik ya da normal KMY'na sahip kontrol grubu alındı. Sekiz hasta çeşitli nedenlerle (2 hastada bulantı olması nedeni ile ilaç kesildi, 4 hasta adres değişikliği nedeniyle kontrole gelmedi, 2 hasta ilacı keserek başka ilaç kullanmaya başladı) izlem çalışmasını tamamlayamadığından, hasta grubunda tedavi 28 kişi ile tamamlandı. Çalışmaya alınan hastaların tümü postmenopozal kadın hastaydı ve yaş ortalaması hasta grubunda $63,69 \pm 8,89$ ve kontrol grubunda $55,61 \pm 7,80$ yıl olup benzerdi ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda alkol kullanım öyküsü yoktu. Osteoporoz grubunda sigara kullanma alışkanlığı yoktu, ancak kontrol grubunda 1 hastada vardı. Immobilizasyon öyküsü osteoporoz grubunda 3 hastada, kontrol grubunda 1 hastada vardı. Düzenli egzersiz alışkanlığı hasta ve kontrol grubunda yoktu; düzensiz egzersiz alışkanlığı osteoporoz grubunda

9 hastada, kontrol grubunda 5 hastada vardı ($p = 0,92$). Kırık öyküsü osteoporoz grubunda 2 hastada varken, kontrol grubunda yoktu ($p = 0,39$). Günlük kahve tüketimi öyküsü osteoporoz grubunda 12 hastada, kontrol grubunda 15 hastada vardı ($p > 0,05$). Çalışmaya alınan hastaların gebelik sayısı, emzirme süreleri, menopoza ve menarş yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Osteoporoz grubu DXA ölçümlerinin tedavi öncesi ve altı ay sonrası kontrol değerleri karşılaştırıldığında L1-L4 ve femur boyun bölgesi, T skorları, Z skorları ve KMY değerleri arasında anlamlı bir düzelme gözlemlendi ($p = 0,01$).

Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal parametrelerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kalsiyum ve albümin düzeylerinde bazı istatistiksel farklar bulunmasına rağmen, gerek normal limitlerin içerisinde yer alması gerekse klinik olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde olması nedeniyle anlamlı farklılık olarak alınmadı. Hastalarda hipoalbuminemi saptanmadı. Tiroid hormonları ve PTH değerlerinde, osteoporoz grubunun tedavi öncesi ve 6 ay sonraki kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Osteoporoz grubunda sT3 değerlerinde tedavi sonrası bir miktar artmış olarak saptandı ($p < 0,005$), TSH değerleri ise bir miktar azalmış olarak bulundu ($p < 0,005$), ancak bu değerler normal limitler içerisinde olup klinik olarak anlamlı değildi.

Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen serum ile tükürük açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri ile kontrol grubunda ölçülen serum ve tükürük açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri arasındaki farklılıklar Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınların serum açıl ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin ve tükürük açıl ghrelin düzeylerinde, osteoporozu olmayan sağlıklı post-menopozal kadınlara göre anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak postmenopozal osteoporozlu kadınlarda tükürük deaçil ghrelin düzeyleri, osteoporotik olmayan sağlıklı postmenopozal kadınlara göre yüksek olarak saptandı. Tükürük obestatin düzeyleri ise düşük olarak bulundu. Stronsiyum ranelat tedavisi sonrası 6. ayda bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı.

Stronsiyum ranelatın etkisi konusunda, Meunier ve ark. (17) yapmış oldukları çalışmada 353 osteoporotik hastaya 2 yıl süre ile stronsiyum ranelat verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda 2 g/gün dozunda kullanıldığında stronsiyum ranelatın lomber KMY'de yılda %3 oranında artış sağladığı saptanmıştır.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin demografik özellikleri (ort±SD)

	Osteoporoz	Kontrol
n	36	21
Yaş (yıl)*	63,69±8,89	55,61±7,80
Boy (cm)	154,16±6,26	156,76±5,42
Kilo (kg)	68,79±12,83	80,52±12,01
VKI (kg/cm ²)*	28,82±4,65	33,34±5,22

VKI: vücut kitle indeksi; *:Hasta ve kontroller arası fark anlamlı değil ($p > 0,05$)

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların gebelik sayısı, emzirme süreleri, menarş ve menopoz yaşları (ort±SD)

	Osteoporoz	Kontrol	p
Gebelik sayısı	6,55±2,75	5,28±2,75	0,09
Emzirme süresi (yıl)	1,42±0,76	1,34±0,61	0,69
Menarş yaşı	13,83±1,13	13,57±1,12	0,40
Menopoz yaşı	47,61±4,95	46,19±5,49	0,32

Tablo 3. Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda serum açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri (ort±SD)

	Osteoporoz		Kontrol	p (TÖ-TS)	p (TÖ- kontrol)	p (TS-kontrol)
	TÖ (n=36)	TS (n=28)	(n=21)			
Açıl ghrelin serum (pg/mL)	36,98±8,82	39,16±7,95	34,42±12,10	AD	AD	AD
Deaçil ghrelin serum (pg/mL)	81,30±17,02	83,33±13,76	74,33±22,41	AD	AD	AD
Obestatin serum (ng/mL)	0,95±2,13	1,64±2,37	0,53±1,08	AD	AD	<0,05

AD: anlamlı değil; TÖ: tedavi öncesi; TS: tedavi sonrası

Tablo 4. Osteoporoz grubundaki hastaların tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol grubunda tükürük açil ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri (ort±SD)

	Osteoporoz		Kontrol)	p (TÖ-TS)	p (TÖ- kontrol)	p (TS-kontrol)
	TÖ (n=36)	TS (n=28)	(n=21)			
Açil ghrelin tükürük (pg/mL)	35,76±8,70	36,87±7,94	32,71±7,67	AD	AD	<0,05
Deaçil ghrelin tükürük(pg/mL)	79,80±14,0	79,74±11,76	70,28±15,36	AD	<0,05	<0,05
Obestatin tükürük (ng/mL)	0,75±1,46	0,16±0,29	2,18±2,50	AD	<0,05	<0,001
L1-L4 KMY, g/cm ²	0,81±0,08	0,84±0,07	1,09±0,08	<0,01	<0,001	<0,01
Femur Boyun KMY, g/cm ²	0,79±0,11	0,83±0,10	0,95±0,08	<0,01	<0,001	<0,01

AD: anlamlı değil; TÖ: tedavi öncesi; TS: tedavi sonrası

Reginster ve ark. (18) yaptıkları çalışmada, erken postmenopozal dönemde bulunan 160 osteoporotik hastaya 2 yıl süreyle stronsiyum ranelat verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda 1 g/gün dozunda kullanıldığında stronsiyum ranelatin lomber KMY'de yılda %1,5 oranında artış sağladığı, ancak plasebo grubunda ise yıllık %1 oranında kayıp olduğu saptanmıştır.

Stronsiyum ranelat ile yapılmış iki tane faz II çalışmasının karşılaştırıldığı PREVOS çalışması sonucunda; 1 gr/gün stronsiyum ranelat kullanımında lomber KMY'de yıllık %2,8'lik bir artış saptanırken, plasebo grubunda yıllık %0,4'lük bir artış saptanmıştır. STRATOS çalışmasında ise, 2 gr/gün stronsiyum ranelat kullanımında lomber KMY'de yıllık %7'lik bir artış saptanmıştır (19).

Postmenopozal osteoporozu olan 1649 kadınla yapılan faz III çalışmasında günde 2 gr oral stronsiyum ranelat alan grup ile plasebo karşılaştırılmıştır. Ayrıca her iki gruba da kalsiyum ve D vitamini çalışma süresince verilmiştir. Üç yıl sürdürülen çalışmada, vertebral radyografi yıllık olarak ve DXA ölçümü 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Çalışma sonunda kırık oluşumu plasebodan daha az oluşmuş ve kırık riski ilk yılda %49, tedavi boyunca %41 olarak azalmıştır. Stronsiyum ranelat ile tedavide 36 ay boyunca lomber vertebrada %14,4 ve femur boynunda %8,3 oranında kemik mineral yoğunluğunda artış saptanmıştır. Yan etki bakımından iki grup arasında önemli bir fark tespit edilememiştir (20).

Çalışmamızda ise, 6 ay süreyle stronsiyum ranelat tedavisi alan osteoporoz grubunun DXA ölçümleri dikkate alınarak, tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında L1-L4 ve femur boyun bölgesi KMY değerlerinde anlamlı bir düzelme gözlemlendi (p=0,01). Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında, stronsiyum ranelat kullanan hastaların KMY'lerinde belirgin oranda düzelme görüldüğü söylenebilir. Bu verileri kendi çalışmamızla karşılaştırdığımızda da benzer sonuçlar elde ettiğimizi gördük. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda düzelmenin daha az görülmesi, takip süresinin daha kısa olması ve hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada ghrelinin osteoblastik hücrelerde tanımlanarak bu hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (5). Ahnfelt-Ronne ve ark. (9) yaptığı çalışmada, GAH'ın ratlarda osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle ettiği görülmektedir. Dişi ratlara 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası, *in vivo* kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir.

Serum ghrelin düzeyleri ile osteoporoz ilişkisi bazı çalışmalarda incelenmiş, ancak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tükürük ghrelin düzeyleri ise ilk defa çalışmamızda incelenmiştir. Napoli ve ark. (21) yaptığı çalışmada, sağlıklı yaşlı kadınlardaki trabeküler KMY ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır.

Koutroubakis ve ark. (22) yaptığı çalışmada, serum ghrelin düzeyleri ile lomber omurga ve femur KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Jürimäe ve ark. (23) yaşları ortalama 68, vücut kitle indeksi 27,4 olan 88 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kemik mineral yoğunluğu ile ghrelin arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamamıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna oranla, tükürük obestatin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değerde düşüklük ve deaçil ghrelin düzeylerinde ise yükseklik olduğu saptandı, serum seviyelerinde ise farklılık saptanmadı. Tedavi sonrasında ise, kontrol grubuna göre bu farklılıklar artmaktadır. Bununla beraber tükürük açil ghrelin ve serum obestatin seviyelerinde de, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir miktar artış görülmektedir.

Hasta grubundaki değerlendirmelerde serum ve tükürük ghrelin ile obestatin seviyelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarında bir farklılık gösterilememiştir. Ghrelinin tedavi sonrasında, kontrol grubuna göre artışı kemik turnoverindeki tedavi ile oluşan olumlu etkinin bir sonucu olabilir.

Obestatin ghreline ters bir etki göstermesine rağmen ve bulgularımızda tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, tedavi sonrasında düzeyinin artmış olması osteogenezdeki hızlı döngünün tedavi ile değişmesine bağlı olabilir. Yani hastalarımıza vermiş olduğumuz stronsiyum, ranelat ve kalsiyum + D vitamini kemik döngüsünü olumlu olarak etkilemekte, kemik yapımını arttırmaktadır. Bu da, bahsedilen her iki hormonun osteoblastik hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyonda etkili olduğunun bir kanıtı olabilir.

Sonuç

Çalışmamız, stronsiyum ranelatin kalsiyum + D vitamini ile kombine edildiğinde 6 aylık bir sürede bile KMY'de olumlu etkiler yaptığını, bu etkilerin ghrelin ve obestatin düzeyleriyle ilişkili olduğunun kanıtı olabilir. Sonuçlarımız, özellikle serum ya da tükürük ghrelin ve obestatin düzeylerinin kemik metabolizması ve osteoporoz patogenezinde araştırmaya değer peptidler olduğunu göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (29.08.2007/05) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Ç., A.K.; Tasarım - B.Ç., A.K., G.A.; Denetleme - G.A., A.K., B.Ç.; Kaynaklar - B.Ç., A.K., G.A.; Malzemeler - B.Ç., S.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.Ç., A.K., G.A.; Analiz ve/veya yorum - B.Ç., A.K.; Literatür taraması - B.Ç., G.A., A.K.; Yazıyı yazan - B.Ç., G.A.; Eleştirel İnceleme - A.K., G.A., Diğer - B.Ç., A.K., G.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP, Proje No: 1565) tarafından desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Fırat University Faculty of Medicine (29.08.2007/05).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.Ç., A.K.; Design - B.Ç., A.K., G.A.; Supervision - G.A., A.K., B.Ç.; Funding - B.Ç., A.K., G.A.; Materials - B.Ç., S.A.; Data Collection and/or Processing - B.Ç., A.K., G.A.; Analysis and/or Interpretation - B.Ç., A.K.; Literature Review - B.Ç., G.A., A.K.; Writer - B.Ç., G.A.; Critical Review - A.K., G.A., Other - B.Ç., A.K., G.A.

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

Financial Disclosure: This study was supported by Fırat University Scientific Research Projects Coordination Unit (FUBAP, Project No: 1565).

Kaynaklar

1. Nelson HD, Helfand M. MD, Woolf SH, Janet D, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 529-41. [\[CrossRef\]](#)
2. Greenspan SL. A 73 year old woman with osteoporosis. *JAMA* 1999;16:1531-40. [\[CrossRef\]](#)
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60. [\[CrossRef\]](#)
4. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin- a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68. [\[CrossRef\]](#)
5. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32:76-89.
6. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522. [\[CrossRef\]](#)
7. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006;74:218-29. [\[CrossRef\]](#)
8. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002;77:433-44. [\[CrossRef\]](#)
9. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine* 2001;14:133-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res* 2005;20:790-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Zhang JY, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009;152:61-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Qiua TS, Yan JG, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008;29:639-45. [\[CrossRef\]](#)
14. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effect of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:21-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Sibilia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:31-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:1648-53. [\[CrossRef\]](#)
17. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD. Strontium Ranelate: Dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis- A 2 year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized two-year double masked dose ranging placebo controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14:56-65.
20. Meunier PJ, Roux C, Seman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Eng J Med* 2004;350:459-68. [\[CrossRef\]](#)
21. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, et al. Effect of ghrelin on bone mass density: the InChianti study. *Bone* 2011;49:257-63. [\[CrossRef\]](#)
22. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis G, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:e60-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008;26:618-23. [\[CrossRef\]](#)