

# POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA İMMATÜR GRANÜLOSİT İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation of the Relationship Between Immature Granulocytes and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis

Arzu BOSTANCI DURMUŞ<sup>1,2</sup>, Hande KURT GÜVEN<sup>1</sup>, Bengü MUTLU SÜTÇÜOĞLU<sup>2</sup>, Sedat ÖZDEMİR<sup>3</sup>, Gizem ÖNER<sup>2</sup>, Yiğit YILDIZ<sup>2</sup>, Elif YILMAZ<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** İmmatür granülositler (IG), promiyelosit, miyelosit ve metamiyelosit gibi granülositik serinin olgunlaşmamış hücrelerini ifade eder. Enfeksiyon, inflamasyon, sepsis gibi durumlarda kemik iliğinden periferik dolaşıma salınan prematür hücrelerdir. Osteoporoz vücut immün disfonksiyonu ve sistematik inflamasyon aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmadaki amacımız osteoporoz olan ve olmayan hastalar arasında IG ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2022 - Kasım 2023 tarihleri arasında postmenapozal 50-65 yaş aralığında rutin kontrol için başvuran ve kemik mineral dansitometri (KMD) çekimi yapılan, demografik verileri ve immatür granülosit sayıları olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmamızda hastalar; T skoru -2,5 ve altı olanlar (n=199) (Grup 1), T skoru -2,5 ve -1 arasında olanlar (n=213) (Grup 2), T skoru -1 ve üzeri olanlar (n=203) (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 615 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerine göre üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında yaş, T skoru, immatür granülosit sayısı ve yüzdesi ile lenfosit düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0,05). Grup 1'de (T skoru ≤-2,5) yaş daha ileri, immatür granülosit düzeyleri daha yüksek, lenfosit düzeyleri ise daha düşüktür. Sigara kullanım oranı, KMY'si düşük bireylerde anlamlı derecede daha yüksektir (p=0,000).

Lojistik regresyon analizine göre, SIRI ve immatür granülosit sayısı, osteoporozla anlamlı ilişki göstermiştir (p<0,05). SIRI'deki her bir birim artış osteoporoz ile pozitif yönde, immatür granülosit düzeylerindeki artış ise osteoporoz ile negatif yönde anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (SIRI için OR=1,244; IG için OR=0,037). ROC analizi sonucunda immatür granülosit için AUC: 0,933 olup tanısallık doğruluğu yüksek bulunmuştur. Cut-off değeri 0,275 olarak belirlenmiş; %84,5 sensitivite ve %19,7 spesifite saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamız inflamatuvar süreçlerin kemik mineral dansitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve immatür granülosit sayısının osteoporoz tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmatür Granülosit; Osteoporoz; Kemik Mineral Dansitometri

### ABSTRACT

**Objective:** Immature granulocytes (IGs) are defined as immature cells of the granulocytic series, including promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes. These premature cells are released from the bone marrow into the peripheral circulation during conditions such as infection, inflammation, and sepsis. Osteoporosis is closely associated with immune dysfunction and systemic inflammatory activation. The aim of this study is to evaluate the relationship between IG levels and bone mineral density (BMD) in patients with and without osteoporosis.

**Material and Methods:** Patients aged 50-65 years who were postmenopausal, presented for routine check-ups, and underwent bone mineral densitometry (BMD) at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital between November 2022 and November 2023, and who had available demographic data and immature granulocyte counts, were included in the study. In our study, patients were divided into three groups: those with a T-score of -2.5 or below (n=199) (Group 1), those with a T-score between -2.5 and -1 (n=213) (Group 2), and those with a T-score of -1 or higher (n=203) (Group 3).

**Results:** A total of 615 patients were included in the study. Statistically significant differences were observed among the three BMD groups in terms of age, T-score, immature granulocyte count and percentage, and lymphocyte levels (p<0.05). Group 1 patients were older, had higher IG levels, and lower lymphocyte counts. The rate of smoking was significantly higher in patients with low BMD (p<0.001).

Logistic regression analysis revealed that SIRI and IG count were significantly associated with osteoporosis (p<0.05). Each unit increase in SIRI was associated with a 24.4% increase in osteoporosis risk (OR=1.244), whereas each unit increase in IG count was associated with a 96.3% decrease in risk (OR=0.037). ROC curve analysis showed high diagnostic accuracy for IG (AUC=0.933). The cut-off value for IG was determined as 0.275, with 84.5% sensitivity and 19.7% specificity.

**Conclusion:** This study highlights the influence of inflammatory processes on bone mineral density and suggests that immature granulocyte count may serve as a potential biomarker in the diagnosis of osteoporosis.

**Keywords:** Immature Granulocyte; Osteoporosis; Bone Mineral Densitometry

<sup>1</sup>Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye.

<sup>2</sup>Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye.

<sup>3</sup>Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye.

Arzu BOSTANCI DURMUŞ, Op. Dr.  
(<https://orcid.org/0000-0002-6109-3664>)  
✉ drarzubostanci@gmail.com

Hande KURT GÜVEN, Op. Dr.  
(<https://orcid.org/0009-0008-3691-189X>)  
✉ hnde.krtt@gmail.com

Bengü MUTLU SÜTÇÜOĞLU, Op. Dr.  
(<https://orcid.org/0000-0002-5594-1719>)  
✉ drbengumutlu@gmail.com

Sedat ÖZDEMİR, Uzm. Dr.  
(<https://orcid.org/0000-0002-5294-9061>)  
✉ drsedatozdemir@gmail.com

Gizem ÖNER, Ass. Dr.  
(<https://orcid.org/0009-0004-0321-6218>)  
✉ gzemoner@gmail.com

Yiğit YILDIZ, Ass. Dr.  
(<https://orcid.org/0000-0002-9012-6293>)  
✉ y.yildiz@outlook.com

Elif YILMAZ, Prof. Dr.  
(<https://orcid.org/0000-0001-5107-6492>)  
✉ elifakkasyilmaz@gmail.com

### İletişim:

Op. Dr. Arzu BOSTANCI DURMUŞ  
Sanatoryum Cad. Pınarbaşı Mah.  
Ardahan Sok. No: 25. Ankara,  
Türkiye.

**Geliş tarihi/Received:** 13.06.2025  
**Kabul tarihi/Accepted:** 17.11.2025  
**DOI:** 10.16919/bozoktip.1718900

Bozok Tıp Derg 2026;16(1):24-31  
Bozok Med J 2026;16(1):24-31

## GİRİŞ

Osteoporoz, kemiklerin zayıflaması ve kırılma hale gelmesi ile karakterize edilen, genellikle yaşlanma, genetik faktörler, hormonal değişiklikler, yetersiz beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı ile ilişkilendirilen sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). İmmatür granülosit, kemik iliğindeki granülositlerin (myelosit, promyelosit ve metamyelosit) olgunlaşmamış formlarının genel adıdır ve genellikle enfeksiyon ve sistemik inflamasyon durumlarıyla ilişkilidir. Ayrıca, miyeloid hücrelerin aşırı üretimini gösterir (2). Yapılan araştırmalar, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında immatür granülositlerin biyokimyasal bir belirteç olarak potansiyelini ortaya koymaktadır. Literatürde, immatür granülosit artışının akut miyokard infarktüsü (AMI), pulmoner emboli, kardiyak arrest gibi durumlarla ciddiye ve prognoz açısından ilişkilendirilmiştir. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC), peritonit, sepsis, pnömoni ve üst gastrointestinal sistem kanamalarında ise artmış mortalite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (3-5). Genellikle osteoporozun patofizyolojisi daha çok osteoblast ve osteoklast hücrelerinin dengesizliğine, inflamasyonun rolüne ve bağışıklık sisteminin etkilerine odaklanmaktadır. İmmatür granülositlerin osteoporoz üzerindeki etkileri ise daha yeni ve gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Granülositlerin inflamasyonla ilişkili sitokinler aracılığıyla osteoklast aktivasyonunu artırarak osteoporozun gelişiminde bir rol oynayabileceğini düşünülebilir. PubMed veya Google Scholar gibi bilimsel veritabanlarında "osteoporosis and immature granulocytes" gibi anahtar kelimelerle arama yaptığımızda herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle; biz bu çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda immatür granülosit ile kemik mineral yoğunluğu ilişkisini değerlendirmeyi, osteoporozun patofizyolojisi ile immatür granülositlerin rolünü inceleyerek, bu iki mekanizmanın potansiyel etkileşimini ve osteoporozun tedavisindeki olası klinik sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmanın hipotezi, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda immatür granülosit düzeylerinin, osteoporozu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğudur.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif kesitsel çalışma, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Kasım 2022 - Kasım 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya, aynı dönemde rutin kontrol amacıyla başvuran, postmenopozal dönemde bulunan ve yaş aralığı 50-65 yıl olan kadın hastalar arasından kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümü yapılmış bireyler dâhil edilmiştir. Dahil edilen olguların demografik verileri ve immatür granülosit (IG) değerleri hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmaya postmenopozal dönemde, 50-65 yaş aralığında, KMD ölçümünün tamamlanmış ve demografik ile hematolojik (immatür granülosit sayısı da dahil) verilerin eksiksiz biçimde kaydedilen hastalar dahil edilmiştir. Akut veya kronik enfeksiyon, malignite, otoimmün hastalık, hormon replasman tedavisi alanlar, bifosfonat gibi ilaç kullanım öyküsü olanlar, hematolojik bozukluk ya da kemik metabolizmasını etkileyebilecek endokrinolojik patolojiler (örneğin hipertiroidi, hiperparatiroidi veya Cushing sendromu) bulunan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, kortikosteroid veya immünsüpresif ilaç kullanımı öyküsü olan, eksik laboratuvar veya KMD verisine sahip, ya da 50 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler çalışma popülasyonuna alınmamıştır.

Çalışma popülasyonu, KMD ölçümünden elde edilen T skoru değerlerine göre üç gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (osteoporoz): T skoru  $\leq -2,5$  olanlar (n=199),
- Grup 2 (osteopeni): T skoru -2,5 ile -1 arasında olanlar (n=213),
- Grup 3 (kontrol): T skoru  $\geq -1$  olanlar (n=203).

Tam kan sayımı ve immatür granülosit ölçümleri, Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) otomatik hematoloji analizörü kullanılarak yapılmıştır. Cihaz, akım sitometrisi temelli floresan yöntemiyle promiyelosit, miyelosit ve metamiyelosit gibi granülositik serinin olgunlaşmamış hücrelerini tam kan örneklerinden otomatik olarak belirlemektedir. KMD ölçümü, Explorer QDR Series (Hologic Inc., Waltham, Massachusetts, ABD) çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) cihazı kullanılarak, üretici firmanın kalite kontrol ve kalibrasyon protokollerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, lomber vertebra (L1-L4) ve femur total bölgelerinden alınmıştır.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonundaki etik prensiplere uygun olarak planlanmış ve etik kurul kararı Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu'nun 28/02/2024 tarihli 2024- BÇEK / 21 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Veriler istatistiksel olarak IBM SPSS Statistics v.22.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) paket programına kaydedilerek değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen veriler için tanımlayıcı istatistikler medyan ve %25-75 interquartile range (IQR) olarak raporlanmıştır. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) şeklinde ifade edilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) düzeyine göre oluşturulan üç grup arasındaki farkların değerlendirilmesinde; sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Osteoporoz varlığını etkileyen bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla, anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak Backward: Likelihood Ratio (LR) yöntemiyle lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Modele dahil edilen değişkenlerin etkisi odds ratio (OR) ve %95 güven aralığı (CI) ile birlikte sunulmuştur. Tanısal performansın değerlendirilmesi amacıyla, anlamlı bulunan parametreler için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış; AUC (Area Under the Curve) değeri, sensitivite, spesifite ve cut-off noktaları hesaplanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya genel olarak şartları sağlayan 615 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tüm hastaların yaş ortalaması 55 (50,00-65,00) idi. Hastaların ortalama boyu 1,59 (1,56-1,63 ) cm, kilo 67,00 (54,00-85,00) kg, vücut kitle indeksleri 26,84 (21,64-32,35), sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) 0,71 (0,49-1,12), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) 417,79 (282,46-571,92), Tskoru -1,70 (-2,60-0,50), hemogram 13,6 (12,60-4,30), immatürgranülostit yüzdesi 0,07 (0,04-0,08) idi (Tablo 1).

Çalışmamızda hastalar; T skoru -2,5 ve altı olanlar (n=199) (Grup 1), T skoru -2,5 ve -1 arasında olanlar

(n=213) (Grup 2), T skoru -1 ve üzeri olanlar (n=203) (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır (Tablo 2).

Bu tablo farklı kemik mineral yoğunluğu (KMD) gruplarındaki biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu tür bir analiz, osteoporozun biyolojik ve immünolojik yönlerini anlamada önemli olabilir. Yaş, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermektedir Grup 1 (KMD -2,5 ve altı) ortalama yaş olarak diğer gruplardan daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Yaş arttıkça kemik mineral yoğunluğunun azalması beklenen bir durumdur. T skoru gruplar arasında anlamlı bir fark göstermektedir ( $p < 0,001$ ). T skoru, kemik mineral yoğunluğunun bir göstergesidir. Grup 1 (KMD -2,5 ve altı) en düşük T skoruna sahipken, grup 3 (KMD -1 ve üstü) en yüksek T skoruna sahiptir. Bu sonuç, osteoporozun ciddiyetinin artan yaş ve kemik kaybı ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. İmmatür granülostit sayısı düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p < 0,001$ ). İmmatür granülostitlerin, özellikle inflamasyon ve enfeksiyon süreçlerinde rol oynadığı bilinmektedir. Grup 1'de immatür granülostit düzeylerinin yüksek olması, osteoporozlu bireylerde inflamasyonun etkili olabileceğini göstermektedir. İmmatür granülostit yüzdesi gruplar arasında anlamlı bir fark göstermektedir ( $p < 0,001$ ). İmmatür granülostit yüzdesinin artışı, osteoporozla ilişkili inflamasyon ve kemik yıkımı süreçlerinin bir göstergesi olabilir. Bu, osteoporozun gelişiminde immatür granülostitlerin rolünü vurgulamaktadır. Lenfosit sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p < 0,001$ ). Lenfositlerin sayısı, bağışıklık sistemi ve inflamasyon ile doğrudan ilişkilidir. Bu sonuç, kemik metabolizmasındaki inflamasyonel süreçlerin osteoporozu etkileyebileceğini gösteriyor olabilir. Grup 3 (KMD -1 ve üstü) daha yüksek lenfosit seviyelerine sahip olabilir, bu da bağışıklık sisteminin osteoporozda bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Tablo 2). Pearson Ki-kare testi ( $p < 0,001$ ) sonucuna göre sigara içme durumu ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içenlerin oranı, grup 1'de (KMD -2,5 ve altı) en yüksek değerdedir (%43,7). Sigara içme oranının, kemik mineral yoğunluğu düşük olan bireylerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içmeyenlerin oranı, grup 3'te (KMD -1 ve üstü) en yüksektir (%39,5). Sigara içmeme oranının, KMD yüksek olan bireylerde anlamlı

derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç, sigara içme alışkanlığının KMD'ni etkileyebileceğini, dolayısıyla osteoporozun şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Sigara içmenin KMD'ni olumsuz etkileyebileceğini ve osteoporozun şiddetinin sigara içenlerde daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Sigara içmeyenlerin ise genellikle

daha yüksek KMD değerlerine sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Hastalık durumunu etkileyen değişkenlerin değerlendirildiği Backward: LR lojistik regresyon analizinde, SIRI ve immatür granülosit düzeylerinin osteoporoz varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). SIRI'deki artış osteoporoz ile pozitif

**Tablo 1.** Katılımcıların temel demografik verileri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar (n=615) Medyan	IQR (25-75)
Yaş (yıl)	55,00	50,00-65,00
Boy (cm)	159	156-163
Kilo (kg)	67,00	54,00-85,00
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,84	21,64-32,35
Hemoglobin (g/dL)	13,60	12,60-14,30
Nötrofil sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	3,98	3,21-5,24
Trombosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	273	238-313,5
Monosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	0,42	0,33-0,51
Lenfosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	2,32	1,83-2,82
SIRI (birimsiz)	0,71	0,49-1,12
SII (birimsiz)	417,79	282,46-571,92
T skoru (standart sapma, SS)	-1,70	-2,60-0,50
İmmatür granülosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	0,33	0,18-0,67
İmmatür granülosit oranı (%)	0,07	0,04-0,08

SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, cm: Santimetre, kg: Kilogram, kg/m<sup>2</sup>: Kilogram/metrekaare, g/dL: Gram/desilitre

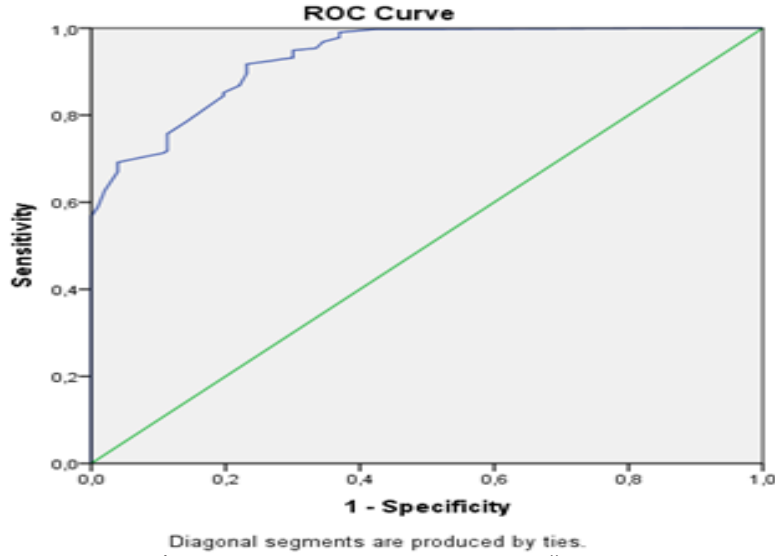
**Tablo 2.** Grupların biyokimyasal değişkenleri

Değişkenler	-2,5 ve altı (n=199)	-2,5 ile -1 arası (n=213)	-1 ve üstü (n=203)	p değeri
Yaş (yıl)	57,00	55,00	52,00	0,000
Boy (cm)	159	160	159	0,043
Kilo (kg)	67,00	67,00	66,00	0,160
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,80	26,80	25,20	0,326
Hemoglobin (g/dL)	13,60	13,50	13,50	0,556
Nötrofil sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	3,77	4,15	4,16	0,277
Trombosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	261	274	277	0,120
Monosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	0,43	0,41	0,42	0,844
Lenfosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	2,11	2,30	2,47	0,023
SIRI (birimsiz)	0,66	0,73	0,73	0,968
SII (birimsiz)	400,00	433,90	428,15	0,111
T skoru (standart sapma, SS)	-2,80	-1,70	-0,20	0,000
İmmatür granülosit sayısı (×10 <sup>3</sup> /μL)	0,33	0,33	0,02	0,000
İmmatür granülosit oranı (%)	0,07	0,04	0,04	0,000

SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, cm: Santimetre, kg: Kilogram, kg/m<sup>2</sup>: Kilogram/metrekaare, g/dL: Gram/desilitre

yönde ilişkili bulunurken (OR=1,244), immatür granülosit düzeylerindeki değişimin osteoporoz ile anlamlı, ancak ters yönlü bir ilişki gösterdiği izlendi (OR=0,037). Modelin sınıflandırma doğruluk oranı %84,9 olarak hesaplanmıştır. ROC analizi sonucunda immatür granülosit sayısı için AUC = 0,933 (95% CI:

0,914-0,951;  $p < 0,001$ ) olarak hesaplanmıştır. Cut-off değeri 0,275 olup, %84,5 sensitivite ve %19,7 spesifite ile tanılabilir performansı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, IG sayısının osteoporozlu hastaları ayırt etmede yüksek duyarlılığa sahip bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Grafik 1).



Şekil 1. Hastalık Durumuna Göre İmmatür granülosit sayısı için ROC Eğrisi

Tablo 3. Gruplara göre sigara içme durumlarının belirlenmesi

	-2,5 ve altı (Grup 1) (n=199)	-2,5 ve -1 arası (Grup 2) (n=213)	-1 ve üstü (Grup 3) (n=203)	Toplam (n=615)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sigara içenler	107 (%43,7)	81 (%33,1)	57 (%23,3)	245 (%100,0)	p=0,000
Sigara içmeyenler	92 (%24,9)	132 (%35,7)	146 (%39,5)	370 (%100,0)	

Tablo 4. Hastalık durumu baz alınarak kurulan lojistik regresyon modeli

Değişkenler	B	S.E.	Wald	p	OR
Sigara	0,364	0,287	1,604	0,205	1,439
SIRI	0,219	0,104	4,449	0,034*	1,244
SII	0,000	0,001	0,095	0,758	1,000
İmmatür granülosit sayısı ( $\times 10^3$ per $\text{mm}^3$ )	-3,309	0,445	55,335	0,000*	0,037

SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 5. Hastalık durumuna göre immatür granülosit sayısı için cut-off değerinin belirlenmesi

Değişken	Alan	Standart hata	p	%95 güven aralığı (CI)		Cut-off
				Alt sınır	Üst sınır	
İmmatür granülosit sayısı ( $\times 10^3$ per $\text{mm}^3$ )	0,933	0,009	0,000*	0,914	0,951	0,275

SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda sistemik inflamatuvar yanıt göstergeleri ile KMD arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve özellikle immatür granülosit düzeylerinin kemik mineral dansitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Konuyla ilgili literatürde ilk defa 65 yaşından küçük ve osteoporoz, osteopeni ve normal kemik yoğunluğuna sahip postmenapozal kadın grupları karşılaştırılmıştır. İmmatür granülosit sayısı ve yüzdesi ile kemik mineral dansitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. KMD T skoru -2,5 altında olan hastalarda immatür granülosit sayısı ve yüzdelerinin KMD T skoru -1 ve üzeri olan kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların lenfosit sayımlarının ise KMD ile orantılı olarak azaldığı gözlenmiştir.

SII, vücuttaki nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısını kapsayan bir ölçümdür ve vücudun bağışıklık ve inflamatuvar durumunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. SIRI ise yine inflamatuvar sürecin tespiti için nötrofil ve monosit çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Kronik inflamatuvar yanıtta pek çok sistemik hastalık, beslenme alışkanlıkları ve sigara sebep olabilir. Yaklaşık 10000 hastayla yapılan bir çalışmada pro-inflamatuvar diyet öyküsü olmasının tek başına femur başında kemik yoğunluğunu azalttığı ve osteoporozu neden olduğu gösterilmiştir (6). Menopoz ile gelişen yaşlanma biyolojik değişiklikler meydana getirmekte, inflamatuvar bir mikroçevrenin aktifleşmesi ve immün işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Yaştan bağımsız azalmış östrojen seviyesi, T hücreleri tarafından inflamatuvar sitokin üretimi ve osteoklastik sitokin salınımını artırarak osteoklast aktivasyonuna neden olup osteoporozun gelişimine yol açar (7). Literatürde konuyla ilgili veriler sınırlıdır. SII ile yapılan geniş hasta popülasyonuna sahip bir çalışmada 50 yaş üzeri kadınlarda yüksek SII değerlerinin düşük KMD ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (8). Bu çalışma ile aynı şekilde Asya ırkında yapılan bir diğer geniş hasta serili yayında yine yüksek SII ve SIRI düşük KMD ile ilişkilendirilmiştir (9). Ancak bu hastaların büyük kısmının senil yaşta olması dikkate alınması gereken bir noktadır. Bizim çalışmamızda özellikle yaş ve komorbiditelerle birlikte inflamasyonun arttığı senil grup dışlanmıştır.

Sistemik inflamatuvar yanıt ile ilgili araştırılan diğer parametreler ise nötrofil, platelet ve lenfosit sayımları

ile elde edilen NLR ve PLR oranlarıdır. Bu oranlar ile ilgili literatür verileri oldukça tartışmalı görünmektedir. Konuyla ilgili Kore'de 2 yıl boyunca taranan 498 postmenapozal kadın ile yapılan çalışmada KMD'nin nötrofil lenfosit sayımı ile negatif korele olduğu ancak platelet lenfosit ile ilişkisinin olmadığı raporlanmıştır (10). Ülkemizden yayınlanan bir yayında ise 1635 tane geriatrik postmenapozal kadın değerlendirilmiş ve nötrofil lenfosit oranlarının lumbal KMD değerlerine göre osteoporozu predikte edebileceği bildirilmiştir (OR=1,122; 95%=1,020-1,235) (11). Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada ise KMD ile NLR'nin negatif korele olduğu ancak femur başı ile ilişkisinin olmadığı raporlanmıştır. Ülkemizden 211 postmenapoz hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise KMD'nin platelet lenfosit oranlarıyla negatif korele olduğu ancak aynı hasta grubunda nötrofil lenfosit ile ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (12). Literatürde mevcut çalışmaların çoğunda çalışmamızın aksine hastaların kemik yoğunluklarına göre randomize edilmeden, KMD değer korelasyonlarının taranmış olması çalışmamızı ayrıcalıklı kılmaktadır ve bu durum sonuçlar arasındaki farklılığın sebebi olabilir.

Çalışmamızda ek olarak değerlendirdiğimiz bir parametre de immatür granülosit sayısı ve yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. KMD T skoru -2,5 olan hasta grubunda, -1 ve üzeri olan hasta grubuna göre immatür granülosit sayısı ve yüzdelerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Osteoporozu olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olması granülositlerin inflamatuvar sürece katkıda bulunduğu ve kemik rezorpsiyonunu artırabileceği fikrini akla getirmektedir. Çalışmamız immatür granülosit sayımının osteoporoz riskini belirlemek için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir.

Sigara içmenin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki olumsuz etkisi, literatürde iyi bilinen bir fenomendir. Sigara, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek osteoklast aktivitesini artırır ve östrojen metabolizmasını bozarak kemik rezorpsiyonuna yol açabilir (13). Yapılan çalışmalarda, sigara içen bireylerde osteoporoz riskinin belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da sigara içen bireylerde düşük KMD oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiş olup, bu bulgu literatürdeki verilerle tutarlıdır

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, literatürde ilk

kez 65 yaşından küçük postmenopozal kadınlarda immatür granülosit sayısı ve yüzdesi ile KMD arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma olmasıdır. Özellikle yaşlanma ve komorbiditelerin inflamasyon üzerindeki etkilerini minimize etmek için senil popülasyonun dışlanması, çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır. Ayrıca, hastaların KMD sonuçlarına göre net biçimde sınıflandırılması, gruplar arası karşılaştırmaların güvenilirliğini artıran bir diğer güçlü yönüdür. Çalışmamız, immatür granülosit sayısının osteoporoz için yeni bir biyobelirteç olma potansiyelini vurgulayan önemli bir bulgu sunmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, hasta sayısının sınırlı olması sonuçların genelleştirilebilirliğini azaltabilir. Ayrıca, immatür granülositlerin KMD üzerindeki etkilerini belirlemede neden-sonuç ilişkisini tam olarak ortaya koymak için prospektif ve uzun dönem takip çalışmaları gereklidir. Bunun yanı sıra, inflamasyon ve KMD arasındaki ilişkide rol oynayabilecek diğer biyobelirteçlerin ve çevresel faktörlerin (beslenme, fiziksel aktivite, sigara gibi) detaylı bir şekilde değerlendirilmemiş olması başka bir sınırlılık olarak belirtilebilir.

## SONUÇ

Bu çalışma, 65 yaş altı postmenopozal kadınlarda immatür granülosit düzeyleri ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen öncü bir çalışma olup, inflamatuvar süreçlerin osteoporoz patofizyolojisindeki rolünü destekleyen kanıtlar sunmaktadır. İmmatür granülosit düzeylerinin osteoporoz varlığı ile ilişkili bulunması, IG'nin yüksek duyarlılığı sayesinde düşük KMY riski taşıyan bireylerin taranmasında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, düşük spesifite ve lojistik modeldeki karmaşık etkileşimler nedeniyle IG tek başına tanısal veya tarama testi olarak önerilemez. Gelecek çalışmalarda IG ve diğer inflamatuvar belirteçlerin birlikte değerlendirildiği, prospektif ve uzun dönemli tasarımlar bu ilişkinin klinik önemini daha iyi ortaya koyacaktır.

Araştırmalar, bu konuda henüz yeni olmasına rağmen, osteoporozun immün sistemle olan etkileşimlerini daha derinlemesine inceleyen çalışmalar bu ilişkinin klinik önemi hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brown, JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):544-52.
2. Kim HW, Ku S, Jeong, SJ, Jin SJ, Han SH, Choi JY, et al. Delta neutrophil index: could it predict mortality in patients with bacteraemia? *Scand J Infect Dis*. 2012;44(7):475-80.
3. Bang HJ, Kim K, Shim H, Kim S, Jung PY, Choi YU, et al. Delta neutrophil index for predicting mortality in trauma patients who underwent emergent abdominal surgery: A case controlled study. *PLoS One*. 2020;15(3): e0230149.
4. Choi JH, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta neutrophil index as a predictor of disease severity, surgical outcomes, and mortality rates in gastrointestinal diseases: Rationale for a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35): e17059.
5. Soh JS, Lim SW. Delta neutrophil index as a prognostic marker in emergent abdominal surgery. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6): e22895.
6. Du YN, Chen YJ, Zhang HY, Wang X, Zhang ZF. Inverse association between systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(7):650-4.
7. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*. 2008;35(5):855-61.
8. Tang Y, Peng B, Liu J, Liu Z, Xia Y, Geng B. Systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2018. *Front Immunol*. 2022;13:975400.
9. Chen Y, Yu J, Shi L, Han S, Chen J, Sheng Z, et al. Systemic Inflammation Markers Associated with Bone Mineral Density Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Inflamm Res*. 2023;16:297-309.
10. Lee SH, Ryu SY, Park J, Shin MH, Han MA, Choi SW. The Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio with Bone Mineral Density in Korean Postmenopausal Women. *Chonnam Med J*. 2019;55(3):150-5.
11. Öztürk ZA, Yesil Y, Kuyumcu ME, Bilici M, Öztürk N, Yeşil NK, et al. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(1):81-5.
12. Koseoglu SB. A new inflammatory marker for bone loss and low

bone mineral density: Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Biomarkers in Medicine*. 2016;11(1):5–10.

**13.** Lu Y, Di YP, Chang M, Huang X, Chen Q, Hong N, et al. Cigarette smoke-associated inflammation impairs bone remodeling through NFκB activation. *J Transl Med*. 2021;19(1):163.