



## Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Platelet Endeksleri Arasındaki İlişki

### Association between Bone Mineral Density and Platelet Indices in Postmenopausal Women

Adem Yıldırım, Hacı Taner Bulut\*

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
\*Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Erken ve geç menopozal dönemde düşük kemik kitlesi ile artmış kardiyovasküler mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri ile platelet endeksleri [ortalama platelet hacmi (OPH), platelet dağılım genişliği (PDG) ve platelet sayısı (PS)] arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2012-Aralık 2015 arasında KMY ve platelet parametreleri ölçümü yapılmış, 55-75 yaş aralığındaki kadınların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve çalışma kriterlerini karşılayan 311 dosya çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar KMY değerlerine göre 3 gruba ayrıldı (kontrol, osteopeni, osteoporoz grupları). Grupların yaş, lomber, femur boyun ve femur total KMY ile platelet endekslerine ait ortalama değerleri karşılaştırıldı. Platelet endeksleri ile yaş ve KMY değerleri arasındaki potansiyel korelasyonlar ve yaş değişkeni kontrol altına alındığında korelasyon düzeyi ve yönü araştırıldı.

**Bulgular:** Osteopeni ve osteoporoz grubunda olan hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek OPH değerine sahip olduğu görüldü ( $p=0,002$ ). Yaş değişkeni kontrol altına alındığında OPH ile lomber, femur boyun ve femur total KMY arasında negatif yönde ve zayıf bir korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla;  $r=-0,177$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,160$ ,  $p=0,005$ ;  $r=-0,151$ ,  $p=0,008$ ). Diğer taraftan PDG ve PS ile KMY arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları OPH ile KMY arasında zayıfta olsa negatif yönde korelasyon olduğunu göstermiştir. Osteoporoz ve platelet endeksleri ile ilgili ileri çalışmalar postmenopozal dönemdeki artmış trombotik riski daha iyi değerlendirmemize katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kemik mineral yoğunluğu, platelet endeksleri, ortalama platelet hacmi

#### Summary

**Objective:** It was shown that low bone mass is associated with increased cardiovascular mortality in early and late menopausal period. The aim of this study was to investigate the relationship between bone mineral density (BMD) and platelet indices (mean platelet volume [MPV], platelet distribution width [PDW] and platelet count [PC]) in postmenopausal women.

**Materials and Methods:** We retrospectively investigated BMD and platelet parameters of the women aged between 55-75 years between January 2012-December 2015 and 311 women meeting study criteria were included in the study. Participants were divided into 3 groups (control, osteopenia, osteoporosis groups) according to BMD parameters. The average values of age, BMD and platelet indices of groups were compared. Potential correlations between platelet indices with age and BMD levels were investigated and the correlation level and direction were investigated when age variable was controlled.

**Results:** Participants in osteopenia and osteoporosis groups had significantly higher OPH values than those in the control group ( $p=0.002$ ). When age variable controlled, there was a weak and negative correlation between OPH and with lumbar, femoral neck and femur total BMD ( $r=-0.177$ ,  $p=0.002$ ;  $r=-0.160$ ,  $p=0.005$ ;  $r=-0.151$ ,  $p=0.008$  respectively). On the other hand, there was no significant relationship between BMD with PC or PDW.

**Conclusion:** The results of this study showed that there is a weak and negative correlation between the BMD the MPV. Further studies on osteoporosis and platelet indices, may contribute to better understanding of increased thrombotic risk in postmenopausal period.

**Keywords:** Bone mineral density, platelet indices, mean platelet volume

## Giriş

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve mikro-mimarisinde bozukluk ile karakterize metabolik bir kemik hastalık olup, neden olduğu kırıklar sonucu fiziksel fonksiyonlarda ciddi kayıplara yol açabilmektedir (1). Yaş, cinsiyet, yaşam biçimi, fiziksel aktivite düzeyi, beslenme, sigara, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, diyabet vb. çok sayıda risk faktörünün osteoporoz gelişimi ile ilişkili olabildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (2). Genel olarak bakıldığında maksimum kemik kitlesine üçüncü veya dördüncü dekadlarda ulaşmakta ve kemik kitlesinde azalma dördüncü veya beşinci dekadlarda başlayıp yaşam boyu devam etmektedir. Diğer faktörlerle birlikte östrojen yetersizliğinin de etkisi ile kadınlarda özellikle menopoz sonrası erken dönemde hızlı bir şekilde kemik kaybı gerçekleştiği ve menopoz yaşı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında pozitif bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (3). Postmenopozal osteoporozda kortikal kemik rölatif olarak korunmakla birlikte belirgin trabeküler kemik kaybı söz konusudur. Bu bağlamda yaşam boyunca omurgada görülen kemik kitlesi kaybının yarısının postmenopozal dönemde gerçekleştiği bildirilmektedir (4). Günümüzde KMY ölçümü için standart olarak Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) kullanılmaktadır. DXA, KMY'yi kantitatif olarak belirleyebilen ve tanı ve tedavi takiplerinde yaygın olarak kullanılan en iyi yöntemlerden biridir (5). Plateletlerin, hemostaz dışında enflamasyon, immün hücre aktivasyonu, doku rejenerasyonu vb. birçok fizyolojik ve patolojik süreçler ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Platelet sayısı (PS), ortalama platelet hacmi (OPH) ve platelet dağılım genişliği (PDG) gibi platelet endeksleri, platelet yapım-yıkım döngüsünü ve fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan ve günlük pratikte tam kan sayımı ölçümleri ile kolaylıkla saptanabilen parametrelerdir. Platelet aktivasyon sürecinde platelet sayısındaki artış yanında megakaryositlerden sentezlenen plateletlerin, daha geniş bir yüzey alanına sahip olabilmek için diskoid şekilden sferik şekle dönüştüğü ve hacimlerinin arttığı bilinmektedir (6). Bu bağlamda OPH endeksi, kemik iliğinde trombosit üretim hızı hakkında, platelet hacmindeki değişkenlik derecesini gösteren PDG endeksi ise platelet sentez ve fonksiyonunu hakkında bilgi vermektedir (7). Diğer taraftan bazı sitokinlerin [interlökin (İL)-1, İL-6, tümör nekrozu faktörü (TNF) ve İL-11] osteoporoz patogenezinde de önemli rolleri olduğu bilinmektedir (8). Özellikle platelet aktivasyonuna neden olduğu bilinen İL-6'nın, güçlü bir kemik resorpsiyonu regülatörü olması araştırmacıları platelet endeksleri (OPH, PDG, PS vb.) ile KMY arasındaki ilişkiyi incelemeye yöneltmiştir. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda kontrollü çalışma vardır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (9,10). Diğer taraftan düşük KMY değerleri ile komorbid vasküler patolojiler (11-13) ve artmış kardiyovasküler mortalite (14-16) oranlarının ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. KMY ve platelet endekslerinin ilişkisinin detaylandırılması bu hastalarda görülen artmış vasküler komorbid durumları ve mortalitenin nedenlerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, postmenopozal dönemdeki kadınlarda KMY ile platelet endeksleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırmada, hastanemiz fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniğine Ocak 2012-Aralık 2015 arasında başvurarak KMY ve platelet parametreleri ölçümü yapılmış 55-75 yaş aralığındaki kadınların dosyaları incelendi. Çalışma için üniversitemizin biyomedikal araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır. Diabetes mellitusu, romatizmal hastalığı veya böbrek yetmezliği olanlar, steroid kullananlar, akut veya bilinen kronik enfeksiyonu ile kardiyovasküler hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların bilinen sistemik hastalıkları yanında lomber 1-4, femur boyun, femur total KMY değerleri ile T skorları, platelet sayısı, platelet dağılım genişliği ve ortalama platelet hacmi değerleri kaydedildi. Çalışma kriterlerimizi karşılayan toplam 311 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün KMY değerlerine göre belirlediği kriterler (17) temel alınarak hastalar 3 gruba ayrıldı. L1-4 veya toplam femur T skoru -1 standart sapmadan büyük olanlar kontrol grubunu, -1 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni grubunu, -2,5'tan düşük olanlar osteoporoz grubunu oluşturdu [kontrol grubu (n=97): T skoru $\geq$ 1; osteopeni grubu (n=84): -1>T skoru $>$ 2,5; osteoporoz grubu (n=130): T skoru $\leq$ 2,5]. Grupların yaş, KMY ve platelet endekslerine ait ortalama değerleri karşılaştırıldı. Platelet endeksleri ile yaş ve KMY değerleri arasındaki potansiyel korelasyonlar ile yaş değişkeni kontrol altına alındığındaki korelasyon düzeyi ve yönü araştırıldı.

### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde Windows için SPSS (versiyon 18, SPSS Inc, Chicago III, USA) istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Grupların yaş, KMY, OPH, PDG ve PS ortalama değerleri Kruskal Wallis H-testi ile karşılaştırıldı. KMY değerleri ile platelet parametreleri arasındaki potansiyel ilişkinin varlığı ve yönünü değerlendirmek için ilk aşamada korelasyon testleri yapıldı. İkinci aşamada ise yaş değişkeni kontrol altına alınarak kısmi korelasyonla KMY değerleri ile platelet parametrelerinin ilişkisi incelendi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Grupların yaş ortalamaları sırasıyla; kontrol grubu: 60,0, osteopeni grubu: 60,7 ve osteoporoz grubu: 62,8 idi. Grupların yaş, KMY ve platelet endekslerine ait ortalama değerleri karşılaştırıldığında yaş, KMY ve ortalama platelet hacmi değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırayla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). Gruplar arasında platelet sayısı açısından anlamlı fark yoktu, platelet dağılım genişliği osteopeni ve osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grupların yaş, KMY ve platelet endekslerine ait ortalama değerleri ile grupların karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Korelasyon analizlerinin ilk aşamasında OPH ile yaş arasında pozitif yönde ancak zayıf düzeyde korelasyon saptanırken ( $r=0,126$ ,  $p=0,026$ ), PDG ile yaş arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde korelasyon saptandı ( $r=-0,223$ ,  $p<0,001$ ). Benzer şekilde OPH ile L1-4, femur boyun ve femur total KMY değerleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla:  $r=-0,222$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,214$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,181$ ,  $p=0,001$ ). İkinci aşamada ise yaş değişkeni kontrol altına alındığında da OPH ile L1-4, femur boyun ve femur total KMY değerleri arasında negatif yönde zayıf ilişkinin devam ettiği görüldü (sırasıyla:  $r=-0,177$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,160$ ,  $p=0,005$ ;  $r=-0,151$ ,  $p=0,008$ ). Platelet endeksleri ile yaş ve KMY değerlerinin ilişkisi Tablo 2’de özetlenmiştir.

## Tartışma

Menopoz sonrası ilk on yılda kemik kayıp hızının yılda %1’e ulaşabildiği bilinmektedir. Kadınların tüm yaşamları göz önünde bulundurulduğunda kemik kaybının femur boynunda %58, vertebralarda ise %42-47 oranında olduğu bildirilmiştir (18). Menopozdaki kadınlarda düşük kemik kitlesi ile artmış mortalitenin ilişkili olduğu gösterildikten sonra osteoporozla olan ilgi artış göstermiştir (14). Erken ve geç postmenopozal dönemdeki hastaların KMY ve mortalite ilişkisini inceleyen bir çalışmada erken postmenopozal grupta KMY’deki her 1 standart sapma düşüşün ( $0,4 \text{ g/cm}^2$ ) mortalitede %43 artışla ilişkili olduğu, sadece kardiyovasküler nedenle ölümler göz

**Tablo 1. Grupların yaş, kemik mineral yoğunluğu ve platelet endekslerine ait ortalama değerleri ( $\pm$  standart sapma) ve grupların karşılaştırılması**

	Kontrol	Osteopeni	Osteoporoz	Kruskal Wallis test		
	(n=97)	(n=84)	(n=130)	F	$\chi^2$	p
Yaş (55-75)	60,0 $\pm$ 3,3	60,7 $\pm$ 4,3	62,8 $\pm$ 5,2	2	18,517	<b>&lt;0,001</b>
Kemik mineral yoğunluğu ( $\text{g/cm}^2$ )						
L 1-4	1,083 $\pm$ 0,127	0,949 $\pm$ 0,067	0,796 $\pm$ 0,087	2	214,726	<b>&lt;0,001</b>
Femur boyun	0,934 $\pm$ 0,126	0,849 $\pm$ 0,098	0,780 $\pm$ 0,114	2	73,258	<b>&lt;0,001</b>
Femur total	0,977 $\pm$ 0,113	0,890 $\pm$ 0,107	0,811 $\pm$ 0,119	2	84,072	<b>&lt;0,001</b>
T skoru (standart sapma)						
L 1-4	-0,597 $\pm$ 0,817	-1,850 $\pm$ 0,437	-3,171 $\pm$ 0,643	2	262,538	<b>&lt;0,001</b>
Femur boyun	-0,381 $\pm$ 1,040	-1,031 $\pm$ 0,789	-1,588 $\pm$ 0,892	2	71,528	<b>&lt;0,001</b>
Femur total	-0,182 $\pm$ 0,945	-0,975 $\pm$ 0,919	-1,543 $\pm$ 0,998	2	83,528	<b>&lt;0,001</b>
Platelet sayısı (K/uL)	267,6 $\pm$ 57,6	261,6 $\pm$ 67,1	261,8 $\pm$ 61,5	2	0,125	0,940
Platelet dağılım genişliği (fL)	19,05 $\pm$ 2,26	18,32 $\pm$ 3,23	17,79 $\pm$ 3,87	2	2,559	0,278
Ortalama platelet hacmi (fL)	7,78 $\pm$ 1,46	8,38 $\pm$ 1,65	8,55 $\pm$ 1,79	2	12,4	<b>0,002</b>

İstatistiksel olarak anlamlı olanlar koyu font ile gösterilmiştir

**Tablo 2. Platelet endeksleri, yaş ve kemik mineral yoğunluğu değerlerinin ilişkisi**

	Platelet sayısı		Platelet dağılım genişliği		Ortalama platelet hacmi	
	r	p	r	p	r	p
1. Aşama						
Yaş	0,027	0,629	-0,223	<b>&lt;0,001</b>	0,126	<b>0,026</b>
Lomber KMY (L1-4 )	0,059	0,299	0,103	0,070	-0,222	<b>&lt;0,001</b>
Femur boyun KMY	0,087	0,127	0,075	0,190	-0,214	<b>&lt;0,001</b>
Femur total KMY	0,065	0,256	0,068	0,233	-0,181	<b>0,001</b>
2. Aşama						
Lomber KMY (L1-4 )	0,063	0,266	0,100	0,080	-0,177	<b>0,002</b>
Femur boyun KMY	0,074	0,195	0,052	0,364	-0,160	<b>0,005</b>
Femur total KMY	0,076	0,183	0,072	0,205	-0,151	<b>0,008</b>

r: Korelasyon katsayısı, 1. Aşama: Platelet endekslerinin yaş ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi, 2. Aşama: Yaş değişkeni kontrol altına alındığında platelet endekslerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

önünde bulundurulduğunda ise menopoz sonrası 17 yıllık dönemde rölatif ölüm riskinin 2,3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (14). Bunu dışında, osteoporozun periferik arter hastalığı (12) ve yaşlılarda artmış subklinik aterosklerozla (13) ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda kemik kaybının kadınlarda inme (11) ve kardiyovasküler mortalite (15,16) için bağımsız bir gösterge olabileceği ifade edilmiştir. Platelet ve kemik döngülerinin potansiyel etkileşimlerini ortaya koyabilecek çalışmalar kardiyovasküler mortalite nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada retrospektif dizaynı nedeniyle takip ve mortaliteye ait veriler sunulmasa da, dolaylı olarak kardiyovasküler patolojilerle ilişkisi bilinen plateletlerin sayısı, hacmi ve dağılım genişliği ile KMY'nin ilişkisi araştırılmış ve zayıfda olsa platelet hacmi ile korele olduğu gösterilmiştir. Düşük KMY değerleri ile platelet fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırılan ileri çalışmalar, bu hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite oranlarını daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Platelet endekslerinin (OPH, PDG, PS, platelet/lenfosit oranı vb.) lokal veya sistemik enflamatuvar hastalıklarla ilişkisi çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (19-23). Plateletler, endotel hücreler ve lökositlerin arasındaki çok yönlü etkileşimlerin proenflamatuvar sitokinleri stimüle ettiği ve tromboza neden olduğu bilinmektedir (24). Özellikle enflamatuvar süreçlerde anahtar rollere sahip İL-1, İL-6, TNF gibi sitokinlerin platelet aktivasyonuna neden olabildiği vurgulanmıştır (25,26). Bununla birlikte, İL-1, İL-6, TNF ve İL-11 gibi sitokinlerin osteoporoz patogenezinde de önemli rolleri olduğu bilinmektedir (8). Platelet aktivasyonuna neden olduğu bilinen İL-6'nın, güçlü bir kemik resorpsiyonu regülatörü olması araştırmacıları platelet endeksleri ile KMY arasındaki ilişkiyi incelemeye yöneltmiştir. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen ancak çelişkili sonuçlar bildiren sınırlı sayıda kontrollü çalışma vardır (9,10). Bizim sonuçlarımıza benzer sonuçların elde edildiği kesitsel bir çalışmada Li X-s ve ark. (10) kontrol grubu ile osteopeni ve osteoporozlu 410 postmenopozal kadının platelet endekslerini karşılaştırmışlardır. Diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında lomber (L2-4) ve femur boyun KMY ile OPH arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca yüksek OPH'nin düşük KMY için anlamlı bir faktör olduğunu da ifade etmiştir. Bu bulgulara benzer olarak bizim çalışmamızda da osteoporozlu hastaların daha yüksek OPH değerine sahip olduğu diğer taraftan yaş değişkeni kontrol altına alındığında OPH ile lomber, femur boyun ve femur total KMY arasında negatif yönde ve zayıf bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu konuda yapılmış bir diğer çalışmada ise Akbal ve ark. (9) dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 80 postmenopozal kadını lomber (L1-4) ve femur total KMY değerlerine göre kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarına ayırmış ve platelet endekslerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda bizim sonuçlarımızın aksine hem OPH hem de PDG arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu durumun sebebi olarak hasta sayılarının rölatif olarak az olması ve kontrol grubundaki

hastaların yaş ortalamalarının bizden düşük olması (54,8±7,4) ile yaş değişkenini kontrol altına alarak korelasyon analizi yapmamış olmaları sonuçların farklı çıkmasını açıklayabilir. Verilerin tek merkezden sağlanmış olması, retrospektif bir çalışma olması ve kesitsel veriler sunması nedeniyle osteoporoz ile OPH arasındaki neden sonuç ilişkisini ortaya koyamaması, erken menopoza girmiş 3-5. dekadadaki hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmanın limitasyonları olarak kabul edilebilir.

### Sonuç

Bu çalışma ile osteopeni ve osteoporozu olan postmenopozal kadınların kontrol grubuna göre daha yüksek OPH değerine sahip olduğu; yaş değişkeni kontrol altına alındığında OPH ile lomber, femur boyun ve femur total KMY arasında negatif yönde ve zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PDG ve PS ile KMY arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle postmenopozal osteoporozun takip ve tedavisini yürüten klinisyenlerin, kolay ulaşılabilir olan OPH değerlerinin düşük KMY için prediktif bir gösterge olabileceğini göz önünde bulundurması gerektiğini düşünüyoruz.

### Etik

*Etik Kurul Onayı: Alındı (Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 20/01/2016 tarih 2016/1-8 sayılı kararı ile onaylandı).  
Hasta Onayı: Çalışma retrospektif çalışmadır (Hastaların mahremiyetinin korunacağını hastalarla ilgili özel bilgilerin hiçbir yerde kullanılmayacağı taahhüdü ile kurum onayı alınmıştır).  
Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

### Yazarlık Katkıları

*Konsept: Adem Yıldırım, Hacı Taner Bulut, Dizayn: Adem Yıldırım, Veri Toplama veya İşleme: Adem Yıldırım, Analiz veya Yorumlama: Adem Yıldırım, Hacı Taner Bulut, Literatür Arama: Adem Yıldırım, Hacı Taner Bulut, Yazan: Adem Yıldırım.  
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.  
Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir*

### Kaynaklar

1. Bouillon R, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch H, Fujita T, Gennari C, et al. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991;90:107-10.
2. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2000;15:710-20.
3. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. Am J Public Health 1993;83:983-8.
4. Riggs BL, Wahner HW, Melton 3rd L, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. J Clin Invest 1986;77:1487-91.

5. Nuti R, Martini G, Gennari C. Total body, spine, and femur dual X-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993;53:388-93.
6. Jagroop A, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets* 2000;11:28-32.
7. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem* 1997;43:1072-6.
8. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305-11.
9. Akbal A, Gökmen F, Gencer M, İnceer B, Kömürçü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int* 2014;25:2291-5.
10. Li X-s, Zhang JR, Meng SY, Li Y, Wang RT. Mean platelet volume is negatively associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2012;30:660-5.
11. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001;32:47-51.
12. Van der Klift M, Pols H, Hak AE, Witteman JC, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002;70:443-9.
13. Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, O'Leary DH, Bruder JM, Bauer RL, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: the San Antonio Family Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int* 2007;81:430-41.
14. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-8.
15. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80.
16. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1059-63.
17. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4:368-81.
18. Hahn BH. Osteopenic bone diseases. *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology* 12th ed. Lea Febiger, Philadelphia: London; 1993. p. 1933-5.
19. McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets* 2008;8:99-117.
20. Yıldırım A, Karabiber M, Surucu GD, Türkbeyler IH, Karakoyun A, Selkuc MY, et al. The changes of mean platelet volume and platelet distribution width in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity. *Acta Medica Mediterranea* 2015;31:1105-11.
21. Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004;343:237-40.
22. Çalık Y, Çalık AF. Subakromiyal sıkışma sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki. *Turk J Osteoporos* 2015;21:15-8.
23. Boyraz İ, Çağlar H, Karakoyun A, Koç B, Özkan H, Gündüz R. Osteoporoz patogenezinde enflamasyonun nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarıyla değerlendirilmesi. *Turk J Osteoporos* 2015;21:159-60.
24. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84.
25. Dan K, Gomi S, Inokuchi K, Ogata K, Yamada T, Ohki I, et al. Effects of Interleukin-1 and tumor necrosis factor on megakaryocytopoiesis: mechanism of reactive thrombocytosis. *Acta Haematol* 1995;93:67-72.
26. Unsal E, Aksaray S, Köksal D, Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 2005;81:604-7.