



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROTİK KALÇA KIRIKLI VE KALÇA
OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA ESER ELEMENTLER
VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI
(KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA)**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih KARAASLAN

KAYSERİ – 2010



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROTİK KALÇA KIRIKLI VE KALÇA
OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA ESER ELEMENTLER
VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI
(KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA)**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih KARAASLAN

**Danışman
Prof. Dr. Mahmut MUTLU**

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Bu uzmanlık tezinin her aşamasında ve uzmanlık eğitimimde değerli emekleri olan tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Mahmut Mutlu'ya, çalışmanın biyokimyasal aşamalarında katkı sağlayan Erciyes Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Uzm. Dr. Recep Saraymen'e, Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Şerife SAÇMACI'ya, ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca büyük desteklerinden dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mahmut Argün'e, Sayın Prof. Dr. Ali Baktır'a, Sayın Prof. Dr. Cemil Yıldırım Türk'e, Sayın Prof. Dr. Sinan Karaoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Şevki Erdem'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Halıcı'ya, Sayın Doç. Dr. Fuat Duygulu'ya, Sayın Yard. Doç. Dr. Ahmet Güney'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Mithat Öner'e ve beş yıllık çalışma hayatımda bana eşlik eden tüm asistan arkadaşlarıma en derin şükran duygularımı sunmayı borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMİĞİN ANA GÖREVLERİ	3
2.2. KEMİĞİN MİNERAL YAPISI	4
2.3. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASINDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER	8
2.4. OSTEOPOROZ ETYOPATOGENEZİ	9
2.4.1. Osteoporozun sınıflaması	11
2.4.2. Primer Osteoporoz	13
2.4.3. Senil Osteoporoz	14
2.5. SPESİFİK OSTEOPOROTİK KIRIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ	14
2.5.1. Kalça Kırığı	15
2.5.2. Vertebra Kırıkları	15
2.5.3. Distal Radius Kırıkları	16
2.5.4. Proksimal Humerus Kırıkları	17
2.6. OSTEOPOROZDA TANI YÖNTEMLERİ	17
2.7. KEMİK YAPIMINI GÖSTEREN (FORMASYON) BELİRTEÇLER	18
2.7.1. Osteokalsin	18

2.7.2. Prokollajen peptid (Tip I kollajen)	19
2.7.3. Prokollajen III peptid	19
2.7.4. Kemik alkali fosfataz (BALP)	19
2.8. KEMİK YIKIMINI GÖSTEREN (REZORPSİYON) BELİRTEÇLER	20
2.8.1. Hidroksipirolin	20
2.8.2. Piridinolin ve Deoksipridinolin	20
2.9. OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	20
2.9.1. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesinde Dansitometrik Yöntemler	20
2.10. PRİMER OSTEOPOROZ TEDAVİSİ	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. OLGU SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI	30
3.2. ÖLÇÜMLER	31
3.2.1. Örneklerin elde edilmesi	31
3.2.2. Biyokimyasal Analiz	32
3.2.3. DEXA Ölçümü	36
3.2.4. Bilgisayarlı tomografi çekimi	36
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

Al	: Alüminyum
As	: Arsenik
Ag	: Gümüş
Ark	: Arkadaşları
BMP	: Kemik Morfogenetik Proteini
BALP	: Kemik Alkali Fosfataz
BMD	: Bone Mineral Density
BMC	: Bone Mineral Content
Ba	: Baryum
cm	: Santimetre
Ca	: Kalsiyum
Cu	: Bakır
cAMP	: Siklik AMP
Cr	: Krom
DPA	: Dual Foton Absorbsiyometri
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
dl	: Desilitre
FAAS	: Flame Atomic Absorption Spectroscopy
Fe	: Demir
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
gr	: Gram
GIS	: Gastrointestinal sistem
HU	: Hounsfield Unit
ICP/MS	: İndüktif Eşlemeli Plazma-Kütle Spektrometresi
IGF I-II	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri I ve II
K	: Potasyum
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KUS	: Kantitatif Ultrasound
Kg	: Kilogram
Min.	: Minimum
Max.	: Maksimum

µg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mEq	: Miliekuvalan
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
µm	: Mikrometre
mm	: Milimetre
µl	: Mikrolitre
Ni	: Nikel
NOF	: The National Osteoporosis Foundation
ort.	: Ortalama
PTH	: Parathormon
Pb	: Kurşun
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
KKT	: Kantitatif Kompterize Tomografi
Se	: Selenyum
Sb	: Antimon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri
SD	: Standart Sapma
SPA	: Single Foton Absorbsiyometri
SXA	: Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri
TGF-β 1,2,3	: Transforming Growth Faktör β,1,2,3
UV	: Ultraviole
V	: Vanadyum
Zn	: Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tip I ve tip II Osteoporoz karşılaştırması	14
Tablo 2. Çalışma grupları ve yaş özellikleri.....	31
Tablo 3. Çözme programı.....	34
Tablo 4. Mevcut yöntem uygulandıktan sonra CRM-1486'daki eser element düzeyleri....	35
Tablo 5. Sertifikalı Referans Madde (CRM-1486) Analiz Sonuçları.....	35
Tablo 6. Kemik örneklerinde % geri kazanma çalışma sonuçları	36
Tablo 7. Proksimal femur anatomik yapılarının rölatif kemik yoğunlukları.....	38
Tablo 8. Tüm olguların karakteristik özellikleri.....	40
Tablo 9. Vaka olgularında ölçüm ve diğer sonuçların değerleri	41
Tablo 10. Kontrol olgularında ölçüm ve diğer sonuçların değerleri	42
Tablo 11. Kontrol ve vaka gruplarında homojen dağılan parametrelerin istatistiksel analizi	44
Tablo 12. Kontrol ve vaka gruplarında homojen dağılmayan parametrelerin istatistiksel analizi	44
Tablo 13. Tüm olgularda Ca, Mg, Zn ile T skoru, BMD, HU arasındaki korelasyon	45
Tablo 14. Tüm olgularda yaş ile Mg, Ca, HU, T skoru, Z skoru ve BMD arasındaki korelasyon	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kemik kütlesi değışiklikleri ve sonuçları	9
Şekil 2. Örneklerin elde edilmesi.....	32
Şekil 3. AGILENT 7500A ICP/MS cihazı	33
Şekil 4. Örneklerden analiz için numune alınması	34
Şekil 5. GE Tomografi cihazı ile örneklerde ölçüm	37
Şekil 6. Infinet PACS Viewer da reformat görüntü elde edilmesi	37
Şekil 7. Hounsfield Skalası	38

**OSTEOPOROTİK KALÇA KIRIKLI VE KALÇA OSTEOARTİTLİ
HASTALARDA ESER ELEMENTLER VE KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI
(KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA)**

ÖZET

Amaç: Osteoporotik femur proksimal uç kırıklı ve kalça osteoartitli olgularda, kemik doku eser element tayini ve bu hastaların femur boyun kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Ortopedi ve Travmatoloji kliniğine boy mesafesinden düşme sonrası femur proksimal uç kırığı ile başvuran 30 hasta (9 erkek, 21 kadın) çalışmaya alındı. 9 erkek, 21 kadın olmak üzere, kalça osteoartriti nedeniyle kalça artroplastisi planlanan, toplam 30 olgudan cerrahi kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma boyunca, kemik örneklerinde bulunan kalsiyum ve magnezyum tayinleri Perkin Elmer model AAnalyst 800 model FAAS, eser metal tayinleri ise AGILENT 7500A model İndüktif Eşlemeli Plazma-Kütle spektrometresi (ICP/MS) ile gerçekleştirildi. Her iki hasta grubunun etkilenmemiş kalçalarına DEXA yöntemi ile KMY ölçümü yapıldı. Vaka ve kontrol gruplarından elde edilmiş örneklerin (femur proksimal kemikleri) GE Light Speed 16 Milwaukee, Wis, USA model Tomografi cihazı ile 1,25mm lik kesitleri alındı. Bu görüntülerden Infinet PACS (Picture Archiving And Communication System) Viewer da reformat görüntüler oluşturuldu. Taramadan sonra spongios kemiğe ait üç ayrı noktadan HU cinsinden tomografik dansite değerleri elde edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (Ort.) ve “en küçük”-“en büyük” değerler olarak verildi. Grupların homojen dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Testin sonucuna göre normal dağılım gösterenlere Bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyenlere ise Mann-Whitney U testi uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubunun ortalama femur proksimal kemiği Mg, Zn ve Ca seviyeleri vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol grubu femur boyun T skoru, Z skoru ve BMD değerleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Femur boyun HU cinsinden

tomografik dansite ölçümleri sonucu, kontrol grubunda, femur proksimal uç kırığı bulunan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Osteoporotik femur proksimal uç kırığı bulunan hastalarda, eser element profillerinin, osteoartritlik hasta grubuna göre, azalma yönünde değiştiği, bu azalmaların femur boyun KMY ve HU cinsinden dansitometik ölçümlerle korelasyon gösterdiği tespit edildi. Eser elementlerin osteoporoz etyolojisi ve tedavisinde önemini destekleyen değişik çalışmaların da yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, eser elementler, femur boyun kırığı, ICP-MS

**COMPARISON OF TRACE ELEMENTS AND BONE MINERAL DENSITY IN
PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC HIP FRACTURE AND HIP
OSTEOARTHRITIS: A CLINICAL AND BIOCHEMICAL STUDY**

ABSTRACT

Objective: To determine trace elements content in patients with osteoporotic femur proximal fracture and hip osteoarthritis and to compare measurements of femur neck BMD in same patients.

Material and method: 30 patients (9 male and 21 female) who referred to Orthopedics and Traumatology Clinic for femur proximal end fracture after fall from stature height recruited to the study. A surgical control group was composed from 30 patients (9 male and 21 female) in whom hip arthroplasty have been planned due to hip osteoarthritis. During study period, calcium and magnesium determinations in bone samples were achieved by a flame atomic absorption spectrometer (AAAnalyst 800, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) and trace element determinations by an inductively coupled plasma mass spectrometer (AGILENT 7500A-ICP/MS, Santa Clara, Ca, USA). Bone mineral density (BMD) measurement was performed on unaffected hip in both groups. 1.25 mm thick sections were obtained from specimens (proximal femur bone) which were collected from both study and control group by using a computerized tomography device (GE Light Speed 16 Milwaukee, Wis, USA). These images were reformatted with Infini PACS Viewer (Picture Archiving and Communication System). Tomography-derived density values (as HU) were obtained from 3 different point of spongy bone after scanning. SPSS version 15.0 software was used for statistical analysis. Descriptive data were expressed as mean and min-max values. Kolmogorov-Smirnov test was performed to test homogenous distribution of groups. Normally distributed data were analyzed by t test, while Mann Whitney U test was used for abnormally distributed data.

Findings: It was found that mean Mg, Zn and Ca levels of femur proximal bone in control group were significantly higher than study group ($p < 0.05$). T score, Z score and BMD values of femur neck were significantly higher in control when compared to study group ($p < 0.05$). Tomography-derived density values (HU) were significantly higher in control group when compared to study group ($p < 0.05$).

Conclusion: It was found that trace element amount of patients, who have osteoporotic femur proximal end fracture, decreased compare to patients with osteoarthritis. It is also found that there was a correlation between this decline and BMD or densitometric (as HU) measurements in femur neck. Further studies are needed to support the importance of trace elements in etiology and treatment of osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, trace elements, femoral neck fracture, ICP-MS

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ile kemiğin mikro yapısının bozulduğu, kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavisi pahalı olan bir metabolik kemik hastalığıdır (1). Ayrıca, osteoporozu toplumsal açıdan daha önemli yapan, oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranının artması yanında bireylerin iş gücündeki kayıplarının büyüklüğüdür.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaşın üzerindeki kadınların %35' inde osteoporoz bulunduğunu bildirmiştir (2). Tüm dünyada 1990 yılında 1,3 milyon kalça kırığı görülmüştür. Bu sayının 2025 yılında iki katına, 2050 yılında ise 4,5 milyona ulaşması öngörülmektedir (3). Ülkemizde 1996-1997 yılları içinde yapılan bir çalışma, kadınlarımızın %65'inden fazlasının osteoporozun kalça kırıklarına yol açtığından habersiz olduğunu ortaya koymuştur(4). Femur proksimal kırıkları sonrasında, ilk bir yıl içindeki mortalite oranı %13 ile %37 arasında değişmektedir(5). Elli yaşın üzerinde; kalça, omurga veya ön kol distalinde yaşam boyu kırık riski beyaz kadınlarda yaklaşık %40, erkeklerde ise %13'dür(6). Kalça kırığı sonrasında kadınların %50'sinde günlük aktivitelerde işlevsel bağımlılık geliştiği ve %19'unda uzun dönemde evde hemşire bakımına gereksinim duyulduğu bildirilmiştir(7).

Osteoporoz etyopatogenezi üzerinde yapılan çalışmalarda, dikkat çeken bir konu da eser elementlerdir. Magnezyum, bakır, çinko, mangan, bor, kadmiyum, kurşun gibi eser element değişikliklerinin osteoporozu da yol açabileceği ve osteoporoz tedavi modalitelerinin, mineral profillerini nasıl etkilediği tam aydınlanmamıştır. Hayvanlar üzerinde mevcut birtakım çalışmaların varlığı ve insan dokusunun üzerinde yeterli

Çalışmanın olmaması bizi bu konuda çalışmaya yönlendirdi. Bu çalışmada, osteoporotik femur proksimal kırığı bulunan ve bu nedenle parsiyel kalça protezi yapılan hastalarda, kemik doku eser element değeriendirilmesi yapılmıştır ve kalça osteoartriti nedeniyle total kalça artroplastisi yapılan risk grubu hastalar ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda bu hastalardan elde edilen kemik örneklerin tomografik değeriendirilmesi yapıp, dansitometrik kantitatif azalma hakkında değeriendirmeler yapılmıştır. Ayrıca her iki grubun femur boyun DEXA ölçümleri yapıp, farklılıklar değeriendirilmiştir. Böylece kırıklı ve kalça osteoartritli hastalarda proksimal femur eser element değerişikliklerinin tespiti ve osteoporoz ile ilgili tüm dünyada yaygın olarak sürdürülen çalışmalara daha farklı bir bakış açısından katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kemik organik ve inorganik kısımlardan oluşan iyi kalsifiye olmuş bir destek dokudur. Hücresel elemanların yanında organik bir matriks ve mineralizasyona sahiptir. Kemik mineral kısmı kemiğe sertlik ve güç verirken, organik matriks kemik üzerinde etkili olan çekici ve döndürücü güçlere karşı dayanıklılık sağlar. Organik bölüm kemiğin %30'unu oluştururken, kollajen ve kollajen dışı proteinlerin oluşturduğu matriks ve kemik hücreleri bu bölümün parçalarıdır. Organik bölümün %98'ini matriks, %2'sini hücreler oluşturur. Bu hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Matriksin %95'ini, tendon ve derinin de major yapısal proteini olan tip I kollajen oluşturur. Kemiğin inorganik bölümü ise bütün kemik dokusunun %70'ini kaplar ve büyük çoğunluğunu kalsiyum hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleri oluşturur (8).

2.1. KEMİĞİN ANA GÖREVLERİ

1. Bütün vücut için bir iskelet oluşturmak,
2. Beyin ve medulla spinalis gibi hassas yapıları korumak,
3. Kaslara bir yapışma yeri sağlayarak kaldıraç görevi yapmak,
4. Başta kalsiyum olmak üzere birçok mineral için depo görevi yapmak,
5. Kan hücrelerinin üretildiği ortamı sağlamaktır.

Kemik; kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendisini tamamen yenileyebilen, metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Fetal hayattan başlayarak iskelette tam bir matürasyon sağlanıncaya dek kemik doku devamlı bir büyüme gösterir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder,

iskelet dokusunun büyümesi sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyüme, metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Matürasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan değişik mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorbsiyon) ve yapım (formasyon) olayları dengeli bir şekilde devam eder ki, buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denilir. Remodeling görüşü Frost tarafından 1964 yılında ileri sürülmüş ve kabul görmüştür. Normal kemik yapısının devamı için remodeling işlemi dengede olmalıdır (8,9).

Osteoklastik aktivite ile belirli bir kemik dokusu temizlendiğinde osteoblastik aktivite ile matriks sentezi ve mineralizasyonu oluşur. Rezorbsiyonun aynı düzeyde formasyonla takibi çok önemlidir. Kemik rezorbsiyonu, matriksin yıkımı ve minerallerin çözülmesidir. Formasyon ise matriksin yeniden sentezi ve mineralizasyonudur. Buna Coupling Olayı denir, osteoklastlar kemik rezorbsiyonundan osteoblastlar ise formasyonundan sorumludur. Her iki olay da denge halindedir. Her zaman rezorbsiyonun formasyon ile takip edilmesi esastır. En sık karşılaşılan metabolik kemik hastalıklarından biri olan osteoporozda bu denge bozulmuştur. Osteoporoz, değişik nedenlerle kemik yoğunluğunun azalması, buna bağlı olarak da kemikte kırık riskinin arttığı metabolik bir kemik hastalığıdır. Burada lokal faktörler, hormonlar ve hücre differansiasyonu rol oynar. Kemik rezorbsiyonu osteoklast aktivitesine bağlıdır. Osteoklastik rezorbsiyon hormonların direkt etkileri sonucunda oluşur (9).

2.2. KEMİĞİN MİNERAL YAPISI

Matür bir kemiğin kemik minerali hidroksiapatitdir. Kemik matriksin mineralizasyonu amorf kalsiyum fosfat veya oktakalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar daha sonra hidroksiapatite dönüşürler. Kemik mineral yapısındaki en önemli katyon kalsiyumdur. Magnezyum ise, kalsiyumdan sonra yoğun bulunan katyondur.

Kalsiyum

Tüm vücut kalsiyumunun (yaklaşık 1400 gr) %99,9'u kemikte depolanmıştır. Kemikte kalsiyum, hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Kemik kalsiyumu ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum arasında dinamik bir denge vardır. Yaşayan her hücrenin devamlılığı için kalsiyum iyonuna gereksinim vardır.

Dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi Parathormon (PTH) ve 1.25 (OH)₂ Vit D'dir. Kalsiyumun tek kaynağı ise gıdalarla alınmasıdır. Alınan kalsiyumun önemli kısmı bağırsaklardan vitamin D etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1 gr kalsiyum feçesle kaybedilir. İdrar kaybı ise 150-300 mg'dır. Bu kayıp miktarları kişinin kalsiyum gereksinimine ve alınan kalsiyuma göre değişir.

Fosfor

Kemiğin ikinci en sık elemanı fosfordur ve her zaman organizmadaki fosfat ile bir denge halindedir. Fosfat besinlerde bolca bulunur. Bunun %50-80 kadarı PTH'un kontrolü altında idrarla atılır. PTH aktivitesi arttığında rezorbsiyonun hızlanması sonucu dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar, idrarla fosfat atımı artar. Feçeste kalsiyum ve fosfat benzer miktarlarda atılırken fosfatın idrar atılımı kalsiyumun 4-5 katı kadardır.

Hidroksiapatit

Hidroksiapatitin kimyasal yapısı $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir. Vücuttaki hidroksiapatit kristallerinin hidrasyonu hafif değişiklikler gösterebilir. Özellikle kemik yüzeylerin etraflarındaki hidrasyon kılıfı dikkati çeker. Işık mikroskobu altında amorf bir yapı göstermelerine karşın elektron mikroskobu altında hidroksiapatit kristalleri fark edilebilir. Kemik yüzeyinde kristalizasyonun kollajen lif boyunca düzenli bir şekilde başladığı görülür. Benzer kristaller damar duvarları, supraspinatus tendonunda kollajene bağlı olmaksızın bulunabilirler. Kurşun, radyum, florid ve plutonyum kemik tarafından tutulur ve serbest bırakılır (10,11).

Eser Elementler

Çinko (Zn)

Vücutta kemiklerde, dişlerde, saçta deride, karaciğerde, kaslarda ve testislerde esas olarak bulunan çinko miktarı 1-2 mg'dır. 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.

Kronik çinko eksikliğinde ağırlık kaybı, serum, eritrosit ve beyaz küre çinkosunda azalma, plazma alkalen fosfatazında düşme, plazma ribonükleaz aktivitesinde artma, idrarla çinko atılımında azalma, bağ dokusunda total protein, kollajen ve DNA/ RNA oranında azalma gözlenmiştir (12-14).

Bakır (Cu)

Bakır, yaklaşık bir düzine bakır-proteinlerinden birine geri dönüşümsüz olarak bağlanan prostetik bir element olarak insan hayatı için gereklidir. 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 (13).

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 255mg/ dL) arasında değişir. Serum Mg konsantrasyonu ile hem vücuttaki Mg hem de intrasellüler Mg miktarı arasında bir bağlantı yoktur. Ancak şiddetli serum hipomagnezemi vücudun 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 metabolizmasına 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 hipermağnezemi, hipotansiyon, solunum bozukluğu, ve kalp rahatsızlığı gibi tablolar görülür (15).

Eser elementler, hem organik hem de inorganik fazda bulunmalarına rağmen, normal kemikteki ve patolojik kemikteki fonksiyonları tam olarak belirlenmiş değildir. Anormal eser element birikimi veya eksikliği, teorik olarak kemik formasyonunu bozmaktadır ve osteoporoza yatkınlığı artırmaktadır. Osteoporozda Zn, Mg ve Mn konsantrasyonları normal, düşük ve hatta artmış olarak birtakım yayınlarda rapor edilmiştir (15-16).

Alüminyum birikiminin osteoid mineralizasyonunu engelleyerek, kemiği zayıflatmış ve osteoporozdaki kemik zayıflığına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kemik, potansiyel toksik eser elementler için rezervuar gibi davranmaktadır. Örneğin Al, Pb birikimi osteoid mineralizasyonunu bozarak kemiği zayıflatmaktadır veya bunu osteoporozu tetikleyerek yapmaktadır (17).

Toksik elementlerin varlığında olduğu kadar eser elementlerin de artışı organizmada normal metabolik reaksiyonlarda bir takım değişikliklere yol açmaktadır. Kemik doku bir organizmanın total metal içeriğini yansıtan endojen bir metal kaynağı olarak düşünülebilir (Englert ve ark. 1987, Van de Vyer ve ark. 1988). Kemikteki baryum, sodyum, çinko, bakır, demir ve mangan diyetle ilişkili olmasına rağmen kurşun, nikel, krom, kobalt ve kadmiyum modern kent insanı kemiklerinde yüksektir ve çoğunlukla çevresel kirlenme ile alakalıdır (Kosugi ve ark. 1986) (18,19).

Bazı diğer eser elementler ise kemik metabolizmasında farklı önemlere sahiptirler. Çinko ve magnezyum, apatit kristallere sıkıca bağlanırlar. Çinko osteoblastlardaki alkaline fosfataz için essensiyeldir ki kondroitin sülfat ve kollajen sentezinde kilit öneme sahiptir. Teorik olarak eser element eksikliği kemiğin yapısına ve fonksiyonuna müdahale etmektedir. Klinik olarak Zn, Ca, Cu, ve Mg eklenmesi kemik dansitesini artırmaktadır (13).

Kurşun ve çinko hidroksiapatite bağlanıp, kemik remodelizasyon süresince yavaşça mobilize olmaktadır (20-23), aynı özellikler diğer metallerde de beklenmektedir. Örneğin stronsiyum ve baryum benzer davranışlar göstermektedir. Farklı eser elementlerin metabolizmalarındaki farklılıklara bağlı olarak davranış paternlerinde değişiklikler izlenmektedir (24). Diğer stresörlerden bağımsız olarak bor'un trabeküler ve alveoler kemik üzerine önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar sonucu, bor kısıtlamasının kemik hacim fraksiyonunu ve trabeküler kalınlığı azalttığı, trabeküler ayrışmaları artırdığı tespit edilmiştir. Mikro CT bulguları; trabeküler

yapılanma için essensiyel olmasa da faydalı olduğunu kanıtlamıştır (25,26). Ancak borun önemi tam olarak aydınlatılmış değildir.

2.3. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASINDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

Kemiğin yeniden yapılanması “remodelling”i, aktivasyon-rezorbsiyon ve formasyonun yer aldığı bir sıra takip eder. Kemik rezorbsiyonu, matriksin yıkımı ve mineral komponentinin dissolüsyonu; kemik formasyonu ise, matriksin sentezi ve mineralizasyonu ile oluşmaktadır. Bu zincir, hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilmektedir.

Kemik Formasyonu ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler;

1. Kalsiyum seviyesini düzenleyenler

- Paratroid hormon (PTH)
- 1,25(OH)₂ Vit D₃
- Kalsitonin

2. Sistemik hormonlar

- Glukokortikoid
- İnsülin
- Büyüme hormonu (GH)
- Seks hormonları
- Tiroid hormonları (T4-T3)
- Dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF I-II)

3. Lokal faktörler

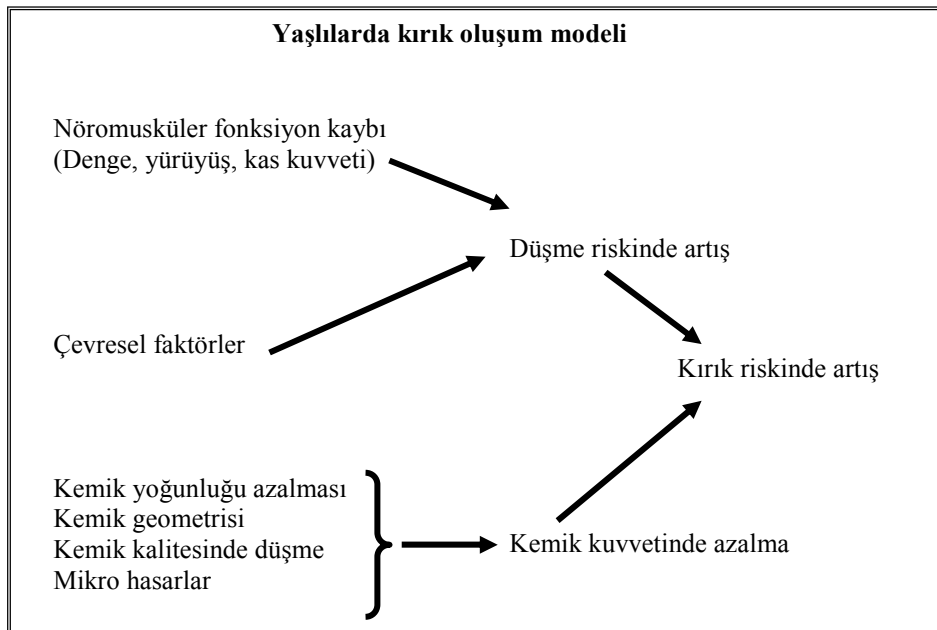
- Prostaglandin E2
- Prostaglandin J2
- Sitokinler
- Kemik kökenli büyüme faktörü (TGF)
- Kemik ile ilgili proteinler
- Osteokalsin
- Osteonektin
- Kemik morfogenetik proteinleri

Kemik matriks büyüme faktörlerinden zengindir ve osteoblast, kan hücresi, kırıkta hücresi kökenlidir. İskelet matriksi büyüme faktörleri ya kemik dokuda sentezlenirler veya dolaşımdan kemik dokuya geçerler. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF I-II), TGF- β 1,2 ve 3 ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) gibi faktörlerin sentezleri, primer etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenirler (27,28).

2.4. OSTEOPOROZ ETYOPATOGENEZİ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir metabolik kemik hastalığıdır. Klinik açıdan çok düşük travmalarla bile kırığın oluşması şeklinde tanımlanabilir. Osteoporoz ilk kez 1885’de Pommer tarafından tanımlanmıştır. Pommer’in tanımlamasında osteoporoz ve osteomalazi arasındaki farktan bahsedilmemiştir. Ancak daha sonra 1940 yılında Fuller Albright tarafından ilk kez “çok az kemiğin varlığı” olarak tanımlanmıştır. Kemik kimyasal ve histolojik olarak normaldir.

Osteopeni terimi de kemik azalmasını tanımlayan bir terimdir. Bununla birlikte osteoporozda kırıkla birlikte giden bir kemik azalması olayı söz konusudur (Şekil 1).



Şekil 1. Kemik kütlesi değişiklikleri ve sonuçları.

Osteoporozun patogenezi çok iyi anlaşılmamıştır. Çünkü heterojen ve birden çok nedene bağlı olarak gelişen bir patolojidir (8, 29, 30).

Osteoporoz Oluşumundan Sorumlu Olan Risk Faktörleri

- Yaş
- Genetik
- Irk
- Cinsiyet
- Östrojen ve androjenler, cerrahi ve erken menopoz
- Vitamin D
- PTH
- Kalsitonin
- Diyetle alınan kalsiyum miktarı (800 mg/gün' den az)
- Fiziksel aktivite azlığı
- Vücut yapısı(ince, narin)
- Hastalıklar (malabsorbsiyon yapacak ölçüde gastrointestinal sorunlar, kronik böbrek yetmezliği, romatolojik hastalıklar, hiperparatroidizm, tirotoksikoz)
- İlaçlar (uzun süreli olarak steroid, tiroid hormonu, fenitoin, alüminyum içeren antiasit kullanımı)
- Diğerleri (diyetle aşırı tuz ve protein alınımı; aşırı kahve günde 5 fincandan fazla, sigara, alkol aşırılığı)

Osteoporozdaki asıl olay kemik kütlesinin azalmasıdır; yani bir osteopeni söz konusudur.

Osteopeni birçok yoldan gelişebilir. Bazı önermeler şunlardır:

- a) Osteopeniyi kişinin özellikle pubertedeki kemik kütlesi belirler.
- b) Osteopeniyi yaş, menopoz, yaşam biçimi, alışkanlıklar gibi nedenlere bağlı olarak gelişen kemik kaybının hızı belirler.
- c) Osteopeni her iki patolojinin sonucunda gelişir.

2.4.1. Osteoporozun sınıflaması

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir.

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır;

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen **postmenopozal osteoporoz**
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen **senil osteoporoz**
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulamadığı **idiyopatik osteoporoz**

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur, el bileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir.

Osteoporoz etkilenen kemik yapısına göre trabeküler ve kortikal osteoporoz olarak da sınıflandırılabilir. Kortikal kemik kaybı genellikle uzun kemiklerde kırıklara yol açmakta buna karşılık trabeküler kemik kaybı ise vertebralarda kama vertebra, balık vertebra veya tüm yüksekliğin azaldığı ezik vertebra gibi kırıklara neden olmaktadır.

Osteoporoz kemiğin histolojik görünümüne göre de sınıflandırılabilir. İliak kristadan alınan biyopsiye dayanarak hızlı yapım-yıkım döngülü veya yavaş yapım-yıkım döngülü osteoporozdan söz edilebilmektedir. Yüksek döngülü osteoporoz osteoid ve yıkım yüzeylerinin çokluğu ile karakterizedir; yavaş döngülü osteoporozda ise küçük osteoidler görülür.

Osteoporoz lokalizasyona göre de genel ve bölgesel osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Bölgesel osteoporoz çoğunlukla immobilizasyon olmak üzere altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Immobilizasyon dışında kırıklar, romatoid artrit, osteomyelit, tümörler, refleks sempatik distrofi gibi nedenlere bağlı olarak bölgesel osteoporoz ortaya çıkabilir.

I. Primer osteoporoz

a. İdyopatik osteoporoz

- İdyopatik Juvenil osteoporoz
- İdyopatik Erişkin osteoporoz

b. İnvolusyonel osteoporoz

- Tip I- postmenopozal osteoporoz
- Tip II- Senil osteoporoz

II. Sekonder osteoporoz

a. Endokrin nedenler

- Hiperkortizolizm
- Hipertroidizm
- Hiperparatroidizm
- Diabetes mellitus
- Diğerleri

b. Gastrointestinal bozukluklar

- Gastrektomi
- Malabsorbsiyon sendromu
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Diğerleri

c. Romatid artrit

d. Kronik nörolojik bozukluklar

e. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

f. Malignansiler

Daha çok üzerinde durulması gereken bölümü primer osteoporoz oluşturmaktadır.

2.4.2. Primer Osteoporoz

Postmenopozal osteoporoz (tip I) ve senil osteoporoz (tip II) ile juvenil osteoporoz ve nedeni tam aydınlatılamayanlar bu grupta toplanırlar. Tip I ve II osteoporoz arasında yaş, seks, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı, olayın fizyolojik özellikleri yönünden farklılıklar vardır.

Primer osteoporozun etyopatogenezinin sorumlu faktörlerin çokluğu gerçek patogenetik mekanizmanın hangisi olduğunu ayırt etmede sorunlara yol açar. Çünkü osteoporoz tanısı koyduracak ölçüde bir kemik kaybı uzun bir sürede gelişir. Başka bir deyişle, klinik olarak tanı konabilir düzeye gelmesi önemli derecede kemik kaybının olması sonucudur.

Kadınlarda vertebral kemik kaybı, femurdaki kayıp oranı aynı yaştaki erkeklere göre daha hızlıdır. Yaşam boyunca kadınlar trabeküler kemiğin %50'sini, kortikal kemiğin %35'ini kaybeder. Yaşlılığa bağlı osteoporozda trabeküler ve kortikal kemik kütlelerinin azalması daha uyumlu bir ilişki gösterirken, postmenopozal olanlarda trabeküler kemiğin kaybı abartılı olarak artmıştır. Osteoporozda kemik kütleindeki azalma, kemik yıkımının daha fazla olmasındandır. Ancak yıkımdaki artma da homojen değildir. Yapılan incelemelerde yaşa bağlı olarak osteokalsin, alkalen fosfataz, idrar hidroksiprolin düzeyleri (bunlar kemik turnover göstergeleridir) kemik dansitometri sonuçları ile ters ilişki göstermiştir. Bunun anlamı osteoporozda, yıkımın aşırı olması yapımın az olmasındandır. Son yıllarda primer osteoporoz vakalarında kollajen gen defekti olduğuna ilişkin gözlemler yayınlanmıştır. Bu gözlemler, osteoporoz patogenezinde kemik matriksinin tutulduğunu, yani kemik dönüşüm hızının genetik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir (9,30-32).

Tablo 1. Tip I ve tip II Osteoporoz karşılaştırması

	TİP I OSTEOPOROZ	TİP II OSTEOPOROZ
Yaş	50-75	75 yaşından büyük
Patogenezi	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoblastik aktivite Azalmış kemik formasyonu
Tutulan kemik	Trabeküler	Trabeküler + Kortikal
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur Humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
Esas neden	Menopoz	Yaşlanma

2.4.3. Senil Osteoporoz

Kadınlarda optimal kemik kütleline ulaşmada ve menopozal kemik kaybını geciktirmede ağırlık ve beslenmenin önemli olduğu gösterilmekle birlikte erkekler üzerinde daha az veri mevcuttur. Erkekler üzerinde yapılan birkaç çalışma sonucu erkeklerde femur boynu için kemik mineral yoğunluğunun en iyi belirleyicileri kilo ve yaş, lomber omurga kemik mineral yoğunluğunun ise en iyi belirleyicileri ise kilo olarak bulunmuştur. Sonuçta yaşlı erkeklerde vücut kitlesi, kemik mineral dansitesinin en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (31).

2.5. SPESİFİK OSTEOPOROTİK KIRIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı olarak osteoporoza bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu durumuna gelmiştir. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşıırken %15-20 oranında ölümle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir.

Osteoporoza ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı

olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla ekonomik yük, sakatlık ve ölüme neden olmaktadır. Osteoporoza yönelik epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak kalça kırıkları ile başlatılmıştır. Kalça kırığı kesin hospitalizasyon nedeni olduğundan bu kırıklara yönelik çalışmalarda gerçeğe en yakın verilerin alınması olasıdır.

2.5.1. Kalça Kırığı

Kalça kırığı osteoporozun en dramatik sonucudur. Kalça kırık insidansı yaştan ilerlemesi ile belirgin bir artma gösterir. 45 yaş üzerindeki kadınlarda kalça kırık sıklığı aynı yaştaki erkekten 2 katı daha fazladır. Populasyondaki yaşlı nüfusun artması ile kalça kırıklarının sıklığında her iki cinsiyette de belirgin bir artma ortaya çıkmaktadır. Kalça kırıklarının dağılımında etnik farklılıklarda yaş kadar önemli rol oynar. Siyahlarda kalça kırığının ortaya çıkma sıklığı beyazların 1/20'si kadardır. Siyah erkek ve kadında beyazların aksine sıklık benzerdir. Buna karşılık uzak doğuda kemik kütlesi beyazlara göre daha düşük olmakla birlikte kırık sıklığı her iki etnik grubun arasında bir yer almaktadır. Bu tamamen femur boyununun geometrisi ile ilgilidir (33-36).

Kalça kırıklarının sıklığı mevsimsel bir değişiklik gösterir. Kış aylarında muhtemelen travmanın artması sonucu yaz aylarına göre kırık daha çok olmaktadır. Görülen proksimal femur kırıkları femur boyun, intertrokanterik veya subtrokanterik kırıklardır. Kalça kırığını takiben yıllık mortalite hızı %20'ye yaklaşır. Yaşayanların yarısında ise kalıcı bozukluklar ortaya çıkar. Kalça kırığının maliyeti de diğer kırıklara göre oldukça yüksektir. İngiltere'de yıllık maliyetin 165 milyon sterlin kadar olduğu hesaplanmıştır. Bunlara hastane dışı rehabilitasyon ve hastanın bireysel harcamaları eklenirse bu rakam 500 milyona ulaşmaktadır (37-40).

2.5.2. Vertebra Kırıkları

Vertebra kırıklarının epidemiyolojisi kalça kırıklarına göre daha az bilinmektedir. Bunun önemli bir nedeni vertebra kırıklarının bazen ağrısız seyretmesi ve fark edilememesidir. Vertebral kırıklar en sık olarak iki bölgede bulunurlar; T 7-8 ve T12-L1 arasındadır. Vertebra kırıklarının sıklığının yaştan ilerlemesi ile devamlı artmaktadır. Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında 50 yaş üzerindeki kadınlarda vertebra kırıkları 3 kat daha fazladır. 50 yaştan önce bu kırıklar çok seyrektir. İsraile'de 48-84 yaş arasındaki

kişilerde vertebra kompresyon kırıklarının prevalansı kadınlarda erkeklerden 7 misli daha fazla olduğu saptanmıştır. Vertebra kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha erken görülmektedir.

Amerikalı kadınlarda radyolojik taramalar 50-85 yaş arasındaki vertebra kırık sıklığında hızlı bir artış olduğunu göstermiştir. Menopozdan sonra oluşan vertebra kırıkları ise genellikle kompresyon veya kollaps şeklindedir. Zaman zaman şiddetli ağrıya neden olur.

Siyah kadınlar beyaz kadınlara göre daha dens vertebra görünümüne sahiptirler. Fiziksel travmalar kalça ve distal radius kırıklarının oluşumu için önemli iken, vertebra kırıklarında belirgin bir rol oynamazlar. Bu tip kırıklarda daha çok ani postür değişiklikleri gibi durumlarda oluşma söz konusudur (37,38).

Yapılan bir çalışmada anket soruları ile radyografik vertebral kırığı olan kadınların tesbit edilebilme olanağı araştırılmış, PVFI (Prevallent Vertebral Fracture Index) denen, hastanın kendi ifadesine dayanan bir indeks kullanılmış, sonuçta yüksek puan alanlarda vertebra kırığı riskinin yüksek olduğu tesbit edilmiş ve ayrıca bu çalışma ile radyolojik vertebra kırığı olan hastaların çoğuna klinik tanı konamadığı da anlaşılmıştır (39).

Vertebra kırığı hastalarının çok azı hastane bakımı gerektirir. Bu nedenle maliyet hesaplamaları kalça kırıklarındaki kadar yüksek değildir. Tüm osteoporoz ile ilgili hastane yatışlarının ancak onda biri vertebra kırıkları ile ilgilidir (35,40).

2.5.3. Distal Radius Kırıkları

Distal radius kırıkları 75 yaş üzeri beyaz kadınlarda en sık ortaya çıkan kırıklardır. Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında yaşla insidansın farklı bir paterni ortaya çıkmaktadır. Kadında insidans hızları lineer olarak 45-65 yaşlar arasında artar. Daha sonra bir plato değerine ulaşmaktadır.

Erkeklerde insidans 20-80 yaşları arasında stabil kalır. Distal radius kırıklarının insidanslarında da etnik farklılıklar ortaya çıkabilir. Uzak doğulu insanlarda bu kırıklar daha seyrek. Bu kırıkların oluşumu için mevsimsel farklılıklar kalça kırıklarına göre daha fazladır. Kış mevsiminde düşmelerin artması önemli bir nedendir.

Bu bölge kırıklarının yaklaşık %90'ı orta şiddette düşme sonucu ortaya çıkar. Mevsimsel artış için öne sürülen bir diğer görüş ise radius kemiğinin kütlesinde

mevsimsel farklılıkların olabileceği şeklindedir. Fakat bu görüş destek görmemiştir (41,42).

2.5.4. Proksimal Humerus Kırıkları

Bu bölgenin kırıkları için insidans hızı proksimal tibia ve pelvis kırıklarına benzer. Erkeklerde insidans yaştan ilerlemesi ile artmazken, kadınlarda yaştan ilerlemesi ile hızla artar. Tüm proksimal humerus kırıklarının %83'ü 35 yaş ve üzerinde; ayrıca %74'ü kadınlarda olmaktadır. Bu kırıkların %75'i orta derecede bir travma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Humerusun diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık olma riski daha fazladır (43).

2.6. OSTEOPOROZDA TANI YÖNTEMLERİ

1.Osteoporozun Biyokimyasal Göstergeleri

WHO'nun 1994'deki raporunda belirttiği gibi osteoporozun tanısı dansitometrik yöntemlerle saptanan kemik mineral yoğunluğu değerlerine göre konulmaktadır.

Osteoporoz tanımsal olarak kemik kütleindeki azalma ve bu kaybın bir sonucu olarak kırık riskindeki artmadır. Bununla birlikte bu tanımlama bütünüyle statiktir ve kemiğin dinamik yapısıyla örtüşmez. Konu osteoporoza bağlı kırıklar yönüyle ele alındığında ise gerek biyokimyasal belirteçler gerekse iliak biyopsi gibi direkt ölçümlerle saptanan kemik kayıp hızının kırık riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle menopozdan sonraki ilk 15 yıl içinde hızlı kemik kaybeden kadınların kırık riski yaklaşık 2 kat artmaktadır.

Antirezorptif tedavi ajanlarının çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır ve rezorbsiyon formasyondan önce olduğu için tedavi öncesi ölçülen bir rezorbsiyon belirtecinin 3 ay sonra tekrarlanması postmenopozal osteoporozda kullanılan tedavi ajanlarının etkinliği hakkında bir fikir verir. Formasyon belirteçleri ise genellikle kortizona bağlı osteoporozda önem kazanmaktadır.

Bu anlamda biyokimyasal belirteçlerin klinik araştırmalarda oldukça yararlı veriler sağladığı, klinik pratikte ise tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastanın tedaviye toleransını arttırmada yararlı olduğu söylenebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllüğü son yıllarda kullanılan tekniklerin geliştirilmesiyle (insan-monoklonal antikorlarının kullanılması gibi) artmakla beraber

sonuçta ortaya konulan kemiğin ekstrasellüler matriksinin kompleks içeriği ve eldeki kitlerin çeşitliliği klinisyenleri pek çok problemle yüz yüze getirmektedir. Ayrıca farklı tedavi ajanları kemik belirteçlerini farklı, hatta birbirinin karşıtı yönde de etkileyebilmektedir (44). Biyokimyasal belirteçlerin bu değişkenliği güvenilirliklerini büyük oranda azaltabilmektedir.

Osteoporozda görülen kemik kaybı rezorbsiyon ve formasyon arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Menopoza kadar kemik döngüsünde kısmen küçük değişiklikler olurken menopoza sonra rezorbsiyonun formasyondan fazla olması nedeniyle kemik döngüsü premenopoz değerlerinin %60-80'inin üzerine çıkabilir.

- **Total serum kalsiyum ve fosfat düzeyi ölçümü;** Osteoporoz vakalarının çoğunda normal veya düşük normal saptanır.
- **İdrarda kalsiyum ölçümü;** Senil osteoporozlu hastalarda kalsiyum emiliminin bozulmuş olması nedeniyle hafif bir hipokalsiüri bulunabilir.
- **Serum PTH ve kalsitonin düzeyi ölçümü;** Osteoporotik hastaların değerlendirilmesinde bakılması gereken değerli bir testtir. Osteoporotik kadınlarda immünoreaktif paratroid hormon (PTH) düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Kadınlarda kalsitonin düzeyi yaş ilerledikçe düşer; ama bunun osteoporozla olan katkısı tartışmalıdır.
- **Serum 25(OH)D2 ve 25(OH)D3 ölçümleri**
- **Tiroid fonksiyon testleri**
- **Serum albumin, globulin, protein elektroforezi**

2.7. KEMİK YAPIMINI GÖSTEREN (FORMASYON) BELİRTEÇLER

Formasyon belirteçleri osteoblastik aktiviteyi gösterir.

2.7.1. Osteokalsin

Osteokalsin, diğer adıyla GLA proteini (BGP) kemik matriksini oluşturan non kollagen bir proteindir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilir ve sentezin tamamlanmasından sonra osteokalsinin büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alır, kalan kısmı da kan dolaşımına katılır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını bize yansıtmaktadır.

2.7.2. Prokollajen peptid (Tip I kollajen)

Tip I kollajen üçlü helikal bir moleküle sahiptir. Bütün bağ dokularında fibroz formu oluştururlar. Prokollajen I adı verilen öncü molekül olarak sentezlenirler. Prokollajen I kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biyokimyasal bir belirteçtir. Serumda prokollajen I karboksipeptid (CICP) olarak ölçülürler. Prokollajenler kollajen yapı tamamlanırken eklenen amino ve karboksi terminallerini oluşturan peptidleri içerirler. Kemik yapımı zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir, uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat gibi) yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir.

2.7.3. Prokollajen III peptid

Prokollajen III peptid, fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bu peptid hem kemik yapısına hem de mineralize olmamış ve osteoblastik hücrelerle ilişkisi olmayan bağ dokusuna aittir. D vitamini ile yapılan osteoporoz tedavisi prokollajen III sentezini arttırırken kemik dışı orijinli bağ dokusu proteini sentezini ise arttırmadığı bildirilmiştir. Karaciğer bağ dokusu proliferasyonunda prokollajen III konsantrasyonu artmaktadır. Prokollajen III peptid'in serum seviyesi yeni doğanda en yüksek değerlere ulaşmaktadır(yaklaşık 250 ng/mL). Daha sonraları yaş ilerledikçe prokollajen III'un ortalama değeri düşmekte ve 20 yaşından sonra sabit bir plato değerine ulaşmaktadır.

2.7.4. Kemik alkali fosfataz (BALP)

Alkali fosfatazın 4 izoenzimi vardır. Bunlar plasental, intestinal, germinal ve karaciğer, kemik, böbrek izoenzimleridir. Karaciğer, kemik, böbrek izoenzimi predominant formda bulunur. Kemik alkali fosfataz izoformunun, diğer izoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklılık sayesinde olur. Serumda kemik alkali fosfataz aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır. Kemik demineralizasyonunda, kemik alkali fosfataz konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir. Ayrıca Paget hastalığında, primer hiperparatiroidizmde, osteomalazide metastatik karsinomalarda BALP konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde BALP değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.

2.8. KEMİK YIKIMINI GÖSTEREN (REZORPSİYON) BELİRTEÇLER

2.8.1. Hidroksiprolin

Kollajen dokuda bulunur %13 aminoasit ihtiva eder. Hidroksiprolinin büyük bir bölümü kollajen yıkımından dolayı vücut sıvılarına geçer ve bol miktarda bulunur. Toplam vücut kollajeninin yaklaşık olarak %50'si kemiklerde bulunur, üriner hidroksiprolin olarak atılır.

Bu özelliğinden dolayı hidroksiprolin genel olarak bir kemik yıkım markeri olarak kabul edilir. İdrarda total hidroksiprolinin %10'u bulunmaktadır. Hidroksiprolin kemik yıkımı dışında renal ve hepatik fonksiyonların sonucu olarak da oluşabilir. Üriner hidroksiprolin konsantrasyonunun et ve balık diyetinde de arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, cilt ve kıkırdak dokudaki kollajen turnover'larında ve akut enfeksiyonlarda da üriner hidroksiprolin artar.

2.8.2. Piridinolin ve Deoksiipridinolin

Piridinolin ve deoksiipridinolin kemikteki Tip I kollajende bulunan çapraz bağları oluştururlar. Kollajen matriks yapı tamamlandıktan sonra kollajen fibrillerinin arasında bulunan bu moleküller, fibril yıkımı sonucu ortaya çıkarlar. Bu çapraz bağlardan piridinolin daha çok kıkırdaktaki olmak üzere hem kemik hem de kıkırdaktaki kollajende bulunurken deoksiipridinolin sadece kemikteki kollajen yıkımını yansıtır. Bununla birlikte üriner piridinolin ve deoksiipridinolin konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir.

2.9. OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.9.1. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesinde Dansitometrik Yöntemler

Günümüzde iskeletin değişik bölgelerinde kemik kütlesinin, kemik dansitesinin ve kemik mineral içeriğinin saptanması için çeşitli metodlar bulunmaktadır. Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) kırık riskinin tahmin edilmesindeki değeri kan basıncının serebrovasküler veya serum kolesterolünün koroner arter hastalık riskini belirlemedeki değerine benzemektedir. Kemik kaybının kişiyi kırıklara götürdüğü gerçeğinden yola çıkılarak osteoporoz

tanısının kırık oluşmadan konulabilmesi risk altındaki birçok kişiyi gelecekte oluşabilecek kırıklardan korumada rol oynayacaktır. KMY ölçümü klinikte, pratikte ve araştırmaların yürütülmesinde önemli bir adım olmuş ve osteoporoz tanısı, osteoporotik kırık riskinin tahmini ve tedavinin izlenmesine yeni bir boyut kazandırmıştır. Mineralize olmuş iskeletsel kemik kütlesinde yaşla ilişkili bir kaybın olduğu kabul edilmiş bir olgudur. Bu durum özellikle 40-50 yaş arası kadınlarda açık bir şekilde görülmektedir. İlerlemiş kemik kaybı erkeklerde daha ileri yaşlarda gözlenir. Kortikal kemik ölçüldüğü zaman yıllık ortalama kemik kaybı oranı %1'dir. Bu oran trabeküler kemikte daha yüksektir. Maksimum kemik kütlesi kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ve kemik kaybı daha belirgindir. Bu durum osteoporotik kırık riskinin kadınlarda erkeklere oranla neden daha yüksek olduğunu açıklamaktadır.

Kemik kaybı tüm iskelette ve üniform bir şekilde oluşmamaktadır. Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte değişik derecelerde ve zamanlarda görülür. İskeletin %80'i kortikal kemik ve %20'si trabeküler kemikten oluşmuştur. Vertebralarda ise %35 kortikal, %65 trabeküler kemik bulunmaktadır. Trabeküler kemik özellikle aksiyel iskelette bulunurken, kortikal kemik apendiküler iskeleti oluşturmaktadır. Trabeküler kemik daha yüksek metabolik aktiviteye ve turnover oranına sahiptir. Özellikle postmenopozal ve trabeküler kemiğin değerlendirilmesi öncelikli olarak önem kazanmaktadır.

Dansite ölçümleri

Kırıkla birlikte olmayan osteoporozu geleneksel radyolojik yöntemlerle saptamak zordur. Bunun için kemik kaybının %30-50 arasında olması gerekir. Bu büyüklükteki bir kemik kütle kaybı ise önemli bir kırık riski oluşturur. Bu nedenle kemik kaybını kırık oluşturmaya yetecek kadar bir azalma olmadan saptamak büyük önem taşır. Günümüzde, hastaların kemik mineral içeriğini ve yoğunluğunu duyarlılıkla ölçebilecek daha duyarlı olan dansitometre denen aletler geliştirilmiştir. Çeşitli dansitometre aygıtları vardır. Eğer kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı önkol distali ve kalkaneus örneğinde olduğu gibi az ise kemik mineral içeriğini tekli enerji kaynağı ile ölçmek yeterlidir (Single Photon Absorptiometry). Eğer kemiğin etrafındaki yumuşak doku miktarı vertebra, femur örneğindeki gibi fazla ise, yumuşak doku ve kemik tarafından radyasyonu ayırmak için ikili enerji kaynağı kullanılır (Dual Photon Absorptiometry) (34).

1. Single foton absorbsiyometri (SPA)

SPA çoğu dansitometre cihazı gibi kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır. SPA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I125 kullanılmakta olup, kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle de kemik-yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılamaz. SPA cihazları ile yumuşak dokuların kısmen az olduğu kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapılabilmektedir. Ölçülen kemik bölümü “kortikal”dır. SPA ile kortikal alan dansitesi g/cm^2 olarak verilmektedir. Buradaki alan terimi ile kemiğin bir yüzünden karşı yüzüne kadar 1 cm^2 'lik bir kesit ifade edilmektedir. SPA'nın tutarlılığı %1-2 olarak bildirilmiştir. SPA halen ekonomik olması radyasyon alımının az olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle birçok merkezde kullanılmaya devam edilmektedir (45).

2. Dual foton absorbsiyometri(DPA)

DPA'da radyasyon kaynağı olarak Gd155 kullanılır. Kaynaktan çıkan ışın single fotondan farklı olarak gamma radyasyonunun iki ayrı enerji seviyesindeki fotonlardan meydana gelmiştir. Düşük enerjili fotonlar sadece kemiği çevreleyen yumuşak dokuları geçebilir. Buna karşın yüksek enerjili fotonlar hem kemiği hem de yumuşak dokuları geçebilir. Dokulardan geçen ışın miktarı bir dedektör tarafından sayılır; düşük enerji kanalına ait ölçümle yüksek enerjili fotonların ölçümü bilgisayar tarafından ayrılarak sadece kemiğe ait son bilgiler elde edilir, böylelikle kemik-yumuşak doku sınırları daha net bir şekilde belirlenir. Bu nedenle DPA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir.

3. Single enerji X-ray absorbsiyometri (SXA)

Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir sistemdir. SPA'dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpünün bulunmasıdır. Ancak SPA cihazları gibi bu sistemde de yumuşak dokunun yanılğıya yol açan etkisi değerlendirilememektedir. Bu nedenle SXA cihazları da SPA gibi ancak yumuşak doku miktarının minimal olduğu önkol veya kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapabilmektedir.

4. Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)

DEXA özellikle son bir kaç yıldır yaygın olarak kullanım alanına giren en gelişmiş kemik dansitometri yöntemidir. Bu sistemde de radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü

kullanılmıştır. Bu yönü ile SXA'ya benzer ancak ışın dual fotonludur. X ışınının küçük çapı ve daha yüksek yoğunluğu radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek rezolüsyon sağlamıştır. DEXA'nın tutarlılığı %1,3 olarak bildirilmiştir. DEXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral neck, Ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler BMC (Bone Mineral Content) ya da g/cm^2 olarak BMD (Bone Mineral Density) verilmektedir. **T-skor:** Hastanın KMY değerinin en yüksek (gençlerde) değerden farkı, **Z-skor:** Hastanın KMY değerinin kendi yaş grubuna ait normal değerden farkı olarak tanımlanabilir.

DEXA sistemi ile lomber kolondaki dejeneratif değişiklikleri kısmen elimine eden lateral spine ölçümü yapılabilir. Bu teknik özellikle lomber spondilozu olan vakalarda önerilmektedir. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır (8).

5. Kantitatif komputerize tomografi (KKT)

Bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla kemik dansitesinin ölçülmesi absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınları almıştır. KKT ile trabeküler, kortikal veya integral kemik ölçümü santral ya da periferik olarak yapılmaktadır. Bu referans standartına göre yapılmaktadır. Bu işlem için doku eşdeğerli fantomlar kullanılmaktadır.

L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve g/cm^2 cinsinden BMD vermesine karşın KKT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve BMD gr/cm^3 olarak verilmektedir. Çekim süresi 20-25 dakikadır, radyasyon alımı 200 m Rem olup bu doz rutin CT çalışmalarının 1/10'u kadardır. Kısmen pahalı bir yöntemdir. CT'nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için engel oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır.

Lomber vertebralarda laminalar, pediküler ve vertebral end plateler kortikal içeriklidir. Dolayısıyla bu bölgelerdeki dejeneratif değişiklikler integral ölçüm yapan DPA ve DEXA gibi sistemlerde sonuçları etkileyebilmektedir. KKT'nin bu avantajına karşın özellikle ciddi osteoporozu ve kifozu olan kişilerde önceki ölçüm pozisyonunu yakalamak teknik olarak güç olabilmektedir ve bu da ölçümlerdeki tutarlılığı etkileyebilmektedir (8,46).

6. Kantitatif ultrasound (KUS)

KUS, kemik dansitesini ölçen bir yöntem olmamakla beraber, özellikle son birkaç yıldır bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. KUS ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kemikten ultrasound geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. KUS ile üç parametre ölçülmektedir. Bunlardan ilki SOS (Speed of sound-ses hızı)'dır. İkinci parametre BUA (Broadband Ultrasound Attenuation-ultrason zayıflaması)'dır. Üçüncü parametre ise bu ikisinin kombinasyonu olup "Stiffness" olarak isimlendirilir.

KUS radyasyon alımının olmaması, ekonomik olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle polikliniklerde, küçük yerleşim bölgelerinde, kadın-doğum uzmanları tarafından hamilelerde ve menopoz dönemindeki kadınlarda risk durumunun tespitinde ve çok merkezli tarama çalışmaları için kullanılmaktadır.

7. Kemik Sintigrafisi: Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin osteoporoz tanısında fazla bir tanısal değeri yoktur. Fakat osteopeninin ayırıcı tanısında ^{99m}Tc -difosfonat ile çekilmiş kemik sintigrafisinin önemi vardır (27).

8. Kemik Biyopsisi

Osteoporozda histolojik özellikler oldukça heterojendir; fakat bütün vakalarda:

- Kemik volümü azalmıştır.
- Kemğin mineralizasyonu normaldir.

Biyopsi için seçilecek yer anterior iliak kresttir. Biopsi materyali %70'lik etanol içinde fiske edilir. Önemli nicel bilgiler elde edilir. Histomorfometrik bulgular olarak iki gruba ayrılır:

1. Statik parametreler; kemiğin miktarı ve remodeling aktivitesinin belirli bir fazındaki kemik yüzeyin oranı hakkında bilgi verirken,

2. Dinamik parametreler; yeniden şekillenmede hücre aracılıklı işleyen olayların hızı hakkında bilgi verir.

Osteoporozda en dikkati çeken bulgu trabeküler kemik volümünün azalmış olmasıdır. Kemik biyopsisi girişimsel bir inceleme olup sadece osteoporoz tanısı için yapılması gereksizdir (8, 9, 27, 31).

2.10. PRİMER OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Osteoporozda, nedeni ne olursa olsun sonuçta, kemik dokusunda yıkım (rezorpsiyon) yapımın (formasyon) önüne geçmiştir. Başka bir deyişle, kemikte yapım olayı yıkımı izleyememekte ve kemiğin onarımı yetmezliği ile sonuçlanmaktadır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilaçlar, kemik rezorpsiyonunu engelleyenler ve kemik formasyonunu arttıranlar olarak sınıflandırılması anlamayı kolaylaştıracaktır.

Kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar:

- Kalsiyum
- Vitamin D ve metabolitleri
- Östrojenler
- Kalsitonin
- Bifosfonatlar
- Anabolik steroidler

Kemik formasyonunu arttıran ilaçlar:

- Parathormon
- Anabolik steroidler
- Sodyum florür

Osteoporoz tedavisi yapılırken bu ilaçlar ayrı ayrı veya değişik birlikteliklerle kullanılırlar. Tedavi seçiminde; olayın nedeni, hastanın yaşı, cinsiyeti, kemik kaybının

oranı, hasta ve yakınlarının konuya ilgisi, sosyal ve ekonomik durumu belirleyici rol oynamaktadır.

Osteoporoz tedavisindeki amaç:

1. Hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak,
2. Kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak,
3. Komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmek,
4. Osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmektir.

Osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha öncelikli amaçtır (47-51).

2.10.1. Osteoporozda İlaç Tedavisi

Kimlere tedavi verilmeli?

The National Osteoporosis Foundation (NOF),

- T-skoru -2.00 ve daha düşük olan bütün hastalara spesifik osteoporoz tedavisi
- T-skoru -1.50 ve daha düşük ve beraberinde osteoporoz için risk faktörleri olan hastalarda tedavi önermektedir

1. Kalsiyum

Ortalama diyet kalsiyumun sadece %25'i üst GİS tarafından absorbe edilmektedir. GİS kalsiyum emilimini azaltan faktörler; azalmış serum vitamin D değerleri, artmış diyet fosfat, yağ, oksalat oranları, aklorhidri, kör loop sendromu, sprue hastalığı gibi GİS hastalıkları ve renal hastalıklar, fenitoin, İNAH, kortikosteroid, heparin, tetrasiklin, ve furosemid benzeri ilaçların kronik kullanımı. Genç erişkinlerde vücut kalsiyum ihtiyacının başlıca temin yolu intestinal absorpsiyon iken daha yaşlı kimselerde 1,25(OH)₂D₃ ün bağırsaklardaki reseptörlerinde azalma sonucu GİS, ayrıca 25(OH) Vit D 1α-hidroksilaz aktivitesinin azalması ile böbreklerden emilim azalmaktadır. Zaman içinde oluşan negatif kalsiyum dengesi, gerekli serum kalsiyum düzeylerinin sağlanması için, PTH artışı ve sonucunda kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır.

Kemik kütlesi 3.dekadın ortalarına kadar artmakta ve zirve kemik kütlesine ulaşılmaktadır, ilerleyen yaşla beraber kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge yıkım yönünde bozulmakta ve zirve kemik kütlesi erkeklerde yıllık %0,3 kadınlarda %0,5 hızında azalmaya başlamaktadır. Menopozun başlangıcıyla beraber bu oran yıllık %2-3

gibi yüksek bir orana çıkmaktadır. Bu bilgiler ışığında anlaşılan, kemik gelişimi süresince alınan yeterli miktarda kalsiyumun ulaşılan zirve kemik kütlesini artırarak rezorbsiyon dönemine girişte bir avantaj sağladığı yönündedir.

2. Vitamin D

Vücutta çoğunluğu kemik ve dişte, %1'i intrasellüler %0,1' i ekstrasellüler olmak üzere ortalama 1 kg Ca vardır. Ergokalsiferol (Vit D₂) bitkide, Kolekalsiferol (Vit D₃) hayvansal kaynaklarda bulunur. Vitamin D₃, UV ışığın direkt etkisiyle kolesterol sentezinde bir ara ürün olan ve insanda dermis ve epidermisde bulunan 7-dehidrokolesterolden sentezlenir.

Vit.D₃ ve Vit.D₂ biyolojik olarak aktif değildir, sırasıyla karaciğerde 25 hidroksilasyon, böbrekte ise PTH etkisiyle 1 hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ (Kalsitriol)'e dönüşür. 1,25 (OH)₂D₃ için esas hedef organlara kemik ve bağırsaklardır. Bağırsaklarda intestinal villus maturasyonunu artırarak bu hücrelerde kalsiyum bağlayıcı protein sentezini stimule ederek GİS'den net Ca emilimini artırır. Kemikte ise osteoklastların öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlayan ve dolayısıyla PTH aracılıklı rezorbsiyonu artıran bir maturasyon hormonu gibi davranır (52).

3. D VİT. Analogları

1 alfa hidroksi vit. D₃ osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir D vitamini analogudur. Özellikle kronik böbrek hastalıklarında aktif D vitamini oluşumu için gerekli olan 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin yetersiz olduğu durumlarda endikedir.

4. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan ve serum Ca düzeyini düşüren bir hormondur. Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak, cAMP meknizması aracılığı ile osteoklastların kontrakte olması ve rezorbsiyonun durmasına yol açar. Kalsitonin diğerlerinden farklı olarak beyindeki β -endorfin miktarını artırarak ve PG E₂ seviyesini azaltarak etki gösteren bir analjezik etkisi bulunmaktadır. Bu etkisi özellikle akut vertebra kırıklarında bir avantaj teşkil etmektedir.

5. Bifosfonatlar

Pirofosfatla yapılan öncü çalışmalar Ca-P'a (Kalsiyum fosfat) büyük oranda bağlandığını göstermiştir. Ca-P'a bağlandıktan sonra onun kristalizasyonunu bozmakta ve çözünürlüğünü azaltmaktadır (invitro). Ancak daha uzun süre kullanıldığında bu defa kalsifikasyon da inhibe olmaktadır (invivo). Parenteral verildiğinde ektopik kalsifikasyonların (CaCO_3 ve Ca-Oksalat) azaldığı gösterilmiştir. Çözünürlüğün azalmasına bağlı olarak kemik rezorbsiyonunda azaltma beklentisi olumsuz olmuştur. Bunun sebebi de pirofosfatın organizmada hidrolize olmasıdır. Bu düşünceden giderek organizmada süratle hidrolize olmayan, kemik rezorbsiyonu üzerine etken bifosfanatlar üretilmiştir. Bifosfanatlar osteoporozda yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkileri oldukça güçlüdür. Osteoporoz tedavisi yanı sıra osteoporozdan korunmada da yararlı olmaktadır.

Bifosfanatların etkileri:

- Ca-P kristallerine bağlanır. Mineral fazla çözünmesini engeller.
- Osteoklast ana hücrelerinin dağılım ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılar.
- Osteoklastların olgunlaşmasını baskılar.
- Osteoklastların fonksiyonunu engeller.

Farmakokinetiği

Emilim mideden ve ince bağırsaklardan, büyük bölümü pasif diffüzyonla olmaktadır. Bu sebeple de, yemekle alınması veya Ca, süt, süt ürünleri ve demirle verilmesi emilimini azaltmaktadır. Emildikten sonra yaklaşık %60'ı süratle kemiğe geçer kalan %40'lık bölümü ise idrarla atılır. Kemikte süratle ve yapım-yıkım gibi turnoveri yüksek alanlarda daha fazla olmak üzere birikir. Maksimum kemik birikimi veya platoya erişim yavaş olarak, ancak yıllar boyu kullanımla gerçekleşebilir. Buna karşın maksimum etki ve buna bağlı plato, doz-bağımlı olarak oldukça kısa sürede ortaya çıkar. Kemikten klirens ise son derece yavaştır. Bu sebeple etki oldukça kalıcıdır.

Bifosfanatların klinikte kullanımı (en fazla olarak):

- Osteoporoz
- Hiperkalsemi sendromları (neoplastik olan veya olmayan)
- Paget hastalığı
- Kalsifikasyonlar ve ossifikasyonlar
- Osteogenez İmperfekta

Alendronat, osteoklastların yaptığı kemik rezorbsiyonunu inhibe eden güçlü bir bifosfonattır. Postmenopozal kadınlarda ve steroid osteoporozunda, kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırdığı ve omurga ve kalça gibi major osteoporotik kırıkların sıklığını diğer bifosfonatlara göre anlamlı biçimde azalttığı kanıtlanmıştır. Osteoporoz erkeklerde daha az sıklıkta görülmesine karşın tüm kalça kırıklarının %25-30'u erkeklerde görülmektedir.

ABD'de halen erkeklerde osteoporoz için onaylanmış bir ilaç yoktur. Yapılan birkaç çalışma neticesinde; Alendronatın osteoporozlu erkeklerde lomber, kalça ve tüm vücut kemik mineral dansitesini anlamlı şekilde arttırmış ve vertebral kırıkları azaltmıştır (52-58).

5. Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri (SERM)

Etki mekanizmaları: 1995 de en az 2 östrojen reseptörü olduğu öğrenildi, şimdilik alfa ve beta reseptörleri iyi tanımlanmıştır. SSS ve overlerde her iki reseptör te olmakla beraber kemik, damarlar, akciğerler ve ürogenital sistemde beta reseptör dominansı olduğu görülmüştür. Meme, uterus ve karaciğerde ise alfa reseptör dominansı bulunmakta. SERM ilaçlar etkilerini bu reseptörlere bağlanarak gösterirler.

Bu ilaçların moleküler yapısı estradiol molekülüne benzemekle beraber bazı farklar vardır. Moleküldeki Benzothiophene primer olarak kemik ve lipidleri etkileyen agonist olan kısımdır. Beta ana yan zinciri ise östrojen antagonisti olan, meme ve uterustaki antiöstrojen etkiden sorumlu olan kısımdır. Osteoklastların sayısı ve aktivitesini azaltarak kemik rezorbsiyonunu azaltıp KMY sini artırırılar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TEKMER) olanakları kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya 02.12.2008 tarihli 2008/608 nolu etik kurul kararı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TST-09-721).

3.1. OLGU SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI

Aralık 2008 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğine boy mesafesinden düşme sonrası femur proksimal uç kırığı nedeniyle başvuran 30 hasta (9 erkek, 21 kadın) çalışmaya alındı. Tüm olguların ortalama yaşı 71,1 (50-92) yıl iken, vaka grubunda ortalama yaş 77,5 (61-92), kontrol grubunda ise ortalama yaş 64,7 (50-77) yıl olarak tespit edildi.

Hasta seçiminde yüksek enerjili travma öyküsü bulunması, daha önce osteoporozla yönelik tıbbi tedavi uygulanması (bifosfonat, raloxifen, kalsitonin, hormon replasman tedavisi, vitamin D ve deriveleri vs.), sistemik steroid kullanımı, kemik metastazı oluşmuş malignensi mevcudiyeti ve diğer ikincil osteoporoz nedenleri çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Bu kriterler dışında 9 erkek, 21 kadın olmak üzere, kalça osteoartriti nedeniyle kalça artroplastisi planlanan, toplam 30 olgu “kontrol grubu”nu oluşturmuştur.

Gruplara ait yaş karakteristikleri Tablo 2’te gösterilmiştir. Kırıklar radyolojik olarak (direkt röntgenogram) boyun ve trokanterik kırık olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Çalışma grupları ve yaş özellikleri.

Grup	Cinsiyet	N	Yaş			
			Ortalama (Yıl)	SD	Minimum	Maksimum
Vaka	Erkek	9	79	5,7	70	87
	Kadın	21	76,8	9,2	61	92
	Tüm Vaka Grubu	30	77,5	8,3	61	92
Kontrol	Erkek	9	68,3	6,5	60	77
	Kadın	21	63,2	4,4	50	70
	Tüm Kontrol Grubu	30	64,7		50	77
Tüm Olgular	Erkek	18	73,7	8,1	60	87
	Kadın	42	70	9,9	50	92
	Tüm Olguların Toplamı	60	71,1	9,5	50	92

3.2. ÖLÇÜMLER

3.2.1. Örneklerin elde edilmesi

Vaka grubundaki 30 femur proksimal uç kırıklı, parsiyel kalça protezi planlanan, hasta preoperatif rutin hazırlıkları yapıldıktan sonra operasyona alındı. Uygun anestezi yapıldıktan sonra hastalara kırıklı tarafları yukarıda kalacak şekilde lateral dekubitis pozisyonu verildi. Cerrahi alan temizliği, povidon iyodür ile yapıp, steril cerrahi kompreslerle hastalar örtüldü. Standart posterolateral insizyon ile cilt ve cilt altı dokular

geçilip, dış rotator adeleler torakanter majorden kesilip, kalça eklemine ulaşıldı. Femur başı etrafındaki yumuşak dokular uzaklaştırılıp, femur başı ve boynu herhangi metal kirlenmeye maruz kalmamaları için manuel olarak acetabulumdan çıkarıldı. Çıkarılan femur proksimal kemiği derhal yumuşak dokularından temizlenip, yaklaşık 1000 cc SF ile yıkandı. Ardından her bir örnek biyokimyasal analiz işlemine kadar -70 °C de muhafaza edildi. Kalça osteoartriti nedeniyle, total kalça protezi planlanan 30 hastadan oluşturduğumuz kontrol grubundan, örnekler aynı cerrahi prosedür ile elde edilip, biyokimyasal analiz işlemine kadar -70 °C de muhafaza edildi. (Şekil 2).



Şekil 2. Örneklerin elde edilmesi

3.2.2. Biyokimyasal Analiz

Ölçüm sistemi

Çalışma boyunca, kemik örneklerinde bulunan kalsiyum ve magnezyum tayinleri Perkin Elmer model AAnalyst 800 model FAAS (Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometresi), eser metal tayinleri ise AGILENT 7500A model İndüktif Eşlemeli Plazma-Kütle spektrometresi (ICP/MS) ile gerçekleştirildi. Tayinlerde kalibrasyon yöntemi kullanıldı.

İndüktif Eşlemeli Plazma-kütle spektrometresi (ICP/MS)

ICP/MS, çevre, gıda, doğal su, mineral, toprak, metalürjik örnekler ve biyolojik sıvılarda ppb ($\mu\text{g L}^{-1}$), ppt (ng L^{-1}) gibi çok düşük derişimlerde bulunan ağır metallerin aynı anda ve kısa bir sürede analizi için kullanılır. ICP-MS çok duyarlı ve hızlı bir analiz metodudur (Şekil 3).



Şekil 3. AGILENT 7500A ICP/MS cihazı

Kimyasal Maddeler ve Stok Çözeltiler

Deney çalışmaları süresince çift distile deiyonize su kullanıldı. İncelenen her bir elemente ait stok çözeltiler ve amonyum pirolidine ditiyokarbamat, ticari olarak alındı (Merck).

Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

Amonyum pirolidine ditiyokarbamat: % 1 (w/v)'lik çözeltisi, saf suda deneyin yapıldığı gün hazırlanarak kullanıldı.

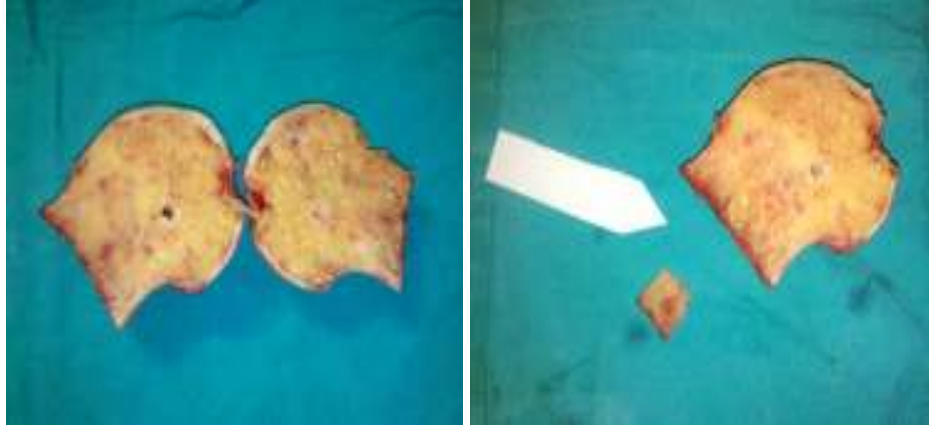
Lantanyum Çözeltisi: %2'lik olarak, saf su ortamında, deneyin yapıldığı gün hazırlanarak kullanıldı.

2 M HNO₃ çözeltisi: 71,2 mL derişik nitrik asitten alınarak, 500 mL'ye seyreltildi.

pH 4,5 Tampon çözeltisi: 1 mol L⁻¹ NaAC çözeltisi ile 1 mol L⁻¹ HAC çözeltisinden gereken miktarlarda karıştırılarak hazırlandı.

Örneklerin Alınması ve Analize Hazırlanması

Hastalardan alınan kemik örnekleri laboratuvar ortamına getirildikten sonra 110 °C etüvde sabit bir ağırlık elde edilene kadar kurutuldu. Daha sonra ilgili kısımdan (femur boyun kansellöz kemikten) 0,5 gram'lık örnekler alındı (Şekil 4).



Şekil 4. Örneklerden analiz için numune alınması

Ardından örnekler 10 mL derişik HNO_3 ilave edilerek, MARS XP1500Plus marka Mikrodalga fırında, üretici firma tavsiyesine göre aşağıdaki programdaki gibi çözme yöntemi uygulandı. Kalıntısız olarak çözülen kemik örnekleri daha sonra saf su ile 25 mL'ye seyreltilerek analize hazır hale getirildi. Uygulanan çözme programı Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Çözme programı

Aşama	Güç 400W	Rampa Zamanı mm/sn	Basınç Psi-limit	Isı °C	Karıştırıcı	Bekleme Zamanı mm/sn
1	%100	15:00	800	200	Kapalı	15:00

Kemik Örneklerindeki Magnezyum ve Kalsiyum Tayini

Magnezyum tayini için; Mikrodalga fırında çözülen örneklerden 100 μL alınarak 10 mL'ye 1 mol L^{-1} HNO_3 ile seyreltilti. Tayinler FAAS ile yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4'de gösterilmektedir.

Kalsiyum tayini için; Çözünürleştirilen kemik örneklerinden 50 μL alınarak, %2'lik Lantanyum çözeltisi ilave edildi (59,60). Böylece kemik örneklerinde bol miktarda bulunan fosfattan gelebilecek girişim bertaraf edilmiş oldu. Tayinler FAAS ile kalibrasyon yöntemine göre gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Mevcut yöntem uygulandıktan sonra CRM-1486'daki eser element düzeyleri ($\mu\text{g g}^{-1}$)

Element	Sertifikalı Değer	Bulunan Değer
Ca	$26,58 \pm 0,24$	$26,46 \pm 1,12$
Mg	$0,466 \pm 0,017$	$0,467 \pm 0,029$

Kemik Örneklerindeki Eser Metal Tayini

Çözünürleştirilen kemik örneklerinden 10 mL alınarak öncelikle ortam asitliği NaOH ile nötrleştirildi. Manyetik karıştırıcıda ortam pH'sı, tampon çözelti ile 4,5'a ayarlandıktan sonra, örneklere %1'lik APDC çözeltisinden 1 mL eklenerek 10 dakika boyunca karıştırılmaya devam edildi. Ayırma hunisine alınan örneklere 5 mL metil izo bütıl keton çözeltisi eklenerek 1 dakika boyunca elde sallandı. Fazlar tamamen ayrıldıktan sonra organik faz (metal komplekslerini içeren faz) sulu fazdan ayrılarak yeniden 5 mL metil izo bütıl keton ilave edildi. 1 dakika daha elde sallandıktan sonra ayrılan organik faz ilk faz ile birleştirildi. Toplanan tüm organik faza 2 M HNO_3 'den 5 mL konularak organik fazdaki metaller geri ekstraksiyon tekniği ile sulu faza alındı (61). Tayinler sulu fazda İndüktif Eşlemeli Plazma-kütle spektrometresi (ICP/MS) ile gerçekleştirildi.

Sertifikalı Referans Madde (CRM-1486) Analizi

Yöntemin doğruluk tayini için, referans madde olan kemik örneğine (CRM-1486) uygulama yapıldı. Bunun için 0,2 g tartılan referans kemik örneklerine yukarıdaki yöntem aynen uygulandı. Son çözelti hacmi 2 mL' ye tamamlandı. Sonuçlar Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Sertifikalı Referans Madde (CRM-1486) Analiz Sonuçları ($\mu\text{g g}^{-1}$)

Element	Sertifikalı Değer	Bulunan Değer
Fe	99 ± 8	101 ± 4
Pb	$1,335 \pm 0,014$	$1,32 \pm 0,1$
K	412 ± 4	414 ± 5
Cr	264 ± 7	265 ± 5
Zn	147 ± 16	147 ± 7

Ayrıca uygulanan yöntemin doğruluğunu test etmek amacıyla kemik örneklerinden 5 mL kısım alındı ve bilinen miktarda analit ilave edilerek yukarıda verilen yöntem uygulandı. Çalışmaya ait sonuçlar Tablo 6’ da görülmektedir. Ayrıca $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ Cu ilaveli olarak 10 paralel örnek için yöntemin bağıl standart sapması % 1,1 olarak bulunmuştur.

Tablo 6. Kemik örneklerinde % geri kazanma çalışma sonuçları

% Geri Kazanma (N=3)			
Derişim ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Cu	Zn	Pb
0,5	97 ± 1	98 ± 2	97 ± 2
1,0	98 ± 2	97 ± 1	98 ± 1
2,0	99 ± 1	100 ± 2	98 ± 1

3.2.3. DEXA Ölçümü

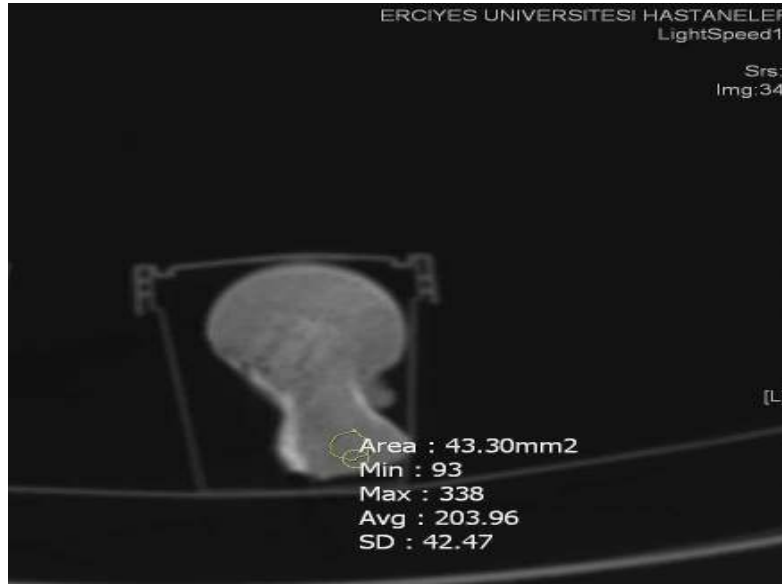
Vaka grubundaki bütün hastaların en geç bir hafta içerisinde olmak üzere karşı sağlam kalçalarına ve kontrol grubundaki hastalara KMY ölçümü yapılmıştır. Dual enerji X-ray absorptiometri (DEXA) ölçümü için Hologic QDR[®] 4500A X-ray bone densitometri cihazı kullanılmıştır. DEXA ölçümlerinde hasta supin pozisyonunda yatarak kalça eklemi 15 derece iç rotasyona getirilerek KMY ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sırasında ekrandan görülen osteofitler ve sklerotik kenarlar ölçüm bölgesi dışında bırakılmıştır.

3.2.4. Bilgisayarlı tomografi çekimi

Vaka ve kontrol gruplarından elde edilmiş örneklerin (femur proksimal kemikleri) GE Light Speed 16 Milwaukee, Wis, USA model Tomografi cihazı ile 1,25mm lik kesitleri alındı (Şekil 5). Bu görüntülerden Infinet PACS (Picture Archiving And Communication System) Viewer da reformat görüntüler oluşturuldu. Taramadan sonra spondyoz kemiğe ait üç ayrı noktadan HU cinsinden tomografik dansite değerleri elde edildi(Şekil 6).



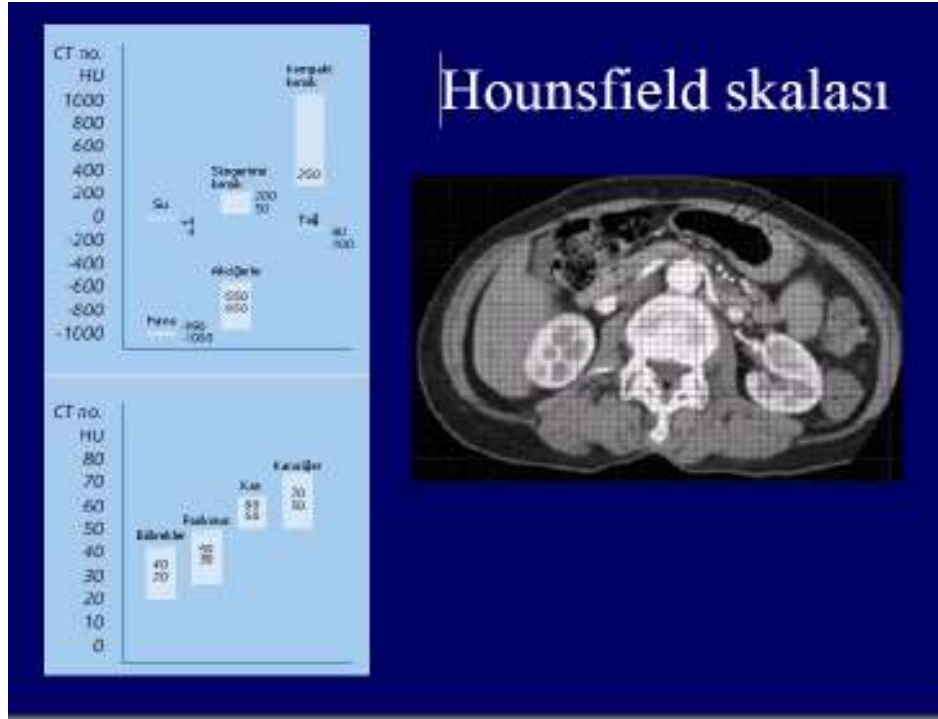
Şekil 5. GE Tomografi cihazı ile örneklerde ölçüm



Şekil 6. Infinet PACS Viewer da reformat görüntü elde edilmesi

Hounsfield Skalası

Organizmayı geçen X-ışınlarının zayıflama değeri sayısal olarak saptanır. Her pikselin bir sayısal karşılığı vardır. Bu sayılar suyun zayıflama değerini sıfır kabul eden bir ölçeğe göre düzenlenmiştir. +1000'den -1000'e kadar uzanan bu ölçeğe "Hounsfield Skalası" denir (Şekil 7, Tablo 7).



Şekil 7. Hounsfield Skalası

Tablo 7. Proksimal femur anatomik yapılarının rölatif kemik yoğunluğu gösterilmiştir (62).

Anatomik Bölge CT	Sayı (Hounsfield units)
Femoral shaft medial korteks	1300 HU
Femoral shaft lateral korteks	1,000 HU
Femoral boyun superior korteks	600 HU
Kalkar femoral	400 HU
Torakhanter minor	350 HU
Femoral baş korteksi	300 HU

(10 HU , %0,1'lik su yoğunluğu artışına eşittir)

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (Ort.) ve “en küçük”-“en büyük” değerler olarak verildi. Grupların homojen dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Testin sonucuna göre normal dağılım gösterenlere Bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyenlere ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Bağımlı değişkenle sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplanıp, önem kontrolü yapıldı. Önemlilik düzeyi eşik değeri $p<0.05$ olduğu durumlar için kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların tümünün ve grupların karakteristik özellikleri Tablo 8, 9, 10 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tüm olgulara ait analiz sonuçları

Değişkenler	Min	Max	Ortalama
Mg	938,1	3357,5	2223,7
Al	77,5	1096	365,1
K	0	2580,5	121,5
V	0	190	21,2
Cr	0	152,1	11,6
Mn	0	2802,9	710,2
Fe	10,3	1026,9	144,8
Ni	0	960,3	109,9
Zn	0	6003,5	2743
As	0	220,2	15
Se	0	532,9	37,3
Ag	0	4637,9	577
Sb	0	187,9	24,7
Ba	26,4	3830,7	657,4
Pb	0	313,7	41,5
Ca	4,8	20,9	12,1
Femur Boyun Dansite(HU)	-98	557	224,1
T skoru	-6,2	0,6	-2
Z skoru	-4,6	1,9	-0,6
BMD(g/cm ²)	0,4	1	0,7

(eser metal birimi $\mu\text{g g}^{-1}$)

Tablo 9. Vaka olgularına (n=30) ait analiz sonuçları

Değişkenler	Min	Max	Ortalama
Mg	938,1	2818,1	1907,7
Al	125,1	958,3	354,4
K	0	1878,1	123,7
V	0	190	20
Cr	0	152,1	13,6
Mn	0	2709,8	692,9
Fe	11,4	1026,9	181,8
Ni	0	960,3	95
Zn	0	4305,1	2341,5
As	0	94,2	10
Se	0	532,9	42
Ag	0	4637,9	637,3
Sb	0	187,9	18,8
Ba	26,4	3830,7	653,5
Pb	0	313,7	54,7
Ca	4,8	20,9	10,4
Femur Boyun Dansite(HU)	-98	205	49
T skoru	-6,2	-1,1	-3
Z skoru	-4,6	0,2	-1,3
BMD(g/cm ²)	0,4	0,8	0,6

(eser metal birimi $\mu\text{g g}^{-1}$)

Tablo 10. Kontrol olgularına (n=30) ait analiz sonuçları

Değişkenler	Min	Max	Ortalama
Mg	1637,2	3357,5	2539,7
Al	77,5	1096	375,9
K	0	2580,5	119,4
V	0	167,3	22,5
Cr	0	134	9,6
Mn	0	2802,9	727,6
Fe	10,3	377,7	107,9
Ni	0	769,7	124,9
Zn	0	6003,5	3144,6
As	0	220,2	20
Se	0	182,9	32,7
Ag	0	1420,1	516,7
Sb	0	164,9	30,5
Ba	63,5	3553,5	661,3
Pb	0	206,8	28,4
Ca	9,3	20,5	13,9
Femur Boyun Dansite(HU)	288	557	399,2
T skoru	-2,8	0,6	-1,1
Z skoru	-1,9	1,9	0,05
BMD(g/cm ²)	0,6	1	0,8

(eser metal birimi $\mu\text{g g}^{-1}$)

Vaka grubunu oluşturan olguların 10 tanesinde femur intertrokanterik kırığı, 20 tanesinde ise femur boyun kırığı olduğu izlendi. Hastaların hepsine parsiyel kalça artroplastisi uygulanarak tedavileri gerçekleştirildi. Primer kalça osteoartriti nedeniyle başvurmuş 30 hastadan oluşan kontrol grubunun tamamına, total kalça artroplastisi uygulandı.

Kontrol grubunun ortalama femur proksimal kemiği Mg, Zn ve Ca seviyeleri vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol grubunda femur proksimal kemiğinde ortalama Mg miktarı 2539,7 (1637,2-3357,5) femur proksimal uç kırığı bulunan olgularımızda 1907,7 (938,1-2818,1) olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama femur proksimal kemiği Mg seviyeleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubunda femur proksimal kemiğinde ortalama Zn miktarı 3144,6 (0-6003,5), femur proksimal uç kırığı bulunan olgularımızda 2341,5 (0-4305,1) olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama femur proksimal kemiği Zn seviyeleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubunda femur proksimal kemiğinde ortalama Ca miktarı 13,9 (9,3-20,5), femur proksimal uç kırığı bulunan olgularımızda 10,4 (4,8-20,9) olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama femur proksimal kemiği Ca seviyeleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 11,12).

Diğer ölçülen eser elementlerde, vaka ve kontrol grupları arasında matematiksel fark olmasına rağmen, farklar istatistiki olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda femur boyun T skoru $-1,1\pm0,8$, Z skoru $0,05\pm0,8$, BMD (g/cm^2) değeri $0,8\pm0,1$ olarak tespit edilirken, femur proksimal uç kırığı bulunan olgularımızda T skoru $-3\pm1,2$, Z skoru $-1,3\pm1,2$, BMD(g/cm^2) değeri $0,6\pm0,1$ olarak bulundu. Bu üç parametre kontrol grubunda, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Femur boyun HU cinsinden tomografik dansite ölçümleri sonucu, kontrol grubunda ortalama $399,2\pm56,2$ HU, femur proksimal uç kırığı bulunan olgularda $49\pm74,9$ HU olarak bulundu. Kontrol grubunda elde edilen sonuçlar, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 11. Kontrol ve vaka gruplarında homojen dağılan parametrelerin istatistiksel analizi (Bağımsız t testi).

	t	p
Mg	5.182	0.000*
V	-0.206	0.839
Cr	-0.219	0.833
Ni	0.205	0.840
Zn	0.434	0.008*
Pb	-0.800	0.433
T skor	7.098	0.000*
Z skor	5.070	0.000*
BMD	6.316	0.000*
HU	20.5	0.000*

*=0.05 düzeyinde anlamlı.

Tablo 12. Kontrol ve vaka gruplarında homojen dağılmayan parametrelerin istatistiksel analizi (Mann-Whitney U testi).

	Mann-Whitney U	p
Al	420	0.657
K	5	0.210
Mn	323	0.261
Fe	400	0.460
As	139	0.865
Se	146	0.843
Ag	354	0.407
Sb	259.5	0.725
Ba	445	0.941
Ca	197.5	0.000*

*=0.05 düzeyinde anlamlı.

Tüm olgular değerlendirildiğinde; Ca, Mg ve Zn ile Tskoru, BMD ve femur boyun HU cinsinden dansite değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm olgularda Ca, Mg, Zn ile T skoru, BMD, HU arasındaki korelasyon

	T skoru		BMD(g/cm ²)		HU	
	r	p	r	p	r	p
Mg	0.363	0.004*	0.309	0.016*	0.585	0.000*
Zn	0.264	0.047*	0.241	0.071	0.362	0.006*
Ca	0.302	0.019*	0.256	0.049*	0.492	0.000*

*=0.05 düzeyinde anlamlı.

Ayrıca olguların yaşları ile femur proksimal kırıklı ve kontrol olgularında bütün değişkenlerin korelasyonlarına bakıldı. İstatistiki açıdan Yaş ile kemik doku Mg, Ca değerleri, T skoru, Z Skoru, BMD değerleri ve tomografik dansite değerleri arasında negatif bir korelasyonun olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm olgularda Yaş ile Mg, Ca, HU, T skoru, Z skoru ve BMD arasındaki korelasyon

	Mg		Ca		T skoru		Z skoru		BMD		HU	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
YAŞ	0.436	0.000*	0.331	0.010*	0.381	0.003*	0.286	0.029*	0.365	0.004*	0.644	0.004*

*=0.05 düzeyinde anlamlı.

Cinsiyetler göz önüne alındığında, kırıklı ve osteoartritli olgu gruplarının grup içi ve gruptan bağımsız olarak, ölçülen değişkenler açısından aralarında istatistiki bir farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Matür kemik matriksi nonkollajenöz proteinler ve glikoproteinlerin primer olarak yapısal çatısını oluşturmasıyla yüksek oranda mineralize olmuş kompleks bir dokudur. İskeletin normal gelişiminde ve sürdürülmesinde eser elementlerin rolleri (en azından bir kısmında) organik kemik matriks sentezinde onların katalitik fonksiyonları ile ilişkilidir (13).

Kemiğin hem organik hem de mineralizasyon fazında remodeling süresince katabolizasyon olmaktadır. Bununla birlikte yeni kemik matriksinin sentez ve depolanması mineralizasyon oluşumundan önce gereklidir. Böylece osteoid metabolizmasında yetersiz eser element alımına bağlı olarak gelişen bozukluk insandaki yaşla ilişkili kemik kaybının bir sebebini teşkil edebilir ve kısmen de olsa gerekli eser elementlerin diyetle eklenmesiyle düzeltilebilir (63).

Kemik metabolizmasında eser elementlerin (özellikle Cu, Mn, Mg, Zn) rolünü araştırmak için çok sayıda hayvan çalışması yapılmıştır (13,65). Zn eksikliği osteoblastik aktivitede bozukluğa, kollajen ve kondroitin sülfat sentezi, alkalen fosfatazın azalmasına sebep olmaktadır (13).

Vücudun en fazla bulunan dördüncü katyonu olan Mg, iskelette esas olarak bulunan alkalen fosfataz ve pirofosfataz gibi bazı enzimlerin aktivatörüdür (65). Ancak kemik metabolizmasında ve metabolik kemik hastalıklarının gelişiminde Mg'un önemi yeterince açıklanamamıştır. Magnezyumun hidroksiapatit içinde amorf kalsiyum fosfat ve/veya mikrokristallerin dönüşümünde rol oynaması muhtemeldir. Çünkü, Mg kartilaj ve kemikte organik matriksin oluşumunda muhafaza edici rol oynamaktadır (66).

Magnezyum kemik yapının %0,5-1'ini oluşturmaktadır. Bunun için bazı araştırmacılar Mg'u iskelette eser element olarak kabul etmemektedirler. Mg'un iskelet içeriği çok değişkendir ve Mg eksikliği iskelet metabolizmasının bütün fazlarını olumsuz yönde etkilemektedir (67).

Bazı toplumlarda osteoporozun beklenenden daha fazla görüldüğü (kronik alkolizmlı, diabetes mellituslu, malabsorbsiyon sendromlu) ve Mg eksikliği olan hastalıklarda osteoporozun prevalansının arttığı açıktır. Ayrıca orta veya ciddi seviyedeki hipomagnezemide hipokalsemi majör bir komplikasyondur. Bu hipokalsemi sebebiyle sekonder hiperparatiroidizme bağlı osteoporoz gelişmesi de bir başka açıklayıcı noktadır. Deneysel magnezyum eksikliğinin artmış kemik fragilitesi, osteoporoz ve düşük kemik formasyonu gibi benzer iskelet değişiklikleri ile sonuçlanması bu yaklaşımı desteklemektedir. Bu ilişkiyi açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (68).

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 olmaktadır. Zıt bir şekilde Mg fazlalığı osteomalazi benzeri tablo gelişimiyle mineralizasyonu bozar ve paratiroid hormondan bağımsız bir şekilde kemik rezorpsiyonunu stimule edebilir. Mg eksikliğinin insanlarda osteoporoza sebep olup olmadığı hala çelişkilidir ve osteoporotik kemikte Mg içeriğine gelince çelişkili raporlar bildirilmiştir (69). Serum veya eritrositte osteoporotik hastalarda küçük bir düşüş olduğu bildirilmektedir ve bir araştırmacı Mg'dan zengin multidiyet suplementasyonu ile 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 (70,71).

Çinko yaşam ve gelişim için gereklidir (72) ve hücre nükleusu, mitokondri, sitoplazma ve hücre duvarının bir komponentidir (73). Çinko birçok metalloenzimin oluşumuna katkıda bulunmakta ve yaklaşık 300 enzimin yapısında yer almaktadır. Çinko iyonu enzim komplekslerinin yapısal durumlarında katalitik olarak görev alır (74). Çinko temel olarak transkripsiyon, translasyon ve nükleik asit sentezinin enzimlerine katılır ve böylece kemikteki metabolik aktivitede önemli görevler üstlenir (73).

Çinkonun yaşla ilgili verileri çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Coğunluk (75) yaşla orantılı olarak serum çinko değerlerinde anlamlı istatiki bir farklılık olmadığını ileri sürmektedir. Bununla birlikte Linderman (76) ve ark.'ları 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 ark.'larının yaptığı çalışmada özellikle ileri dönem yaşlılarda olmak üzere daha genç yetişkinlere göre farklılık olduğu ileri sürülmüştür (75).

Calhoun ve Smith (77) sıçanlarda kemik iyileşmesi sırasında çinko uptake'nin arttığını bildirmişlerdir. Çinko aynı zamanda hücre membran yapısını stabilize etmeye yardımcı olur ve böylece mast hücrelerinin salınımı üzerine inhibe edici bir etkiye sahiptir. Çinko eksikliği böylece mast hücre degranülasyonuna yol açarak endojen heparin içeren granüllerin salınmasına sebep olabilir. Bu salınan endojen heparin de osteoporoz patogeneze katkıda bulunabilir (14).

Belirttiğimiz bu 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.

Reginster ve ark. (76), Wallach (80), Steidl ve ark. (78), Cohen (79) yaptıkları çalışmalarda postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum Mg ölçümü sonucunda kronik Mg eksikliği olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra Cohen ve ark. (80), Labib ve ark. (81), Abbott ve ark. (82) alkolik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda genel popülasyonda beklenenden daha fazla oranda osteoporoz tespit etmişler ve bu hastalarda aynı zamanda serum Mg değerlerini de anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Carpenter ve ark. (83) kemik histomorfometrisi ve spesifik osteoblast üretici osteokalsinin sentez ve sekresyonu üzerine belirgin Mg eksikliğinin etkisini belirlemek için yaptığı çalışmada Mg eksikliğinin osteokalsin sentezini düşürdüğü sonucu ortaya çıkmıştır. Ayrıca Bunker (84), Ditmar (85) ve ark. yaptıkları çalışmalarda Mg eksikliğinin osteoporoz gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Sojka ve Weaver'ın (86) kemik üzerinde Mg'ın etkilerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada bir grup menopozdaki 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. (87) tarafından postmenopozal 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. (88) 60 osteoporozlu hastada sadece Mg laktat tedavisi denemiş ve olumlu sonuçlar almışlar. 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl kontroller sonunda klinik olarak ağrının ve sınırlı omurga hareketlerinin düzeldiğini, kifoz ve x-ray bulgularının ilerlemediğini tespit etmişler.

Tranquilli ve ark. (89) 194 postmenopozal osteoporozlu kadında Ca, P ve Mg alımının kontrollere göre daha düşük olduğunu, BMC ile korele olduğunu bulmuşlar. Menopozdan önce ve sonra uygun nutrisyonel tavsiyelerin yapılmasını, bu maddelerin diyetle eklenmesini ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde nutrisyonel değerlendirmenin mutlaka yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Angus (90) ve ark. 159 kadın üzerinde yaptığı çalışmada Fe, Zn ve Mg alımının premenopozal kadınlarda önkol KMY ile pozitif korele olduğunu bulmuşlar ve kemik kütlesini kalsiyumdan başka diğer nutrisyonel faktörlerin de etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Courmet (91) 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 döneminden itibaren süt ve süt ürünlerinin alımının artmasının korunmada etkili olacağı belirtilmiştir.

Nielsen (92) yaptığı bir çalışmada Mg eksikliğinin iyonize kalsiyumu düşürdüğünü, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda görülen değişikliklere benzer değişiklikler oluşturduğunu, optimal Ca metabolizması için gerekli olduğunu ve böylece yaşlı erkek ve postmenopozal kadınlarda sık oluşan yoğun kemik kaybını önlemede gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

Ayrıca Seeling (93) yaptığı bir çalışmada osteoporozun proflaktik tedavisinde kullanılan hormon replasman tedavisinin (HRT) zaten düşük olan Mg seviyesini arttırabileceğini vurgulamıştır. Mg' un kemik yapısı için çok önemli olduğunu ve Mg eksikliğinin ilaçların yan etkilerini arttırabileceğini (yüksek doz hormon replasman tedavisinin tromboemboli riskini artırdığı gibi) ve bu yüzden tedaviye Mg eklenmesinin faydalı olacağını belirtmiştir.

Mg' un ATP üretiminde katalitik yollarda önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Bununla beraber Mg' un, ratlarda yapılan bir çalışmada eksikliği sonucunda, kemik rezorbsiyonunu

tetiklediği gözlenmiş, ancak Mg ve KMY arasındaki ilişki tam aydınlatılamamasına rağmen eksikliğine eşlik eden diğer nutrisyonel faktörler göz önüne alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır (94).

Odabasi ve ark. postmenopozal osteoporozlu hastalarda kırmızı kan hücrelerinde anlamlı şekilde düşük Mg içeriği tespit etmişler ve bunun hücre içi Mg transportunun osteoporozda etkilenmiş olmasıyla açıklamışlardır (95).

Gür ve ark. yaptıkları çalışmada osteoporozda serum Zn ve Mg miktarlarının düşük olduğunu ve kalsitonin ve diyetle eser element ilavesiyle mevcut defisitini kapatılabileceğini bildirmişler, ayrıca normal Ca ve P değerlerine sahip osteoporotik hastalarda eser element değerlendirilmesinin mutlaka yapılmasını tavsiye etmektedirler (96).

Zaichick ve ark. yaptıkları çalışmada, insan iliak kemiğinde eser element analizleri sonucu Ca, Mg ve P içeriğinin yaş ile istatistiki olarak anlamlı şekilde azaldığını tespit etmişler (97).

Biz çalışmamızda, femur boyun kırıklı olgularda Mg içeriğinin osteoartritli olgularımıza göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu gördük ($p<0.005$), aynı şekilde tüm olgular ele alındığında Mg değerleri ve yaş arasında negatif bir korelasyonun olduğunu tespit ettik ($p<0.005$). Ayrıca, çalışmamızda Mg değerleri ile KMY arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p<0.005$).

Osteoporotik hastalarda çinko seviyelerine gelince; bu konuda literatürde çelişkili veriler olmasına rağmen araştırmacıların çoğu Zn'in kemik metabolizmasında önemli bir yere sahip olduğu konusunda birleşmektedirler (98-100). 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 (101). Ayrıca Kanis (102) kitabında Zn eksikliğini osteoporozun nutrisyonel risk faktörleri arasında saymaktadır. Steidl ve ark. (103) yaptıkları çalışmada senil ve postmenopozal osteoporozda Zn seviyelerini daha düşük bulmuşlar ve osteoporozlu hastalarda çinko ve magnezyum arasında da ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ohyr ve ark. (104) 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. (105) osteoporozda Zn'nun rolünü araştırmak için yaptığı çalışmada Zn' nun gıdalarla alımını, serum ve üriner seviyelerle ilişkili varyasyonlarını araştırmışlar ancak osteoporotik hastalarda nonosteoporotik gruba göre serum Zn seviyeleri açısından anlamlı fark bulamamışlardır.

Erben ve ark.'nın ratlarda yaptığı çalışma, Zn eksikliğinin osteoporoz etyopatogenezindeki rolüne gölge düşürecek tarzdadır. Çalışmalarında Zn'nin kemik metabolizmasında essansiyel rol oynamadığını iddia etmektedirler(106).

Ovesen ve ark. osteoporotik ve osteoartritlik hastalardaki Zn statüsünün istatistiki anlamlı farklılıklar gösterdiğini, kaldı ki bu iki hastalığın nadiren aynı hastada beraber bulunabileceğini vurgulamışlardır (107).

Hyun ve ark. diyet çinko alımı ve plazma çinko değerleri ile KMY arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişler (108). Aynı şekilde diyet Zn ve Cu eklemenin postmenopozal kadınlarda kemik kaybını azalttığı, ayrıca diyet sadece Ca eklemenin paradoksal olarak Zn ve Cu emiliminde azalmaya neden olduğu görülmüştür (109).

Biz çalışmamızda, femur boyun kırıklı olgularda Zn içeriğinin osteoartritli olgularımıza göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu gördük ($p<0.005$). Aynı zamanda tüm olgularımız için Zn değerleri ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik ($p<0.005$).

Sonuç olarak özellikle postmenopozal ve senil osteoporoz başta olmak üzere osteoporozda eser elementlerin önemli bir role sahip olduğu, osteoporotiklerde Ca, Zn, Mg 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 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 diğer osteoporoz tedavi ajanlarına ek olarak mutlaka verilmeleri gerektiği ve çocukluk döneminden itibaren bu eser elementlerden zengin olan süt ve süt ürünleri veya bu eser elementlerden zengin gıdaların diyet eklenmesinin, tedavi maliyeti çok yüksek olan bu hastalık ve komplikasyonlarından daha ucuz ve basit nütrisyonel yöntemlerle korunmada yararlı olabileceği sonucuna varıldı (110).

Ayrıca biz çalışmamızda Zn ve Mg dışında Ca miktarlarının da kırıklı olgularda, osteoartritli hasta grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit ettik. Bununla beraber yaş ile kemik Ca, Mg değerlerinin düştüğünü ve bu düşüşün

BMD, T Skoru, Z Skoru ve tomografik dansite değerleri ile korele olduğunu gördük (p<0.005).

Bu nedenle yařlı populasýona yönelik nutrisyonel desteklerin eser elementler açısından zenginleřtirilmesi kanaatindeyiz.

Osteoporoz etyopatogenezi çok etkenlidir. Bundan dolayı osteoporoz tedavisi verilirken çok yönlü düşünülmesi gerekmektedir. Kemik mineral yoğunluğunu yeterli düzeylere çıkarmak ve osteoporoz komplikasyonlarından korunmada sadece ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Osteoporotik hastalara öncelikle osteoporozun neden meydana geldiğini, hangi durumda ilerlemenin artacağını ve ilaç tedavisinin sadece yeterli olmayacağını anlatmak gerekmektedir. En önemli noktanın da tedavi edilmeyen osteoporozun yaşam kalitesini önemli derece etkileyeceğinin belirtilmesidir. KMY lmleri kemiğin gücünü tam anlamıyla yansıtmaya yetmemektedir. Kaldı ki çalışmamızda vaka olgularımızın %30'unun T skorlarının $\geq -1,5$ olması osteoporoz koruyucu tedavi planlamasının önemini göstermektedir.

Osteoporoz tedavisinde diğer önemli bir nokta ise ortopedistlerin osteoporotik kırıkların tedavisi yanında, osteoporotik kırıkların önlenmesinde yeterli bilgi ve beceriye sahip olmasının gerekliliğidir. Bunun en önemli nedeni osteoporozun kişiye, topluma ve ülke ekonomisine getirmiş olduğu yükün tahmin edilenden daha fazla olmasıdır. Osteoporoz Amerika' da postmenopozal beyaz kadınların en az 1/4' ünün, 80 yaş üzerindeki kadınların % 70'inin etkilendiği bir kemik hastalığıdır. Avrupa birliği lkerinde her 30 saniyede bir osteoporotik kırık meydana geldiği ve bu kırıkların yıllık tedavi gideri ise 25 milyar euro olduğu bildirilmiştir (111). Osteoporoz sadece kadınlarla sınırlı bir hastalık değildir, erkekler de bu hastalıktan etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada 2050 yılında bütün dünyada erkeklerde kalça kırığı insidansı % 310, kadınlarda kalça kırığı insidansı ise %240 oranında artacağını bildirmektedir. Bir kişide hayat boyunca kombine olarak kalça, önkol ve vertebra kırığı görülme riski % 40 olarak bildirilmiştir. Bu oran kişinin hayat boyunca kalp ve damar hastalığı görülme oranıyla eşit olarak bildirilmiştir (112). Bu veriler ışığında osteoporozun önlenmesinin multidisipliner olarak yapılmasının gerektiği ve özellikle osteoporotik kırıklarla karşılaşan ortopedistlerin bu hastalıkla daha fazla ilgilenmesi gerekmektedir. Bunun en önemli nedeni ise osteoporotik kırık olması sonrası tedavi edilmediği durumda tekrar kırık olma riskinin 1,5-9,5 kat artmasıdır (113).

6. SONUÇLAR

Çalışmamız sonucunda aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

- Vaka olgularında kemik doku Ca değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.000$).
- Vaka olgularında kemik doku Mg değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=5.182$, $p=0.000$).
- Vaka olgularında kemik doku Zn değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=0.434$, $p=0.008$).
- Vaka grubunda femur boyun BMD değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=6.316$, $p=0.000$).
- Vaka grubunda femur boyun T Skoru değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=7.098$, $p=0.000$).
- Vaka grubunda femur boyun Z skoru değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=5.070$, $p=0.000$).
- Vaka grubunda femur boyun HU cinsinden dansite değerleri osteoartritli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($t=20.5$, $p=0.000$).
- Çalışmamızda, tüm olgular için cinsiyetler göz önüne alındığında, değişkenler arasında bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda şu veriler arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

- Tüm olgular Ca değeri ile T skoru, BMD değerleri ve tomografik dansite değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
- Tüm olgular Mg değeri ile T skoru, BMD değerleri ve tomografik dansite değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
- Tüm olgular Zn değeri ile T skoru ve tomografik dansite değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
- Tüm olgular yaş ile Mg, Ca, tomografik dansite, T skoru, Z skoru ve BMD değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Lawrence GR. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115:3318-25.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368-81.
3. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):407-13.
4. Ungan M, Tumer M. Turkish women's knowledge of osteoporosis. *Fam Pract.* 2001 Apr;18(2):199-203.
5. Baumgaertner MR, Higgins TF. Femoral neck fractures. In: Bucholz WR, Heckman JD. eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Vol 2, 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.1579-634
6. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7(9):1005-10.
7. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Feb;28(2 Suppl 1):95-112.
8. Hamdy R, Baim S, Broy S, et al. Algorithm for the Management of Osteoporosis. *South Med J* 2010;103(10):1009-15
9. Taylor J.C. , Sterkel B, Utley M, Shipley M, Newman S, Horton M: Opinions and Experiences in General Practice on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Management: *Osteoporosis International* 2001.p. 844-48
10. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 76-82.
11. Lunde AV, Barrett-Connor E, Morton DJ. Serum albumin and bone mineral density in healthy older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.*1998;8(6):547-51.

12. Mueller KH, Trias A, Ray RD. Bone density and composition. Age-related and pathological changes in water and mineral content. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1966;48:140–48.
13. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. *J Am Coll Nutr*. 1993 Aug;12(4):384-9.
14. Atik OS. Zinc and senile osteoporosis. *J Am Geriatr Soc*. 1983 Dec;31(12):790-1.
15. Mongiorgi R, Gnudi S, Moroni A, Bertocchi G, Galliani I, Benfenati L. Bone mineral alterations and Mg content in aging. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1990 Jul;66(7):623-30.
16. Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. *J Int Med Res*. 2007 Sep-Oct;35(5):692-5.
17. Mjöberg B. Aluminium-induced hip fractures: a hypothesis. *J Bone Joint Surg Br*. 1989 May;71(3):538.
18. Jurkiewicz A, Wiechuła D, Nowak R, Gaździk T, Loska K. Metal content in femoral head spongy bone of people living in regions of different degrees of environmental pollution in Southern and Middle Poland. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2004 Sep;59(1):95-101.
19. Jurkiewicz A, Wiechuła D, Nowak R, Loska K. Lead content in the femoral heads of inhabitants of Silesia (Poland). *J Trace Elem Med Biol*. 2005;19(2-3):165-70.
20. Wittmers LE Jr, Aufderheide AC, Wallgren J, Rapp G Jr, Alich A. Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch Environ Health*. 1988 Nov-Dec;43(6):381-91.
21. Barker DJ, Chamberlain AT, Detheridge FM, Gardner MJ, Guyer PB. Low lead levels in pagetoid bone. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1982;4(4):243-7.
22. Murray EJ, Messer HH. Turnover of bone zinc during normal and accelerated bone loss in rats. *J Nutr*. 1981 Sep;111(9):1641-7.

23. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect.* 1991 Feb;91:33-7.
24. Helliwell TR, Kelly SA, Walsh HP, Klenerman L, Haines J, Clark R, Roberts NB. Elemental analysis of femoral bone from patients with fractured neck of femur or osteoarthritis. *Bone.* 1996 Feb;18(2):151-7.
25. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol.* 2009;23(3):195-203.
26. Nielsen FH, Stoecker BJ, Penland JG. Boron as a dietary factor for bone microarchitecture and central nervous system function. *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 1991;50:540-2007:277-90.
27. Highlights of the Fourth Annual Conference on Osteoporosis, Amelia Island, Florida, February 22-24, 2001. *South Med J.* 2001 Jun;94(6):561-8.
28. Atik OS, Surat A, Göğüş MT. Prostaglandin E2 - like activity and senile osteoporosis. *Prostaglandins Leukot Med.* 1983 May;11(1):105-7.
29. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):390-406.
30. Winnett G, van Hagen D, Schrey M. Prostaglandin J2 metabolites inhibit aromatase activity by redox-sensitive mechanisms: potential implications for breast cancer therapy. *Int J Cancer.* 2003 Feb 20;103(5):600-5.
31. Nosjean O, Boutin JA. Natural ligands of PPARgamma: are prostaglandin J(2) derivatives really playing the part? *Cell Signal.* 2002 Jul;14(7):573-83.
32. Dietrich JW, Raisz LG. Prostaglandin in calcium and bone metabolism. *Clin Orthop Relat Res.* 1975 Sep;(111):228-37.
33. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, et al. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:450-5.

34. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):417-27.
35. Crilly RG, Sebaldt RJ, Hodsman AB, Adachi JD, Brown JP, Goldsmith CH, Hanley DA, Olszynski WO, Ste-Marie LG, Stephenson GF. Predicting subsequent bone density response to intermittent cyclical therapy with etidronate from initial density response in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):607-14.
36. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):205-10.
37. Chen Z, Maricic M, Lund P, Tesser J, Gluck O. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1998;8(5):423-7.
38. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):414-25.
39. Shawen SB, Belmont PJ Jr, Klemme WR, Topoleski LD, Xenos JS, Orchowski JR. Osteoporosis and anterior femoral notching in periprosthetic supracondylar femoral fractures: a biomechanical analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Jan;85-A(1):115-21.
40. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Aug;83-A(8):1195-200.
41. Schmitz A, Risse JH, Textor J, Zander D, Biersack HJ, Schmitt O, Palmedo H. FDG-PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results. *Osteoporos Int.* 2002 Sep;13(9):755-61.
42. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, Thompson DE. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral

- fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Mayo Clin Proc. 2000 Sep;75(9):888-96.
43. Gehlbach SH, Burge RT, Puleo E, Klar J. Hospital care of osteoporosis-related vertebral fractures. Osteoporos Int. 2003 Jan;14(1):53-60.
 44. Delmas PD. The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Management of Post-Menopausal Osteoporosis. Osteoporosis Int. 2000 Supp.6: 2-17.
 45. Kanterewicz E, Yañez A, Pérez-Pons A, Codony I, Del Rio L, Díez-Pérez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: age-based differences in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2002 Oct;13(10):824-8.
 46. Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. Osteoporos Int. 1998;8(1):53-60.
 47. Van der Voort DJ, Brandon S, Dinant GJ, van Wersch JW. Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data: diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements. Osteoporos Int. 2000;11(3):233-9.
 48. Phillipov G, Phillips PJ. Skeletal site bone mineral density heterogeneity in women and men. Osteoporos Int. 2001;12(5):362-5.
 49. Fordham JN, Chinn DJ, Bates J, Pitcher O, Bell L. Identification of men with reduced bone density at the lumbar spine and femoral neck using BMD of the os calcis. J Clin Densitom. 2004 Summer;7(2):134-42.
 50. Slagle M. Osteoporosis (Medication update): South Med J. 2001 June; 574-78.
 51. Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. Curr Opin Rheumatol. 2002 Jul;14(4):421-8.
 52. Lane JM, Riley EH, Philip Z: Osteoporosis Diagnosis and Treatment JBJS Vol; 78 April 1996.

53. Hamdy R, Osteoporosis (Alendronate): Southern Medical Journal vol 92, No11;1999 Nov 1118-19.
54. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85(9):3109-15.
55. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. Int J Clin Pract Suppl. 1999 Apr;101:14-7.
56. Calhoun NR, Smith JC. Uptake of ⁶⁵Zn in fractured bones. Lancet. 1968 Sep 21;2(7569):682.
57. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):4118-24.
58. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int.1999;9(5):461-8.
59. Mizuike A, Enrichment Techniques for Inorganic Trace Analysis, Springer-Verlag, New York,1983.
60. Marczenko Z, Separation and Spectrophotometric Determination of Elements, Ellis Horwood Limited, New York,1986.
61. Probennahme M, Anreicherung und Analytik, Springer-Verlag, Berlin, 1994.
62. Stiehl JB, Jacobson D, Carrera G. Morphological analysis of the proximal femur. Int Orthop. 2007 June; 31(3): 287–292.

63. 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.
64. Strause L, Saltman PD, Glovacki J: The effect of deficiencies of manganese and copper on resorption of bone particles in rats. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: 145-50
65. 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.
66. Reginster JY, Strause L, Deroisy R, Lecart MP, Saltman P, Franchimont P: Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. *Magnesium* 1989, 8: 106-9.
67. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnesium Trace Elem* 1990; 9: 1-14.
68. 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.
69. Wallach S. Relation of magnesium to osteoporosis and calcium urolithiasis. *Magnesium Trace Elem* 1991-92; 10: 281-86.
70. 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.
71. Eisman JA. Pathogenesis of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.): *Rheumatology*, Mosby, London 1998; 2nd ed. V(2): 8.37.1.
72. 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.
73. Vallee BL, Falchuk Kh. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 72: 79-118.

74. O'Dell BL. Zinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutr Rev.* 1992; 50: 48-50.
75. Murphy P, Wadiwala I, Sharland DE, Rai GS. Copper and zinc levels in "healthy" and "sick" elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Dec;33(12):847-9.
76. Lindeman RD, Clark ML, Colmore JP. Influence of age and sex on plasma and red-cell zinc concentrations. *J Gerontol.* 1971 Jul;26(3):358-63.
77. Calhoun NR, Smith JC. Uptake of Zn in bone tissue. *J Histochem Cytochem*,1961, 9: 141.
78. Steidl L, Ditmar R, Kubíček R. [Biochemical findings in osteoporosis. I. The significance of magnesium]. *Cas Lek Cesk.* 1990 Jan 12;129(2):51-5.
79. Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnes Res.* 1988 Jul;1(1-2):85-7.
80. Cohen L, Laor A, Kitzes R. Lymphocyte and bone magnesium in alcohol-associated osteoporosis. *Magnesium.* 1985;4(2-3):148-52.
81. 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.
82. Yee CD, Kubena KS, Walker M, Champney TH, Sampson HW. The relationship of nutritional copper to the development of postmenopausal osteoporosis in rats. *Biol Trace Elem Res.* 1995 Apr;48(1):1-11.
83. 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):E107-14.
84. Bunker VW. The role of nutrition in osteoporosis. *Br J Biomed Sci*, 1994 Sep, 51(3):228-40.
85. 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.

86. Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev.* 1995 Mar;53(3):71-4.
87. Stendig-Lindberg G, 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.
88. Steidl L, Ditmar R. Osteoporosis treated with magnesium lactate. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1991;129:99-106.
89. 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.
90. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA. Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner.* 1988 Jul;4(3):265-77.
91. Cournot MP, Hercberg S. [Prevention of mineral deficiencies (iron, calcium and magnesium)]. *Rev Prat.* 1993 Jan 15;43(2):141-5.
92. Nielsen FH. Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones. *Magnes Trace Elem.* 1990;9(2):61-9.
93. Seelig MS. Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osteoporosis treatment. *Magnes Res.* 1990 Sep;3(3):197-215.
94. Ishimi Y. [Nutrition and bone health. Magnesium and bone]. *Clin Calcium.* 2010 May;20(5):762-7.
95. Odabasi E, Turan M, Aydin A, Akay C, Kutlu M. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore.* 2008 Jul;37(7):564-7.
96. Gür A, Colpan L, Nas K, Cevik R, Saraç J, Erdoğan F, Düz MZ. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin. *J Bone Miner Metab.* 2002;20(1):39-43.

97. Zaichick S, Zaichick V. The effect of age and gender on 38 chemical element contents in human iliac crest investigated by instrumental neutron activation analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2010 Jan;24(1):1-6.
98. Cerovic A, Miletic I, Sobajic S, Blagojevic D, Radusinovic M, El-Sohemy A. Effects of zinc on the mineralization of bone nodules from human osteoblast-like cells. *Biol Trace Elem Res.* 2007 Apr;116(1):61-71.
99. Yamada S, Inaba M. [Osteoporosis and mineral intake]. *Clin Calcium.* 2004 Dec;14(12):96-9.
100. Rico H, Villa LF. Zinc, a new coherent therapy for osteoporosis? *Calcif Tissue Int.* 2000 Nov;67(5):422-3.
101. Moonga BS, Dempster DW. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res.* 1995 Mar;10(3):453-7.
102. Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communications Ltd. London, Revised ed. 1997:1-259.
103. Steidl L, Ditmar R. Blood zinc findings in osteoporosis. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1990;126:129-38.
104. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, Herzberg M. Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. *Paraplegia.* 1980 Jun;18(3):174-80.
105. Matarán Pérez L, González Domínguez J, Rodríguez Pérez M, Rodrigo D, Abellán Pérez M, Salvatierra Ríos D. [Zinc and osteoporosis]. *An Med Interna.* 1992 Jul;9(7):331-3.
106. Erben RG, Lausmann K, Roschger P, Schöler C, Skalicky M, Klaushofer K, Windisch W. Long-term marginal zinc supply is not detrimental to the skeleton of aged female rats. *J Nutr.* 2009 Apr;139(4):703-9.
107. Ovesen J, Møller-Madsen B, Nielsen PT, Christensen PH, Simonsen O, Hoeck HC, Laursen MB, Thomsen JS. Differences in zinc status between patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Trace Elem Med Biol.* 2009;23(1):1-8.

108. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):715-21.
109. Lowe NM, Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc Nutr Soc*. 2002 May;61(2):181-5.
110. Stránský M, Rysavá L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res*. 2009;58 Suppl 1:S7-S11.
111. Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. Working Party from European Union Member States. *Osteoporos Int*. 1998;8(6):531-4.
112. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
113. Brown JP, Josse Rg. 2002 Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and managment of Osteoporosis Society of Canada. *Osteoporosis update* 7 (1), 2003, 1: 19.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dr. Fatih KARAASLAN'a ait "Osteoporotik Kalça Kırıklı ve Kalça Osteoartritli Hastalarda Eser Elementler ve Kemik Mineral Yoğunluğunun Karşılaştırılması (Klinik ve Biyokimyasal Çalışma)" adlı çalışma, jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : Prof. Dr. Mahmut ARGÜN

İmza

Üye : Prof. Dr. Mahmut MUTLU

İmza

Üye : Prof. Dr. Kudret DOĞRU

İmza

Üye : Doç. Dr. Fuat DUYGULU

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜNEY

İmza