

70601

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ferda ERDOĞAN

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZDA ESER
ELEMENTLERİN ROLÜ VE KALSİTONİN KULLANIMI
SONRASI SERUM SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER**

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ

(UZMANLIK TEZİ)
Dr. Ali GÜR

DİYARBAKIR - 1998

İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ.....	1
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
3. GENEL BİLGİLER.....	3
KEMİK DOKUSU VE FİZYOLOJİSİ.....	3
OSTEOPOROZ.....	15
Tanım ve Tarihçe.....	15
İnsidans ve prevalans.....	15
Risk faktörleri.....	17
Etyopatogenez ve Sınıflama.....	19
Osteoporozda Klinik Bulgular.....	26
Osteoporozda Tanı ve Takip yöntemleri.....	27
Osteoporozda Ayırıcı Tanı.....	35
Osteoporozda Tedavi.....	39
Osteoporozdan Korunma, Rehabilitasyon ve Egzersiz.....	45
Eser Elementler (Mg, Cu, Zn).....	50
Eser Elementlerin Kemik Metabolizmasındaki rolleri.....	51
4. MATERYAL VE METOD.....	55
5. BULGULAR.....	57
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	63
7.İNGİLİZCE ÖZET.....	68
8.TÜRKÇE ÖZET.....	69
8. KAYNAKLAR.....	70

ÖNSÖZ

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan en önemli hastalıklardan birisi olan osteoporoz, hem tedavi maliyeti ve işgücü kaybı hem de hastaları sosyal yaşamdan uzaklaştırması açısından önemli bir sağlık sorunu olarak güncelliğini korumaktadır.

Osteoporozun etyopatogenezi ve tedavi yaklaşımları üzerine çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen osteoporozun etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış ve tamamen güvenli bir tedavi yaklaşımı bulunamamıştır. Osteoporoz etyopatogenezi üzerine yapılan çalışmalarda üzerinde durulan bir konu da magnezyum, bakır, çinko, manganez, boron, kadmiyum gibi eser elementlerin eksikliğinin osteoporozu yol açabileceği ve tedavi ajanlarının mineral profilini nasıl etkilediği konusudur.

Hayvanlar üzerinde uzun süreden beri çalışılan ancak insanlar üzerinde çalışmaların az sayıda olduğu bu konuda, bana çalışma imkanı sağlayan ve uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ferda Erdoğan' a , tezimi yöneten ve yetişmemde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. A. jale saraç'a, katkılarından dolayı Uz. Dr. Ayşe Dicle Atlı, Uz. Dr. Kemal Nas ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ali GÜR

DİYARBAKIR-1998

GİRİŞ VE AMAÇ

Postmenapozal dönemdeki her 3 kadından birini etkileyen ve metabolik kemik hastalıklarının en yaygını olan osteoporoz, her geçen gün daha yüksek oranda kırıklara ve buna bağlı mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan osteoporozun toplumdaki maliyeti; sadece gerektirdiği medikal ve rehabilitasyon tedavileri ile ilgili olmayıp, aynı zamanda ortaya çıkardığı kronik ağrı, fiziksel bağımlılık, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinin bozulması nedeni ile ortaya çıkan sorunlarla da ilgilidir.

Çağımızın eriştiği teknolojik seviye, insan yaşamını uzatıp, yaşam kalitesini arttırmakla birlikte daha az hareketli ve kolay bir yaşam biçimi sunmuştur. Böylece osteoporoz ve sonuçlarından etkilenen insan sayısında artış olurken; osteoporozun hem kendisine hem de en önemli komplikasyonu olan kırıkların tedavisine yönelik olarak yapılan yatırımlar ve işgücü kaybının maliyeti, yüzyılımızda ülkelerin en önemli sağlık sorunlarından biri olarak gündemdeki yerini korumaktadır.

Böylesine geniş boyutta problemlere yol açan osteoporozun tedavisi için çok değişik ajanlar geliştirilmiş olmasına rağmen bunların hiç biri tedavide yeterli başarıyı sağlayamamıştır. Bu yüzden korunma osteoporozda tedavi ve maliyete etkili olabilecek tek alternatiftir.

Osteoporozun etyopatolojisi üzerine çok çeşitli araştırmalar yapılmış ve osteoporozun gelişmesini kolaylaştırabilen bazı predispozan faktörler tanımlanmıştır.

Osteoporoz ; genetik ve endokrin boyutu olan, egzersiz ve beslenmenin önemli rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Ca^{++} alımı, vit-D, florid, magnezyum, bakır, çinko ve diğer eser elementlerin rolü önemlidir. Özellikle çinko, bakır ve magnezyum gibi birkaç eser element spesifik enzimlerin kofaktörü olarak kemik metabolizmasında gereklidir.

Biz çalışmamızda osteoporotik ve non-osteoporotik postmenapozal kadınlarda mineral profilini karşılaştırmak ve optimal kemik matrixi gelişiminin sağlanmasında eser elementlerin rolünü belirlemek istedik.

Amacımız kemik metabolizmasında önemli rol oynayan Zn, Cu, Mg' dan eksik diyetle beslenen hayvanlarda osteoporozun oluşturulabilmesi ilkesinden hareketle, postmenapozal osteoporozlu kadınlarda bu eser elementlerin osteoporozla ilişkilerini araştırmak ve osteoporoz tedavi ajanlarından biri olan kalsitonin ile 6 aylık tedavi sonucunda Cu, Mg, Zn gibi eser element seviyelerinde anlamlı bir değişim olup olmadığını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

KEMİK DOKUSU VE FİZYOLOJİSİ

Vücut için iskelet görevi yapan, kaslara yapışma yeri oluşturan, kalsiyum ve fosfor gibi bir çok önemli mineral için depo vazifesi gören, beyin ve medulla spinalis gibi hassas yapıları koruyan ve kan elemanlarının üretim ortamı olan kemik yapı; organik ve inorganik bileşiklerden teşekkül eden bir bağ dokusudur. Organik kısım kollajen ve kollajen dışı proteinlerden ibaret matriks ve kemik hücrelerinden oluşurken; inorganik kısım ise hidroksiapatit kristalleri, kalsiyum, sodyum, magnezyum, karbonat ve florid gibi iyonlardan oluşmuştur.

Kemik yapımı embriyonik hayatın 2-3. ayında başlar. Hayat boyu kendi içinde yeniden yapılanma göstererek zedelenmelerden sonra kendini yenileyebilir ve fetal hayattan başlayarak iskelette tam bir maturasyon oluşuncaya kadar devamlı bir büyüme gösterir. Kemiğin büyüme döneminde yapılanmasına " modeling", maturasyon sağlandıktan sonra yapım ve yıkımın dengede olması durumuna da "remodeling" denir. Matriksin yıkımı ve minerallerin çözülmesi anlamına gelen kemik rezorpsiyonu ve matriksin yeniden sentezi anlamını yansıtan kemik formasyonu , kemiğin normal yapısının devamı için remodeling işlemini dengede tutarlar. Eğer yapım ve yıkım arasındaki denge rezorpsiyon lehine bozulursa en sık karşılaştığımız metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz gelişir.

Kemik yüzeyleri ve kemik hücreleri :

Kemik organik ve inorganik olmak üzere başlıca iki bölümden oluşur. Protein matriksi ve kemik hücreleri, organik bölümü; mineral kütlesi ise inorganik bölümü meydana getirir. Organik bölüm total kemik volümünün %30'dur. Bunun da %2'si hücrelerden, % 98'i matriksten meydana gelmiştir. Kemik matriksinin %95'i tip I kollajendir ve tip I kollajen spesifik bir yapıya sahiptir. Kollajen dışı proteinler ise %5'lik bölümü oluştururlar ve bunlardan kemik GLA proteini veya osteokalsin kemiğin non-kollajenöz proteinleri arasında en çok bulunandır.

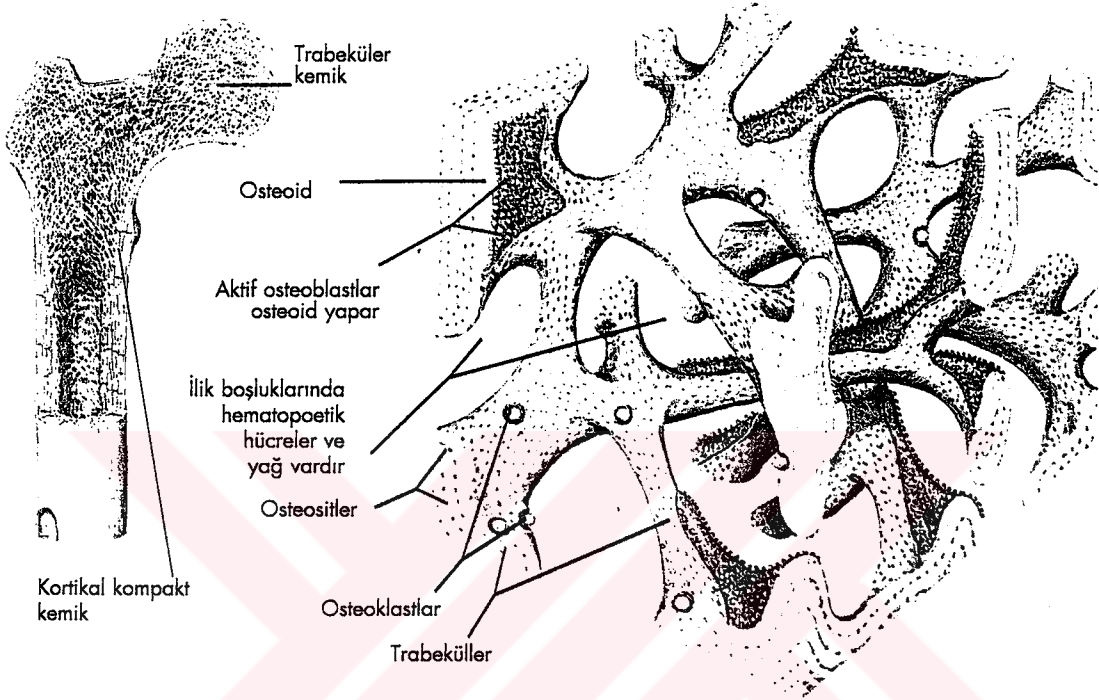
Kemiğin metabolik aktivitesi kemik yüzeylerinde gelişir ve her kemiğin periostal, intrakortikal (haversian ve wolkmann kanallarını içerir), endokortikal ve trabeküler olmak üzere dört yüzeyi vardır. Kortikal kemik, total iskelet kütlesinin 3/4'ünü oluşturmaya karşın; total kemik yüzeylerinin 1/3'üne sahiptir. Trabeküler kemik ise total iskelet kütlesinin 1/4'ünü ve kemik yüzeylerinin de 2/3'ünü oluşturur. Trabeküler ve kortikal kemiğin yapısı şekil-1'de gösterilmiştir.

Trabeküler kemik, sünger görünümündedir ve kompakt kemiğe güç ve elastisite sağlar. Trabeküler kemik hayat boyu metabolik olarak son derece aktiftir ve vertebral korpusun büyük kısmı, uzun kemiklerin metafiz ve epifizleri trabeküler kemik yapısında olduğundan bu bölgelerde osteoporoz daha erken dönemde başlar ve daha fazla etkilenir. Yaşam boyunca iskeletteki mineraller aktif olarak dönüşüme uğrayarak kemik sürekli olarak rezorbe olur ve

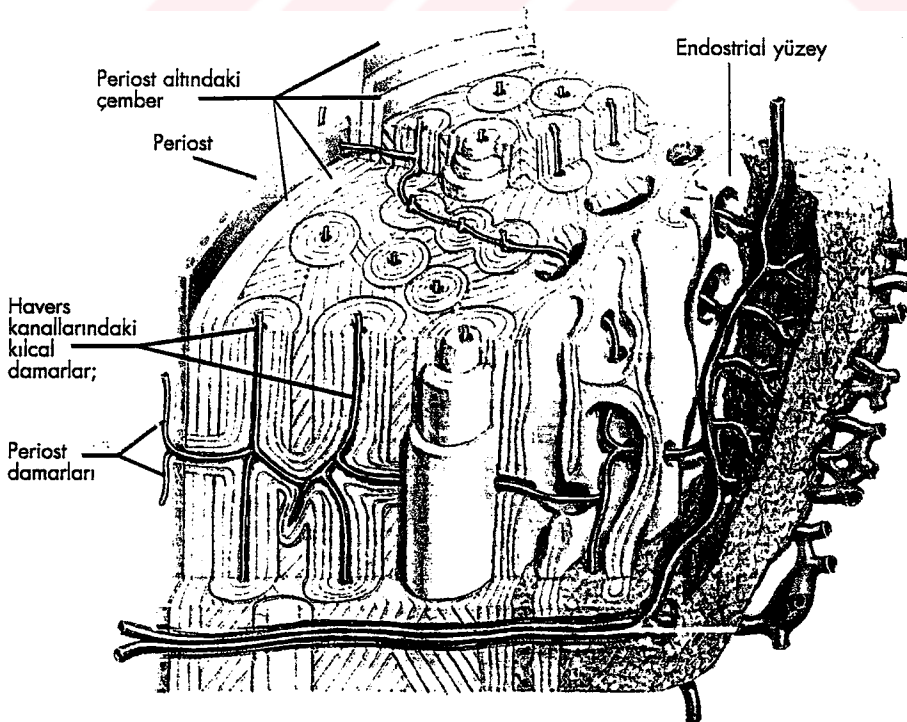
yeniden oluşur. Kemiklerdeki kalsiyumun infantlarda %100'ü , erişkinde %18'i bir yılda "turnover" e girer. Tüm kemik yüzeyleri belirli morfolojik ve fonksiyonel özellikleri olan hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir.

Şekil-1: Kortikal ve trabeküler kemiğin yapısı

Trabeküler Kemik



Kortikal kompakt kemik



Vücutta %80 kortikal, % 20 trabeküler kemik bulunmasına karşın, trabeküler kemiğin hacim/ yüzey oranı küçük olduğu için metabolik olarak daha aktiftir. Aksiyal iskelet, ağırlıklı olarak trabeküler kemik içerir ve osteoporozda bu yapıda daha erken ve relatif olarak daha büyük bir kayıp söz konusudur. Bu temel görüşe dayanarak bazı otörler aksiyal ölçümlerin daha bilgi verici olduğunu belirtmektedir.

Osteoblastlar: Kemik iliği ve endosteal tabakadaki prekürsör hücrelerden oluşurlar. Metabolik olarak çok aktif olan bu hücreler kemik formasyonundan sorumludurlar. Ekstrasellüler matriks için kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalen fosfataz sentez ederler. Osteoblastlar kemik matriksin esas yapısı olan tip I kollajen ile birlikte PGE2, kemikle ilgili kollajen olmayan proteinler, büyüme faktörleri ve diğer bazı faktörleri sentezlerler.

Tablo-1: Osteoblast fonksiyonunu regüle eden hormonlar ve faktörler

Hormonlar

- Paratiroid hormon
- 1,25 dihidroksivitamin D3

Faktörler

- Transforming growth factor β 1,2,3
- Bone morphogenetic proteins 1-7
- Insulin-like growth factors 1,2
- Platelet-derived growth factor
- Acidic ve basic fibroblast GF

Kemik matrikste bulunan insüline benzer büyüme faktörleri (IGF I ve IGF II), platelet kökenli büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü (EDFG), TGF- β (transforming growth factor) gibi büyüme faktörleri osteoblast proliferasyonunu uyarırlar (1). Osteoblastların fonksiyonları bazı hormonlar ve faktörler tarafından regüle edilir (Tablo-1). Osteoblast fonksiyonlarının regulasyonunda önemli rolü olan paratiroid hormon (PTH), iyon ve amino-asit transportuna aracılık ederek cAMP'yi stimüle, kollajen sentezini regüle

eder ve spesifik bir reseptöre bağlanır. 1,25 dihidroksivitamin D3 ise matriks ve alkalen fosfatazi stimüle eder, kemiğe ait spesifik proteinleri oluşturur ve osteoblastta reseptöre bağlanır. Ayrıca osteoblastlar östrojen ile ilgili reseptörleri de içerirler.

Osteoklastlar: Kemik iliği ve dolaşımdaki makrofajlardan kaynaklanırlar. Kemik yüzeylerine yapışırlar, hidrojen iyonları ve lizozomal enzimleri salgılayarak mineralize kemiği yıkarlar. İçerdikleri enzimleri sekrete ettikleri zaman matriks çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir ve serbestleşen mineraller osteoklastlar tarafından ekstrasellüler sıvıya ve oradan da kana taşınırlar. Osteoklastik aktiviteyi stimüle eden sistemik hormonlar ve diğer faktörler Tablo-2'de gösterilmiştir. Sistemik hormonlardan paratiroid hormonu ve 1,25 dihidroksivitamin D kemik rezorpsiyonu için osteoklastı aktive ederken, kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Fizyolojik kemik rezorpsiyonu ve normal kemik remodelinginin başlatılmasında ise lokal hormonların rolünün sistemik hormonlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Lokal hormonların bir kısmı osteoklastı inhibe ederken bir kısmı da stimüle eder. Vitamin A osteoklast üzerine direkt stimulan etkisi olduğu bilinen tek faktördür. TGF α 1, prostoglandinler, lökotrienler ve tiroid hormonlarının osteoklastik aktiviteyi stimüle ettiği çeşitli invivo ve invitro çalışmalarda

gösterilmesine rağmen, fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonundaki kesin rolleri ise henüz araştırılmaktadır.

Osteoklastların oluşumunda öncü hücelere etkili bir başka yol, monositlerden salınan GM-CSF'dür (2,3). Görüldüğü gibi hem osteoklastların, hem de osteoblastların gelişiminde ve

Tablo-2: Osteoklast fonksiyonunu regüle eden sistemik ve lokal faktörler

<u>Sistemik Hormonlar</u>
• Paratiroid hormon
• 1,25 dihidroksivitamin D
• Kalsitonin
<u>Lokal Hormonlar</u>
• Interleukin-1
• Lymphotoxin ve tumor Necrosis factor
• Colony stimulating factor
• Gamma interferon
• Transforming growth factor α - β
<u>Diğer Faktörler</u>
• Vitamin A
• Nötral fosfat
• Farmakolojik ajanlar
• Prostaglandinler
• Lökotrienler
• Tiroid hormonları
• Glukokortikoidler
• Östrojen ve androjenler

aktivasyonunda sitokinlerin düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli sitokinlerin osteoklastların proliferasyon ve farklılaşmasında önemli oldukları belirtilmektedir. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastların kökeni, monosit- makrofaj serisindedir. Kök hücrelerin prekürsör hücelere dönüşümü granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün (GM-CSF), osteoklast oluşumu ise 1,25 dihidroksikolekalsiferolün stimülasyonunu gerektirir. Osteoblastik aktivasyon konusunda ise benzer şekilde bazı sitokinlerin etkisinden söz edilmektedir (2,3)

Osteositler: Osteoblastlar mineralize matriks içinde kaldıkları zaman fonksiyonları ve morfolojik

özellikleri değişir ve bunlara osteosit adı verilir. Osteositlerin fizyolojik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, içeri ve dışarı translokasyonuna mücadele eden bir sınıfta görevi yaptığına inanılmaktadır. Osteositler sadece kemik dokuda yer işgal eden bir eleman olarak düşünülürken, 1970'li yılların sonlarına doğru osteolitik osteolizis kavramı ortaya atılmış (4), ancak bu olayı gerçekleştirebilecek enzim aktivitelerinin osteosit içinde varlıkları tam olarak gösterilememiştir. Osteositlerin oluşumu için en önemli uyarı kemiğin harabiyetidir ve bu tip bir harabiyet genellikle fiziksel strese maruz kalan kemikte ortaya çıkar. Fiziksel stres durumunda kemikte remodeling kontrolü için iyi bir uyarı olur ve bu olaydan en çok etkilenenler de osteositlerle yüzeye yerleşmiş olan osteositlerle ilişkili osteoblastlardır.

Kemiğin Biyokimyasal Yapısı: Organik bir matriks ve mineralizasyonun yanı sıra, hücrelerel elemanlara sahip olan kemiğin mineral kısmı kemiğe sertlik ve güç verirken, organik matriks remodeling oluşturan faktörlere karşı dayanıklılık sağlar.

Organik matriks: Kemiğin %25' den daha fazlası ve organik matriksin %90'ı kollajenden ibarettir ve proteoglikanlar, hücreler, lipitler ise organik matriksi oluşturan diğer elemanlardır.

Kollajen: Osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen, osteoblastların esas ürünüdür. Kemikte en fazla tip I kollajen bulunur ve kemikteki tip I kollajen galaktozil-hidroksi-lizin kapsar. Osteoblastlar tarafından önce protokollajen molekülü olarak sentezlenir, N

ve C terminallerindeki peptidlerini kaybederek tropokollajene dönüşür. Kemik içinde kollajenin yıkımı için kollajenazlar, proteazlar ve demineralizasyon gereklidir. Kollajen yıkımı sonucu ortaya çıkan aminoasitler hidroksilizin ve hidroksiprolindir ve bunların idrarla atılım miktarlarının tayini kemik turnoverinin iyi bir göstergesidir(5).

Kemik yapıda yer alan proteinler:

Osteokalsin: Gamma-karboksi-glutamik asit kapsayan proteinlerden biri olan osteokalsin kemik formasyonunun erken evrelerinde çok az bulunurken en yüksek seviyesine kemik maturasyonu sağlandıktan sonra ulaşır. Osteokalsinin kemik metabolizmasındaki yeri henüz anlaşılamamış olmakla birlikte hidroksiapatit kristallerinin büyümesini inhibe ettiğinden, mineralizasyonu inhibe etmede rol oynadığı düşünülmektedir. Yetişkinlerde yaklaşık %25 gibi bir bölümü teşkil eder. Sadece osteoblast ve odontoblastlar tarafından sentez edilen osteokalsin spesifik ve K vitaminine bağımlı bir proteindir. Kemik dönüşüm hızını ve daha spesifik olarak da kemik oluşumunu yansıtır. Osteoporozda osteoblastik aktivitenin aşırı olması nedeniyle düzeyinde artış meydana gelir. Pek çok çalışmada metabolik kemik hastalıklarının tanısında ve tedavisinin takibinde duyarlı bir belirleyici olduğu bildirilmektedir.

Matriks Glia Protein: Formasyonun erken gelişim devrelerinde sentezlenen bu protein kırık, akciğer, kalp, böbrek gibi dokularda bulunur ve 1,25 D3 tarafından stimüle edilir.

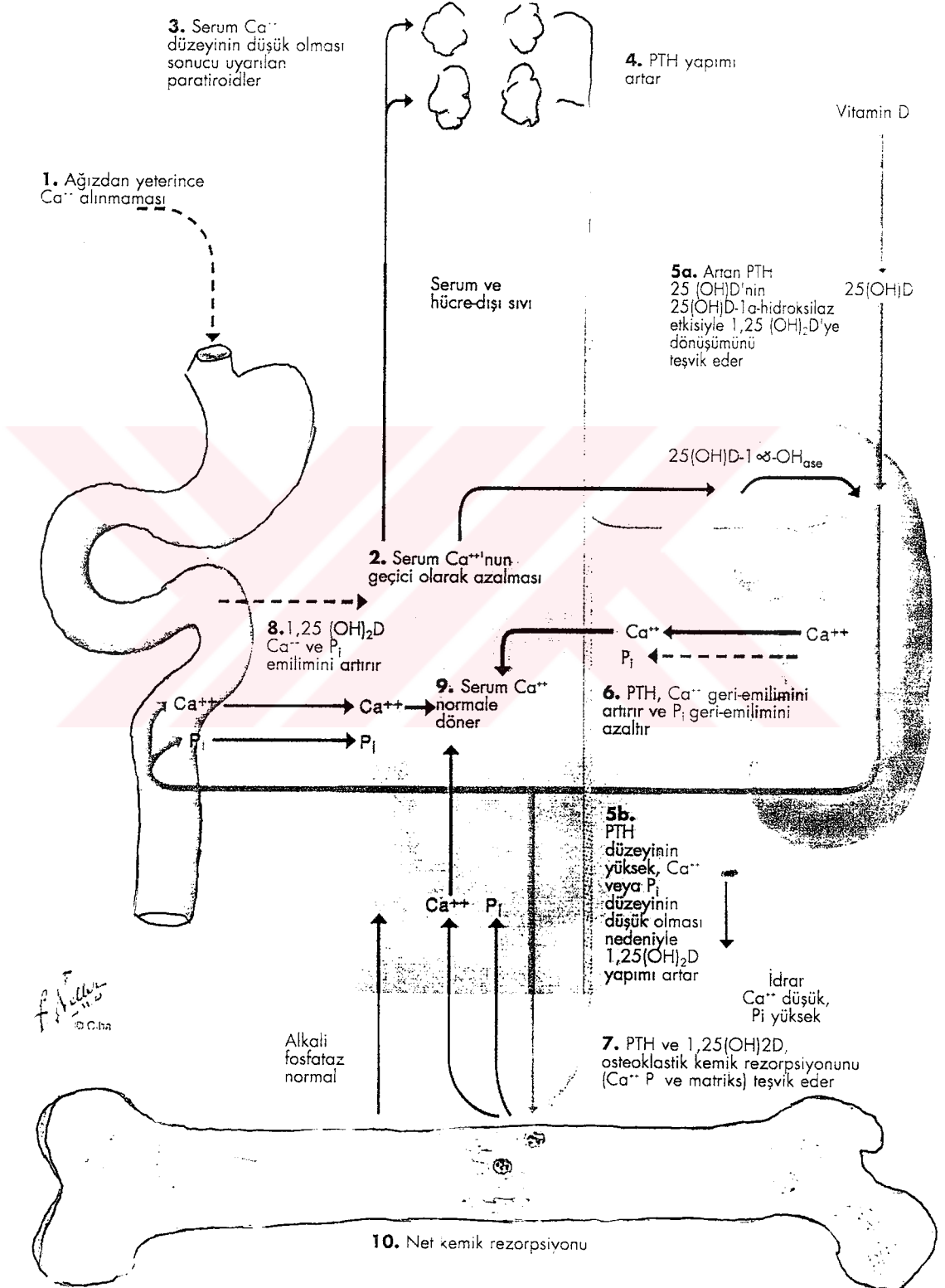
Kemiğin glikoproteinleri ve diğer proteinler: Kemiğin glikoproteinleri; osteonektin, osteopontin, kemik sialoproteini ve asidik proteinleri kapsar ve kollajen dışı organik matriksin %8'ini oluştururlar. Kalsiyum ve hidroksiapatit için afinitesi yüksek olan osteonektin büyüyen kemikte daha fazla bulunur ve tip I kollajene bağlanır. Osteopontinin görevi mineralize matrikse hücre yapışması ile ilgilidir.

Kemiğin morfogenetik proteinleri, endokondral kemik yapımının ilk basamaklarında aktif olarak bulunurlar. Kemik içindeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenebilen bu proteinler kemiğin şeklinin korunmasında, kırık iyileşirken şeklinin düzenlenmesinde etkili olurlar. Fibronektin ve trombospodin ise kemikte yer alan diğer proteinlerdir.

Alkalen Fosfataz (ALP): Organik matriksin bir komponenti ve osteoblastların karakteristik bir ürünü olan ALP kemik yapımı süresince yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Plasental, intestinal ve non-spesifik olmak üzere dokuya spesifik 3 ayrı izoenzimi vardır. ALP biyoaktivitesi aktif vitamin D ve tiroid hormonları tarafından artırılır, PTH ve glukokortikoidler tarafından da inhibe edilir. ALP'nin matriks vezikülleri içinde fosforun lokal konsantrasyonunu arttırarak veya mineralizasyonun lokal fosforile inhibitörlerini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. ALP kalsiyumu da bağlayabildiğinden kalsiyum ATP'az şeklinde de etkili olabilir. Serumdaki kemik ALP fraksiyonu kemik formasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Osteoblastik aktivitenin bir göstergesi olan kemik alkali fosfataz aktivitesindeki artma ancak yüksek turnover gösteren osteoporoz vakalarında mümkün olabilmektedir. Düşük turnover gösteren osteoporozda kemik alkali fosfataz değerlerinin değişmeyeceği belirtilmektedir.

Şekil-2: Osteoporozdaki kalsiyum homeostazı üzerine etkili faktörler



Kemik Mineral İçeriği: Matür bir kemiğin kemik minerali hidroksiapatit karakterindedir ve kemik matriksin mineralizasyonu oktakalsiyum fosfat veya amorf kalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar , daha sonra hidroksiapatite dönüşür. Kemik mineral yapısındaki en önemli katyon kalsiyumdur. Vitamin D ve PTH'nın denetiminde olan mineralizasyon, plazma ve hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna bağlıdır.

Kalsiyum: Kemikte kalsiyum hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur ve tüm vücut kalsiyumunun yaklaşık % 99.9'u kemikte depolanır. Dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi PTH ve 1,25 (OH)D 'dir. Gıdalarla alınan kalsiyumun önemli bir kısmı barsaklardan vitamin D etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1gr kalsiyum feçesle, 150-300 mg kalsiyum idrarla kaybedilirken; aynı miktarda kalsiyumun da gıdalarla takviye edilmesi gerekir ve idrar ve feçesle olan kayıp miktarları kişinin kalsiyum gereksinimine ve alınan kalsiyuma göre değişir. Şekil-2'de osteoporozdaki kalsiyum metabolizması değişiklikleri verilmiştir.

Fosfor: Kemiğin en sık bulunan elemanlarından biri olan fosfor her zaman organizmadaki fosfat ile bir denge içindedir. Besinlerde bolca bulunan fosfat PTH' nın kontrolü altındadır ve PTH aktivitesi arttığı zaman rezorpsiyonun hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar, idrarla fosfat atılımı artar. Feçeste fosfat ve kalsiyum yakın miktarlarda atılırken fosfatın idrar atılımı kalsiyumun 4-5 katı kadardır.

Kemik Remodelingi (Yeniden yapılanma): Kemik remodelingi, kemikte rezorpsiyon ve formasyonun koordineli şekilde yürütülmesini sağlayan osteoblast ve osteoklastların fonksiyonlarını içeren kompleks bir süreçtir. Kemik gelişim hızının en hızlı olduğu dönem bebeklik çağında 2. yaştır. Erken adolesan çağda kemik yoğunluğunda orta derecede artış devam ederken hızlı bir şekilde longitudinal büyüme görülür ve geç adolesan çağda ise longitudinal büyüme yavaşlarken kemik yoğunluğu artmaya devam eder. Kemik yoğunluğundaki bu artışın 35 yaşına kadar devam ettiği kabul edilmektedir. Erişkin dönemde ise iskelet sisteminde artış ve azalış olmaz ancak devamlı yenilenir(remodeling). Kemik remodelingi süresince kemik rezorpsiyonu ve formasyonu birlikte gerçekleşir (coupling modeli).

Kemik dokusunun canlılığını sağlayan; turnover adı verilen ve birbirini takip eden kemik formasyon, kemik rezorpsiyon ve mineralizasyon süreçleridir. Osteoklastlar vasıtasıyla açılan rezorpsiyon kaviterlerinde, bu defa osteoblastların aktive olması ile kollajen bir yapı oluşmakta ve bu organik matrikste mineralize hale gelerek turnover süreci tamamlanmaktadır (6). Kemik turnoveri, kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağlı olan hasarları önlemektedir (2).

Normal koşullarda rezorpsiyon ile oluşan kayıp yerine konur ve insanlarla hayvanlarda yapılan çalışmalarda fizyolojik ve patolojik koşullarda rezorpsiyon arttığında formasyonun da arttığı ileri sürülmektedir. Hiperparatiroidi ve östrojen eksikliği buna en iyi örnektir. Mesela östrojen replasman tedavisinde rezorpsiyonla birlikte formasyonda azalır.

Kemikte bulunan osteoklastlar yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluştururlar ve daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur (7). Belli bir latent periyottan sonra matriks kalsiyum tuzları ile hidroksiapatit şeklinde kristalize edilir.

Özet olarak, kemik formasyonu tip I kollajenin sentezi ve intrasellüler oluşumu ,fibril ve kollajen fibrillerinin oluşumu, kollajen matriksin olgunlaşması ve hidroksiapatit kristallerinin oluşması şeklinde bir gelişim takip eder.

Kemik Remodelinginin Regülasyonu: Kemik remodelingi osteoklast ve osteoblastlarla etkileşen sistemik ve lokal hormonlar ile lokal faktörler tarafından kontrol edilir. Bu hormon ve faktörlerin etkileme mekanizması; diferansiye olmamış hücrelerin proliferasyonunu sağlayarak, diferansiye olmuş hücrelerin ise fonksiyonlarını etkileyerek çalışır. Ayrıca beslenme ve mekanik faktörlerin de önemli rolleri vardır. Tablo 3 ve 4'de kemik remodelinginde etkili olan hormonal ve lokal faktörler özetlenmiştir.

Tablo-3:Kemik Remodelingini Etkileyen Hormonlar

<u><i>Polipeptid Hormonlar</i></u>
• Paratiroid hormon
• Kalsitonin
• İnsulin
• Büyüme hormonu
<u><i>Steroidler</i></u>
• 1,25 Dihidroksivitamin D3
• Glukokortikoidler
• Seks steroidleri
• Tiroid hormonları

Kemik Remodelingini Etkileyen Hormonlar:

Böbrekler, karaciğer ve barsak gibi organlar mineral metabolizmasını düzenleyen üç önemli organdır. Böbrekler kalsiyum, fosfor ve magnezyumun idrarla atılımını düzenleyerek bu minerallerin eksternal dengesini sağlamaktadır. Ayrıca proksimal nefron hücreleri 1,25 dihidroksi vitamin D3 ya da kalsitriolün başlıca sentez edildiği yerdir. Kalsitriol intestinal kalsiyum absorpsiyonunu sağlar ve paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu regüle eder. Böbrekler parathormonun hem

etkilediği bir hedef organ hem de metabolize olduğu yerdir. Böbreğin kemik mineral metabolizmasında oynadığı bu önemli rol nedeni ile nefron miktarındaki orta derece bir azalma bile kemik mineral metabolizmasını etkileyebilmektedir (8,9) . Ayrıca minerallerin emilim yeri olması yönüyle barsaklar ve D vitamininin vücutta aktiflenme yerlerinden biri olan karaciğerdeki bozukluklar da kemik metabolizmasında önemli sorunlara yol açabilir.

Paratiroid Hormonu (PTH): PTH'nın kemik formasyonu üzerinde kompleks bir etkisi vardır. Kemik kollajen ve matriks sentezini stimüle veya inhibe edebilir. Osteoklastlarda PTH reseptörü olmadığından bu hormon kemik rezorpsiyonu üzerine etkisini, osteoblastlar kanalıyla indirekt olarak gösterir. Kemik metabolizmasını düzenleyen iki ana hormon olan PTH ve kalsitriolün fizyolojik fonksiyonları birbirine benzer. Her iki hormon da serum kalsiyum düzeyini arttırmaktadır. PTH idrarla kalsiyum atılımını azaltır, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu ve idrarla fosfor atılımını artırır(10). Plazma kalsiyumunun düşmesi PTH sekresyonu için major stimulustur. PTH 'nın böbrekler ve kemik üzerine direkt, barsaklar üzerine ise indirekt etkisi vardır.

PTH böbreklerde kalsiyumun tubuler reabsorbsiyonunu artırırken, fosfatını düşürür. Böylece plazma kalsiyum konsantrasyonu artar ve fosfat düşer. PTH aynı zamanda kalsitriolün oluşmasına aracılık eden 1α hidroksilaz enzimini de stimule eder ve PTH'nın anabolik etkisi de mevcuttur. Bu etkisini insulin-like growth faktör (IGF) sentezini artırarak yapar. Yaşlılarda PTH'nın sekresyonu azalır veya kaybolur ve anabolik etkisi nedeniyle bu kaybın yaşlılarda osteoporoza sebep olduğu düşünülmektedir.

D Vitamini: Böbrek tarafından sentezlenen 1,25 dihidroksi vitamin D3 PTH benzeri fonksiyonlara sahiptir. 1,25 (OH)₂ D3 kemik rezorpsiyonunu stimule eder ve kemik formasyonu üzerinde de kompleks etkilere sahiptir. Vit-D3'ün büyüme ve kemik mineralizasyonu üzerine etkisi olmakla beraber kemik oluşumunu direkt olarak etkilemez ve ancak osteoblastlarca sentezlenen osteokalsinin (bone Gla-protein) sentezini hızlandırır. Osteokalsinin osteoklast artışı ve kemik formasyonu üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir, ancak kemik formasyonundaki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Vit D3 kemik kollajen sentezini direkt inhibe eder ve IGF1'in osteoblastlardaki reseptörlerine bağlanmasını artırır, IGF 1 yapısındaki proteinlerin yapımını stimule eder.

Kalsitonin:En belirgin etkisini kemik rezorpsiyonu üzerine gösteren kalsitonin, plazma kalsiyum seviyesini düşürür. Negatif feed-back mekanizmasıyla kalsiyumu regüle eden hormon olarak düşünülmektedir. Kalsitonin böbrekte kalsiyumun, fosfatın, magnezyumun ve potasyumun renal-tubuler reabsorbsiyonunu düşürür. Kalsitoninin kemik formasyonunun modifikasyonunda önemli rolü olmadığı düşünülmektedir.

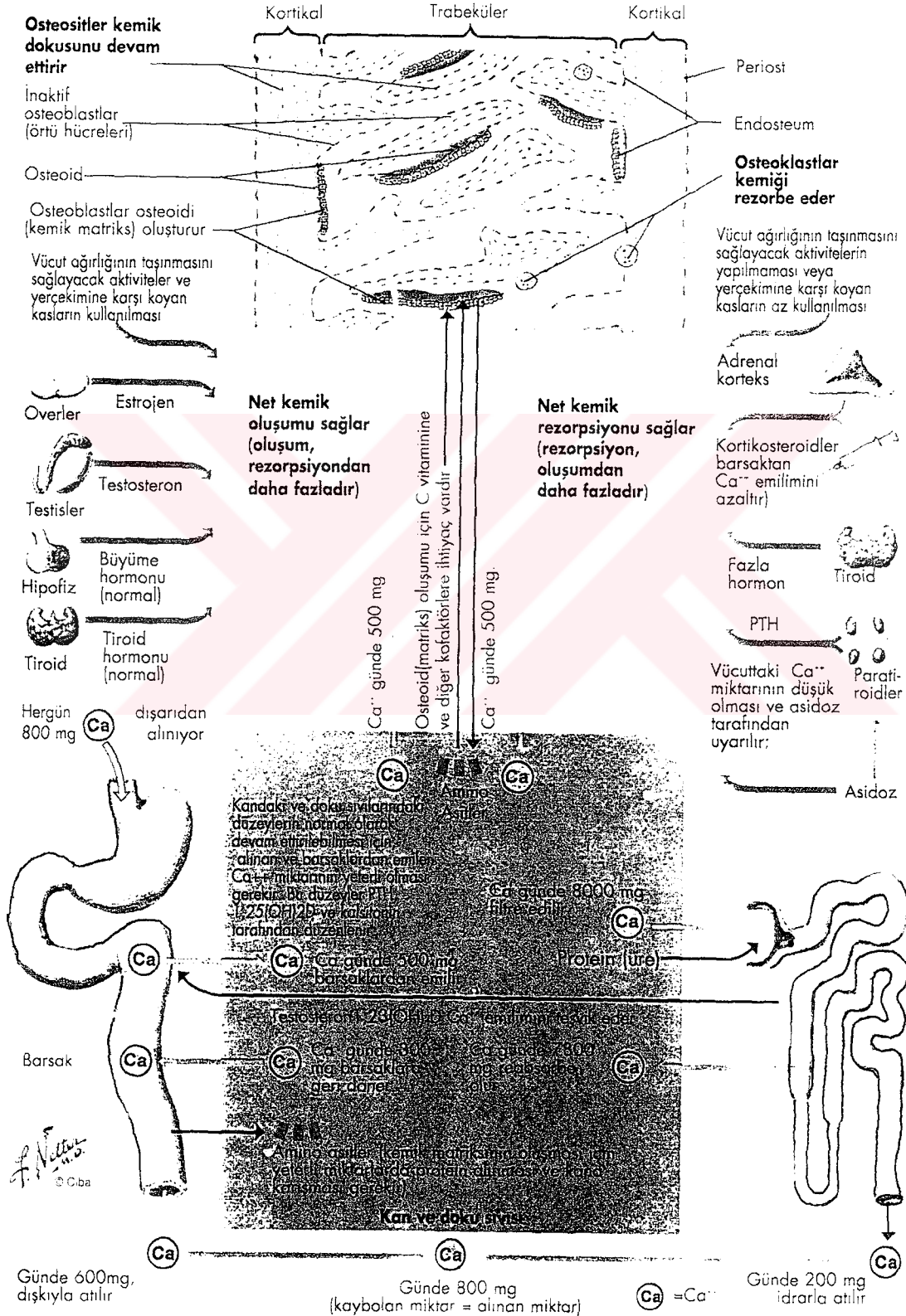
Glukokortikoidler: Glukokortikoidler invivo kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve PTH miktarını artırarak kemik rezorpsiyonunu stimule ederler. Kemik formasyonu üzerine etkileri karışıktır. Fizyolojik konsantrasyonlarda kısa süreli tedavide IGF1'in bağlanma hızını artırarak kemik kollajen yapımını stimule ederken, uzun süreli kullanımlarda IGF1 sentezini ve muhtemelen preosteoblastik hücrelerin çoğalmasını önleme yoluyla kemik kollajen sentezini inhibe ederler. Bütün bunların sonucunda steroide bağlı osteoporoz gelişir.

İnsulin: Kemik rezorpsiyonunu direkt olarak regüle etmeyen insülin, ancak iskeletin gelişmesi için gerekli sistemik hormonları modüle ederek kartilaj formasyonunu ve kemik matriks sentezini stimüle eder. Normal kemik mineralizasyonu için gerekli olan insülinin, iskelet dokuları üzerine direkt stimulan etkisi vardır. Aynı zamanda IGF1 yapımını da arttırdığından etkilerinin IGF 1 aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. İnvitro fizyolojik konsantrasyonlarda insulin kollajen sentezini uyarırken daha yüksek konsantrasyonlarda somatomedin reseptörleri üzerinden indirekt yolla kemik formasyonunu artırıcı etki gösterir (11)

Büyüme hormonu (GH): Growth hormon kemik üzerindeki etkisini direkt ve indirekt yoldan gösterebilir (12). Kemik rezorpsiyonu üzerine direkt etkisi olmayan ve kemik formasyonu üzerine etkisi halen tartışmalı olan growth faktörün , IGF1'i stimule ederek formasyonu regüle

ettiği düşünülmektedir. Kemiklerin uzunlmasına büyümesinde GH direkt olarak etkilidir ve GH IGF-I'in lokal yapımını ve kemik dokunun bu faktöre cevabını artırır. Kemik formasyonunda belirgin, rezorpsiyonunda ise az miktarda artmaya neden olur (13).

Şekil-3: Osteoporozda osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerine etkili faktörler



Tiroid Hormonları: Tiroid hormonlarının osteoblast gelişiminde direkt etkisinden söz edilirken, osteoklastların gelişiminde ve stimülasyonunda direkt etkisinden söz edilmemektedir (2). IGF 1 ile birlikte primer olarak kartilaj formasyonu üzerine etkilidirler ve iskeletin normal büyüme ve gelişmesinde gereklidirler.

Troid hormonlarının kemik metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Troid hormonlarının eksojen veya endojen kaynaklı olarak kanda artışı; hem osteoblastik, hem de osteoklastik aktiviteyi uyarır.

Tiroid hormonlarının, stromal hücre prekürsörlerini stümüle edebildikleri gibi, osteoblast gelişiminin her safhasında çok önemli oldukları belirtilmektedir (2). Bu nedenle hipertroidizmde artan tiroid hormonlarının etkisi ile de stromal hücrelerinden ve osteoblastlardan sekrete edilen sitokin artışı; IL-1, IL-6, TNF α gibi sitokinlerde artışa neden olabilir. Ayrıca tiroid hormonlarının kanda somatomedin miktarını artırıcı etkileri bulunmaktadır (14). Yapılan son çalışmalar IGF-1, IGF2 gibi growth faktörlerin osteoblast prekürsörleri üzerine çok aktif olduklarını ve onların proliferasyon ve farklılaşmasını etkilediklerini göstermektedir (15). Böylece tiroid hormonları direkt veya somatomedinler aracılığı ile de stromal hücreleri ve osteoblastları etkileyerek, bu hücrelerden salınan sitokinlerin artışına neden olabilir.

Seks steroidleri: Östrojen ve androjenler gelişme çağında iskeletin olgunlaşmasında ve kemik kaybının önlenmesinde önemlidirler. Kemik hücrelerinde östrojen reseptörlerinin az olması nedeniyle kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Östrojenin invivo olarak kemik rezorpsiyonunu azaltarak, kemik kaybını önlemesinin indirekt bir etki olduğu düşünülmektedir. Östrojenler IL-6 gibi kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda rol oynayan stokinlerin sentezini azaltarak da kemik rezorpsiyonunu önlerler.

Kemik remodelingini etkileyen lokal faktörler: Kemik; matriks büyüme faktörlerinden zengindir ve osteoblast, kan hücresi, kıkırdak kökenlidir. Lokal faktörler genellikle iskelet

hücrelerince sentezlenir, ancak bazı faktörlerin kaynağı immun ve hematolojik sistemdeki hücrelerdir.

Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), kemik morfogenetik proteinleri (BMP), sitokinler, interlökinler (IL), tümör nekrozis faktör (TNF), koloni stimulan faktör

Tablo-4:Kemik remodelingini etkileyen Lokal Faktörler

<u><i>Classic polypeptide growth factors</i></u>
• Insulin-like growth factors
• Transforming growth factor beta family of peptides
• Fibroblast growth factors or heparin binding growth factor
• Platelet-derived growth factor
<u><i>Cytokins from the immune and hematological systems</i></u>
• Interleukins
• Tumor necrosis factor
• Colony stimulating factor
<u><i>Other Factor</i></u>
• Prostaglandins

ve insulin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I, II), TGF- β I,II,III gibi faktörlerin sentezleri , primer

etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenir. Bütün bu faktörler farklı yollarla kemik hücre çoğalmasını uyarırlar.

Prostaglandinler: Organ kültürlerinde PGE serisi, rezorpsiyonu stimule eder ancak prostoglandinlerin oluşturduğu rezorpsiyon etkilerinin biyolojik önemi açık değildir ve rezorpsiyon etkilerini IL-1 ve IGF üzerinden gösteriyor olabilirler. PGE2 kemik rezorpsiyonunun ve cAMP yapımının güçlü uyarıcısıdır ve PGE2 lokal etkili kemik rezorpsiyonunu sağlayan ajandır. PGE2 osteoklastik aktivitenin geçici inhibisyonuna neden olurken, yüksek konsantrasyonlarda ise osteoblastik kollajen sentezini inhibe ederler. Ayrıca glukokortikoidlerin kemik üzerindeki etkilerinin bir kısmının prostoglandin yapımını inhibe ederek olduğu da ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak kemiğin büyümesi ve yeniden yapılanmasının kompleks bir olay olduğunu, sistemik ve lokal değişik faktörler tarafından kontrolün sağlandığını ve bu düzenli kontrolün herhangi bir seviyede bozulmasının kemik metabolizmasında direkt etki ile metabolik kemik hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olacağını söyleyebiliriz.



OSTEOPOROZ

TANIM VE TARİHÇE: Osteoporoz ilk kez 1885'de Pommer tarafından tanımlanmasına rağmen, daha önce de bu hastalık belirtileri ile ilgili raporlar yayınlanmıştır (16). Ancak daha sonra 1940 yılında Fuller Albright tarafından ilk kez "çok az kemiğin varlığı" biçiminde tanımlanmıştır (16,17). IV.Uluslararası Osteoporoz sempozyumunda (Nisan-1993) düşük kemik kütlesi, kemiğin mikroyapısında bozukluk, bunu takiben kemik fragilitesi ve kırılmaya yatkınlıkta artışla sonuçlanan sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanan osteoporoz, son yılların en güncel konularından birini oluşturmaktadır (18,19).

Tablo-5: Osteoporozun WHO tarafından yapılan tanımı

- Manifest (belirgin) osteoporoz. Kırıkların eşlik ettiği klinik bulgu veren, T değeri -2.5 SD'un altında olan klinik tablo.
- Preklinik dönem osteoporoz: Hızlı veya yavaş kemik metabolizmasının eşlik ettiği, kemik yoğunluğu ölçümlerinin genç erişkin değerlerine göre Tskor -2.5 SD'dan daha küçük olduğu dönem
- Osteopeni (Azalmış kemik kütlesi): Henüz kırılma riski çok artmamış T skor -1 ile -2.5 arası olan, osteoporoz gelişmesi yönünden takibi gereken bireyleri kapsar.
- Normal. genç erişkinlerin KMY ortalamalarından en çok -1 SD'a kadar eksik KMY saptananlar normal kabul edilir.

Kemik kütlesinde azalmaya bağlı bir tanımlama son yıllarda kabul görmüştür. WHO tarafından da kabul edilmiş ve başlıca uluslararası osteoporoz derneklerince önerilen klinik ve KMY değerleri gözönüne alınarak yapılan tanımda 4 kategori belirlenmiştir (WHO,1994) (Tablo-5).

Yaşlanmayla birlikte sık görülen bir olgu olan osteoporoz klinik açıdan çok hafif travmalarla bile kırığın oluşması şeklinde de tanımlanabilir (17). Osteoporozda;

Kimyasal açıdan :mineral yapı normaldir

Histolojik açıdan : trabekül sayısının azalmasına bağlı olarak gözeneklilik artmıştır

Anatomik açıdan : korteks incelmıştır

Mekanik açıdan :kemiğin dayanıklılığı azalmıştır.

İNSİDANS VE PREVALANS: Teknolojik gelişmeler ve yaşam süresinin uzaması,, osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırıkların sıklığını arttırmış, hatta önemli bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir. ABD' de yapılan araştırmalara göre her yıl osteoporoza bağlı 1-1,5 milyon kırık olduğu, bunların yaklaşık 500000'inin vertebra, 250000'inin kalça ve 2500000'inin distal radius kırığı olduğu bildirilmektedir(18). Yine ABD'de yıllık maliyet 6 milyar doları aşmaktadır(18,20).

Osteoporozun mortalite ve morbiditesinin en büyük sorumlusu kalça kırıklarıdır. Kalça kırığı olan hastaların %12-20'si olaydan sonra ilk yıl içinde ölmekte ve mortalite yaşla beraber progressif olarak artmaktadır. Yaşayan olgular ise günlük yaşam aktivitelerini yarımsız yapamaz hale gelmektedir.

Gözlemlerimiz ülkemizde de osteoporozun çok yaygın olduğu yolundadır. Ancak bu konuda geniş kapsamlı bir çalışma olmadığından osteoporozun Türkiye'deki gerçek insidansı ve prevalansı ile ülkemize getirdiği ekonomik yük tam olarak bilinmemektedir.

Kemik kaybı 4-5. dekadlarla beraber her iki cinsiyette yaşla bağlantılı bir süreç olarak başlar ve 9-10. dekadlara kadar sürer(19). Yaşa bağlı kayıp kemik rezorpsiyonunun formasyonundan fazla olması ile gerçekleşir. Ek olarak perimenapozal dönemdeki kadın , östrojen eksikliğinden sonra 5-15 yıl boyunca hızlanmış kemik kaybına uğrar(19). Eastell ve Riggs'e göre menapozdan sonra kortikal kemiğin %10-15'i, trabeküler kemiğin %15-20'si kaybedilir.

Osteoporoz her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Erkeklerde total vücut kemik mineral dansitesi kadınlardan daha fazladır ve pik kemik kütleline ulaşma , pubertenin daha geç başlamasıyla paralel olarak daha geçtir (21) . Kemik yoğunluğu birim hacimde cinsler arasında benzer olsa da (21), appendiküler kemikte kortikal kemik kalınlığı erkeklerde daha fazladır ve bu nedenle bu bölgelerde fraktür riski daha azdır. Yaşla aksiyal kemik mineral yoğunluğundaki azalma erkek ve kadınlarda benzerdir (22).

Osteoporoz prevalansı 50 yaşından sonra eksponansiyel artış gösterir ve osteoporoza bağlı pek çok kırık için de aynı durum söz konusudur (23). Nasıl ki hipertansiyon strok için ve ateroskleroz miyokard enfarktüsü için risk faktörüyse, osteoporoz da kırık için bir risk faktörüdür (19,23). Frajilite kırıkları osteopenisi olanlarda özellikle görülürken , kemiğin kalitatif, mikroyapısal özellikleri ve mimari yapısı gibi etkenlerin de katkısı nedeniyle bazen normal kemik yoğunluğuna sahip kişilerde de görülebilir (24).

Yetişkin çağda ulaşılan kemik kütlesi ırk, genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır(25). Çevresel faktörlerden de en önemlileri beslenme, kalsiyum alım miktarı, güneş ışınlarından faydalanma süresi ve kişinin aktivasyon derecesidir. 6 Avrupa ülkesindeki geniş kapsamlı retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda İskandinav ülkelerine göre Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşük , cinsiyet oranlarının ise eşit olduğu gözlenmektedir. Türkiye ve Yunanistan gibi aynı çevresel faktörlere sahip (diyet, iklim vs.) toplumlarda bile önemli farklılıklar olabilir. Nitekim Yunanistanda ülkemizin 2.5 katı fazla kalça kırığı vardır (26).

Kırık açısından, günümüzde bilinen en yararlı risk göstergesi düşük Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)dur. Düşük KMY ile kırık riski arasındaki ilişki değişik araştırmalarda saptanmıştır (32)

Yaşla birlikte hem erkeklerde hem de kadınlarda kemik kaybı artmaktadır(28,29). Bu kemik kaybı evrenseldir ancak kadınlarda menapozu takiben 5 yıl boyunca hızlanır. Bu nedenle

osteoporoz kadınlarda önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilirken, erkeklerde ihmal edilmiştir (30).

RİSK FAKTÖRLERİ: Osteoporotik kırık riskini değerlendirebilecek en önemli ölçü kemik kütlesidir. Kemik dansitesi ölçümleri tüm perimenapozal kadınlara uygulanamadığından , düşük kemik dansitesi ve osteoporoz için risk faktörlerinin belirlenmesine çalışılmaktadır (tablo-6).

Osteoporoz ve kırık için yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi; toplum sağlığının korunması ve yapılan harcamaların azaltılması açısından faydalı olacaktır. KMY ölçümleri yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesinde değerli bir yöntem olmakla beraber , kütle taramaları için pratik ve ekonomik gözükmemektedir. Bu yüzden tanı ve izlemde KMY ölçümlerinin yerini alabilecek klinik veriler araştırılmaktadır. Çeşitli yazarlar tarafından yapılan longitudinal prospektif çalışmalarda yaş, menapoz yaşı, menapoz süresi, kilo, günlük kalsiyum alımı, alkol, sigara tüketimi, egzersiz alışkanlığı ve kırık öyküsü ile KMY arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Osteoporozda etkili risk faktörleri tablo-6'da özetlenmiştir (31,32). Pek çok yazar tarafından çeşitli çevresel risk faktörlerinin KMY üzerindeki belirleyicilikleri araştırılmış; ancak KMY'nun yerini alabilecek kuvvetli belirleyiciler bulunamamıştır (33).

Düşük kemik kütlesi , osteoporotik kırıklar için bilinen en önemli risk faktörüdür ve kemik mineral yoğunluk ölçümü; fraktür prognoz- indeksi olarak alındığında neredeyse kan basıncı yüksekliğinin inme riskini belirlemedeki yeri kadar önemlidir(34).

Cinsiyet: Osteoporoz genellikle kadınlarda menapoz sonrası kadınlarda 65 yaş sonrasında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda orta yaş ve yaşlı kadında vertebra, humerus, pelvis ve el bileği kırık riskinin aynı yaş grubunda olan erkeklere göre 3-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (35,36)

Obesite: Obesitenin osteoporozda koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir. Ancak KMY ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Obesite kemik kaybına karşı koruyucu olma görevini; iskelete yüklenme stresini ve kemiğin paratiroid hormon seviyesini, D vitaminine direncini, androjenlerin östrojenlere periferik değişimini arttırarak gerçekleştirir (23,37,38). Vücut ağırlığı kemik kütlesinin en güçlü belirleyicilerinden biridir ve obes kadınların osteoporotik kırıklara karşı korunduğu bilinmektedir(39). Kemik yoğunluğundaki değişikliğin yarıya yakını boy ve kilo ilişkisindeki farklılıktan dolayı oluşur(39). Kilolu kadınlarda kalsiyum daha büyük verimlilikle emilir ve kemik remodeling döngüsü paratiroid hormona daha az hassasiyet gösterir.

Tablo-6: Osteoporozda risk faktörleri

- Yaş
- Genetik
- Irk
- Cinsiyet
- Fiziksel aktivite azlığı
- Vücut yapısı (ince, narin)
- Östrojen ve androjen kullanımı
- Cerrahi veya erken menapoz
- Vitamin D
- PTH
- Kalsitonin
- Diyetle alınan kalsiyum miktarı (800mg/gün'den az)
- Hastalıklar (GİS hastalıkları, KBY, tirotoksikoz, romatolojik hastalıklar, hiperparatiroidizm)
- İlaçlar (uzun süreli steroid, tiroid hormonu, fenitoin, alüminyum içeren antasid kullanımı)
- Diğerleri (diyetle aşırı protein ve tuz alımı, aşırı kahve, sigara, alkol alışkanlığı vs.)

Böylece obes kişiler kemik kitlelerini daha iyi korurlar(39). Hughes kadın ve erkekte vücut ağırlığı ve KMY arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüşündedir (40). Oysa Ettinger ve arkadaşları bir çalışmalarında omurga kemik yoğunluğundaki değişme ile kilo arasında bir ilişki olmadığını bulmuşlardır(40). Yapılan bir diğer çalışmada menapozdan sonraki ilk yıllarda orta derecede artmış vücut ağırlığının vertebradaki kemik kaybını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (41). Bu etkinin obez kişilerde fazla miktarda bulunan yağ dokusunda adrenal androjenlerin östrojene dönüşümü ile ilişkili olduğu bildirilmektedir

Aile Anamnezi: Yapılan çalışmalarda ailesinin kadınlarında (anne, teyze, hala gibi) fraktür saptanmış postmenapozal kadınlar risk grubunda kabul edilmiştir (36).

Soroko ve arkadaşları ailelerinde osteoporoz hikayesi olan

erkeklerin kalça, kadınların ise lomber bölgelerinde düşük kemik yoğunluğu olduğunu bulmuşlardır(42).

İrk ve Kemik Morfolojisi: Asyalı kadınlarda vücut kemik indeksi %10-15 daha düşük olmasına rağmen Avrupalı ve Amerikalı kadına göre daha az riske sahiptir (36,43).

Osteoporoz risk faktörleri içinde vücut kütle indeksi konusunda yapılan çalışmalarda, osteoporozun minyon, kısa boylu, zayıf yapılı kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Vücut kütle indeksi küçük olan postmenapozal kadınların risk grubunda olduğu özellikle 6 Akdeniz ülkesinde yapılan MEDOS araştırmaları sonucunda saptanmıştır (43,44).

Hormonlar: Fizyolojik menapoza giren her kadın kemik kütlesinin yılda yaklaşık %1'ini, daha sonraki yıllarda %5'ini kaybetmektedir. Cerrahi menapozda ise bu kayıp yılda %20'leri bulmaktadır. Özellikle 45 yaşın altında ve ooforektomi yapılan cerrahi menapozlu kadınlarda kemik rezorpsiyonunun artması ile osteoporoz kaçınılmaz olmaktadır (36)

Beslenme: Diyetle yüksek protein alımının yaşlılıkta hem fraktür riskini arttırdığına hem de düşük kemik kütlesine yol açtığına dair tartışmalar olduğu bilinmektedir. Ancak yüksek protein alımı sülfür içeren aminoasitleri artırarak idrarla kalsiyum kaybına neden olur ve sonuçta vücutta negatif bir kalsiyum dengesi oluşur. Düşük fosfat alımı ise idrarda kalsiyum itrahını artırarak kalsiyum dengesini bozar ve düşük kemik kütlesine neden olur(36).

Anderson ise kalsiyum alımı ve fiziksel aktivitenin kemik kütlesi ölçümlerini olumlu yönde etkilediğini yaptıkları araştırmalarda göstermişlerdir(44).

Yaşam Biçimi: Ağırlık taşıma ve kas kasılmalarından kaynaklanan iskeletsel streslerin osteoblastların fonksiyonunu stimule ettiği bilinmektedir. Çeşitli nedenlerle uzun süre yatağa bağımlı kalma, fraktür yada algodistrofi gibi nedenlerle uzun süreli immobilizasyon , atellenme, hemipleji, parapleji gibi nedenlerden dolayı rezorpsiyonun artması düşük kemik kütlesine sebep olmaktadır (23,37,45).

1,25 dihidroksi vitamin D seviyelerinin diyetle az alınması ya da güneş ışığından yeterince yararlanmama nedeniyle dolayı kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu oluşan düşük kemik kütlesi ile fraktür riski artar.

Sigara kullanımı androjenden östrojen yapımının azalmasına ve akciğer fonksiyonlarını bozarak asidoza neden olur ve genelde erken menapozu yol açar. Çalışmalar sigara tiryakilerinde fraktür riskinin 2 misli arttığını göstermiştir (43). Ayrıca yüksek miktarda alkol tüketiminin kalsiyum absorpsiyonunu azalttığı ve itirahını artırarak düşük kemik kütlesine neden olduğu bilinmektedir. Kahve tüketiminin osteoporozda risk faktörü olduğu konusundaki çalışmalar çelişkilidir(43). Harris ve arkadaşları (46) günde 3 fincan veya daha fazla kahve tüketenlerde kemik kitlesinin düşük olduğunu ve kahve tüketiminin kırıkta minör risk faktörü olduğunu ileri sürmelerine rağmen, İsveç'te yapılan bir çalışmada kahve tiryakileri ile kemik kitlesi kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (43).

Hansen gibi pek çok araştırmacı düşük kalsiyum ve D vitamini alımının, yüksek alkol ve kahve tüketiminin, sigara alışkanlığının, kötü yaşam biçimi ve fiziksel aktivite yetersizliğinin düşük kemik kütlesine neden olabileceği konusunda ortak görüşe sahiptirler (470).

ETYOPATOGENEZ VE SINIFLAMA:

Osteoporozun patogenezi, heterojen ve birden çok nedene bağlı olarak geliştiğinden dolayı çok iyi anlaşılamamıştır ve etyolojik, patogenetik ve klinik yönden çok değişik biçimde birkaç sınıflama yapılmıştır (Tablo-7).

- Etyolojik yönden:Primer ve sekonder osteoporoz
- Patolojik yönden: Tip I ve tip II osteoporoz
- Klinik yönden: Postmenapozal, juvenil, senil, postpartum osteoporoz

Primer osteoporozun patogenezi üzerinde fikir birliğine varılmış bazı görüşler olmasına ve sekonder osteoporozun etyopatogenezi daha iyi anlaşılmasına rağmen; birden çok faktörün etkileşmesi sonucu gelişen ,iskeletin tüm kemiklerinde aynı düzeyde değişikliklerin oluşmadığı bir

hastalık olan osteoporozun patogenezi üzerine son yıllarda değişik görüşler ileri sürülmüştür. İleri sürülen görüşler şunlardır:

1. Kemikte yıkım artmış, yeniden oluşum azalmıştır. Bu tip osteoporoz için yüksek turnover'li osteoporoz denir ve postmenapozal osteoporoz buna örnektir.

2. Kemikte yıkım artmamış ancak yeniden oluşum azalmıştır. Bu tipe de düşük turnover'li osteoporoz denir.

Osteoporoz patogenezinde rol oynayan faktörleri şöylece sıralayabiliriz:

1. Pik kemik kütlesi
2. Yaşlanma ile ilişkili kemik kaybı
3. Menapoz sonrası kemik kaybı
4. Sistemik hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı kemik kaybı

Osteoporozun patogenezinde; pik kemik kütlesi, üzerinde en çok durulan konulardan biridir. Ancak önemli olan adölesan dönemdeki kemik kütlesidir. Normalde kemik kütlesi kadınlarda erkeklerden daha azdır ve erkeklerde pik kemik kütlesi %25-30 daha yüksektir (16).

Ayrıca D vitamini reseptör alelleri de osteoporoz patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. D vitamini reseptör polimorfizminin yanı sıra osteopoeniden sorumlu muhtemelen başka genler de vardır. Tip I kollajen yapısındaki anormallikler ve D vitamini reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlar ailevi osteoporozda genetik belirleyici olabilir (48).

I. PRİMER OSTEOPOROZ

A) Postmenapozal (Tip I) Osteoporoz: Albright ve arkadaşları tarafından 1941 yılında tarif edilen postmenapozal osteoporozda menopozdan sonra kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak hızlı bir şekilde trabeküler kemik kaybının etkili olduğu ve menopozdan sonraki 5 yıl içinde ortalama yıllık %3 oranında kemik kaybının olduğu kabul edilmektedir.

Kemik kaybı hızı; menopoz dönemindeki zirve kemik yoğunluğu ve risk faktörlerine göre değişmektedir. Bu dönemde kortikal kemik kaybı trabeküler kemik kaybindan az olduğundan trabeküler kemiklerde daha fazla kırıklar oluşur ve en önemli klinik bulgular omurga ve radius distal uç kırıklarıdır. Postmenapozal artmış kemik kaybı sırasıyla PTH sekresyonunun ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün yapımının azalmasına neden olur.

Azalmış $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$; kalsiyum absorpsiyonunun bozulmasına ve dolayısıyla da kemik kaybının artmasına sebep olur. Menapozda östrojen eksikliği nedeniyle kemik kaybının arttığı bilinmektedir (49). Menapozda geçen süre arttıkça ve yaş ilerledikçe KMY değerleri azalmaktadır. Şişmanlarda KMY'nun daha yüksek değerlerde bulunması periferik östrojen yapımına ve

Tablo-7: Osteoporozun Patogenetik Nedenlere Göre Sınıflandırılması

1. Primer Osteoporoz

- Postmenapozal osteoporoz (tip I)
- Senil osteoporoz (tip II)
- Juvenil osteoporoz

2. Sekonder Osteoporoz

- a) Endokrin nedenlere bağlı Olanlar
 - Glukokortikoid aşırılığı
 - Tiroid hormonu aşırılığı
 - Hipogonadizm
 - Hiperprolaktinemi
 - Diabetes Mellitus
 - Hiperparatiroidizm
- b) Malign hastalıklara bağlı olanlar
 - Multipl myelom
 - Lösemi
 - Lenfoma Mastositozis
 - Diğerleri (meme, akciğer, prostat metastazları, radyoterapi)
- c) İlaçlar
 - Heparin
 - Etanol
 - Tiroid hormonu
 - Antikonvülsanlar
 - Kemoterapotikler
- d) Kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar
 - Homosistüni
 - Ehler-Danlos Sendromu
 - Osteogenesis İmperfekta
- e) Karaciğer ve gastrointestinal sistem hast.
 - Primer bilier siroz
 - Hemokromatozis
 - Subtotal gastrektomi
- f) Romatolojik hastalıklar
 - Romatoid artrit
- g) Diğerleri
 - İmmobilizasyon
 - KOAH
 - Yetişkin Hipofosfatazya
 - Malnütrisyon
 - Yüksek Na, PO₄ ve protein alımı
 - Radyoterapi

kemiklere binen yükün artmasına bağlanmaktadır(50). Menapozdan sonra ilk 10-15 yıl içinde kronolojik yaşa göre menapozal yaş kemik kaybının derecesinin daha iyi göstergesidir (50).

Yapılan çalışmalar menapozu izleyen dönemde ve yaşla 1,25 (OH) Vit D (kalsitriol) düzeylerinin ve buna bağlı olarak intestinal Ca absorpsiyonunun azaldığını göstermektedir. Yaşlılarda kalsitriol düzeyindeki azalmanın nedeninin de, böbreklerdeki 1- α hidroksilaz enziminin parathormona cevabının azalması olduğu öne sürülmektedir. Vitamin D ve metabolitlerindeki düşüklük genelde osteoporotik fraktürlere neden olmaktadır (51-53). Postmenapozal osteoporozun oluşum mekanizması tablo-8' de özetlenmiştir.

II. Senil (TipII) Osteoporoz: Kadın ve erkeklerde 70 yaş ve üzerinde görülür. İleri yaşlarda kalsiyum absorpsiyonunun azalması PTH fonksiyonunun artmasına neden olur ve serumda 25(OH) D seviyesinin genellikle normal olmasına karşın hidroksilasyonundaki bozulmaya bağlı olarak 1,25 (OH)₂ D₃ seviyeleri düşer. Tablo-9'da senil tip osteoporozun oluşum mekanizmaları özetlenmiştir. Bu tipte trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşit oranda olduğundan sırasıyla kalça kırıkları, vertebraların kama şeklinde kırıkları , proksimal tibia, pelvis, proksimal humerus kırıkları sıktır. Tip I ve tip II osteoporoz arasındaki benzerlik ve farklılıklar tablo-10'da özetlenmiştir.

Yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan D vitamini metabolizmasındaki aksama kemik kaybına katkıda bulunan bir faktördür (54). Serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri yaşlılıkla birlikte düşmekte ve barsakta kalsiyum emilimini düzenleyen aktif D vitamini metaboliti (1,25 dihidroksivitamin D) de yaşlılığa bağlı olarak ortaya çıkan böbrek fonksiyonu aksaklığı nedeniyle azalmaktadır, bu durum yaşlılarda barsakta kalsiyum emilim bozukluğuna yol açmaktadır. Ev dışında geçen sürenin gençlere göre daha kısa olmasından dolayı , yaşlılarda ciltte D vitamini sentezi azalmaktadır. Ayrıca intestinal D vitamini absorpsiyonu

da azalacağından sonuçta gelişen D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizme, kemik turnoverinin artışı ve KMY kaybına yol açar(56,57).

Tablo-8: Postmenapozal osteoporozda oluşum mekanizmaları

- Serum 1,25 (OH)₂ D₃ azalmıştır
- Kalsiyumun barsaktan emilmesi azalmıştır
- Östrojen düzeyleri azalmış, IL-1 düzeyleri artmıştır
- İdrarla kalsiyum kaybı artmıştır
- Sekonder hiperparatiroidizm gelişmiştir

II.SEKONDER OSTEOPOROZ

Senil ve postmenapozal tip osteoporozun dışında değişik nedenlerle oluşan bu yaygın osteoporoz grubunda endokrin

nedenlere bağlı olanlar daha büyük oranda görülmektedir.

A)ENDOKRİN NEDENLERE BAĞLI OLARAK GELİŞEN OSTEOPOROZ

1.Glukokortikoid aşırı kullanımına bağlı gelişen osteoporoz: Endokrin kökenli osteoporozun en sık grubunu endojen yada eksojen kaynaklı glukokortikoid aşırı kullanımına bağlı osteoporoz oluşturur (58). Endojen glukokortikoid artışı ve osteoporoz birlikteliği sık olarak gençlerde ve adrenal hiperplazilerde görülürken; eksojen kökenli glukokortikoid aşırılığı ve

osteoporoz birlikteliğine romatoid artrit, astma, allerjik hastalıkların tedavisi sırasında rastlanır(16). Steroidlerin fazla miktarda kullanıldığı kronik hastalıklarda sekonder osteoporoz sıklığı artmıştır. Uzun süre aşırı dozlarda verilen glukokortikoid tedavisi veya cushing

Tablo-9: Senil Osteoporozun Oluşum mekanizmaları

- Diyetle alınan kalsiyum miktarı azalmıştır
- Kalsiyumun barsaktan emilmesi azalmıştır
- serum 1,25 (OH)₂ D₃ azalmıştır
- İdrarla kalsiyum kaybı artmıştır
- PTH ile 1 alfa hidroksilaz uyarılması azalmıştır
- Böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalmıştır
- Kalsitonin düzeyleri azalmıştır

hastalığı ciddi boyutlarda osteopeniye neden olur (59) (Tablo-12).

Glukokortikoid osteoporozunun gelişiminde osteoblast fonksiyonlarının baskılanması ve barsaktan kalsiyumun emilememesi gibi iki önemli mekanizma rol oynar ve sonuçta serum kalsiyum düzeyi azalınca sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkar ve kemik rezorpsiyonu artar(60,61).

Değişik patogenetik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (Tablo-11). Bununla birlikte kemiğin hem yapımında hem de yıkımında artma olduğu kesinlik kazanmıştır . 1 yıl boyunca 7,5 mg/gün dozda prednisolon uygulaması sonucunda kemikte kütle kaybı oluşmaktadır. Günde 5 mg'dan fazla prednisolon kullanan hastalarda osteoporoz gelişimi açısından profilaksi yapılması gerektiği ileri sürülmektedir(62).

2.Tiroid hormon aşırılığına bağlı olarak gelişen osteoporoz: Uzun süren ağır treotoksikozlu hastalarda kemikte remodeling olayının arttığı bilinmektedir. Buna göre hipertroidizmde osteoporoz görüldüğünde osteoporozun daha çok "artmış metabolizmalı, yüksek turnover'li" osteoporoz olma ihtimali vardır (63).

Tablo-10: Postmenapozal ve Senil tip osteoporozun karşılaştırılması

Yaş	51-75	>70(kadınlar),>80 (erkekler)
Kadın / Erkek oranı	6 / 1	2 / 1
Kemik kaybı	Trabeküler	Kortikal
Kemik kaybı hızı	Artmış	Yavaş
Yapım / yıkım durumu	Osteoklast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kırıklar	Vertebra (ezilme şeklinde), Distal radius	Vertebra (çok sayıda kama şeklinde), Kalça
Serum Ca ve P	Normal	Normal
Alkalen fosfataz	Normal (Kırık varsa artar)	Normal (Kırık varsa artar)
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
Vit. D'nin böbrekteki dönüşümü	Sekonder azalma	Primer azalma
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca absorpsiyonu	Azalır	Azalır
Nedenler	Menapoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler
Kemik dansitesi	Normalden 2 Standart Sapmadan daha düşük	Düşük ,Normal
Korunma (riskin yüksek olduğu hastalar)	Östrojen, kalsitonin, bifosfonatlar (?) ile antirezorptif tedavi; kalsiyum takviyesi; yeterli miktarda D vitamini; Vücut ağırlığının taşınmasına yol açan yeterli aktivite; birlikte bulunan diğer risk faktörlerinin mümkün olduğunca azaltılması	Kalsiyum takviyesi; yeterli miktarda D vitamini; Vücut ağırlığının taşınmasına yol açan yeterli aktivite; birlikte bulunan diğer risk faktörlerinin mümkün olduğunca azaltılması

Tablo-11: Glukokortikoidlerle gelişen osteopeni mekanizması

- Kemik formasyonunun supresyonu**
 - Osteoblast prekürsörlerinin osteoblastlara değişiminde azalma
 - Lokal kemik büyüme faktörlerinin supresyonu
 - Kemik rezorpsiyonunun artması**
 - Kalsiyumun barsaklardan emiliminin azalması
 - Artmış üriner kayıpla Ca'un renal tubuler rezorpsiyonunun azalması
 - Kalsiyum malabsorpsiyonu ve renal kayıp sonucu rezorpsiyon azalması
 - PTH sinyallerine bağlı olarak osteoblastların aktivasyonu
- **Kesin sonuç : Rezorpsiyon hızı > Formasyon hızı*****

Hipertroidizmde osteoklastik aktivitenin artmış olduğu görüşünü kanıtlamak amacıyla Garner ve arkadaşları 27 tirotoksikoz vakasında kemik yıkım ve yapım göstergelerini inceleyerek kemik metabolizmasının arttığını bulmuşlardır (64). Hipertiroidili hastalarda:

- Barsaktan fosfor ve kalsiyum emilimi azalmış, idrarla atımları ise artmış

- Serum PTH düzeyleri düşük ancak hücrelerin duyarlılığı artmış
- 1,25 D3 vitamini azalmış
- Sitokinler artmıştır.

Tablo-12: Glukokortikoidlere bağı gelişen osteoporozda risk faktörleri

A) Major risk faktörleri

- Glukokortikoid total kümülatif dozunun yüksek olması
- 15 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalar
- Menapoz

B) Sekonder risk faktörleri

- Glukokortikoid tedavisinin uzun sürmesi
- İnterlökin I, VI ve TNF salgılanmasına neden olan hastalıklar (RA vs.)

C) Genel osteoporoz risk faktörleri

- Kadın cinsiyet
- Beyaz ırk
- Relatif immobilizasyon
- Narin vücut yapısı

Hipertiroidi negatif Ca dengesine ve özellikle kortikal kemikte demineralizasyona neden olur(65). Ayrıca alkalen fosfatazın hücresel transportu ve hücrelerden salınımı tiroid hormonların kontrolü altındadır (66).

3. Hipogonadizme bağı olarak gelişen osteoporoz: Postmenapozal osteoporozda hipogonadizm yaşlanmanın bir sonucudur ve cerrahi ooferektomi, prematür over yetmezliği,

hiperprolaktinemi, anoreksiya nervoza gibi durumlarda da hipogonadizm erken dönemde oluşabilir. Hipogonadizm kortikalden ziyade, trabeküler kemik kaybında etkili olmaktadır. Östrojen ve androjenlerin kemik yapımını uyarıcı etkileri söz konusudur ve östrojen yetmezliğinin sonucunda :

- Kemik PTH'a duyarlılığı artar
- Östrojen reseptörlerinin osteoblastlarda yer alması nedeniyle osteoblastik aktivite azalır ve kemik matriks sentezi yavaşlar
- Östrojen azlığı sonucu kemik güçlü yıkım faktörlerinden IL-1 artar.

4. Diabetes mellitus bağı olarak gelişen osteoporoz: Sebebi çok iyi bilinmemekle birlikte günümüzde tip I diabetes mellitus kemik kütleinde azalmayla seyreder. Diabetiklerde kemik mineral yoğunluğundaki azalmadan sorumlu faktörler arasında hiperglisemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatüri, hipokalsemi ile anormal D vitamini metabolizması sayılmaktadır.

5. Hiperparatiroidizme bağı olarak gelişen osteoporoz: PTH'nın osteoklastları uyarıcı etkiye sahip olmasından dolayı hem primer hem de sekonder olarak gelişen hiperparatiroidizm osteoporoz nedenidir. Buna yol açan durumlar barsaktan Ca emiliminde azalma, 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde azalma gibi direkt Ca dengesine yönelik ise osteoporoz daha hızlı gelişir. HPT'si olan hastalarda kemik dönüşüm hızının artışına bağı olarak diffüz osteopeni gelişir. Kemik kaybının daha çok kortikal bölgede olduğu bildirilmektedir (67)

B) MALIGN HASTALIKLARA BAĞLI OLARAK GELİŞEN OSTEOPOROZ: Multipl myelom, lösemi, lenfoma ve mastositozis osteoporozla seyreden malign hastalıklardır. Neoplazik hücreler yer kaplayarak etki yaptıkları gibi osteoklastları aktifleyerek de etki gösterirler. T hücreli lenfomada diffüz osteopeni ve hiperkalsemi vardır(68).

C) İLAÇLARA BAĞLI OLARAK GELİŞEN OSTEOPOROZ: Osteoporoza neden olan ilaçlar arasında heparin, fenobarbital ve difenilhidantoin, glukokortikoidler, L-tiroksin, etanol, siklosporin A ve metotreksat sayılabilir. Bu ilaçlar kullanılırken doz takibi yapılmalı ve beslenmeye özen gösterilerek gerektiğinde antirezorptif ajanlar kullanılmalıdır(60).

Tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılan L-tiroksin kemik kütlesini azaltıp prematür osteoporoz gelişimine neden olabilir(69).

Metotreksatla tedavi sırasında üriner ve fekal kalsiyum kaybında artış olmaktadır . Ayrıca osteoblastik protein sentezini bozduğu ve bunun sonucu olarak kemik formasyonunun inhibisyonuna yol açtığı tahmin edilmektedir(60).

Etanol osteoblast aktivitesini inhibe eder, kemik rezorpsiyonunu ise aktive eder. Ayrıca kemikte osteoklastogenezise yol açan IL-6 salınımını arttırdığı da gözlenmiştir (60).

Güçlü bir immunosupressif ajan olan Siklosporin-A, yüksek turnoverli osteopeniye neden olur ve osteoblastik hücreler üzerine direkt etkisi vardır. Siklosporinin kemik üzerine olan etkisinin transforming growth faktör- β yapımını artırarak olduğu düşünülmektedir (70).

Antikonvülzan ilaçlar daha çok kortikal kemikte KMY azalmasına yol açar ve uzun süreli, yüksek dozda ve multipl ilacın kullanıldığı olgularda osteoporoz riski yüksektir. Bu hastalarda özellikle kemik rezorpsiyonu başta olmak üzere kemik turnoveri artmıştır(60). Ayrıca PTH ile ilişkili kemik yıkımı ve kollajenazın aktivitesi artmaktadır(68) .

D)GEBELİK VE OSTEOPOROZ: Günümüzde gebelik süresince kemik kaybının olmadığı, laktasyon sırasında geçici bir azalma olduğu ve laktasyonun uzaması halinde bu kaybın kalıcı olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte osteoporoz kalçanın geçici osteoporozu ve gebelik sonrası görülen spinal osteoporoz olmak üzere iki nadir formda görülür. Etyolojide sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır ve hastalara laktasyonun kesilmesi ve antirezorptif tedavi önerilir (71).

E)GASTROİNTESTİNAL - HEPATİK - PANKREATİK HASTALIKLAR VE OSTEOPOROZ: Hepatogastrointestinal sistemdeki bozukluklar kalsiyumun emilimini olumsuz yönde etkileyerek kemik hastalıklarına neden olabilirler. Bu hastalarda osteoporozun olası nedeni yüksek dozda verilen glukokortikoidler veya diğer immunosupressif ilaçlardır. Tedavide D vitamini ve Ca verilir (72). Ayrıca bifosfonatlar gibi antirezorptif ajanların da faydası olabileceği bildirilmektedir (73).

F)ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOPOROZ: Yaygın osteoporoz romatoid artritin iyi bilinen bir komplikasyonudur. İnflamatuvar sürecin kemik metabolizmasını azalttığı düşünülmektedir. Osteoklastları aktive eden prostoglandinler, monokinler, IL-1, TNF, lenfokinler romatoid artritteki kemik destrüksiyonu ve tamirinin major düzenleyicileridir. Ayrıca RA tedavisinde kullanılan glukokortikoidler, metotreksat, siklosporin gibi ilaçlar da osteoporoz gelişimine katkıda bulunurlar.

G)OSTEOGENESIS IMPERFEKTA: Frajil kemikler, tekrarlayan kırıklar ve ciddi olgularda iskelet deformiteleri ile karakterize genetik bir hastalıktır. Değişen miktarlarda trabeküler volümde

azalma , kortikal genişlikte daralma saptanır ve mineralize olmamış osteoidde hafif bir artış söz konusudur (74). Kırık oluşum riskini azaltma açısından tedavi zorunludur.

OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR

Genellikle osteoporoz ağrısız bir hastalık olup ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklarla ortaya çıkar. Kompresyon kırıklarında hastaların yürüyüşleri normal ancak yavaştır ve omurga hareketleri ileri derecede sınırlıdır. Bu sınırlılık ekstansiyondan çok fleksiyondadır ve bu hastalarda paravertebral kas spazmı mevcuttur. Medulla basısı gibi nörolojik bulgular nadirdir. Oturmak veya ayakta durmakla artan ağrı yatmakla büyük ölçüde azalır. Öksürme, hapşıрма ve ıkınma ağrıyı arttırabilir (52,75).

Postmenapozal osteoporozda trabeküler kayıp, senil osteoporozda hem trabeküler hem de kortikal kayıp ön planda olduğundan postmenapozal osteoporozda vertebra korpusu ve distal radius senil osteoporozda ise vertebra korpusu, pelvis , kalça ve uzun kemik kırıkları ön plandadır.

Osteoporozlu hastalarda uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi depresyon belirtileri görülebilir. Depresyon ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık hastalarda sedanter bir yaşam tarzı meydana getirir. Kronik ağrı, boy kısalması ve belirgin kifoza da depresyonu arttırabilir. Ayrıca fonksiyonel kısıtlılıklar da tabloya eklenince durum daha da kötüleşebilir.

Özellikle generalize osteoporozda semptomlar kemik rezorpsiyonu çok ileri evrelere ulaşınca kadar görülmez. Çoğu hasta ilk spontan kırık ortaya çıkana kadar hastalığının farkına bile varmaz. Osteoporozda ağrı, kemik rezorpsiyonu ve bunun doğal sonucu olan kemik frajilitesinde artmaya bağlı vertebra korpusunun kollapsa gitmesiyle ortaya çıkar (76).

Hastalığın erken dönemlerinde vertebral korpus bikonkav olur ve bu durum ağrısızdır. Ağrı olduğunda genellikle sebep mikrofraktürlerdir. Ayrıca postür değişiklikleri de kas ve bağ zedelenmelerine yol açar. Hastalığın geç döneminde görülen vertebral kamalaşma ve çökme fraktürleri sinir kökü tutulumu olsun veya olmasın akut ve şiddetli sırt ağrısına sebep olur. Bu ağrılar genellikle birkaç haftalık yatak istirahatinden sonra azalır. Ne yazık ki vertebral fraktörü takiben tedavinin esas şartı olan immobilizasyon osteoporozu artırır. Osteoporozun klinik görünümleri olan kırıklar başlıca kalça, ön kol distali ve vertebrada izlenmektedir (19). Osteoporotik kırıklar kadınlarda daha büyük bir insidans oranı gösterir ve yaşla giderek artan bir oranda trabeküler kemiği daha yoğun olan bölgeleri öncelikle seçer. Vertebra kırıkları spontan gelişir ya da yük kaldırma, öksürme gibi minimal travma sonrası meydana gelir. Akut sırt ağrısı genellikle 2-3 hafta ciddi derecededir. 3 ve 4. haftalarda giderek azalabilir; tamamen ortadan kalkabilir ya da kronik sırt ağrısına dönüşebilir. Birden fazla vertebral kırıklarla boyda kısalma ve kamburluk ortaya çıkar.

Vertebral kırıklar 3 şekilde deformiteyle ortaya çıkabilir:

1. Vertebra anteriorunda kollaps ile kama (Wedge) vertebra

2.Üst ve alt yüzlerde (end-plate), özellikle santral kollaps ile bikonkav (fish) vertebra

3.Total kollaps: yassı (crush) vertebra

Postmenapozal osteoporoza bağlı vertebral kırıklar yavaş yavaş ve çoğunlukla ağrısız geliştiği için genellikle tesadüfen yakalanır. Bu nedenle genel popülasyonda bu tür kırıkların insidansının belirlenmesi oldukça zordur. Her iki cinsten 40-50 yaşlarından sonra kemik kütlesinde yıllık ortalama % 5 oranında kayıp olmaktadır(52).

OSTEOPOROZDA TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ

Uzun yıllar boyu osteoporoz bir klinik hastalık olarak tanımlanmaya çalışılmış, kırılan kemiklerin oluşturduğu ağrı ve deformiteler osteoporozun semptomları olarak tanımlanmıştır. Daha sonra herhangi bir kırığa yol açmamış ancak günümüzde kabul edilen tanıma uygun patolojiyi gösteren ileri yaştaki hastalar için osteopeni adıyla özel bir terminoloji geliştirilmiştir. Günümüzdeki tanımlamaya göre klinik bulgu vermeyen OP'u tanımlamak için gram kemik cinsinden değerle belirtilen Bone Mineral Content (BMC) ya da bu değer santimetre kare cinsinden düzeltilmesi ile elde edilen Bone Mineral Density (KMY) değerinin bilinmesi gerekmektedir. KMY'nun en yüksek düzeyde olduğu 20-30 yaş civarı normal genç erişkin bireylerin ortalama KMY veya BMC'si genç erişkin sabitesi "T" değeri olarak alınır. Bu T değerinden sapmalar 1 Standart Deviasyona (SD) kadar normal kabul edilir. Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda kemiğin kırılmaya karşı dayanıklılığının squamoz kemiğin bulunan BMC ve KMY değerlerinin karesi ile %70-80 paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Yani KMY'deki küçük değişiklikler kemik direncinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Bu yönden BMC ve KMY değerleri OP tanımında oldukça güvenilir kriterlerdir(23).

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve fragilitesinde artma ile karakterize, metabolik bir kemik hastalığıdır (50). Yaygın olarak gözlenen bu metabolik kemik hastalığının tanısı , günümüzde KMY değerlendirilmesi esasına dayanır (77). KMY ölçümleri yanında kemik metabolizma hızının da tespiti yüksek kırık riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde önerilmektedir. Toplum sağlığı ve artan tedavi maliyetlerinin etkisi ile tüm dünyada osteoporozun tedavisinden çok önlenmesi yönündeki çalışmalar ağırlık kazanmıştır(78). Osteoporoza neden olan bazı hastalıklar ve kullanılan ilaçlar yanında çeşitli çevresel risk faktörleri ve yaşam tarzının da kemik kütlesini etkilediği gösterilmiştir. Kemik kütlesi üzerinde yüksek belirleyiciliği olan çevresel faktörler tespit edilebildiği takdirde, bu faktörlere maruz kalan bireylere seçici olarak KMY ölçümleri yapılabilir ve koruyucu tedavi verilebilir. Bunun yanında daha da önemli olarak toplum, KMY üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş ve değiştirilmesi mümkün olan risk faktörleri hakkında bilgilendirilerek bunlardan toplumun korunması sağlanabilir (65).

Kemik yoğunluğu ve osteoporotik fraktür riskini belirlemede en doğru sonuç şu an için dansitometrik ölçümlerle elde edilmektedir (23,53). Dolayısıyla kemik yoğunluğu ölçümlerinin osteoporoz ve osteoporotik kırıklardan korunmada da tartışılmaz yeri vardır.

KMY ve BMC ölçümlerinde kullanılan bir değer daha vardır ki Z değeri olarak belirtilen bu ölçüm, hastanın kendi yaşındaki popülasyonun ortalama BMC ve KMY değerlerinden kaç SD önde veya geride olduğunu gösterir. Z değeri hastanın yaşlıları ile karşılaştırmasını yapmakla beraber kırılabilirlik riski yönünden T değeri kadar önemli değildir.

Günümüzde kemik ile ilgili tetkikleri:

- a) Görüntüleme yöntemleri
- b) Biyokimyasal kemik markırları (aktivite ölçümleri)
- c) Gen araştırmaları
- d) Kemik biyopsisi
- e) Anatomopatolojik tetkikler olarak sınıflamak mümkündür

1)OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

A) Radyoloji: Osteoporoz yönünden hastayı radyolojik olarak değerlendirmekte en sık kullanılan bölgeler vertebralar, kalça ve ellerdir. Radyolojik olarak böyle bir azalmanın ortaya konabilmesi için en az % 30'luk bir azalmanın gerçekleşmesi gerekliliği, kemik yoğunluğu etrafındaki yağ dokusunun kemik yapısının görünümünü etkilemesi ve bazı teknik zorluklardan dolayı vertebralardaki kemik yoğunluğu azalmasını ortaya koymada bazı sorunlar yaşanmaktadır.

Vertebralar: Osteoporozda vertebralardaki karakteristik deformiteler santral kompresyon kırıklarına, ön kenar deformitelerine ve vertebra cisimlerinin tam kompresyonuna bağlı olarak gelişir. Santral kompresyon kırıkları özellikle orta torasik vertebralarda daha sık görülürken, anterior wedge kırıkları daha çok alt torasik bölgelerde görülür. Daha yukarı seviyedeki kırıklarda ise osteoporoz dışındaki nedenleri düşünmek gerekir (79).

Femur boynu ve femur başı : Proksimal femur, trabeküler patternin farklı yapı gösterdiği bir alandır. Bu bölgede gerçekte Singh indeksi temelinde 5 farklı trabekül tipi tanımlanmıştır. Referans radyogramlar yardımıyla Singh indeksinde 6 derece tanımlanmıştır. Kalça kırığı olanların çoğunda düşük skorlar tanımlanırken, kalça kırığı olmayan bir çok yaşlı kişide anormal skorlar bulunabilir (80)

Singh indeksi femurun üst parçasının incelendiği radyografilerde belirgin trabeküler örneğin görülmesi ve azalmış olan kemik kütlesinin klinik öneminin değerlendirilmesinde çok yardımcı olur(81). Büyük trokanter çevresinde üst ve çapraz trabeküler yapının kaybı grade 3

olarak değerlendirilir. Grade 3 osteoporozun varlığını ve olası kalça kırığı ve proksimal femur kırığı riski taşıdığını akla getirir(82,83).

Kortikal Kemik: Kortekste incelleme ve direkt grafilerde kortikal porozite artışı olmak üzere osteoporozda kortikal kemik kaybının iki önemli özelliği vardır. Bunun değerlendirilmesine yönelik bazı kantitatif teknikler geliştirilmiştir. Kortikal kalınlık femurun bir çok farklı bölgesinde değerlendirilebilir, fakat en sık değerlendirme yeri metakarpal kemiklerdir(80). Endosteal rezorpsiyon nedeniyle daha içerdeki endokortikal yüzeyde taraklanma şeklinde bir görünüm oluşur. İntrakortikal yıkım kortikal kemik içinde radyolusen bir çizgilenme ile karakterizedir.

B)Dansitometrik Görüntüleme yöntemleri: Kemik kütlesi ve yoğunluğu kemiğin kuvvet ve dayanıklılığına katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Kemik dansitesindeki küçük değişiklikler kemik kuvvet ve dayanıklılığında büyük değişmelere neden olur (16). Günümüzde hastaların kemik mineral içeriğini ve kemik mineral yoğunluğunu duyarlılıkla ölçebilecek daha duyarlı yöntemlerin geliştirilmesiyle (16,80,83,84), hem kemik kayıplarını erken dönemde saptayarak tedbir alma hem de tedaviyi duyarlılıkla takip etme olanağı ortaya çıkmıştır. Kemik kütlesi veya kemik mineral içeriğiyle dansitesini ölçmek için geliştirilmiş bir kaç teknik vardır ve bunların hepsi benzer ilkelerle ölçüm yaparlar(16).

1.Single Photon Absorbtiometry (SPA): Sadece etrafındaki yumuşak dokusu az olan kemiklerin mineral içeriğini ölçmede kullanılır ve foton olarak isotop radyoaktif madde kullanılır. SPA'da ölçülen kemik bölümü kortikaldir ve %3-5 hata ile ölçüm yapar. SPA'nın accuracy değeri %5, precision değeri %1-3'tür(105). SPA halen ekonomik olması, radyasyon alınınının azolması ve uygulama kolaylığı nedeniyle bir çok merkezde kullanılmaya devam edilmektedir(34).

2.Dual Photon Absorbtiometry (DPA): SPA'dan farklı olarak etrafında yağ dokusu olan kemik yapıları da ölçer. DPA %1-3 hata ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapmaktadır. DPA ile tüm kemiklerin mineral içeriği kolayca hesaplanabilir. DPA'nın accuracy değeri %4-10, precision %0.5-2'dir (85). DPA ile kortikal ve trabeküler kemik ölçülür. Vertebra ölçümlerinde posterior arkın kortikal kemiği ile vertebra gövdesinin trabeküler kemiği aynı anda ölçüldüğünden osteofitik gelişmelere bağlı olarak kemik yoğunluğu olduğundan yüksek bulunabilir (86).

3. Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SXA):SPA' dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpü bulundurmasıdır. SXA cihazları da SPA gibi ancak yumuşak doku miktarının minimal olduğu ön kol veya kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapabilmektedir (34).

4.Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DEXA): Foton kaynağı olarak radioaktif izotop yerine X-ray kullanılır (16,80,83,84,87). DEXA'da x-ray uygulanmasıyla alınan radyasyon miktarı

az, çekim zamanı kısa (5-15 dakika) ve maliyet düşüktür. Ayrıca DEXA ile kalça ve diz protezli hastalar için ortopedik çekim ve analizi de yapılabilmektedir (86).

Tablo-13:Dansitometrik ölçüm yapma endikasyonları

1. Menapoz öncesinde olup yüksek risk taşıyan kadınlar
 - Cerrahi menapoz
 - Amenore (özellikle aşırı sportif nedenli)
 - Anoreksia nervosa
2. Menapoz sonrasında aşağıdaki 2 veya 3 major risk faktörünü taşıyan kadınlar
 - Pozitif aile anamnezi olanlar
 - 160 cm.den kısa ve 50 kg.dan daha az olanlar
 - 2,5 cm.den daha fazla boy kısalması olanlar
 - 65 yaş üzerinde olmak
 - Yaşam boyu düşük miktarlarda kalsiyum alanlar
 - Normal radyografilerde osteopeniye rastlananlar
 - Aşırı alkol tüketenler
 - Östrojen tedavisini tolere edemeyen veya kontrendike olanlar
 - Erişkin yaşlardayken minör travmalarla klasik osteoporoz bölgelerinde kırıkların olması
3. Erkeklerin şu risk faktörlerinden 1 veya 2'sini taşıması
 - Düşük testosteron seviyesi
 - Minör travmalarla kırık ortaya çıkanlar
 - Alkol alanlar
 - Radyogramlarda osteopeni görülenler
4. Kadın veya erkeklerde şu patolojik durumların görülmesi
 - 1 aydan daha uzun süreli immobilizasyon
 - Kalsiyumun tutulumunun bozulduğuna ait şüphelerin olması
 - Böbreklerde taş olsun veya olmasın 24 saatte 4 mg/kg'dan daha fazla kalsiüri olması
 - Romatoid artrit ve ankilozan spondilartirit (5 yıldan fazla süren)
 - Hemigastrektomiden 10 yıl sonra malabsorbsiyon görülmesi
 - Kortizon ve metotrexat tedavisine başlarken ve bu tedavi süresince 2 yıl arayla
 - Antikonvülzan tedavinin 5 yıldan daha uzun sürmesi durumunda
 - Renal tubuler bozukluk gösteren hastalarda
 - Osteomalazi belirtileri olduğu zaman
 - Hiperparatiroidi (paratiroid hormon artışıyla birlikte)
 - Tiroid replasman tedavisi (10 yıldan fazla süren)
 - Osteoporoz tedavisinin izlenmesi ve değerlendirilmesi için
 - İnsuline bağımlı diyabetiklerde

5.Quantitative Computed

Tomography (QCT): Seçilmiş bir vertebrada kortikal ve trabeküler kemiği ayrı ayrı ölçülebilir ve asıl avantajı vertebra cismindeki mineral içeriğini spinal çıkıntılardan, ekstra-vertebral kalsifikasyonlardan ve osteofitlerden ayırarak ölçülebilmesidir. Kemik iliğindeki yağ içeriği nedeniyle trabeküler dansitede %10-30 gibi bir ölçüm hatası olabilir. Bu sakıncayı ortadan kaldırmak için dual enerjili QCT geliştirilmiştir. QCT %3-5 hata ile çekim yapar ve radyasyon dozunun yüksek olması ,sadece küçük bir bölgede çekim yapabilmesi, tüm vücut mineral yoğunluğunu ölçememesi ve pahalı bir tetkik olması gibi dezavantajlara sahiptir.

6.Manyetik Rezonans

Görüntüleme (MRI): Gelişen teknoloji trabeküler kemiği daha özgül olarak incelemek için kantitatif MR (QMR) ve MR mikroskoplarının gelişimine olanak vermiştir. Henüz klinik uygulamalarda kullanılmamak

tadır. Ancak pahalı olması bir yana bırakılırsa daha hassas olması nedeniyle gelecekte sık kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

7.Radyografik Absorbsiyometri (RA): Nisbeten basit bir yöntemdir, standart bir el radyografında üç parmağın orta falankslarının mineral içeriği ortalaması kantitatif olarak ölçülür. Bu değerlerin daha sonra ortalaması alınır ve klinik olarak ilgili bölgelerde KMY'nin

belirlenmesinde kullanılır. Yapılan bir çalışmada RA ile ölçülen el KMY'sinin (ikinci metakarpal ve orta falanks), vertebra kırığını omurga KMY'ü kadar belirleyebildiği görülmüştür. Böylece RA diğer yöntemlerde kullanılan özel radyografik ekipmanın gerekmediği, nisbeten ucuz bir yöntem olarak ümit vadetmekte olup, omurga dansitometresine yararlı bir alternatif olabilir.

7.Quantitative Ultrasound (QUS): Su dolu bir kabın içine hastanın ayağının yerleştirilerek ses dalgalarının kalkaneus kemiğinden geçirilmesi esasına dayanır. Ucuz, kolay, radyasyon riski olmayan bir yöntem olması avantajlarıdır ve henüz klinik çalışmaların yapıldığı evrede bir tekniktir (88,89). Ultrason cihazları, özellikle non-iyonizan olması, gebelerde ve çocuklarda emniyetli ve uygulama süresi kısa ve daha ekonomik olması nedeniyle tarama çalışmalarında tercih edilen bir yöntemdir (90,91). QUS'da iki parametre incelenir. Bunlardan ses iletim hızı kemiğin yapısal özellikleri ile, sesin zayıflaması ise kemik dansitesi ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir (90). Kalkaneustan ultrasonik hızla ve ultrasonun zayıflaması yöntemini kullanarak yapılan çok sayıda çalışma vardır. QUS radyasyon riski olmaması, ekonomik olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle polikliniklerde, küçük yerleşim bölgelerinde, kadın-doğum uzmanları tarafından hamilelerde ve menapoz dönemindeki kadınlarda risk durumunun tespitinde ve çok merkezli tarama çalışmalarında kullanılmaktadır.

Bütün bu dansitometrik ölçüm yöntemlerinin tetkik bölgesine göre duyarlılığı değişmektedir. Örneğin lateral omurga tetkikinde QCT standart DPA'dan daha duyarlı ancak yeni DEXA'lara göre eşdeğer bilgi vermektedir. Ancak radyasyonu kabul edilebilir ölçülerde olmakla beraber daha yüksektir. Buna karşın özellikle yaşlı hastalarda dejeneratif omurga değişiklikleri ve aort kalsifikasyonu gibi absorpsiyometrik ölçümleri etkileyen patolojileri ekarte etme şansı daha fazladır. QCT bu açıdan bakılınca DEXA'dan daha iyidir. Oysa kemik iliği yağ içeriğinin artması gibi yaşa bağlı değişiklikler büyük yanılgılara yol açabilmektedir.

Tablo-14:Dansitometrik ölçüm tekniklerinde aranacak özellikler

- Kemik kaybının oranını, yerini, ve nedenini gösterebilmeli
- Ucuz ve tekrarlanabilir olmalı
- Kolayca yapılabilmesi
- Doğru ve özgül olmalı
- Fraktür riski hakkında bilgi verebilmeli
- Radyasyon dozu düşük olmalı
- İrk, yaş, sex gibi bölge standartlarıyla kıyaslanabilir ölçümlere dayandırılmalı
- Tedavinin izlenmesi sırasında yeterli ve hızlı bilgi vermeli
- Diğer osteoporoz tetkikleri ile uyumlu olmalı
- Tek ölçüm ile yeterli bilgi verebilecek nitelikte olmalı

Guglielmi ve ark. yaş ile KMY sonuçları arasında ters orantılı bir ilişki ortaya koymuşlardır (926). Foldes ve arkadaşları ise yaptıkları üç ölçüm içinde (SPA ile distal-radius, Soundscan ile mid-tibia, DEXA ile omurga ve femur), yaşla en az korelasyonu DEXA yönteminde bulmuşlardır(93). Glüer'e göre

tarama maliyeti yönünden QUS, yüksek riskli hastalar için DEXA tercih edilmelidir (94,95).

Dansitometrik ölçümlerin maliyetlerinin pahalı olması nedeniyle her hastaya dansitometrik ölçüm yapılamayacağı açıktır. Bu yüzden kimlere dansitometrik ölçüm yapılacağı ve kemiklerde mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları artık bir ilke olarak ortaya konmuştur. 1988'de Güney Kalifornia'da yapılan toplantıda tablo-13'deki kriterler belirlenmiştir.

Bütün bu görüntüleme yöntemlerinin her birinin kendisine göre avantaj ve dezavantajları olmasından dolayı kemik mineral ölçüm teknikleri arasında seçim yapmak zordur. Aslında bu seçim zorluğu osteoporozun homojen olarak iskeleti tutan bir hastalık olmaması nedeniyle bizzat hastalığın kendisi ile de ilişkilidir. Ancak kullanılacak teknikte tablo-14'de sıralanan özellikler aranmalıdır.

2) BİYOKİMYASAL KEMİK MARKIRLARI: Renal osteodistrofi gibi metabolik kemik hastalıklarının tersine, osteoporoz kemik turnoverinde nisbeten küçük artışlarla karakterizedir. Bu nedenle osteoporozun değerlendirilmesi kemik matriks formasyonu ve rezorpsiyonuna ilişkin yüksek düzeyde duyarlı özgün biyokimyasal markırları gerektirir. Her ne kadar çeşitli markırlar belirlenmişse de duyarlılık ve özgüllük açısından farklılıkları olup tam anlamıyla incelenmemişlerdir. Ayrıca bu markırlardan bazıları kemik turnoveri dışındaki faktörlerden de etkilenebilmektedir. Osteoporozlu hastalarda kemik turnoveri artmış , normal veya azalmış olabilir. Kemik turnover durumunu belirlemede kullanılan parametreler (96) osteokalsin, dihidropiridinolin, pridinolin (97) ,alkalen fosfataz, prokollajen I, prokollajen III ve hidroksiprolin düzeyleridir. Osteoporoz gelişimindeki en önemli faktörün rezorpsiyonun kemik yapımına göre daha fazla artması olduğu düşünülmektedir.

Tablo-15: Kemik turnoverinin biyokimyasal markırları

1.Formasyon

Serumda

- Alkali fosfataz
- Kemik spesifik Alkali fosfataz
- Prokollajen I ekstrensiyon peptidleri
- Osteokalsin

2.Rezorpsiyon

İdrar

- Hidroksiprolin
- Hidroksilizin glikozid
- Pridinolin
- Deoksipridinolin
- Kros-link (çapraz bağlı)tip I kollajenin N-telopeptidi

İdrar kalsiyumu, kemik rezorpsiyonunu gösterenen ucuz ve kolay göstergelerden biridir, ancak duyarlılığı düşüktür. İdrar hidroksiprolin düzeyleri ise kemik rezorpsiyonunun bir başka göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak kalsiyum kinetik çalışmaları ve kemik histomorfometrisi ile yapılan çalışmalarda, idrar hidroksiprolinin kemik rezorpsiyonu ile zayıf korelasyon gösterdiği, daha hassas göstergelere ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (98).Kemik

rezorpsiyon hızının takibi son yıllarda üriner hidroksiprolin, pridinolin ve deoksipridinolin ile yapılmaktadır (99).

Osteoporozlu bütün hastalarda total serum kalsiyum, fosfat, ALP, protein elektroforezi, iPTH, kortizol, tiroksin ve TSH düzeyleri ölçülmelidir (100). Postmenapozal veya senil

osteoporozlu hastalarda bu parametreler genellikle normal sınırlar içindedir. Bunlarda anormallikler bulunması senil veya postmenapozal osteoporoza benzeyen ya da buna yol açabilen bir patoloji varlığını düşündürür.

Biokimyasal markırların osteoporozda teşhis ve tedavinin izlenmesi açısından büyük yararları vardır. Ayrıca osteoporoz tarama testleri olarak da sıklıkla kullanılmaktadır. Biokimyasal Markırlar hem kemik yapımını hemde kemik yıkımını yansıtmaktadırlar(101) (tablo-15).

Osteoporozun değerlendirilmesinde kalsiotropik hormonlar da önemli yer alırlar. Kalsiotropik hormonlar: paratiroid hormonu, kalsitonin, vitamin D3, glukokortikoidler, östrojenler, sitokinler, insulin, tiroid hormonları ve büyüme hormonudur (102).

A) Kemik yapımını (Osteoblastik aktiviteyi) gösteren Markırlar :

OSTEOKALSİN: Osteokalsin kemik yapımını gösteren temel Markırlardan biridir. Osteoblastlar tarafından sentez edildikten sonra osteokalsinin büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alırken kalan kısmı da kan dolaşımına katılır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını yansıtmaktadır. Osteokalsin seviyelerinin osteoporozun yanısıra paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde, kemik metastazlarında ve böbrek yetmezliğinde de arttığı bildirilmiştir (102).

PROKOLLAJEN I PEPTİD (PICP): Prokollajen I, kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biokimyasal bir markırdır ve kemik yapımı zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir. Kalsitonin, bifosfonat gibi ajanlarla uygun tedaviler yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir. Postmenapozal sağlıklı ve osteoporotik kadınlarda uzun süreli hormon replasman tedavisi PICP düzeyiyle izlenebilir. Fakat bu etki kemik metabolizmasının diğer göstergelerine göre daha azdır(103) .

PROKOLLAJEN III PEPTİD: Prokollajen III peptidler fibroblastlar tarafından sentez edilirler. Bu peptid hem kemik yapıya, hem de mineralize olmamış ve osteoblastik hücrelerle ilişkili olmayan bağ dokusuna aittir. Karaciğerin bağ dokusu proliferasyonunda prokollajen III konsantrasyonu artmaktadır. Prokollajen III peptidin serum seviyesi yeni doğanda en yüksek seviyelere ulaşmakta ve daha sonraları yaş ilerledikçe prokollajen III' ün ortalama değeri düşerek, 20 yaşından sonra sabit bir plato çizmektedir.

KEMİK ALKALİ FOSFATAZ (BALP): Alkali fosfatazın plasental, intestinal, germinal ve karaciğer/ kemik/böbrek olmak üzere 4 izoenzimi vardır(104). Serumda kemik alkali fosfataz aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır. kemik demineralizasyonunda kemik alkali fosfataz konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir. Ayrıca paget hastalığı, primer hiperparatiroidizm, osteomalazi ve metastatik karsinomlarda BALP konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde ise BALP değerleri azalır.

B) Kemik yıkımını (Osteoklastik aktiviteyi) gösteren markırlar:

HİDROKSİPROLİN: Hidroksiprolinin büyük bir bölümü kollajen yıkımından dolayı vücut sıvılarına geçerek burada bol miktarda bulunur. Hidroksiprolinin %90'ı karaciğerde metabolize olur ve aminoasitlere dönüşerek üriner yolla atılır. Total hidroksiprolin kemik markını olarak

kullanılmakla birlikte kemik histomorfometrisi ve kalsiyum kinetiği ile iyi bir korelasyon göstermediği bildirilmiştir(101). Son yıllarda "high performance likid chromatography "tekniki ile yapılan ölçümlerde analitik hassasiyet elde edilmektedir (95,103,105). Kemik yıkım hızının takibinde üriner hidroksiprolin atılımı hem kollajen sekansları içeren tüm proteinlerin yıkımını yansıttığı için, hem de diyetle alınan kollajen miktarından etkilendiği için yeterince duyarlı ve spesifik bulunmamaktadır.

TARTRAT-REZİSTAN ASİT FOSFATAZ (TRAP): Serum veya plazma TRAP aktivitesi kemik yıkımında osteoklast aktivitesinin bir göstergesi olarak düşünülmüştür. Postmenapozal sağlıklı ve/veya osteoporotik kadınlarda serum TRAP aktivitesi artabilir ve bu dönemde kemik mineral dansitesi ölçümleriyle ters korelasyon gösterir. Kronik hemodializ tedavisindeki hastalarda serum TRAP aktivitesi osteoklastik aktiviteyi yansıtır(103).

KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLARI MOLEKÜLLERİ: DEOKSİPRİDİNOLİN VE PRİDİNOLİN: Pyridinolin ve deoksipyridinolin kemikteki tip I kollajende bulunan çapraz bağları oluştururlar. Sağlık ve hastalıkta kemik yıkım hızı ile idrarla atılan pyridinium bileşikleri arasında yakın ilişki saptanmıştır. Bu bileşikler kemik yıkımının en duyarlı ve en özgül göstergeleridir (80,103). Bu çapraz bağlardan pyridinolin daha çok kırıkta olmak üzere hem kemik hem de kırıkta bulunan kollajende bulunurken deoksipyridinolin sadece kemikteki kollajen yıkımını yansıtır. Bununla birlikte üriner pyridinolin ve deoksipyridinolin konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir. Pyridinolin ve deoksipyridinolin'in üriner seviyeleri postmenapozal kadınlarda artmaktadır. Osteoporozun daha sık olarak düşük kemik turnover ile birlikte olması nedeniyle PYD ve DPD atılımı normal, hatta düşük düzeylerde olabilir. Bu bileşiklerin normal düzeylerde bulunmaları osteoporotik kemik hastalığını dışlamaz (103).

DİĞER BİYOKİMYASAL MARKIRLAR: Kemik yapımı ve kemik yıkımı arasında çok yakın gelecekte rutin kullanıma girebilecek markırlar arasında serumda tip IV kollajen, Osteonektin ve N-Telopeptid ile C-Telopeptidi sayabiliriz. Ayrıca kemik yapımını gösteren biokimyasal markırların sayısal değerlerinden "kemik formasyonu (KF)" hesaplanmıştır. Bunun yanında kemik yıkımını gösteren üriner biokimyasal Markırların sayısal değerlerinden de "kemik rezorpsiyonu (KR)" tayin edilmiştir(106). Kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonu sayısal değerleri de " kemik yoğunluğu azalma miktarını" ,% olarak bulmamızı sağlar(96).

N-telopeptit de kemik rezorpsiyonu sırasında kollajen dokudan ayrılır ve üriner yolla atılır. N-telopeptit , prokollajen I peptidin rezorpsiyon ürünüdür (107).

Antirezorptif ilaçların kullanılmasında kemik biyokimyasallarının ölçümü, tedavinin etkinliğini göstermesi açısından tavsiye edilmektedir. Aynı tedavide ilaçların etkinliği kemik mineral yoğunluğu ölçümü (KMY) ile ancak 2 yıl sonra gözlelenebilmektedir. Halbuki aynı tür tedavide 3 ay sonra yapılan biokimyasal Markır ölçümleri tedavinin verimliliği konusunda çok daha erken karar vermemizi sağlayacaktır(1108) .

Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal yöntemlere baktığımızda tek bir ölçümle kolayca karar verebileceğimiz bir ölçümün olmadığını görürüz. Kemiğe özgü alkalen fosfataz,

prokollajenler ve kollajen olmayan proteinlerin ölçümü osteoblastik fonksiyonlar konusunda fikir vericidir. İdrarda pyridinolin , kemiğe özgü antikorlar ve TRAP ise kemik rezorpsiyonu konusunda fikir vermektedir. Ancak osteoporozun kemiğin formasyon , rezorpsiyon ve mineralizasyon olaylarının bir sonucu olduğunu hatırlarsak tanı koymak için tek bir yöntemin yetersiz kalmasını anlamak kolaylaşacaktır.

Kemik Sintigrafisi: Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin osteoporozda fazla bir tanısal değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında ^{99m}Tc -difosfonat ile çekilmiş kemik sintigrafisinin önemi vardır.

Kemik Biyopsisi: Diğer yöntemlerin sonuç vermediği bazı özel durumlarda başvurulmuş bu yöntemle kemiğin ayrıntılı histolojik yapısı ortaya konur ve normal histogramlarla karşılaştırılarak yoğunluk azlığı veya fazlalığı ve bunun nedenleri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu yöntemle doku düzeyinde hücrelerdeki kemik turnover'i hem nicel hem de nitel olarak kesin bir şekilde değerlendirilebilir (80).

Biyopsi için seçilecek yer anterior iliac crestdir. Biopsi materyali %70'lik etanol içinde fikse edilir. Osteoporozda kemik biyopsisinde en dikkati çeken özellik trabeküler kemik volümünün azalmış olmasıdır. Trabeküler kemikteki bu azalma esas olarak trabekül kaybı daha az derecede ise diğer bölümlerin incilmesi nedeniyle. Kemik biyopsisi genellikle kemiğin diffüz hastalıklarında faydalıdır. En önemli kullanım yeri; kemik ağrısı - kırık - osteopeni ile ortaya çıkan ve nedeni aydınlatılamayan durumlardır. Ayrıca biyopsi kemik kaybının olası nedenleri hakkında da bilgi verebilir.

OSTEOPOROZDA AYIRICI TANI

Osteoporozun değerlendirilmesi medikal öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Sadece ağrı yakınması olan hastada vertebraların spinöz çıkıntıları ve tibia shaftının ön yüzünde presyonla hassasiyet aranarak ağrının osteoporozla ait olup olmadığı araştırılmalıdır.

Osteoporozla ait risk faktörleri gözden geçirilerek, risk grubunda olanlardan torakolomber omurganın anteroposterior (AP) ve lateral (L) grafileri ile pelvisin AP grafileri , kemik mineral yoğunluk ölçümü ile laboratuvar tetkikleri istenmelidir.

Vertebra grafilерinde beklenenin aksine yoğunluk artışı varsa paget hastalığı ve metastaz düşünülmelidir. En sık erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanseri osteosklerotik metastaz yapabilir. Osteoporoz olmaksızın tek bir vertebrada kırığın bulunması eski bir kırık, metastaz, lenfoma veya plazmasitom varlığını düşündürür.

Osteopeni ile birlikte bir veya daha fazla vertebrada kırık varsa osteoporoz olasılığı fazladır. Ancak multipl myelom , hiperparatiroidi ve osteomalazi de ekarte edilmelidir.

Tablo-16: Osteoporoz yapan hastalıklarda serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz seviyelerindeki değişiklikler

Hiperkalsemi	Hiperparatiroidi Malignite
Hipokalsemi	Osteomalazi Paratiroid hipofonksiyonu PTH'a cevapta azalma
Hiperfosfatemi	Böbrek yetersizliği
Hipofosfatemi	Primer hiperparatiroidi Osteomalazi Aluminyum hidroksitin (antasiit) aşırı kullanımı
Yüksek alkalen fosfataz	Kemik metastazları Paget hastalığı Osteomalazi Hiperparatiroidi Büyük kemik kırıklarından sonra birkaç ay
Düşük alkalen fosfataz	Hipofosfatasya

Kemik döngüsünün değerlendirilmesi, osteoporozda altta yatan sebebin saptanması ve diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısı amacı ile laboratuvar bulgularından yararlanılır.

Laboratuvar incelemeleri olarak rutin kansayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum proteinleri, protein elektroforezi, serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz; karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyonları ile ilgili testler, parathormon, bakılabilirse serum

osteokalsin ve 25 (OH) vitamin D3 tatbikleri ile idrarda itrah edilen kalsiyum, hidroksiprolin, kreatinin; gerektiğinde yapılabilirse iliak kanat kemik biyopsisi istenmelidir. Osteoporoz tanısı konup, diffüz malignosteolitik hastalık ve hipertiroidi ekarte edildiğinde, metabolik kemik hastalığı tanısı konabilir.

Tablo-17: Serumda osteopeninin laboratuvar bulguları

Hastalıklar	Ca	PO4	ALP	Osteokalsin	PTH	Vit D3
Osteoporoz						
Yüksek turnover	N	N	++	++	N	N
Düşük turnover	N	N	N	N	N	N
Glukokortikoide bağlı osteoporoz	N	N	N	II	+	N
Osteomalazi						
D vit eksikliği	---	---	+	N	+	---
Fosfat eksikliği	N	II	!	N	N	N
Pr. Hiperparatiroid.	+	---	N, +	+	+	N
Renal osteodistrofi	N, +, ---	+, N	+, N	+	+	N
Metastazlar	N, +	N	N, +	N, +, ---	N, ---	N
Hipertiroidi	N	N	N, +	+	N	N

Semboller

N : normal

++ : normalden daha yüksek seviyede

--- : normalden daha düşük seviyede

+ : normalden biraz yüksek seviyede

Serum kalsiyum osteoporozda normal olup hiperkalsemi büyük olasılıkla malignite veya hiperparatiroidiyi akla getirir. Malignite veya hiperparatiroidi %90 ensık hiperkalsemi nedenleri arasındadır. Hipokalsemiye, serum kalsiyum seviyeleri sıklıkla normalin alt sınırında olmakla

birlikte osteomalazide rastlanır. Paratiroid hipofonksiyonu, parathormona cevapta azalma durumunda da hipokalsemi bulunabilir. Serum fosfat seviyeleri osteoporozda normaldir. Yaşlılarda, osteomalazide veya primer hiperparatiroidide düşük olabilir. Kronik diyare veya aluminyum hidroksitin aşırı kullanımı serum fosfat seviyesini düşürebilir. Böbrek yetersizliğinde ise fosfat seviyesi yükselir.

Serum alkalen fosfatazı paget hastalığında belirgin bir şekilde yükselir. Normalin dört katı veya daha fazla yükselmeler aktif yaygın paget hastalığında gözlenir. Hiperparatiroidi ve kemiğe

olan kanser metastazlarında (multipl myelomda yükselmez) normalin iki üç katı yüksekliklere rastlanabilir. Osteomalazide de yükselebilir. Hiperparatiroidi, metastatik kemik hastalığı ve hipertiroidide serum alkali fosfatazı normal veya artmış bulunabilir. Ancak serum alkali fosfataz yüksekliğinin olmaması hipertiroidi veya osteomalaziye ekarte ettirmez. Serum ALP büyük kemik kırıklarından sonra da bir kaç ay artabilir. Serum ALP düşüklüğü hipofosfatazya tanısında tek biyokimyasal ipucu olabilir. Tablo-16'da osteoporoz yapan hastalıklarda serum kalsiyum, fosfor ve ALP seviyelerindeki değişiklikler özetlenmiş ve tablo-17 ve 18'de osteopeninin serum ve idrardaki bulguları gözden geçirilmiştir.

Tablo-18: İdrarda osteopeninin laboratuvar bulguları				
Hastalıklar	Ca	PO4	HRSP	Diğer özellikler
Osteoporoz	++	N	++	Kemik biyopsisi yüksek ve düşük turnoverli osteoporozu ayırt eder
Yüksek turnover	N	N	N	
Düşük turnover	N	N	N	
Steroidlere bağlı OP	N	N	N,+,---	—
Osteomalazi	---	---	N	Osteomalasinin tanısı kemik biyopsisi ile yapılır
D vit eksikliği	+	II	!	
Fosfat eksikliği	+		+	
Pr. Hiperparatiroid.	+		+	—
Renal osteodistrofi	N,+,---	+,N	+,N	Seum kreatini yükselir
Metastazlar	N,+	N	N,+	Radyolojik bulgular, PTH benzeri hormonlar
Semboller N : normal ++: normalden daha yüksek seviyede ---: normalden daha düşük seviyede +: normalden biraz yüksek seviyede HRSP: hidroksiiprolin				

Osteokalsin serum ALP'ından çok daha duyarlı kemik yapımını gösteren bir biyokimyasal belirleyicidir. Serum osteokalsininin osteoporoz yanısıra paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidide, kemik metastazlarında ve böbrek yetmezliğinde arttığı bildirilmiştir.

Serum immunoreaktif PTH (İPTH) artışı hiperkalsemi ile birlikte ise hiperparatiroidiyi , hipokalsemi ile birlikte ise PTH'a direnç durumunu düşündürür. Paratiroid operasyonu geçirmemiş kronik hipokalsemik durumlarda İPTH; paratiroid yetersizliği ile PTH'a direnç durumlarını ayırt

etmede yardımcı olur. İPTH düşüklüğü serum kalsiyumu düşüklüğü ile birlikte ise malignite veya sarkoidozu düşündürür (tablo-19).

Tablo-19: Serum İPTH ve kalsiyumdaki değişikliklere göre osteoporoz durumlarında ayırıcı tanı		
Serum İPTH	Serum kalsiyumu	Osteoporotik durum
↑	↑	Hiperparatiroidi
↑	↓	PTH'a direnç durumu
↓	↑	Malignite veya sarkoidoz
↓	↓	Hipoparatiroidi

Serumdaki 25(OH) vitamin D3 düzeyinin saptanması vücuttaki

total D vitamini rezervini son derece mükemmel şekilde yansıtır. Ancak rutin tetkik yöntemi değildir. Normalin altındaki değerler bir yetersizlik durumunu gösterir. Barsak malabsorbsiyonu, ilaca bağlı osteomalazi ve böbrek hastalığı açısından ileri değerlendirmeyi gerektirir.

Tablo-20: Osteoporoz yapan hastalıklarda idrarla atılan kalsiyum miktarındaki değişiklikler	
Osteoporoz yapan hastalıklar	İdrarla atılan kalsiyum
Osteoporoz (döngü yüksek ise)	↑↑
Primer hiperparatiroidi	↑
Fosfat kaybına bağlı osteomalazi	↑
Metastatik kemik hastalığı	N veya ↑
Hipertiroidi	↑
Vit. D yetm. bağlı osteomalazi	↓↓
Renal osteodistrofi	↓

İdrarla kalsiyum atılımının değerlendirilmesi genellikle 24 saatlik idrarda bakılır. Spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranı da bakılmaktadır. 24 saatlik idrar ile kalsiyum atılımı normalde 100-250 mg kadardır ve kalsiyum / kreatinin oranı ise normalde 0,30'dan az olmalıdır. Tablo-20'de

idrarla atılan kalsiyum oranı değişiklikleri belirtilmiştir.

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı normal, açlık idrar kalsiyum atılımı yüksek ise kemik rezorpsiyonundaki artış akla gelmelidir. Her ikisinin de normalden fazla olması ise ya massif artmış kemik yıkımını veya barsak absorpsiyonundaki artışı düşündürür (sarkoidoz, vitamin D toksisitesi, hiperkalsiürik nefrolithiazis örneklerinde olduğu gibi).

Osteoporozu olup da kesin tanısı konamayan veya tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kemik döngüsü ve kantitesinin saptanması amacıyla iliak kanat kemik biyopsisi sıklıkla yararlı olmaktadır. Osteomalazide biyokimyasal testlerde hipokalsemi, hipofosfatem ve 25 (OH) vitamin D3' de azalma görülür. Ancak bazı hastalarda tanı için kemik biyopsisi gerekebilir. Renal osteodistrofi hem hiperparatiroidizm hem de osteomalazi özelliklerini taşır. Ancak hiperfosfatemisi çoğunlukla mevcuttur. Neoplazik durumlar diffüz kemik mineral kaybına neden olabilir ve bu çoğu hastada hiperkalsemi ile birlikte görülmektedir.

Multipl myelom da çökme kırığı ile birlikte olsun veya olmasın demineralizasyona sebep olabilir. Burada metastatik malignitelerin aksine nöral ark çoğunlukla korunur. Bir vertebranın posterior kamalaşması metastatik maligniteyi düşündürür ve spinal kord kompresyonuna neden olabilir. Ancak bu durum osteoporotik kırıkta nadirdir.

Osteoporozda kompresyon kırıkları çoğunlukla alt dorsal ve üst lomber omurlarda oluşur. Altıncı dorsal vertebra üstündeki kırıklarda malignensi veya diğer nedenler düşünülmelidir.

Lösemi de özellikle çocuklarda ve adolesanlarda osteoporozu neden olabilir. Lenfoma osteoporozu sebep olabilir ancak fokal tutuluş daha sıktır.

Osteomalazide jeneralize demineralizasyonun yanısıra tek tanı koydurucu radyolojik bulgu psödofraktürler (Looser çizgileri) dir. Kaburgalar, uzun kemikler, skapulanın dış kenarları ve pelvis ramuslarında sıklıkla görülen, kemik yüzeyine dik, lineer radyolusens alanlardır. Ancak psödofraktürler orta düzeyde şiddetli osteomalazi olgularında bile sık görülmezler. Tablo-21'de osteomalazi ve osteoporoz arasındaki farklar detaylı olarak belirtilmiştir.

Tablo-21: Osteoporoz ve osteomalazi arasındaki farklar

	OSTEO-POROZ	OSTEO-MALAZİ
Anamnez verileri		
Nonspesifik bulgular ve eklem çevresindeki ağrılar	–	+
Kas zayıflığı	–	+
Geçmişte lokalize bel ağrısının akut atakları	+	–
Risk faktörleri		
Genetik zemin	Beyaz ırk	Siyah ırk
Dietsel faktörler	Ca alımı	Vegeteryan
Medikal tedaviler	Steroid	Antikonv.
Fiziksel muayene		
Basınca kemikte ağrı	–	+
Nöromusküler hipersensitivite	–	+
Boy uzunluğunda kayıp	+	–
Kifoz	+	–
Biokimyasal testler		
Serum kalsiyum	Normal	↓, Normal
Serum fosfor	Normal	↓, Normal
Alkalen fosfataz	Normal	↑
Vitamin D	Normal	↓
Radyoloji		
Looser hattı (Psödofraktür)	–	+
Vertebral fraktür	+	–
Kemik histolojisi		
Osteoid zon	Normal	↑

Hiperparatiroidide radyolojik bulgu olarak vertebral kompresyonlar ve uzun kemik kırıkları ile birlikte generalize osteoporoz izlenir. Subperiosteal rezorpsiyon kemik korteksinin düzensiz demineralizasyonu ve erozyonları ile karakterize olup özellikle falankslarda gözlenir. Klavikuların distal uçları, simfiz pubis ve sikion kollarında rezorpsiyon ile kafa kemiklerinde güve yeniği

şeklindeki lezyonlar da hiperparatiroidide oluşan radyolojik bulgulardır.

Osteoporoz ve osteoartroz ilerleyen yaş ile artan sıklıkta oluşan yaygın hastalıklardır. Jeneralize osteoartroz ile primer osteoporoz arasında ters orantı olmakla birlikte, klinikte osteoporoz ile osteoartroz özellikle çok yaşlılarda rastgele birlikte olabilir. Ancak osteoartrozlu kişide osteoporotik kırık geliştiğinde (geç dönemde oluşmaktadır) osteoartrozun veya bununla ilişkili faktörün osteoporozun ilerlemesinde koruyucu etkisinin olabileceği bildirilmektedir.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Günümüzde osteoporoz tedavisi henüz tartışmalıdır. Farklı tedavi ajanları ile yapılmış pek çok çalışma mevcuttur ve bu ajanların avantajları ve dezavantajları vardır. Amaç kemik mineral yoğunluğunu arttırmak , kemiğin normal kalitesini sağlamak ve fraktür riskini azaltmaktır (tablo-22).

Yaşlanmanın kaçınılmaz bir unsuru olarak görülmüş olan osteoporoz artık aktif girişim gerektiren önemli, potansiyel bir toplum sağlığı sorunu olarak kendini göstermektedir. Son 10 yılda konunun gittikçe daha çok dikkat çekmesi yaygın araştırmaların yürütülmesine yol açmış ve bu araştırmaların sonucunda da büyük ölçüde artan sayıda tedavi seçenekleri doğmuştur (tablo-23). Osteoporoz tedavisinde hastanın klinik özelliklerine göre kemik yapımını artırıcı veya rezorpsiyonu azaltıcı tedavi ajanları kullanılabilir (109).

Tablo-22: osteoporoz tedavisinin amaçları

- Hastanın şikayetlerini gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak
- Kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak
- Mevcut kemik kütlesini arttırmak
- Komplikasyonları önlemek veya geciktirmek
- Oluşmuş komplikasyonları tedavi etmek
- Akut ve kronik ağrıyı kontrol etmek
- Düzgün postürü korumak
- Osteoporoz ile ilgili sekonder sebepleri araştırmak ve tedavi etmek

Hormon Replasman Tedavisi (HRT):

Son zamanlarda, hormon replasman tedavisinin (HRT) serum 1,25(OH)2D konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu artış yalnızca östrojenden kaynaklanıyor gibidir ve HRT'nin osteoporozdaki etkisini de kısmen açıklar niteliktedir.

Hormon replasman tedavisi (HRT), menapoz sonrası 10 yıl içinde kullanıldığında rezorpsiyon önleyici etki göstermektedir. Konjuge

östrojenin 0.9 mg/gün dozunda verilmesi ile fraktür riski azalmaktadır (110). Antiöstrojenlerden tamoksifenin verilmesi de zayıf östrojenik etkisi nedeniyle kemik mineral yoğunluğu azalmasını önleyici etki oluşturmaktadır.

Uzun yıllar HRT'nin hanımların korkulu rüyası olmasına sebep olan endometrial kanser riskini arttırdığı yolundaki hipotezlerin doğru olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca düzenli menstruel siklus isteğe bağlı olarak düzenlenebilen hormon kombinasyonları ile sağlanabilmekte ya da düzensiz siklus engellenebilmektedir. Bütün bunların ötesinde görünürdeki en büyük problem, HRT'nin göğüs kanseri ile ilgisinin çözümlenememesidir.

HRT özellikle 0,625 mg/gün dozda verilen östrojenin tek başına kullanıldığında bile dansiteyi arttırdığı ve bir çok menapozal şikayetleri çözebildiği görülmüştür. Progesteron ile beraber kombinasyonları, 6 ay etkisini sürdüren subkutan implantları, oral ve transkutan formları, Tibolon, mestranol ve benzeri sentetik bileşikler ve kombinasyonları mevcuttur. *Avantajları;* tek başına dansiteyi koruma ve artırması, postmenapozal şikayetleri düzeltebilmesi, ucuzluğu ve hemen kesilebilmesidir.

Dezavantajları; Yalnız kadınlarda kullanılması, menstruel kanamalara yol açabilmesi, meme kanseri üzerindeki olası etkiler, ileri yaş kadınların kullanmayı istememeleri, tedavi kesildiğinde kaybın hızlanmasıdır.

Kontrendikasyonları; kesin kontr endikasyonları aktif endometrial ve meme kanseri, hamilelik, tanı konmamış vaginal kanama ve ağır aktif karaciğer hastalığıdır. Relatif kontrendikasyonları ise kontrolsüz hipertansiyon, migren, derin ven trombozu veya pulmoner embolizm, diyabet, orta ağırlıkta karaciğer hastalıkları, endometriozis, fibrinoidler, geçirilmiş meme ve endometrium kanseridir.

Sonuç; Hem tip I hem de tip II osteoporozda gerekli kontroller yapıldıktan sonra her yaş kadına mutlaka önerilmelidir.

Tablo-23: Osteoporozda tedavi edici ajanlar

1. Yapım - yıkımı (turnover) azaltanlar
 - Östrojenler
 - Progesteronlar
 - Tibolone
 - Kalsitonin (salmon, insan....)
 - Bifosfonatlar (etidronat, klodronat, pamidronat, tiludronat, alendronat)
 - Tiazid diüretikleri
 - Kalsiyum
 - Vit. D deriveleri (kalsiferol ve kolekalsiferol, kalsitriol, alfa kalsidol)
 - İpriflavon
2. kemik formasyonunu (yapımını arttıranlar
 - Floridler (sodyum florid, monoflorofosfat)
 - Anabolik steroidler (stanozolol, oxandrolon...)
 - Paratiroid hormonlar ve büyüme peptidleri (IGFI, TGF)
 - İpriflavon
 - Strontium?

kemik kütlesi (Bone Mineral Compound-BMC) büyüme sırasında alınan kalsiyumla doğrudan ilişkili bulunmuştur (111-113).

Östrojen, kalsitonin, flor, bifosfonatlar (eş zamanlı olmamak kaydıyla) ile birlikte günde en az 500 mg kalsiyum ilavesi ve kalsiyumdan zengin diyet verilmelidir. Tek başına verilen oral 1gr elementel kalsiyumun sınırlı bir rezorpsiyon önleyici etkisi vardır (114), fakat daha çok yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılır.

Tablo-24: Çeşitli dönemlerde Ca++ ve D vitaminine ihtiyaç duyulan miktarlar

	Ca++(mg/gün)	Vit-D(IÜ/gün)
• Premenapoz (normal mens)	750-1300	400
• Premenapoz (amenorhea)	1500	400
• Postmenapoz (65 yaş↓)	1500	400
• Postmenapoz (65 yaş↑)	1500	800
• İyileşmiş fraktürü olan hastalar	1000-1500	400
• Süt veren anneler	2000	400

Kalsiyum Tedavisi: Her türlü profilaksi veya tedavi amaçlı yaklaşımda kalsiyum kullanımı gereklidir. Osteoporozun önlenmesinde en önemli amaç büyüme sırasında ve pubertede kalsiyum ve fosfordan zengin bir beslenme programı ve fiziksel aktivite ile maksimum kemik kütlesini oluşturmaktır. Tablo-24'de dönemlere göre gerekli olan kalsiyum ihtiyacı verilmiştir. Özellikle çocukluk ve adolesan döneminde süt ve sütü gıdalardan zengin beslenen bireylerde, maksimum kemik kütlesinin oluştuğu ve osteoporotik fraktür riskinin azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir (111). Kemik mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density-KMY) ve

Beslenme ve egzersiz alışkanlıklarının pik kemik kütlesi üzerine büyük etkisi vardır. Kalsiyum veriliminin kemik kaybını korumadaki rolü halen tartışmalı olmakla birlikte mineralizasyon için gerekli olduğu kesindir ve pozitif kalsiyum dengesi kemik kütlesinin sürdürülmesinde yardımcıdır. Ancak semptomatik osteoporozda tek başına kalsiyum kullanımı relatif olarak zayıf bir etkiye sahiptir. (6,52).

Kalsiyum kemik mineralizasyonu için

gereklidir. Serumda iyonize kalsiyum miktarının artması ile antirezorptif etki ve PTH seviyesinde düşme sağlanır. Yapılan çalışmalarda 800-1700 mg/gün dozunda kalsiyum tedavisinin KMY'unda azalmayı engellediği gösterilmiştir (56,57).

Özellikle vit D ve analogları ile birlikte verildiğinde her yaş ve tip osteoporozda kırık gelişimini azaltmaktadır. Sonuç olarak kalsiyumsuz osteoporoz tedavisinin düşünülmemeyeceğini söyleyebiliriz.

D Vitamini ve aktif metabolitleri ile tedavi : Kemik ve kalsiyum metabolizmasının önemli bir hormonu olan D vitamini; yerleşmiş osteoporozda olduğu kadar profilaksiste de kullanılır. Doğal vitamin D güneş ışığı ile aktive olurken kemik mineralizasyonu için olduğu kadar kalsiyum emilimi için de gereklidir. D vitamini aktif metabolitlerinden kalsitriol ve karaciğerde 25 hidroksilasyon işlemi ile kalsitriolde dönüşen sentetik analogu al fakalsidol en yaygın kullanılan D vitamini metabolitleridir. Önerilen güvenli doz kalsitriol için 2 x 0.25 mg/gün ve al fakalsidol için 0.50 veya 1 mg/gün'dür.

Bazı çalışmalarda D vitamini seviyesi ile femur ve vertebral KMY arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Nitekim D vitamini tedavisi ile intestinal kalsiyum emiliminin hızla düzeldiği bildirilmiştir (56,115,116).

Kalsitriolün tek başına 0.50 mikrogram verilmesi ile fraktür riski, yalnız Ca alanlara göre önemli oranda azalmaktadır (117) .

Avantajları; Trabeküler kemikte artış yapar. Ancak kortikal kemikle ilgili çalışmalarda Japon çalışma sonuçları olumlu yönde, Yeni Zelanda çalışma sonuçları ise etkisiz bulunmuştur. Herşeye rağmen vit D'nin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki olumlu etkisi tartışmasızdır.

Dezavantajları, Nispeten pahalı bir tedavidir ve tedavi süresi en az 2 yıl olmalıdır. Diyetteki kalsiyuma bağlı olarak nadir de olsa hiperkalsemi, nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İdrar kalsiyumu izlenmelidir ve normalde idrarda kalsiyum 700-800 mg/gün'dür. Fazlası toksikoz azı ise malabsorpsiyon lehinedir.

Sonuç olarak; Doğal D vitamini koruyucu olarak günde 400-800 mg alınmalıdır. Aktif D vitamini metabolitleri osteoporoz tedavisinde ve yaşlıların osteoporoz profilaksisinde yararlıdır.

Bifosfonatlar: Osteoporoz tedavisinin asıl amacı hastalığın semptomlarını azaltmak ve ileri de ortaya çıkabilecek kırık riskini en aza indirmektir. Bu amaçla kullanılan antirezorptif ilaçlardan olan bifosfonatlar, insanlarda ve hayvanlarda hem invivo hem de invitro olarak kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe ederler (57,118,119) .

Aralıklı olarak etidronat 400 mg/gün/14 gün östrojen ve kalsiyum 1000 mg/gün (etidronatın verilmediği 2.5 aylık dönemde) verilmesi kemik mineral yoğunluğunun artmasını sağlarken;

östrojen ve etidronatın birlikte verilmesi bu etkiyi arttırmaktadır. Yeni bifosfonatlardan olan alendronatın 5-10 mg/gün sürekli olarak verilmesi KMY' nu arttırmakta, fraktür riskini azaltmakta ve osteomalazi oluşturmamaktadır (120) .

Bifosfonatlar deneysel osteoporoz modellerinde kemik kaybını önlerler, kemik kütlesini arttırarak kemiklerin mekanik gücünü sağlarlar ve kemik turnoverini azaltarak etki ederler (118,119).

Oral bifosfonatların en sık rastlanan yan etkileri abdominal rahatsızlık, ağrı ve diyare gibi gastrointestinal sistem bozukluklarıdır (118). Kemik üzerine etkileri ile ilgili olarak insanlarda en sık kullanılan bifosfonatlar etidronat, alendronat, pamidronat, tiludronat, ibandronat ve rizedronattır (23,121,122). Bifosfonatlar ayrıca üriner taş ve diş taşlarının oluşumunu inhibe ederler (122). Kemikteki yarı ömrü çok uzundur, verilen bifosfonatın bir kısmı yaşam boyu iskelette kalabilir ve renal klirensi yüksektir (23,121,122).

Bifosfonatlar klinik olarak; nükleer tıpta, paget hastalığında, ektopik kalsifikasyonu ve oosifikasyonu olanlarda ve diş temizliğinde olmak üzere dört alanda kullanılırlar (122).

Son yıllarda yapılan çalışmalar alendronatın özellikle postmenapozal osteoporoz tedavisinde endike olduğunu göstermektedir (120). Alendronat pamidronattan 10 kat, etidronat ve klodronattan 100 kat daha güçlüdür. Klodronat özellikle maligniteye bağlı hiperkalsemiye , pamidronat steroid kullanımına bağlı osteoporozda (118,122,), tiludronat ise özellikle paget hastalığında kullanılır (123).

Avantajları; osteoklast rezorpsiyonunun potent inhibitörüdür ve turnoveri yavaşlatırlar. Hem kortikal hem de trabeküler kemik üzerine etkilidirler. Yeni çıkarılan jenerasyonlarda yan etkiler minime indirilmiştir.

Dezavantajları; Emilimleri kötüdür ve özel doz ayarlamasına ihtiyaç duyarlar. Özofajit, gastrit veya özofagial ülserasyon yapabilir. Klasiyum ile aynı anda verildiklerinde hiç emilmeden atılırlar. Özellikle etidronatta olmak üzere osteomalaziye neden olabilirler ve bu etki intermittant kullanımla önlenabilir. Ancak yeni jenerasyonlarda bu osteomalazi etki olmadığından günlük kullanılır.

Sonuç olarak; Hızlı yapım ve yıkımın neden olduğu tip I ve tip II osteoporozda etkileri kanıtlanmıştır.

Floroid tedavisi : Flor direkt osteoblast replikasyonu ve fonksiyonu üzerine etkilidir. Kemik kütlesini ve formasyonunu arttırır,ancak osteoporozda kullanımı; florürün kemik mineral kristallerini birleştirerek kemiği daha kırılgan hale dönüştürdüğü yönündeki bazı bulgularından (52,53) dolayı tartışmalıdır.

Postmenapozal osteoporozda 6 ay- 4 yıl arasında değişen sürelerde 25-75 mg/ gün dozlarda florür tedavisi uygulanan çeşitli çalışmalarda florün trabeküler kemik mineral dansitesini arttırdığı, kortikal kemik mineral dansitesini azalttığı ve böylece vertebral kemik fraktür oranını azalttığı tespit edilmiştir (124). Bu konuda yapılan başka çalışmalarda ise florür tedavisi postmenapozal osteoporozda etkili bulunmamıştır. Hatta uzun süreli florür tedavisinin kemik kalitesine zarar verebileceği kemik biyopsisi yapılan histomorfometrik analizler yoluyla ifade edilmiştir (125,126).

Florid kemik oluşumunu güçlü bir şekilde uyarak trabeküler kemik kütlesinde belirgin bir artışa neden olmaktadır. 30 yıldan daha uzun süreden beri klinikte kullanılmasına rağmen florid tedavisi ile ilgili sorunlar henüz çözüme kavuşturulabilmiş değildir(23). Absorbe edilen florid kemik kompartmana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda mineralize kemikte çok az florid tutulduğu gösterilmektedir. Floridin büyük bir kısmı hidroksiapatitin florapatite dönüştüğü yeni oluşan kemik dokusunda depolanır. Depolanan florid miktarı serum florid konsantrasyonu ile alınan doz ve alım süresine bağlıdır(127). Bazı araştırmacılar renal florid atılımının, kemik dansitesindeki artışı gösteren bir indeks olarak kullanılabileceğini ileri sürmektedir(127). Günde 15-30 mg florid dozlarının kemik kütlesini arttırmak için yeterli olduğu düşünülmektedir .

Avantajları; osteoblast stimülasyonu yapan nadir maddelerdendir. Dozu iyi ayarlanabilirse en güçlü osteoblastik etki florid tedavisi ile sağlanabilir.

Dezavantajları; Birlikte mutlaka kalsiyum verilmelidir. Kompakt kemikten ziyade spongios kemik üzerinde etkilidir. Eklem ağrılarını artırabilir ve gastrointestinal irritasyona yol açabilir. Doz aşımı florozise yol açabilir. Ayrıca tedavi sırasında alkali fosfataz düzeyindeki yükselme dozaşımını düşündürmelidir.

Sonuç olarak; Küçük dozlarda kontrollü kullanılan flor tuzları yerleşmiş osteoporozda etkilidir.

Kalsitonin: Memelilerde kalsitonin limidin parafoliküler veya C hücrelerinden salgılanır. Kalsitonin veya kalsitonin benzeri maddeler bugüne kadar onbeşden fazla hayvan türünde bulunmuştur. fakat bugün tedavide sadece dört tür kalsitonin kullanılmaktadır. Bunlar bulunuş sırasıyla domuz, insan, somon (salmon) balığı ve yılan balığı kalsitoninleridir. İnsanlardaki fizyolojik rolünün tam olarak aydınlatılabildiği söylenemez. Bütün kalsitonin türleri antiosteoklastik aktiviteye sahip olmakla beraber balık kalsitoninleri diğer türlerdeki kalsitoninlerden 50-100 kat daha güçlüdür.

Kalsitonin son 10 yıldır osteoporozun kısa dönem tedavisinde ABD dışındaki ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kasım 1994' deki Amerikan Besin ve İlaç Kurumu (FDA) panelinde

yerleşmiş osteoporoz tedavisinde nasal kalsitonin ile yapılan çalışmalarda osteoporozlu hastalarda periferik iskelet KMY'unda artış gözlemlendiği bildirilmiştir.

Çeşitli yayınlarda bildirilen çelişkili sonuçlar muhtemelen osteoporotik hasta gruplarının heterojen olmasından kaynaklanmaktadır, çünkü kalsitonin tedavisinin en etkili olduğu hasta grupları yüksek kemik turnover hızına sahip olanlardır. Bu grup hastalarda kalsitonin tedavisi hem aksiyal hem de apendiküler kemikte kazanım sağlamaktadır.

Araştırmacıların kalsitonin ile elde ettikleri farklı sonuçları bağdaştırmak zordur. Sürdürülen çalışmalardaki farklar klinik alanda belirsizliğe yol açmıştır. Örneğin bazı araştırmacılar 50 IU gibi düşük dozlarda kemik kütlesinin iyi korunduğunu bildirirken , bazıları 200 IU ile hiçbir etki olmadığını bildirmektedir. 20 yıl önce kalsitonin ile ilgilenen araştırmacılar tedaviye cevap veren ve vermeyen hasta grupları olduğunu bildirmişlerdir. Bu grupların tedavi öncesinde belirlenmesi değişken sonuçları önleyecektir.

Kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. Parathormonun aksine bir etki göstererek hipoklasemiye yol açar. Kalsitoninin hipoklasemik ve hipofosfatemik etkileri osteoklastik kemik rezorpsiyonunu direkt olarak baskılamasından kaynaklanmaktadır. Osteoklastlar üzerinde spesifik kalsitonin reseptörleri vardır. Kalsitonin uygulamasından 30 dakika sonra osteoklastların fırçamsı yüzleri kaybolmakta ve hızla rezorpsiyon sahasından uzaklaşmaktadırlar. Kalsitonin endostoz ve enzimatik eksositoz gibi osteoklastların kemik rezorpsiyonundaki temel fonksiyonlarını baskılamaktadır. Bunun ötesinde kemik iligindeki progenitor hücrelerden osteoklastların oluşmasını önlemekte ve osteoklastların yaşam süresini kısaltmaktadır.

Kalsitonin rezorpsiyon oranını azaltarak kemik mineral yoğunluğundaki azalmayı önlemektedir. Subkutan verilen 50-200 ünite/ gün kalsitonin yanında nazal şekilde verilen 50-200 IU/gün kalsitonin de benzer etkiyi oluşturmaktadır (128).

Klinikte kalsitonin ya postmenapozal osteoporozdan korunma amacıyla ya da yerleşmiş osteoporozu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmalar kalsitoninin özellikle yüksek turnover'lu osteoporozda kortikal ve trabeküler kemik kütlesini arttırdığını göstermektedir(129,130). Sürekli kalsitonin alarak tedavi gören hastalarda 12-18 ay içerisinde reseptör down regülasyonuna bağlı direnç gelişebilir(129).

Bir yıllık kalsitonin (100 U/gün), Ca (1000mg/gün) ve D vitamini (600 IU/gün) verilen postmenapozal kadınlarda kemik yoğunluğunda yalnız Ca ve D vitamini verilen kontrollerdeki azalmaya göre anlamlı artışlar olmaktadır (131). 50-100 IU ampul ve nazal sprey formlarında sentetik salmon kalsitonin, ayrıca eşdeğer dozda insan, domuz ve yılan balığı kalsitoninleri vardır.

Kalsitoninin kemik kütlesi üzerine olan pozitif etkilerinin yanı sıra analjezik etkisi de çok önemli yarar sağlamaktadır. Özellikle kompresyon fraktürü gelişen osteoporozlu hastalarda çok belirgin bir analjezik etkisi vardır. Analjezik etkisi prostoglandin sentezinin baskılanması, beta endorfin sentezinin artması, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun modülasyonu ile ilgili olabilir.

Avantajları: Yan etkileri azdır ve analjezik etkileri nedeniyle ağrılı hastalarda semptomatik etki gösterirler. Kombinasyonlara dahil edilebilirler ve ciddi bir kontrendikasyonları yoktur.

Dezavantajları; 200 mg/gün dozlarda 2 yıllık takiplerde vertebral kırıkları engelleyebilse de ön kol ve kalça kırığı üzerine etkisi yeterli değildir. Antikor teşekkülü olabilir ve bunun sebebi bilinmiyor. Ayrıca tedavi maliyeti oldukça yüksektir.

Sonuç olarak; Postmenapozal osteoporozlu kadınlarda 50-100 IU nasal salmon kalsitonin trabeküler kemik kaybını östrojen replasman tedavisiyle kıyaslanabilir oranda azaltmaktadır. yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda 200 IU nasal salmon kalsitonin uygulaması ile belirgin analjezik etki elde edilmekte ve analjezik kullanma ihtiyacı azalmakta , yatağa bağlı kalma süresi kısalmaktadır. Daha önce fraktürü olan vakalarda da bütün iskelet bölgelerinde kemik iskelet yoğunluğu korunmaktadır. Kalsitonin tedavisinde önemli olan, uygun hastaların belirlenmesi ve pahalı bir ilaç olması nedeniyle maliyet- yarar oranının iyi hesaplanmasıdır.

Osteoporozda anabolik steroid tedavisi: Virilizan etkilerinin senil popülasyonda önemli olmaması ve kas güçsüzlüğü üzerine olumlu etkileri nedeniyle KMY üzerine olan etkileri yeterince kanıtlanmadığı halde kırık riski fazla olan senil popülasyonda kullanılmaları uygundur. Ancak prostat kanseri ve kardiyovasküler riskler yönünden dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak anabolik steroidler kemik turnoverini azaltıyor denilmektedir. Ciddi yan etkileri ve düşük klinik etkinlikleri sebebiyle diğer konvansiyonel antirezorptif ilaçların yerini alabilecek gibi gözükmemektedir (15). Anabolizan androjenik steroidler postmenapozal osteoporozda da kemik kütlesini arttırabilirler fakat etkileri orta derecededir ve virilizasyon ve diğer yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır.

OSTEOPOROZDA DENEYSEL TEDAVİLER

Son yıllarda araştırmaları tamamlanmış fakat değişik nedenlerle henüz güncel tedavi alanında yerini alamayan bazı deneysel osteoporoz tedavi ajanları da mevcuttur.

a) İnsan parathormonu (hPTH): Kalsitonin, östrojen gibi diğer antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanılır. Etkisi doza bağımlıdır. Anabolik etkisi ön plandadır. 450 IU/gün gibi düşük dozlarda kullanımı daha uygun ise de klinik uygulamalar kısıtlıdır.

b) Flavonoidler: bitkilerden derive edilen ve antioksidan, antimikrobiyal, antimitojenik ve antikarsinoid özellikleri nedeniyle ilaç ve gıda desteği olarak kullanılan flavonoidlerin klinik çalışmalarda birçok enzim aktivitelerine etki ettikleri gösterilmiştir. Güçlü bir hyaluronidaz etkiye

sahiptirler ve östrojenik etki de gösterirler. Halk arasında uzun yıllardır kullanılmalarına rağmen henüz yeterli klinik çalışma yapılamamıştır.

c) İpriflavon: Hayvan besinlerine karıştırıldığında kemikteki total kalsiyumu arttırdığının gösterilmesi üzerine osteoporozda kullanımı gündeme gelmiştir. Preklinik çalışmalarda kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği , aynı zamanda formasyon stimulatörü olduğu gösterilmiş ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran metabolik kemik hastalıklarında kullanılabileceği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Osteoporoz tedavisinde günlük tavsiye edilen doz 600 mg/gün'dür. Osteoporoz tedavisinde deneysel ilaçlar arasında ümit verici ilaçların başında gelmektedir. Ancak etkisinin aylar sonra ortaya çıkması, karaciğer ve böbrek bozukluğu olanlarda kan düzeyinin artıyor olması rutin uygulamalar için daha çok araştırma yapılmasını gerektirmektedir (16).

d) Growth faktörler: Daha önce de belirttiğimiz gibi kemik birçok büyüme faktörünün deposudur. Growth faktörler familyasından son zamanlarda sistemik ilaç olarak kullanıma uygun fibroblast growth faktörler (FGFs) üretilmiştir. FGF normal iskelet gelişimi için gerekli bir growth faktördür. Lokal ve sistemik olarak kemik formasyonu üzerine güçlü etkisi vardır. Tüm growth faktörlerde en önemli problem peptid yapısında olmaları ve diğer dokularda mitojenik etkilerinin gözlenebilmesidir.

e) K Vitamini: Kalça fraktürlü kişilerde Vit K seviyesinin düşük olması ve fizyolojik dozda vit K verilmesi ile üriner kalsiyumun düşme eğilimi göstermesi K vitamininin kemik sağlığı için önemli olduğunu göstermektedir.

f) Strontium: Özellikle S 12919 mineralizasyonu engellemeksizin overektomize sıçanlarda kansellöz kemiği arttırmaktadır. Ancak bu konudaki klinik çalışmalar henüz yeterli değildir.

g) ADFR Tedavisi (Activation, Depression, Free, Repeated): Kemiğin yapım ve yıkım olayının benzerinin senkronize edilmesiyle remodelingin pozitif kemik balansına dönüştürülmesi esasına dayanır.

Aktive edici olarak; fosfat, hPTH, T3 ve kalsitriol

Deprese edici faktör olarak; kalsitonin ve bifosfonatlar kullanılmaktadır.

Bu tedaviden sonra ilaçsız bir devre bırakılır (bu dönemde kalsiyum tavsiye edilebilir) ve daha sonra ilaçlar tekrarlanır. Sonuç alınıncaya kadar bu ilaç ritmi devam ettirilir. Bu formülde en sık kullanılan yöntem fosfat ve etidronatın birlikte kullanımıdır.

OSTEOPOROZDA KORUNMA , REHABİLİTASYON VE EGZERİZ

Osteoporoz rehabilitasyonu 3 temel prensipten oluşur.

- 1.Koruyucu yöntemler
- 2.Yerleşmiş osteoporozda kas-iskelet rehabilitasyonu
- 3.Komplikasyonların rehabilitasyonu

1.Koruyucu yöntemler: Osteoporozun belirgin klinik görünümü hafif bir travma sonucu bile oluşan kırıktır. Bu nedenle koruyucu yöntemler günlük yaşam aktivitesinin düzenlenmesine dayanır. Amaç risk faktörlerini azaltarak kişiyi kırktan korumak ve sağlıklı kas- iskelet yapısı geliştirmektir. Osteopenisi olan hastaların ağırlık kaldırmaması ve biomekanik yeterliliği aşmayan, omurgaları uygun miktarda baskı altına alan egzersizleri yapmaları gerekir. Günlük çalışmalar esnasında bile bazen kemiğin gücünü aşan yüklenmeler sonucu fraktür olabilir. Gövde öne eğilince gerçek beden ağırlığını aşan zorlamalar lumbal omurgalara basınç yaparak fraktür oluşturabilir. Bu yüzden osteoporozlu hastalara aşırı fleksiyon egzersizleri yaptırılmamalıdır.

Perimenapozal dönemde kemik yoğunluğu ölçülerek kadınlara uygun önerilerde bulunulabilir (132). Yaşa bağlı kalça ve omurga kırıkları toplumsal bir sağlık sorunudur. Kırık biyomekaniği ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Oysa kemik kuvveti, düşme ve yük kaldırmalar kırık oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Kırık riskinin değerlendirilebilmesi için Hayes ve Myers (133) risk faktörü adı verdikleri bir parametre tanımlamışlardır. Greenspan yana doğru düşmelerin kırık riskini 6 misli artırdığını, düşmenin potansiyel enerjisinin 1 standart deviasyon kadar artışının kırık riskini 3 misli artırdığını bildirmiştir (134).

Düşmenin önlenmesine yönelik çalışmaların istenen sonuçları vermemesi üzerine son zamanlarda düşmenin şiddetini azaltmaya yönelik yeni stratejilerin belirlenmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda "trokanterik padding" veya enerji absorbe edici zeminler gibi pasif enerji absorpsiyon stratejileri , ya da alt ekstremitte kuvvetini ve nöromüsküler cevap mekanizmalarını artırıcı egzersiz programları önerilmektedir (135).

Vertebra kırıklarının etyolojisinde vertebra kuvveti ile yüklenme koşulları arasındaki kompleks ilişki nedeniyle , kırıkların önlenmesinde lomber kemik mineral yoğunluğunun artırılması yanı sıra spinal yüklenmelerin de kısıtlanması gerekmektedir (133).

2. Yerleşmiş osteoporozda kas-iskelet rehabilitasyonu: Yerleşmiş osteoporozda rehabilitasyon programının amacı, düzgün postürün sağlanması ve devam ettirilmesi, ağrıların azaltılması, günlük aktivitelerin düzenlenmesi ve yürüyüşün düzeltilmesidir. Aksiyal ve appendiküler kasları güçlendirici egzersizlerle düşmelere engel olunabilir.

3. Komplikasyonların rehabilitasyonu: İleri derecede omurga deformitesi ve postür bozukluğu olan komplikasyonlu osteoporozlu hastalarda hastanın postürünü düzeltici spinal korseler ve yürüme cihazları kullanılır. Çok ağırlı ve ileri derecede kifotik hastalarda rijid dorso-lomber cihazlardan yararlanılır. Ayrıca diğer hemodinamik ve kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmak için bunlara yönelik egzersizler de yapılır.

Osteoporozda egzersiz programının esas amacı kemik kaybını geciktirme, mobilite ve fleksibilitiyi sağlamaktır. Yapılacak egzersizlerin mutlak ağırlık taşıyıcı olması gerekir. Krall ve Dawson-Hughes hergün en az 1,5 km'lik hızlı yürüyüşün postmenapozal kadınlarda kemik kaybını azalttığını ileri sürmüşlerdir (136).

Sonuç olarak postmenapozal osteoporozlu hastalarda korunma ve tedavi programında egzersiz, mutlaka kalsiyum ve östrojene ek olarak verilmelidir. Güçlendirme ve ağırlık kaldırma egzersizlerinin yararı ispatlanmıştır. Genelde araştırmacılar sırt ekstansör kaslarının çalıştırılmasının ve postür eğitimi yapılmasının, haftada 3 defa 30-60 dakika yürüme ve çeşitli güçlendirici aktivitelerin egzersiz programının esasını oluşturduğunda hemfikirdirler.

Egzersiz: Fiziksel egzersiz; kemik yapımını ve "remodelling" i uyarıcı etki yanında rezorpsiyonu azaltıcı etki de göstermektedir. Egzersizlerin terapötik yararı; düşmeye engel olma, fraktürden korunma, fleksibilitiyi, enduransı ve gücü geliştirmedir. Düşme ile düşük kas gücü arasındaki ilişkiyi açıklayan prospektif çalışmalar yoktur. Yalnız son yıllarda bir toplum taramasında geçmişte ve halen yapılan fiziksel aktivitelerin kalça kırığı üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (137).

İmmobilizasyona kemiğin fizyolojik cevabı; serbest osteoklast mediated kemik rezorpsiyonu ve azalmış osteoblast mediated kemik formasyonu nedeniyledir. Kemik kaybı başlangıçta 1 ayda %3-4 ve total kayıp ise %30-50'ye kadar çıkabilir. İmmobilizasyona bağlı kemik kaybı çabuk oluşmasına karşın ,egzersize bağlı kazanç ise yavaş olup yılda %1-4 kadardır. Trabeküler ve kortikal kemikte ortaya çıkan en yüksek artış, trabeküler kemikte olup, bu da ağırlık taşıyıcı tipteki egzersizlerle olur.

Fiziksel tedavi yöntemleri: Sırt ve bel ağrılarına karşı en sık başvurulanan fizik tedavi ajanı sıcak uygulamadır. Bu amaçla infraruj ve sıcak su paketleri gibi yüzeysel ısıtıcı modaliteler tercih edilir. Ayrıca osteoporozlu hastalar kaplıca tedavisinden de fayda görürler. Kaplıca sularının içerdiği iyonize kalsiyum deriden vücuda girerek osteoporozun temel medikal tedavilerinden birini de gerçekleştirmiş olur. Kaplıca tedavilerinde suyun sıcaklığı ve iyonizasyonu yanısıra hidrostatik basıncının da osteoporoz tedavisinde önemli bir yeri vardır.

Osteoporozlu hastalarda hem tedavi amaçlı hem de korunma amaçlı olarak ultraviyole tedavisinin de büyük önemi vardır ve insan derisinde bulunan 7 dehidrokolesterol ultraviyole ışınlarını absorbe ederek vitamin D3'e dönüşür . Bu oluşan D3' den yeterince istifade edebilmek için dışardan yeterince kalsiyum da alınmalıdır.

ESER ELEMENTLER

ÇİNKO (Zn)

Vücutta kemiklerde, dişlerde, saçta deride, karaciğerde, kaslarda ve testislerde esas olarak bulunan çinko miktarı 1-2 gm'dır. Plazmada 1/3'ü albumine gevşek, 2/3'ü ise globulinlere sıkı olarak bağlanmıştır. Plazma değerlerinin besinlerle alınan miktarlarla yakından ilişkisi vardır, ancak birçok hastalık plazma değerlerinin düşmesine neden olabilir. Çinko akyuvarların ve trombositlerin içinde ve eritrositlerde esas olarak karbonik anhidraz şeklinde bulunur.

İnsan vücudunda 90 dolayında enzimin çinko içerdiği gösterilmiştir. Çinko primer biyolojik etkisini RNA ve DNA metabolizmasının regülasyonundan sorumlu çinkoya bağımlı enzimler üzerinden gösterir. Çinko eksikliğinde; yapısında çinkonun yer aldığı enzimlerin fonksiyonları azalır, hücre replikasyonu yavaşlar ve büyüme, tamir, maturasyon gibi dokunun metabolik işlevleri azalır.

Çinkonun büyüme ile ilgili primer etkisi RNA ve DNA metabolizması ve protein sentezi üzerine yaptığı etkileri nedeniyledir. Çinkonun metallo-enzim aktivitesinde ve protein yapısında önemli rolü olan "sülfidril" gruplarına karşı afinitesi vardır ve buraya yerleşerek etkisini gösterir.

Kronik çinko eksikliğinde ağırlık kaybı, serum, eritrosit ve beyaz küre çinkosunda azalma, plazma alkale fosfatazında düşme, plazma ribonükleaz aktivitesinde artma, idrarla çinko atılımında azalma, bağ dokusunda total protein, kollajen ve DNA/ RNA oranında azalma gözlenmiştir. Çinkonun eksikliği büyüme bozukluklarında, hipogonadizmde, sirozda ve akrodermatitis enteropatikada görülür.

BAKIR (Cu)

Bakır, yaklaşık bir düzine bakır-proteinlerinden birine geri dönüşümsüz olarak bağlanan prostetik bir element olarak insan hayatı için gereklidir. Gerçekte bakır metabolizmasındaki bütün bozukluklar ya bu esansiyel bakır-proteinlerinden bir veya birden fazlasının eksikliği sonucu ya da bu apoproteinlerin bağlayabileceği miktardan daha fazla bakırın dokularda ve organlarda bulunması sonucu meydana gelir. Genetik mekanizmalar hem spesifik bakır proteinlerini hem de bakır dengesini ayarlar.

Günlük alınan besinlerde 2-3 mg Cu bulunmaktadır. Bu fizyolojik ihtiyacın çok üzerinde bir miktardır ve besinlerle alınan bakırın sadece 1/2'si emilir geriye kalanı dışkıyla atılır. Ortalama olarak bir erişkinin vücudunda 10-20 mg'ı karaciğerde olmak üzere 150 mg bakır bulunur. Genetik olarak normal kişilerde edinsel , çevresel veya besinsel anormalliklere bağlı olarak klinikte önemli olan bir bakır eksikliğinin görülmesi olağan değildir.

Bakır enzim bileşenlerinde yer alır, hemopoezde ve kemik oluşumunda önemli role sahiptir. Eksikliğinde beslenme yetersizliği olan çocuklarda anemi, Menkes'in kıvrıkcık saç sendromu gibi klinik tablolar görülürken; fazlalığında hepatolentiküler dejenerasyon, biliyer siroz gibi tablolar görülür.

MAGNEZYUM (Mg)

Magnezyum vücutta çok fazla miktarda bulunan dördüncü katyondur (70 kg'lık bir kişide toplam vücut miktarı yaklaşık olarak 2000 mEq'dır) ve bunun sadece %1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Mg'nin yaklaşık %50'si kemikte bulunur ve ekstrasellüler sıvıdaki Mg ile yer değiştirmez. Normal serum değerleri 1.6 ve 2.1 mEq / L (1.9 ve 2.5mg/ dL) arasında değişir. Magnezyum eksikliği olan kişilerde yapılan gözlemler olasılıkla paratiroid hormon tarafından regüle edilen son derece etkili miktarlarda böbrek ve barsaklarda Mg'un tutulmasıyla ve gıdalardan Mg'un alınmasıyla serum Mg konsantrasyonunun ayarlandığını ortaya çıkarmıştır. Serum Mg konsantrasyonu ile hem vücuttaki Mg hem de intrasellüler Mg miktarı arasında bir bağlantı yoktur (138). Ancak şiddetli serum hipomagnezemi vücutun azalmış olan Mg depolarının bir belirtisi olabilir.

Fosfatazların (örn. ATP ve Alkalen fosfataz) dahil olduğu geniş bir enzim grubu Mg ile aktive olur ya da Mg'a bağımlıdır (ATP'nin dahil olduğu tüm enzimatik olaylarda Mg gerekir). Mg, tiamin pirofosfat kofaktör aktivitesi için gereklidir ve makromoleküler yapıyı stabilize eder. Mg ayrıca mekanizması tam olarak anlaşılamasa da Ca ve K metabolizmasıyla da ilgilidir.

Magnezyum kemik ve diş oluşumu, sinir iletimi, kas kontraksiyonu, ve enzim aktivitesi gibi fonksiyonlarda rol alır. Eksikliğinde hipomagnezemi, nöromusküler bozukluklar gibi klinik tablolar ortaya çıkarken; fazlalığında hipermagnezemi, hipotansiyon, solunum bozukluğu, ve kalp rahatsızlığı gibi tablolar görülür.

ESER ELEMENTLERİN KEMİK METABOLİZMASINDAKİ ROLLERİ

Matür kemik matriksi kollajenöz olmayan proteinler ve glikoproteinlerin primer olarak yapısal çatısını oluşturmasıyla yüksek oranda mineralize olmuş kompleks bir dokudur. Kemik gama karboksiglutamik asit içeren protein (BGP veya osteokalsin), osteonectin, kemik sialoprotein ve proteoglikan gibi nonkollajen proteinler hücre yanıtını, kollajen sentezini ve etkili mineralizasyonu oluştururlar. İskeletin normal gelişimi ve sürdürülmesinde eser elementlerin rolleri (en azından bir kısmında) organik kemik matriks sentezinde onların katalitik fonksiyonları ile ilişkilidir(139). Kemikğin organik matriksinin bir yapısı olan proteoglikan içeriği Mn eksikliği oluşturularak değiştirilebilmiştir.

Kemiğin hem organik hem de mineralizasyon fazında remodeling süresince katabolizasyon olur. Bununla birlikte yeni kemik matriksinin sentez ve depolanması mineralizasyon oluşumundan önce gereklidir. Böylece osteoid metabolizmasındaki bozukluk (yetersiz eser element alımına sekonder olarak oluşan) insandaki yaşla ilişkili kemik kaybının bir sebebini teşkil edebilir ve en azından kısmen de olsa gerekli eser elementlerin diyetle eklenmesiyle düzeltilebilir (140).

Eser elementlerin eksikliğinin hayvanlarda kemik üzerine oluşturduğu yan etkiler uzun zamandır bilinmekte ve bunun organik kemik matriks sentezindeki defektlerle ilişkili olduğu sanılmaktadır(140). Yukarıda saydığımız eser elementlerin total olarak hayvanlarda kemik gelişiminde önemli etkilere sahip olduğu ispatlanmasına rağmen ayrı ayrı her bir elementin her birinin hangi seviyede kemik gelişimini etkilediği ve insandaki önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kemik metabolizmasında eser elementlerin (özellikle Cu, Mn, Mg,Zn) rolünü araştırmak için çok sayıda hayvan çalışması yapılmıştır (139,141). Cu (lizil oksidaz için kofaktör) kollajen ve elastinin çapraz bağlarında gereklidir(139). Mukopolisakkaridozların biosentezinde Mn' in iştiraki optimal organik kemik formasyonu için gereklidir. Zn eksikliği osteoblastik aktivite, kollajen ve kondroitin sülfat sentezi ve alkalin fosfatazın azalmasına sebep olur (139).

Magnezyumun yaklaşık yarısı iskelette, geri kalanı ise yumuşak dokuda yer alır (142) ve bu mineral yaşam için esastır. Vücutta en fazla bulunan dördüncü katyon olan Mg, iskelette esas olarak bulunan alkalin fosfataz ve pirofosfataz gibi bazı enzimlerin aktivatörüdür. (142) Kemik metabolizmasında ve metabolik kemik hastalıklarının gelişiminde Mg'un önemi yeterince açıklanamamıştır. Magnezyumun hidroksiapatit içine amorf kalsiyum fosfat ve/ veya mikrokristallerin dönüşümünde rol oynaması muhtemeldir. Çünkü Mg kartilaj ve kemikte organik matriksin oluşumunda muhafaza edici rol oynar (143).

Magnezyum kemik yapının %0,5-1'ini oluşturur. Bunun için bazı araştırmacılar Mg'u iskelette eser element olarak kabul etmezler. Mg kemikteki hem mineral hem de matriksi, ya iskelet ve mineral metabolizmasını düzenleyen hormonları ve diğer faktörleri etkileyerek ya da kendisinin kemik üzerine olan direkt etkisinin kombinasyonu ile etkiler. Mg'un iskelet içeriği çok değişkendir ve Mg eksikliği iskelet metabolizmasının bütün fazlarını olumsuz yönde etkiler (144).

Bazı toplumlarda osteoporozun beklenenden daha fazla görüldüğü (kronik alkolizmi, diabetes mellituslu, malabsorbsiyon sendromlu) ve Mg eksikliği olan hastalıklarda osteoporozun prevalansının arttığı açıktır (145). Kronik alkolizmde osteoporozdan sorumlu faktörleri alkolün direkt osteoblastlar üzerine toksik etkisi yanısıra Ca, vit-D, Zn eksikliği, düşük plazma seks steroidleri ve kortizol salınımında artış yapması olarak sıralayabiliriz.

Mg eksikliği belirgin bir şekilde mineral homeostazını etkileyebilir ve alkoliklerde osteoporoz için başka bir güçlü açıklayıcı olabilir. Ayrıca orta veya ciddi seviyedeki hipomagnezemide hipokalsemi major bir komplikasyondur (145). Bu hipokalsemi sebebiyle sekonder hiperparatiroidizme bağlı osteoporoz gelişmesi de bir başka açıklayıcı noktadır. Deneysel magnezyum eksikliğinin artmış kemik frajilitesi, osteoporoz ve düşük kemik formasyonu gibi benzer iskelet değişiklikleri ile sonuçlanması bu yaklaşımı destekler (145). Bu ilişkiyi açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Deneysel olarak Mg eksikliği oluşturulan farelerde kemik gelişimi azalmış ve kemik formasyonundaki azalmanın sonucu olarak osteoblastik aktivitede düşüş olmuştur. Osteopeni gelişmesi ve kemik frajilitesindeki artışı Mg eksikliği olan sıçan ve domuzlarda rapor edilmiştir. Ayrıca Mg eksikliği olan farelerde kemik ALP'ında düşüş ve osteoid dokuda artış olması Mg eksikliğinin osteomalaziye de yol açabileceğini ortaya koymuştur. Laboratuvar hayvanlarında dieter kısıtlama yoluyla oluşturulan Mg eksikliği; azalmış kemik formasyonu, osteoklastik rezorpsiyon ve osteoid mineralizasyon oranları ile ilişkilidir (143).

İskelet ile ilgili deneysel çalışmalar Mg eksikliğinin aplastik kemik hastalığı formu gelişmesiyle hem osteoblast hem de osteoklast aktivitede azalmaya sebep olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda Mg eksikliğiyle kemik tuz kristalizasyonunda artma olur. Zıt bir şekilde Mg fazlalığı osteomalazi benzeri tablo gelişimiyle mineralizasyonu bozar ve paratiroid hormondan bağımsız bir şekilde kemik rezorpsiyonunu stimule edebilir (146).

Mg eksikliğinin insanlarda osteoporozu sebep olup olmadığı hala çelişkilidir ve osteoporotik kemikte Mg içeriğine gelince çelişkili raporlar bildirilmiştir (146). Serum veya eritrositte osteoporotik hastalarda küçük bir düşüş olduğu bildirilmektedir ve bir araştırmacı Mg'dan zengin multivitamin takviyesiyle kemik mineral dansitesinde iyileşme olduğunu ileri sürmüştür. Vücutta geniş oranda dağılmış olan Mg; hem sert hem de yumuşak dokudaki mineral metabolizmasını belirgin bir şekilde etkiler. Kısmen de olsa transport ve mineralizasyon işleminde Ca'un yerini alan element gibi rol oynar ve normal Ca absorpsiyonu için magnezyum gereklidir (138,147). Aynı zamanda hormonların ve sitokinlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde enzim ko-faktörü oluşturma rolüne sahip olduğundan kemik formasyonu, mineralizasyonu ve rezorpsiyonu üzerine direkt etki de gösterebilir (146).

Çinko yaşam ve gelişim için gereklidir (148) ve hücre nükleusu, mitokondri, stoplazma ve hücre duvarının bir komponentidir (149). Çinko birçok metalloenzimin oluşumuna katkıda bulunmakta ve yaklaşık 300 enzimin yapısında yer almaktadır. Çinko iyonu enzim komplekslerinin yapısal durumlarında katalitik olarak görev alır (150). Çinko temel olarak transkripsiyon, translasyon ve nükleik asit sentezinin enzimlerine katılır ve böylece kemikteki metabolik

aktivitede önemli görevler üstlenir (140). Kemik metabolizmasında rol alan alkalen fosfataz da çinko enzimleri ailesindendir. 70 kg ağırlığındaki bir kişide 2-3 gr çinko mevcuttur ve bunun yarısı kemik minerali, kollajen, ve hücrelerin dağılım yeri olan iskelette yer alır (148).

Serum çinko seviyeleri malnutrisyonlu, malabsorbsiyonlu, yanığı olan , malignensili, kronik veya akut strese maruz kalan hastalarda azalmıştır (151). Eksiklik olan hastalarda yara iyileşmesinde gecikme olur. Bu etkisini protein sentezi üzerindeki genel etkileriyle ya da deoksiribonükleik asit sentezi üzerindeki etkileriyle gösterir (151).

Çinkonun yaşla ilgili verileri çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Çoğunluk (151) yaşla orantılı olarak serum çinko değerlerinde anlamlı istatiki bir farklılık olmadığını ileri sürmektedir. Bununla birlikte Linderman (152) ve arkadaşları artan yaşla birlikte serum çinko seviyesinde erkeklere nazaran kadınlarda daha fazla düşme olduğunu ve bu düşüşün anlamlı lineer bir düşüş olduğunu ileri sürmüşlerdir. Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle ileri dönem yaşlılarda olmak üzere daha genç yetişkinlere göre farklılık olduğu ileri sürmüştür(190).

Kemik metabolizması üzerinde çinkonun önemli bir role sahip olduğunu ileri süren birkaç makale yayınlanmıştır (153). Calhoun ve Smith (154) sıçanlarda kemik iyileşmesi sırasında çinko uptakenin arttığını bildirmişlerdir. Çinko aynı zamanda hücre membran yapısını stabilize etmeye yardımcı olur ve böylece mast hücrelerinin salınımı üzerine inhibe edici bir etkiye sahiptir. (153). Çinko eksikliği böylece mast hücre degranülasyonuna yol açarak endojen heparin içeren granullerin salınmasına sebep olabilir. Bu salınan endojen heparin de osteoporoz patogenezinde katkıda bulunabilir. Dieter çinko ilaveleri ile çinko replasmanının osteoporozun önlenmesinde geçerli bir yöntem olup olamayacağı ileri düzeydeki çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

İskelet metabolizmasında önemli rolü olan bir başka eser element de bakırdır. Bakır lysil oksidaz için bir kofaktör olarak katalik fonksiyonlarda anahtar rolü oynar ve kollajen ve elastinin kross-linki için gerekli olan ekstrasellüler aminoksidazı sağlar (140).

Buchman (155) ve ark. yaptıkları çalışmada bakır eksikliğinin postmenapozal osteoporoza sebep olduğunu belirtmişlerdir. Yee (156) ve arkadaşları Cu eksikliğinin osteoporozu ağırlaştırdığı görüşünden yola çıkarak sıçanlarda postmenapozal osteoporozun gelişiminde dieter bakırın rolünü araştırmışlar ve bakır eksikliği oluşturulan farelerde osteopeninin arttığını ve ancak bakır seviyesi normale getirildiği halde yeterli bir şekilde kemik kaybının yatışmadığını ortaya koymuşlardır. Bunun yanısıra Danks bir çalışmada bakır eksikliğinde anemi, osteoporoz ve skorbit benzeri kemik değişiklikleri tanımlamış ve bunların bakır tedavisine cevap verdiğini belirtmiştir (157) Ayrıca Allen ve ark.da yaptıkları bir çalışmada bakır eksikliğinde oluşan belirli kemik değişikliklerinin tedavi edici ilavelerin verilmesiyle hızlı bir şekilde düzeldiğini ileri sürmüşlerdir (158).

MATERYAL VE METOD

1996-1997 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine başvuran , radyolojik ve klinik kriterlere göre postmenapozal osteoporoz tanısı konmuş 60 kadın hasta ve aynı yaş grubunda olup osteoporozu olmayan postmenapozal dönemdeki 20 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçildi.

1. En az 5 yıldan beri menapoza girmiş olması
2. Sekonder osteoporozu neden olabilecek metabolik, endokrin, kollajen doku ve sistemik bir hastalığının olmaması
3. Sekonder osteoporozu yol açabilecek herhangi bir tedavi görmemiş olması
4. Major travma hikayesinin olmaması
5. Yakın zamanda (özellikle son 6 ay) uzun süreli immobilizasyon anamnezinin olmaması
6. Dorso-lomber grafilerde ileri derecede osteoartrit bulgularının olmaması
7. Kemik metabolizmasını etkileyecek osteoporozu yönelik herhangi bir tedavi almış olmaması

Kemik yoğunlukları Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) (LUNAR Corporation) yöntemiyle L2-4'den ve femur boynundan ön arka ölçümle belirlendi. Hastaların dorsolomber ön-arka ve yan grafileri çekildi ve hepsinde düşük enerjili travmayla oluşmuş vertebra fraktürü tesbit edildi. Kontrol grubu olarak alınan hastalarda yukarıdaki kriterlere ek olarak KMY ölçümleri -1,5 standart sapmanın altında olanlar ve dorsolomber grafide vertebral fraktürü olmayan kadınlarseçildi.

60 hastaya 100 IU kalsitonin ilk hafta hergün, ikinci hafta gūnaşını ve daha sonra haftada 3 gün olmak üzere 1X1 intramüsküler olarak uygulandı. Ayrıca 60 hastaya hergün 1000 mg kalsiyum effervessan tablet verildi. Kontrol grubuna ise hiçbir tedavi uygulanmadı. Tüm çalışma toplam 6 ay sürdü.

Tedavi grubundan başlangıç, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ayda ve kontrol grubundan sadece başlangıçta olmak üzere tüm olgulardan aç kamına kol venasından steril şartlarda 10 ml kan örnekleri alındı. Alınan kanlar serumun ayrılması için 37 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Sonra 1800 devir/ dk. olmak üzere 15 dakika santrifuj edildi. Santrifuj sonunda serumlar ayrılarak polietilen tüplere konuldu ve etiketlenerek ağızları parafilm ile kapatılıp , daha sonra çalışılmak üzere derin dondurucuya bırakıldı. Ayrıca her seferinde sabah aç kamına saat 9.00'da

ayrı tüplere düz kan örnekleri alınarak, serum Ca⁺, P⁺ve Alkalen fosfataz tayinleri yapılmak üzere kan serumları ayrıldıktan sonra bir saat içinde Becman- Synchron CX-5 otoanalizöründe ölçüm yapıldı. ALP'nin referans değeri 36-92 IU/ L , Ca'un referans değeri 8,6-10,4 mg/ dl ve P'un referans değeri ise 2,4 -4,7 mg/ dl idi.

Serumda eser element (bakır, çinko, magnezyum) tayini için çalışma günü derin dondurucudan alınan serumlar oda ısısında erimeye bırakıldı. Serumlar oda ısısında eridikten sonra 1/2 oranında bidistile su ile seyreltilerek Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde GE496623 seri numaralı UNICAM 929 Atomic Absorption Spectrometer cihazı ile ppm olarak ölçüm yapıldı. Atomik absorpsiyon spektrofotometrenin hazırlanan standart çözeltiler ile kalibrasyonu yapıldıktan sonra örnek serumlarda çalışma yapıldı.

Çalışmaya 60 hasta ile başlanmasına rağmen 5 hasta kalsitonini tolere edemediği için çalışmanın ilk haftasında çalışmadan çıkarıldı. 2 hasta da uzun süreli il dışına çıktığı için çalışmayı tamamlayamadı . 3 hasta ise serumları eser element ölçümü sırasında sağlıklı sonuç vermediği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 50 hasta ile 6 aylık tedavi çalışması tamamlandı.

Bulunan sonuçlar kontrol grubu ile hasta grubu ölçümleri arasında fark olup olmadığını analiz etmek için iki bağımsız ortalamayı test eden "student's -t testi " ve tedavi grubundaki değişimleri belirlemek için de aynı gruplar arasında karşılaştırmayı amaçlayan " eşeleştirilmiş -t testi " uygulanarak istatistiksel açıdan değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo-25: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum magnezyum değerleri

NO	İSİM	YAŞ	Başlangıç	1. Hafta	1. Ay	3. Ay	6. Ay
1	Ş A	69	17,87	18,29	19,43	32,32	33,24
2	M K	60	25,30	26,67	20,95	33,84	31,28
3	F K	60	28,94	21,62	29,01	30,52	19,21
4	N M	58	14,56	19,99	16,50	24,37	17,25
5	K E	61	27,49	26,93	30,76	37,85	38,47
6	H E	50	15,98	21,96	28,70	29,27	29,83
7	C C	61	18,69	30,50	31,38	31,32	36,52
8	F T	60	30,16	24,93	27,16	30,01	29,34
9	F F	68	21,35	21,58	32,73	34,77	29,38
10	S K	65	26,23	31,13	31,75	32,13	33,20
11	A B	55	40,31	29,61	37,87	38,27	35,82
12	N B	61	29,31	25,04	33,34	29,57	30,21
13	N K	60	33,92	25,45	29,09	27,86	28,75
14	S E	55	25,44	27,12	28,57	29,56	29,83
15	İ K	58	21,18	26,30	21,82	27,03	28,34
16	A Ö	60	31,28	25,13	33,63	34,23	34,13
17	Z A	52	30,54	30,24	33,20	32,72	34,79
18	Ş Ç	65	37,07	35,18	34,06	37,92	33,21
19	Z E	55	21,14	20,35	19,49	28,68	29,01
20	M Ç	74	27,60	23,11	19,07	32,07	28,10
21	E Ç	66	39,98	31,28	36,35	40,65	39,88
22	S B	70	32,21	29,17	33,54	38,48	36,03
23	F A	67	23,07	25,00	31,76	31,97	31,65
24	T H	60	20,47	22,33	18,24	30,34	27,13
25	S T	57	36,13	28,13	19,22	30,14	26,57
26	A K	62	36,02	29,06	36,02	31,22	32,63
27	M S	64	35,18	27,82	29,29	36,12	31,23
28	S Ç	68	18,35	19,01	18,23	29,17	22,57
29	M S	71	18,48	23,88	19,12	30,13	15,27
30	Ş E	66	24,21	21,35	19,23	32,02	30,15
31	B Y	58	32,12	25,38	21,56	32,22	29,58
32	Z K	63	27,97	26,79	21,63	30,13	33,02
33	H A	69	33,86	27,99	24,66	29,13	28,63
34	F K	65	26,02	28,57	18,78	29,90	30,13
35	R A	56	24,02	25,90	20,46	36,02	24,96
36	S Ç	61	25,35	27,34	21,13	34,13	29,01
37	A D	67	18,24	29,61	27,34	33,01	29,13
38	A C	60	22,68	25,37	21,34	33,12	29,17
39	B Ç	56	20,24	24,32	18,24	23,49	26,64
40	K R	55	35,77	19,87	20,02	31,13	29,56
41	S G	63	38,02	30,55	21,22	34,19	29,66
42	Y D	54	18,68	24,17	18,97	31,88	23,68
43	A D	61	21,77	25,75	18,01	30,13	20,37
44	Z L	59	41,02	32,23	31,22	39,27	29,13
45	E H	55	22,23	22,33	18,30	33,12	23,28
46	R B	61	36,13	32,22	38,10	36,67	33,16
47	F H	70	18,23	24,13	22,13	34,23	26,99
48	T L	57	27,92	28,21	36,66	39,23	34,88
49	T F	62	32,17	29,13	36,99	32,67	31,43
50	D S	57	33,13	27,34	31,28	33,27	29,78

Tablo-26: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum bakır değerleri

NO	İSİM	YAŞ	Başlangıç	1. Hafta	1. Ay	3. Ay	6. AY
1	Ş A	69	0,82	0,94	1,84	1,76	2,17
2	M K	60	1,13	1,08	1,07	1,96	1,88
3	F K	60	1,48	1,17	1,19	1,35	1,29
4	N M	58	0,84	0,94	1,15	1,28	1,97
5	K E	61	0,92	0,98	1,17	1,73	1,88
6	H E	50	0,61	1,13	1,40	1,69	2,19
7	C C	61	1,33	1,54	0,02	1,88	2,34
8	FT	60	0,96	0,99	1,27	1,38	1,40
9	F F	68	1,13	1,21	1,74	1,88	1,99
10	SK	65	0,98	1,25	1,73	1,39	1,40
11	AB	55	2,30	2,43	2,51	2,22	2,27
12	NB	61	1,95	1,71	1,98	1,99	2,01
13	NK	60	2,00	1,82	2,07	1,73	2,07
14	SE	55	2,17	2,56	2,12	1,99	2,13
15	İK	58	1,92	2,02	1,92	1,98	2,13
16	AÖ	60	1,98	2,08	1,87	2,01	2,17
17	ZA	52	1,96	2,18	1,89	2,24	2,37
18	ŞÇ	65	2,32	2,13	2,16	2,08	1,92
19	ZE	55	2,54	2,67	2,06	2,27	2,10
20	MÇ	74	1,59	0,84	1,42	1,63	1,56
21	EÇ	66	1,95	1,99	2,35	1,33	2,24
22	SB	70	1,87	2,13	2,11	2,35	2,13
23	F A	67	1,98	2,02	2,35	2,21	1,75
24	TH	60	1,75	1,65	1,89	1,51	1,79
35	ST	57	2,22	1,97	1,68	1,83	1,97
26	AK	62	1,83	1,58	1,78	1,28	1,69
27	MS	64	2,21	2,13	2,08	1,96	1,88
28	SÇ	68	2,35	2,28	2,43	2,18	2,13
29	MS	71	1,52	2,40	1,17	1,98	1,66
30	ŞE	66	0,85	0,84	0,63	1,63	1,21
31	BY	58	2,46	2,29	2,33	2,06	2,44
32	ZK	63	1,12	1,19	0,81	1,18	1,46
33	HA	69	1,01	1,12	0,87	1,52	1,76
34	FK	65	1,12	1,38	1,16	1,53	1,57
35	RA	56	1,92	1,86	0,84	1,28	1,81
36	SÇ	61	1,79	1,86	1,23	1,78	1,48
37	AD	67	2,23	2,46	2,95	2,03	1,82
38	AC	60	1,19	2,11	1,74	1,82	1,97
39	BÇ	56	1,12	1,13	1,02	1,67	1,79
40	KR	55	1,11	1,30	1,34	1,77	1,68
41	SG	63	1,15	1,88	2,02	1,98	1,87
42	YD	54	1,69	2,23	2,40	1,98	1,98
43	AD	61	1,13	0,97	1,57	1,79	1,99
44	ZL	59	1,00	1,01	0,81	1,98	1,85
45	EH	55	1,23	1,98	1,61	1,79	2,06
46	RB	61	0,88	0,57	0,51	1,41	1,98
47	FH	70	2,21	2,43	2,41	2,05	2,27
48	TL	57	1,18	0,83	0,89	1,77	1,99
49	TF	62	1,93	2,37	1,58	1,78	1,97
50	DS	57	1,02	1,03	0,97	1,67	1,33

Tablo-27: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum çinko seviyeleri

NO	İSİM	YAŞ	Başlangıç	1. Hafta	1. Ay	3. AY	6. Ay
1	Ş A	69	0,85	0,93	1,23	1,27	0,84
2	M K	60	0,47	0,99	0,99	1,07	0,86
3	F K	60	0,82	0,14	1,23	1,56	0,64
4	N M	58	0,67	1,23	0,80	0,72	0,62
5	K E	61	0,65	0,33	0,99	1,13	0,76
6	H E	50	0,27	0,69	0,64	1,33	0,20
7	C C	61	0,48	0,36	0,82	1,22	0,54
8	FT	60	0,86	0,11	1,23	0,43	0,57
9	F F	68	0,33	0,26	1,23	1,07	0,29
10	SK	65	1,31	0,59	1,23	0,96	0,84
11	AB	55	1,40	0,19	1,45	0,63	0,52
12	NB	61	0,83	0,46	0,54	0,62	0,46
13	NK	60	0,67	0,05	1,23	0,54	0,73
14	SE	55	1,22	0,67	1,23	1,27	0,33
15	İK	58	0,19	0,07	0,99	0,57	0,68
16	AÖ	60	0,70	0,68	1,32	0,55	0,62
17	ZA	52	0,75	0,44	0,90	1,13	0,65
18	ŞÇ	65	0,45	0,33	0,58	0,86	1,54
19	ZE	55	0,77	0,35	1,22	0,88	1,13
20	MÇ	74	1,12	0,99	0,78	0,99	0,86
21	EÇ	66	1,86	0,65	0,97	0,75	0,89
22	SB	70	0,60	0,61	1,36	0,76	0,87
23	F A	67	0,76	1,57	1,22	1,50	0,53
24	TH	60	0,59	0,36	0,65	0,57	0,82
35	ST	57	1,03	0,99	0,66	1,21	0,78
26	AK	62	1,00	0,83	1,26	1,13	1,46
27	MS	64	0,35	0,36	1,33	1,33	0,23
28	SÇ	68	0,31	0,22	1,22	1,25	0,44
29	MS	71	1,22	0,98	0,43	1,21	0,98
30	SE	66	0,99	0,77	1,33	0,93	0,77
31	BY	58	1,22	1,23	0,57	1,56	0,12
32	ZK	63	0,53	0,41	1,33	1,52	0,43
33	HA	69	0,31	0,21	1,24	1,46	0,12
34	FK	65	1,33	1,32	0,40	1,49	0,55
35	RA	56	0,65	0,64	1,33	1,43	0,56
36	SÇ	61	0,97	0,76	0,22	1,32	0,92
37	AD	67	0,98	0,88	0,22	1,30	0,98
38	AC	60	0,96	0,87	0,31	1,02	1,37
39	BÇ	56	1,32	1,19	0,26	1,33	0,33
40	KR	55	0,67	0,22	1,46	1,12	0,66
41	SG	63	1,45	0,99	0,24	1,58	1,53
42	YD	54	0,29	0,23	1,26	1,21	0,12
43	AD	61	0,33	0,90	1,42	0,96	0,28
44	ZL	59	0,23	0,79	1,23	0,99	0,21
45	EH	55	1,03	0,42	0,21	1,48	1,53
46	RB	61	0,32	0,82	1,32	1,49	0,21
47	FH	70	0,31	0,30	1,21	1,43	0,17
48	TL	57	0,43	0,59	1,33	0,65	0,33
49	TF	62	0,32	0,18	1,32	1,23	0,22
50	DS	57	0,82	0,26	1,33	0,81	0,19

Tablo-28: Hasta grubunun serum kalsiyum, fosfor ve alkale fosfataz sonuçları

Sıra	İsim	Yaş	Ca	P	ALP	Sıra	İsim	Yaş	Ca	P	ALP
1	Ş.A.	69	9,00	2,90	44	26	A.K.	62	8,80	4,20	122
2	M.K.	60	8,90	3,40	87	27	M.S.	64	9,00	3,60	69
3	F.K.	60	8,50	3,60	56	28	S.Ç.	68	9,30	3,80	74
4	N.M.	58	9,20	4,00	64	29	M.S.	71	10,10	4,10	83
5	K.E.	61	9,60	4,10	52	30	Ş.E.	66	10,00	3,50	133
6	H.E.	50	9,50	3,70	66	31	B.Y.	58	9,10	3,60	62
7	C.C.	61	9,40	3,80	143	32	Z.K.	63	8,80	3,90	82
8	F.T.	60	9,10	4,30	60	33	H.A.	69	9,20	3,10	84
9	F.F.	68	9,30	3,60	85	34	F.K.	65	10,30	3,20	45
10	S.K.	65	9,50	3,00	131	35	R.A.	56	9,00	4,40	79
11	A.B.	55	10,20	4,20	63	36	Ş.Ç.	61	9,60	3,80	83
12	N.B.	61	9,20	4,00	61	37	A.D.	67	10,10	4,50	61
13	N.K.	60	9,40	2,70	57	38	A.C.	60	9,30	3,10	75
14	S.E.	55	9,00	4,20	102	39	Ç.F.	63	9,40	4,40	68
15	İ.K.	58	10,50	3,80	115	40	K.R.	55	8,90	3,70	108
16	A.Ö.	60	9,30	3,50	108	41	S.G.	63	9,70	3,50	104
17	Z.A.	52	9,20	3,10	78	42	Y.D.	54	8,70	2,50	49
18	Ş.C.	65	9,60	4,20	85	43	A.D.	61	9,00	2,90	89
19	Z.E.	55	9,50	3,90	61	44	Z.L.	59	10,30	4,30	97
20	M.Ç.	74	9,10	3,30	66	45	R.B.	61	10,60	4,20	64
21	E.Ç.	66	9,90	3,80	77	46	F.H.	70	8,90	2,30	101
22	S.B.	70	9,90	3,20	71	47	T.L.	57	10,70	3,70	118
23	F.A.	67	8,60	3,80	66	48	P.İ.	65	9,30	2,60	74
24	T.H.	60	10,50	3,80	112	49	T.F.	62	8,50	3,60	81
25	S.T.	57	9,00	3,90	71	50	D.S.	57	9,80	4,30	75

Tablo-29: Kontrol grubunun serum Mg, Cu, Zn, Ca, P, ALP seviyeleri

Sıra	İsim	yaş	Mg Kontr	Cu Kontr	Zn Kontr	Ca Kontr	P Kontrol	ALP Kont
1	AV	58	35,25	0,857	0,211	9,23	3,24	59
2	SD	62	37,213	2,698	1,226	9,16	3,5	65
3	MB	65	39,67	2,589	1,325	8,75	3,36	72
4	DF	53	24,21	0,898	1,126	8,96	4,25	60
5	KR	57	33,28	2,569	0,325	9,5	3,98	131
6	LK	62	32,813	2,665	1,219	9,74	4,21	128
7	ŞA	64	33,256	2,566	1,011	9,28	3,96	65
8	TE	61	34,241	1,012	1,226	8,95	4,56	68
9	PA	69	18,226	0,896	1,379	9,85	3,11	66
10	HS	64	21,176	0,876	0,568	9,67	3,25	115
11	ME	64	19,192	0,819	1,576	10,11	3,23	66
12	KT	62	35,956	2,668	1,253	9,72	4,56	72
13	FA	69	35,389	0,814	1,221	9,63	2,81	108
14	TY	52	38,856	2,675	1,375	10,65	3,52	113
15	KS	53	31,395	2,671	1,371	9,74	3,62	69
16	MZ	52	36,271	2,628	1,396	9,26	3,78	82
17	LS	57	30,673	2,771	0,789	9,83	3,56	71
18	NF	57	34,789	2,675	1,327	9,28	3,98	76
19	RA	59	36,255	2,689	1,379	9,85	3,24	78
20	ŞD	62	24,412	2,675	1,375	9,21	3,46	69

Tablo-30: Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki Yaş, Mg, Zn, Cu, Ca, P, ALP, ve kemik dansitesi arasındaki farkları test eden student's -t testi sonuçları

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=20	t	p
Yaş	61,340 ± 5,359	60,100 ± 5,180	0,90	p>0,05
Magnezyum	27,278 ± 7,165	31,626 ± 6,538	2,44	p<0,05
Bakır	1,558 ± 0,539	2,036 ± 0,871	2,29	p<0,05
Çinko	0,759 ± 0,387	0,434 ± 0,373	1,86	p>0,05
Kalsiyum	9,43 ± 0,57	9,519 ± 0,449	0,70	p>0,05
ALP	81,22 ± 23,68	81,650 ± 23,22	0,08	p>0,05
Fosfor	3,65 ± 0,53	3,659 ± 0,478	0,07	p>0,05
KMYL2-4	0,65 ± 0,14	1,126 ± 0,673	3,15	p<0,01
L2-4 Z	-2,89 ± 1,13	-1,376 ± 1,276	4,63	p<0,001
Femur Boynu	0,70 ± 0,12	1,069 ± 0,433	3,75	p<0,001
F Boynu Z	-1,65 ± 1,07	-1,047 ± 0,350	3,54	p<0,001

Tablo-31: Hasta grubunda tedavinin serum Mg, Zn, Cu seviyeleri üzerine oluşturduğu etkileri belirlemek için yapılan eşleştirilmiş -t testi sonuçları

Başlangıç	1. Hafta	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Magnezyum	1,172 ± 5,729 t=1,45*	-0,094 ± 0,316 t=2,10**	0,136 ± 0,940 t=1,02*	1,128 ± 6,766 t=1,18*
Bakır	-0,044 ± 0,459 t=0,68*	0,155 ± 0,332 t=3,30***	-5,155 ± 6,184 t=5,89****	-0,232 ± 0,459 t=3,57****
Çinko	0,152 ± 0,412 t=2,59**	-0,225 ± 0,658 t=2,42 **	-0,336 ± 0,496 t=4,79****	0,115 ± 0,417 t=1,95*
	*P>0,05	**P<0,05	***P<0,01	****P<0,001

50 postmenapozal osteoporozlu kadının kalsitonin tedavisi başlangıcında, 1. haftada, 1., 3. ve 6. ayda serum Mg, Cu, Zn sonuçları tablo-25,26 ve 27' de verilmiştir.

Tablo-28'de hasta grubunun serum Ca, ALP, P sonuçları ve tablo-29'da kontrol grubunun serum Ca, ALP, P, Zn, Cu, Mg sonuçları sunulmuştur.

Hasta grubunun yaş ortalaması 61,340 ± 5,359 (50-74 yaşları arası), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 60,100 ± 5,180 (53-69 yaşlar arası) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (P>0.05).

Dansitometrik ölçümlerde hasta grubunun L2-4 KMY ortalaması $0,65 \pm 0,14$ ve kontrol grubunun L2-4 KMY ortalaması $1,126 \pm 0,673$ idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Hasta grubunun femur boynu KMY ortalaması $0,70 \pm 0,12$ ve kontrol grubunun ortalaması $1,069 \pm 0,433$ idi ve aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$).

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında Ca, P ve ALP yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Ayrıca hasta grubunda kontrol grubuna göre serum Mg ve Cu değerleri daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$). Serum Zn değerleri ise kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($P>0.05$).

Yaptığımız çalışmada magnezyumun kalsitonin tedavisi öncesi ve tedavinin 1 .haftası, 1. ayı, 3. ayı, ve 6. aylarında yapılan ölçümlerde eşleştirilmiş-t testinde 1. haftada, 3. ayda ve 6. ayda anlamlı istatistiksel bir farklılık bulunmazken ($P>0.05$); 1. ayda serum Mg değerlerinin yükseldiği ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($P<0.05$).

Bakır ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavinin 1. haftasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($P>0.05$); tedavinin 1. ayında düştüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P<0.01$); tedavinin 3. ve 6. ayında belirgin bir şekilde yükseldiği ve bunun istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu ($P<0.001$) tesbit edildi.

Çinko ölçümlerine gelince tedavi öncesine göre 1. haftada anlamlı bir düşüş ($P<0.05$); 1. ayda anlamlı ($P<0.05$), 3. ayda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($P<0.001$) bir yükselme; ve 6. ayda ise istatistiksel olarak anlamsız bir düşme tesbit edildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda çeşitli hastalıklarda eser elementlerin serum düzeyleri yaygın bir şekilde araştırılmıştır ve halen araştırmalara devam edilmektedir. Özellikle çinko, bakır ve magnezyum gibi birkaç eser element spesifik enzimlerin kofaktörü olarak kemik metabolizmasında önemli rol oynarlar(139).

Kemik metabolizmasında eser elementlerin (özellikle Cu, Mn, Mg, Zn) rolünü araştırmak için çok sayıda hayvan çalışması yapılmıştır (139,141). Cu (lizil oksidaz için kofaktör) kollajen ve elastinin çapraz bağlarında gereklidir. Zn eksikliği osteoblastik aktivite, kollajen ve kondroitin sülfat sentezi ve alkalin fosfatazin azalmasına sebep olur (139). Mg eksikliği azalmış kemik formasyonu, osteoklastik rezorpsiyon ve osteoid mineralizasyon oranları ile ilişkilidir (143).

Eser elementlerin eksikliğinin hayvanlarda kemik üzerine oluşturduğu yan etkiler uzun zamandır bilinmekte ve bunun organik kemik matriks sentezindeki defektlerle ilişkili olduğu sanılmaktadır(140). Kemiğin hem organik hem de mineralizasyon fazında remodeling süresince katabolizasyon olur. Bununla birlikte yeni kemik matriksinin sentez ve depolanması mineralizasyon oluşumundan önce gereklidir. Böylece yetersiz eser element alımına sekonder olarak oluşan osteoid metabolizmasındaki bozukluk insandaki yaşla ilişkili kemik kaybının bir sebebini teşkil edebilir ve en azından kısmen de olsa gerekli eser elementlerin ilavesiyle düzeltilebilir (140).

Yukarda saydığımız eser elementlerin total olarak hayvanlarda kemik gelişiminde önemli etkilere sahip olduğu ıspatlanmasına rağmen ayrı ayrı her bir elementin her birinin hangi seviyede kemik gelişimini etkilediği ve insandaki önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Literatürde osteoporozlu hastalarda diyetle Mg alımının , serum magnezyum seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve Mg eksikliğinin osteoporoza zemin hazırladığı belirtilmektedir. Reginster ve ark (143), Wallach (146), Steidl ve ark (159), Cohen (160) yaptıkları çalışmalarda postmenapozal osteoporozlu hastalarda serum Mg ölçümü sonucunda kronik Mg eksikliği olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra Cohen ve ark(161), Labib ve ark (162), Abbott ve ark (156) alkolik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda genel popülasyonda beklenenden daha fazla oranda osteoporoz tesbit etmişler ve bu hastalarda aynı zamanda serum Mg değerlerini de anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Carpenter ve ark (163) kemik histomorfometrisi ve spesifik osteoblast üretici osteokalsinin sentez ve sekresyonu üzerine belirgin Mg eksikliğinin etkisini belirlemek için yaptığı çalışmada Mg eksikliğinin osteokalsin sentezini düşürdüğü sonucuna varmışlardır.

Ayrıca Bunker (164), Ditmar (165) ve ark yaptıkları çalışmalarda Mg eksikliğinin osteoporoz gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Sojka ve Weaver'in (166) kemik üzerinde Mg'un etkilerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada bir grup menapozdaki kadına 2 yıl boyunca Mg hidroksit vermişler ve 2 yıllık tedavi sonunda Mg tedavisinin fraktürleri önlediği ve kemik dansitesinde anlamlı bir artış oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Stending ve ark (167) tarafından postmenapozal osteoporozlu kadınlarda Mg tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada başlangıç ve 1 yıl sonraki KMY'ler arasında kontrollere göre anlamlı farklılık olduğu ve çalışma kapsamındaki hiçbir kadında yeni fraktür oluşmadığı belirtilmiştir.

Steidl ve ark (168) 60 osteoporozlu hastada sadece Mg laktat tedavisi denemiş ve olumlu sonuçlar almıştır. 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl kontroller sonunda klinik olarak ağrının ve sınırlı omurga hareketlerinin düzeldiğini, kifoz ve x-ray bulgularının ilerlemediğini tesbit etmişlerdir.

Tranquilli ve ark. (169) 194 postmenapozal osteoporozlu kadında Ca, P ve Mg alımının kontrollere göre daha düşük olduğunu, BMC ile korele olduğunu bulmuşlardır. Menapozdan önce ve sonra uygun nutrisyonel tavsiyelerin yapılmasını , bu maddelerin diyetle eklenmesini ve postmenapozal osteoporoz tedavisinde diyetle değerlendirmenin mutlaka yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Angus (170) ve ark 159 Kafkas kadın üzerinde yaptığı çalışmada Fe, Zn ve Mg alımının premenapozal kadınlarda önkol BMC ile pozitif korele olduğunu bulmuşlar ve kemik kütlesini kalsiyumdan başka diğer diyetle faktörlerin de etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Courmet (171)' in yaptığı bir çalışmada osteoporozun engellenmesinde ve tedavisinde eser elementlerin rolü vurgulanmış ve bu eser elementlerden özellikle Mg'dan zengin gıdaların alınmasının gerekliliği ve çocukluk döneminde 2. yaşta süt alımının artmasının korunmada ümit verici olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca Nielsen (172) yaptığı bir çalışmada Mg eksikliğinin iyonize kalsiyumu düşürdüğünü, postmenapozal osteoporozlu kadınlarda görülen değişikliklere benzer değişiklikler oluşturduğunu, optimal Ca metabolizması için gerekli olduğunu ve böylece yaşlı erkek ve postmenapozal kadınlarda sık oluşan yoğun kemik kaybını önlemede gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

Bütün bunların yanısıra Seeling (173) yaptığı bir çalışmada osteoporozun profilaktik tedavisinde kullanılan hormon replasman tedavisinin (HRT) zaten düşük olan Mg seviyesini arttırabileceğini vurgulamıştır. Ayrıca Mg' un kemik yapısı için çok önemli olduğunu ve Mg eksikliğinin ilaçların yan etkilerini arttırabileceğini (yüksek doz HRT'nin tromboemboliye yol açabileceği gibi) ve bu yüzden tedaviye Mg eklenmesinin faydalı olacağını belirtmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak serum Mg seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$).

Buchman (155) yapmış olduğu bir çalışmada bakır eksikliğinin postmenapozal osteoporozu sebep olduğunu belirtmiştir. Yee ve arkadaşları Cu eksikliğinin osteoporozu ağırlaştırdığı görüşünden yola çıkarak sıçanlarda postmenapozal osteoporozun gelişiminde diyetle bakırın rolünü araştırmışlar ve bakır eksikliği oluşturulan farelerde osteopeninin arttığını ve ancak bakır seviyesi normale getirildiği halde yeterli bir şekilde kemik kaybının yatışmadığını ortaya koymuşlardır (156). Bunun yanı sıra bakır eksikliğinde anemi, osteoporoz ve skorbit benzeri kemik değişiklikleri tanımlanmış ve bunların bakır tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (157). Ayrıca Allen ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada bakır eksikliğinde oluşan belirli kemik değişikliklerinin tedavi edici suplemantasyonların verilmesiyle hızlı bir şekilde düzeldiğini ileri sürmüşlerdir (158).

Buchman ve ark (194) Bakır eksikliği olan 21 yaşındaki bir erkekte osteoporozun da içinde yer aldığı bir seri klinik bulgu tesbit etmişlerdir. Hastanın serum bakır düşük bulunmuş ve bakır tedavisine rağmen de yükselmemiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak serum Cu seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$).

Osteoporotik hastalarda çinko seviyelerine gelince; bu konuda literatürde çelişkili veriler olmakla birlikte araştırmacıların çoğu Zn'nin kemik metabolizmasında önemli bir yere sahip olduğu hususunda birleşirler. Esansiyel bir element olan çinkonun büyüme sürecinde önemli bir rol oynadığı ve kemik oluşumunu etkilediği iyi bilinmektedir. Bununla birlikte çinkonun kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkileri çok az ilgi çekmiştir. Çinkonun invitro koşullarda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu seçici olarak ve güçlü bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Osteoklastlar üzerindeki bu inhibitör etkinin mekanizması henüz aydınlatılamamış olup osteoklastlar üzerine etkili yeni bir inhibitör mekanizmanın habercisi olabilir (174). Ayrıca Kanis (175) kitabında Zn eksikliğini osteoporozun nutrisyonel risk faktörleri arasında saymaktadır. Serum Zn seviyelerinin düşük bulunduğuna dair birkaç çalışma mevcuttur. Ancak araştırmacıların çoğu serum seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Steidl ve ark (176) yaptıkları çalışmada senil ve postmenapozal osteoporozda Zn seviyelerini daha düşük bulmuşlar ve osteoporozlu hastalarda çinko ve magnezyum arasında da ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fushimi ve ark (177) diabetik osteoporotik farelerde yaptıkları çalışmada orta derecede Zn eksikliği olduğunu ve diabetin insülinle tedavi edilmesine rağmen iskelet değişikliklerinin tam olarak gerilemediğini ve Zn ilavesinin gerektiğini tesbit etmişlerdir.

Bunun yanısıra Relea ve ark (171) 30 osteoporotik ve 30 sağlıklı postmenapozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada serum Zn seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlar, ancak üriner Zn atılımında anlamlı farklılık bulmuşlardır. Ohyr ve ark (179) immobilizasyona bağlı olarak osteoporoz gelişen 38 spinal travmalı hastada normal gruba göre serum Zn seviyelerinde anlamlı fark bulunmadığını, ancak Ca ve Mg 'un ise anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Mataran ve ark (180) osteoporozda Zn'nun rolünü araştırmak için yaptığı çalışmada Zn' nun gıdalarla alımını, serum ve üriner seviyelerle ilişkili modifikasyonlarını araştırmışlar ve osteoporotik hastalarda nonosteoporotik gruba göre serum Zn seviyeleri açısından anlamlı fark bulamamışlardır.

Biz de yaptığımız çalışmada Relean, Ohyr, Mataran gibi araştırmacıların bulduğu gibi osteoporotik ve nonosteoporotik kadınların serum seviyeleri kıyaslandığında osteoporotiklerde daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($P>0.05$). Bu da osteoporozda sağlıklı bireylere göre anlamlı bir serum Zn seviye düşüşü olmadığını ve Zn' in osteoporozdaki rolünün daha çok üriner atılımı ile ilişkili olduğunu ileri süren araştırmacıları doğrulamaktadır.

Yine yukarıda da belirttiğimiz gibi Angus ve ark (170) Zn ve Mg alımının premenapozal kadınlarda önkol BMC ile pozitif korele olduğunu bulmuşlar ve kemik kütlesini kalsiyumun yanısıra başka diğer diyetel faktörlerin de etkilediğini vurgulamışlardır.

Kishi ve ark (181) overiektomize fareler üzerinde yaptıkları çalışmada β -Alanil L-Histidinato zincin (çinko ekstresi) kemik kaybını önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda osteoporozda çok önemli bir tedavi ajanı olan kalsitonin kullanımı sonrası tedavi öncesi ile kıyaslandığında eser elementlerde belirgin şekilde anlamlı değişiklikler tespit edildi. Magnezyumda tedavinin 1. haftası, 3. ve 6. ayında anlamlı değişiklik olmazken; 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü. Bakır seviyelerinin incelenmesinde tedavinin 1. haftasında anlamlı değişiklik olmazken; 1. ayda düşme ; 3. ve 6. ayda yükselmenin olduğu ve bunların istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu belirlendi . Çinko seviyelerinde ise 1. haftada anlamlı düşme olurken; 1.ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı yükselme tesbit edildi.

Görüldüğü gibi tedavi sonrası eser element seviyelerinde düzenli bir artış veya azalmadan ziyade düzensiz bir yükselme veya düşme tespit edilmiştir. Bu, belki de kemik turnoverinin iyi bir göstergesi olan osteokalsin seviyelerinin kalsitonin tedavisine verdiği cevap ve osteoklast ve osteoblastların aktivasyonu ile eser elementlerin farklı zamanlarda kemik yapıya geçmesi veya kemik yapıdan plazmaya salınması ile ilişkili olabilir. Ayrıca kalsitonin bu eser elementlerin üriner atılımını da kontrol ederek serum seviyelerini etkileyebilir.

Kalsitonin tedavisinin eser elementleri hangi mekanizmalar yoluyla etkilediğini belirlemek için multifaktöriyel etkileşimlerin olduğu ortamın daha spesifikleştirilerek ayrı ayrı her bir elementin araştırılması ve aynı elementin tedavi boyunca alımının sabitlenmesi gerekir. Bunun için de daha ileri düzeyde uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak olan bu ileri düzey çalışmalar ile osteoporozda önemli role sahip olduğunu bildiğimiz ancak patogenezdaki etkilerini tam olarak bilemediğimiz eser elementlerin, osteoporozun aydınlanmamış bir kısım noktalarını aydınlatacağı muhakkaktır.

Sonuç olarak özellikle postmenapozal osteoporoz başta olmak üzere osteoporozda eser elementlerin önemli bir role sahip olduğu, osteoporotiklerde Zn, Mg, Cu gibi elementlerin seviyelerinin düşük bulunduğu, eser elementlerin kemik mineral dansitesini etkilediği, kemik mineral dansitesinin normal seviyede olması ve kemik remodelinginin denge içerisinde yürümesi için Zn, Mg, Cu başta olmak üzere eser elementlerin gerekli olduğu görülmektedir. Eser elementlerin korunmadaki etkilerinin yanısıra tedavide de Mg ve Zn başta olmak üzere etkili oldukları ve bu yüzden hem premenapozal dönemde hem de postmenapozal dönemde diğer osteoporoz tedavi ajanlarına ek olarak mutlaka verilmeleri gerektiği ve çocukluk döneminden itibaren bu eser elementlerden zengin olan süt alımının arttırılmasının veya bunlardan zengin gıdaların diyetle eklenmesinin, tedavi maliyeti çok yüksek olan bu hastalık ve komplikasyonlarından daha ucuz ve basit nütrisyonel yöntemlerle korunmada yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

Osteoporosis and related fractures are important causes of morbidity and disability in elderly people. Due to enormous health care costs of osteoporosis, it is important to identify subjects with increased risk for future fractures. Recent studies have shown that low bone mass is associated with increased fracture risk.

Several trace minerals, particularly copper(Cu), magnesium (Mg) and zinc(Zn), essential for organic bone matrix synthesis has been known for at least three decades.

The role of trace minerals in bone metabolism, particularly for Cu, Mg and Zn, have been extensively studied in animals. Copper a cofactor for lysyl oxidase, is required in the cross-linking of collagen and elastin. Zinc deficiency causes a reduction in osteoblastic activity, collagen and condroitin sulfate synthesis and alkaline phosphatase activity. Magnesium is likely to be involved in the conversion of microcrystalline and/or amorphous calcium phosphate into hydroxyapatite, as is in the case of the formation of the organic matrix in bone and cartilage.

Despite the documented involvement of trace minerals in normal skeletal metabolism, there are very rare longitudinal studies reporting the effects of calcitonin therapy on trace minerals in postmenopausal osteoporosis.

The present study was designed to test if the mineral profile was different between 50 osteoporotic and 20 non-osteoporotic postmenopausal women, and to evaluate the efficacy of calcitonin therapy on this trace minerals in postmenopausal osteoporotic women.

In our study, the serum values of Mg and Cu were significantly higher in the non-osteoporotic women ($p<0.05$), and serum values of Zn were higher in the non-osteoporotic women, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). In respect to women receiving calcitonin during the study period, there were irregular variations in serum Cu, Mg, and Zn levels between before and after treatment with calcitonin.

These results suggest that the incidence of osteoporosis may be reduced by postmenopausal women's implementation of reasonable and prudent dietary behaviour, and further studies are essential to evaluate the role of dietary composition on the manifestations of osteoporosis.

ÖZET

Osteoporoz ve ilişkili fraktürler yaşlılarda morbidite ve işgücü kaybının önemli bir sebebidir. Osteoporozun büyük oranda sağlık harcamalarına sebep olmasından dolayı, daha sonraki dönemlerde artmış kırık riskine aday olan bireylerin belirlenmesi önemlidir. Yapılan son çalışmalar artmış fraktür riskinin düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Özellikle bakır(Cu), magnezyum(Mg), çinko (Zn) başta olmak üzere bazı eser elementlerin organik matriks sentezi için gerekli olduğu en az 30 yıldan beridir bilinmektedir. Kemik metabolizmasında eser elementlerin (özellikle Cu, Mg, Zn) rolü hayvanlar üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bakır lizil oksidaz için bir kofaktördür ve elastin ve kollajenin çapraz bağlarında gereklidir. Çinko eksikliği osteoblast ve alkalen fosfataz aktivitesinde, kollajen ve kondroitin sülfat sentezinde azalmaya sebep olur. Magnezyum muhtemelen kemik ve kartilajdaki organik matriksin oluşumunda olduğu gibi, hidroksiapatit içine mikrokristallerin ve/ veya amorf kalsiyum fosfatın geçişinde rol oynar.

Normal iskelet metabolizmasında eser elementlerin rolleri belirlenmiş olmasına rağmen postmenapozal osteoporozda eser elementler üzerine kalsitonin tedavisinin etkisini bildiren longitudinal çalışmalar çok nadirdir.

Mevcut çalışma 50 osteoporotik ve 20 non-osteoporotik postmenopozal kadın arasında mineral profilinin farklı olup olmadığını test etmek ve postmenapozal osteoporotik kadınlarda eser elementler üzerine kalsitonin tedavisinin etkisini değerlendirmek için planlandı.

Bizim çalışmamızda, magnezyum ve bakırın serum değerleri non-osteoporotik kadınlarda belirgin şekilde daha yüksekti ($p<0.05$) ve serum çinko seviyeleri non-osteoporotik kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışma boyunca kalsitonin alan kadınlarda kalsitonin tedavisi öncesi ve sonrası arasında serum Cu, Mg, ve Zn seviyelerinde düzensiz değişimler belirlendi.

Bu sonuçlar; menapoz sonrasında kadınlar tarafından mantıklı ve ihtiyatlı diyet düzenlemelerinin yapılmasıyla osteoporoz insidansının azaltılabileceğini ve osteoporoz bulguları üzerine dieter bileşimlerin rolünü değerlendirmek için daha ileri düzeyde çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Roodman GD: Role of cytokines in the regulation of bone resorption . *Calcif Tissue Int*,1993; 53(suppl 1): 594-8
2. Eriksen EF, Kassem M: The cellular basis of bone remodeling. Triangle Sandoz. *Journal of Medical Science*, 1992; 31(2/3): 45-57
3. Horowitz MC: Cytokines and estrogen in bone anti-osteoporotic effects. *Science*, 1993; 260: 626-27
4. Van deer PA, Nijwede PJ: Isolation and purification of osteocytic osteolysis. *J Bone Miner Res*, 1992; 7: 389-96
5. Varghese S, Rydziel S, Jeffry JJ, Canalis E: Regulation of interstitial collagenase expression and collagen degradation by retinoic acid in bone cells. *Endocrinology*,1994; 134(6): 2438-44
6. Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH: Osteoporosis. Metabolic bone diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.): *Rheumatology*, Mosby, London 1998; 2nd ed. V(2): 8.37.1
7. Lanyon LE: Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int*,1993; 53(suppl 1): 5102-107.
8. Sveny P: Optimum route of administration of vitamin C in renal failure. *Nephrol Dial Transplant (England)*, 1995; 10(4): 29-32
9. Gonzalez EA, Martin KJ: Renal osteodystrophy patogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant (England)*, 1995; 10(4): 13-21
10. Hutchison AJ, Gokal R: Vitamin D therapy in CAPD, what is its role? *Adv Perit Dial (Canada)*, 1993; 9: 253-6
11. Quinn JMV, Mc Gee JO'D, Athanasou NA: Cellular and hormonal factors influencing monocyte differentiation to osteoclastic bone-resorbing cells. *Endocrinology* 1994; 134: 2416-23
12. Wüster C: Growth hormone and bone metabolism. *Acta Endocrinol* 1993; 128(suppl 2): 14-18
13. Inzucchi SE, Robbins RJ: Effects of growth hormone on human biology . *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79(3): 691-94.
14. Neer R.: Osteoporosis. In: *Endocrinology* 3rd edition , WB saunders Company, Philadelphia, 1995: 1258
15. Riggs BL: Formation-stimulating regiments other than sodium fluoride. *Am J Med*, 1993; 95(suppl 5A): 62-68
16. Gambert SR, Schultz BM, Handy RC: Osteoporosis clinical features, prevention and treatment. *Endoc Metab North Am* 1995; 24(2): 317-71
17. Riggs BL: Osteoporosis. In De Groot LJ (ed). *Textbook of Endocrinology*, Orlando, Grune and Stratton 2nd ed , 1995
18. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *The AM J of Medicine*, 1993; 94: 646-50
19. Cyrus Cooper: Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1993; 7(3): 459-77
20. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R: Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone*, 1994; 114(11): 919-23

- 21.Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men . Endocrine Reviews, 1995; 16: 87-115
- 22.Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ: Bone mineral density in elderly men and women: Results from the Framingham osteoporosis study. J Bone Miner Res,1992; 547-53
- 23.Kanis JA, Melton LJ III, Claus christiansen, Johnston CC, Khaltev N: The diagnosis of osteoporosis. J of Bone and Mineral research. 1994; 9(8):1137-40
- 24.Delmas PD: Biochemical Markirs of bone turnover. J of Bone and Mineral research. 1993;8(suppl2): 549-55
- 25.Johnston C, Siemenda CW: Determinants of peak bone mass. Osteoporos Int, 1993;1:54-5
- 26.Effors E, Allander J, Kanis B, et al: The variable incidence of hip fracture. fracture on Southern Europe: the MEDOS study, Osteoporosis Int. 1994; 4: 253-63
- 27.Wasnich R: The value of risk factors for prediction of fracture risk. Fourth Int Symp on osteoporosis. Hong Kong, march, 1993: 29-30
- 28.Orwoll ES, Bliziotis M: Heterogenity in osteoporosis men versus women. Rheumatic Disease Clinics of North America ,1994; 20:671-89
- 29.Seeman E: Dilemma of osteoporosis in men. Am J Med, 1995; 98: 76-88
- 30.Breslau NA: Calcium ,estrogen, and progestin in the treatment of osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of North America ,1994; 20 691-716
- 31.Torgerson DJ, Campbell MK, Reid DM: Life style, enviromental and medical factors influencing peak bone mass in women. Br J Rheumatol, 1995; 34: 620-24
- 32.Blaauw R, Albertse EC, et al: Risk factors for the development of osteoporosis in a South African population. S Afr Med J, 1994; 84: 328-32
- 33.Ribot C, Tremollicres F: Can we detect women with low bone mass using clinical risk factors? Am J Med; 1995; 98(2A): 52-55
- 34.Johnston JJ; Siemenda CW: Identification of patients with low bone mass by single photon absorptiometry and single -energy X-ray absorptiometry. Am J Med. 1995; 98: 2A-37S(Suppl 2A)
- 35.Felsenthal G: rehabilitation of the aging and elderly patient. Willa Will. 1994, (11): 107-123)
- 36.Lane NE: Rheumatic disease Clinics of North America, Osteoporosis, sand Comp. 1994, V(20); N(3): 542-59
- 37.Kaplan FS: Clinical Symposia; prevention and management of osteoporosis,1995; M:D:47-1:12-17
- 38.National Institutes of Health Consensus Panel , Optimal calcium intake, 1994
- 39.Heany RP: Nutrition and bone mass. Physical medicine and reahabilitation Clinics of North America , 1995; 3(6): 553-55

40. Hughes B: Prevention, osteoporosis etiology, diagnosis and management. 2nd ed. Riggs BL, Melton III LJ. 1995: 15-343
41. Tremollieres FA: Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77(3): 683-6
42. Soroko SB, Barrett-Connor E, Eldelstein SL: Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton : The Rancho Bernardo Study, 1994; 9: 761-9.
43. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O' Dowd KS: The epidemiologies of osteoporosis and osteoporotic fractures. Edip Rev ,1995; 7: 178-208
44. Anderson JJ, metz JA, et all: Contributions of dietary of calcium and physical activity to primary prevention of osteoporosis in females. J Am Coll Nutr, 1993 Aug, 12(4): 378-83
45. Consensus Development Conference: Who are candidates for preventive and therapeutic therapy for osteoporosis? World Congress on Osteoporosis 18-23 May Amsterdam, 1996
46. Harris S, Dawson HB: Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. Am J Cl In Nutr, Oct.1995; 60(4): 573-8
47. Hansen MA: Assessment of risk factors on bone density and bone turnover in healthy premenopausal women . Osteoporosis Int, May 1994; 4(3): 23-8
48. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol.1995, 7: 237-9
49. Nevitt MC: Epidemiology of osteoporosis, Rheumatic disease Clinics of North America, 1994; 20: 535-59
50. Heaney RP. Why does bone mass decrease with age and menopause? . Fourth Int Symp on osteoporosis. Hong Kong, march, 1993: 158-9
51. Cohen RD: Metabolik kemik hastalıkları In: Currey HLF (ed.) Rheumatic Disease Clinics of North America, Philadelphia, WB Saunders Company , 1994: 535-59
52. Hahn BH: Osteopenic bone diseases. In: Koopman Wj (ed): Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. William & Wilkins, Philadelphia, 1997; V(2): 2203-2232
53. Le Boff MS: Metabolic bone diseases. In: Kelley WN, Harris ED, ruddy S, Sledge CB (eds): Textbook of Rheumatology, WB Saunders Company, London, 1997; 5th ed, V(2): 1563-80
54. Fraser DR. Vitamin D. 1995; 345 (1): 104-7
55. WHO Study Group. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, 1994
56. Dawson Hughes B: Calcium, Vitamin D and Vitamin D metabolites. In: Papapoudos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds): Osteoporosis 1996 Proceeding of the 1996 World Congress on osteoporosis Amsterdam, The Netherlands. 18-23 May 1996, Elsevier, 1996; 299-304
57. Birdwood G: Preventive Therapy. Chap & In. Understanding osteoporosis and its treatment . The Parthenon Publishing Group. New york, London, 1996; 123-125)

- 58.Raisz LG: Secondary Osteoporosis.1996 World Congress on Osteoporosis
- 59.Hadda G, Haddad JG: Severe symptomatic osteopenia in a man with pigmented micronodüler adrenal hiperplasia. Clin Orthop,1995; 313: 220-23
- 60.Wolinsky FM: Drug induced metabolic disease.Endocrinology metabolism Clinics of North America,1995; 24(2): 395-420
- 61.Lukert BP, Raisz LG: Gluccocorticoid induced osteoporosis. Rheum Dis Clinics of North America, 1994; 20(30): 629-650
- 62.Pearse G, Ryan PF, Delmas PD: Corticosteroids on bone density. 1996 World Congress on Osteoporosis
- 63.Hatemi H: Endokrin sebepli (diabet, troid ve sürrenal)sekonder osteoporoz sendromları. Osteoporoz Dünyasından ,1996; 1: 30-31
- 64.Garnero P, Vassy V, Bertholin RJP: Markirs of bone turnover in hypertyroidism and the effects of treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78. 955-59
- 65.Ribot C, Tremollieres F, Foilles JM: Bone involvement in endocrinopathies. Press Med,1994; 23(21): 985-990
- 66.Banovac K: Thyroid hormone induced skeletal change modulate release of alkaline phosphatase in osteoblasts. 1996 World Congress on Osteoporosis
- 67.Heathx H: Primary hyperparathyroidism, hyperparathyroid bone disease and osteoporosis. In:Marcus R, Feldman D, Kelsey J(eds.), Osteoporosis. Academic press 1996; USA: 885-95
- 68.Auarbach GD, Marx SY, Spiegel AM: Metabolic bone disease In: Wilson JD (ed).Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders Co. 1993
- 69.Faber J, Galloe A: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment. Eur J Endocrinol, 1994; 130(4): 350-56
- 70.Passeri G, Dalle L, Gianini S: Effects of cyclosporin A on osteoclasts and osteoblasts progenitors from burine bone marrow. 1996 World Congress on Osteoporosis
- 71.Kohlmeier L, Marcus R: Osteoporosis associated with pregnancy. In:Marcus R, Feldman D, Kelsey J(eds.), Osteoporosis. Academic press 1996; USA: 959-65
- 72.Bilke D: Osteoporosis in gastrointestinal,pancreatic and hepatic diseases. In:Marcus R, Feldman D, Kelsey J(eds.), Osteoporosis. Academic press 1996; USA: 863-78
- 73.Epstein S, Shane E: Transplantation osteoporosis. In:Marcus R, Feldman D, Kelsey J(eds.), Osteoporosis. Academic press 1996; USA: 947-55
- 74.Shapiro JR: Osteogenesis imperfecta and other defects of bone development as occasional causes of adult osteogenesis. In:Marcus R, Feldman D, Kelsey J(eds.), Osteoporosis. Academic press 1996; USA: 959-65
- 75.Sepici V: Osteoporoz. In: Tuna N (ed). Romatizmal Hastalıklar 3. baskı,Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. 1994: 464-82
- 76.Bleicher MA: Bone pain. Basle, Switzerland, 1995
- 77.Rus BJ: The role of bone loss. Am J Med, 1995; 98 (supl2A): 29-32
- 78.Torgerson DJ, Campbell MK, Reid DM: Life style, enviromental and medical factors influencing peak bone mass in women. Br J Rheumatol, 1995; 34: 620-24

79. Kanis JA: Assessment of bone. Felig P, Baxter J, Lawrence AF (eds). *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed., Mc-Graw Hill, 1995: 1530-41 Smith R: Investigation of osteoporosis: *Clinical Endocrinology*, 1996; 44: 371-74
80. Kanis JA: Assessment of bone mass and osteoporosis. In *Osteoporosis* Ed. Kanis JA. Blackwell Science. 1994, 114-147
81. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP: Markers of bone metabolism: In. Becker KL (ed): *Principle and practice of endocrinology and metabolism*, Lippincott Company, 2nd ed 1995, 498-508
82. Smith R: Investigation of osteoporosis: *Clinical Endocrinology*, 1996; 44: 371-74
83. Cooper C, Aihie A: Osteoporosis, *Bailliers Clin. Rheumatol*, 1995; 9(3): 555-64 Cooper C: Rationale and clinical indications for bone density measurements. *Osteoporosis Int.*, 1996, Suppl(2): 56-8
84. Eastell R. Assessment of bone density and bone loss. *Osteoporosis Int.*, 1996, Suppl(2): 3-4 Sudhakar S: Workshop session III. Approaches to monitoring treatment: *Osteoporosis Int.*, 1996, Suppl(2): 32-33
85. Bone loss: Assays and implications, Wyeth-Ayerst Int Inc. Philadelphia, 1996
86. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP: The role of Dual Photon Absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow up of osteoporosis *The Am J Med* 1995; 98(suppl2A): 33-36
87. Sudhakar S: Workshop session III. Approaches to monitoring treatment: *Osteoporosis Int.*, 1996, Suppl(2): 32-33
88. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Rossi S, Gennari C: Ultrasound parameters in osteoporotic patient treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporosis Int.*, 1996, 6: 303-7
89. Han S, Rho J, Medige J, Ziv I : Ultrasound velocity and broadband attenuation over a wide range of bone mineral density: *Osteoporosis Int.*, 1996, 6: 291-96
90. Hagiwara S, Yang S, Gluer CC, Bendavid E, Genant HK: Noninvasive bone mineral density measurement in the evaluation of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*; 1994; 20(3): 651-69
91. Yamazaki K: Ultrasound bone densitometry of the os calcis in Japanese women. *Osteoporosis Int*, 1994; 4: 220-25
92. Guglielmi G, Grimston SK, Fisher KC, et al: Osteoporosis. Diagnosis with lateral and posteroanterior dual energy x-ray absorpsiometry compared with quantitative CT. radiology, 1994; 192: 845-50
93. Foldes AJ, Rimón A, Keinan DD: Quantitative ultrasound of the tibia: A novel approach for the assessment of bone status. *Bone*, 1995; 17(4): 363-67
94. Glüer CC. Ultrasound-how, where, when, how often? Consensus Development Conference: Who are candidates for preventive and therapeutical therapy for mass and osteoporosis. In *Osteoporosis* Ed. Kanis JA. Blackwell Science. 1994, 114-147
95. Singer RF: Metabolic bone disease. In: *osteoporosis*. Amsterdam, 1996.
96. Gülbaba TA, Gülbaba RG: Osteoporozda biyolojik markırlar ile kemik yoğunluğu azalma yüzdesinin değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından*, 1996; 2. 60-2
97. Gomez BJ, Ardakani S, Evans BJ, et al: Monoclonal antibody assay for free urinary pyridinium cross-links. *Clin Chem*, 1996; 42: 1168-75

- 98.Delmas PD: Biological Markirs of bone turnover in osteoporosis. In: Christiansen C, Riis B (eds). Proceedings 1993. Denmark, Handelstrikkeriet Aalborg aps. 1993: 46-9
- 99.Colwell A, Russel RG, Eastall R: Factors; affecting the assay of urinary 3 hydroxypyridium crosslinks as Markirs of bone resorptions. Eur J Clin Invest, 1993; 23(6): 341-49
- 100.Claude DA. Calcitropic hormones& metabolic bone diseases. In. Francis SG, John DB (eds.), Basic & Clinical Endocrinology, 4th ed. Appleton& Lange,1994: 275-7
- 101.Price CP: Assesing the potential for biochemical Markirs. Lab Medica international, 1996, 1: 10-12
- 102.Price CP; Thompson PW: The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem, 1995; 32: 244-260
- 103.Mona SC,David RE, Caren MG: Molecular basis and clinical application as biological Markirs of bone turnover. Endoc Reviewes,1996 Vol. 17: No: 4. 333-338
- 104.Price CP. Multiple forms of serum alkaline phosphatase, detection and quantitation. Ann Clin Biochem, 1993; 30: 355-372
- 105.Ristelli J: Markirs of collagens syntesis and degredation in RA. Proceedings of the XVIII th ILAR Congress of Rheumatology,1993, vol 20 Suppl
- 106.Gülbaba T, Gülbaba G: Determination of bone resorption in postmenopausal women by some bioMarkirs at urine. British Menopause Society Annual Meeting,1994 New York
- 107.Ebeling P: Sensitivity of type 1 collagen N-telopeptide crosslinks in detecting early menopause changes in basis turnover. Australia- Newzeland Bone and Mineral Society. Annual Meeting, 1993
- 108.Delmas P: Biochemical Markirs for the assessment of bone turnover. In. Riggs L, Melton J. (eds.)Osteoporosis etiology, diagnosis and management. Philadelphia, Lippincott-Raven , 1995: 319-333
- 109.Riggs BL, Melton LJ, O'fallon WM: Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: Evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. Bone, 1996; 18: 197-201).
- 110.Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM: Fracture protection provided by long-term setrogen treatment . Osteoporosis Int. 1995, 5: 23-9
- 111.Teegarden D, Weaver CM: Calcium supplementation increases bone density in adolescent girls. Nutr Rew, Mai 1994; 52(5): 171-3
- 112.Caulfield LE, Himes JH, Rivera JA: Nutritional supplementation during early childhood and bone mineralization during adolescence. J Nutr, April 1995; 125(4): 1104-1110
- 113.Renner E: daily calcium , bone metabolism and prevention of osteoporosis. J Dairy Sci, Dec 1994, 77(12): 34-98-500
- 114.Reid IA, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ: Long-term effcts of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women. A randomized controlled Trial. Am J Med, 1995, 98: 331-5
115. Dawson Hughes B: Calcium insufficiency and fracture risk. Osteoporosis Int,1996, Suppl(3): 37-41
- 116.Quesada Gomez JM, Alonso J, Bouillon R: Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. Osteoporosis Int. 1996; Suppl(3): 42-47

- 117.Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S: Treatment of postmenoposal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med*, 1992; 326: 357-62
- 118.Francis RM: Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. A review. *Curr Ther Res* , 1995; 56(9): 831-51
- 119.Sambrook PN: The treatment of postmenaposal osteoporosis. *N Eng J Med*,1995, 30: 1495-96
- 120.Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1437-43
- 121.Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates .In Lane NE (ed): *Rheumatic Disease Clinics of North America Osteoporosis*. J B Saunders Company, Philadelphia, 1994, 20(3): 717-34
- 122.Fleisch H: Bisphosphonates -preclinical-clinical. In: Fleisch H (ed). *Bisphosphonates in bone diseases . From the laboratory to the patient 2nd ed*. The Parthenon Publishing Group , New York; 1995: 31-66
- 123.Chesnut CH: Tiludronate: Development as an osteoporosis therapy. *Bone*, 1995, 17(suppl). 517-9
- 124.Pack CY, Sakhaee K, Adans Huet B, et al: treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *An Intern Mede*, 1995;123(6): 401-8
- 125.Sogaard CH, Mosekilde L, Richerds A: Loss of trabecular bone strength and bone quality after 5 years of fluoride therapy for osteoporosis. *Ugeskr Laeger*, 1995; Apr, 3: 157(14): 2004-8
- 126.Lundy MW, Stauffer M, Wergedal JE: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. *Osteoporosis Int*. 1995; 5(2): 115-29
- 127.Libanati C, Lau W, Baylink D: Fluoride therapy for osteoporosis.In:Marcus,Osteoporosis, 1996, 1259-77
- 128.Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI: Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59: 6-11
- 129.Gennari C, Agnusdei D: Calcitonins and osteoporosis. *BJCP*, 1994; 48: 196-200
130. Avioli LV: Calcitonin therapy in osteoporotic syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* , 1994;20: 777-85
131. Eskiurt N, Öncel A, Akı S. Postmenapozal osteoporozda kalsitonin tedavisi ile alınan sonuçlar. *Osteoporoz Dünyasından*, 1996; 2. 55-9
- 132.Wark JD. Osteoporotic fractures: Background and prevention strategies. *Maturitas* , 1996; 23: 193-207
- 133.Hayes WC, Myers ER: Biomechanics of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III (eds.).*Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management*. 2 ndde. philadelphia;Lippincott Raven Publichers,1995: 93-114
- 134.Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Kesnick NM,Hayes WC: Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* , 1994; 271: 128-133
- 135.Wolf SF: Exploring novel interventions to reduce falls in older individuals. In. Apple DF, Hayes WC (eds). *AAOS workshop on fall prevention in the elderly*. Chicago:AAOS, 1994:119-126
- 136.Krall EA, Dawson-Hughes B: Walking is related to bone density and rates of bone loss. *Am J Med*, 1994; 96: 20-26
- 137.Jagal SB, Kreiger N, Darlington G: Past and recent physical activity and risk of hip fracture . *AM J Epidemiol*,1993; 138: 107-18
- 138.Arthur EB: Physiological functions of calcium, magnesium and mineral ion balance.In:Murray JF (ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. Lippincott-Raven, New York,1993: 41-46

- 139.Saltman PD, Strause L: The role of trace minerals in osteoporosis. *Journal of The American Collage of Nutrition*, 1993 Vol 12; No 4; 384-89
- 140.Strause L, Saltman PD , Smith KT, Bracker M, Andon MB: Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *American Institute of Nutrition*, 1994: 1060-64
- 141.Strause L, Saltman PD, Glowacki J: The effect of deficiencies of manganese and copper on resorption of bone particles in rats. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: 145-50
- 142.Dequeker J, Mundy Gr: Bone structure and function : Metabolic bone diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology 1998 ; 2nd ed.,Mosby, London Vol:2: 8.34.4*
- 143.Reginster JY, Strause L, Deroisy R, Lecart MP, Saltman P, Franchimont P: Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. *Magnesium* 1989, 8: 106-109
- 144.Wallach S: Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnesium Trace Elem* 1990; 9: 1-14
- 145.Abbott L, Nadler J, Rude RK: Magnesium deficiency in alcoholism: possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics. *Alcohol Clin Exp res* 1994; Vol 18, No 5: 1076-82
- 146.Wallach S: Relation of magnesium to osteoporosis and calcium urolithiasis. *Magnesium Trace Elem* 1991-92; 10: 281-86
- 147.Eisman JA: Pathogenesis of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.): *Rheumatology,Mosby, London 1998;2nd ed. V(2): 8.37.1*
- 148.Herzberg M, Lusky A, Blonder J, Frenkel Y:The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urine. *Obstetrics and Gynecology*; Vol 87, NO 6: 1035-40
- 149.Vallee BL, Falchuk Kh: The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 72: 79-118
- 150.O'Dell BI: Zinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutr Rev.* 1992; 50: 48-50
- 151.Murpy P, Wadiwala I, Sharland De, Rai Gs: Copper and zinc levels in health and sick elderly. *Journal of The American Geriatrics Society*, December 1985: 847-849
- 152.Linderman RD, Clark ML, Colmore JP: Influence of age and sex on plasma and red cell zinc concentrations. *J Gerontol* 1971, 26: 358
- 153.Atık OS:Zinc and senil osteoporosis.*Journal of The American Geriatrics Society,December1983:790-91*
- 154.Calhoun NR, Smith JC:Uptake of Zn in bone tissue.*J Histochem Cytochem*,1961, 9:141
- 155.Bunchman AI, Keen CI, Vinters HV: Copper deficiency secondary to a copper transport defect: a new copper metabolic disturbance. *Metabolism* 1994 Dec; 43 (12): 1462-9
- 156.Yee CD, Kubena KS, Walker M, Champney TH, Sampson HW:The relationship of nutritional copper to the development of postmenopausal osteoporosis.*Biol Trace Elem Res* 1995 Apr;48 (1):1-11
- 157.Danks DM: Copper deficiency in humans. *Ciba Found Symp* 1980, 79: 209-25
- 158.Allen TM, Manoli A 2d, La- Mont RL: Skeletal changes associated with copper deficiency. *Clin Orthop* 1982 Aug (168): 206-10
- 159.Steidl L, Ditmar R, Kubicek R: Biochemical findings in osteoporosis. I. the significance of magnesium. *Cas-Leck-Cesk*1990 jan 12: 129 (2): 51-5 (abstr)
- 160.Cohen L: Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnes Res* 1988 Jul,1(1-2):85-7
- 161.Cohen L, Laor A, Kitzes R: Lymphocyte and bone magnesium in alcohol-associated osteoporosis. *Magnesium* 1985, 4(2-3): 148-52

- 162.Labib M, Abdelkader M, Ranganath L, Teale D, Marks W : Bone disease in chronic alcoholism : the value of plasma osteocalcin measurement. *Alcohol* 1989, 24(2): 141-4
- 163.Carpenter TO, Mackowiak SJ, Troiano N, Gundberg CM: Osteocalcin and its message relationship to bone histology in magnesium deprived-rats. *Am J Physiol*, 1992 Jul; 263(1 pt 1): E107-4
- 164.Bunker VW: The role of nutrition in osteoporosis. *Br J Biomed Sci*, 1994 Sep, 51(3): 228-40
- 165.Ditmar R, Steidl L: The significance of magnesium in orthopedics. V. magnesium in osteoporosis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 1989 Apr; 56(2): 143-59 (Abstr)
- 166.Sojka JE, Weaver CM: Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev* 1995 Mar 53(3): 71-4
- 167.Stending LG, Tepper R, Leichter I: Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993 Jun; 6(2): 155-63
168. Steidl L, Ditmar R: Osteoporosis treated with magnesium lactate. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991, 129: 99-106
- 169.Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, Romanini C: Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1994 Mar; 8(1): 55-8
- 170.Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA: Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 1988 Jul, 4(3): 265-77
- 171.Cournot MP, Hercberg S: Prevention of mineral deficiencies (iron, calcium and magnesium) *Rev Prat* 1993 Jan 15; 43(2): 141-5
- 172.Nielsen FH: Studie on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones. *Magnes Trace Elem* 1990; 9(2): 61-9
- 173.Seeling MS: Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osteoporosis treatment. *magnes Res* 1990 Sep; 3(3): 197-215
- 174.Baljit S, Moonga W, Dawid W: Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone and Mineral Research*, 1995; 10(3).
- 175.Kanis JA: Osteoporosis., Blackwell Healthcare Communications Ltd. London, Revised ed. 1997: 1-259
- 176.Steidl L, Ditmar R: Blood zinc findings in osteoporosis. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1990, 126: 129-38
- 177.Fushimi H, Inoue T, Yamada Y, Horie H; Kameyama M, Inoue K, Minami T, Okazaki Y: Zinc deficiency exaggerates diabetic osteoporosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1993 Jun; 20(3): 191-6
- 178.Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H: Zinc biochemical Markirs of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Ageing* 1995 Jul; 24 (49): 303-7
- 179.Ohry A, Shemesh Y, Zak R, Herzberg M: Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1980 Jun; 18(3): 174-80
- 180.Mataran Perez L, Gonzalez DJ, Rodriguez PM, rodrigo D, Abellan PM, Salvatierra RD: Zinc and osteoporosis. *An Med Interna* 1992 jul, 9(7): 331-3 (Abstr)
- 181.Kishi S, Segawa Y, Yamaguchi M: Histomorphological confirmation of the preventive effect of beta alanyl- L-histidinato zinc on bone loss in ovariectomized rats. *Biol Pharm Bull* 1994 Jun; 17(6): 862-5