

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDA
ÇİNKONUN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülsün ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Zeki TANER**

**ANKARA
MAYIS 2009**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Zeki TANER'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Onur KARABACAK'a, teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimi hazırlarken de büyük emeği olan ve yakın desteğini gördüğüm Tülay KARPUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

VE..... Hayatta her alanda yanımda olan ve bana destek olan sevgili aileme, yeğenlerim Ayça, Barkın, Çağan ve Naz'a; İYİKİ VARSINIZ.

Dr.Gülsün ÖZTÜRK

27/05/2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	
KISALTMALAR	
TABLolar DİZİNİ	
ŞEKİLLER DİZİNİ	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. KEMİĞİN MAKROSKOBİK VE MİKROSKOBİK YAPISI	
2.1.1. Kemikğin temel yapısal birimleri	
2.2. KEMİĞİN TEMEL ELEMANLARI	
2.2.1. Kemik minerali	
2.2.2. Kemik matriksi	
2.2.3. Kemik hücreleri	
2.3. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASI (REMODELİNG)	
2.4. KEMİK DÖNGÜSÜ	
2.5. KEMİK HÜCRELERİNE ETKİLİ OLAN SİSTEMİK VELOKAL FAKTÖRLER	
2.5.1. Paratiroid Hormon	
2.5.2. Kalsitriol [Aktif Vit-D=1,25 (OH) ₂ vit D ₃]	
2.5.3. Kalsitonin	
2.5.4. Glukokortikoid	
2.5.5. Büyüme Hormonu ve İnsülin benzeri büyüme faktörü	
2.5.6. Seks Hormonları	
2.5.7. Tiroid Hormonları	
2.5.8. Diğerleri	

2.6. DORUK KEMİK KİTLESİ	
2.7. OSTEOPOROTİK KEMİĞİN ÖZELLİKLERİ	
2.8. OSTEOPOROZ TANIM	
2.9. OSTEOPOROZ SINIFLANDIRILMASI	
2.9.1. Sekonder Osteoporozda Etyolojiye Göre Sınıflama	
2.10. OSTEOPOROZ PATOFİZYOLOJİSİ	
2.10.1. Tip I (Postmenopozal) Osteoporoz Patofizyolojisi	
2.10.2. Tip II (Senil) Osteoporoz Patofizyolojisi	
2.11. OSTEOPOROZDA RİSK FAKTÖRLERİ	
2.11.1. Yaş	
2.11.2. Menopoz	
2.11.3. Vücut Ağırlığı	
2.11.4. Genetik faktörler	
2.11.5. Beslenme	
2.11.6. Sigara kullanımı	
2.11.7. Azalmış fiziksel aktivite	
2.11.8. İlaçlar	
2.11.9. Menarş yaşı	
2.12. ÇİNKO (ZN) VE KEMİK DANSİTESİ	
2.12.1. Çinkonun dokularda dağılımı	
2.12.2. Çinkonun besinlerde dağılımı	
2.12.3. Çinko homeostazı	
2.12.4. Ekzojen malnutrisyon	
2.12.5. Çinko eksikliği ve semptomları	
2.12.6. Zn-kemik	
3- MATERYAL VE METOD	
4- BULGULAR	

5- TARTIŞMA	
6- ÖZET	
7- SUMMARY	
8- KAYNAKLAR	
9- ÖZGEÇMİŞ	
10- EKLER	
Ek-1 Etik Kurul Onayı	

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
Ark	: Arkadaşları
BMI	: Vücut kitle indeksi
BMU	: Kemik multi hücrese1 birimi
Ca	: Kalsiyum
Cu	: Bakır
Dexa	: Dual-energy X-ray Absorbsiometri
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IL	: Interlökin
KMD	: Kemik mineral dansitesi
NOF	: National Osteoporosis Foundation
OKS	: Oral kontraseptif
OP	: Osteoporoz
PG	: Prostaglandin
PTH	: Parathormon
SD	: Standart Deviasyon
TSH	: Troid stimüle edici hormon
Vit D	: D Vitamini
Zn	: Çinko

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Kemiğin temel yapısal elemanları	
Tablo 2. Kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyen hormonal ve lokal faktörler	
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütüne göre osteoporoz tanımı.....	
Tablo 4. Bölgesel osteoporozu açan nedenler	
Tablo 5. Kadınlarda östrojen eksikliğine yol açan nedenler	
Tablo 6. Tip I ve Tip II Osteoporozun karşılaştırılması.....	
Tablo 7. Optimal kalsiyum ihtiyacı.....	
Tablo 8. Osteoporozda risk faktörleri	
Tablo 9. Olguların femur ve lomber T skor değerleri	
Tablo 10. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri	
Tablo 11. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının menopoz şekli.....	
Tablo 12. Olguların OKS ve HRT kullanım öyküsü.....	
Tablo 13. HRT almış ve almamış olan olguların ortalama KMD değerleri.....	
Tablo 14. OP ve kontrol grubu olgularının ortalama boy-kilo ve BMI Ölçümleri	
Tablo 15. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının eğitim düzeyi.....	
Tablo 16. Olguların sedanter yaşam öyküsü	
Tablo 17. Osteoporoz ve kontrol grubunda süt tüketimi.....	
Tablo 18. Osteoporoz ve kontrol grubunda yoğurt tüketimi.....	
Tablo 19. Osteoporoz ve kontrol grubunda peynir tüketimi	
Tablo 20. Osteoporoz ve kontrol grubunda gıdalarla çinko alımı	
Tablo 21. Olguların serum çinko düzeyi.....	
Tablo 22. Osteoporoz ve kontrol grubunda kahve tüketimi.....	
Tablo 23. Osteoporoz ve kontrol grubunda sigara tüketimi.....	
Tablo 24. Osteoporoz ve kontrol grubunda ailede OP hikayesi.....	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Kompakt ve spongiyoz kemiğin şematik görünümü
- Şekil 2.** Dekalsifiye edilmiş kompakt (lamelli) kemik dokusunda
lameller, havers kanalı ve osteositler
- Şekil 3.** Masere kemikte osteositlerin bulunduğu osteoplastlar ve
kanaliküller
- Şekil 4.** Kemik dokusundaki kanaliküller içinde osteositin yerleşimi
- Şekil 5.** Kemik dokusundaki hücreler
- Şekil 6.** Kemik remodeling siklusu
- Şekil 7.** Kemiğin yeniden yapılanması
- Şekil 8.** Kadın ve erkeklerde kortikal kemik mineral dansitesinin yaşla
değişimi.....
- Şekil 9.** Normal ve osteoporotik vertebra görüntüsü
- Şekil 10.** Osteoporoz sınıflandırılması.....
- Şekil 11.** Tip I (Postmenopozal) Osteoporoz Patogenezi
- Şekil 12.** Tip II (Senil) Osteoporoz Patogenezi
- Şekil 13.** Olguların ortalama femur ve lomber T skor değerleri.....
- Şekil 14.** Kontrol ve OP olgularının yaşa göre T skor dağılımları
- Şekil 15.** OP ve kontrol grubu olgularının ortalama BMI (kg/m²)
Ölçümleri
- Şekil 16.** Olguların eğitim yüzdeleri
- Şekil 17.** Olguların serum çinko düzeyi.....

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP); kemik kitlesinde azalma ve kemik kırılabilirliğinde artış ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır. Özellikle vertebra, kalça ve distal radiusa kırıklarla sonuçlanabilmekte ve olguların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1).

National Osteoporosis Foundation (NOF,2006)'a göre; dünyada 200 milyonun üzerinde osteoporotik olgu mevcuttur. ABD'de, yaklaşık 10 milyon osteoporotik olgu olup; bunun 8 milyonunu kadınlar oluşturmaktadır. Olguların %50'si,55 yaş üzerindedir ve yaşla birlikte insidans artmaktadır. Her yıl ABD'de, osteoporoza bağlı 1,5 milyon kişi fraktür nedeniyle hospitalize edildiği rapor edilmiş olup; bunun 300.000 kalça fraktürü,700.000 vertebra,250.000 bilek kırıklarıdır. OP'ye bağlı fraktürler nedeniyle 2005 yılında,19 milyon dolar harcama yapılmış ve bu rakamın 2025 yılında 25 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Yine NOF (2006)'a göre,50 yaş üstünde kalça fraktürü geçiren olgulardan %24'ünün, ilk bir yıl içinde öldüğü; %20'sinde, fraktür sonrası ciddi bakım gerektiği ve sadece %5 hastanın bakıma ihtiyaç duymaksızın ilk 6 ay içinde yürüyebildiği ifade edilmiştir (1).

Yaşlılıkta, özellikle menopozdaki kadınlarda, kemik kitlesi azalmakta, kemik yapım/yıkım döngüsü yıkım lehine gelerek kemik mineral yoğunluğu düşerek kırık riski artmaktadır (2). Osteogenez sistemik hormonlar ve kemik mikro çevresinde mevcut büyüme faktörleri tarafından kontrol edilmektedir. Hormon ve büyüme faktörlerine ek olarak, eser elementler ve mineraller direkt ve indirekt mekanizmalarla kemik gelişim ve rezorpsiyonuna etki etmektedir. Bu elementler arasında yer alan çinkonun normal kemik metabolizması için gerekli olduğu üzerinde durulmaktadır (3).

Çinko (Zn), birçok hüresel fonksiyon için gerekli esansiyel bir eser elementtir. Vücutta 300'den fazla enzimin ve transkripsiyon faktörünün kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit sentezi ve yıkımı olmak üzere, birçok metabolik işlemde çinko gereklidir. Bu yüzden çinko homeostazisinde dengesizlik (hre içi alınma, atılma, hre içi depolanma ve taşınma) ve çinko eksikliği, birçok kronik hastalığa yol açmaktadır (4).

Çinko, osteoblastlar üzerine proliferatif ve selektif olarak osteoklastlar üzerine inhibe edici etkisi ile kemik metabolizmasında rol alan esansiyel bir elementtir (5). Senil osteoporoz etiyolojisinde çinko eksikliğinin rolü vardır. Çinko kemik turnoverini etkileyerek ki; bunu bazı enzimlerin kofaktörü olması ile yapar, iskelet sistemi üzerine etkide bulunur. Çinko, osteoklastogenesis ve osteoklast fonksiyonlarının potent inhibitörüdür (6).

Çinko eksikliği ve düşük kemik mineral dansitesi arasında korelasyon olduğu ve çinko eksikliğinin kemik yapımı üzerine olumsuz etkilerini gösteren pek çok çalışmaya rağmen, literatürde çinko ile osteoporoz arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da vardır (7,8,9,10).

Çalışmada amacımız, osteoporoz risk faktörleri ve serum çinko düzeyinin osteoporozdaki rolünü incelemektir. OP etiyolosinde çinko eksikliğinin rolü gösterilirse tedavide günümüz uygulamalarından farklı yaklaşımlar gündeme getirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİĞİN MAKROSKOBİK VE MİKROSKOBİK YAPISI

Kemik dokusu, organizmada yaygın bulunan ve basit bir statik yapıdan çok metabolik, hematolojik ve birçok endokrinolojik fonksiyonu olan; sürekli yapım ve yıkımın yaşandığı dinamik, akıllı bir ünedir. Bu dinamik yapıda kemik homeostazisi, osteoblast ve osteoklast hücreleri desteği, aktivitesi ve yaşam süreleri arasındaki sıkı bir işbirliği ve denge ile sağlanmaktadır. İskelet sistemi, kemik ve kırıldan oluşan özel bir bağ dokusu olup, üç temel işlevi vardır.

1. Mekanik: Destek işlevi ve kaslar için yapışma yeri oluşturarak; vücut hareketlerinin sağlanması.
2. Koruma: Tüm organlar ve kemik iliği için.
3. Metabolik: Kalsiyum (Ca), fosfat ve diğer çeşitli iyonların deposu. Anatomik olarak, iskelette iki tip kemik yapısına rastlanır (11).
 - Yassı kemik (kafa kemikleri, skapula, mandibula ve ileum)
 - Uzun kemik (tibia, femur, humerus)

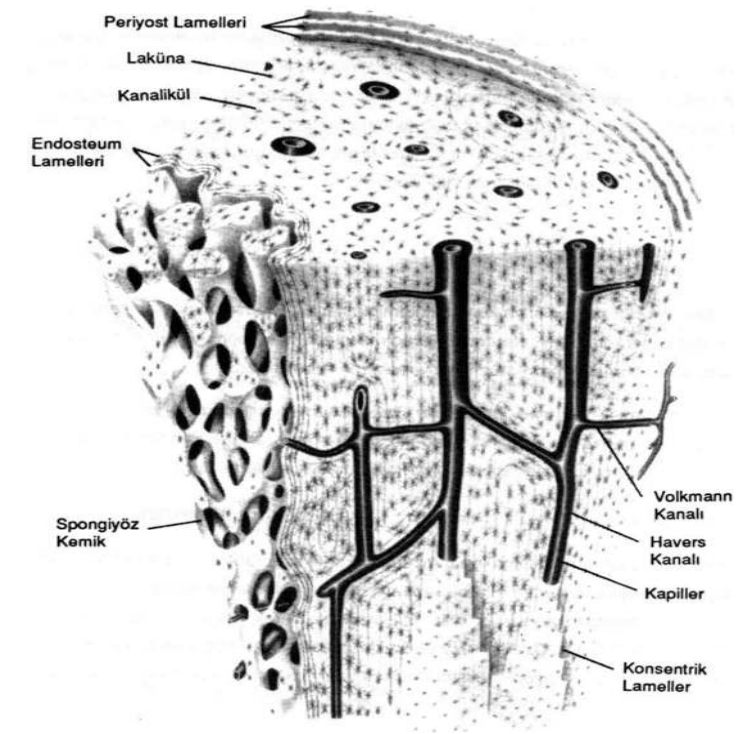
Bu kemikler; temelde sırasıyla, intramembranöz ve endokondral yolla gelişir. Ancak; uzun kemiklerin gelişiminde, her iki tip kemikleşme de rol oynar (11).

Makroskopik olarak iki tip kemik yapısına rastlanır. Dışta kılıf benzeri kortikal kemik, içte üç boyutlu trabeküler ağı oluşturduğu trabeküler kemiktir. Bu tarz yapılanma, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlevin yapılmasını sağlar.

Trabeküler kemik; birbiriyle bağlantılı plaklar halinde, üç boyutlu dantele benzer bir yapısal oluşumdur. Esas olarak, uzun kemiklerin uçları ve vertebralarda bulunur. Yapısı gereği sahip olduğu geniş kemik yüzey alanına bağlı olarak,

yüksek metabolik aktivite gösterir. Ayrıca, kemiğe yansıyan kompresif yüklere karşı da kemiğin dayanma gücünü artırır.

Kortikal kemik; kompresif yüklerin yanında eğilme ve torsiyonel güçlere karşı da kemiği koruma görevini üstlenmiştir. Kortikal kemik, diyafizde kalındır ve kemik iliğinin bulunduğu boşluğu çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incilir ve burada kemiğin içini ince, kalsifiye trabekülaların oluşturduğu trabeküler kemik doldurur. Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardır (Şekil 1). Organize kemik hücreleri bu yüzeylerde, periostium ve endostium katmanlarını oluşturur. Kemiğin dış yüzeyini oluşturan periost iki katmanlıdır. Dıştaki fibröz katman, kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişkide olup, farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman (kambium); çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan, fibroblast benzeri hücrelerden oluşur ve kemik gelişimi döneminde kemik yapımında görev alarak kemiklerin büyümesinde, yaşlılıkta da kemik çapının artışında rol alır (12,13).

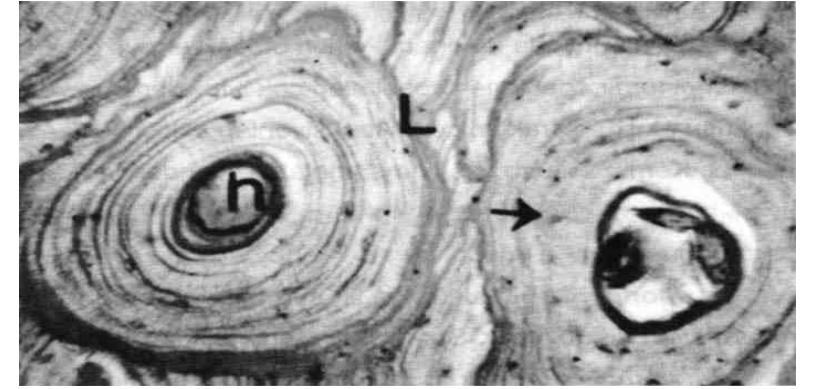


Şekil 1. Kompakt ve spongiyöz kemiğin şematik görünümü (14)

Mikroskopik olarak woven ve lameller tip olmak üzere; iki tip kemik yapısına rastlanır (12).

Woven kemik; kollagen liflerinin birbirinden ayrık ve düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Woven kemik, sağlıklı bir erişkin organizmada bulunmaz. Ancak, çok hızlı kemik yapımı ile seyirli Paget hastalığı, florozis ve kırık iyileşme dönemi gibi patolojik koşullarda saptanır.

Lameller kemik; kollagen liflerin birbirine paralel ve düzenli dizilimiyle oluşan, erişkin döneme özgü, katmanlar şeklinde bir kemik yapısıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Dekalsifiye edilmiş kompakt (lamelli) kemik dokusunda lameller (L), havers kanalı (H) ve osteositler (→□) görülüyor (14)

2.1.1. Kemiğin temel yapısal birimleri;

Osteon (Haversian Sistem); kortikal kemikte, cement çizgileri ile birbirinden ayrılmış silindir-tüp şeklinde oluşumlardır.

Trabekula paketleri; trabeküler kemikte, yine cement çizgileri ile birbirinden ayrılmış oluşumlardır.

Kemiğin yapısal birimi, kemik yüzeyinde ve henüz tamamlanmamış ise, “kemik multihücrese birimi” (BMU) adını alır. BMU ve trabekula paketleri, trabeküler kemik yanında korteksin iç yüzeyinde de bulunabilir. İç kortikal yüzey, bu açıdan trabeküler kemiğe çok benzer. Trabeküler kemik ve iç kortikal kemik yüzeyi, osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (13).

2.2. KEMİĞİN TEMEL ELEMANLARI

Kemik dokusu, kemik hücreleri ve ekstrasellüler kemik matriksinden oluşur (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Kemiğin Temel Yapısal Elemanları

Kemik Minerali	Hidroksiapatit
Kemik Matriksi	Kollajen, kollajen dışı proteinler, lipidler
Hücreler	Osteoblast, yüzey hücresi, osteosit, osteoklast
Su	

2.2.1. Kemik Minerali

Kemik Minerali, kollagen liflerin içinde ve aralarında bulunan Ca Hidroksi Apatit $[Ca_{10} (PO_4)_6 (OH)_2]$ den oluşan, iğne-plak-çubuk şeklinde küçük kristallerdir ve kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3 ünü oluşturur. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine karbonat veya hidroksil grupları yerine klor ve flor bulunabilir. Bu eklentiler, kristalin çözünübilirlik gibi bazı fiziksel özelliklerini değiştirerek, normal işlevlerin değişimine yol açan önemli biyolojik

etkiler oluşturur. Birbirinden farklı iki tip mineralizasyon mekanizması vardır (13):

- Vezikül aracılı mineralizasyon: Ekzositoz yoluyla extrasellüler matrikse salınan veziküller aracılığı ile gerçekleşir. Kalsifiye kıkırdak ve woven kemikte görülür.
- Heteropolimerik matriks fibrilleri aracılı mineralizasyon: Kollajen liflerinin özel organizasyonu sonucu ortaya çıkan boşluklarda mineral birikimi ile gerçekleşir. Lameller kemikte görülür.

2.2.2. Kemik Matriksi

Kemik Matriksi, kollagen (%90) ve kollagen dışı (%10) proteinlerden oluşur. Kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenen kalsifikasyon yeteneğine sahip kemik yapısıdır ve kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35 ini oluşturur.

Tip I Kollagen, iki α_1 ve bir α_2 polipeptid zincirinden oluşan trimerik bir protein olup, yapısı gereği gerilmeye karşı kemiğin dayanma gücünü oluşturur. Osteoblastlar tarafından prekürsör bir protein (prokollagen) olarak sentezlenir ve dış ortama salınır. Prokollagen ekstraselüler ortamda değişime uğrayarak fibriler kollagen yapısı oluşur. Daha sonra kollagen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla kararlı bir yapıya kavuşturulur (13).

Kollagen dışı proteinler ise, $\frac{1}{4}$ ü kemik matriksi tarafından tutulan serum proteinleri (trombosit büyüme faktörü, albumin, α_2 glikoprotein gibi), geri kalan büyük kısmı osteoblastlar tarafından sentezlenen, moleküler yapıları tanımlanmasına karşın işlevleri henüz kısmen anlaşılamamış, proteinlerden oluşur. Bunlar; alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin, kemik sialoproteini, osteopontin, proteoglikanlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerdir.

2.2.3. Kemik Hücreleri

Kemik metabolizması, çeşitli çevresel uyarılara (kimyasal, mekanik, elektriksel, magnetik gibi) çok duyarlı olan kemik hücrelerince ayarlanır. Uyarılara karşı özgül yanıt, membranda veya hücre içindeki reseptörler aracılığı ile oluşur. Başlıca kemik hücreleri; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteositlerdir (12).

Osteoblastlar; 20-30 mikrometre çapında, kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren hücrelerdir. Erişkin yaşamda kemik iliğinde bulunan pluripotent ana hücreden gelişir (12).

İşlevleri:

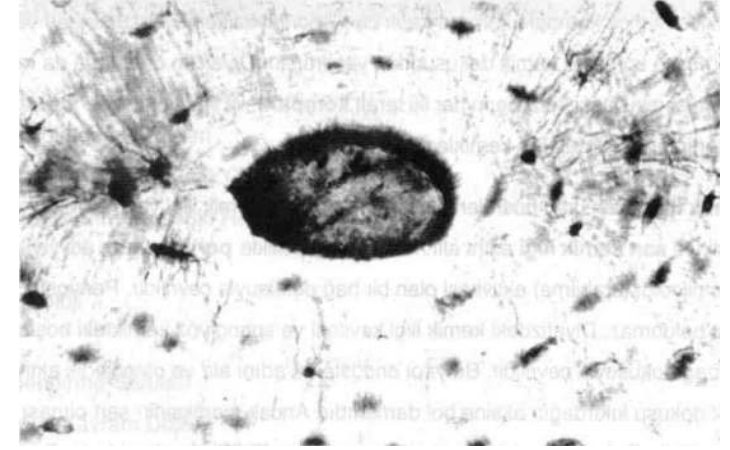
- Başta kollogen olmak üzere tüm kemik matriksi elemanlarının sentezi, organizasyonu ve mineralizasyonu,
- Kemiğin yeniden yapılanmasını kontrol eden lokal ve sistemik faktörlere ait reseptörleri aracılığı ile kendilerine gelen uyarıyı algılayıp, hücresel açıklıkları ile uyarının diğer hücrelere iletiminin sağlanması,
- Kemik metabolizmasında rol alan bir kısım faktörlerin sentezlenmesi.

Olgun osteoblastların bir kısmı (%35), yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar.

Osteositler (Şekil 3); kanaliküller içindeki hücresel uzantıları aracılığı ile diğer osteositler, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri olan (12), mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir (Şekil 4).

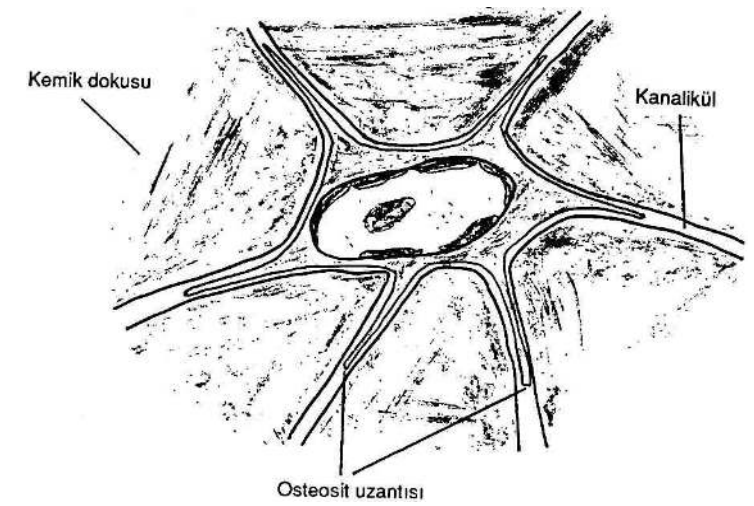
İşlevleri:

- Osteositik osteolizis
- Kemik yapımı
- Mekanik uyarıyı algılama



Şekil 3. Masere kemikte osteositlerin bulunduğu osteoplastlar ve kanaliküller (14)

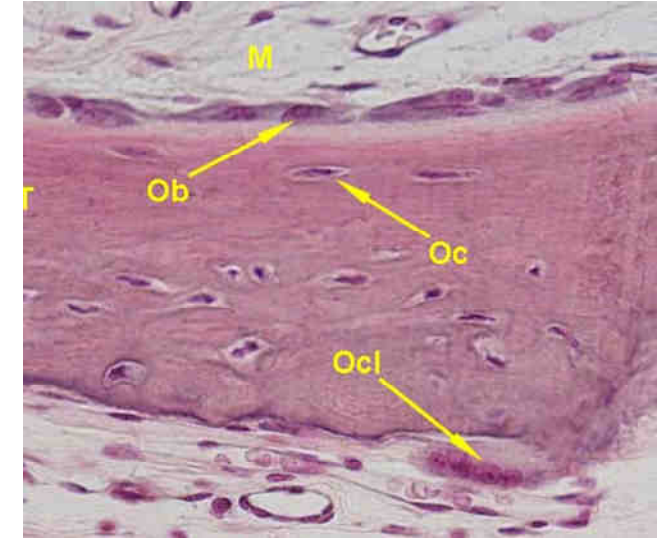
Osteoklastlar; kemik yüzeyinde prekürsör hücreleri (hematopoetik mononükleer fagositik seri hücreleri)’nin füzyona uğraması ile oluşan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Ancak; kendi serisinde gelişmeye başlamış monosit ve makrofajlar da, uygun koşullarda osteoklasta dönüşebilir. Osteoklast prekürsör hücreleri, kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur (12).



Şekil 4. Kemik dokusundaki kanaliküller içinde osteositin yerleşimi (14)

Fırçamsı kenar ve organelsiz bir sitoplazmik bölge olmak üzere iki yapısal alan içerir. Fırçamsı kenar; kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile

osteoklastların etkileşimini sağlayan, pek çok sitoplazmik uzantı içeren kıvrımlı membran yapısıdır. Organelsiz sitoplazmik bölge; fırçamsı kenarı çevreleyen ve kontraktil proteinlerden zengin hücresel bir alandır. Burada bulunan mikroflamanların, organize olması sonucu oluşan ‘podozom’adlı yapılar, osteoklasta hareket özelliği kazandırır.



Şekil 5. Kemik dokusundaki hücreler (14) (T:Trabeküler kemik, M:Matriks, Ob: Osteoblast, Oc: Osteosit, Ocl: Osteoklast)

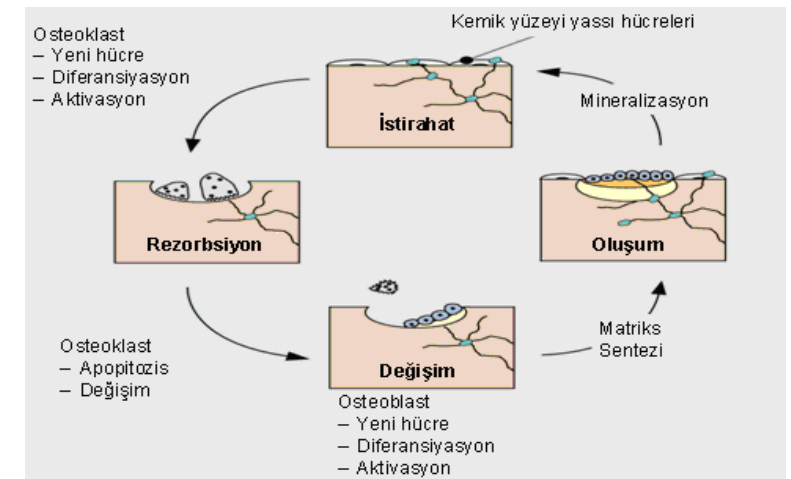
Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde (Howship lakünaları oluşturur), kortikal kemik içinde tünel şeklinde bulunur (Şekil 5) (12,14). Osteoklastların yaşam süresi 3-4 haftadır ve bir yıkım siklusunun sonunda apoptozise uğrarlar. Osteoklastların temel görevi; kemik mineralini çözerek ve kemik matriksini yıkarak kemik yıkımını gerçekleştirmektir.

Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Aktive osteoklast integrinler (transmembran adhezyon reseptörleri) aracılığı ile kemik yüzeyine yapışır ve fırçamsı kenar ile organelsiz sitoplazmik bölgeyi oluşturur. Bir yandan fırçamsı kenardaki hidrojen pompası tarafından (H^+ ATPaz) hidrojen salgılanıp kemik yıkım bölgesinde asid pH oluşturulurken, diğer yandan salgılanan kollagenaz ve lizozomal sitein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimler ile kemik yıkımı gerçekleştirilir (13).

2.3. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASI (REMODELİNG)

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü durumundadır. Kemik büyümesine ve iskelet gelişimine izin veren kemik dokusunun değişimine, kemiğin yapılanması (modeling) denir (15). Yapılanma; çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta iskelet büyür ve gelişir. Bu dönemdeki kemik doku dengesi pozitif yöndedir; yani yapım yıkımı geçer. Bu dönem, büyümenin durduğu ve doruk kemik kütlelerinin oluştuğu döneme kadar devam eder. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı (turnover rate) yaklaşık %100/ yıldır.

Geç adolesan dönemde, büyüme tamamlandıktan ve doruk kemik kitlesi ve yoğunluğu kazanıldıktan sonra kemik dokusundaki değişimler “kemiğin yeniden yapılanması” (remodeling) olarak tanımlanır (Şekil 6). Kemik dokusu kemiğin görünümünde önemli bir değişiklik olmadan yeniden şekillenir. Erişkinde kemik döngü hızı trabeküler kemikte %25/yıl, kortikal kemikte ise %3/ yıldır.



Şekil 6. Kemik remodeling siklusu (18)

Kemiğin yeniden yapılanmasından sorumlu temel ögeleri; iyi differansiye olmuş osteoklastlar ve osteoblastlardır. Bu hücreler birlikte BMU’yu oluştururlar. Kemik dokusunun osteoklastlar tarafından rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından yerine konulması, normalde birlikte ve uyum içinde gerçekleştirilir. Trabeküler kemik iskeletin sadece %25’ini oluşturmasına karşın, kemik döngüsünün %80’inden sorumludur. Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar; aktivasyon, yıkım, dönüş, yapım ve sessiz dönem (dinlenme) olmak üzere beş dönemde incelenir. Yeniden yapılanan kemik remodeling aşamalarının son basamağıdır. “Kemiğin yapısal ünitesi” adı verilen bu oluşumun erişkinde yıkılıp, tümüyle yeniden yapılması yaklaşık 3-6 aylık bir zaman gerektirmektedir (15,16,17).

2.4. KEMİK DÖNGÜSÜ

1) Aktivasyon: Sessiz dönemdeki kemik yüzeyinin rezorpsiyon için hazırlandığı dönemdir. Mineralize kemik yüzeyini kaplayan ince kollajenöz membran uzaklaştırılır. Sağlıklı bir erişkinde aktivasyonun frekansı 10/dakikadır ve sıklığı kemik dokuda mevcut olan yeni remodelling (Şekil 6) alanlarının çokluğuyla doğrudan ilişkilidir. Paratiroid ve tiroid hormonları aktivasyon frekansını artırır. Gonadal steroidler ve kalsitoninler ise aktivasyon inhibitörleridir (15).

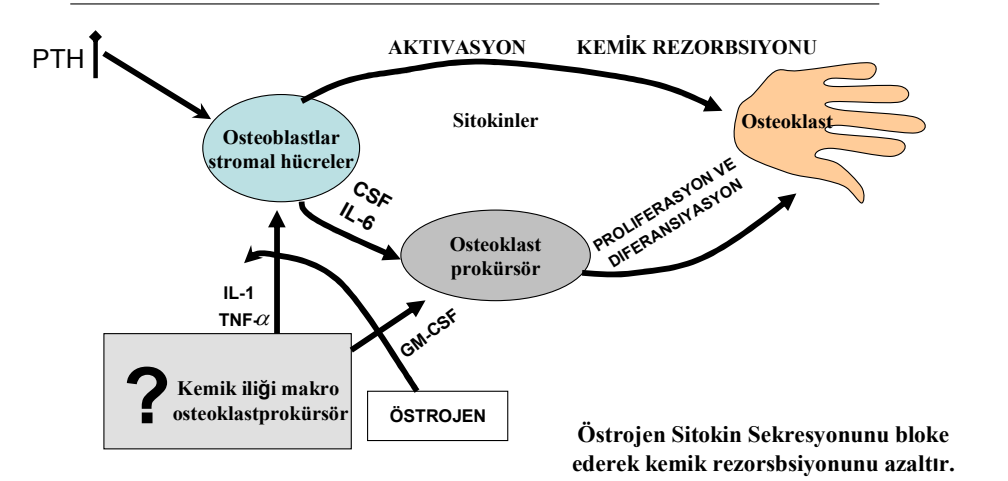
2) Rezorpsiyon (yıkım): Osteoklastlar aktive olur ve trabeküler kemikte, günde 20 mikrometre yol katederek; yüzeyde erozyon kavitesi oluştururlar. Yıkım fazı trabeküler kemikte 42 gün, kortikal kemikte 27 gündür.

3) Dönüş: Preosteoblastlar ortaya çıkar. Yıkımın yapıma dönüştüğü bu fazda cement çizgisi oluşur. Bu çizgi, yıkımın sınırını belirler, eski ve yeni kemiği birleştirir.

4) Yapım: Osteoblastların farklılaşıp, osteoid salgılayarak yeni “temel yapısal ünite” veya “osteon” oluşumunu başlattığı dönemdir. Trabeküler kemikte 25, kortikal kemikte 35 gün sürer.

5) Sessiz dönem: Kemik yüzeyi “astar hücreler” denilen koruyucu kemik hücreleriyle örtülüdür (15).

Kemiğin yeniden yapılanması, osteoblast ve osteoklastlarla etkileşen sistemik hormonlar ve lokal faktörler tarafından kontrol edilir (Şekil 7).



Şekil 7. Kemik yeniden yapılanması (18) (CSF: Koloni stimüle edici faktör, IL-6: İnterlökin 6, IL-1: İnterlökin 1, tnf- α : Tümör nekrosis faktör, GM-CSF:Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör)

Normal bir yeniden yapılanma siklusunda, yapılan kemik miktarı yıkılana eşittir. Kayıp veya kazanç yoktur. Osteoporozda ise, yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmuştur. Bunun nedeni; yıkımın artışı veya yapımdaki azalmadır. Trabeküler kemikte yaşa bağlı kayıp yavaş oluşurken, menopoz döneminde görülen kayıp artmış kemik döngüsü nedeniyle hızlıdır (19).

2.5. KEMİK HÜCRELERİNE ETKİLİ OLAN SİSTEMİK VE LOKAL FAKTÖRLER

Kemik hücrelerine etkili bir çok lokal ve sistemik hormonlar, interlökinler ve büyüme faktörleri vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyen hormonal ve lokal faktörler:

PTH	İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
Kalsitonin	Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β)
İnsülin	Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
Büyüme hormonu	Trombositleri derive eden büyüme faktörü
Kortikosteroidler	Sitokinler (IL-1, TNF vs)
Seks steroidleri	Koloni stimule eden faktör
Tiroid hormonları	Prostaglandinler (PG)

2.5.1. Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid hormon, tiroid bezinin komşuluğunda yer alan dört adet paratroid bez tarafından salınan kalsiyum homeostazisinin en önemli düzenleyicisidir. Kalsiyum düzeyinin azalması ile PTH salınımı artar ve kemik yıkımı başlar. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınımı dinamiktir ve ekstrasellüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. PTH aralıklı enjeksiyonlar halinde uyarıldığında kemik formasyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Paratiroid hormonun serum düzeyi 10-65 pg/ml'dir. Paratiroid hormon molekülü 84 aminoasitten oluşur. Karaciğerde metabolize olarak, N- ve C- terminal parçalarına ayrışır. Paratiroid hormon reseptörü tarafından tanınan bölüm biyolojik olarak aktif olan ilk 38 aminoasittir.

Kemik ve Ca metabolizması üzerine olan etkileri:

- Kemik rezorpsiyonunu artırır.
- Böbrekte 1- α hidroksilaz aktivitesinde artış ile 1,25 (OH)₂ D vitamini düzeyini artırır.
- Barsaktan kalsiyum emilimini artırır.
- Böbrek distal tubulusunda kalsiyum geri emilimi artırır.
- PTH düzeyi sürekli olarak yüksek olduğunda kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısıdır (13).

2.5.2. Kalsitriol [Aktif Vit-D=1,25 (OH)₂ vit D₃]

D vitamini (vit D), güneş ışınının etkisiyle deride sentezlenen steroid yapısında bir hormondur. Vit D ayrıca, diyetdeki hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinler aracılığıyla alınır. Vit D karaciğer ve böbrekte iki hidroksilasyon basamağıyla aktif hormon (1,25 (OH)₂D₃) haline dönüşür. D vitaminin hedef organları, barsak, kemik ve paratiroid bezidir. Barsakta kalsiyum absorpsiyonunu artırır, PTH salınımını inhibe eder. Kemikte ise, mineralizasyonu ve hücre farklılaşmasını stimüle eder. PTH gibi kemik üzerine karmaşık etkileri vardır. Bir taraftan kemik rezorpsiyonunu artırırken; bir taraftan da osteoblastların maturasyonuna katkıda bulunur (13).

2.5.3. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salınan 32 aminoasitli polipeptid yapısında bir hormondur. Kalsitonin, tübüler kalsiyum geri emilimini inhibe ederek, serum kalsiyum seviyesini düşürür. Osteoklast yapımı azaltarak, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik rezorpsiyonunun azalması ile kana geçen kalsiyum miktarı azalır. Osteoblastlara yaptığı etki ile de fosfatın

kemik hücrelerine alınmasını sağlayarak, fosfat ve kalsiyum kombinasyonunun hidroksiapatit şeklinde çökmesine yol açar. Bu şekilde, kanda kalsiyum ve fosfat düzeyini düşürür (13).

2.5.4. Glukokortikoid

Kemik ve Ca metabolizması üzerine olan etkileri:

Fizyolojik olarak osteoblastik hücrelerin farklılaşmasında rol alır. İn vivo fazlalığında (Cushing hastalığı, glukokortikoid tedavisi); erken dönemde osteoklastogenezi arttırarak kemik yıkımına neden olurken; ileri dönemde osteoblast sayı ve aktivitesini azaltarak, yeniden yapılanma hızını ve kemik yapımını azaltır. Sonuç diffüz kemik kaybıdır. Bu kayıp, kortikal kemiğe oranla trabeküler kemikte daha belirgindir. Gastrointestinal sistemden Ca Emilimini azaltır. Renal Ca kaybını arttırır (18,20).

2.5.5. Büyüme Hormonu ve İnsülin benzeri büyüme faktörü

İskelet gelişmesinde, özellikle büyüme plağı düzeyinde ve encondrial kemik gelişiminde çok önemlidir (18,20).

2.5.6. Seks Hormonları

Seks steroidleri organizmasının birçok organ ve sistemini etkilediği gibi kemik üzerine de önemli etkiler yapmaktadır.

Östrojenin kemik ve Ca metabolizması üzerine olan etkileri:

- Osteoblast ve osteoklasttaki östrojen reseptörleri aracılığı ile kemik döngüsünü ve sonuçta kemik yıkımını azaltır.
- Osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunun sağlayan osteoblastik faktörlerin sentez ve salgılanmasını azaltır.
- Osteoklastlara doğrudan etki ederek, proteolitik enzimlerin salgısını ve kemik yıkım yeteneklerini azaltır.
- Osteoklast apoptozunu artırarak sayılarını azaltır.
- PTH’a renal duyarlılığını azaltarak renal Ca atılımını artırır.
- Böbreklerde doğrudan 1-alfa hidroksilasyon aşamasında etki ederek, Vit D sentezini hızlandırır. Dolayısıyla, barsak epitelinin villus sayısı ve emilim yüzeyi artar. Ca transportunda görevli proteinlerin sentezi hızlanır ve dolayısıyla barsaktan Ca emilimi artar.
- Kemikte PTH’ya kısmi direnç oluşturur ve dolaylı yoldan serum PTH düzeyini artırır. Artan PTH, böbrekten Ca geri emilimini azaltır ve aynı zamanda 1-alfa hidroksilasyon aşamasında etki ederek, Vit D biyosentezini hızlandırır. Böylece Ca barsaktan emilimi bir diğer yolla da artış göstermiş olur (13,15,20).

Progesteron; kemik üzerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar vardır vardır. Uzun süreli depot medroksiprogesteron asetat kullananlarda gerek lomber gerek femurdan ölçülen kemik mineral dansite (KMD) değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (21). Özellikle, OP için risk faktörlerine sahip bireylerde (düşük vücut ağırlığı, ailede OP hikayesi, sigara kullanımı) depot medroksiprogesteronun bu etkisi daha belirgindir. Hatta 2 yıldan uzun süreli kullanımında oluşan düşük östrojen düzeyleri menopoz semptomlarını da beraberinde getirir (21).

Androjenler; ya doğrudan, ya da kas kütlesini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (13,15).

2.5.7. Tiroid Hormonları

Tiroid bezinin, Ca ve kemik-mineral metabolizmasına çok önemli etkileri olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Tiroid bezi bu etkileri folliküler hücrelerden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), parafoliküler hücrelerden de, kalsitonin salgılayarak yapar. T3 ve T4'ün iskelet büyüme ve gelişmesindeki fizyolojik etkileri yanında, eksiklik ve fazlalık hallerinde de bazı patolojik etkileri vardır. Kalsitonin ise, PTH ve aktif D vitamini ile birlikte Ca metabolizmasında etkili başlıca kalsiyotropik hormonlardan biridir.

Tiroid hormonlarının normal bir insana verilmesi, idrarla ve feçesle Ca itrahını artırır. Tiroid hormonları doğrudan veya parakrin faktörler veya beta adrenerjik reseptörler üzerinden, kemiğin yeniden oluşum periodunda aktivasyon frekansını artırır. Bu da, kemikte rezorbsiyon ve yapımını artırır. Kemik "turn-over"i ve bunun "marker" leri olan idrar hidroksiprolin, serum osteokalsin ve ALP artar. Hafif bir hiperkalsemi oluşur. Paratiroid baskılanır. Böbrekte aktif D vitamini yapımı azalır ve buna bağlı olarak idrar ve feçes yoluyla Ca kaybı artar ve barsaktan Ca emilimi azalır. Bu şekilde hiperkalsemi sınırlı tutulur.

Hipertiroidinin kemik-mineral metabolizmasına etkileri:

Mevcut aşırı tiroid hormonu ile rezorbsiyon, yapımdan daha fazla artar. Bunu önce geri dönüşlü ve sonra geri dönüşsüz bir kemik kaybı izler. Osteoid yapımında mineralize olmamış kemik matriksinde bir artış vardır. Osteoblastların T3'e karşı reseptörleri vardır ve hormona cevap olarak osteokalsin ve ALP üretirler. Kemik "turn-over"i ve markerleri artmıştır. Kemik yapımı, yıkımı karşılayacak düzeyde değildir ve progresif kemik demineralizasyonu oluşur (22).

Hipotiroidinin kemik-mineral metabolizmasına etkileri:

Serum kalsiyum düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Kemik ve böbreğin PTH'ya duyarlılığını azaltır. PTH düzeyi artmış ancak aktivitesi azalmıştır. Aktif D vitamini artmıştır. Barsaktan Ca emilimi artar. İdrar ve feçesle

Ca itrahi azalır. Kemik "turn-over"i ve marker düzeyleri azalır. Fetusta ve çocukluk döneminde büyüme, iskelet gelişimi ve diş gelişimi gecikir. Kortikal kemik kalınlığında artışa yol açarken trabekuler kemik kalınlığında değişiklik yaratmaz. Tiroid stimüle edici hormon (TSH), osteoklast formasyonu ve osteoblast diferansiyasyonunu inhibe ederek kemik remodeling üzerine negatif yönde etki eder (23). Hipotroidinin gerek tanıdan önce gerek sonra, fraktür riskini artırdığı gösterilmiştir. Pik fraktür insidansının tanı anında olduğu bilinmekle birlikte, fraktür riskinin tanı öncesi 8 yıl öncesine kadar olduğu ve bu riskin hastalığın tanı-tedavisinden 5 yıl sonra normale döndüğü saptanmıştır. Hipotroidi’de düşük kemik turnover’i nedeniyle kortikal kemik kalınlığında artış meydana gelmekte ve bu sebeple, dual-energy X-ray absorpsiometry (DEXA) ile ölçülen KMD değerlerinin, kemik gücünü tayin etmede yeterli olmadığı düşünülmektedir (24).

2.5.8. Diğerleri

İmmun ve hematolojik sistemlere önemli etkileri olan birçok sitokin ve büyüme faktörünün, iskelet hücreleri üzerine de etkisi vardır. Bunların kemik iliği hücrelerinden veya kemik mikroçevresinden oluştuğu ya da kemik hücrelerinden sentezlendiği için kemik hücrelerine direkt etkili olduklarına inanılır. Bu sitokinler ve büyüme faktörlerine Interlökin (IL)1,4,6,7,11,13,18, $TNF-\alpha$, FGF, vasküler endotelial büyüme faktörü, prostoglandinler (PG), nitrik oksit, $TGF-\beta$ örnek verilebilir;

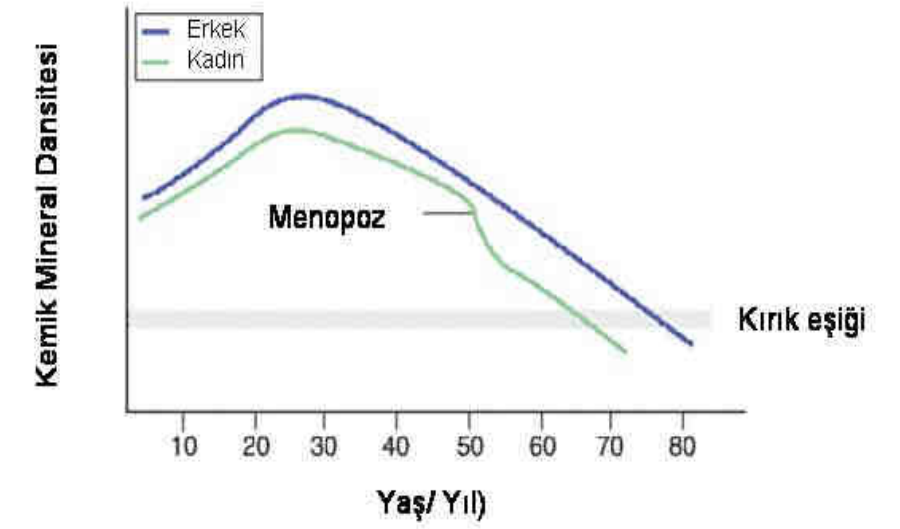
IL-1 ve TNF, kemik rezorpsiyonu üzerine potansiyel etkindirler. Ayrıca, IL-1 PTH üzerinden dolaylı olarak da rezorpsiyona katılır. IL-1 ve TNF resorptif etkinliği tam kanıtlanmamış olan, proinflamatuvar etkinliği bilinen IL-8’in üzerine de etkilidirler. Resorptif sitokinler olarak IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-8, TNF,

IL- 11 kemik iliğinde bulunan progenitör hücrelerden osteoklast farklılaşmasını artırır. Kemiğin stromal elemanlarının varlığında,1,25 dihidroksivitamin D, PTH, hemopoetik progenitör hücrelerden osteoklastların gelişimini artırır. TNF alfa ve beta formları resorptif etkinliği osteoklastların proliferasyonunu uyarak sürdürürler. IL-4 hem osteoklast formasyonunu hem de osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek etkinliğini gösterir. Ayrıca, fibroblast, kondrosit, endotelyum hücrelerinin ürettikleri IL-8'in aktivitesi IL-4 tarafından kontrol edilirken IFN-8 tarafından da inhibisyona uğrar. IL-6 indirekt olarak

IL-1 ve TNF artışına neden olarak resorptif olayda yerini alır. IL-6, mononükleer fagositler, vasküler endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından IL-1 ve TNF'ye cevap olarak sentezlenir. IL-13 osteoblast proliferasyonunu inhibe eder (25).

2.6. DORUK KEMİK KİTLESİ

Doruk kemik kitlesi, yaşa bağlı kemik kaybı sonucu oluşacak fraktürlere karşı direnci belirleyen önemli bir faktördür ve genetik, hormonlar, beslenme, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenir. Doruk kemik kitlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir (18). Doruk kemik kitlesi elde edildikten sonra kemik kaybı başlar ve yaşamın sonuna kadar devam eder. Yaşam boyu olan kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise, %40-50'dir. Kemik kaybı, kadınlarda erkeklere oranla daha erken başlar ve daha hızlı seyreder. Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojenin azalması ile artış gösterir. Yaş ile ilgili kayıp hızı her iki cinsde de yılda %0,5-1 civarındadır. Kadınlarda erken postmenopozal dönemde artış gösterir ve menopozdan 3-15 yıl sonra yılda %2-5'e çıkar (Şekil 8) (26).



Şekil 8. Kadın ve erkeklerde (26) kortikal kemik mineral dansitesinin yaşla değişimi¹

İskeletin büyüme ve gelişmesinin intrauterin hayatta başlayıp, hemen hemen 20 yıl boyunca devam ettiği bilinmektedir. O halde, bu süreçlerde ulaşılan kemik yoğunluğu ne kadar fazla ise, daha sonra olabilecek kayıplardan etkilenme de o kadar az olacaktır; bu nedenle, 20’li yaşlara kadar kemik gelişimi için yapılacakların osteoporozu önleme açısından, son derece önemli olduğu unutulmamalıdır (26).

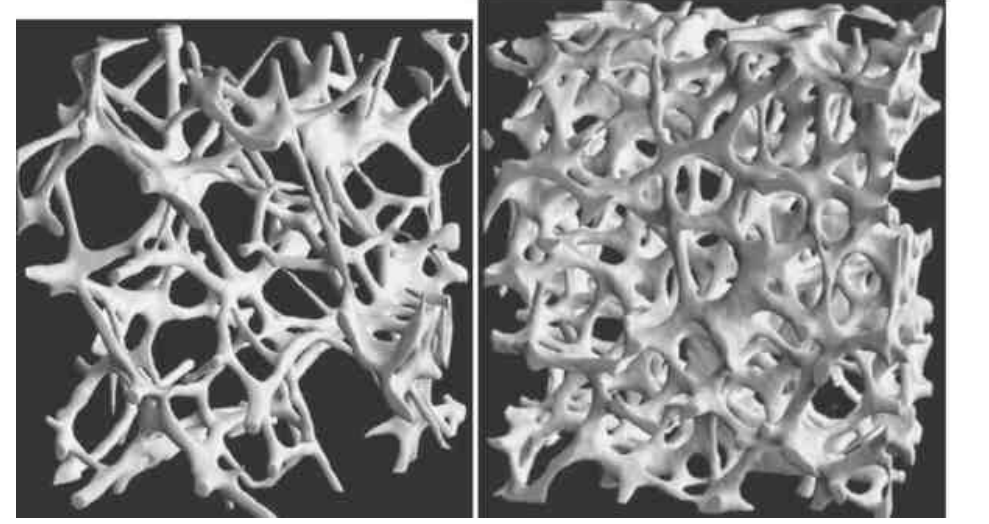
2.7. OSTEOPOROTİK KEMİĞİN ÖZELLİKLERİ

Osteoporotik kemiğin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Kemik Bileşimindeki Değişiklikler: Mineralizasyon defektine bağlı olarak osteoporotik kemikte, osteonların mineralizasyonunda heterojenite ve kemik kırılabilirliği artış izlenir (15).

¹ Kadın ve erkekte kortikal kemik mineral dansitesinin yaşla değişimi. Kadınlarda doruk kemik kitlesi erkeklerden daha düşüktür ve menopozda daha hızlı kemik kaybı yaşanmaktadır. Bu nedenle kırık eşiğine erkeklerden daha erken ulaşılmaktadır.

2. Trabeküla Bağlantılarında Kayıp: Osteoporotik trabeküler kemikte, trabeküler ağ bozulmuş ve özellikle yatay trabekülalarda kayıp söz konusudur (15).



Şekil 9. Normal (sağ) ve osteoporotik (sol) vertebra görüntüsü (16)

3. Cement Çizgilerinin Birikimi: Cement çizgileri yeniden yapılanma siklusundan arta kalan çizgi şeklindeki kollagen lifleri olup; yapısal açıdan direnci az olan bir bölgedir. Yaşın ilerlemesi ile hem kortikal, hem de trabeküler kemikte cement çizgi sıklığını artırır. Bu şekildeki kemik, yapısal olarak genç erişkinlerdeki lameller kemiğe oranla daha zayıftır (15).

4- Kortikal Porozitede Artış: Porozite, korteksteki açıklıkların (holes) çap ve prevalansının bir ölçüsüdür. Bu açıklıkların nedeni; haversian kanalları, osteosit lakünaları ve yeniden yapılanma sırasında oluşan yıkım boşluklarının yeterince dolmamasıdır. 40 yaşından sonra kortikal porozitenin artışı (Şekil 9), iskelet yaşlanmasının bir doğal sonucudur. PTH'ya bağlı kemik yıkımında da porozite artışı olur. Yaşlılıkta gelişen sekonder hiperparatiroidi sonucunda, yeniden yapılanma boşluğunun artması, kortikal porozitede artışa yol açar (15).

5. Mikroskopik Harabiyet: Kortikal kemiğin yaşam boyunca sürekli yük altında kalması, öncelikle moleküler düzeyde değişikliklerden başlayarak; giderek elastisite özelliklerini bozar ve yapısal yetersizliğe yol açar. Mikroskopik harabiyet, yeniden yapılanmayı uyarak yukarıda anlatılan kortikal ve trabeküler

mekroyapısal değişikliklere yol açar ve kemik kırılabilirliğini artırır. OP'deki artmış kemik kırılabilirliği nedeniyle, yaşam boyunca iskelete etki eden mekanik yüklere karşı organizmanın gereken şekilde yanıt verememesi, uyum sağlayamaması sorumludur (15).

2.8. OSTEOPOROZ TANIMI

OP; kemik kütlelerinde azalma ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ile karakterize; kemik kırılabilirliğinde artma ve kırık riskinin ortaya çıkmasına neden olan sistemik bir kemik hastalığıdır. İlk kez Jean Georges Lestein tarafından tanımlanmıştır. Kelime anlamı ise; kemiğin gözenekli delikli hale gelmesidir. Hipokrat döneminde (M.Ö.400), kadınlar ortalama 30 yaşına kadar yaşamaktaydı. Sonuçta az sayıda kadın OP gelişecek yaşa ulaşmaktaydı. 1882'de Alman cerrah Paul Bans, el bileği kırıklarının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü gözlemleyen ilk doktordur; ancak o dönemde de, kemik fizyolojisi hakkında çok az şey biliniyordu. 1940'larda endokrinolog Fuller Albright, osteoporozun nedeninin "kalsiyum kaybı ve menopozda östrojen azalması" olduğuna inandığını söylemiştir (27).

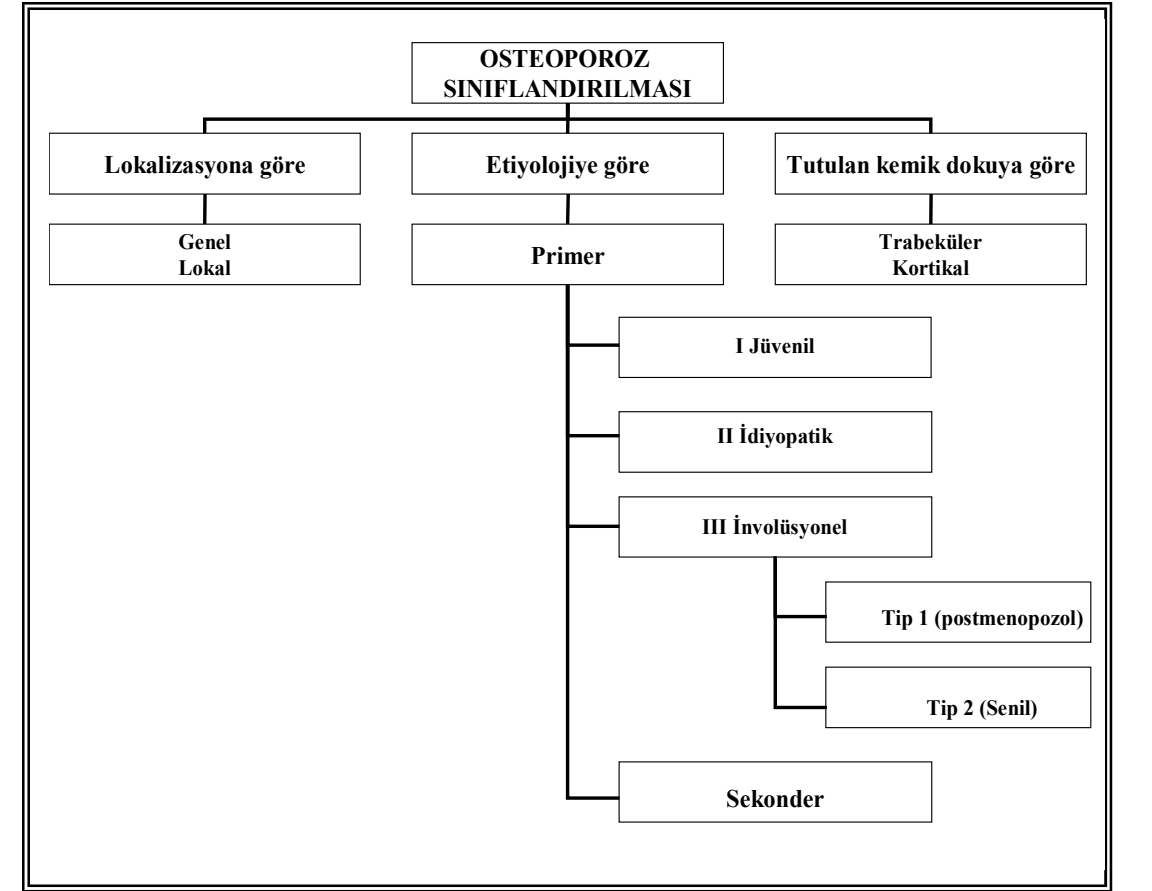
OP, pek çok tarifi olmakla beraber; günümüzde kabul edilen tanı kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1994 yılında belirlediği kriterlerdir. WHO'ya göre, kemik yoğunluğu ölçümünün T skorları tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Tablo 3'te T skorlamasına göre osteoporoz tanımları görülmektedir (28,29).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütüne göre Osteoporoz Tanımı

	KMD	Tanım
Normal	> (-1)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 Standart Deviasyon (SD)'un altında olması
Osteopeni	(-1)-(-2.5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD ile 2.5 SD arasında olanlar
Osteoporoz	< (-2.5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 2.5 SD'den daha yüksek KMD değeri
Şiddetli (yerleşmiş) Osteoporoz	< (-2.5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 2.5 SD'den daha yüksek KMD değeri 1 veya 1 den fazla fraktür bulunması

2.9. OSTEOPOROZ SINIFLANDIRILMASI

Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da çok değişik sınıflamalar yapmak mümkündür. Lokalizasyona, etyolojiye ve tutulan kemik bölgesine göre sınıflamalar yapılmaktadır (30).



Şekil 10. Osteoporoz sınıflandırılması

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte, en sık ve geçerli olan sınıflama, etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (Şekil10).

Genel OP, iskeletin tümünü etkiler. Etiyolojisine göre, primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer OP’de sebep tam olarak bilinmemektedir. Kendi içinde, bulguların başlangıç yaşına göre üç grupta değerlendirilir. Bunlar; jüvenil, idiyopatik ve involusyonel osteoporozlardır. İnvolusyonel tip, OP’nin en sık görülen şeklidir. Kendi içinde, Tip 1

(postmenopozal) ve Tip 2 (senil) olarak iki sınıfa ayrılır. Tip 1 OP,45-65 yaş arası postmenopozal kadınları etkiler. Klinik olarak tipik görünümü, düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra ve distal radius kırıklarıdır. Trabeküler kemikteki kayıp belirgindir. Tip 2 ise; 70 yaş üstü erkek ve kadınları etkiler. Bu olgularda femur boynu, proksimal tibia ve pelvis kırıkları sık görülür. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşittir (15,16,30).

Lokal OP kavramında, kemiğin bir bölümünü ya da zincir şeklinde çeşitli kemikleri tutan, apendiküler iskelet tutulumunun ön planda olduğu bir süreçten bahsedilir (Tablo 4). Kemik dansitesinde lokal azalmalar, mekanik stresin azalması, metabolik değişiklikler ya da kan akımı değişiklikleri gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülse de patogenez çoğu durumda iyi bilinmemektedir (19).

Sekonder osteoporozda; etiyolojide metabolik ve romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi bilinen bir sebep rol oynar (15,16). Bilinen en sık sekonder osteoporoz nedenleri; ilaçlar, endokrinolojik-romatolojik hastalıklar, anoreksiya nervosa gibi yemek bozuklukları, immobilizasyon, kemik metastazları, erkek hipogonadizm ve alkolizmdir.

Tablo 4. Bölgesel Osteoporoza Yol Açan Nedenler

a. Kırık
b. Immobilizasyon
c. İnflamatuvar ve enfeksiyöz artritler
d. Kompleks bölgesel ağrı sendromu
e. Denervasyon
f. Tümörler (primer veya metatetik)
g. Osteomiyelit
h. Kalçanın geçici osteoporozu
ı. Metabolik hastalıklar

Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan üresi ve elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, serum ve idrar elektroforezi ve erkek olgularda prostat spesifik antijen, testosteron, FSH ve LH tetkikleri ile primer, sekonder OP ayrımı için kullanılan tetkiklerdir (15,16).

2.9.1. Sekonder Osteoporozda Etiyolojiye Göre Sınıflama

Birçok sistem hastalığı ve çeşitli ilaçlar sekonder OP'ye neden olabilmektedir. Başlıcaları;

- 1) Endokrin Hastalıklar: Östrojen veya testosteron eksikliği, hipertiroidi hiperparatiriodi, Cushing Sendromu, diabetes mellitus, akromegali
- 2) Gastrointestinal Hastalıklar: Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, kronik obstrüktif sarılık, primer bilier siroz, ağır malnütrisyon, anoreksia nervroza ve bulimia.
- 3) Hematolojik ve Malign Hastalıklar: Multiple myeloma, makroglobulinemi, sistemik mastositis, lenfoma ve lösemi, yaygın karsinom ve radyoterapi, talasemi majör ve minör, sarkoidozis, amiloidozis, hemokromositozis, pernisiyoz anemi,
- 4) Bağ Dokusu Hastalıkları: Osteogenesis imperfekta, homosistinüri, Ehler Danlos Sendromu, Marfan sendromu, romotoid artrit, ankilozan spondilit, Werner sendromu, Klinefelter sendromu
- 5) İlaç Kullanımı: Glukokortikoidler, uzun süreli aliminyum içeren anti-asit kullanımı, heparin, metotreksat, siklosporin, aşırı doz tiroid hormonları, lityum
- 6) Diğer Nedenler: İmmobilizasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, idiopatik hiperkalsiuri, multiple sikleroz, organ transplantasyonu (karaciğer, akciğer, böbrek, kalp).

2.10. OSTEOPOROZ PATOFİZYOLOJİSİ

2.10.1. Tip I (Postmenopozal) Osteoporozun Patofizyolojisi

Kadınlarda, iskeletin normal gelişimi ve bütünlüğünün korunması için; menarştan menopoza kadar normal gonad işlevlerine gereksinim vardır. Seks steroidleri (özellikle östrojen), kemikte yeniden yapılanma sırasında yeniden

yapılanma siklus sıklığını ve her siklusdaki yıkım ve yapım arasındaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Normal östrojen-progesteron salgısı ile seyirli doğurganlık dönemi ne kadar uzun ise; iskelet sağlığı o denli iyi korunur. Gonad fonksiyonlarında yetersizlik dönemlerinin oluşması (Tablo 5) (yeterince uzun süreli ise), tedavi ile ancak kısmen geriye dönebilen kemik kütle kaybına yol açar (31,32,33,34).

Tablo 5. Kadınlarda Östrojen Eksikliğine Yol Açan Nedenler

Geç menarş

Cerrahi ve doğal menopoz

Hiperprolaktinemi, laktasyon

Aşırı Egzersiz (atletik amenore)

Anoreksia Nevroza

GnRH analogları ile uzun süreli tedavi sonucu farmakolojik over süpresyonu

Turner Sendromu (over disgenezisi)

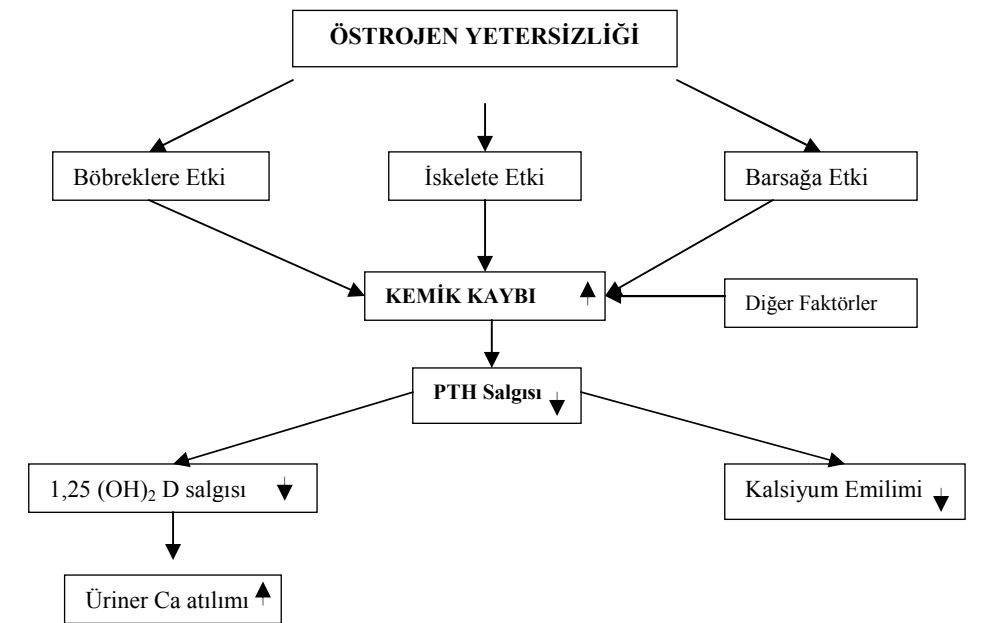
Östrojen eksikliğinin kemikte oluşturduğu değişikliklerin mekanizması (15,35):

1. Trabeküler ve kortikal kemiğin endosteal yüzeyinde yeniden yapılanma siklus sıklığında artma
2. Kemik yıkımının artması lehine yıkım-yapım arasındaki eşleşmenin bozulması
3. Osteoklastik aktivite artışına bağlı olarak daha derin yıkım kavitelerinin oluşması
4. Osteoblastik yeni kemik yapımının azalması
5. Yeniden yapılanma hızında artış ve bir trabekülanın her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesi oluşumu, trabekülalarda kopma ve kemiğin mikroyapısal bozulmaya yol açar.

Postmenopozal OP nedenleri multifaktöriyeldir. Bunlar; yaş, kalıtım, östrojen yetersizliği, diyet ile alınan Ca miktarı, egzersiz, sigara içimidir (33,37,38,39).

Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde, ancak %20 kadında OP gelişir. Bu nedenle, OP'ye, bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran, östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların varlığı gereklidir. Postmenopozal olgularda Tip I OP'ye yatkınlığı arttıran olası faktörler (Şekil 11):

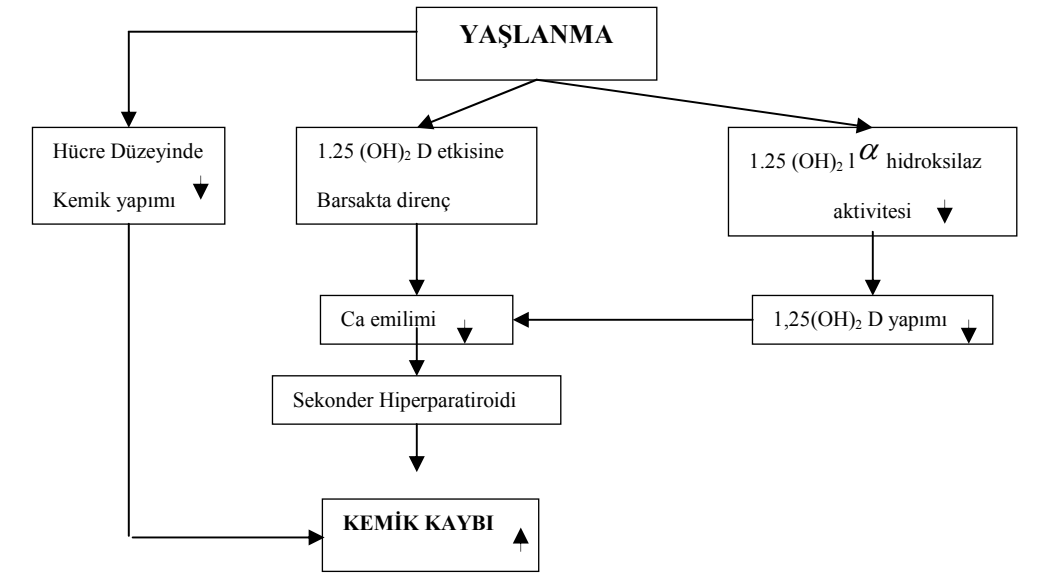
1. Seks steroid yetersizliğinin daha belirgin olması
2. Menapoz başlangıcında düşük kemik kütlesi (Düşük kemik ve/veya premenapozal dönemde belirgin kemik kütle kaybı)
3. Kemik yapım yetersizliği
4. Kemikte PTH'ya aşırı duyarlılık
5. Kemik yıkımını artıran sitokinlerin aşırı yapımı (Aynı östrojen düzeyindeki OP geliştirmeyen olgulara oranla)



Şekil 11. Tip I (Postmenopozal) Osteoporoz Patogenezi

2.10.2. Tip II (Senil) Osteoporozun Patofizyolojisi

İlerleyen yaşla birlikte vücutta pek çok değişikliğin olması aşîkârdır. Kemik metabolizmasında da pek çok değişim olur. Bunlar; kemik yapım yetersizliği- (yaklaşık 40 yaştan sonra her bir yeniden yapılanma ünitesinde yapım, yıkılan kemiğe oranla daha azdır ve bu dengesizlik yaşı arttıkça giderek artar):



Şekil 12. Tip II (Senil) Osteoporoz Patogenezi

1. Yaşlanma ile birlikte, 1,25 (OH)₂ vit D'e direnç gelişimi ve Vit D reseptör sayısında azalma sonucu barsakta Ca emilim azalır ve buna bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişir (Şekil 12).
2. Artan PTH, kemik döngüsünü artırır. Osteoblastik aktivite azalmasına bağlı kemik yapımı da azalmış olduğu için, artan kemik döngüsü kemik kaybına yol açar.
3. Azalan mobilite

Kemik kütlelerinde azalmaya yol açan menapoz ve yaşlanma dışında, hayatın her döneminde sekonder OP'ye yol açan pek çok hastalık ve ilaç

kullanımı söz konusu olabilir. Tip 1 ve 2 OP karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Tip I ve Tip II Osteoporozun Karşılaştırılması

Özellik	Tip I (Postmenopozal) OP	Tip II (Senil) OP
Yaş	51-75	> 75
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst ucu
Muhtemel neden	Östrojen azalması	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Vit D metabolizması	İkinci azalmış	Birincil azalmış

2.11. OSTEOPOROZDA RİSK FAKTÖRLERİ

OP’de risk faktörlerinin erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi; hastalığın artışını durdurmak, kırıkları önlemek ve sağlık bakım giderlerini azaltmak için gereklidir. Çünkü OP ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki olgular belirlenebilmektedir.

OP’deki en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, menopoza, hormonal nedenler, genetik ve ırksal nedenler, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, immobilizasyon, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar şeklinde belirtilmektedir (36,37,38,39).

2.11.1. Yaş

İlerleyen yaşla birlikte bağırsaklardan Ca ve D vitamini emilimi, böbreklerden aktif D vitamini oluşumu azalır. Ca seviyesinin azalması parathormon seviyesini artırır, böylece kemik rezorpsiyonu artar. Dolayısıyla

OP’ye yatkınlık oluşur. Vitamin D eksikliği yaşlılarda sık görülür. Yetersiz beslenme, ciltteki vitamin D sentezinde azalma ve güneş ışığından yararlanmada azalma, yaşlılardaki Vit D eksikliğinin en önemli sebeplerindendir ve tüm bunlar OP gelişimi açısından oldukça önemlidir (40).

2.11.2. Menopoz

Kadınlarda menopoz dönemindeki hormon yetersizliği nedeni ile kemik kaybının hızlandığı bilinmektedir. Kemik kütle kaybı menopoza kadar her iki cinsiyette de aynı olurken, kadında menopoz ve menopoz sonrası dönemde hızlı bir artış olur. Menopozdan sonraki ilk 5 yılda bu kayıp, erkeklere oranla kadınlarda 6 kat daha fazladır. Kemik kaybı ilk 5 yılda %11, sonraki 20 yılda %5 olarak gerçekleşir (Şekil 8) (26).

50 yaş üzeri, iki yüz bin postmenopozal kadının değerlendirildiği araştırma sonuçlarına göre daha önce OP tanısı almayan olguların %40’ında osteopeni, %7’sinde ise OP saptanmıştır (41). Kemik kütlelerinin azalmasını etkileyen faktörler arasında en çok östrojen üzerinde durulmaktadır. Östrojenin kemik üzerine, Ca dengesini sağlayan hormonlar yolu ile etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, östrojenin kemik mineralizasyonu üzerine indirekt etkisi olduğu düşünülmektedir. Tedavi yöntemi olarak östrojen verilenlerde, kırık görülme sıklığının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (42). Son bilgilerde, uzun süreli hormon replasman tedavisi alanlarda, trabekuler kemiklerde belirgin ve devamlı bir artış olduğu ifade edilmektedir. Piko Eiken ve arkadaşlarının 10 yıllık takibi kapsayan çalışmalarında, östrojen tedavisi alan kadınlarda kontrol grubuna göre lumbar bölgede %13,1 daha fazla kemik kütlesi olduğu saptanmıştır (43).

Ayrıca, progesteronun da kemik yapımını uyarıcı etkisi vardır ve östrojenin varlığı ile bu etki daha da güçlüdür (21).

2.11.3. Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığının kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 70 kg'dan daha zayıf olan kadınların ve vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybedenlerin, daha hızlı kemik kaybı gösterdikleri belirtilmektedir (44).

2.11.4. Genetik faktörler

OP oluşumunda, genetik faktörlerin varlığı bir süreden beri kabul edilmekle birlikte bu konuda hala bir takım kuşku da bulunmaktadır. Özellikle ailesinde OP öyküsü olanlarda ve beyaz tenli kişilerde osteoporoz riski yüksektir (36,45,46). Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan araştırmalarda, kemik yoğunluğundaki patolojik değişimlerde benzerlikler olduğu saptanmış ve bu durumun genetik etkilerle ortaya çıktığı düşünülmüştür (45).

2.11.5. Beslenme

Beslenme; OP patogenezinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynar. Ca, potasyum, magnezyum, fosfor, Vit D ve proteinden zengin beslenme çocukluk ve büyüme çağlarında doruk kemik kütleline ulaşmada büyük önem taşır. Ca ve Vit D'nin yaşlılarda kemik kütlelerini koruduğu ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (40,47).

Ca, D vitamini ve protein verilmesinin, kalça kırığı sonrasında iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. 50 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerin yeterli Ca alması sağlanmalı, gerekirse destek tedaviler verilerek açık giderilmelidir. Tablo 7'de günlük alınması gereken Ca miktarları verilmiştir. D vitamini günde 400-800 IU alınacak şekilde düzenlenmelidir (40). Bunun yanında demir, bakır, çinko, magnezyum ve K vitamini de alınmalı, sigara, kahve, alkol ve fazla tuz tüketiminden kaçınmaları önerilmelidir.

Sonuçta, kişinin yaşamı boyunca kemik sağlığını koruyabilmesi için değiştirilebilir risk faktörlerinin, özellikle beslenmenin düzenlenmesi oldukça önemlidir (40).

Tablo 7. Optimal Kalsiyum İhtiyacı

	Günlük önerilen kalsiyum miktarı (mg)
İnfanlar	
0-6 ay	400
6 ay-1 yaş	600
Çocuklar	
1-5 yaş	800
6-10 yaş	800-1200
Adolesan-Genç Erişkinler	
11-24	1200-1500
Erkek	
25-65 yaş	1000
65 yaş üzeri	1500
Kadın	
25-50 yaş	1000
50 yaş (postmenopozal)	
Östrojen alan	1000
Östrojen almayan	1500
65 yaş üzeri	1200
Gebelik ve Laktasyon	

2.11.6. Sigara kullanımı

Östrojen yapımını ve kullanımını azaltarak erken menopoza, dolayısıyla osteoporoza neden olmaktadır. Sigara tüketiminin genel olarak OP ve fraktür oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (46,36,39,48).

2.11.7. Azalmış Fiziksel Aktivite

Kemik kaybının önemli bir nedenidir. Sedanter yaşam tarzının artmış fraktür riski ile birlikte olduğu belirlenmiştir. Türkiye çapında 1281 post menopozal OP’li birey üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, azalmış fiziksel aktivitenin OP için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yüksek düzeylerde fiziksel aktivite kemiğe aşırı miktarda mekanik güç bindirir. Bu güç, kemiğin dayanıklılığını artırır. Fiziksel aktivite yokluğunda veya azlığında kemik kaybının ve Ca atılımının artışı ve OP ortaya çıkışı kaçınılmazdır (39).

Egzersiz doruk kemik kütlesinin sağlanması, kemik kütlesinin korunması, kondüsyon, fleksibilite ve güç artışı sağlanarak düşmelerin engellenmesi ve kırıkların önlenmesi açısından son derece önemli olduğu unutulmamalıdır (39). Özellikle yürümenin, bisiklete binmek ya da yüzmekten daha fazla kemik yoğunluğuna pozitif etkisi olduğu bulunmuştur. Çeşitli çalışmalar; merdiven inip çıkma ve step yapma gibi egzersizlerin kemik yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir (47). Düzenli kas güçlendirme egzersizleri, kas gücü ve dengeyi düzelterek kırık riskini azaltır, özellikle postmenopozal OP kadınların kemik kütlesini korur. Yapılan çalışmalar, düşük yoğunluklu yük binme egzersizleri ile kombine egzersiz programının ve yüksek yoğunluklu güçlendirme egzersizinin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir (49,50).

2.11.8. İlaçlar

Uzun süreli furosamid, antikonvülsan ve kortikosteroid grubu ilaçların kullanımı yaygın kemik kaybına yol açarak fraktür gelişimine neden olabilir. Ayrıca kemik yapımını baskılayarak, bağırsaklardan Ca Emilimini azaltarak, kemik yıkımı ve böbreklerden Ca atılımını da arttırarak OP gelişimine neden olurlar (36).

OP’ye yol açtığı bilinen ilaçların mevcudiyeti bilinmekle birlikte, OP’a karşı koruyucu olduğu bilinen ilaçlar da vardır. Bunlar over hormonlarını veya

benzerlerini içeren orak kontraseptifler (OKS), hormon replasman ajanları ve kolesterol düşürücü ajanlardır.

Oral Kontraseptif Kullanımı: Perimenopozal dönemde kadınlara OKS verilmesiyle KMD’de artış tesbit edilir (51). Düzenli adet gören kadınlarda OKS kullanımı, kemik mineral dansitesini artırmaz. Adet düzensizliği yaşayan kadınlarda kemik dansitesi daha düşüktür. Bu kadınlarda OKS kullanımı kemik kaybını bloke ederek pozitif etki sağlar.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): HRT, vasomotor ve ürogenital semptomları ve azalmış libidosu olan olgularda oldukça etkili bir tedavidir. Klinik ve deneysel çalışmalar göstermektedir ki, HRT’nin istenmeyen etkileri; tedavi süresi, östrojen dozu, hastanın yaşı ve ilişkili diğer hastalıklara bağlıdır. Tüm östrojen preperatları, vasomotor ve ürogenital semptomları ve azalmış libidoyu düzeltmekte ve kemik yapıyı desteklemektedir (52). HRT kullanımı dikkatli bir klinik izlem gerektirir. 2007 yılında yayınlanan toplam 602 review sonuçlarının derlendiği çalışmada ortak görüş HRT’nin postmenopoz OP riskini azalttığıdır (53).

Statin'ler: Statinler; 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG)-CoA reduktaz inhibisyonu yaparak etki eden antilipidemik ajanlardır. Ayrıca kemik yapımını artırıp, rezorpsiyonunu azaltan ve KMD'ye pozitif yönde etki eden bu ajanlar, fraktür iyileşim sürecinde de faydalıdır (54).

OP için yukarıda belirtilen risk faktörleri dışında tartışmalı faktörlere değinecek olursak;

2.11.9. Menarş yaşı

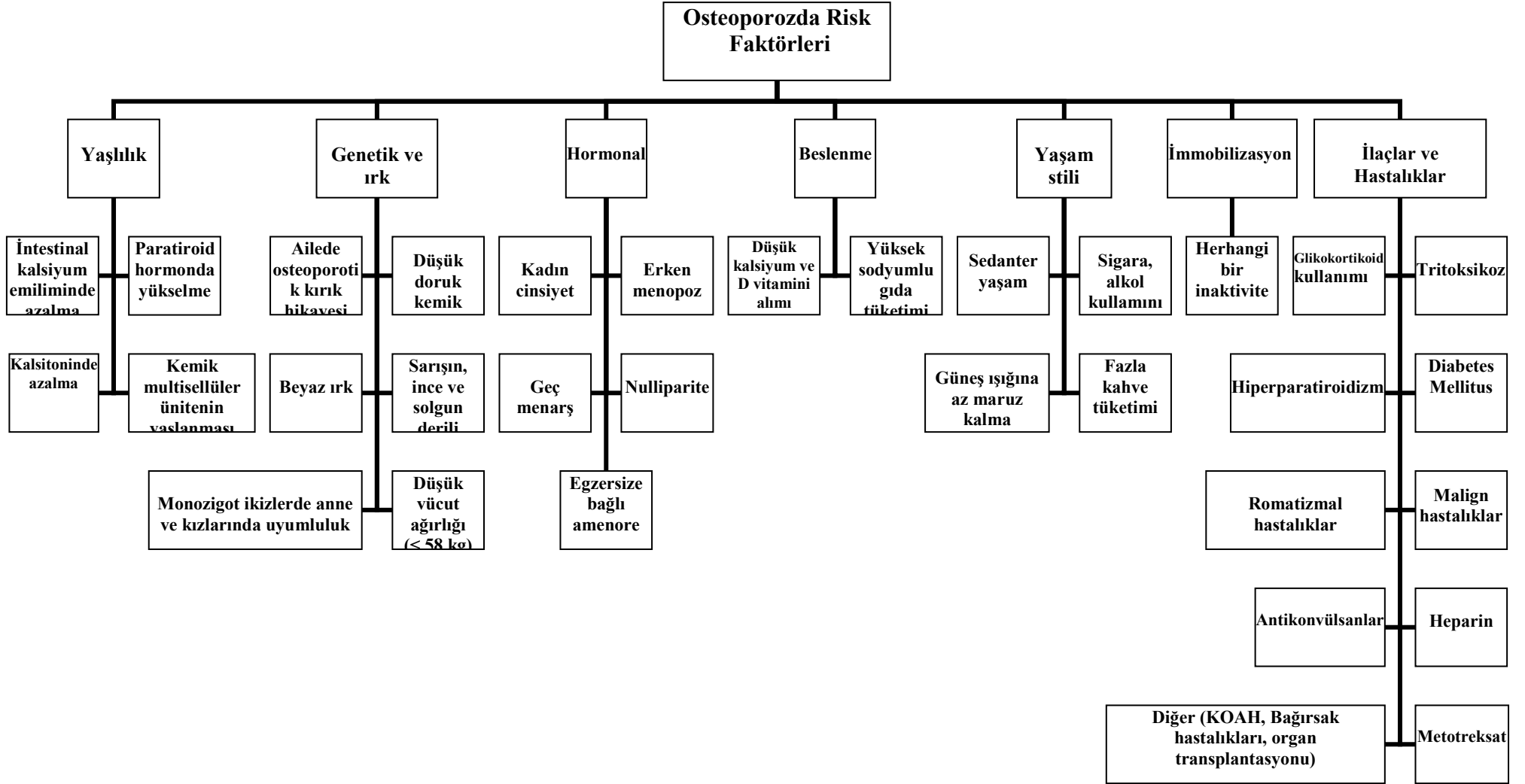
Fertil dönemdeki östrojen hormonu kemik metabolizması üzerine doğrudan etkisi olan bir hormondur ve ana belirleyici mekanizmaların başında gelir. Bu etkinin temelinde kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin korunması yatmaktadır (40). Dolayısı ile kemik metabolizmasını, artmış rezorpsiyona karşı koruyucu bir etki söz konusudur. Teorik olarak bu koruyucu etkiye maruz kalma

süresinin azaldığı geç menarş ve/veya erken menapoz durumlarında, OP ve kırık riskinde bir artışa neden olması beklenebilir.

Menarş ve menapoz yaşları fertil dönem süresinin belirleyen 2 faktördür. Literatürdeki bu konu ile ilgili birçok çalışma menarş yaşı ve menapoz yaşının tek başına etkileri üzerinedir. Ancak, bu iki durumun ayrı ayrı ele alınmasının bir takım eksikliklere neden olması da olasıdır. Çünkü bir kadının fertil dönemini tek başına menarş yaşı ve menopoz yaşı değil, bu iki faktör birlikte belirlemektedir. Geç menarş yaşına sahip bir olgunun aynı zamanda geç menapoz yaşına maruz kalabileceği de dikkate alındığında, OP ilişkisi yönüyle tek başına menarş yaşı veya menapoz yaşının değerlendirme kriteri olarak ele alınmaması gereklidir. Dolayısı ile tek başına menarş veya menopoz yaşı değil de bu iki faktörün birlikteliğini ifade eden fertil dönemin osteoporotik kırıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi daha uygun gibi görünmektedir.

Literatürde fertil dönemin OP ve kırık üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, (55,56) etkisinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (31,32). Literatürdeki bu farklılıkların sebeplerinden biri geç menarş ve erken menopoz olarak tanımlanan durumlar için bir eşik değerin ortaya konulamamış olmasının rolü olabilir. Çünkü 16 yaş üzeri gecikmiş menarşa sahip olgularla (27),45 yaş öncesi erken menopoza sahip olgularda kırık riskinin arttığı ifade edilmiştir (33). Tablo 8’de OP risk faktörleri özetlenmiştir (41).

Tablo 8: Osteoporozda Risk Faktörleri



2.12. ÇİNKO VE KEMİK DENSİTESİ

OP gelişimi ile Zn eksikliği arasında literatürde çelişkili yayınlar vardır. Biyolojik eser elementler içinde yer alan Zn, tüm hücrelerin büyüme ve replikasyonu için gerekli bir esansiyel elementtir. Doğal olarak çok önemli proteinlerin yapısına girer, enzimlerin aktif bölgelerinde görev alır veya moleküler etkileşimlerde hücre içi proteinler için strüktürel bir destek vazifesi görür. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve integritesini sağlar, steroid hormonların reseptörlerinin fonksiyon ve yapısında, enzimlerin katalitik bölgelerinde anahtar rolü oynar. Bu element aynı zamanda hücre içi bir düzenleyicidir (5,4,57).

Çinko, metabolik olaylarda, protein, karbonhidrat, enerji, nükleik asit, lipid ve hem sentezinde, gen ekspresyonu, doku sentezi ve embriyogenesiste önemli roller yüklenmiştir (58).

DNA sentezi için gerekli olan DNA polimeraz ve timidin kinaz aktivitesi için Zn esansiyeldir (59).

2.12.1. Çinkonun dokularda dağılımı

Erişkinde, total Zn miktarı 1,4-2,3 gram civarındadır. Tüm vücut çinkosunun yaklaşık %60'ı iskelet kasında, %30'u kemikte, geriye kalanı diğer dokularda (karaciğer, pankreas, cilt, beyin, prostat) bulunur. Dokularda dağılımı ise büyük farklılık gösterir. En yüksek konsantrasyon retina, prostat, saç ve deridedir (60). Erişkin insanlarda günlük Zn ihtiyacı 15 mg'dır. 1-2 gr çinko alımında bulantı, kusma, ateş, myalji, dispne, lökositoz, ağızda metalik tat oluşur (60).

2.12.2. Çinkonun besinlerde dağılımı

Besinlerde, Zn konsantrasyonu çok geniş sınırlar içinde dağılmıştır. Özellikle deniz ürünleri, beyaz et (tavuk), kırmızı et (özellikle dana eti), sakatat, baklagiller, sert kabuklu yemişler (fındık, fıstık, ceviz vs) Zn bakımından zengin kaynaklardır. Hayvansal proteinlerin biyoyararlılığı da daha fazladır. Bitkisel besinlerde ve hububatta, örneğin mercimek, mısır, buğdayda yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikler ve fitatlar çinkoyu bağlayarak Zn emilimini olumsuz yönde etkilerler (61).

2.12.3. Çinko homeostazı

Çinko homeostazı, normal vücut fonksiyonları için gereklidir. İnsan ve hayvanlarda Zn emilimi ve barsak atılımı primer homeostazında rol oynar. Bu etkileşim sinerjistiktir.

Yaşlanmayla birlikte, intestinal Zn absorpsiyonu azalır. Plazma Zn düzeyi düşer. Karaciğer Zn düzeyinde değişiklik saptanmazken kemik Zn düzeyi artar (62). Diyetle alınan Zn düzeyi azaldıkça plazma ve tibia Zn düzeyi azalır ve bunu kompanse etmek için barsaktan Zn absorpsiyonu artar (62). Diyetle Zn desteği, Serum ALP aktivitesinde artışa, üriner Zn atılımında düşüş ama istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa yol açar (63).

2.12.4. Ekzojen malnutrisyon

Çinko eksikliğinin, dünyada en sık görülen nedeni, bu elementin diyetle yetersiz ve kullanılabilirliğinin az olmasıdır. Bu nedenle diyetle bağlı faktörler Zn eksikliği patogeneğinde çok büyük bir role sahiptir (64,65,66).

Laktasyon sırasında Zn gereksinimi, hamilelik boyunca, özellikle postpartum ilk haftalarda gerekenden daha fazladır. Bu nedenle kronik olarak diyetlerinde Zn eksik popülasyonda maternal Zn homeostasisi büyük önem taşır ve Zn suplemantasyonu gerekir. Büyümedeki önemi nedeni ile gebelik ve laktasyon dönemlerinde annelerin Zn yönünden yetersiz beslenmesi, fetal gelişme geriliğine konjenital malformasyonlara neden olmaktadır (67,68).

2.12.5. Çinko eksikliği ve semptomları

Çinko eksikliği semptomları ve nedenleri aşağıda özetlenmiştir (69):

1. Yaşamı tehdit eden ağır Zn eksikliğine neden olarak; akrodermatitis enteropatika total parenteral nutrisyon, penisilamin tedavisi, akut alkol alımı gösterilebilir.

Klinik bulgular: Büllöz püstüler dermatit, diare, alopesi, mental bozukluklar, hücrel immun yetmezliğe bağlı enfeksiyonlar örnek verilebilir.

Bu gruptaki çinko eksiklikleri tedavi edilmezlerse fatal olarak sonuçlanır.

2. Orta derecede Zn eksikliğine neden olarak; nutrisyonel faktörler malabsorbsiyon, orak hücreli anemi, talassemi, kronik böbrek hastalıkları gösterilebilir.

Klinik bulgular: Büyüme geriliği, hipogonadizm, deri değişiklikleri, iştah bozukluğu, karanlığa adaptasyon bozukluğu, yara iyileşmesinde gecikme, tat duyusunda azalma

3. Marjinal eksiklik: En sık görülen eksiklik şeklidir. Marginal eksiklikte risk grupları; okul öncesi çocuklar, hamileler ve yaşlılardır.

Klinik bulgular: Nörosensorial değişiklikler, oligospermi, serum testosteronunda azalma, serum timulin aktivitesinde azalma, IL-2 aktivitesinde azalma, okul öncesi çocuklarda büyüme ve gelişmede duraklama, infeksiyonlara yatkınlık örnek verilebilir.

2.12.6. Zn-kemik

Zn, osteoblastlar üzerine direkt proliferatif ve osteoklastlar üzerine selektif olarak inhibe edici etkisi olan esansiyel elementtir (4,5).

Zn kemik turnoverini etkileyerek de ki, bunu bazı enzimlerin kofaktörü olması ile yapar iskelet sistemi üzerine etkide bulunur. Örneğin Zn, ALP dahil olmak üzere pek çok enzim yapısına katılan ve kemik yapımında görev alan esansiyel elementlerden biridir. Düşük doz Zn alımı, KMD, kortikal ve trabeküler kemik alanına etki eden bir durumdur. Hem kortikal ve trabeküler kemik dansitesi daha düşük hem de kortikal ve trabeküler kemik alanı daha azdır (70,71).

Senil OP etiyolojisinde Zn eksikliğinin rolü vardır. Zn eksikliği, mast hücrelerinin degranülasyonuna yol açarak PG E2 ve heparin salınımına yol açar. Gerek PG E2, gerekse heparin PTH'nin kofaktörleridir. PTH, senil OP etiyolojisinde rol alır. Bu çalışmadan yola çıkılarak Zn replasmanın OP tedavisine olası katkıda bulunacağı hipotezi çıkarılabilir (72).

Zn eksikliği lipid peroksidasyonu üzerine etki ederek kemik hasarı yapar. Bu etkiyi araştırmak için yapılan bir araştırmada Zn eksikliği olan ooforektomili ratlarda plazma, et, kemik melandialdehid ve glutatyon düzeylerinin en yüksek olduğu ve kemik doku hasarı yaptığı gösterilmiş, Zn takviyesiyle bu hasarın önlendiği gösterilmiş (73).

Zn kemik gelişiminde IGF-1 ile birlikte rol oynar. Sinerjistik olarak etki ederler ve her ikisi de gerek ALP'yi, gerekse DNA içeriğini ve gerekse metafiz ve

diyafiz protein içeriğini arttırarak kemik gelişiminde rol alırlar. Zn ile gerek femur diyafiz gerekse femur boynundan alınan örneklerde kemik gücü ve areada artış saptanmıştır. Çinkonun kemik üzerine olan bu pozitif etkisinin İGF ve büyüme faktörü”nü taklit ettiği üzerinde durulmaktadır (74).

Zn eksikliğinin kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerini göstermek için yapılan hayvan modellerinde düşük Zn verilen ratlarda femur uzunluğu ve ağırlığı sirkülasyondaki IGF ve Zn düzeyi daha düşük, histomorfometrik olarak tüm büyüme alanlarında ve kartilaj alanında azalma saptanmış. Osteoklast surface/kemik surface oranı ve ostaklast sayısı/kemik surface oranı Zn eksikliği olan grupta istatistiksel olarak daha büyüktür (75).

Zn eksikliğinde, uzun kemik uzunluğunda azalma, kemik dansitesinde azalma gerçekleşirken Zn takviyesiyle histopatolojik olarak kemik proliferasyonunda, diferansiyasyonunda ve osteoid sentezinde artış gösterilmiştir (76).

Fraktür sonrası iyileşme peryodunda yapılan histolojik incelemelerde, kemik Zn düzeylerinde azalma saptanmış olup, Zn ilavesiyle ALP, protein ve DNA içeriği, hidroksiprolin sentezi, prolinin bağlanması, kemik dansitesinde artış ve kemikte hücre proliferasyonu saptanmıştır. Zn'nin, DNA sentezi üzerine olan etkisi 3H-timidinin bağlanması ve sellüler DNA içeriğinin fluorometrik ölçümüyle değerlendirilmiştir. İyileşmekte olan fraktürlü ratlarda Zn takviyesi ile, kemik diyafizden alınan örneklerde, ALP, DNA ve RNA komponentinde azalma tesbit edilmiş olup, bu etki sikloheksimid ile tersine çevrilmiştir. Ayrıca Zn takviyesiyle femur fraktür iyileşmelerinin hızlandığı gözlenmiştir. Zn'nin bu etkisi gerek erişkin gerekse yenidoğan ratlarda da gösterilmiştir (57,76,77,78,79).

Zn epifizde, kondrosit proliferasyonunu artırır ve ayrıca bu hücrelerde proteoglikan yapımını da artırır. Zn eksikliği, kondrositlerde direkt olarak apoptozis, proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkiler. Sellüleritede azalma ve anormal şekilli hücre sayısında artış gözlenir. Ayrıca, IGF-1, FGF düzeylerinde düşme tesbit edilmiştir. Ciddi Zn eksikliğinde kollajen sentezinde bozulma,

kollajen degradasyonunda artış gözlenir. Zn eksikliğinde osteokalsin ve Growth Hormon düzeyinde belirgin düzeyde azalma tesbit edilmişti. Zn desteğiyle IGF1,2,3, ALP, prokollajen Tip1 ve 3 te artış tesbit edilmiştir (80).

Zn'nin, infantlardaki kemik yapımına olan etkisi de bilinmektedir. Infantlarda en sık görülen kemik mineralizasyon hastalıkları rikets ve osteopenidir. Zn, selenyum ve kalsiyumun çok düşük doğum ağırlığı olan fetuslarda, eksik olduğu ve bu eksikliğin bu fetuslarda kemik mineralizasyonunu eksikliğinde rol aldığı ifade edilmiştir. Preterm fetuslardaki gastrointestinal sistem immatüritesi, intestinal traktan Zn eksresyonu artışı ve Zn absorpsiyonunun azalmasıyla Zn eksikliği belirgindir (81).

Premenarş adolesan genç kızlarda, puberte süresince Zn düzeyi ve kemik minerilizasyonu arasında korelasyon vardır. Ayrıca kemik mineral konsantrasyonu dışında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, KMD, IGF ve kemik turnover belirteçleri olan osteokalsin ve PTH düzeyleri arasında da korelasyon saptanmıştır (82).

Çinkonun OP açısından önemini vurgulayan pek çok yayına rağmen, osteoporozlu olgularda, serum Zn düzeyindeki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösteren araştırmalar da vardır. Örneğin; Relea ve ark (7) osteoporotik ve osteoporotik olmayan toplam 60 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, serum Zn seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlar, Yine Kotkowiak ve arkadaşlarının 1997 yılında 40-68 yaşları arasında toplam 80 postmenopozal olgu olarak yaptıkları çalışmada, gruplar arasında serum çinko düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (9). Ülkemizden de Zn ile OP arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan pek çok çalışmadan birkaç örnek verecek olursak, Odabaşı ve arkadaşlarının serum çinko, magnezyum ve bakır düzeyleri ile KMD arasındaki korelasyonu değerlendirdikleri çalışmada, 77 postmenopozal kadın alınmış ve OP ve OP olmayan gruplar arasında çinko düzeyi bakımından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, Ocak-Nisan 2009 ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniğine'ne başvuran ve kemik mineral dansitesi ölçümü yapılan kadınlardan, çalışma grubuna osteoporoz saptanan 100 ve normal sınırlarda kemik mineral dansitesi saptanan 133 olgu kontrol grubu olmak üzere toplam 233 olgu dahil edildi. Çalışma kesitsel kontrollü ve tek merkezli olarak planlandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'un etik uygunluk onayı alındı (16.01.2009 tarihli 2900/15 no'lu etik kurul başvurusu).

Kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (kortikosteroid, heparin, antikonvülzan, SSRI, vs) kullanan ve diyabetik olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların osteoporotik olup olmadıklarına bakılmaksızın çalışmaya alınmak için halen veya daha önce osteoporoza yönelik ilaç kullanmamış olması ana kriter kabul edildi. HRT kullanan olgular ayrı alt grup olarak değerlendirildi.

Olgu ve kontrol grubunu oluşturan olgularda, gerek çinko eksikliğine gerekse sekonder osteoporoza yol açabilen sistemik hastalıklardan [malabsorpsiyon sendromları (Örneğin; Çölyak hastalığı ve Crohn's hastalığı), total parenteral nutrisyon alımı, multiple myeloma, multiple skleroz, organ transplantasyonu hikayesi, Parkinson hastalığı, romatoid artrit, ciddi karaciğer hastalığı (bilier siroz dahil), spinal kord yaralanmaları, serebrovasküler olay, talasemi, tirotoksikoz AIDS/HIV, kan ve kemik iliği hastalıkları, meme kanseri, Cushing hastalığı, yeme bozuklukları, amfizem, gastrektomi, gastrointestinal bypass prosedürleri, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, inflamatuvar barsak hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, lupus, lösemi]] hiçbirine ait hikaye ve tanı yoktu.

Tüm olgular için sosyodemografik özellikler ve risk faktörlerini içeren formlarda aşağıdaki parametreler sorgulandı;

- ◆ Yaş
- ◆ Gebelik sayısı, doğum, abortus ve yaşayan çocuk sayısı
- ◆ Menarş yaşı
- ◆ Menopoz yaşı, menopoz süresi, menopoz şekli (cerrahi/ spontan)
- ◆ OKS kullanım öyküsü (kullanmışsa kullanma süresi)
- ◆ HRT kullanım öyküsü
- ◆ BMI(Olguların BMI'leri ağırlık ve boy ölçümleri sonrasında kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı)
- ◆ Eğitim düzeyi (okuryazar değil/ilköğretim/lise/üniversite)
- ◆ Meslek (ev hanımı/emekli/aktif çalışan)
- ◆ Fiziksel aktivite durumu ve türü (yürüyüş/aerobik/yüzme süresi ve sıklığı)
- ◆ Beslenme alışkanlıkları; süt(su bardağı/gün), yoğurt (kâse/gün), peynir (kibrit kutusu/gün) ve çinkodan zengin gıda tüketimi sorgulandı
- ◆ Tüketilen süt ve süt ürünlerinin diyet (light) ya da normal ürün olup olmadığı sorgulanıp diyet ile alınan günlük Ca miktarı, Tablo7 kullanılarak, günlük alınan süt ve süt ürünleri miktarı üzerinden hesaplanarak tesbit edildi.
- ◆ Gıdayla çinko alımı, çinkodan zengin gıda tüketimi [deniz ürünleri, beyaz et (tavuk), kırmızı et (özellikle dana eti), sakatat, baklagiller, sert kabuklu yemişler (findık, fıstık, ceviz vs)] sorgulanarak değerlendirildi.
- ◆ Kahve tüketimi, günlük içilen kupa/fincan sayısı sorularak değerlendirildi.
- ◆ Alkol kullanımı
- ◆ Sigara kullanımı sorgulanarak olgular, sigara kullanıyor, hiç kullanmamış, şuan kullanmıyor ancak geçmişte kullanmış olarak gruplara ayrıldı. Sigara içen ya da geçmişte içmiş olan olguların sigara kullanım süreleri ve günlük kullanılan sigara sayısı sorgulandı.
- ◆ Hastada fraktür hikâyesi
- ◆ Ailede OP ya da OP'a bağlı fraktür mevcudiyeti

Tüm olguların kemik mineral dansitesi, menopoz sonrası kadınların lomber vertebra, femur, trokanter ve wards kemik bölgelerinden Norland, XR-36 cihazı ile, (Norland, medical systems, inc, USA), DEXA yöntemi ile (santimetre kare başına gram) olarak ölçüldü. KMD değerlendirmesinde, Dünya Sağlık Örgütü'nün skorlamasına göre, T-skoru kriter olarak kullanıldı. T skor <-1 olanlar normal, Tskor -1.0 ile -2.5 arasındaki değerler osteopeni, -2.5 değeri ve bunun altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edildi.

Tüm olgulardan kanda çinko düzeyi tespit etmek için 5 cc periferik venöz kan alındı. Alınan kanlar santrifuj edilerek -20° analiz tarihine kadar saklandı. Hedeflenen olgu sayısı tamamlandığında çinko ölçümleri serumda kantitatif olarak Unicam 939 AA Solar System (Basingstoke, UK) cihazında “Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri” yöntemiyle gerçekleştirildi.

Verilerin İstatistiksel analizi için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 11.5; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD ($\pm$ Standart Deviasyon) (minimum ve maksimum) değerler şeklinde bildirildi. Sayısal değişkenler için parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri Student's *t*-test ve Mann-Whitney U Test kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Pearson's korelasyon ile saptandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya GÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine, Ocak-Nisan 2009 tarihleri arasında başvuran 153 osteoporotik ve 149 kontrol grubu olmak üzere toplam 302 olgu alındı. Osteoporotik olgulardan 31'i OP için medikal tedavi aldığı için, 13'ünde diabet olduğu için, 3'ünde hipertroidi ve 1 olguda geçirilmiş pulmoner emboli nedeniyle, heparin tedavisi aldığı için, 4 olgu multivitamin desteği aldığı için toplam 53 OP olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubundaki olgulardan 8'inde diabet, 4'ünde meme CA, öyküsü, 1'inde hipertroidi olması nedeniyle ve 3 olgu çalışmaya dahil olmak istemediklerinden çalışma dışında bırakılmıştır.

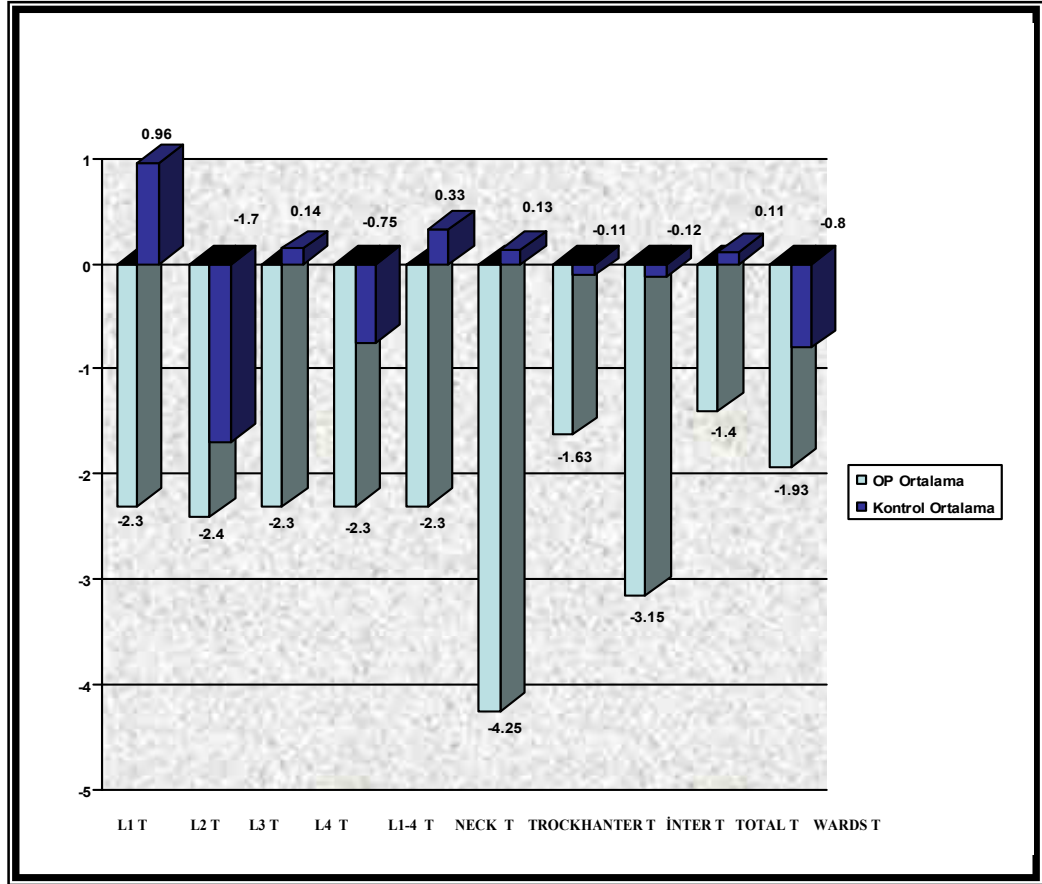
OP'li olguların ortalama KMD femur boyun T değeri=-4.25, trochanter T değeri=-1.63, şaft T değeri=-3.15, femur total T değeri=-1.4, Wards T değerleri -1.93, aynı değerler kontrol grubunda sırası ile +0.13, -0.11, -0.12, +0.11 ve -0.80 saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların femur ve lomber T skor değerleri

	OP (Ortalama ±SD)	kontrol (Ortalama ± SD)	P değeri
L1 T	-2,3 ±1,04	+0,96 ±1,06	P<0,05
L2T	-2,4 ± 1,07	-1,7 ± 2,4	
L3 T	-2,3 ± 1,09	+0,14 ± 0,94	
L4 T	-2,3 ± 1,06	-0,75 ± 0,97	
L1-4T	-2,3 ± 1,02	+0,33 ± 3,5	
NECK T	-4,25 ± 1,9	+0,13 ± 4,05	
TROCKHANTER	-1,63 ± 0,7	-0,11 ± 1,18	
İTER T	-3,15 ± 1,6	-0,12 ± 0,89	
TOTAL T	-1,4 ± 0,7	+0,11 ± 0,89	
WARDS T	-1,93 ± 0,9	-0,80 ± 1,04	

Grupların KMD femur T değerleri ortalaması açısından farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).

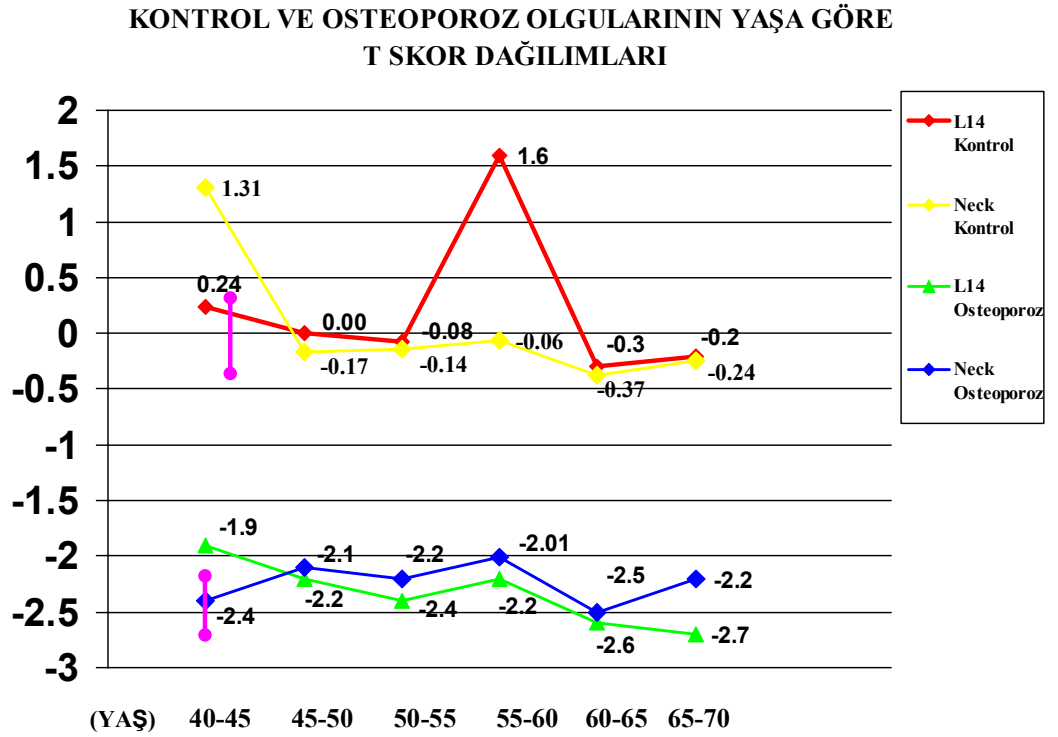
OP'li olguların ortalama KMD L1 T değeri=-2,3, ortalama L2 T değeri=-2,4, L3 T değeri=-2,3, L4 T değeri=-2,3, L1-4 T değeri=-2,3, aynı değerler kontrol grubunda sırası ile +0,96, -1,7, +0,14, -0,75 ve +0,33 idi (Şekil 13). Grupların KMD (lomber) T değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 9) ($p<0.05$).



Şekil 13. Olguların femur ve lomber T skor değerleri

Her iki gruptaki olgular yaşa göre 40-45,45-50,50-55,55-60,60-65 ve 65-70 olarak altgruplara ayrıldığında olguların ortalama neck ve L1-4 T skoru değerleri ile yaş arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 14).

Kontrol grubunda 50-60 yaş arası KMD'nin neden yüksek olduğunu açıklama adına bakılan değerler içinde anlamlı bir sonuç bulunmazken bu sonucu açıklayacak tek faktör olarak bu grupta HRT kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 14. Kontrol ve OP olgularının yaşa göre T skor dağılımları [Her iki gruptaki ortalama menopoz yaşı (I) ile gösterilmiştir]

Çalışmada değerlendirilen olgu sayısı 100 osteoporotik ve 133 kontrol olmak üzere toplam 233 idi. Tablo 10'da olguların demografik özellikleri verilmiştir.

OP ve kontrol gruplarının ortalama yaş dağılımları sırası ile; $55 \pm 8,49$ (40-69) ve $51 \pm 6,74$ (40-70) idi. OP ve kontrol grubu olguları arasında yaş dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$)

OP ve kontrol olgularının ortalama gravidası sırasıyla; 3 ± 2.24 (0-12), 3 ± 2.21 idi. Gruplar arasında gravida ve parite bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). OP ve kontrol grubu, gravideye göre gravida=1, gravida=2, gravida=3 ve 3'ten fazla olmak üzere alt gruplara ayrıldığında KMD ve serum çinko düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

OP'li olguların 10'unda, (%10), kontrol grubunun 26 (%19,5)'sında abortus öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında abortus açısından farklılık vardı ($p<0.05$).

OP'li olguların ilk gebelik yaşı, $23,1\pm5,4$ (13-41), kontrol grubunun, $22,6\pm4,5$ (13-37) idi. İlk gebelik yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 10. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri

Parametre	OP (n=100)	KONTROL (n=133)	Test değeri (P)
Yaş	$55,09\pm8,49$	$51,53\pm6,744$	$p<0.05$
Gravida	$3,11\pm2,24$	$3,64\pm2,21$	$p>0.05$
Parite	$2,46\pm1,49$	$2,47\pm1,36$	$p>0.05$
Abortus	$0,12\pm0,38$	$0,25\pm0,57$	$p<0.05$
Yaşayan	$2,42\pm1,48$	$2,43\pm1,35$	$p>0.05$
İlk Gebelik Yaşı	$23,14\pm5,48$	$22,63\pm4,51$	$p>0.05$
Menarş Yaşı	$12,89\pm1,87$	$12,83\pm1,510$	$p>0.05$
Menopoz Yaşı	$45,54\pm5,20$	$47,42\pm4,55$	$p<0.05$
Menopoz Süresi	$13,7\pm8,25$	$8,85\pm6,79$	$p<0.05$
Reproduktif süre	$32,7\pm5,44$	$34,1\pm5,01$	$p<0.05$

Menopoz ve menarş yaşı ortalamaları karşılaştırmasında OP ve kontrol grubu menopoz yaşları sırası ile; $45,5\pm5,2$ (32-55) ve $47,4\pm4,5$ (35-55); menarş

yaşları; $12,8 \pm 1,878$ (10-22) ve $12,8 \pm 1,5$ (10-18) idi. Gruplar arasında menopoz yaşı bakımından anlamlı bir saptanmış olmasına karşın ($p < 0.05$) menarş yaşı bakımından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Reproduktif süre OP ve kontrol grubunda sırayla; 32.7 ± 5.44 (24-43) ve 34.1 ± 5.01 (26-45) yıl idi. Gruplar arasında reproduktif süre bakımından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

OP grubunu oluşturanlardan 31'i premenopozal (%31), 69'u (%69) postmenopozal, kontrol grubunun ise, 66'sı (%49) premenopozal, 67'si (%51) postmenopozal dönemde idi. OP'li postmenopozdaki olguların menopoz yaşı $45,54 \pm 5,2$ (32 – 55); kontrol grubunun postmenopozdaki olgularında ise; $47 \pm 4,55$ (35-55) idi. Gruplar arasında menopoz yaşı bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.05$). OP'li postmenopoz olguların menopozda geçen süresi, ortalama $13,7 \pm 8,25$ (1-34) yıl iken; kontrol grubunda $8,85 \pm 6,79$ (1-29) yıldır. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). OP ve kontrol grubunda menopoz süresi ile çinko düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Menopoz şekline bakıldığında; OP grubundaki 54 (%78) olgu spontan, 15 (%22) olgu, cerrahi menopoz olgularıydı. Kontrol grubunu oluşturan postmenopoz olgulardan 48'i (%72) spontan, 19'u (%28) cerrahi menopoz olgularıydı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 11). OP grubunda spontan menopozda olan olguların femur neck ve L1-4 T skor değerleri; -2.7 ± 0.7 , -2.5 ± 1.07 , cerrahi menopoz olgularında bu değerler, -2.0 ± 0.7 , -2.6 ± 0.7 idi. Kontrol grubunda spontan menopozda olan olgular için bu değerler sırayla; -0.41 ± 0.9 , 0.78 ± 0.8 , cerrahi menopozda olan olgularda -0.18 ± 0.7 , -0.11 ± 0.8 idi. Her iki grubun spontan ve cerrahi menopoz alt grupları ortalama KMD değerlerinde fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda cerrahi ve spontan menopoz olguları arasında KMD 'yi etkileme açısından bakılan risk faktörleri arasında (BMI, menopoz yaşı, menopoz süresi, reproduktif süre, HRT kullanımı, sedanter yaşam bakımından) fark yoktu ($p > 0.05$). Cerrahi ve spontan menopozlu olgularda, çinko değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 11. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının menopoz şekli

Menopoz şekli		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri
	Spontan menopoz	48 (%71,6)	54 (%78,3)	P<0.05
	Cerrahi menopoz	19 (%28,4)	15 (%21,7)	
Toplam		67 (%100,0)	69 (%100,0)	

OKS kullanımı sorgulandığında; OP grubundan 77 (%77) olgu hiç OKS kullanmamış, OKS kullanma hikayesi olan 23 olgudan 1 kişi 6 aydan kısa, 7 olgu 6 ay-1 yıl, 7 olgu 1-2 yıl, 3 olgu 2-4 yıl, 5 olgu 4-6 yıl; kontrol grubu olgularının 104'ü (%78), hiç OKS kullanmamış, OKS kullanma hikayesi olan 29 olgudan 1 olgu 6 aydan kısa, 11 olgu 6 ay-1 yıl, 6 olgu 1-2 yıl, 5 olgu 2-4 yıl, 2 olgu 4-6 yıl, 1 olgu 10 yıldan fazla süreyle OKS kullanmıştı. Gruplar arasında OKS kullanımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 12. Olguların OKS ve HRT kullanım hikayesi

OKS KULLANIMI	Kontrol n (%)	OP n (%)	Test değeri
hiç kullanmamış (n)	107 (%80,5)	77 (%77,0)	p>0.05
6 aydan kısa süre kullanmış (n)	1 (%0,8)	1 (%1,0)	
6 ay-1 yıl arası kullanmış (n)	11 (%8,3)	7 (%7,0)	
1-2 yıl arası kullanmış (n)	6 (%4,5)	7 (%7,0)	
2-4 yıl kullanmış (n)	5 (%3,8)	3 (%3,0)	
4-6 yıl kullanmış (n)	2 (%1,5)	5 (%5,0)	
>10 yıl kullanmış (n)	1 (%0,8)		
Toplam	133	100	
HRT KULLANIMI			p<0.05
HRT kullanmamış	52 (%78)	57 (%83)	
HRT kullanmış	15 (%22)	12 (%17)	
Toplam	67 (%100,0)	69 (%100,0)	

HRT kullanımına bakıldığında, OP grubundaki postmenopoz olguların 12'si (%17) geçmişte HRT almış, ortalama HRT kullanım süresi $3.62 \pm 2,32$ yıl (1-10) iken; kontrol grubunu oluşturan geçmişte HRT almış 15 postmenopozal olgunun ortalama HRT kullanım süresi 6 ± 3.17 (3-12) yıl olarak bulundu. Gruplar

arasında HRT kullanım anamnezi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 12) ancak; her iki grup ayrı ayrı ele alındığında HRT kullanmış olan OP grubunda sırayla neck ve L1-4 T skor değerleri değerleri; -2.2 ± 1.08 , -2.2 ± 0.62 ve kullanmamış olan olgularda -2.6 ± 0.3 , -2.6 ± 0.98 idi. Kontrol grubu için bu değerler sırasıyla -0.17 ± 0.82 , -0.31 ± 0.5 ve -0.57 ± 1.03 ve -0.71 ± 0.6 idi. Her iki grup için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

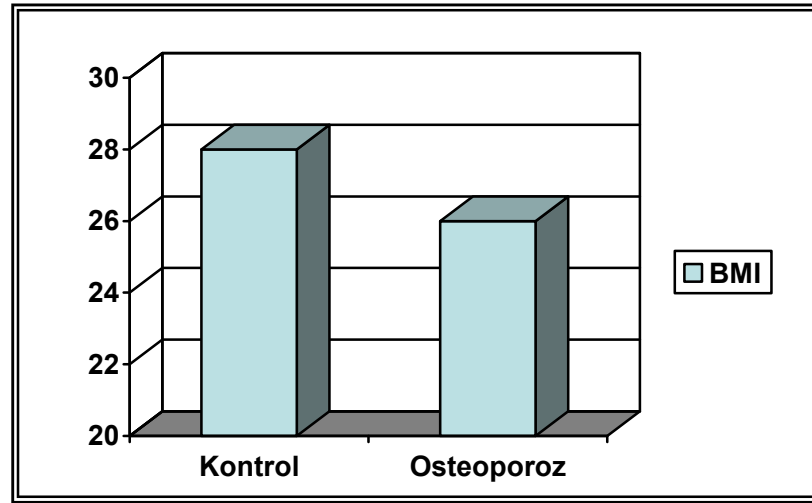
Tablo 13. HRT almış ve almamış olan olgularının ortalama KMD değerleri

KMD	HRT (+)	HRT (-)	P değeri
L1-4 T skoru			$p>0,05$
OP (Ortalama $\pm$ SD)	$-2,2 \pm 0.62$	-2.6 ± 0.98	
Kontrol (Ortalama $\pm$ SD)	$-0,31 \pm 0,5$	-0.17 ± 0.82	
Neck T Skoru			
OP (Ortalama $\pm$ SD)	$-2,2 \pm 1,08$	-2.6 ± 0.3	
Kontrol (Ortalama $\pm$ SD)	$-0,71 \pm 0,6$	-0.57 ± 1.07	

Çalışmaya alınan olguların boy ve vücut ağırlıkları ölçülüp, hesaplanan BMI ölçümlerine bakıldığında; OP'li olguların ortalama boy uzunluğu $159 \pm 5,01$ (145-174) cm, ortalama vücut ağırlıkları $67,8 \pm 12,3$ (40-120) kg, BMI 26 ± 4.92 (17- 44) kg/m^2 idi (Tablo 14).

Tablo 14. OP ve kontrol grubu olgularının ortalama boy-kilo ve BMI ölçümleri

	Kontrol(ortalama $\pm$ SD	Osteoporoz (ortalama $\pm$ SD	P değeri
Boy (cm)	159 ± 5.01	159 ± 5.0	$P>0.05$
Kilo (kg)	74 ± 12	67 ± 12	$P<0.05$
BMI (kg/m^2)	28 ± 4.92	26 ± 4.96	$P<0.05$



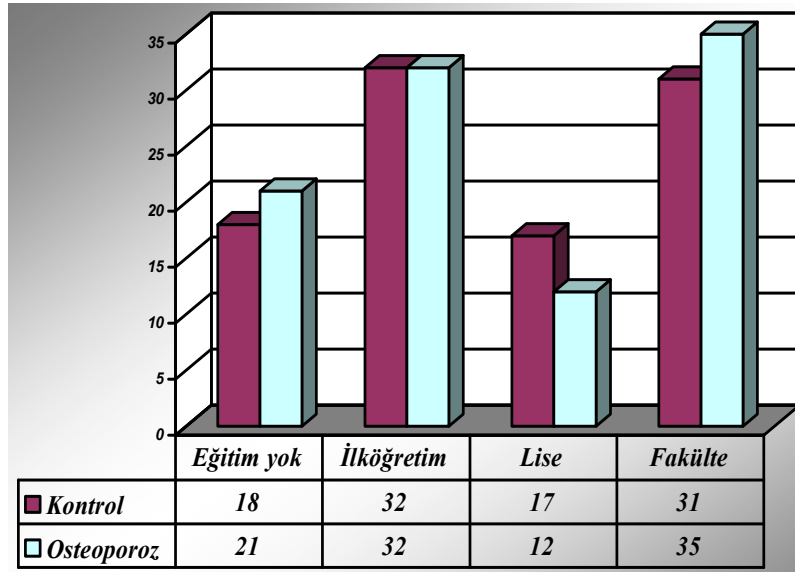
Şekil 15. OP ve kontrol grubu olgularının ortalama BMI (kg/m²) ölçümleri

Kontrol grubunun ortalama boy uzunluğu 159±5 (145-176) cm, ortalama vücut ağırlıkları 74,2±12 (51-123) kg, BMI'i 28 ± 4.96 (19-50) kg/m² idi. Gruplar arasında boy açısından anlamlı farklılık saptanmazken (p>0.05) (Şekil 15), vücut ağırlıkları ve BMI bakımından normal KMD'li grup lehine istatistiksel olarak güçlü anlamlı fark saptandı (p<0.05) ve (p<0.05).

Eğitim düzeylerine bakıldığında; OP'li olguların 21'i (%21) okuryazar değil, 32'si (%32) ilköğretim, 12'si, (%12) lise, 35'i (%35) üniversite mezunu, kontrol grubundaki olguların 25'i (%18) okuryazar değil, 43'ü (%32) ilköğretim, 23'ü (%17) lise, 42'si (%31) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 15). (Şekil 16). Gruplar eğitim düzeyine göre yüksek öğrenim görmüş olanlar ve diğerleri diye alt gruplara ayrıldığında, alt gruplar arasında KMD ve Zn bakımından fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 15. Osteoporoz ve kontrol grubu olgularının eğitim düzeyi

Eğitim Düzeyi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Eğitim yok	25 (%18,8)	21 (%21,0)	p>0.05
	İlköğretim	43 (%32,3)	32 (%32,0)	
	Lise	23 (%17,3)	12 (%12,0)	
	Fakülte	42 (%31,6)	35 (%35,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	



Şekil 16. Olguların Eğitim Yüzdeleri

Meslek grupları dağılımında; osteoporotik 100 olgudan 56'sı (%56) ev hanımı, 23'ü (%23) şu an çalışmıyor (emekli), 21'i (%21) aktif olarak çalışmakta olup, aktif olarak çalışan olguların 10'u (%47) masa başı görev yapmaktaydı. Kontrol grubunu oluşturan toplam 133 kişiden 77'si (%57) ev hanımı, 19'u (%14) şu an çalışmıyor (emekli), aktif olarak çalışan 37 (%27) olgunun 18'i (%48) masa başı görev yapmaktaydı. Gruplar arasında meslek özelliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında çalışan ve çalışmayanlar arasında gerek KMD değerleri gerek çinko düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

Fiziksel aktivite değerlendirmesinde, osteoporotiklerin 27'si (%27), kontrol grubunun 12'si, (%9) sedanter yaşamakta idi. (Tablo 16). Gruplar arasında sedanter yaşam açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda sedanter yaşayanlarda L1-4 ve neck T değerleri; -0.12 ± 0.92 , -0.17 ± 0.91 , yaşamayanlarda -0.15 ± 0.85 , -0.12 ± 0.92 idi. OP grubu için bu değerler sırayla; -2.7 ± 0.98 , -3.9 ± 2.7 , -2.1 ± 0.11 , -2.3 ± 0.18 idi. Kontrol grubunda sedanter olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$) OP grubunda sedanter olanların KMD değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 16. Olguların sedanter yaşam öyküsü

Sedanter Yaşam		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Sedanter yaşam yok	121 (%91,0)	73 (%73,0)	p<0.05
	6 aydan kısa süreli sedanter yaşam	7 (%5,3)	18 (%18,0)	
	6 ay-1 yıl sedanter yaşam	5 (%3,8)	8 (%8,0)	
	1-2 yıl sedanter yaşam		1 (%1,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	

Yapılan fiziksel aktivite türlerine bakıldığında; OP'lu olgulardan 43'ü (%43), kontrol grubundan 72'sinin (%59), düzenli olarak günlük ortalama 30 dakika yürüyüş yapmakta olduğu saptandı. Yürüyüş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$) Kontrol grubu olguları için düzenli yürüyüş yapan ve yapmayan olgular arasında KMD değerleri bakımından anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$) OP grubunda düzenli yürüyüş yapan olguların ortalama L1-4 T değeri -2.13 ± 0.99 , neck T değeri -2.3 ± 0.89 iken egzersiz yapmayan olgularda bu değerler sırayla; -2.7 ± 0.97 ve -3.7 ± 1.8 idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bir farktı ($p<0.05$).

OP'li olguların 8'i (%8), kontrol grubunun ise 27'si (%20) yüzme sporu yapmakta idi, gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Yüzme sporu yapan kontrol grubu olgularında KMD değerleri bakımından fark saptanmazken ($p>0.05$), OP grubunda düzenli yüzme sporu yapan olguların ortalama L1-4 T değeri -1.9 ± 0.99 , neck T değeri -2.4 ± 0.6 iken yüzme yapmayan olgularda bu değerler sırayla; -2.2 ± 0.97 ve -3.9 ± 1.4 idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bir farktı ($p<0.05$).

OP'li olguların 13'ü, (%13) ortalama 60 dakika, kontrol grubu olguların 21'i, (%15,8) düzenli olarak aerobik yapmaktaydı. Aerobik açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Beslenme alışkanlıklarını sorguladığımızda;

OP'li olguların 63'ü (%63) süt tüketmemekte, süt içmeyen bu 63 olgunun 8'i, çocukluk çağında yeterli miktarda süt tüketmiş, şu an için 37 olgudan 20'si (%54) hergün ortalama bir bardak içmekte;.

Tablo 17. Osteoporoz ve kontrol grubunda süt tüketimi

Süt Tüketimi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (p)
	Tüketmiyor	65 (%48,9)	55 (%55,0)	p<0.05
	Tüketiyor	28 (%21,1)	27 (%27,0)	
	Çocukluk ve adolesan dönemde tüketmiş, şu an içmiyor	16 (%12,0)	8 (%8,0)	
	Geçmişte tüketmemiş menopoz sonrası tüketmeye başlamış	24 (%18,0)	10 (%10,0)	
Toplam		133 (%100)	100 (%100,0)	

Kontrol grubu olguların 81'i (%60,9) süt tüketmemekte olup içmeyen bu 81 olgunun 16'sı çocukluk çağında yeterli miktarda süt tüketmiş, şuan süt için 52 olgudan 15'i (%28) her gün ortalama bir bardak süt tüketmekteydi. Gruplar arasında süt tüketimi bakımından fark yoktu (Tablo 17).

OP'li olguların 45'i (%45) yoğurt yemiyor, 55'i (%55) her gün ortalama bir kâse olmak üzere yoğurt tüketmekteydi. Kontrol grubundan 45 kişi (%34) yoğurt yemiyor iken, yoğurt tüketen 88 (%64) olgunun 47'si (%54) her gün bir kâse olmak üzere yoğurt tüketmekte idi. Yoğurt tüketimi bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Osteoporoz ve kontrol grubunda yoğurt tüketimi

Yoğurt Tüketimi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (p)
	Tüketiyor	44 (%33,1)	41 (%41,0)	p>0.05
	Tüketmiyor	56 (%42,1)	39 (%39,0)	
	Çocukluk ve adolesan dönemde tüketmiş şu an yemiyor	1 (%0,8)	4 (%4,0)	
	Geçmişte tüketmemiş, menopoza sonrası yemeye başlamış	32 (%24,1)	16 (%16,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	

OP'lu olguların 25'i peynir tüketmemekte, peynir tüketen 75 olgunun 56'sı (%74) hergün ortalama bir kibrit kutusu peynir tüketirken, kontrol grubu olguların 23'ü (%17,3) peynir yememekte, peynir tüketen 110 olgunun 85 i (%77,3) hergün ortalama bir kibrit kutusu yemektedir (Tablo 19).

Tablo 19. Osteoporoz ve kontrol grubunda peynir tüketimi

Peynir Tüketimi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Tüketiyor	23 (%17,3)	22 (%22,0)	p>0.05
	Tüketmiyor	104 (%78,2)	69 (%69,0)	
	Çocukluk ve adolesan dönemde tüketmiş, şu an yemiyor		3 (%3,0)	
	Geçmişte tüketmemiş menopoza sonrası tüketmeye başlamış	6 (%4,5)	6 (%6,0)	
Toplam		133 (%100)	100 (%100,0)	

OP ve kontrol grupları arasında süt-yoğurt-peynir tüketme özellikleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark görülmedi (p>0.05).

Diyet ile alınan günlük Ca miktarları Tablo 7 kullanılarak, günlük alınan süt ve süt ürünleri miktarı üzerinden hesaplanarak tesbit edildi. Buna göre; OP'li olguların günlük Ca alımları 96 mg ile 980 mg arasında değişmekteydi ve ortalama günlük Ca alımı 359±197 mg olarak hesaplandı. Kontrol grubunun

günlük Ca alımları 50 mg ile 750 mg arasında değişmekte olup ortalama günlük Ca alımı 378 ± 174 mg idi. Günlük kalsiyum alımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Diyetle çinko alımı, çinkodan zengin gıdaların günlük tüketimi sorularak değerlendirildi ve OP'li olguların 48'i (%48) çinkodan fakir, 52'si (%52) zengin; kontrol grubunun 58'i (%43) çinkodan fakir, 75'i (%56) zengin besleniyordu. Diyetle çinko alımı bakımından gruplar arasında fark saptanmadığı gibi ($p > 0.05$) çinkodan fakir ve zengin beslenen olgular arasında çinko düzeyi bakımından farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 20).

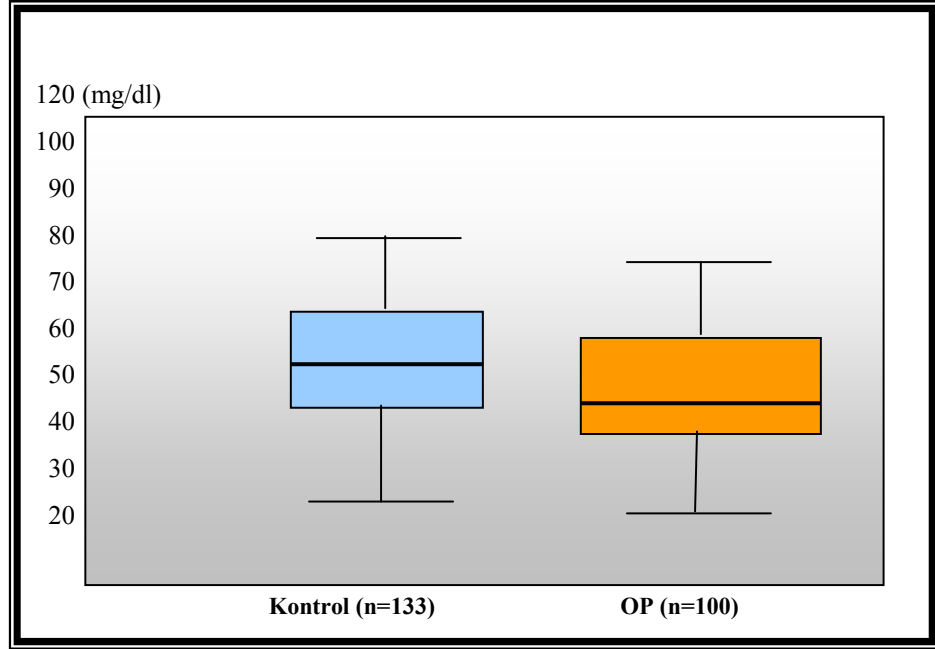
Tablo 20. Osteoporoz ve kontrol grubunda gıdalarla çinko alımı

Zn Tüketimi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Çinkodan fakir	58 (%43,6)	48 (%48,0)	$p > 0.05$
	Çinkodan zengin	75 (%56,4)	52 (%52,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	

OP grubunda ortalama çinko düzeyi $45,29 \pm 8,45$ (32-76) mg/dl iken, kontrol grubunda çinko düzeyi: $53,40 \pm 9,5$ (31-89) mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında çinko düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 21 ve Şekil 17).

Tablo 21. Olguların serum çinko düzeyi

	Ortalama $\pm$ SD (mg/dl)	Test değeri (P)
OP	$45,29 \pm 8,45$ (32-76)	$p < 0.05$
Kontrol	$53,4 \pm 9,5$ (31-89)	



Şekil 17. Olguların serum çinko düzeyi (mg/dl)

Sigara, alkol ve kahve tüketimi olarak;

Kahve tüketimi (ortalama 1 kupa/gün) OP'lu grupta istatistiksel olarak daha fazla idi ($p<0.05$) (Tablo 22). Ancak OP grubunda kahve içen ve içmeyenler arasında KMD değerleri bakımından istatistiksel bir fark saptanmazken ($p>0.05$) kontrol grubunda kahve içenlerin ortalama KMD değerleri içmeyenlere göre daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 22. Osteoporoz ve kontrol grubunda kahve tüketimi

Kahve Tüketimi		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Tüketmiyor	112 (%84,2)	73 (%73,0)	P<0.05
	Tüketiyor	21 (%15,8)	27 (%27,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	

Çalışma ve kontrol gruplarında alkol kullanan olgu yoktu.

OP'li olguların 71'i (%71) hiç sigara içmemiş,22'si (%22) aktif olarak içmekte,7'si (%7) şu an içmemekte ancak geçmişte kullanmış idi. Şuan aktif olarak sigara içen 22 olgudan 16'sı, (%72) 5-10 adet/gün içmekte, ortalama sigara içme süresi 15-20 yıl idi. Geçmişte sigara içmiş ancak şuan içmeyen 7 olgudan 6'sı, (%85) 10-20 adet/gün içmiş idi. Kontrol grubunun 91'i (%68,4) hiç sigara içmemiş,28'i (%21) aktif olarak içmekte,14'ü (%10,5) şu an içmemekte ancak geçmişte kullanmış idi. Şuan aktif olarak sigara içen 28 olgudan 11'i (%60,7),5-10 adet/gün içmekte, ortalama sigara içme süresi 15-20 yıl idi. Geçmişte içmiş ancak şuan içmeyen 14 olgudan 5'i (%35,8),10-20 adet/gün içmiş idi. Sigara açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Şu an sigara içen, geçmişte içmiş olan ve hiç içmemiş olanlar arasında OP ve kontrol grubunda KMD ve çinko düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. OP ve kontrol grubunda sigara tüketimi

Sigara Kullanımı		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	Hiç içmemiş	91 (%68,4)	71 (%71,0)	p>0,05
	Geçmişte içmiş, şuan içmiyor	14 (%10,5)	7 (%7,0)	
	Hala içiyor	28 (%21,1)	22 (%22,0)	
Toplam		133 (%100)	100 (%100,0)	

Osteoporotik olguların 12'sinde (%12) fraktür hikâyesi mevcut iken; kontrol grubunda sadece tek olguda fraktür vardı. Gruplar arasındaki fraktür hikâyesi bakımından istatistiksel olarak güçlü bir fark saptandı ($p=0.00$).

Osteoporotik olguların 40'ında (%40) ailede OP hikâyesi mevcut olup 40 olgunun 19'unda (%79) annede kalça fraktürü hikâyesi mevcuttu. Kontrol

grubundan ailede OP hikâyesi olan 52 olgunun (%39) 30'unda (%84) annede kalça fraktürü hikâyesinin olduğu not edildi. Ailede OP ve fraktür açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Osteoporoz ve kontrol grubunda ailede OP hikâyesi

Ailede Osteoporoz		Kontrol n (%)	Osteoporoz n (%)	Test değeri (P)
	yok	81(%60,9)	60 (%60,0)	$p>0.05$
	var	52 (%39,1)	40 (%40,0)	
Toplam		133 (%100,0)	100 (%100,0)	

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, tüm toplumu ilgilendirmekle birlikte özellikle postmenopozal kadınlarda sık görülen ve multifaktöryel etiyolojiye sahip olan, bireylerin hayat kalitesini etkileyebilen önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı popülasyonun her yıl artması, osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen komplikasyonlar toplum sağlığını tehdit edecek düzeylere erişmesi kaçınılmazdır.

Kırık oluşana kadar çoğunlukla herhangi bir semptom ortaya çıkmayabilir. Ancak; kırık oluşuktan sonra kemiğin bozulmuş olan yapısı ve dayanıklılığının yeniden yapılanmadığı da unutulmamalıdır. Bu nedenle osteoporoz risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi son derece önemlidir.

Kemik mineral dansitesini birçok faktör etkilediğinden osteoporoz gelişen bir olguda hangi nedenle oluştuğunu saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bir çok faktör bir arada olabilir veya sekonder osteoporozda olduğu gibi spesifik bir neden osteoporoza neden olmuş olabilir.

Pek çok kronik hastalık gibi OP prevalansı ve insidansı da yaşla birlikte artış göstermektedir (2) (Şekil 8). Bizim çalışmamızda da grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına rağmen her iki grupta yaş ve KMD arasında biri ilişki bulunmadı (Şekil 13). Ancak; 50-60 yaş arası kontrol grubunda anlamlı OP grubunda ise anlamsız olmakla beraber KMD de bir miktar artış görülmüş olup; bu yaş grubu incelendiğinde HRT alma yaş dönemi denk geldiği dikkati çekmiştir. Bu sonuç, HRT'nin koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Bu veriler, HRT'nin osteoporoza karşı koruyucu olduğunu ancak;

OP grubunda bu etkinin daha belirsiz olması da osteoporozda tek bir faktörün belirleyici olmadığını, birçok faktörün rol oynadığını göstermektedir.

Kadınlarda reproduktif ve menstruel özellikler ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla beraber pek çok literatürde bu özelliklerin OP gelişimini etkilediği vurgulanmaktadır. Erken gebelik yaşı ve parite ile düşük KMD değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardır (83). Sinigaglia ve ark.nın, menopoz sonrası dönemde olan 540 kadını alarak yaptıkları çalışmada ise, uzun süreli emzirme ve artmış gebelik sayısının KMD'yi etkilemediği saptanmıştır (84). Gür ve ark.nın yaptığı çalışmada (85) ise gebelik sayısı ile lomber KMD arasında korelasyon olduğu ancak femur boyun ile KMD arasında korelasyon olmadığı; Sadat Ali M ve ark, Suudi Arabistanlı kadınlarda paritenin KMD üzerine olan etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, yüksek paritenin OP'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (86). Allali T ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, parite sayısının artışıyla OP arasında korelasyon olduğu; ancak fraktür arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (87). Fatima ve arkadaşları,334 Pakistanlı kadını alarak yaptıkları çalışmada, parite sayısı arttıkça OP riskinin de arttığını ifade etmişler (88). Keremat T ve arkadaşlarının İran ve Hindistanlı kadınlardaki OP risk faktörlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da paritenin 3'ten fazla olmasının OP için risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (89). Ülkemizde Demir B ve arkadaşlarının postmenopozal OP risk faktörlerini değerlendirmek için 2769 postmenopozal kadını alarak yaptıkları çalışmalarında parite ve gebelik sayısı arttıkça KMD'de düşme olduğunu göstermişlerdir (90).

Yukarıda belirttiğimiz gibi parite ve gravida ile OP arasındaki korelasyon açısından çok farklı yayınlar olsa da son çalışmalar, parite sayısı arttıkça OP riskinin arttığı yönündedir. Son çalışmalar da dikkate alındığında gebelik sayısı ve KMD arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna varılabilir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında parite, gebelik sayısı ve gebelik yaşı arasında anlamlı bir farklılık tesbit etmedik. Literatürde abortus sayısı ile OP arasında korelasyon olmadığını gösteren pek çok yayına rağmen (91,92) bizim

çalışmamızda kontrol grubundaki olguların abortus oranı, OP grubundan daha fazla idi.

Uzun reproduktif periyod, erken menarş ve geç menopoz yüksek KMD değerleriyle ilişkilidir. Önceki yayınlar menopoz yaşı ile KMD arasında pozitif korelasyon, menarş yaşıyla negatif korelasyon olduğu üzerinde hemfikir (93,94). Menarş, belki de östrojen aracılığıyla osteoblastik aktivite üzerinden kemik gelişimini etkiler (95). Menarş ve menopoz yaşları fertil dönem süresinin belirleyen iki faktördür. Literatürdeki bu konu ile ilgili birçok çalışma menarş yaşı ve menopoz yaşının tek başına etkileri üzerinedir. Ancak, bu iki durumun ayrı ayrı ele alınmasının bir takım eksikliklere neden olması da olasıdır. Çünkü; bir kadının fertil dönemini tek başına menarş yaşı ve menopoz yaşı değil, bu iki faktör birlikte belirlemektedir. Tek başına menarş veya menopoz yaşı değil de bu iki faktörün birlikteliğini ifade eden fertil dönemin osteoporotik kırıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi daha uygun gibi görünmektedir. Biz de çalışmamızda OP grubunun reproduktif süresinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha kısa olduğunu saptadık.

Kemik kütle kaybı, menopoza kadar her iki cinsiyette de aynı olurken; kadında menopoz ve menopoz sonrası dönemde hızlı bir artış olur (41). Çalışmamızda menopoz süresi uzunluğu ile, KMD değerleri arasında saptanan negatif korelasyon, literatür bilgileriyle uyumludur (96,97,98,99).

Menopoz şekline bakıldığında; literatürde cerrahi menopoz sonrası olgularda osteoporozun daha yaygın olduğu üzerine görüşler hemfikirdir (100,101). Benign jinekolojik hastalıklar nedeniyle histerektomi yapılan 45-64 yaş arasındaki kadınların %75'ine ilerde over kanserine karşı önlem olmak üzere ooferektomi de eklenmektedir. Oysaki menopoz sonrası overler androstenedion ve testosteron üretmeye devam etmektedir. Çalışmalar göstermektedir ki; ooferektomi sonrası koroner kalp hastalıkları ve OP riski artmaktadır. Dünyada her yıl 14 000 kadın over kanseri nedeniyle ölmekteyken, 490 000 kadın koroner kalp hastalığı ve 48 000 kadın kalça kırıkları yüzünden hayatını kaybetmektedir

(102). Shoupe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, elektif ooferektomi yapılan kadınlarda, OP ve kalça fraktürlerinin doğal yolla menopoza giren olgularda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (103). Çalışmamız menopoz şekli olarak literatürle uyuşmamış olup; kontrol grubunda ooferektomi öyküsü OP grubundan daha bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunu açıklama adına kontrol grubunda cerrahi ve spontan menopoz olguları arasında KMD ‘yi etkileme açısından BMI, menopoz yaşı, menopoz süresi, reproduktif süre, HRT kullanımı, sedanter yaşam gibi risk faktörleri değerlendirildiğinde iki grup arasında bu risk faktörleri bakımından fark bulamadık.

Kadınlarda, kemik metabolizması, gonadal steroidler ve bunların dalgalanmaları tarafından etkilenir. Östrojen kemik remodelingi’ni hem endokrin hem de parakrin olarak etkiler. Düzenli adet gören kadınlarda OKS kullanımı, kemik mineral dansitesini arttırmaz. Adet düzensizliği yaşayan kadınlarda kemik dansitesi daha düşüktür. Bu kadınlarda OKS kullanımı, kemik kaybını bloke ederek pozitif etki sağlar. Benzer olarak GnRH analogu kullanan olgularda tedaviye OKS eklenmesiyle, GnRH analogunun neden olduğu kemik kaybı önlenmiş olacaktır (104).

Perimenopozal dönemde kadınlara OKS verilmesiyle KMD’de artış tesbit edilir (51). OKS, anovulatuvar sikluslarda KMD üzerinde olumlu olup; normal siklusu olan kadınlarda etki göstermez (51). 20-40 yaşları arasında OKS kullanımı, KMD’de (lomber) koruyucu iken; adolesan çağda OKS kullananlar ile kullanmayanlar arasında gerek kalça gerekse lomber ölçümlerde KMD ve kemik mineral içeriğinde hiçbir fark gözlenmemiştir (51,105). OKS ile oluşan kemik kitlesindeki küçük değişiklikler, ilerde fraktür riskini de azaltacaktır. Her yıl %1’lik kaybın önlenmesi önemlidir ve belki de uzun yıllar kullanımı ile bu risk daha da düşecektir (106). OKS kullananlarda 25-OHD düzeyi daha yüksek tesbit edilmiştir (107,108,109,110). OKS özellikle uzun süre kullanımda KMD üzerine pozitif etkide bulunur. Bizim çalışmamızda gruplar arasında OKS kullanımı açısından farklılık tesbit edilmedi. Progesteron; menopozda kullanıldığında osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu etkileyerek kemik yapımına

katkıda bulunur. Progesteronun kemik yapımını uyarıcı etkisi, östrojenin varlığı ile daha da güçlenir. Progesteron kullanan olgular çalışmaya dahil edilmediği için bu yönden bir değerlendirme yapılmadı. Ancak üretkenlik döneminde uzun süreli depot medroksiprogesteron asetat kullananlarda gerek lomber gerek femurdan ölçülen KMD değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (21).

HRT, vasomotor ve ürogenital semptomları ve azalmış libidosu olan olgularda oldukça efektif bir tedavidir. Klinik ve deneysel çalışmalar göstermektedir ki, HRT'nin istenmeyen etkileri; tedavi süresi, östrojen dozu, hastanın yaşı ve ilişkili diğer hastalıklara bağlıdır. Tüm östrojen preparatları, vasomotor ve ürogenital semptomları ve azalmış libidoyu düzeltmekte ve kemik yapıyı desteklemektedir (52). HRT kullanımı dikkatli bir klinik izlem gerektirir.

2007 yılında, yayınlanan toplam 602 review sonuçlarının derlendiği çalışmada ortak görüş, HRT'nin postmenopoz OP riskini azalttığı yönündedir (53). Ancak; HRT'nin (günlük 0,625 mg konjuge östrojen alan hasta grubunda) Women Health Initiative çalışmasında meme kanseri ve kardiyovaskular hastalık risklerini artırdığı endişesi ortaya çıkmasıyla düşük doz ve sentetik östrojen kullanımı gündeme gelmiş ve bu düşük doz östrojenin de postmenopozal OP'yi önleyici olduğu gösterilmiştir (111). Çalışmamızda OP ve kontrol grupları arasında HRT öyküsü açısından, kontrol grubunda daha fazla kullanım öyküsü olup aralarındaki fark anlamlıydı Ancak; OP ve kontrol grubundaki HRT alan olgulardan oluşan alt grupların KMD değerleri, almayanlardan istatistiksel olarak farklı değildi. Çalışmamızda kontrol grubunun 50-60 yaş arası olgularında KMD'nin neden yüksek olduğunu açıklama adına bakılan değerler içinde, bu sonucu açıklayacak tek faktör olarak bu grupta HRT kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha fazla olduğu görüldü. OP grubunda aynı yaş grubunda grafikten (Şekil 13) anlaşılabileceği gibi bir miktar KMD değerlerinde artış tesbit ettik ancak; bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu veriler osteoporozda tek bir faktörün belirleyici olmadığını, birçok faktörün rol oynadığını göstermektedir.

Vücut ağırlığı ile KMD arasında korelasyon bilinmektedir. Obezite, OP'ye hatta düşük kas kitlesine karşı koruyucudur (44). 2009 yılında yayınlanan ve 40-69 yaşları arasındaki toplam 8254 kadını alan çalışmada, BMI ve düşük vücut ağırlığının hem düşük KMD değerleriyle hem de fraktür riskiyle korele olduğu gösterilmiştir (112). 2008 yılında Pluijm ve arkadaşlarının 60 yaş üzerindeki 4147 kadını alan çalışmalarında, vücut ağırlığı <64 kg ve BMI <22 kg/m² olan kadınlarda fraktür insidansının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (113). 42 morbid obez olguya gastrik bypass ameliyatı uygulandıktan sonra ameliyat öncesi ve sonrası KMD ölçümleri karşılaştırıldığında, KMD'de belirgin bir düşme tesbit edilmiş (114). Yeme bozukluklarından anoreksia nervosa'da hastalığın süresinden çok, BMI ile KMD arasında güçlü ilişki tesbit edilmiştir (115). Biz de OP ve kontrol grubu arasında, gerek BMI gerekse vücut ağırlığı açısından beklendiği gibi anlamlı bir fark tesbit ettik.

Eğitim düzeyi OP'ye karşı koruyucu bir faktördür. Yüksek öğrenim gören insanlar sağlıklı yaşam konusunda daha bilinçli olup, sağlıklı yaşam konusunda medyayı daha çok takip eden, daha aktifler kişilerdir (116). Francis ve arkadaşlarının, 95 normal kemik dansiteli ve 103 osteoporotik olmak üzere toplam 198 olguyu aldığı çalışmada; kontrol grubunun eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (117). Riaz M ve arkadaşlarının, Pakistanlı kadınların OP üzerine bilgi düzeyini saptamak için toplam 320 kadını alarak yaptıkları çalışmada, olgular 25-35, 36-45 ve 45 yaş üstü olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve genç yaş grubundaki kadınların OP üzerine bilgi düzeylerinin diğer iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu, yine aynı çalışmada, yüksek sosyoekonomik düzey ve eğitilmiş kadınların OP açısından daha bilinçli olduğu gösterilmiştir (118). Nielsen ve arkadaşlarının multidisipliner yaklaşımla osteoporotik olgulara verdikleri eğitim ile kişilerin bilinçlendirilebileceği düşünmüşler ve bu nedenle henüz yeni OP tanısı konmuş olguları tedaviye başlar başlamaz diyetisyenler, hemşireler, doktorlar ve fizyoterapistler tarafından kurs programına almışlar; ardından kurs sonrası olguları tekrar değerlendirmişlerdir. Kurs sonrası eğitim düzeyi yüksek olan olgu grubunda OP ile ilgili bilinçlenmenin

daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (119). Tüm bu örneklerin aksine, eğitim düzeyiyle OP arasında korelasyon olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Örneğin, Wang ve arkadaşlarının 77 osteoporotik, 137 osteopenik ve 110 normal kemik dansiteli olmak üzere, 65 yaş üstü toplam 324 Çin’li kadını aldıkları çalışmada; gruplar arasında eğitim düzeyi açısından fark saptanmamıştır (120). Çalışmamıza alınan olguların eğitim düzeylerine bakıldığında, OP ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tesbit etmedik.

Sosyokültürel özellik içerisinde değerlendirilen meslek grupları açısından literatüre bakıldığında; yine aynı çalışmada (120) meslek grupları ve OP arasındaki korelasyona da bakılmış ve ilişki saptanmamış. 2007 yılında Kovacic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada masabaşı görev yapan kadınlarda daha fazla OP olduğu gösterilmiştir (121). Bizim olgularımızdan hiçbirisi kemik dansitesini etkileyecek ağır iş yapmıyordu ve meslek grupları açısından fark yoktu.

Sedanter yaşam, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gibi pek çok kronik hastalık için risk faktörüdür (122). Fiziksel aktivite, bu kronik hastalıklara karşı koruyucudur (123). Pinheiro ve arkadaşlarının 2420 Brezilyalı içeren ve 2009’da yayınladıkları çalışmalarında, OP ve OP olmayan olgular arasında sedanter yaşam açısından anlamlı derecede fark olduğunu göstermişler; OP grubundaki olgularda daha fazla sedanter yaşam, OP olmayan grupta ise düzenli fiziksel aktivitenin daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir (49). Bizim çalışmamız da sedanter yaşam ve egzersiz açısından literatürle uyushmaktadır. Çalışmada OP’li olgularda sedanter yaşam öyküsü daha fazla olup; sedanter yaşayan olguların KMD’lerinin ortalama değerlerini hesaplandığımızda, bu olguların KMD değerlerinin sedanter olmayanlardan daha düşük olduğunu gördük.

Osteoporozdan korunmak için seçilen aktivite; kadının fiziksel ve sosyal yapısına uygun, kardiyovasküler sistemi fazla yormayacak şekilde olmalıdır (49). OP’ye karşı korunmada uygun ve düzenli egzersiz programları önerilmekte olup; otörler bu konuda yürüyüş ve koşma gibi izometrik egzersizler üzerinde

hemfikiridir (124). OP olgular için egzersiz, özellikle yürüyüş tavsiye edilmektedir. Uzun dönemli seçilmiş egzersiz kombinasyonu, OP ve OP'ye bağlı fraktürleri önleme açısından etkilidir (125). Hatta ileri yaşta değil; erken yaşta (adelosan dönemde) yapılan egzersiz programlarının, OP'ye karşı önleyiciliği daha fazladır (126). 13 prospektif kohort çalışmasının derlendiği yayında, ciddi, kuvvetli egzersiz yapan erkeklerde %45, kadınlarda %38 oranında kalça fraktürlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (127). Erişkinde optimum kemik sağlığı için egzersiz önerilmektedir. 2008'de Martyn-St James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düzenli yürüyüş programının femoral ölçümlerde KMD'yi artırdığı, lomber ölçümü ise etkilemediği gösterilmiştir (128). Velez NF ve arkadaşlarının, 44 koşucu ve 43 yüzücü ve atlet olmayan 87 kadını alarak yaptıkları çalışmalarında, koşucuların KMD değerlerinin gerek yüzücü gerekse atlet olmayan kadınlardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu, yüzücülerin KMD değerlerinin ise atlet olmayan grupla farklı olmadığını göstermişlerdir (129). Bergström ve arkadaşları, düşük kemik dansitesi saptadıkları 112 postmenopozal olgunun bir kısmına 1 yıl boyunca haftada 30'ar dakikalık hızlı yürüyüş programına almış, 1 yıl sonra yürüyüş programına alınan ve alınmayan olgulardaki KMD değişimlerine bakmışlar; yürüyüşün, KMD üzerine, küçük ama anlamlı pozitif etkisi olduğunu göstermişlerdir (130). Fanning J ve arkadaşlarının düzenli koşucu olan 40-50 yaş arasındaki, her hafta en az 20 mil koşan 15 kadının KMD'sini 10 yıllık koşu sonrası karşılaştırmışlar ve uzun süreli, tüm perimenopoz dönemi süresince düzenli koşucularda, koşunun KMD üzerine koruyucu etkinliğinin olmadığını göstermişlerdir (131). Cobb KL ve arkadaşlarının 91 koşuyucu aldıkları çalışmalarında, menstrüel düzensizliğin daha sık ve KMD'nin daha düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir (132).

Mudd LM ve arkadaşları, egzersizin çeşitli dallarıyla ilgilenen toplam 99 kadını içeren bir çalışma yapmışlar, çalışmaya alınan kadınları; yüzücü, jimnastikçi, koşucu, hentbol, futbol, bezbolcu olmak üzere gruplara ayırmışlar ve her bir gruptaki kadınların KMD değerlerini, DEXA ile ölçmüşlerdir. Bu çalışmaya göre, koşucuların ve yüzücülerin KMD değerlerini, diğer gruplarla

karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (133). Cassell C ve arkadaşları,14 jimnastikçi,14 yüzücü ve 17 kontrol olarak aldığı toplam 45 olgunun KMD sonuçlarını karşılaştırmışlar, jimnastikçilerin KMD değerlerinin, yüzücülere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (134). Tolomio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, osteoporotik ve osteopenik olan 49 kişiyi 2 gruba ayırmış; 1. grubu 20 hf boyunca kısa süreli aerobik programına alarak 20 hf sonra KMD ve kemik yapım belirteçlerinin, aerobik programına alınan olgularda belirgin arttığını göstermişlerdir (50). Biz çalışmamızda, OP grubundaki olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha az yürüyüş ve yüzme sporu yaptıklarını saptadık. Yine her iki grupta bu spor dallarıyla uğraşan olguların ortalama KMD değerleri hesaplandığında, OP grubunda bu değerlerin anlamlı olarak daha düşük olduğunu gördük. Yukarıda yüzme sporu için örnekler ve çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, literatürden farklı olarak, acaba yüzme sporu yapan kişilerin yaşam stili sprotmen olmaya daha mı yatkındır yani aynı zamanda KMD yi olumlu etkileyen başka aktiviteler de mi yapıyorlar sorusu akla gelmektedir. Fakat; gerek yukarıda literatürden verdiğimiz çalışma sonuçları gerek kendi çalışma sonuçlarımızdan çıkarılacak şey şu ki; egzerisizin, kardiyovasküler hastalık, obezite ve OP olmak üzere pek çok kronik hastalık riskinin azaltılması bakımından mutlaka optimum süre ve dozda yapılması ve kişilerin bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir

Osteoporozdan korunmada beslenmenin önemi büyüktür. Özellikle menopozdan sonra Ca ve D vitamininden zengin beslenmeye ek olarak C ve K vitamini içeren, hayvansal protein, tuz ve posa yönünden fakir besinler tercih edilmelidir. Ca ihtiyacının, kalsiyum preperatları yerine besin yoluyla karşılanması önerilmektedir (135). Literatürde, kalsiyum ihtiyacını besinlerle karşılayan kadınların, kalsiyum preperatları kullanan kadınlara göre kemik mineral yoğunluğu düzeylerinin daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda uzun süreyle kalsiyum preperatlarının kullanılması, böbrek taşı oluşumuna, düşük de olsa konstipasyon ve distansiyona neden olmaktadır (136). En iyi kalsiyum kaynakları süt ve süt ürünleridir. Yoğurt laktoz eksikliğinin

olduğu durumlarda iyi tolere edilebileceği için tercih edilmelidir. Ancak postmenopozal dönemde yağsız yoğurt tüketilmesi önerilmektedir (137,138,139). Ispanak ve brokoli gibi yeşil lifli sebzeler, yüksek kalsiyum içermekte olup; kalori oranları da oldukça düşüktür. Turunçgiller, kivi gibi meyveler orta derecede, et, tavuk, tahıllar, tahin helvası gibi besinler ise düşük de olsa kalsiyum içermektedir (138,139). Uzakdoğu kültüründe sık tüketilen soya ve ürünleri, kalsiyum içeriğinin yanı sıra, proteinden zengin ve kolesterolden düşüktür. Bu besinlerde bulunan isoflavonlar, östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojen etkisi oluştururlar. Bu nedenle postmenopoz dönemdeki kadınlarda tüketilmesi önerilmektedir (136). Özellikle kalsiyum içeren besinlerin C vitamini ile alınması, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artıracak için önerilmektedir (136). Kalsiyum alımının günlük 600 mg'dan düşük olması, OP için risk faktörüdür (140,141). Aynı zamanda, kalsiyumun intestinal sistemden emilmesini artırmak için D vitaminiyle alınması önerilmektedir. D vitamini besinlerle alınabileceği gibi güneşten gelen ultraviyole ışınlarının deri yolu dolaşıma katılarak aktif D vitaminine sentezlenmesi yolu ile de alınmaktadır (137,138). Osteoporozu önlemek için ultraviyole ışınlarından yararlanılıyor ise de, genç ve orta yaşlı kişilerin ortalama olarak günde 100 ünite, postmenopozal dönem kadınların ise günde 800 ünite D vitamini alınması önerilmektedir (137).

Diyetle alınan kalsiyum ile KMD arasında pozitif ilişki gösterilmişken, bazı araştırmacılar ise böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (142,143,144,145). Yine kalsiyum alımı ile fraktür arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da vardır (146,147). Ülkemizde kalsiyum ve vitamin D alımı ile yapılan çalışmalara geldiğimizde; L. Cerrahoğlu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada toplam 87 postmenopozal olgu değerlendirilmiş ve bu olguların günlük Ca alımı, kalsiyumdan zengin gıdaların tüketimi sorgulanarak 1150 mg/gün olarak hesaplanmış, bu değerin alınması gereken düzeyde olduğu saptanmıştır (148). Garipoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, adolesan dönemde kalsiyum alımının yetersiz olduğunu saptamışlardır (149). Benzer çalışma; Budak N ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 67 üniversite öğrencisini

aldıkları bu çalışmada olguların günlük Ca alımları hesaplanmış ve bu değerin 1000 mg/gün'den az olduğu yani alınması gereken düzeyin altında olduğu saptanmış (150).

İskelet sistemi için kalsiyum alımının adolesan dönemden başlamak üzere önemli olduğunu ifade eden tüm bu örneklerle rağmen, hem yukarıda verdiğimiz araştırma sonuçları hem de çalışmamızda, olguların günlük kalsiyum alımlarının, alınması gereken optimum miktardan daha az olduğunu söyleyebiliriz.

Osteoporoz gelişimini önlemek için ek olarak Vit D, Ca, Zn, Magnezyum, Cu gibi eser elementlere ihtiyaç duyulur (5).

Çinko, vücutta pek çok metabolik olayda görev alan esansiyel bir elementtir. Erişkinde, total Zn miktarı 1,4-2,3 gram civarındadır (60). Çinko homeostazı, normal vücut fonksiyonları için gereklidir. İnsan ve hayvanlarda Zn emilimi ve barsak atılımı primer homeostazında rol oynar (60,62). Besinlerde, Zn konsantrasyonu çok geniş sınırlar içinde dağılmıştır. Özellikle deniz ürünleri, beyaz et (tavuk), kırmızı et (özellikle dana eti), sakatat, baklagiller, sert kabuklu yemişler (findık, fıstık, ceviz vs) Zn bakımından zengin kaynaklardır. Hayvansal proteinlerin biyoyararlılığı da daha fazladır. Bitkisel besinlerde ve hububatta, örneğin mercimek, mısır, buğdayda yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikler ve fitatlar çinkoyu bağlayarak Zn emilimini olumsuz yönde etkilerler (61). Çinko eksikliğinin, dünyada en sık görülen nedeni, bu elementin diyetle yetersiz ve kullanılabilirliğinin az olmasıdır. Bu nedenle diyetle bağlı faktörler Zn eksikliği patogeneğinde çok büyük bir role sahiptir (64,65,66). Bunun dışında yaşamı tehdit eden ağır Zn eksikliğine neden olarak; akrodermatitis enteropatika total parenteral nutrisyon, penisilamin tedavisi, akut alkol alımı; orta derecede Zn eksikliğine neden olarak; nutrisyonel faktörler, malabsorbsiyon, orak hücreli anemi, talasemi, kronik böbrek hastalıkları örnek verilebilir. En sık görülen eksiklik şekli ise 'marginal eksiklik'olarak değerlendirilir ve risk grupları; okul öncesi çocuklar, hamileler ve yaşlılardır (69).

Çinko, osteoblastlar üzerine direkt proliferatif ve selektif olarak osteoklastlar üzerine inhibe edici etkisi olan esansiyel elementtir (4,5). Çinko kemik metabolizmasında rol oynayan esansiyel bir elementtir (142). Çinko ALP dahil olmak üzere, pek çok enzim yapısına katılan ve kemik yapımında görev alan esansiyel elementlerden biridir. Düşük doz çinko alımı, KMD, kortikal ve trabeküler kemik alanına etki eden bir durumdur. Hem kortikal ve trabeküler kemik dansitesi daha düşük, hemde kortikal ve trabeküler kemik alanı daha azdır (68). Diyetle çinko desteği, serum ALP aktivitesinde artışa, üriner çinko atılımında düşük ama istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa yol açar (70).

Çinko desteğinin gerek kemik histolojisi bakımından gerekse kemik yapımı açısından biyokimyasal markerlar (osteokalsin) ve kemik rezorbsiyonu açısından biyokimyasal markerlar (hidroksiprolin), kemik homeostazında etkili olan hormonlar (IGF-1, Vit D, PTH, serbest testosteron, kortikosteron) üzerine olan etkisine bakıldığında; çinko desteğiyle osteoid areada ve serum Vit D düzeyinde artış saptanmıştır (151).

Kemik metabolizmasında eser elementlerin (özellikle bakır, manganez, magnezyum, çinko) rolünü araştırmak için çok sayıda hayvan çalışması yapılmıştır. Çinko eksikliğinin kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerini göstermek için yapılan hayvan modellerinde, düşük çinko verilen ratlarda femur uzunluğu, ağırlığı, sirkülasyondaki IGF ve çinko düzeyinin daha düşük olduğu, histomorfometrik olarak tüm büyüme alanlarında ve kartilaj alanında azalma olduğu saptanmıştır. Osteoklast surface/kemik surface oranı ve osteoklast sayı/kemik surface oranı, çinko eksikliği olan grupta istatistiksel olarak daha büyüktür (77).

Fraktür sonrası iyileşme periyodunda yapılan histolojik incelemelerde, kemik çinko düzeylerinde azalma saptanmış olup; çinko ilavesiyle, ALP, protein ve DNA içeriği, hidroksiprolin sentezi, kemik dansitesinde artış ve kemikte hücre proliferasyonu saptanmıştır. Çinkonun DNA sentezi üzerine olan etkisi, 3H-timidin'in bağlanmasıyla ve sellüler DNA içeriğinin fluorometrik ölçümüyle

değerlendirilmiştir. İyileşmekte olan fraktürü olan ve çinko takviyesi yapılan ratlarda, kemik diyafizden alınan örneklerde de ALP, DNA ve RNA komponentinde artış tesbit edilmiş, bu etki sikloheksimid ile tersine çevrilmiştir. Ayrıca çinko takviyesiyle femur fraktür iyileşme hızının arttığı gözlenmiştir. Çinkonun bu etkisi gerek erişkin gerekse yenidoğan ratlarda da gösterilmiştir (59,78,79,80,81). Çinko eksikliğinde uzun kemik uzunluğunda ve kemik dansitesinde azalma gerçekleşirken, çinko takviyesiyle histopatolojik olarak kemik proliferasyonunda, diferansiyasyonunda ve osteoid sentezinde artış gösterilmiştir (52).

Çinko, osteoklastogenesis ve osteoklast fonksiyonlarının potent inhibitörüdür. Ekstracellüler çinko varlığıyla osteoklastogenesis inhibisyonu ispatlanmıştır (4,5).

Çinko kemik gelişiminde IGF-1 ile birlikte rol oynar. Sinerjistik olarak etki ederler ve her ikiside gerek ALP ve DNA içeriğini, gerekse metafiz ve diyafiz protein içeriğini artırarak kemik gelişiminde rol alırlar. Çinko ile gerek femur diyafiz, gerekse femur boynundan alınan örneklerde, kemik gücü ve areada artış saptanmıştır. Çinkonun kemik üzerine olan bu pozitif etkisinin, IGF ve büyüme hormonunu taklit ettiği üzerinde durulmaktadır (74).

Kemik mineral dansitesiyle diyetle alınan çinko arasında korelasyon vardır. 2005 yılında Li W ve arkadaşlarının yaptığı ortalama 65 yaşında olan, 292 kadın ve 178 erkek olmak üzere toplam 470 olgu alarak yaptıkları çalışmada, diyetle alınan çinko ve saçtan analiz edilen çinko değerleriyle KMD arasında korelasyon olduğu, ayrıca kadınlarda gerek çinko düzeyleri gerekse kemik mineral dansitesi daha düşük saptanmıştır (152).

Yine ülkemizden, Mutlu M ve arkadaşlarının, osteoporotik, osteopenik ve normal kemik dansiteli kadınlarda serum çinko düzeyleri arasında fark olup olmadığı amacıyla yaptığı çalışmada; osteoporotik kadınlarda serum çinko düzeyinin normal ve osteopenik gruptan daha düşük olduğunu göstermişlerdir

(153). Hyun TH ve arkadaşlarının, 396 erkek olguyu içeren bir çalışmada; KMD ölçümü yapılarak osteoporoz tanısı almış ($T\text{skoru} < -2,5$) olguların, diyetle aldığı çinko düzeylerinin ve plazma çinko seviyesinin daha düşük olduğu tesbit edilmiş (154).

Serum Zn seviyelerinin osteoporozlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar olmasına rağmen; araştırmacıların bir kısmı, osteoporozlu olgulardaki serum Zn düzeyindeki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir;

Relea ve ark (7) 30 osteoporotik ve 30 sağlık postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, serum Zn seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlar, ancak üriner Zn atılımında anlamlı farklılık bulmuşlardır. Mataran ve ark (8) osteoporozda Zn'nin rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmada, Zn'nin gıdalarla alımını, serum ve üriner seviyelerle ilişkili modifikasyonlarını araştırmışlar ve osteoporotik olgularda osteoporotik olmayan gruba göre serum Zn seviyeleri açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Çinko seviyelerini osteoporozlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte, daha düşük bulan araştırmacılar, Zn'nin osteoporozdaki rolünün daha çok üriner atılımı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine Kotkowiak ve arkadaşlarının 1997 yılında 40-68 yaşları arasında toplam 80 postmenopozal olgu olarak yaptıkları çalışmada, osteoporotik (toplam 50 olgu) ve osteoporozu olmayan (toplam 30 olgu) grup arasında serum çinko düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (9). Benzer olarak, ülkemizden Odabaşı ve arkadaşlarının serum çinko, magnezyum ve bakır düzeyleri ile KMD arasındaki korelasyonu değerlendirdikleri çalışmada, 77 postmenopozal kadın alınmış ve OP ve OP olmayan gruplar arasında çinko düzeyi bakımından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir (10). Erben G ve arkadaşlarının ileri yaş ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, uzun süreli marjinal çinko eksikliğinin, kemik turnover'ı, KMD, kemik yapımına etkisi olmadığı gösterilmiş ve bu çalışma sonucu ile çinkonun kemik metabolizmasında gerekli olmadığı ve çinko eksikliğinin OP için risk faktörü olmadığı hipotezinin çıkarılabileceğini söylemişlerdir (155).

Çalışmamızda, OP ve kontrol grupları arasında serum çinko düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulduk.

Sigara, alkol ve kahve tüketimi, OP için risk faktörü olduğundan, bu alışkanlıklarının bırakılması veya en aza indirilmesi gerekmektedir (156). Bejan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sigara içicilerinde 4,13 kat ve alkol kullananlarda 3,7 kez OP riskinin arttığı (156), 2005 yılında Yoshimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,3 kupa/gün'den fazla kahve içen kişilerde kalça fraktür oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (157). Kahve tüketiminin OP için bir risk faktörü olduğunu vurgulayan pek çok yayın varken, Filip RS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kahve alımı ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlılık tesbit edilmemiştir (158). Yine 2006 yılında, ülkemizden bir çalışmada,200 postmenopozal kadın alınmış ve kahve içimi ile KMD arasında hiçbir ilişki tesbit edilmemiş ancak sigara içimi ile KMD arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (159).

Alkol, hem direkt olarak kendisi kemik yapımını etkiler, hemde indirekt olarak (alkole bağlı protein eksikliği, hipogonadizm, hiperkortizolizm ve verdiği karaciğer hasarı nedeniyle) kemik metabolizmasını etkiler (151). Ancak; Santori C ve arkadaşlarının 51 kronik alkol kullanıcısını aldıkları çalışmada ise, alkoliklerde gerek lomber, gerek femur ölçümlerinde KMD değerleri açısından alkol kullanmayanlarla farkın olmadığı gösterilmiştir. KMD değerlerinde, hernekadar fark olmasa da alkol kullananlarda fraktür oranının daha fazla olduğunu göstermişler; bunda, travma ve yaşam stilinin de etkisi olduğunu düşünmüşler (160).

Sigara içimi, OP gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (36,39,46,48). Baheiraei ve arkadaşları çalışmalarında Avusturalyadaki İranlı kadınlarda, KMY'nin belirleyici etkenleri ve değişken dağılımın değerlendirilmesini amaçlamıştır. Veriler, Avrupa kökenli olmayan Kafkaslarda, KMD'nin önemli belirleyici etkenin düşük BMI ve ileri yaştan başka sigara içimi olduğunu göstermiştir (161). Nakayama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nikotinin

kemikte sialoprotein gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Sialoprotein, diferansiye osteoblastlar tarafından eksprese edilen ve kemik minerilizasyonunda görev alan bir proteindir. Nikotin ayrıca osteoblast diferansiyasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder (162).

Bizim alışmamızda OP ve kontrol grupları arasında sigara, alkol kullanım açısından fark yoktu ancak; OP grubunda kahve tüketimi anlamlı olarak daha fazla idi. Bu nedenle kahve tüketiminin mümkün olduğuunca azaltılması OP'ye karşı koruyuculuk açısından önemlidir.

OP riski açısından aile öyküsünün pozitif olması, kişinin genetik zemininin olduğu bir göstergesi olabilir (163). Peris ve arkadaşları, (164) yaptıkları bir çalışmada, olguların %56'sında idiopatik OP, %44'ünde sekonder OP saptamışlardır. İdiopatik OP'li gruptaki olguların %48 gibi önemli bir bölümünde aile hikâyesinin pozitif olduğu bildirilmişlerdir. Kanis (165) bir yayınında; ileri yaş, daha önce geçirilmiş kırık hikâyesi, prematür menopoza ve ailede kalça fraktürü öyküsünün pozitif olmasının, OP açısından klinik risk faktörleri olduğu yazmıştır. Keen ve arkadaşlarının (166) yaptıkları bir çalışmada; anne ve/veya kız kardeşte osteoporotik fraktür öyküsünün mevcut olduğu, aile hikâyesi pozitif olan grubun KMD değerlerinin, aile öyküsü negatif olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptamışlardır. Çalışmamızda OP ve kontrol grupları arasında ailede OP öyküsü bakımından anlamlı fark tesbit etmemiş olsak da yukarıda verdiğimiz örneklere dayanarak diyebiliriz ki; ailede OP öyküsü olan olgular, adolesan dönemden başlamak üzere gerek günlük kalsiyum alımlarını artırmaları gerekse kemik gücünü artıran spor faaliyetlerini yapmaları konusunda bilinçlendirilmelidir.

OP multifaktöryel gelişen bir kemik gücü kaybı olduğundan sadece bir faktörü sorumlu tutmak mümkün değildir. Çalışmamızın sonucunda, toplumumuz için fiziksel aktivitenin ve HRT'nin önemli koruyucu faktörler; sigara kullanımı, kahve tüketimi, üretkenlik süresinin kısalığı ve erken menopoza yaşının önemli risk faktörleri olduğu görülmektedir. Osteoporoza karşı korunmada, yaşam

stilimizde fiziksel aktiviteyi etkin kılan, sigarasız ve kahve tüketiminin sınırlı olduğu değişiklikler yapılmalıdır. Üretkenlik süresini uzatmak mümkün değil, ancak bu süreyi kısaltacak over cerrahilerinden kaçınma ve yapılacaksa over dokusunu korumaya özen gösterilmelidir. Çinko düzeyi osteoporoz grubunda düşük saptanmakla beraber osteoporozdaki rolü tam bilinmemektedir. Ancak çinkonun birçok biyolojik fonksiyonda rol oynadığı düşünülür ise çinkodan fakir beslenmemeye dikkat etmek gerektiği söylenebilir. Çinkonun OP etiyolojisi ve gelişim mekanizmasındaki rolünü belirleyebilmek için geniş olgu sayılı ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Kemik hastalıkları içinde en sık görülen ve önemli bir halk sağlığı problemi olan OP; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Çalışmada amacımız, osteoporoz risk faktörleri ve serum çinko düzeyinin osteoporozdaki rolünü incelemektir.

Çalışmamıza, Ocak-Nisan 2009 ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne başvuran ve kemik mineral dansitesi ölçümü yapılan kadınlardan, osteoporoz saptanan 100 çalışma ve normal sınırlarda kemik mineral dansitesi saptanan 133 olgu kontrol grubu olmak üzere, toplam 233 olgu dahil edildi.

Çalışmaya aldığımız olgularda OP risk faktörlerini sorgulayarak, çinko eksikliğinin bu risk faktörleri arasındaki yerini tayin etmek ve OP patofizyolojisinde rolünü saptamak için serum çinko düzeylerini ölçtük.

Gravida, parite, ilk gebelik yaşı, menarş yaşı, OKS kullanımı, eğitim düzeyi, meslek grupları, süt, yoğurt, peynir tüketimi, sigara kullanımı ve ailede OP anamnezi bakımından gruplar arasında fark yoktu. Her iki grupta alkol tüketimi yoktu. Her iki grupta gıda ile alınan kalsiyum miktarı yetersiz olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta 40-70 yaş arası KMD değerleri anlamlı değişim göstermemekle beraber, grafiksel bir düşüş gösterdi. Kontrol grubunda daha belirgin olmakla üzere HRT kullanımının daha fazla olduğu 50-60 yaş arası bu düşüş, artış lehine bir değişim gösterdi. BMI, OP grubunda anlamlı olarak düşük saptandı.

Kontrol grubunda abortus sayısı daha fazla, reproduktif süre, HRT kullanımı ve süresi daha uzun, cerrahi menopoza sayısı daha fazla, OP grubunda menopoza yaşı daha erken, sedanter yaşam, kahve tüketimi daha fazla, fraktür hikayesi daha çok iken; doğal olarak KMD değerleri daha düşük saptandı. Özellikle postmenopozal dönemde osteoporoz riski taşıyan olguların erken dönemde saptanabilmesi için rutin takipler esnasında geniş spektrumlu risk faktör sorgulaması önemlidir.

Çalışmamızın sonucunda ortalama serum çinko seviyeleri, OP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

OP birçok etkenin rol oynadığı kemik gücü kaybıdır. Populasyonumuzda, fiziksel aktivite ve HRT kullanımı koruyucu faktörler; sigara kullanımı, kahve tüketimi, üretkenlik süresinin kısalığı ve erken menopoza yaşı önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Osteoporozla karşı korunmada, fiziksel aktivite, sigarasız ve kahve tüketiminin sınırlı olduğu yaşam stili önemlidir. Üretkenlik süresini optimize etmek amacı ile gereksiz over cerrahisinden kaçınmak veya sınırlı tutmak gerekir. OP grubunda saptanan düşük çinko düzeyinin rolü tam bilinmemektedir. Çinkonun OP etyolojisi ve gelişim mekanizmasındaki rolünü belirleyebilmek için geniş olgu sayılı ve uzun süreli kontrollü prospektif toplumsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak çinkonun birçok biyolojik fonksiyonda rol oynadığı düşünülür ise çinkodan fakir beslenmemeye dikkat etmek gerektiği söylenebilir.

SUMMARY

OP, culminating due to low bone mass and a systemic skeleton disease resulting from the increase in bone fragility due to the spoilage of the microstructure of the bone tissue, is deemed one of the most common health hazard for public health. The purpose of this study is to assess the risk factors for osteoporosis and the role of serum zinc levels.

In total 233 women who have applied to the Gazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology in January-April 2009 period, for menopausal control and have had measured BMD enrolled into this study, of which 100 are diagnosed with osteoporosis as a study group and, the remaining 133 with normal BMD as a control group.

OP risk factors were evaluated by questionnaire and serum zinc levels measured in both groups in order to determine their role in OP pathogenesis.

Gravida, first pregnancy age, menarche age, OCS use, level of education, categories of professions and milk, yoghurt, cheese consumption, use of cigarettes and OP in family were the same in both groups. Neither group saw any level of alcohol consumption.

The level of calcium, for both groups, acquired through meals was calculated as being inadequate. Despite graphic-wise downturn, BMD values for the 40-70 age group did not portray statistically significant alterations both groups. In spite of vividness with the control group, HRT utilization among 50-60 year olds has shown an opposite effect, i.e. an upturn in graphics. The same HRT effect was observed in OP group but with silent upturn in graphic. A statistically significant dependency was reported with BMI in OP group.

In the control group: abortion numbers were higher; reproductive period, HRT use and time was longer; surgical menopause were higher; age of menopause was lower with OP; sedantary life style, coffee consumption higher and fracture cases higher, zinc levels and naturally BMD levels were observed as being lower. Detailed risk factors inquiry is monumental during routine menopausal control for the purpose of early diagnoses of the osteoporosis especially during post-menopausal periods.

The average serum zinc levels found statistically lower in the OP group in comparison with the control group.

OP is the loss of bone due to many factors. Within our population, physical activities and HRT utilization are dubbed as protective factors; use of cigarettes, coffee consumption, short reproductive period and early menopause were found as risk factors for OP. Physical activity and a life style comprising of restrctied coffee and cigarette consumption are important in ones struggle with osteoporosis. With a view to optimize the reproductive period, refraining from ovarian surgeries or to behave conservative for ovarian tissue as much as possible are also important. The role of the low zinc levels measured in the OP group are unknown. Extensive cases numbers and long- term controlled prospective collective studies are needed in order to determine the role of zinc in OP etiology and evolution mechanism. However, considering the veracity that zinc is an important element of many biological functions, it can be suggested that, to avoid from zinc poor diet.

KAYNAKLAR

1. National Osteoporosis Foundation. (2006). Osteoporosis: What is it? Retrieved June 28,2006, from <http://www.nof.org/osteoporosis/index.htm>
2. Kaya T, Ölmez N, Günaydın R. Postmenopozal kadınlarda lomber omurga ve femur kemik mineral yoğunluğu ile olgu yaşı arasındaki ilişki. osteoporoz dünyasından 2003; 9(3): 105-108.
3. Yu Z, Li Y, Zheng A. Effects of zinc on bone development in mouse embryo in vitro. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2002 Mar; 36(2): 97-9.
4. Ito A, Ojima K, Naito H, Ichinose N, Tateishi T. Preparation, solubility, and cytocompatibility of zinc-releasing calcium phosphate ceramics.J Biomed Mater Res. 2000 May; 50(2): 178-83.
5. Kawamura H, Ito A, Miyakawa S, Layrolle P, Ojima K, Ichinose N, Tateishi T. Stimulatory effect of zinc-releasing calcium phosphate implant on bone formation in rabbit femora. J Biomed Mater Res. 2000 May; 50(2): 184-90.
6. Iurina TM, Kupriianova TA, Liamina OI, Chebotareva EV, Semenov VF, Serova LL. [Blood levels of micro- and microelements in aged patients suffering from chronic coronal heart disease] Klin Med (Mosk). 2005; 83(1): 20-4.
7. Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H: Zinc biochemical Markirs of nutrition, and type I osteoporosis. Age Ageing 1995; 24 (49): 303-7.
8. Mataran Perez L, Gonzales DJ, Rodriguez PM, Rodrigo D, Abellan PM, Salvatierra RD: Zinc and osteoporosis. In Med Interna 1992,9 (7): 331-3 9.
9. Kotkowiak L. Behavior of selected bio-elements in women with osteoporosis. Ann Acad Med Stetin. 1997; 43: 225-38. Polish

10. Odabasi E, Turan M, Aydın 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.
11. Moore KL, Dalley Af. Kliniğe yönelik anatomi, kemikler. Çev: Şahinoğlu K,4.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003: 14-21.
12. Junqueira LC, Carneiro J.Temel Histoloji, Kemik. Çev: Aytekin Y, Solakoğlu S,10.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003: 141-156.
13. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. PTH, Kalsitonin, Ca ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çev: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ,11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007: 978-994.
14. Leeson T, Raparo A. Text and Atlas of Histology, Philadelphia 1988
15. Biberoğlu S, Osteoporoz Patogenezi. Ed: Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2.baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2005: 1-4.
16. Tüzün F: Doruk kemik kütlesi. Tüzün F (Ed). Osteoporoz ve kemik kalitesi, İstanbul, 2003: 69-82.
17. Compston J. Patogenesis Of Osteoporosis. Nigel K. Arden et Al.(Ed): Osteoporosis İllustrated. London,1998. s. 18-30.
18. Reproduced with permission from Ralston SH. Clinician's manual on prevention and management of osteoporosis. London: Science Press; 2001
19. Gökçe Kutsal Y. Modern Tıp Seminerleri, Osteoporosis. Ankara,2001
20. Kayaalp SO, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Endokrin Sistem Farmakolojisi, vitaminler,11.baskı, Hacatepe Taş Kitapçılık, Ankara 2005: 1019-1227.
21. Ryan PJ, Singh SP, Guillebaud J. Depot medroxyprogesterone and bone mineral density. J Fam Plann Reprod Health Care. 2002 Jan;28(1):12-5.
22. Lakatos P, Tarjan G, Foldes J et al: The effect of thyroid gland on calcium and bone mineral metabolism. 1986; 146: 41. 49.

23. Subclinical hyperthyroidism: Clinical features and treatment options. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1): 1-9.
24. Vestergaard P, Mosekilde L (2002). Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: A nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 12: 411-419.
25. M. Yıldız, S. Kokin, N. Turan. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin, osteokalsin, intakt PTH değerleri ile kemik mineral yoğunluğunun ilişkisi, from the world of osteoporosis, ISSN 1308-6324.
26. Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Copyright© 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier Chapter 264 – Osteoporosis.
27. Bunney RL, Speroff L. Menopause and hormone replacement. A clinical guide for the care of older women. Baltimore, Maryland, Williams A Wilkins, 1990, p 75.
28. World Health Organization. Consensus development conference prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
29. Trevisan C. New proposals for the definition of severe osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2007 Aug;19(4 Suppl):3-6.
30. Matkovic V, Colachis SC, İlich JZ: Osteoporosis: Its prevention and treatment. Broddom R, Buschacher RM, Dumitru D, et al (Ed): Physical medicine and rehabilitation. Philadelphia, Saunders, 1996; p: 851-76.
31. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin driven androgen producing gland. *Fertil* 1994; 62: 20-27.
32. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19: 775-788.
33. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 207-214.

34. Dennefors BL, Janson PO, Knutson F et al. Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 997-1002.
35. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effect of estrogen deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1828-1831.
36. Wasaha S. "What every woman should know about menopause". *American Journal of Nursing*, 96 (1): 25-33, 1996.
37. Yılmaz C (1997): Osteoporozun etiyopatogenezi. Yılmaz C (Ed), Tüm yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp yayınevi, Ankara, 1997: 30-50.
38. Weaver, C.M, Teegarden, D, Lyle, R.M. ve ark. (2001). "İmpact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women", *medicine and science in sports and exercise*, 33: 873-880.
39. Kaya N ve ark. (2003). "Kadınların yaşam tarz değişkenleri ile osteoporoz arasındaki ilişki", *aile ve toplum eğitim-kültür ve araştırma dergisi*, 2(6): 15-22.
40. Kaya T, Ölmez N, Günaydın R. Postmenopozal kadınlarda lomber omurga ve femur kemik mineral yoğunluğu ile olgu yaşı arasındaki ilişki. *Osteoporoz dünyasından* 2003; 9(3): 105-108.
41. Siris, E.S, Miller, P.D, Connor, B.E. ve ark. (2001). "Dentification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: Results from the national osteoporosis risk assessment", *Journal of american medical association*, 286 (22): 2815-2822.
42. Göksoy T: Osteoporoz tanım ve giriş. Osteoporozda tanı ve tedavi, (Editör: Turgut Göksoy), İstanbul, 2000:3-6.
43. Eiken P, Pors Nielsen, S, Kolthoff, N. (1997). "Effects on bone mass after eight years of hormonal replacement therapy", *British Journal of Obstetrics Gynaecology*, 104: 702-707.

44. Legroux-Gerot I, Vignau J, Collier F, Cortet B. Factors influencing changes in bone mineral density in patients with anorexia nervosa-related osteoporosis: The effect of hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int.* 2008 Nov; 83(5): 315-23.
45. Tosun A. (2006). "Osteoporozda genetik yaklaşımlar", *Aktüel Tıp Dergisi*, artrit ve osteoporoz özel sayısı,11(4): 1-6.
46. Lappe, J.M. (1994). "Bone Fragility: Assessment of risk and strategies for prevention", *Journal of Obstetric, gynecologic and neonatal nursing*,23(3): 260-265.
47. Aydil. Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul 70.yıl Fizik tedavi ve rehabilitasyon eğitim ve araştırma hastanesi uzmanlık tezi,2005.
48. Demirbağ D, Özdemir F, Türe M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 2006 Apr; 26(6): 530-5. Epub 2005 Jul 16.
49. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: The Brazilian Osteoporosis Study B.
50. Tolomio S, Ermolao A, Travain G, Zaccaria M. Short-term adapted physical activity program improves bone quality in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women. *J Phys Act Health.* 2008 Nov; 5(6): 844-53.
51. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: Effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas.* 2006 May 20; 54(2): 176-80. Epub 2005 Dec 5.
52. Canderelli R, Leccesse LA, Miller NL, Unruh Davidson J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007 Dec; 19(12): 635-41.

53. Caufriez A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: A reappraisal. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Sep; 68(4): 241-50. Epub 2007 Jul 24.
54. Du Z, Chen J, Yan F, Xiao Y. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Feb;20(2):145-50.
55. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ et al. Relative contribution of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N. Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275.
56. Paker N, Sarıca Mutlu B, Tekdöş D, Kaya B ve ark. Postmenopozal kemik kaybı olan kadınlarda kemik döngüsü. *Osteoporoz dünyasından* 2005; 4: 155-158.
57. Ma ZJ, Yamaguchi M. Alternation in bone components with increasing age of newborn rats: Role of zinc in bone growth. *J Bone Miner Metab*. 2000; 18(5): 264-70.
58. O'Dell BL. Zinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutr Rev*. 1992 Feb;50(2): 48-50.
59. Ploysangam A, Falciglia GA, Brehm BJ. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J Trop Pediatr*. 1997 Aug; 43(4): 192-8.
60. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Zinc deficiency in the elderly. 2007 Nov; 44(6): 677-89.
61. Chandyo RK, Strand TA, Mathisen M, Ulak M, Adhikari RK, Bolann BJ, Sommerfelt H. Zinc deficiency is common among healthy women of reproductive age in Bhaktapur, Nepal. *J Nutr*. 2009 Mar; 139(3): 594-7.
62. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37(2): 279-92.
63. Morgan SL, Strong DC, Kitchin EM, Johnston KE, Disilvestro RA, Tamura T. Zinc status of women with low bone mineral density who receive calcium supplements. *Biol Trace Elem Res*. 2006 Jun; 110(3): 211-22.

64. Hambidge KM, Mild zinc deficiency in human subjects. In: Mills CF, ed. *Zinc in Human Biology*. New York, NY: Springer-Verlag, 1989: 281-96.
65. King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins, RJ, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 271-85.
66. Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 113-20.
67. Scheplyagina LA. Impact of the mother's zinc deficiency on the woman's and newborn's health status. *J Trace Elem Med Biol*. 2005; 19(1): 29-35.
68. Yang YX, Chen XC, Liu JY, Pan LM, Yan HC, Xu QM. Effect of zinc intake on fetal and infant growth among Chinese pregnant and lactating women. *Biomed Environ Sci*. 2000 Dec; 13(4): 280-6.
69. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008 May-Jun; 14(5-6): 353-7.
70. Branca F, Valtueña S. Calcium, physical activity and bone health--building bones for a stronger future. *Public Health Nutr*. 2001 Feb; 4(1A): 117-23. Review. Erratum in: *Public Health Nutr* 2001 Jun; 4(3): 863.
71. 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.
72. Atik OS, Uslu MM, Eksioglu F, Satana T. Etiology of senile osteoporosis: A hypothesis. *Clin orthop relat res*. 2006 Feb; 443: 25-7.
73. Baltaci AK, Sunar F, Mogulkoc R, Oztekin E. The effects of zinc deficiency and supplementation on lipid peroxidation in bone tissue of ovariectomized rats. *Toxicology*. 2004 Oct 15; 203(1-3): 77-82.
74. Ovesen J, Møller-Madsen B, Thomsen JS, Danscher G, Mosekilde L. The positive effects of zinc on skeletal strength in growing rats. *Bone*. 2001 Dec; 29(6): 565-70.

75. Rossi L, Migliaccio S, Corsi A, Marzia M, Bianco P, Teti A, Gambelli L, Cianfarani S, Paoletti F, Branca F. Reduced growth and skeletal changes in zinc-deficient growing rats are due to impaired growth plate activity and inanition. *J Nutr.* 2001 Apr; 131(4): 1142-6.
76. Chen D, Waite LC, Pierce WM Jr. In vitro effects of zinc on markers of bone formation. *Biol Trace Elem Res.* 1999 Jun; 68(3): 225-34.
77. Igarashi A, Yamaguchi M, Stimulatory effect of zinc acexamate administration on fracture healing of the femoral-diaphyseal tissues in rats. *Gen Pharmacol.* 1999 Apr; 32(4): 463-9.
78. Igarashi A, Yamaguchi M. Characterization of the increase in bone 66 kDa protein component with healing rat fractures: Stimulatory effect of zinc. *Int J Mol Med.* 2002 May; 9(5): 503-8.
79. Sadighi A, Roshan MM, Moradi A, Ostadrahimi A. The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Med J.* 2008 Sep; 29(9): 1276-9.
80. Rodríguez JP, Rosselot G. Effects of zinc on cell proliferation and proteoglycan characteristics of epiphyseal chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2001; 82(3): 501-11.
81. Voruganti VS, Klein GL, Lu HX, Thomas S, Freeland-Graves JH, Herndon DN. Impaired zinc and copper status in children with burn injuries: Need to reassess nutritional requirements. *Burns.* 2005 Sep; 31(6): 711-6.
82. Bouglé DL, Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Guillon-Metz F, Laroche D, Jauzac P, Bureau F. Zinc status and bone mineralisation in adolescent girls. *J Trace Elem Med Biol.* 2004;18(1): 17-21.
83. Henderson PH 3rd, Sowers M, Kutzko KE, Jannausch ML. Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun; 182(6): 1371-7.
84. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Gallazzi M, Calori G, Ranza R. Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J Reprod Med* 1996; 41: 439-43.

85. Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac AJ, Ataoglu S, Karakoc M. Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups *J Bone Miner Metab.* 2003; 21(4): 234-41.
86. Sadat-Ali M, Al-Habdan I, Al-Mulhim AA, El-Hassan AY. Effect of parity on bone mineral density among postmenopausal Saudi Arabian women. *Saudi Med J.* 2005 Oct; 26 (10): 1588-90.
87. Allali F, Maaroufi H, Aichaoui SE, Khazani H, Saoud B, Benyahya B, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women. *Maturitas.* 2007 Aug 20; 57(4): 392-8.
88. Fatima M, Nawaz H, Kassi M, Rehman R, Kasi PM, Kassi M, Afghan AK, Baloch SN. Determining the risk factors and prevalence of osteoporosis using quantitative ultrasonography in Pakistani adult women. *Singapore Med J.* 2009 Jan; 50(1): 20-8.
89. Keramat A, Patwardhan B, Larijani B, Chopra A, Mithal A, Chakravarty D, Adibi H, Khosravi A. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Feb 27; 9: 28.
90. Demir B, Haberal A, Geyik P, Baskan B, Ozturkoglu E, Karacay O, Deveci S. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. *Maturitas.* 2008 Jul-Aug; 60 (3-4): 253-6.
91. Parazzini F, Tavani A, Ricci E, La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and hip fractures in post menopausal women. *Maturitas.* 1996 Jul; 24(3): 191-6.
92. Hamed HM, Purdie DW, Steel SA, Howey S. The relation between bone mineral density and early pregnancy loss. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Dec; 99(12): 946-9.
93. Barrett-Connor E. Preventive medicine and public health: Preventing osteoporosis. *West J Med.* 1985 Nov; 143(5): 658.

94. Augestad LB, Schei B, Forsmo S, Langhammer A, Flanders WD. The association between physical activity and forearm bone mineral density in healthy premenopausal women *J Womens Health (Larchmt)*. 2004 Apr; 13(3): 301-13.
95. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 1995 Jul; 57(1): 11-4.
96. Scheiber LB, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 27: 245–261. doi: 10.1016/S0049-0172 (98) 80004-8.
97. Leslie, M; Pierre, MS; Richard, W. Osteoporosis: Implications for risk reduction in the college setting. *Journal of American College Health*. 1999; 48: 67–71.
98. Lim PS, Ong FB, Adeeb N, Seri SS, Noor-Aini MY, Shamsuddin K, Hapizah N, Mohamed AL, Mokhtar A, Wan HW. Bone health in urban midlife Malaysian women: Risk factors and prevention. *Osteoporos Int*. 2005 Dec; 16(12): 2069-79.
99. Akkus Z, Camdeviren H, Celik F, Gur A, Nas K. Determination of osteoporosis risk factors using a multiple logistic regression model in postmenopausal Turkish women. *Saudi Med J*. 2005 Sep; 26(9): 1351-9.
100. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int*. 2008 Sep; 14 (3): 111-6.
101. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun; 14(3 Pt 2): 567-71.
102. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun; 50 (2): 354-61

103. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause*. 2007 May-Jun; 14 (3 Pt 2): 580-5
104. Volpe A, Malmusi S, Zanni AL, Landi S, Cagnacci A. Oral contraceptives and bone metabolism. *Eur J. Contracept Reprod Health Care*. 1997 Dec; 2(4): 225-8
105. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC 1991. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 151:1971–1976
106. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD 1995. Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone* 16: 499–503.
107. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C 2000. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11: 985–1009
108. Harris SS, Dawson-Hughes B 1998. The association of oral contraceptive use with plasma 25-hydroxyvitamin D levels. *J Am Coll Nutr* 17: 282–284.
109. Sowers MR, Wallace RB, Hollis BW, Lemke JH, 1986. Parameters related to 25-OH-D levels in a population-based study of women. *Am J Clin Nutr* 43:621–628.
110. Aarskog D, Aksnes L, Markestad T, Rodland O 1983 Effect of estrogen on vitamin D metabolism in tall girls. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1155–1158.
111. Velasco-Murillo V. Low dose estrogens and synthetic estrogens. Options for hormone replacement therapy in climacteric women *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007 Jul-Aug; 45(4): 381-7.
112. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int*. 2009 Mar; 20(3): 363-70. Epub 2008 Jul 17.

113. Pluijm S, Steyerberg E, Kuchuk N, Rivadeneira F, Looman C, Van Schoor N, Koes B, Mackenbach J, Lips P, Pols H. Practical operationalizations of risk factors for fracture in older women: Results from two longitudinal studies. *JBone Miner Res* 2008 Jul 2.
114. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, Csendes A, Rebolledo A, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-Fer K, Papapietro K, Rojas J, Pizarro F, Olivares M. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. 2009 Jan; 19(1): 41-6.
115. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: Prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord*. 2008 Apr; 41 (3): 284-7.
116. Fatima M, Nawaz H, Kassi M, Rehman R, Kasi PM, Kassi M, Afghan AK, Baloch SN. Determining the risk factors and prevalence of osteoporosis using quantitative ultrasonography in Pakistani adult women. *Singapore Med J*. 2009 Jan; 50 (1): 20-8.
117. Francis KL, Matthews BL, Van Mechelen W, Bennell KL, Osborne RH. Effectiveness of a community-based osteoporosis education and self-management course: a wait list controlled trial. *Osteoporos Int*. 2009 Feb 5.
118. Riaz M, Abid N, Patel J, Tariq M, Khan MS, Zuberi L. Knowledge about osteoporosis among healthy women attending a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2008 Apr; 58(4): 190-4.
119. Nielsen D, Ryg J, Nissen N, Nielsen W, Knold B, Brixen K. Multidisciplinary patient education in groups increases knowledge on osteoporosis: A randomized controlled trial. *Scand J Public Health*. 2008 Jun; 36(4): 346.
120. Wang S, Lin S, Zhou Y, Wang Z. Social and behavior factors related to aged Chinese women with osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Oct; 24(10): 538-45.
121. Kovacic L. Physical inactivity as public health problem. *Acta Med Croatica*. 2007; 61 Suppl 1:5-7. Croatian.

122. Reiser LM, Schlenk EA. Clinical use of physical activity measures. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009 Feb; 21(2): 87-94.
123. Della Valle E, Grimaldi R, Farinaro E. Importance of physical activity for prevention of chronic diseases *Ann Ig.* 2008 Sep-Oct; 20(5): 485-93. Italian.
124. *Acta Med Croatica.* Recreational training of the elderly in the prevention of osteoporosis 2007; 61 Suppl 1: 37-40.
125. Matsuda A, Hagino H. Exercise for people with osteoporosis: *Clin Calcium.* 2008 Oct; 18(10): 1404-9.
126. Siegrist M. Role of physical activity in the prevention of osteoporosis *Med Monatsschr Pharm.* 2008 Jul; 31(7): 259-64.
127. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: A review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol.* 2008 Nov; 18(11): 827-35. Epub 2008 Sep 21.
128. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone.* 2008 Sep; 43(3): 521-31. Epub 2008 May 26.
129. Velez NF, Zhang A, Stone B, Perera S, Miller M, Greenspan SL. The effect of moderate impact exercise on skeletal integrity in master athletes. *Osteoporos Int.* 2008 Oct; 19(10): 1457-64. Epub 2008 Mar 20.
130. Bergström I, Landgren B, Brinck J, Freyschuss B. Physical training preserves bone mineral density in postmenopausal women with forearm fractures and low bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2008 Feb; 19(2): 177-83.
131. Fanning J, Larrick L, Weinstein L, Horrigan TJ, Marcotte MP, Flora RF. Findings from a 10-year follow-up of bone mineral density in competitive perimenopausal runners. *J Reprod Med.* 2007 Oct; 52(10): 874-8.

132. Cobb KL, Bachrach LK, Greendale G, Marcus R, Neer RM, Nieves J, Sowers MF, Brown BW Jr, Gopalakrishnan G, Luetters C, Tanner HK, Ward B, Kelsey JL. Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 May; 35(5): 711-9.
133. Mudd LM, Fornetti W, Pivarnik JM. Bone mineral density in collegiate female athletes: Comparisons among sport. *Athl Train.* 2007 Jul-Sep;42(3):403-8.
134. Cassell C, Benedict M, Specker B. Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Oct; 28(10): 1243-6.
135. Saraçoğlu F (2000). Osteoporoz ve Tedavi Yöntemleri, Osteoporoz, sf. 93-101, İstanbul.
136. Ertüngealp E. Menopoz ve osteoporoz tarihçesi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H Ed). *Menopoz ve Osteoporoz.* İstanbul. 2000: 1-10.
137. Curry L, Hogstel M: Osteoporosis, *American of journal Nursing*, 2002, 102(1): 26-33.
138. Okay G. Osteoporosizli olgularda beslenme ve kalsiyum metabolizması arasındaki ilişki, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi, 1994, Diyarbakır.
139. Gökçe Y. Osteoporoz, *Modern Tıp Seminerleri Dizisi*, Güneş Kitapevi Yayınları, 2001, Ankara.
140. Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, González Béjar M, Berenguer R. Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: A questionnaire. *Open Rheumatol J.* 2008; 2: 58-63.
141. Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, Sambrook PN. Management of osteoporosis in primary care in Australia. *Osteoporos Int.* 2009 Mar; 20(3): 491-6.

142. Lotborn M, Brattyby LE, Samuelson G, et al. Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents. *Osteoporos Int* 1999; 9: 106-14.
143. Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, et al. Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 54-59.
144. Boot AM, De Ridder MAJ, Pols HAP, et al. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 57-62.
145. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, et al. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332-39.
146. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: Evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int* 1992; 2: 122-7.
147. Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 493-503.
148. Cerrahoğlu, Mehmet Tuncay Duruöz, C. Tıkız, S. Ölçenler, N. Tulukoğlu, A. Süsin. Postmenopozal kadınlarda diyetle kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki.
149. Garipağaoğlu M, Öner N, Vatansever U, İnan M, Küçükuğurluoğlu Y, Turan C. Dietary intakes of adolescents living in Edirne, Turkey. *J Am Coll Nutr*. 2008 Jun; 27 (3): 394-400.
150. Budak N, Çiçek B, Sahin H, Tutus A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: Is there any difference according to the dressing style of the female university students. *Int J Food Sci Nutr*. 2004 Nov; 55(7): 569-75.

151. González-Reimers E, Durán-Castellón MC, Martín-Olivera R, López-Lirola A, Santolaria-Fernández F, De la Vega-Prieto MJ, Pérez-Ramírez A, García-Valdecasas Campelo E. Effect of zinc supplementation on ethanol-mediated bone alterations. *Food Chem Toxicol.* 2005 Oct; 43(10): 1497-505.
152. Li W, Tian Y, Song X, Zhang M, Shen G. Relationship between BMD and Zn, Cu, Ca levels in the hair and meal in elderly people. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2005; 25(1): 97-9.
153. 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.
154. 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.
155. 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 Feb 11.
156. Bejan V, Azoicăi D, Saviuc E, Olteanu S, Miu S, Ivan A. Research on risk factors associated with osteoporosis, on two samples of patients investigated using ultrasonic osteo-densitometry. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007 Jul-Sep; 111(3): 626-31.
157. Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H. Epidemiology of hip fracture in Japan: Incidence and risk factors. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23 Suppl: 78-80.
158. Filip RS, Zagórski J. Osteoporosis risk factors in rural and urban women from the Lublin region of Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2005; 12(1): 21-6.
159. Demirbağ D, Ozdemir F, Ture M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 2006 Apr; 26(6): 530-5.

160. Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmo E, Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Prastaro A, Carnevale V, Minisola S. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest*. 2008 Apr; 31(4): 321-6.
161. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA et al. Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: Implications for prevention. *BMC musculoskelet disord*. 2005; 6: 34.
162. Nakayama Y, Mezawa M, Araki S, Sasaki Y, Wang S, Han J, Li X, Takai H, Ogata Y. Nicotine suppresses bone sialoprotein gene expression. *J Periodontal Res*. 2008 Nov 11.
163. F Özdemir, D. Demirbağ, M. Türe. Importance of osteoporosis in family history of postmenopausal osteoprotic women. *Osteoporosis*. 2006; 0(3)-0.
164. Peris P, Guanabens N, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheu* 2002; 32: 64-70.
165. Kanis JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
166. Keen RW, Hart DJ, et al. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: A population-based study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 161-6. *J Nutr*. 2009 Feb 11.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülsün Öztürk
Doğum Tarihi : 26.01.1979
Uyruğu : T.C
Medeni Durumu : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Adres : Esertepe mah. 3.sokak. 52/11 Etlik/Ankara
GSM : (0532) 7825381

EĞİTİM DURUMU

İlköğretim : Cengiz Topel İlkokulu ANKARA (1985–1990)
Ortaöğretim : Mehmet Akif Ortaokulu ANKARA (1990-1993)
Lise : Aydınlıkevler Lisesi ANKARA (1993-1996)
Üniversite : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (1996 – 2002)
Uzmanlık Eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KATILMIŞ OLDUĞU KONGRE ve KURSLAR:

1-30 Nisan-4 Mayıs 2008, 11. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi, Antalya
2-20-23 Kasım 2008, Hacettepe Kadın Doğum Günleri 2008, Kapadokya

SEMİNER SUNUMLARI

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri:
2004 - Jinekolojik Endoskopi
2005- PCOS'a güncel Bakış
2006 - Postmenopozal Osteoporosis
2007 - Osteoporosis'de Tedavi Modaliteleri

UZMANLIK TEZİ

Osteoporoz risk faktörleri arasında çinkonun yeri