



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI**

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZDA METABOLİK PROBLEMLER ve KEMİK
MİNERAL DENSİTOMETRESİ ile SERUM BOR DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

DR. AYŞEGÜL GÜLBAHAR

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI
PROF. DR. SEVİM DİNÇER CENGİZ
YRD. DOÇ. DR. GAMZE SİNEM ÇAĞLAR**

**ANKARA
2011**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize ışık tutan, yol gösteren, iyilik, sabır ve hoşgörü dolu yüreğiyle bizi anne şefkatiyle kucaklayan, emeğinin karşılığını ödeyemeyeceğimiz saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Sevim Dinçer CENGİZ'e;

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde çok emeği geçen, modern jinekolojik ve obstetrik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki liderlik gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Recai PABUÇCU'ya;

Hastaneye geldiğim ilk günden itibaren zevkli ve sıcak bir çalışma ortamı oluşturan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hem mesleki hem sosyal açıdan gece gündüz bizlere destek olan, ilkeli ve örnek kişiliğe sahip, bana hocalıktan öte ablalık yapan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Gamze Sinem ÇAĞLAR'a;

Tez çalışmamda bor ölçümlerini yapmamda bana yardımcı olan Dr. Gaye Özgür ÇAKAL'a ve bana hasta beslenme anketlerinin oluşturulması ve analizinde yardımcı olan Uzm. Dyt. Banu SÜZEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca kliniğimiz tüm görevli hemşire ve personeline bana olan yardımlarından dolayı minnettarım.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, fedakar anne ve babama, sevgili kardeşime ve canım eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. AYŞEGÜL GÜLBAHAR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KLİMAKTERYUM VE MENOPOZ	4
2.1.1. <i>Menopozun Sınıflandırılması</i>	5
2.1.2. <i>Over ve Menopoz Fizyolojisi.....</i>	6
2.1.3. <i>Menopozda Klinik Bulgu ve Semptomlar</i>	10
2.1.4. <i>Metabolik Sendrom ve Menopoz.....</i>	15
2.1.5. <i>Obezite,İnsülin Direnci ve Tip 2 DM İlişkisi</i>	16
2.2. MENOPOZUN KEMİK METABOLİZMASINA ETKİSİ VE OSTEOPOROZ.....	18
2.2.1. <i>Kemiğin Yapısıve Görevi.....</i>	19
2.2.2. <i>Kemik Hücrelerinin Yapısıve Görevi.....</i>	20
2.2.3. <i>Osteoporoz</i>	21
2.2.4. <i>Obezite ve Osteoporoz.....</i>	59
2.2.5. <i>Diyabet ve Osteoporoz.....</i>	60
2.3. MİNERAL METABOLİZMASI VE OSTEOPOROZ.....	62
<i>Magnezyum Temel Fonksiyon ve Görevi.....</i>	62
<i>Çinko Temel Fonksiyon ve Görevi.....</i>	64
<i>Bor Temel Fonksiyon ve Görevi</i>	66
3. MATERYAL –METOD	75
4. BULGULAR.....	82
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	134
6. TARTIŞMA	135
7. SONUÇLAR	158
8. ÖZET.....	161
9. ABSTRACT.....	164
10. EKLER.....	166
11. KAYNAKLAR	170

TABLOLAR

TABLO 2-1 : PREMENOPAZ VE POSTMENOPAZDA DOLAŞIMDAKİ HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİ.....	10
TABLO 2-2 : POSTMENOPAZAL DÖNEMDE LİPİD/LİPOPROTEİN DEĞİŞİMLERİ.....	15
TABLO 2-3:KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASINI ETKİLEYEN HORMONAL VE LOKAL FAKTÖRLER.....	21
TABLO 2-4 : KEMİK YIKIMININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	23
TABLO 2-5: KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	24
TABLO 2-6 : BEYAZ İRKTAKİ KADINLARIN DEXA YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLEN LUMBAR(L1-4)VERTEBRA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUKLARININ YAŞA GÖRE REFERANS DEĞERLERİ (G/CM2).....	31
TABLO 2-7 : BEYAZ İRKTAKİ KADINLARIN DEXA YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLEN PROKSİMAL FEMUR KEMİK MİNERAL YOĞUNLUKLARININ YAŞA GÖRE REFERANS DEĞERLERİ(G/CM2).....	31
TABLO 2-8 : DSÖ'NÜN KMD'YE GÖRE TANI SINIFLAMASI [101].....	32
TABLO 2-9: OSTEOPOROZUN SINIFLANDIRILMASI.....	34
TABLO 2-10: SEKONDER OSTEOPOROZDA ETİOLOJİK SINIFLAMA.....	37
TABLO 2-11: OSTEOPOROZ VE OSTEOPOROTİK KIRIKLAR İÇİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	39
TABLO 2-12 : OSTEOPOROZ TEDAVİSİ İÇİN KIRIK RİSK SEVİYELERİ.....	44
TABLO 2-13 : GÜNLÜK KALSİYUM ALIM MİKTARLARI MG/GÜN.....	47
TABLO 2-14 : SERUM 25-HİDROKSİVİTAMİN D KONSANTRASYONLARI [135].....	49
TABLO 2-15 : ÖNERİLEN GÜNLÜK VİTAMİN D ALIM DÜZEYLERİ [135].....	51
TABLO 4-1: BİYOKİMYASAL, MİNERAL VE HORMONAL PARAMETRELER.....	83
TABLO 4-2: E2 VE MENOPOZ SÜRESİNE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLARIN TÜM PARAMETRELER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	84
TABLO 4-3: MENOPOZ SÜRESİNE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLARIN İDRAR ELEKTROLİTLERİNİN İNCELENMESİ.....	86
TABLO 4-4: ELEKTROLİT, MİNERAL VE HORMONAL PARAMETRELER İLE 25 OH VİTAMİN D3'ÜN KARŞILAŞ.....	87
TABLO 4-5: 25(OH) VİTAMİN D3 DÜZEYLERİNE GÖRE HASTALARIN ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERİNİN VE İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	88
TABLO 4-6: SERUM VE İDRAR BOR DEĞERLERİ.....	89
TABLO 4-7: BİYOKİMYASAL, MİNERAL VE HORMONAL PARAMETRELER İLE SERUM BOR VE İDRAR BOR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	91
TABLO 4-8: ELEKTROLİT PARAMETRELER İLE SERUM BOR VE İDRAR BOR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	92
TABLO 4-9: SERUM BOR DÜZEYLERİNE GÖRE HASTALARIN ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERİNİN VE İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	93
TABLO 4-10: İDRAR BOR DÜZEYLERİNE GÖRE HASTALARIN ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERİNİN VE İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	94
TABLO 4-11: LİPİD PROFİLİ İLE SERUM BOR VE İDRAR BOR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	95
TABLO 4-12: HDL DÜZEYLERİNE GÖRE OLUŞTURULMUŞ HASTA GRUPLARININ ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERİ, TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ VE İNSÜLİN DİRENÇLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	96
TABLO 4-13: 25(OH) VİTAMİN D3 DÜZEYLERİNE GÖRE HASTALARIN İDRAR ELEKTROLİT PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	98
TABLO 4-14: İDRAR PARAMETRELERİ İLE SERUM BOR VE İDRAR BOR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	98
TABLO 4-15: SERUM VE İDRAR BOR ALIM DÜZEYLERİNE GÖRE YAPILAN HASTA GRUPLARININ İDRAR ELEKTROLİT PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	99
TABLO 4-16: GRUPLARA GÖRE FRAX SKORLAMA SONUÇLARI.....	100
TABLO 4-17: KEMİK DENSİTOMETRİ SONUÇLARI İLE YAŞ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	101
TABLO 4-18: BİYOKİMYASAL, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELER VE FRAX SKORLAMASI İLE KEMİK DENSİTOMETRİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	102
TABLO 4-19: İDRAR PARAMETRELERİ İLE FRAX KIRIK RİSK SKORLAMA SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	103
TABLO 4-20:KEMİK DENSİTOMETRİ SONUÇLARININ HASTA GRUPLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	104
TABLO 4-21: OSTEOPOROZ,OSTEOPENİ VE NORMAL KMD OLAN HASTA GRUPLARININ ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL VE İNSÜLİN RESİSTAN PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	105
TABLO 4-22: OSTEOPOROZ,OSTEOPENİ VE NORMAL KMD OLAN HASTA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, HORMON VE VÜCUT YAĞ DAĞILIM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	106

TABLO 4-23: OSTEOPOROZ,OSTEOPENİ VE NORMAL KMD OLAN HASTA GRUPLARININ METABOLİK SENDROM GRUPLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	108
TABLO 4-24: OSTEOPOROZ, OSTEOPENİ VE NORMAL KMD OLAN HASTA GRUPLARININ KEMİK MİNERAL YOĞUNLUK VE FRAX KIRIK RİSK SKORLAMASINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	109
TABLO 4-25: BESLENME İLE ALINAN MİNERAL MİKTARLARININ OSTEOPOROZ, OSTEOPENİ VE NORMAL KMD OLAN HASTA GRUPLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	110
TABLO 4-26 : SUBGRUP ANALİZİ.....	111
TABLO 4-27: SUBGRUP ANALİZİ.....	111
TABLO 4-28: SUBGRUP ANALİZİ.....	112
TABLO 4-29: İNSÜLİN DİRENCİNE GÖRE HASTALARIN SINIFLAMASI	113
TABLO 4-30: İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİ İLE SERUM BOR, İDRAR BOR VE KEMİK DENSİTOMETRİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	113
TABLO 4-31: İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİ İLE MİNERAL, LİPİD PROFİLİ, ELEKTROLİT PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	114
TABLO 4-32: HOMA-IR‘YE GÖRE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN VE OLMAYAN HASTA GRUPLARININ ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	115
TABLO 4-33: HOMA-IR‘YE GÖRE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN VE OLMAYAN HASTA GRUPLARININ İDRAR ELEKTROLİT ATILIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	116
TABLO 4-34: QUICKİ İNDEKSİNE GÖRE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN VE OLMAYAN HASTA GRUPLARININ ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMONAL PARAMETRELERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	117
TABLO 4-35: İDRAR ELEKTROLİT DÜZEYLERİ İLE METABOLİK SENDROM TANI GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	121
TABLO 4-36: GRUPLARA GÖRE METABOLİK SENDROM DAĞILIMI.....	122
TABLO 4-37: HDL VE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	122
TABLO 4-38: BMI‘YA GÖRE HASTALARIN SINIFLAMASI.....	123
TABLO 4-39: BMI‘YA GÖRE YAPILAN GRUPLARIN ELEKTROLİT, MİNERAL, HORMON VE İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	124
TABLO 4-40: BMI‘YA GÖRE HASTA GRUPLARININ İDRAR ELEKTROLİT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ	125
TABLO 4-41: BMI‘YA GRUPLARIN FRAX SKORLAMASININ İNCELENMESİ.....	125
TABLO 4-42: VÜCUT YAĞ VE KAS KÜTLESİNİN ORTALAMA DAĞILIMI	127
TABLO 4-43: BMI, VÜCUT YAĞ VE KAS KÜTLESİ PARAMETRELERİ İLE KEMİK DENSİTOMETRİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	127
TABLO 4-44: VÜCUT YAĞ VE KAS DAĞILIM ORTALAMALARININ HASTA GRUPLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	128
TABLO 4-45: DİYET ALIM YETERLİLİĞİNE GÖRE SINIFLAMA	130
TABLO 4-46: DİYET İLE KALSİYUM VE FOSFOR ALIM YETERLİLİK DURUMLARINA GÖRE SERUM VE İDRAR BOR, KAN VE İDRAR ELEKTROLİT, D VİTAMİN PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ.....	131
TABLO 4-47: DİYET İLE MAGNEZYUM VE ÇİNKO ALIM YETERLİLİK DURUMLARINA GÖRE SERUM VE İDRAR BOR, KAN VE İDRAR ELEKTROLİT, D VİTAMİN PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ	132

RESİMLER

RESİM 2-1: HİPOTALAMOHİPOFİZER AKS.....	7
RESİM 2-2: OVERLERDEKİ ÖSTROJEN VE TESTOSTERON MEKANİZMASI	9
RESİM 2-4 : WWW.PARATHYROİD.COM (NORMAL VE OSTEOPOROTİK KEMİĞİN YAPISI).....	22
RESİM 2-5 : LATERAL VERTEBRA GRAFİLERİNDE, VERTEBRAL YÜKSEKLİKTE %20 DEN FAZLA (2CM)KISALMA	27
RESİM 2-6: OSTEOPOROZUN ETYOLOJİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI	35
RESİM 2-7: OSTEOPOROZ TEDAVİ ALGORİTMASI	45
RESİM 2-8 : D VİTAMİNİ SENTEZİ WWW.BİYOTİP.COM	48
RESİM 2-9: DM'DE KIRIK RİSK ARTIŞ SEBEPLERİ.....	62

GRAFİKLER

GRAFİK 4-1: E2, MENOPOZ SÜRESİ VE BOR	85
GRAFİK 4-2: D VİTAMİNİ, PTH VE BOR.....	89
GRAFİK 4-3: SERUM VE İDRAR BOR DÜZEYLERİNİN CUT-OFF DEĞERLERE GÖRE DAĞILIMI	90
GRAFİK 4-4: HDL GRUPLARININ DAĞILIMI	97
GRAFİK 4-5: KMD'YE GÖRE GRUP DAĞILIMI.....	101
GRAFİK 4-6: KMD'YE GÖRE GRUPLARIN İNCELENMESİ.....	107
GRAFİK 4-7: GRUPLARA GÖRE BOR DÜZEYİ,İNSÜLİN DİRENCİ VE YAĞ DAĞILIMI.....	108
GRAFİK 4-8: KMD VE FRAX KIRIK RISKİ	109
GRAFİK 4-9: KMD VE DİYET MİNERAL ALIMLARI.....	110
GRAFİK 4-10: İNSÜLİN DİRENCİ VE BOR DÜZEYLERİ	118
GRAFİK 4-11: METABOLİK SENDROM TANISINA GÖRE GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	120
GRAFİK 4-12: BMI'YA GÖRE FRAX ORANLARI.....	126
GRAFİK 4-13: VÜCUT YAĞ VE KAS ORANLARININ GRUPLARA GÖRE İNCELENMESİ	129

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AS	: Androstenedion
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
B	: Bor
BEBİS	: Beslenme bilgi sistemleri anket programı
BMD	: Bone mineral density
BMI	: Vücut kitle indeksi
BNCT	: Boron Neutron Capture Therapy
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
Cu	: Bakır
DEXA	: Dual Energy X-ray Absorpsiyometri
DGE	: Almanya Beslenme Enstitüsüne
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DIP	: Dijital image processing
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPA	: Dual Photon Absorpsiyometri
Dpd	: Deoksipiridinolin
DRI	: Diyet referans alım indeksi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
E1	: Östron
E2	: Östradiol
ER	: Östrojen reseptör
FGFs	: Fibroblast büyüme faktörü
FRAX	: Fracture risk assessment tool
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama-glutamyl transpeptidase
GPD	: Glyceraldehide-3-phosphate dehydrogenase
HDL	: High-density-lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance
HPLC	: High pressure liquid chromatography
HPLC	: High pressure liquid chromatography
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGFs	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6	: interlökin-6
ISCD	: The International Society For Clinical densitometry
K	: Potasyum

KMD	: Kemik mineral yoğunluk
LDL	: Low-density-lipoprotein
MDRD	: Modification of diet in renal disease
METSAR	: Türkiye metabolik sendrom araştırma grubu
Mg	: Magnezyum
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NAD	: Nicotinamide adenine dinükleotid
NADP	: Nicotinamide adenine dinükleotid fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NAMS	: The North American Menopause Society
NAS	: National Academy of Sciences
NCEP-ATP	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
III	III
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHANES III	: 3.Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NOF	: National Osteoporosis Foundation
OC	: Osteokalsin
OHP	: Hidroksiprolin
OP	: Osteoporoz
Ort	: Ortalama
P	: Fosfor
PDGFs	: Platelet derive büyüme faktörü
PICP	: Tip1prokollajenin karboksi-terminal propeptidi
PINP	: Tip1prokollajenin amino-terminal propeptidi
PPP	: Pentoz fosfat yolu
Prd	: Piridinolin
PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif komputized tomografi
QUICKI	: Quantitative sensitivity check index
RNA	: Ribonükleik asit
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SPA	: Single Photon Absorpsiyometri
SS	: Standart sapma
SXA	: Single Energy X-ray Absorpsiyometri
SYA	: Serbest yağ asidi
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör alfa,
TSH	: Tiroid stimulan hormon
UL	: Upper intake level
VDR	: D vitamini reseptörü
WHI	: Women's Health Initiative
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kadınlarda yaşlılığa geçişin başlangıç noktasını üretkenliğin sonlanmasını gösteren "menopoz" oluşturur. Özellikle son yıllarda kadınların yaşamındaki böylesine önemli bir değişiminin zamanlamasını düzenleyen mekanizmalar ve bu değişimin yansımaları bilim adamlarının ilgi odaklarından biri haline gelmiştir. Ortalama insan ömrünün son yüzyılda dramatik bir şekilde arttığı ve menopoz yaşının sabit kaldığı göz önüne alınacak olursa, kadınların yaşamlarının büyük bir bölümünü postmenopozal dönemde geçirdikleri açıktır. Tüm bunlar göz önüne alındığında menopoz sonrası dönem hayatın üçte biri hatta bazı kadınlarda hayatlarının yarısını kapsamaktadır. Bizim amacımız, kadınların menopoz sonrası evredeki semptomlarını etkin bir şekilde azaltmak mümkünse ortadan kaldırmak ve yaşam kalitelerini arttırmak olmalıdır. Menopoz bir yıllık amenore ile belirlenmiş, son kez menstruasyon görülmesidir. DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü) menopozu, overlerin foliküler aktivitelerini yitirmeleri sonucu mensturasyonun kalıcı sonlanımı olarak tanımlanmıştır. Menopoz tarihi belli bir olaydır, doğal bir süreç olup, hastalık olarak algılanmamalıdır. Yaşlanmaya bağlı olarak overlerden siklik hormon salgılanmasının azalması nedeniyle oluşan menopoz ülkeden ülkeye, toplumdan topluma farklı olmakla birlikte genellikle 45-55 yaşlarında ortaya çıkar [1].

Menopoz döneminde kadınların %50'sinde psikolojik, fizyolojik ve davranışsal değişiklikler görülmektedir. Bunlarla birlikte, beslenme alışkanlıklarındaki değişimler beden ve ruh sağlığını etkileyebilmektedir. Bu hastaların başlıca şikayetleri vasomotor semptomlar (ateş basması, terleme, kızarıklık), vajinal kuruluk, atrofi, cinsel fonksiyon bozukluğu (disparoni, libidoda azalma, cinsel isteksizlik), uyku düzensizlikleri, somatik değişiklikler, kilo artışı, üriner fonksiyon bozuklukları, deri değişiklikleri; sistemik değişiklikler ise; osteoporoz (OP), kardiyovasküler sistem hastalıkları vb. şeklinde sıralanabilir [2, 3].

Menopoz sonrası sağlığın korunması ve kaliteli bir yaşam sürdürülmesi için beslenme ve yaşam şeklinin önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Menopozda fiziksel aktivite, yeterli ve dengeli beslenme ile ideal vücut ağırlığının sürdürülmesi, kemik ve kalp sağlığının korunması, diyabet ve kanser riskinin azaltılması ile birlikte menopoz dönemindeki sorunların en aza indirilmesi sağlanır. Araştırmalar, menopoz dönemindeki kadınlarda bazı özel besin öğelerinin gereksinmesine işaret etmekle birlikte, yeterli mineral ve vitamin içeren, sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve kalsiyum açısından zengin fakat enerji, kafein ve yağ açısından fakir bir diyetin gerekliliğini de göstermektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında kişilerin menopoz dönemi ve sonrasındaki beslenme alışkanlıklarının kişinin gerek fiziksel sağlığını sürdürmesinde gerekse osteoporoz, hiperlipidemi, diyabet, metabolik sendrom gibi oluşabilecek olumsuzlukların engellenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Perimenopozal dönemde kişilerin dengeli beslenirken aldıkları bazı minerallerin, karbohidrat, tahıl ve liflerin menopoz döneminde; osteoporozun önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulmasında, kardiyak fonksiyonlar üzerinde, östradiol(E2), follikül stimüle edici hormon(FSH), tiroid stimulan hormon(TSH), parathormon (PTH) ve kalsitonin gibi hormonal parametrelerde, lipid profili(kolesterol, low-density-lipoprotein(LDL), high-density-lipoprotein(HDL), trigliserid), açlık insülin, açlık kan şekeri(AKŞ), Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve magnezyum (Mg) dengesi üzerinde olumlu etki yaptığı gerek hayvan deneyleri gerekse insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda bu bağlamda üzerinde oldukça fazla araştırma yapılan minerallerden biride bordur .

Bor kökeni Arapça'da Buraq ve Farsça'da Burah kelimelerinden gelen, simgesi (B) olan, atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81 ve ergime noktası 2300 derece olan bir madendir. İlk olarak 1923 yılında bitkiler için esansiyel bir element olarak tanımlanmıştır, sonraki çalışmalarda ise bor mineralinin insanlar ve hayvanlarda da bulunduğu tespit edilmiştir [4, 5]. Diyetle alınan borun kişilerin metabolik enzimleri, steroid hormon metabolizmaları, kalsiyum, magnezyum ve D vitamini gibi mineral metabolizmaları üzerindeki etkisi araştırmalarla gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak yeterli bor alımının postmenopozal dönemde osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıkları, kognitif fonksiyonlar, insülin direnci, diyabet, mineral ve hormon metabolizmasını gibi birçok metabolik problem üzerinde olumlu yönde etki ettiği düşünülmektedir [6-9].

Çalışmamızda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine 2010-2011 yılları arasında başvuran 40 adet postmenopozal hastanın hormonal (FSH, E2, TSH, parathormon, kalsitonin), biyokimyasal (lipid profili, AKŞ, açlık insülin, kalsiyum [Ca], fosfor [P], magnezyum [Mg], potasyum [K], sodyum [Na], vitamin D, bakır [Cu], çinko [Zn]), idrar parametreleri (24 saatlik idrarda kalsiyum, 24 saatlik idrarda fosfor, 24 saatlik idrarda magnezyum, 24 saatlik idrarda glukoz) ve kemik mineral yoğunluk (KMD) ölçüm verileri (Lumbar T skoru, Femur T skoru, LumbarL1-4 BMD g/cm² (bone mineral density), Femur boyun BMD g/cm²) toplanmış olup, hastalar besin değerlendirme anketi yapılmak üzere çağırılmıştır. Besin değerlendirme anketi ile tüketilen besinlerin mineral ve lif değerleri, Türkiye için geliştirilmiş bilgisayar destekli beslenme programı BEBİS(Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hesaplanan besin ögesi verileri, yaşa göre önerilen ‘Diyet Referans Alım Düzeyi’ ile karşılaştırılmış, ayrıca hastaların kan ve 24 saatlik idrar örnekleri besinlerle alınan ve vücutta bulunan bor miktarının tespiti amacıyla incelenmiştir.

Tüm bu çalışmalar sonucunda postmenopozal osteoporozda metabolik problemler ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri ile serum bor düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klimakteryum ve Menopoz

Kadın hayatı çocukluk, ergenlik, cinsel olgunluk, menopoz ve yaşlılık olmak üzere beş dönemden oluşur. Bu dönemlerden her biri kendine özgü fiziksel, pisişik ve hormonal farklılıklar gösterir. Her dönemin kendine göre özellikleri olmasına karşın puberte ve menopoz dönemleri kadın yaşamına etkisi en çok olan dönemlerdir.

Kadın hayatı, kesin sınırları olmamakla birlikte beş dönemde incelenebilir:

1. Çocukluk Dönemi 0-8 yaş
2. Ergenlik Dönemi 9-18 yaş (Puberte ve Adölesan)
3. Cinsel Olgunluk Dönemi 19-49 yaş
4. Klimakteryum ve Menopoz Dönemi 50-64 yaş
5. Yaşlılık (senium) dönemi 64 yaşın üzeri [10].

Bu yaş süreleri kesin bir biçimde sınırlanamaz. Bireysel farklılıkların yanı sıra toplumsal gelişme, beslenme koşulları, ve çevresel faktörler başlangıç ve bitiş sürelerini değiştirebilmektedir [10].

Menopoz,yunanca men (ay) ve pausis (sonlanma, durma) kelimelerinden köken almıştır. Son menstrual periyottan sonra en az 1 yıl menstruasyon görülmemesi menopoz olarak değerlendirilir [11, 12]. Menopoz, klimakteryum içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konulabilen en son adet kanamasına verilen isimdir. Klimakterium (climacterium) ise Yunanca bir kelime olup merdiven basamağı anlamına gelen "klimkterikoz" kelimesinden türetilmiştir [13, 14]. Kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Yaklaşık 40 yaş civarında ovulasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Sırasıyla adet düzensizlikleri, menopoz, sistemik değişimler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma şeklinde seyreder.

DSÖ'nun sınıflamasına göre klimakterium başlıca üç bölüm altında incelenir [15]:

1. Premenopoz: Overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süredir. Bu dönemde, ovariumlar artık eski çalışma gücünü yavaş yavaş kaybeder. Menstrüel siklus düzeni kaybolur ve fertilitte şansı düşer. Düzensiz sikluslar birkaç ay veya birkaç yıl sürebilir.

2. Perimenopoz : En son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süredir.
3. Postmenopoz: Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir.

2.1.1. Menopozun Sınıflandırılması

Menopoz yaşı 45 -55 yaş arasında ve ortalama 51.4 olarak bildirilmektedir [15, 16]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2570 kadından alınan bilgilerle gerçekleştirilen Massachusetts Kadın Sağlığı çalışmasında ortalama menopoz yaşı 51.3 olarak bulunmuştur [17]. ABD'de kadın ömrünün yaklaşık %34'u postmenopozal dönemde geçmektedir. Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, menopoz yaşının 46,7 olduğu anlaşılmaktadır. Türkiye'de ortalama yaşam süresi 72,3 ve postmenopozal kadın oranı 1/5'dir [15]. Menopoz dönemine giriş zamanının erken veya geç oluşunda bazı faktörler etkili olmaktadır. Çalışan kadınlar ve sigara içen, kötü beslenme alışkanlıkları olan kadınlar menopoza erken girerken, seksüel yaşantısı devam eden, çok doğum yapmış, bekar veya boşanmış kadınlarda menopoz daha geç görülmektedir. Afrikalı kadınların beyaz kadınlara göre menopoza daha geç girdiğinin gözlenmesi, etnik köken ile menopoz yaşı arasında ilişki olabileceğini göstermiştir [16, 18, 19].

Menopoz, başlangıç yaşı ve biçimi bakımından 3 değişik bölümde incelenebilir.

1. Natürel (Doğal) Menopoz: Folliküllerin tükenmesi ile ortaya çıkan fizyolojik durumdur.
2. Erken Menopoz: Doğal menopoza girme yaşı 40 yaşın altında ise bu duruma "erken menopoz" ya da "prematür over yetmezliği" denilir ki doğal menopozlu kadınlarında %1-4 kadarını oluştururlar. Bu durumun etiyojisi hakkında henüz kesin bir sonuca varılmamakla birlikte genetik olarak X kromozomundaki değişimler sorumlu tutulmaktadır.

Prematür menopoz; idiyopatik (en sık görülen tiptir), familial, otoimmün hastalıklara bağlı, radyasyon ve kemoterapi sonrası, şiddetli enfeksiyonlar gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir. Yine erken menopoza yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda ve sigara içenlerde daha sık rastlanır. Over kanlanması bozulduğundan histerektomi geçirmiş kadınların bazılarında da erken menopoz görülmüştür [20, 21].

3. Cerrahi menopoz: Bazı operasyonlar normal zamandan önce menopoza girişe neden olur veya yaşı ne olursa olsun, adet görmekte olan bir kadının overleri herhangi bir nedenle çıkarılırsa bu durumda "cerrahi menopoz" olgusu ortaya çıkar [22-27].

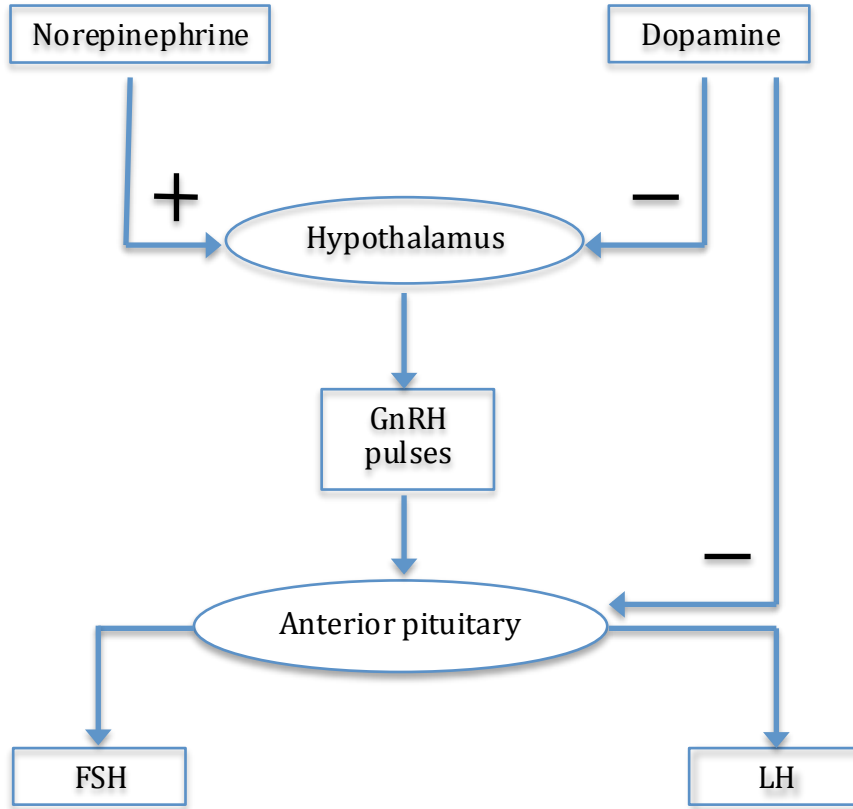
2.1.2. Over ve Menopoz Fizyolojisi

Over dokusundaki oositlerin oluşum sürecine bakıldığında gebeliğın 16-20'inci haftalarına ulaşıldığında germ hücrelerinde hızlı mitotik çoğalma sonucu 6-7 milyon oogoniaya dönüşüm gerçekleşir. Doğumda mayozun diploten evresinde duraksamış primer oositler bulunur. Olgun oosit iki mayotik bölünme sonucu gelişir. İlk mayoz ovulasyondan hemen önce ve ikincisi fertilizasyon sırasında tamamlanır.

Gebeliğın 20. haftasından itibaren oosit sayısı giderek azalır, doğumda oosit sayısı 1-2 milyon kadardır. Yenidoğan yaşama oositlerin %80'ini kaybederek girmektedir. Pubertede oosit sayısı 300-500 binlerdedir. Üreme çağı boyunca 400-500 tanesi ovulasyona katılacak ve geri kalanı atreziye uğrayacaktır. 40 yaş civarında oositlerin sayıları 8000'e düşer. Menopoz öncesi 10-15 yıllık periyotta kayıp hızlanır. Hızlanmış kayıp FSH artışına yol açar. Artmış FSH ile daha hızlı foliküler büyüme sonucu sikluslar kısalır ve sonrasında anovulasyon arttıkça sikluslar uzar [11, 16].

Menstrüel düzensizliklerin başlangıcı ile birlikte tanımlanan perimenopozal geçiş dönemi, menopoz ile birlikte sonlanır. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde meydana gelen değişiklikler, perimenopozda ait menstruel düzensizliklerden sorumludur. Bu düzensizliklerin ortalama başlangıç yaşı 40'dır (39-51 yaş), yaklaşık süresi 5 yıldır. Bu dönemlerde anovulasyon daha sık görülür. Sikluslar menopoz öncesi 2-8 yıl kadar uzun sürebilir. Siklus uzunluğunu belirleyen başlıca kriter foliküler fazın uzunluğudur. Bu dönem yükselmiş FSH düzeyleri, inhibin azalması, normal LH düzeyleri ve hafifçe yükselmiş östradiol ile karakterizedir. FSH'nin yanı sıra LH seviyelerinde de artış başladığında ve 40 IU/L'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoz dediğimiz son adet bu dönemde görülür. Yine de overlerde cevap verecek folikül kaldığından, ilk bir iki yılda klinik bulgu ve semptomların yanında laboratuvar bulgularının da tersine dönebileceği akılda tutulmalıdır.

Resim 2-1: Hipotalamohipofizer aks



İnhibin B over kaynaklı non-steroid bir madde olup sentezi FSH yardımı ile olmaktadır. İnhibin B ovaryumun granüloza hücrelerinde sentezlenen peptid yapılı bir hormondur ve FSH'ın salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir. Ovaryan foliküllerdeki inhibin sekresyonundaki düşüş 35 yaş civarı başlar, fakat 40 yaşından sonra hızlanır. İnhibin kaybı östrojenin yalnız başına gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğini belirgin hale getirir [16, 20, 28, 29].

Östrojen üretiminin azalması hipotalamustaki negatif *feedback* mekanizmayı etkiler ve sonuçta zaman içinde önce FSH, daha sonra da LH yükselir. FSH yükselmesine bağlı follüküler faz kısalmır, daha sonra overlerde FSH'a direnç artar ve follüküler faz uzar [30].

Östrojen düzeyinin düşmesiyle LH piki ve dolayısıyla ovulasyon olamaz. Kısalmış luteal dönemle ve/veya karşılanmamış östrojen uyarısının eşlik ettiği anovulatuvar sikluslar artar, endometriyumda hiperplazi gelişir, oligomenore gelişir veya düzensiz kanamalar ortaya çıkar (disfonksiyonel uterus kanamaları), östrojenin daha da düşmesi ile menstürasyon kesilir ve postmenopozal dönem başlar [31].

Menopoz döneminde 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır, FSH 10-20 kat, LH 3 kat artar ve

daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt seviyesine inerler. 100 IU/L'nin üstündeki değerler daima foliküler tükenmeyi gösterir. Yarılanma ömrü uzun olan FSH (yarılanma ömrü 4 saat), LH'dan (yarılanma ömrü 30 dakika) daha sonra azalmaya başlar. Sonuçta LH'dan hafifçe yüksek düzeylerde seyrederek [32, 33].

Premenopozdaki kadınların dolaşımındaki başlıca östrojen, 17- β östradioldür. Reprodüktif dönemde serum östradiol düzeyi siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişir, ortalama 24 saatlik salınım miktarı ise 350 mikrogramdır. Postmenopozal dönemde ise düzeyi 10-20 pg/mL'ye, 24 saatlik salınım miktarı 24-45 mikrograma iner.

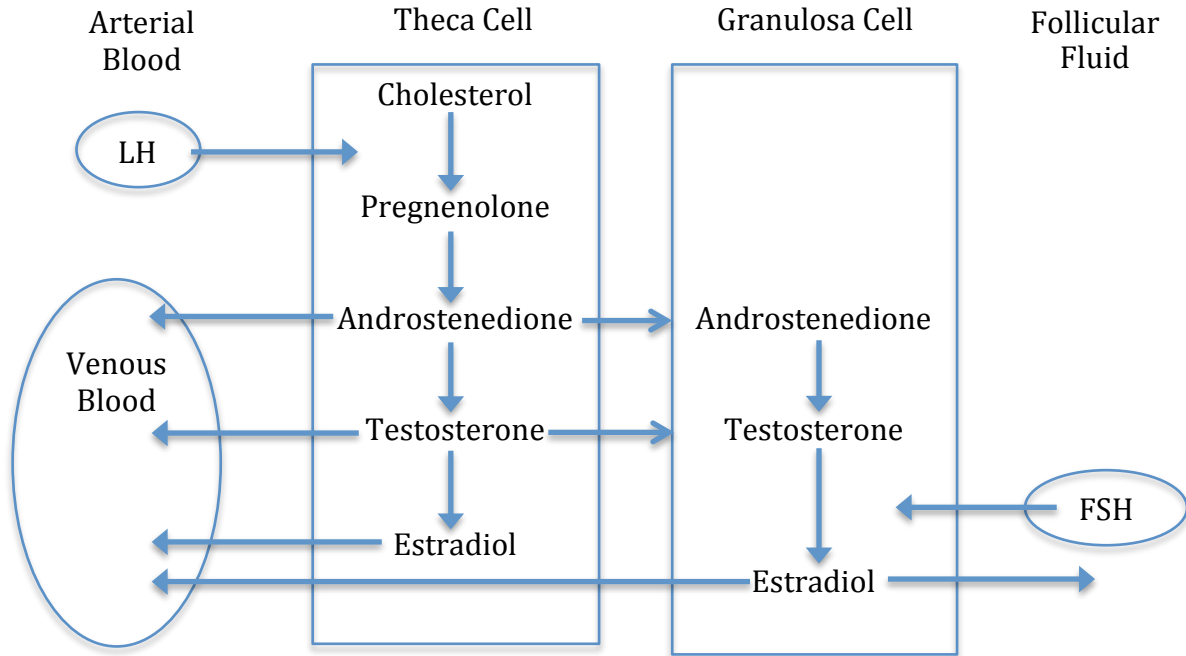
Postmenopozal dönemdeki östrojenin büyük bir kısmı, östrondur (E1). E1/E2 oranı E1 lehine artış gösterir. Postmenopozal dolaşımdaki östron düzeyleri yaklaşık 30-70 pg/mL'dir. Östron büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu ile sentezlenir [16, 20]. Östron albumine zayıf bağlandığı ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmadığı için daha hızlı klirens sahiptir.

Doğurganlık çağındaki kadında en fazla üretilen androjen olan androstenedion klimakteriumda azalır. Postmenopozal kadında, androstenedion yapımı 1500 pg/ml'den 800 pg/mL'ye düşer. Postmenopozal over esas olarak androstenedion ve testosteron salgılar. Androstenedionun çoğu adrenal kaynaklıdır. Testosteron üretimi menopoz sonrası %25 oranında azalır fakat postmenopozal periyotun en azından ilk yıllarında tüm kadınlarda olmasa da çoğu kadında premenopozal overe göre daha fazla testosteron salgılanır. Folliküllerin ve östrojenin kaybolmasıyla birlikte artmış gonadotropinlerin ovaryan stromaya olan etkisinin buna sebep olduğu düşünülmektedir. Overlerde testosteron üretimine rağmen testosteronun primer kaynağı olan androstenediondan periferik dönüşüm azaldığından dolaşımdaki total testosteron düzeyleri azalır. Postmenopozal dönemde over, dolaşımdaki androstenedionun ancak % 20'sini sağlar. Postmenopozda testosteron düzeyleri azalır, fakat bu azalış östrojeninkine eşdeğer değildir. Premenopozda, dolaşımdaki testosteron kaynakları; overler (%25), adrenal bez (%25) ve androstenedionun ekstrasgladüler dönüşümü (%50)'dür. Postmenopozdaki overler, premenopozdakinden daha fazla testosteron yapmasından dolayı dolaşımdaki testosteron yoğunluğunun yaklaşık %50'sini oluşturur [34]. Androstenedionun postmenopozal dönemde dolaşımdaki seviyesi genç yaşa göre %62 azalır. Geç postmenopozal dönemde dolaşımdaki androjen seviyesinin tamamına yakını, adrenal bezden salgılanır. Postmenopozal kadında adrenal yetmezlik varsa, kanda hiç androjen saptanmayabilir [35].

Androstenedion ve östron 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz etkisiyle testosteron ve östradiole; sitokrom P450 enzimiyle de androstenedion östrona, testosteron ise östradiole dönüştürülür. Androstenedionun östrojene dönüşüm hızı vücut ağırlığı ile orantılıdır. Artan

vücut ağırlığı ile östrojen üretimindeki artış, muhtemelen yağ dokusunda androjenlerin aromatisasyonuna bağlıdır. Bu nedenle şişman kadınlarda dönüşüm hızı ve östrojen düzeyleri zayıf kadınlara göre yüksektir. Menopoz sonrası genellikle toplam vücut ağırlığı sabit kalmasına rağmen kas kitlesi azalır, özellikle santral vücut yağlanması artar. Yağlanmanın artışı postmenopozal kadınlarda relatif olarak hiperandrojenemiye neden olur yine östrojen düzeylerindeki diğer bayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Androjenlerin östrojene aromatisasyonu sadece yağ dokusuyla sınırlı değildir. Karaciğer, böbrek, kemik iliği, kas dokusu ve hipotalamik nükleuslarda da bu aktivite mevcuttur [34].

Resim 2-2: Overlerdeki östrojen ve testosteron mekanizması



Postmenopozdaki kadınlarda, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeyleri sırası ile %20 ve %40 düşüş göstermektedir. Postmenopozal yaşın artmasıyla birlikte DHEA ve DHEA-S'in dolaşımdaki seviyelerinde düşmenin yanı sıra androstenedion, testosteron ve östrojen seviyesi göreceli olarak sabit kalır [35].

Tablo 2-1 : Premenopoz ve postmenopozda dolaşımdaki hormon düzeylerinin değişimi

	Premenopoz	Postmenopoz
Östron (pg/ml)	30-200	30-70
Testosteron (ng/dl)	20-80	15-70
Östradiol (pg/ml)	40-400	10-20
Androstenedion (ng/dl)	60-300	30-150

Menopozdan sonra progesteron üretimi kesilir. Progesteron üretiminde azalış sıklıkla premenstruel semptomların yokluğu ile beraberdir. Progesteron düzeylerinin düşüşü gonadal steroidlere cevap veren, meme ve endometrium gibi organları etkiler. Reprodüktif yıllar boyunca, progesteron endometriumu fazla östrojen stimülasyonundan korur [36].

2.1.3. Menopozda Klinik Bulgu ve Semptomlar

Menopozda kadınların yaklaşık olarak %70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Over fonksiyonlarının bozulmasıyla beraber östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkar. Buna karşılık kadına postmenopozal dönemde ağır morbidite ve mortalite yükleyen kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporozla bağlı patolojiler geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde ateş basması, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, uykusuzluk gibi vazomotor semptomlar, kas-kemik ağrıları, depresyon, dikkat kaybı, unutkanlık, libido azalması gibi rahatsızlıklar, vajinal atrofi ve üriner sistem problemleri ortaya çıkar. Uzun vadede ise osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin görülme oranlarında artış gözlenmektedir [16, 20, 37].

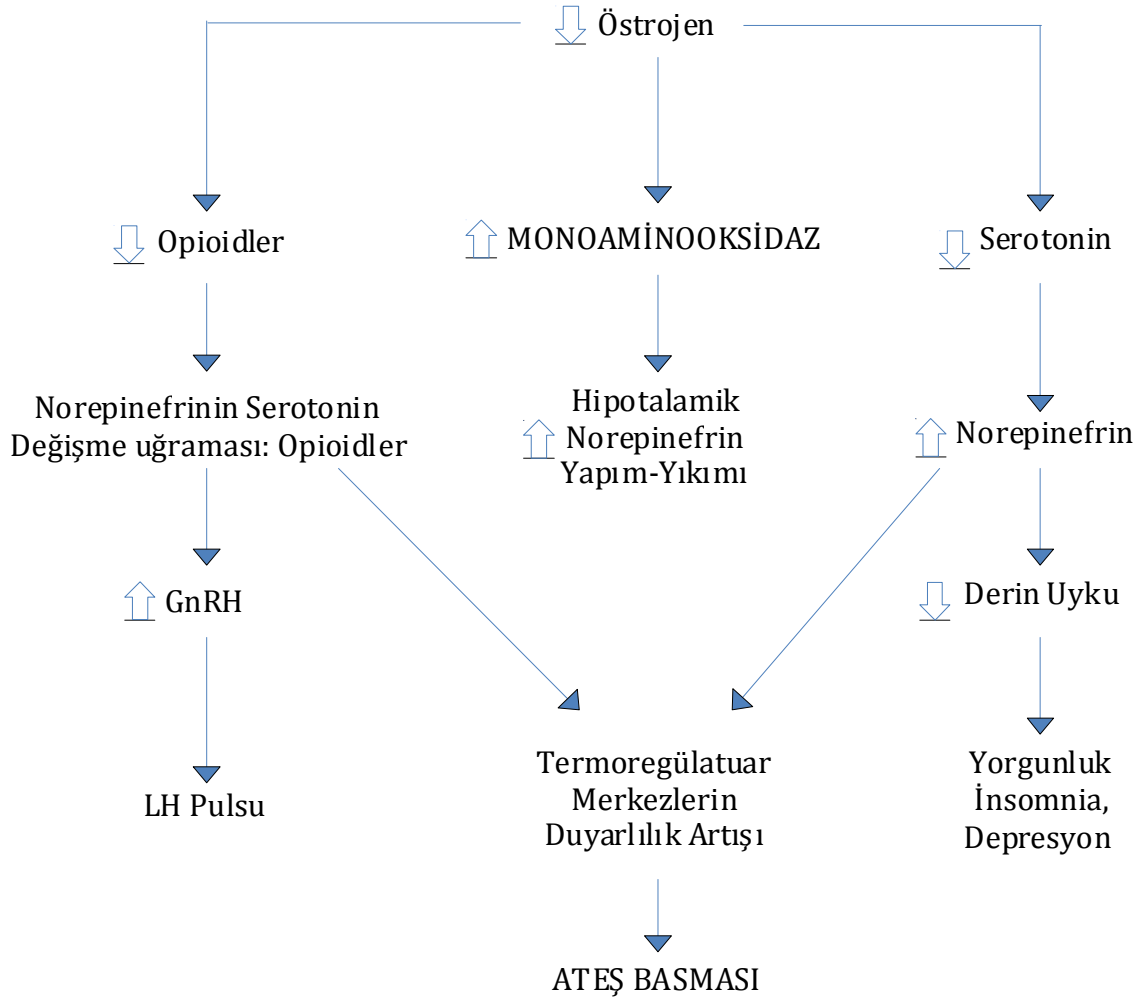
Vazomotor Semptomlar

Genellikle ateş basması olarak adlandırılır. Ateş basması ani sıcaklık hissidir, cilt ısısı ciltte kan akım artışı ile artar, el ve ayak parmaklarında 1 ile 7 derece arasında ısı artışı gözlenir. Özellikle vücudun üst kısmında yüzde kızarma ile birlikte hissedilir. Ateş basması menopoz döneminde kadınların %75'inde görülür, gece uykuda terleme ile beraber görülebilir, genellikle menopoz sonrası 3-5 yılda kaybolur.

Vazomotor semptomların etiyojisi hakkında birçok teoriler ileri sürülmekle birlikte henüz kesin bir sonuca varılmamıştır. Ateş basması ile ilgili olduğu düşünülen pek çok hipofizer ve periferik hormonlar incelenmiştir. Caspar ve arkadaşları [1979'da ateş basması

ile dolaşımdaki pulsatil LH salınımı arasında bire bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Sıcak basması nöbetlerinin LH yükselmesini takiben ortaya çıkması, ilk planda bu olayda LH'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ancak hipofizektomi geçiren veya kronik GnRH agonisti kullanan kadınlarda, LH sekresyonunun engellenmesine rağmen ateş basmasının gözlenmesi, bu konuda LH düzeyinin nedensel bir önemi olmadığını düşündürmektedir [20]. İzole GnRH eksikliği olan kadınlarda da bu semptomların görülmesi, GnRH'nın da tek başına başlatıcı bir etkisi olmadığını göstermektedir [11, 15, 39]. Etiyolojisi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek östrojen tedavisine süratle cevap vermesidir. Ancak östrojenin yetersiz olduğu primer hipogonadizm olgularında görülmemektedir. Bu hastalar bir süre östrojen tedavisi aldıktan sonra tedavi kesilirse semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu da semptomların östrojenle direkt ilgisi olduğunu düşündürmektedir [20].

Resim 2-3: Menopozda, ateş basması ve psikososyal semptomların oluşturmasında östrojen mekanizması



Genitoüriner Atrofi

Genital atrofi; üreme organlarının küçülmesi anlamına gelir ve bu olgu yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilir uzun süreli östrojen eksikliği sonrasında menopozda, üreme organlarında gerileme görülür, küçülme uterus, vajina, vulva ve üretranın distal kısmında ortaya çıkar. Genital atrofiye bağlı olarak; sık idrara çıkma, konstipasyon, vulvada puritis, dispareni, uterus prolapsusu, stres inkontinans ve sistosel, rektosel gibi değişiklikler ortaya çıkar [40]. Vajinal *smearde* reproduktif dönemde görülmeyen parabazal hücre hakimiyeti görülür. Vajinit insidansı postmenopozal dönemde giderek artar. Vajinal pH 3.5-4.5'tan 6.0-8.0'a değişir [41]. Alkali ortam vajinayı çok sayıda patojen bakteri istilasına elverişli hale getirir. Östrojen veya kombine tedavi (östrojen+progestagen), ürogenital atrofinin semptomlarında ve bulguların yönetiminde yüksek oranda etkilidir. Östrojen terapisi, vajinal pH'ı azaltır, vajinal epitelin kalınlığını artırır ve revaskülarize eder, süperfisiyal hücre sayısını artırır.

Dermatolojik Değişiklikler

Deri hücreleri, ter bezleri ve saç follikülerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Yaşın ve östrojenin azalmasının etkisi ile tüm bedeni örten deride değişiklikler olmaktadır. Epidermis, menopozdan sonra incelmeye başlar ve kalınlığı yılda %1-2 oranında azalırken, kollojen miktarı da azalır. Epidermal kıvrımlar ve dermal papillalar kaybolur. Buna paralel olarak da saçlı deri ve vücutta kıl foliküllerinin yoğunluğu azalır. Yağ ve ter bezlerinin fonksiyonlarının yavaşlamasına bağlı olarak da cilt kurur, esnekliği kaybolur, deri kolay travmatize olur ve yaraların iyileşmesi gecikir [16, 39, 42]. Ayrıca östrodiol seviyesinde ki azalma ve adrenokortikol aktivitenin artması ile çene, dudak, üstü göğüste ve karında kalın tüyler çıkma eğilimi artar. Koltuk altı ve pubik kıllarda seyrelme olur [27].

Psikoseksüel Değişiklikler

Menopozda görülen duygu durum değişiklikleri; gerginlik, sinirlilik, halsizlik, isteksizlik, sık ve kolay ağlama, irritabilite artışı, uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, yaşam olaylarından kolay etkilenme, iştah artışı, karakter değişiklikleri, unutkanlık, erken uyanma, çabuk öfkelenme ve toplumdan uzaklaşma isteği şeklinde sıralanabilir. Bu semptomlar zincirine "menopozal sendrom" adı verilir. Değişen katekolamin ve östrojen düzeylerinin rol

oynadığı ileri sürülmektedir [11, 39]. Postmenopozal kadınlarda, yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneklerinin kaybolması ile psikolojik semptomlar ortaya çıkabilir, cinsel yetersizlik endişesi yerleşebilir.

Postmenopozal östrojen replasmanı ile anksiyete, depresyon bulgularının ortadankaldırılabilmesi, psikolojik değişikliklerin temelinde östrojen eksikliğinin yattığını düşündürmektedir [43]. Postmenopozal dönemde cinsel fonksiyonları etkileyen en önemli faktörlerden biri degenital atrofilerdir. Vajinada kuruluk ve yanma, ileri dönemlerde vulvada oluşan darlıklar, koitus güçlüğü ve disparoni yaratarak cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz yönde etki gösterir. Klitorisin eksitasyon ve elevasyon süreleri uzar, orgazm süresi kısalarak rezolüsyon dönemi hızlanır.

Sindirim Sistemi Değişiklikleri

Ağız mukozası östrojen reseptörleri yönünden oldukça zengindir. Östrojen azalması ile birlikte menopozal dönemde, ağız kuruluğu, ağızda kötü tat, diş eti hastalıkları görülebilmektedir. Kolon spazmı ile birlikte distansiyon, konstipasyon veya diyare, hemoroidlerde artış bildirilmiştir. Postmenopozal dönemde barsak mukoza atrofisi, mide sekresyonlarında azalma, gastrik reflü ve safra taşı oluşumu da söz konusudur.

Kilo Değişikliği

Östrojen düzeyindeki değişme diğer hormonları ve metabolizmayı da etkiler. Değişen metabolizma iştahı artırmakta, yeme alışkanlığındaki değişimler, yaşlanmayla birlikte azalan bazal metabolizma hızı ve azalmış fiziksel aktivite şişmanlığı ortaya çıkarmaktadır [44]. Menopoz sonrasında kadınlarda özellikle android tıp şişmanlık görülmekte ve menopozda toplam yağ birikimi artmaktadır. Kilodaki değişiklikler menopozdan ziyade yaşlanmayla daha fazla ilişkili olsa da menopoz giren kadınlarda, yaş eşleştirmeli çalışma yapılan kadınlara göre daha yüksek düzeylerde vücut yağı ve daha merkezi bir yağ dağılımı bulunmuştur [45, 46]. Azalmış fiziksel aktivite sadece kilo artışıyla güçlü bir şekilde ilintili olmayıp, aynı zamanda postmenopozal kadınlarda gözlenen yağsız kitledeki kayıp ve vücut yağında artışla da ilgilidir. Menopoz dönemindeki kilo artışları kaygı yaratmaktadır. Çünkü; postmenopozal kadınlar, kısmen östrojen üretimindeki azalma ve buna eşlik eden total ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde artma yüzünden, artmış koroner kalp hastalığı riski altındadır [47].

Kardiyovasküler Sisteme Ait Değişiklikler

Kardiyovasküler hastalıklar erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. ABD’de kalp hastalığı hem erkek hem kadında en sık ölüme neden olan hastalıktır. Menopoz sonrası dönemde kadında kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artar. ABD’de her yıl 600.000 kişi iskemik kalp hastalığından ölmektedir. Problemin büyüklüğüne rağmen 1978’den berimortalitede azalma sağlanmıştır. Bu azalma, kolesterol seviyesi ve sigara içmeoranındaki düşümlere, yaşam tarzındaki değişikliklere bağlıdır.

Reproduktif dönemdeki kadınlar aynı yaşdaki erkeklere oranla 2,5-4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahip olmakla birlikte, 55 yaşını aşmış bir kadında koroner damar hastalığı görülme sıklığı 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir.70 yaş dolaylarında kardiyovasküler sistem hastalıkları her iki cinste eşit olur [34, 48-50].

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen ve sayısız örnekleri bulunan istatistiksel veriler östrojenin kardiyoprotektif etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Menopoz sonrasında östrojen eksikliğine bağlı meydana gelen lipid tablosundaki değişiklikler menopoz sonrasındaki kardiyovasküler hastalıklardaki artıştan sorumlu tutulmaktadır [48, 49]. Epidemiyolojik araştırmalar, kardiyovasküler hastalık riskinin östrojen alan postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisi görmeyen, aynı yaş grubuna mensup kadınlara nazaran %50 oranda daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.

Menopoz sonrasında östrojen replasman tedavisinin LDL kolesterolü düşürüp, HDL kolesterolü yükselttiği bilinmektedir. Östrojenin direkt damar duvarına olan etkileri lipidlere olan etkilerinden daha önemlidir. Östrojen damar duvarında direkt vasodilatasyon yapar, prostasiklin/tromboksan A2 oranını prostasiklinlehine çevirir, plazma nitrik oksit seviyelerinin arttırır. İnsülin direncini azaltır, Periferik glukoz metabolizmasının iyileştirilmesi ve bunun sonucunda dolaşan insülin düzeylerinde azalmaya sebep olur, lipoprotein oksidasyonunun inhibisyonu, kalp üzerine direkt inotropik etkileride mevcuttur [51, 52].

Menopoz sonrası lipid metabolizmasını incelediğimizde yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda kan HDL-kolesterol düzeyi 10mg/dl daha yüksektir ve bu fark postmenopozal yıllarda da devam eder. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerden daha düşüktür, ancak menopozdan sonra aniden yükselir ve menopoz sonrası koroner kalp hastalık riski 60 yaşında iki katına çıkar. Bununla birlikte, tüm yaşlar göz önüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran daima 10 mg/dl daha fazladır. Erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunan HDL düzeyleri,

kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı), erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) net etkisini yansıtmaktadır. Koruyucu mekanizma olarak HDL'nin kolesterolü makrofajlardan ve arter duvarının intimatabakasından uzaklaştırdığı bilinmektedir. Kabaca menopoza yaşlarında (48-55 yaşlar); ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir. HDL düzeyi düşer, LDL ise artar [53-56].

Tablo 2-2 : Postmenopozal dönemde lipid/lipoprotein değişimleri

HDL-kolesterol azalır
LDL-kolesterol artar
Total kolesterol artar
Trigliserid artar
Lipoprotein (a) azalır

2.1.4. Metabolik Sendrom ve Menopoz

Menopoza geçişle beraber östrojen seviyelerinin düşmesiyle dominant hale gelen testosteron metabolik sendrom prevalansını artırmaktadır [57]. Metabolik sendrom prevalansının yaştan bağımsız olarak premenopozdan postmenopoz geçişle birlikte arttığını gösteren çalışmalar vardır. Yapılan birçok çalışmada serum androjen seviyeleri ile metabolik sendrom kriterleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir, yine insülin düzeyi ve abdominal obeziteyle testosteronun yakın ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda, metabolik sendromu olanlarda testosteron düzeylerinde anlamlı ölçüde yükseklik saptanmıştır [58].

Metabolik sendrom diğer adıyla sendrom X artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabetes mellitus riski ile beraber seyreden metabolik anormallikler durumudur. Temel birleşenleri artmış santral obezite, düşük HDL düzeyi, artmış trigliserit düzeyi, hipertansiyon, hiperglisemi şeklindedir. Dünyada obezite ve sedanter yaşamın artması ile birlikte metabolik sendrom görülme oranında gittikçe artmaktadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2000 yılı verilerine göre metabolik sendrom, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde tespit edilmiştir. Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki yaklaşık 9.1 milyon kişide metabolik sendrom bulunduğu tahmin edilmektedir [59]. Metabolik sendromun en önemli sebeplerinden biride insülin direncidir. İnsülin direnci insülinin normalden daha az yanıt verme durumudur kilo artışı ile

beraber obez kişilerde artmış insülin miktarı ve insülin direnci şeklinde karşımıza çıkar [60].Obez kişilerin çoğu postprandial hiperinsülinemi ve düşük insülin sensitivitesine sahiptir.

Kadınlarda androjenlerin esas kaynağı overler, adrenal bezler ve periferik yağ dokularıdır. Kadınlarda bulunan major androjenler serum konsantrasyonuna göre sırasıyla DHEAS, DHEA, androstenedion, testosteron ve dihidrotestosterondur ve menopoz sonrası östrojen azalmasına bağlı androjen oranında artış olduğunu önceden belirtmiştik. Yine BMI (vücut kitle indeksi)'nın artmış olması da androjen seviyesinde yükselmeye sebep olmaktadır [.

Günümüzde Metabolik sendrom tanısında NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre, aşağıdaki tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlasını taşıyan hastaların metabolik sendromunun olduğu kabul edilmektedir [.

1. Açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dl olması
2. Santral obezite: Bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm'den fazla olması
3. Trigliserid ≥ 150 mg/dl olması
4. HDL düşüklüğü (Kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl)
5. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 135/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)

2.1.5. Obezite,İnsülin Direnci ve Tip 2 DM İlişkisi

Tip 2 diyabetik hastalarda iki tane patolojik defekt vardır. Bunlar anormal insülin sekresyonu ve insülinin hedef dokulardaki direncidir buda bize tip 2 DM'de (Diabetes Mellitus) genetik bir predispozan faktörün olduğunu gösterir. Yapılan araştırmalar obez, ileri yaş hastalarda tip 2 diyabet görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda insülin direnci olmasının sebebi olarak vücuttaki hücrelerin insüline karşı reseptör düzeyinde cevabının azalması olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi sorunların ise hastalarda bu direnç artışıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bilindiği gibi yemeklerden sonra insülin salınımı normal metabolizma için gerekli bir durumdur. Yemek sonrası salınan insülin hedef dokuda tetramerik bir yapı içeren insülin reseptörüne bağlanır. İnsülin direnci ise prereseptör (anormal insülin veya antikor),

postreseptör (sinyal iletim bozukluğu) veya reseptör (azalmış reseptör veya bağlanmada bozukluk) düzeyindeki bir anormallik sonucu oluşur.

Obezite insülin direncinin en sık sebeplerindendir. Obezitede azalmış reseptör sayısı olduğu gibi postreseptör düzeyinde sinyal iletiminde de sıkıntılar mevcuttur [. Obezitede artmış insülin direncinin bir diğer sebebidir yağ dokusundan salınan TNF- α (Tümör nekrotizan faktör), CRP (C-reaktif protein), IL-6(İnterlökin-6), IL-2, leptin, adiponectin gibi yağ dokusu ürünleridir [.

Tip 2 diyabette insülin direnci, insülin salgılanmasındaki bozukluk ve glukoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk vardır. Fakat diyabetin oluşmasında eğilimli kişilerde insülin direnci ve genetik olarak programlanmış pankreatik beta hücresi disfonksiyonu arasındaki etkileşim daha önemlidir.Yapılan prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya Tip 2 DM'un geliştiğini göstermektedir [.

İnsülin direncinin Tip 2 DM ve metabolik sendrom olarak adlandırılan birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığından bahsetmiştik. İnsülin direnci değerlendirmek için kullanılan yöntemleri incelediğimizde ise öglisemik hiperinsülinemik klemp test altın-standart olarak kabul edilmektedir. Yöntemin vakit alıcı, pahalı, kompleks bir işlem olmasından dolayı pratikte kullanılması zordur. Yapılan araştırmalar sonucunda Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance (HOMA-IR) indeksinin insülin direncini belirlemede indirekt bir yöntem olduğunu, klinik pratikte en sık kullanılan ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile en uyumlu sonuçları veren indeks olduğu bildirilmiştir. HOMA-IR sık kullanılan bir parametre olmasına rağmen insülin direncini belirlemede kullanılan cut-off değeri hakkında tam bir konsensus yoktur. Amaca göre farklı cut-off değerleri sensitiviteye karşı spesiviteyi optimize etmek için seçilebilir. Popülasyon çalışmaları veya metabolik sendrom ve obezitesi olmayan hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan 75.dilimdeki, 95.dilimdeki, 1/4'lük üst dilimin alt sınırındaki veya 1/3'lük üst dilimin alt sınırındaki HOMA-IR değerleri ortanca değeri olarak kabul edilmiştir [67]. Farklı çalışmalardaki farklı HOMA-IR değeri değişik derecelerde insülin direncini yansıtmakla birlikte, bazı çalışmalarda üçüncü çeyrekteki (75.Dilim) HOMA-IR değeri kullanılmakta iken (kadın: 1.80 erkek: 2.12) [68], bazı çalışmalarda HOMA-IR değeri 2.1 olarak kabul edilmiştir [69]. HOMA-IR 1985 yılında geliştirilmiş bir formül olup insülin ve açlık glukoz değerlerini kullanarak pankreatik β -hücre fonksiyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi hesaplamak için kullanılan bir formüldür [70].

$$(HOMA - IR) = \frac{Açlık\ insülin\ \mu\frac{U}{mL} + Açlık\ glukoz\ \frac{mmol}{L}}{22.5}$$

İnsülin direncini ölçmek için birçok yöntem geliştirilmiştir fakat daha önceden de bahsettiğimiz gibi HOMA-IR indeksi hem insülin rezistansı hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilmesi hemde diğer yöntemlere göre uygulanmasının daha kolay olması sebebiyle en sık kullanılan yöntemdir. Bir diğer yeni kullanılmaya başlanan yöntem ise insülin sensitivitesinin sayısal olarak değerlendirildiği açlık glukoz ve plasma insülin değerlerinin kullanılması ile yapılan matematiksel bir hesaplama sonucu ortaya çıkan QUICKI (quantitative sensitivity check index) yöntemidir [71, 72]. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir.

$$(QUICKI) = \frac{1}{(\log (Açlık\ insülin\ \mu\frac{U}{mL}) + \log (Açlık\ glukoz\ \frac{mg}{dl}))}$$

2.2. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkisi ve Osteoporoz

Osteoporoz kemik direncinde azalmaya yol açarak, kırık riskini arttıran bir iskelet sistemi bozukluğudur. Kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun mikrostrüktürel yapısının dejenerasyonu ile karakterizedir. Osteoporoz insidansı yaş ve menopoz dönemindeki hipoöstrojenemiye bağlı olarak artış gösterir. Kemik kaybı erkek ve kadında yaşlanma ile birlikte oluşur. Bir kişi kendi cinsine göre kemik kitlesinin %20'sini kaybetmişse osteoporotiktir. Çeşitli osteoporoz tipleri olmasına rağmen en sık yaşlanma ile birlikte postmenopozal osteoporoz görülür [73]. ABD'de 50 yaşın üstündeki kadınların %15'inde osteoporoz, %35-50'sinde ise azalmış kemik yoğunluğu yani osteopeni görülür. 50 yaşın üstündeki kadınlarda kırık görülme olasılığı %40'dır. Yaşam boyunca kalça kırığı olasılığı %18'dir.

Araştırmalar östrojen eksikliğinin primer osteoporozu önlemede rol oynadığını göstermektedir. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı %1-2 yıldır. 80 yaşına gelindiğinde iskelet kitlesinin %30-50'si kaybolmuştur [74].

2.2.1. Kemiğin Yapısı ve Görevi

Kemiğin başlıca görevi vücut için mekanik destek sağlamak, beyin ve spinal kord gibi önemli yapıları korumaktır, kemik vücudun %99 kalsiyumunu depo etmektedir, vücut sıvılarındaki kalsiyum ve fosfat dengesini sağlamada kaynak görevini görmektedir, ayrıca hematopoez ve immun sistemde de görev almaktadır. Kemik içinde kemik minerallerinin depolandığı ekstrasellüler bir matriks içeren özelleşmiş bir yapıdır.

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelir. Ağırlığının %70'inin mineraller veya inorganik madde, %5-8'ini su, geriye kalanını da organik veya ekstrasellüler matriks oluşturur.

Kemik dokusunun organik yapısını %98 Tip 1 kollajen, proteoglikanlar, %2'sini ise kollajen olmayan proteinler; osteopontin, osteokalsin (OC), matriks GLA proteini, fibronektin, kemik sialoprotein, trombospondin gibi maddeler oluşturur. Kemik ayrıca birçok büyüme faktörü açısından zengin bir dokudur. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGFs), transforming büyüme faktörü β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGFs), platelet derive büyüme faktörü (PDGFs) başlıca büyüme faktörleridir. Kemik dokusunun inorganik yapısını ise %95 oranında kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturur ayrıca kemikte az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum mevcuttur. Kemiğin vücudun en sert ve sağlam dokusu olmasının sebebi hidroksiapatit kristallerinin kollajen doku etrafında belli bir düzende yerleşmesinden kaynaklanır [76, 77].

Makroskopik olarak kemiğin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına ise trabeküler, spongiyöz veya kansellöz kemik denir. İskeletin %80'ini kortikal kemik, %20'sini ise trabeküler kemik oluşturur. Kortikal kemik esas olarak mekanik vekoruyucu bir fonksiyon üstlenirken, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur.

Kortikal kemik Havers sistemleri veya osteon olarak adlandırılan silindir şeklindeki birimlerin biraraya gelmesiyle oluşmuştur. Osteonu oluşturan yapılar, Havers kanalı olarak bilinen nörovasküler kanal ve bu kanalı konsantrik olarak çevreleyen kemik lamelleridir. Kortikal kemiğin esas yapısal birimi olan osteonlar kemiğin uzun eksenine boyunca uzanır ve Volkman kanalları ile birbirine bağlanırlar [78].

Normal trabeküler kemik yatay ve dikey trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Vertebra, kalça ve topukta karakteristik trabekül dizilimleri izlenir. Trabeküler kemik, kompresif güçlere karşı kemiğin direncini arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Trabeküler kemiğin yüzey/volüm oranı, kortikal kemikten daha fazladır. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan, erişkinde trabeküler kemikte

remodeling kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazla olmaktadır. Postmenopozal hızlı kemik kaybının olduğu dönemde trabeküler kemik kaybı kortikal kemiğe göre daha fazladır. Bu nedenle osteoporozla bağlı kırıklar genellikle vertebra gibi trabeküler kemikten zengin bölgelerde meydana gelmektedir [77].

2.2.2. Kemik Hücrelerinin Yapısı ve Görevi

Kemik dokusunun hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar kemik formasyonunu sağlayan, kemik matriksini sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu multinükleer hücrelerdir. Osteositler ise, kemik formasyonu sırasında matriks içinde tutulan osteoblastlardır. Bu üç çeşit hücre arasında kemik mineralize matriksi bulunur bu bifazik yapı kemiğe sağlamlığını verir [79].

Osteoprogenitör Hücreler

Bu hücreler uyarının türü ve derecesine bağlı olarak osteoblast, kondroblast ya da fibroblastlara dönüşebilen indifferansiyel primitif mezenkimal hücrelerdir. Perivasküler bağ dokusu, periostun hücre tabakası ve kemik iliğinde var oldukları düşünülmektedir.

Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu hematopoetik hücrelerdir, makrofaj, monosit zincirinden meydana gelirler, iri nükleuslu ve ileri derecede dallanma gösterirler. Osteoklastlar kemik yüzeyinde yerleşim gösterir ve matriks metalloproteinaz, katepsin gibi asitler, kollajenaz ve proteolitik enzimler salgırlar. Kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakunası adı verilen çukurcularda bulunurlar, kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler, kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol oynarlar. Osteoklastlar kalsitonin reseptörüne sahiptirler. Stimülasyonları parathormon reseptörüne sahip osteoblastların sekrete ettiği otokrin ve parakrin faktörlerin bir sonucudur.

Osteoblastlar

Osteoblastlar pulliripotent mezenkimal kök hücrelerden oluşur, kemik matriks sentezi ve mineralizasyondan sorumludur. Tüp 1 kollajenler ve alkalen fosfataz (ALP) osteoblast aktivitesinin belirteçleridir. Osteoblastlar sitoplazmalarında ALP ve yüzeylerinde parathormon reseptörleri içerirler. Parathormona ilk cevap veren hücrelerdir. Bu sayede kemik rezorpsiyonunu parakrin ve otokrin sekresyonla aktive ederler.

Osteositler

Osteoblastlar yeni sentezi yapılmış matriks ile sarıldığında, osteosit adını alırlar. Hücreye sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması lakuna ve kanalcıkları belirgin hale getirmektedir. Osteositler mineralize kemik matriksi içinde tutunurlar. Osteositler yetişkinlerin iskeletindeki hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Bu hücreler birbirine ve osteoblastlara bağlanarak kemik yüzeyinde kanalcıklar oluştururlar bu kanalcıkların içi ekstrasellüler sıvı ile doludur. Osteositler mekanik sensörler olarak görev yaparlar, fiziksel baskı ve mikro hasarları fark edip remodeling sürecini başlatırlar [80]. Ayrıca ekstrasellüler alanlar ve kemik matriks arasındaki iyon değişiminden sorumludurlar.

Aşağıdaki tabloda kemiğin yapımı ve yıkımı aşamasında ki faktörler yer almaktadır.

Tablo 2-3:Kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyen hormonal ve lokal faktörler

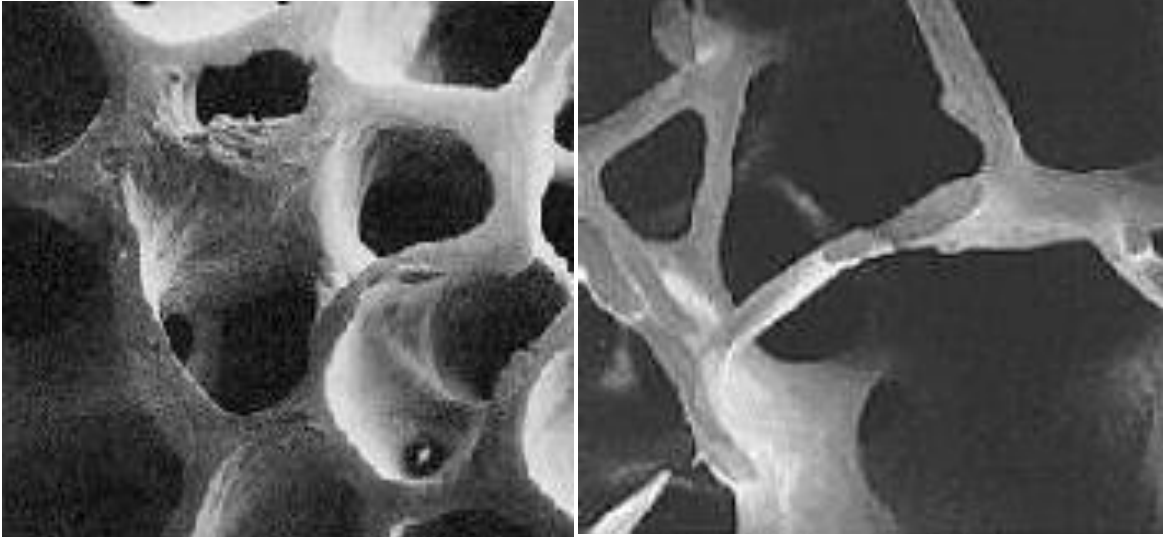
Hormonlar	Parakrin ve Otokrin faktörler
<ul style="list-style-type: none">• PTH• Kalsitonin• Seks steroidleri• Tiroid hormonları• Kalsitrol(1-25(OH₂)D)• Glukokortikoidler• Büyüme hormonları	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)• Transforming Growth faktör β (TGFβ)• Platelet derived growth faktör (PDGF)• Sitokinler (IL-1-6-11-17, TNFα)• Koloni stimule eden faktör (M-CSF)• TNF reseptörleri(osteoprotogerin)

2.2.3. Osteoporoz

Osteoporozun kemiğin mineral yoğunluğu, yapısı ve kalitesinde azalma ile karakterize bir durum olduğunu söylemiştik. Dünya Sağlık Örgütü'nce kemik yoğunluğu ve kemik

kalitesi, kemik gücünü belirleyen en önemli parametrelerdir ve günümüzde; osteoporoz kemik gücünde azalma sonucunda kırıklara yatkınlığın arttığı sistemik bir iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır. İnsan ömrünün uzaması ile birlikte görülme sıklığı artan kişinin yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Osteoporozda yeterli kemik dokusu yoktur ve kemiğin normal şekli ve yapısında bozulma ve azalma vardır [81]. Postmenopozol osteoporozda ki değişiklikler osteoklastik aktivitenin artışı ve yetersiz osteoblastik fonksiyonun kombinasyonu sonucunda görülür. Osteoporoz tüm iskeleti etkilemekle birlikte kırıklar genellikle bilek, omurga ve kalça kemiğinde oluşmaktadır ve bu kırıklar morbidite bazen de mortalite ile sonuçlanmaktadır.

Resim 2-4 : www.parathyroid.com (normal ve osteoporotik kemiğin yapısı)



3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III) adlı prevelans çalışmasında ABD’de postmenopozal beyaz kadınların %30’unda osteoporoz saptanmıştır. Femur boyun bölgesinde bu oran %20 bulunmuştur [82]. 80 yaş ve üzeri kadınlarda ise osteoporoz sıklığı %70’e kadar yükselmektedir. Yaşlılarda görülen kırıkların %75’inden osteoporoz sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde ABD’de osteoporozla bağlı yılda 1.3 milyon kırık olmakta ve bunların 300.000’ini kalça kırıkları, 700.000’ini ise omurga kırıkları oluşturmaktadır [83, 84].

Osteoporozun Tanısı

Osteoporoz tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tanısal yaklaşımların başında risk faktörlerini sorgulama ve öykü olmalıdır, daha sonrasında boy, kilo ve deformitelerin

gözlendiği fizik muayene yapılmalıdır, radyolojik değerlendirme (direkt grafiler), kan ya da idrar biyokimya testleri, KMD ölçümleri ve gereğinde kemik biyopsisi ile tanı ve muayenesonlandırılır.

Rutin laboratuvar tetkikleri osteoporozun primer ve sekonder olarak ayrılmasında önemli ayırıcı tanımlar arasındadır. Primer osteoporozda laboratuvar bulguları sıklıkla normal olurken sekonder osteoporozda bu belirteçlere değışiklikler görülebilir.

Ayırıcı tanıda kullanılan temel laboratuvar testleri; tam kan sayımı, tam idrar tahlili, eritrosit sedimantasyon hızı, total alkalen fosfataz, serum kalsiyum, serum fosfor, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, parathormon(PTH), D vitamin düzeyleri ve idrarda kalsiyum, fosfat atılımıdır. Yine bu testler dışında gerekli görülür ise tiroid fonksiyon testleri, LH, FSH, prolaktin, kortizol, testosteron, östrojen, protein elektroforezi değerleride incelenebilir [85, 86].

Kemik döngüsünün, kayıp hızının, kırık riskinin belirlenmesinde kullanılan bir diğer belirteçlerde kemik yapım ve yıkım belirteçleridir. Bu belirteçler bir tablo şeklinde aşağıda belirtilmektedir [87, 88].

Tablo 2-4 : Kemik yıkımının biyokimyasal belirteçleri

Yıkım belirteçleri	Doku kaynağı	Örnek
Hidroksiprolin	Kemik, kartilaj, yumuşak doku, cilt	İdrar
Piridinolin	Kemik, kartilaj, tendon, kan damarları	İdrar, serum
Deoksipiridinolin	Kemik, dentin	İdrar, serum
Tip I kollajenin karboksi terminal çapraz bağlı telopeptidi	Kemik, cilt	Serum
Tip I kollajenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidi	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar, serum
Tip I kollajenin karboksi terminal çapraz bağlı telopeptidi	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar, serum
Kemik sialoproteinini	Kemik, dentin, hipertrofik kartilaj	Serum
Tartarata dirençli asit fosfataz	Kemik, kan	Serum
Hidroksilizin glikozidleri	Kemik, yumuşak dokular, cilt	İdrar

Tablo 2-5: Kemik yapımının biyokimyasal belirteçleri

Yapım belirteçleri	Doku kaynağı	Örnek
Total alkalen fosfataz(ALP)	Kemik, karaciğer, bağırsaklar, böbrek, plasenta	Serum
Kemik spesifik alkalen fosfataz	Kemik	Serum
Osteokalsin	Kemik, trombosit	Serum
Tip I prokollajeninkarboksi-terminal propeptidi(PICP) ve amino-terminal propeptidi(PINP)	Kemik, yumuşak doku, cilt	Serum

Kemik Yapımını Gösteren Belirteçler

Osteokalsin (GLA Protein)

Kemik matriksini oluşturan non-kollajen bir proteindir. Osteokalsin öncelikle osteoblastlar tarafından sentezlenir ve sentez sonrasında kemik matriksinde yer alır. Kemik döngüsü arttığı zaman kandaki düzeyide artar. Kemik matriksine katılmayan osteokalsinler kandaki düzeyi belirlerler. Serumdan hızlı bir şekilde temizlenirler, serum seviyeleri yaşa ve diüurnal ritme bağlı olarak değişir.

Kalsitrol ve K vitamininin osteokalsin düzeylerine etkisi olduğu arttırıldığı bilinmektedir. Glukokortikoid, insülin, östrojeninde osteokalsin miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Osteokalsin osteoporoz yanı sıra kemik metastazlarında, primer hiperparatiroidilerde, paget hastalığında, renal distrofilerde de artış göstermektedir [87].

Prokollajen Peptid (Tip I Kollajen)

Tip I kollajen üçlü helisel bir moleküle sahiptir. Bütün bağ dokularında fibroz formu oluştururlar. Kemik organik matriksinin %90'nını oluşturur. Prokollajen I olarak sentezlenir, üretimi ve büyümeyi gösteren bir biyokimyasal belirteçtir. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri, yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler karboksiterminal(PICP) ve aminoterminal(PINP) olarak bilinir ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul

edilir. Kemik yapımının zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir, uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat gibi) yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir.

Prokollajen III Peptid

Prokollajen III peptid, fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bu peptid hem kemik yapısına hem de mineralize olmamış ve osteoblastik hücrelerle ilişkisi olmayan bağ dokusuna aittir. D vitamini ile yapılan osteoporoz tedavisi prokollajen III sentezini artırırken kemik dışı orijinli bağ dokusu proteini sentezini ise arttırmadığı bildirilmiştir.

Total Alkalen Fosfataz ve Kemige Spesifik Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP'ın kemik(osteoblast), karaciğer/ böbrek/ kemik, germinal, intestinal ve plasenta kaynaklı 4 adet izoenzimi vardır. Karaciğer/ böbrek/ kemik izoenzimi predominant formda bulunur. Kemik ALP izoenziminin diğerlerinden ayrı bir şekilde ölçülebilmesinin sebebi proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklı olmasıdır.

Serum kemik alkalen fosfataz aktivitesikemik mineralizasyonu ve formasyonunu yansıtmaktadır. Karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerde total ALP düzeyinin yaklaşık %50'sini kemik ALP oluşturmaktadır, kemik ALP osteoblastların membranında lokalizedir, bu durum osteoblast fonksiyonunu gösterir, kemik mineralizasyon ve yapım sırasında da yükselmektedir. Ayrıca Paget hastalığının, primer hiperparatiroidizm, osteomalaside, metastatik karsinomalar gibi demineralizasyon sırasında da kemik ALP konsantrasyonu artmaktadır. Postmenopozal dönemde de serum ALP düzeyleri iki katına kadar yükselebilir [88].

Kemik Yıkımını Gösteren Belirteçler

Hidroksiprolin (OHP)

Kollajen yıkımından sonra hidroksiprolinin büyük bir bölümü vücut sıvılarına geçer ve vücut sıvılarında bol miktarda bulunur, aminoasit yapısındadır. Vücut kollajeninin yaklaşık yarısı kemikte bulunur. Bu yüzden kemik yıkım markeri olarak kabul edilir. Hidroksiprolinin %90'ı karaciğerde matabolize olurken %10'u idrar ile atılır. Hidrosiprolin renal ve hepatik

fonksiyonların sonucu olarak da oluşabilir. Üriner hidroksiprolin konsantrasyonunun et ve balık diyetinde de arttığı gözlenmiştir, akut enfeksiyonlarda da üriner hidroksiprolin arttığı dolayısıyla duyarlılığının düşük olduğu bilinmektedir.

Piridinolin(Prd) ve Deoksipiridinolin(Dpd)

Tip I kollajende bulunan çapraz bağları oluştururlar. Kollajen matriks yapı tamamlandıktan sonra kollajen fibrillerinin arasında bulunan bu moleküller, fibril yıkımı sonucu ortaya çıkarlar. Piridinolin daha çok kıkırdakta bulunmakla birlikte hem kemik hem de kıkırdak dokuda bulunurken, deoksipiridinolin sadece kemikte bulunur, idrar piridinolin ve deoksipiridinolin seviyelerinin kemik yıkımını doğrudan yansıttığı bilinmektedir. Piridinolinve deoksipiridinolinin üriner seviyeleri postmenopozal kadınlarda da artmaktadır. Ayrıca primer hiperparatiroidi de 3 kat, hipertiroidizmde 5 kat ve paget hastalığında ise 12 kat arttığı yayımlanmıştır.

Osteoporozun tanısında birincil önemi olmayan bu belirteçler, osteoporozun tedavisinin takibinde kullanılabilirler, bilindiği gibi osteoporoz tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır, KMD ölçümlerinin yavaş ilerlemesi tedavinin progresini belirlemede yetersiz olabilir buda asemptomatik seyreden osteoporoz hastalarında tedaviye devamı zorlaştırabilir. Antirezorptif ajanların tedavide kullanıldığı durumlarda rezorptif ajanların tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra ölçülmesi tedavinin etkinliği hakkında bize bilgi verebilir. Formasyon ajanlarının tedaviye cevabı resorpsiyon ajanlarından daha sonra yaklaşık 4-6 ay içinde izlenir. Bu belirteçler klinik pratikte tedavinin etkinliği ve hastanın tedaviye toleransını arttırmada yardımcı olabilir.

Biyokimyasal belirteçler klinik ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile karar verilemeyen kırık riski hakkında da bilgi verir. Bu testlerin yüksek olduğu osteoporotik hastalarda kırık riskinin 2 kat arttığını gösteren çalışmalar vardır [89].

Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemlerinin Yeri

Radyolojik yöntemler:

1. Radyografik yöntemler
2. Kantitatif komputized tomografi (QCT)
3. Dijital image processing (DIP)

Foton absorpsiyometri yöntemleri:

1. Single Photon Absorpsiyometri (SPA)
2. Dual Photon Absorpsiyometri (DPA)
3. Single Energy X-ray Absorpsiyometri (SXA)
4. Dual Energy X-ray Absorpsiyometri (DEXA)

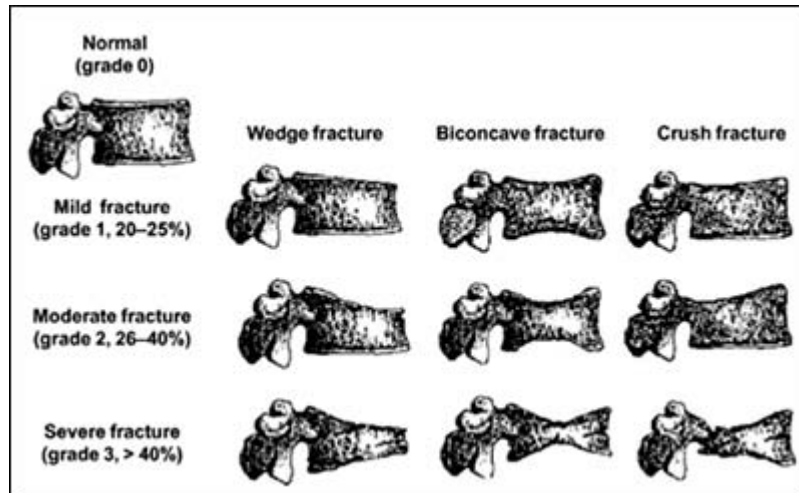
Diğer tanı yöntemleri:

1. Kantitatif Ultrasound
2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)
3. Kemik biopsisi

Standart Radyografi

Kırık varlığının saptanmasında ve yeni kırık oluşumunun kontrollerinde direkt dorsal ve lomber grafi önemlidir. Vertebranın ön, orta yüksekliğinde kayıp oluşabilir. Yükseklik kaybı %25 kadar ise hafif, %25 ile %50 arasında ise orta, % 50'nin üzerinde ise ileri olarak adlandırılır. Ancak klasik röntgen ile kemik kitlesinin en az %30'u kaybedildikten sonra tanı konabilmektedir. Bunun yerine dual foton x-ray absorpsiyometri (DEXA/DXA) yöntemi ideal bir yöntem olarak görünmektedir. Bu yöntem ile kemik mineral dansitesindeki %1'lik değişim dahi belirlenebilir.

Resim 2-5 : Lateral vertebra grafilerinde, vertebral yükseklikte %20 den fazla (2cm)kısalma



- Gr 1 (hafif) %20-25
- Gr 2 (orta) %25-40

– Gr3 (şiddetli) >%40

Yine periferik ultrasonografik veya radyolojik yöntemler toplumda tarama amaçlı olarak kullanılabilir. Bunlar ucuz, taşınabilir, kolay uygulanabilir ve bir ön fikir verme açısından kullanılabilirliği olan metotlardır. DEXA için yönlendiricidir ancak erken tanı koydurucu olmadıkları unutulmamalıdır.

Kantitatif Komputere Tomografi

Pahalı bir yöntemdir. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınları almıştır. Trabeküler kemik, kortikal kemikten ayırt edilebilir. Kemik yoğunluğundan ziyade trabeküllerin durumunun değerlendirilmesinde önemlidir. DEXA'ya göre radyasyon oranı daha fazladır fakat normal bir CT çekiminin 1/10'u kadar radyasyon alımı mevcuttur, tam hacimsel mineral yoğunluk ölçümü yapar, üç boyutlu anatomik lokalizasyona olanak sağlar, BMD g/cm³ olarak verilmektedir. CT'nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için handikap oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesidir. QCT'nin bu avantajına karşın özellikle ciddi osteoporozu ve kifozu olan kişilerde önceki ölçüm pozisyonunu yakalamak teknik olarak güç olabilmekte ve bu da ölçümlerdeki tutarlılığı etkileyebilmektedir. Bir başka hata kaynağını ise yaşlılarda kemik iliğinde artan yağ miktarı oluşturmaktadır. Bu hata dual enerji CT ile elimine edilebilir. Ancak dual enerji CT'de hastanın aldığı radyasyon dozu daha yüksek, tutarlılık daha düşüktür. Bir diğer dezavantaj ise femur yoğunluğunun ölçülememesidir [90, 91].

Tek Foton Absorpsiyometri (Single Photon Absorpsiyometri)

Kemik tarafından absorbe edilen fotonradyasyon ölçümünü temel almaktadır. SPA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I125 kullanılmakta olup, kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle de kemik-yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılamaz. Bize kortikal kemik ile ilgili durumu g/cm² cinsinden verir. Yağ dokusu yoğunluğunun sabit olduğu ulna ve radius gibi bölgelerde ölçümler total kemik miktarı ve kalsiyum ile korelasyonu daha çok gösterir [92].

Dual Foton Absorbsiyometri

DPA'da radyasyon kaynağı olarak godalinum kullanılır. Single fotondan farklı olarak gamma radyasyonunun iki ayrı enerji seviyesindeki fotonlardan meydana gelmiştir. Düşük enerjili fotonlar sadece kemiği çevreleyen yumuşak dokuları geçebilir. Buna karşın yüksek enerjili fotonlar hem kemiği hem de yumuşak dokuları geçebilir kemik-yumuşak doku sınırları daha net bir şekilde belirlenir. Bu nedenle DPA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir [90].

Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri

Kemik yoğunluk ölçümlerinde X-raykaynağın kullanan bir sistemdir. SPA'dan farklı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpü vardır. Bu cihazda da yumuşak dokunun etkisi net değerlendirilememektedir. Bu yüzden yumuşak doku miktarının minimal olduğu önkol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilir.

Kantitatif Ultrasound

Düşük maliyetli kemik yapısı konusunda fikir vermesi açısından epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir tarama yöntemidir. Kemik dansitesini ölçebilen bir yöntem değildir. Ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir.

Bu yöntem ile üç parametre ölçülebilir:

1. SOS (Speed of sound-ses hızı)
2. BUA (Broadband Ultrasound Attenuation-ultrason zayıflaması)
3. İki parametrenin birleşimi ile oluşan "Stiffness"

Stiffness'in daha yüksek hasasiyet sağladığı ve BMD ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir, ultrasoundun osteoporoz tanısında uluslararası geçerliliği yoktur, radyasyon içermemesi ucuz olması avantajdır, takip amaçlı kullanılmamalıdır risk değerlendirilmesinde kullanılabilir.

MRI

Kemik kalitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Teknik özelliklerin geliştirilmesi ile birlikte özellikle kemik kalitesi parametrelerinin takibinde (trabekül kalınlığı, trabeküller arası boşluk, trabekül hacmi gibi) giderek artan bir önem kazanmaya adaydır [93].

Kemik Biyopsisi

Kesin tanı ve ayırıcı tanı açısından çok değerli bir yöntemdir, iliak krete uygulanan invaziv bir prosedürdür, ancak pratik alanda kullanımı oldukça sınırlıdır. Kemik kalitesinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kemiğin histomorfometrik değerlendirmesini yapar. Osteoporozda tanı koymak amacı ile kullanılmaz [94].

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri

Pek çok otorite tarafından risk değerlendirmesi için en uygun yöntem olarak kabul edilir. Kemiğin yoğunluğunun kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesi olması sebebiyle DSÖ, osteoporozun tanımını, röntgen tüpü ile ışının dual fotonlu ve küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta kısa çekim süreli bir yöntem olan DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır.

Bu sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü ve radyoizotop olarak X ışınları kullanılır ve iki boyutlu alan ölçümü verir, osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir .

DEXA'nın tutarlılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. DEXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber vertebra ve kalçadır. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebra seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. DEXA KMD'yi gr/cm^2 olarak ölçer.KMD ölçümün yapıldığı kemik alanına düşen kemik mineral içeriği olup gr/cm^2 deki kemik mineral yoğunluğudur. Bu gerçek volumetrik bir değer olmayıp belirli bölgedeki alansal dansite değeridir, kemik mineral yoğunluğu üzerine hastanın boyutlarının yaptığı etkiyi parsiyel olarak kompanse eder ve fraktür riski tayini için daha iyi bir indikatördür.Ortalama lomber ve femur boynu KMD yani diğer bir deyişle BMD değerleri (gr/cm^2) aşağıdaki tabloda verilmiştir [95].

Tablo 2-6 : Beyaz ırktaki kadınların DEXA yöntemi ile ölçülen lumbar(L1-4)vertebra kemik mineral yoğunluklarının yaşa göre referans değerleri (g/cm²)

Region	Young Reference	SD	Age 20 BMD	Age 50 BMD	Age 80 BMD
1.1	1,029	0,155	1,034	1,034	0,779
1.2	1,097	0,163	1,094	1,094	0,824
1.3	1,115	0,171	1,108	1,108	0,885
1.4	1,082	0,169	1,063	1,063	0,893
1.1-1.4	1,086	0,159	1,074	1,074	0,851
1.2-1.4	1,102	0,162	1,087	1,087	0,869
Total Spine	1186	175	1170	1170	935

Tablo 2-7 : Beyaz ırktaki kadınların DEXA yöntemi ile ölçülen proksimal femur kemik mineral yoğunluklarının yaşa göre referans değerleri(g/cm²)

Region	Young Reference	SD	Age 20 BMD	Age 50 BMD	Age 80 BMD
Femoral Neck	0,987	0,117	0,981	0,873	0,655
Trochanter	0,787	0,109	0,775	0,699	0,599
Ward's	0,851	0,125	0,848	0,674	0,441

DEXA sistemi ile lomber kolondaki dejeneratif değişiklikleri kısmen elimineeden lateral spine ölçümü yapılabilmektedir. Bu teknik özellikle lomerspondilozu olan olgularda önerilmektedir. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibindedaha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca kalça ve diz protezli hastalar için ortopedik çekim ve analizi de yapılabilmektedir [96].

DEXA'nın doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçü yapılması ve düşük doz X-ışını kullanılması başlıca avantajlarıdır. Kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklar ise dezavantajlardır. KMD ölçümlerinde DSÖ kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. DSÖ'ya göre genç erişkinde KMD'nin 1 SD'nin altında olmasını "normal", -1 SD ile -2,5 SD arasında olması "osteopeni", -2,5 SD'dan fazla olması "osteoporoz", bir ya da daha fazla kırık olması "yerleşmiş osteoporoz" olarak kabul etmektedir [97]. Z skoru, klinik açıdan T skoru kadar değerli olmamakta birlikte, Z skorundaki normalden sapmalar, hastanın mutlaka metabolik kemik hastalıkları ve ikincil osteoporoz nedenleri açısından detaylı bir şekilde araştırılmasını gerektirir daha çok 65 yaş üstü hastalarda ve çocuklarda kullanılır -2SD'nin üzerinde olması metabolik ve sistemik bir hastalığı düşündürmelidir [98-100].

Tablo 2-8 : DSÖ'nün KMD'ye göre tanı sınıflaması [101]

Tanım	T-skoru	Kırık Riski
Normal	T-skor>-1	Düşük risk
Osteopeni	-1> T-skor >-2.5	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	T-skor <-2.5	Yüksek risk
Yerleşik Osteoporoz	T-skor <-2.5 ve kırık varlığı	Çok yüksek risk

T ve Z skoru hesaplamaları aşağıdaki gibi yapılmaktadır:

T-skoru hastanın kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması iken Z-skoru hastanın kemik kitlesinin kendi yaş ve cinsiyetine göre referans değerleri ile kıyaslanarak standart sapmasının alınmasıdır.

$$T - Skoru = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMD değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

$$Z - Skoru = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMD değeri}}{\text{Popülasyon standart sapması}}$$

2010'te National Osteoporosis Foundation (NOF)'un önerisine göre KMD ölçümleri:

1. 50-65 yaş arasında aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası olan postmenopozal kadınlar:
 - a. Osteoporoz için aile hikayesi
 - b. 45 yaş ve üzerinde az travma ile fraktürü olan hastalar
 - c. Sigara içmekte olan hastalar
 - d. Düşük kilolu olanlar (<57 kg)
 - e. İlaç kullanım öyküsü olan (kortikosteroid)
2. 65 yaş üzerindeki tüm kadınlar
3. Osteoporoz için tedavi alacak veya alan hastalara yapılmalıdır.

2010 yılında The North American Menopause Society (NAMS) tarafından postmenopozal kadınlardaki osteoporozu yaklaşım aşağıdaki gibidir [102]:

KMD ölçümlerinin yapılması önerilen hasta popülasyonu:

- 1) 65 yaş üzeri klinik risk faktörü bakılmaksızın tüm kadınlar

- 2) Yaşa bakılmaksızın tıbbi sebeplerden dolayı kemik kaybı olan tüm postmenopozal kadınlar
- 3) Kırığa yatkınlığı veya kırık öyküsü olan postmenopozal kadınlar
- 4) 50 yaş ve üzeri aşağıdaki risk faktörlerinden biri olan hastalar
 - a) Menopoz sonrası kırık öyküsü
 - b) Ailede kalça kırık öyküsü olması
 - c) Sigara kullanım öyküsü
 - d) Alkol kullanım öyküsü
 - e) Romatoid artirit öyküsü
 - f) $BMI \leq 21 \text{ kg/m}^2$ olması

Kemik Dansitometresi İçin Hasta Seçim Kriterleri

- 1) 2 veya daha fazla risk faktörü olan postmenopozal kadınlar(annede osteoporotik kırık öyküsü, boyda 2.5 cm'den fazla kısalma, kalsiyumdan fakir diyet, kırık öyküsü, radyolojide osteopeni saptanması, alkol, sigara ve kahve tüketimi)
- 2) Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı ile ilgili kanıtlar, boyda kısalma, dorsal kifozda artış (vertebral deformiteler radyografik olarak belgelendikten sonra)
- 3) Cerrahi menopoz
- 4) Daha öncesine ait kırılabilirliğe bağlı kırık öyküsü
- 5) Uzun süreli kortikosteroid kullanımı
- 6) Prematür menopoz (45 yaşın altında)
- 7) Uzamış ikincil amenore (1 yıldan fazla)
- 8) Primer hiperparatiroidizm
- 9) Kronik böbrek yetmezliği
- 10) Malabsorpsiyon sendromları
- 11) Anoreksia nervosa
- 12) Primer hipogonadizm
- 13) Osteoporoz ile ilintili kronik hastalıklar
- 14) Anrede kalça kırığı öyküsü
- 15) Vücut kitle indeksinin düşük olması (19 kg /m^2 'nin altında)
- 16) 65 yaş üstü tüm kadınlar [98].

2007 yılında The International Society For Clinical densitometry (ISCD) tarafından belirtilen DEXA endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- 1) 65 yaş ve üstü kadınlar
- 2) Kırık için risk faktörlerine sahip <65 yaş olan kadınlar
- 3) Menopozal geçiş döneminde klinik risk faktörlerine sahip kadınlar (düşük vücut ağırlığı, önceki kırık, yüksek riskli ilaç kullanımı)
- 4) 70 yaş ve üstü erkekler
- 5) Kırık için klinik risk faktörlerine sahip <70 yaş erkekler
- 6) Frajilite kırıklı erişkinler
- 7) Düşük kemik kitlesi veya kemik kaybıyla birlikteki hastalık ya da durumlar
- 8) Düşük kemik kitlesine ya da kemik kaybına yolaçan ilaçları kullananlar
- 9) Farmakolojik tedaviye alınması düşünülen hastalar
- 10) Tedavi etkisinin izlenmesi
- 11) Tedavi almayan, ancak tedavi gerektirecek kemik kaybı olasılığı olanlar

Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun değişik sınıflandırılmaları aşağıda ki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2-9: Osteoporozun Sınıflandırılması

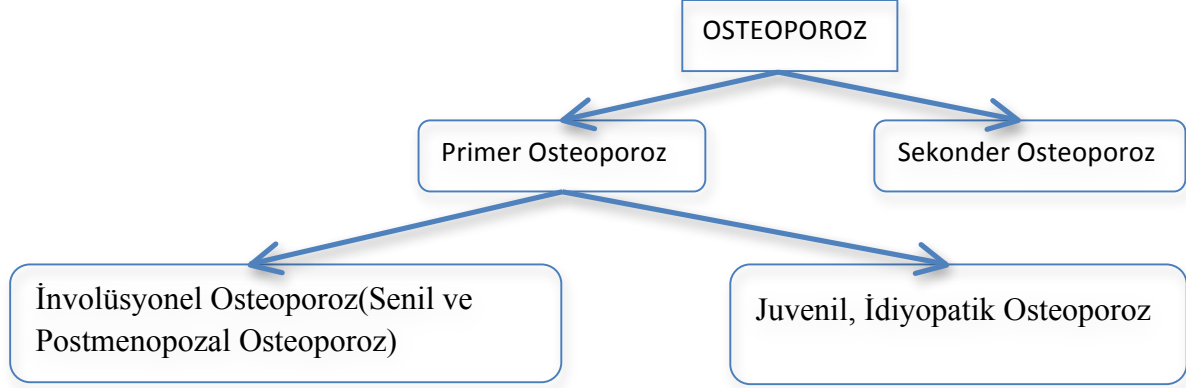
Yaşa göre	Juvenil Osteoporoz Erişkin Osteoporoz Senil Osteoporoz
Etyolojiye göre	Primer Osteoporoz Sekonder Osteoporoz
Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü Osteoporoz Yavaş döngülü Osteoporoz
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Osteoporoz Kortikal Osteoporoz
Lokalizasyona göre	Genel Osteoporoz Bölgesel Osteoporoz

Tabloda da gösterildiği gibi farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte yaygın olarak kullanılan sınıflama etiyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır.

Osteoporoz etiyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Osteoporoz; beraberinde bir hastalık yoksa primer osteoporoz, eşlik eden bir hastalık ile beraber ise sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılır. Primer osteoporozda sebep tam olarak

bilinmemektedir. Kendi içinde, bulguların başlangıçyaşına göre iki grupta değerlendirilir. Bunlar; idiyopatik ve involüsyonelosteoporozdur [103, 104].

Resim 2-6: Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması



Primer Osteoporoz

1. Postmenopozal Osteoporoz (Tip 1)

En sık 50-75 yaş arası kadınlarda karşımıza çıkmaktadır, bu kişilerde artmış osteoklastik aktivite ve artmış kemik resorpsiyonu mevcuttur, trabeküler kayıp ön plandadır, kemik kaybı hızlı, kısa sürededir, vertebra ve distal radius kırıklarına sıklıkla rastlanır. Tip 1 osteoporozda(postmenopozal OP) östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik yıkımı artmakta, kalsiyum metabolizmasında değişiklikler ve kalsitonin salınımında azalma ortaya çıkmaktadır yine bu kişilerde PTH fonksiyonunda, D vitamini metabolizmasında da azalma izlenmektedir.

Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelir ve özellikle postmenopozal ilk 15-20 yıl içerisinde total vücutkemik mineral yoğunluğu yaklaşık %30 oranında azalır. Bu kaybın %52-66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak meydana

Postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun azalmasını etkileyen faktörler arasında en çok östrojen üzerinde durulmaktadır ve kemik hücre kültürlerinde östrojen reseptörleri olduğu bilinmektedir. Östrojen direkt osteoblastlar üzerinden PTH ve Vit D sentezini arttırarak, barsak Ca^{++} absorpsiyonu ve idrar Ca^{++} reabsorpsiyonunu arttırır. Östrojenlerin fibroblast büyüme faktörü, TNF-alfa, GM-CSF ve IL-6 gibi kemik yapım/yıkımı (*turnover*) üzerine etkileri olan büyüme faktörlerini ve sitokinler ilekemik metabolizması üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. Yine menopoz sonrası plazma ve idrarda kalsiyum, fosfor ve hidroksiprolin seviyelerinin yükselmesi kollajen matriks yıkımının

bir sonucu olduğu ve östrojen tedavisi sonrasında bütün bu değişikliklerin geri döndüğü bilinmektedir.Östrojen idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltarak, böbreklerdeki kalsiyum homeostazisini dolaylı yoldan da etkileyebilir [105-107]. Menopoz sonrası östrojen eksikliği, sitokinlerin daha fazla yapılmasına yol açarak kemik dokusunu rezorbe eden osteoklastların oluşumunu teşvik eder ve bu durum kemik rezorpsiyonunun, kemik oluşumundan daha fazla olması ile sonuçlanır.

2. Senil Osteoporoz (Tip 2)

75 yaş üzeri kişilerde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kadınlardaki görülme sıklığı erkeklerin yaklaşık iki katıdır. Azalmış osteoklastik aktivite ve azalmış kemik formasyonu mevcuttur, kortikal ve trabeküler kemik kaybı eşit görülmektedir. Esas neden yaşlanmadır kayıp yavaş sürede oluşur. Femur boynu, humerus ve kalça kırıkları sıklıkla görülür. Olası patojen yaşlanma ve sekonder hiperparatiroidizmdir, sıklıkla PTH artmıştır, kalsiyum emilimi azalmış D vitamini metabolizması primer azalmıştır.

3. İdiyopatik Juvenile Osteoporoz

İdiyopatik osteoporozda menopoz ve yaşlıksöz konusu değildir. İdiyopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülür. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanmaktadır. Erişkin idiyopatik osteoporozu da oldukça seyrek görülür. Daha çok genç erkek ve menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda görülür. Bu hastalarda hormon düzeyi, fonksiyonları ve vitamin düzeyleri normaldir.

Sekonder Osteoporoz

Osteoporoz tanısı koyulan hastaların %5'inden daha azına sekonder osteoporoz tanısı koyulmaktadır.

Sekonder osteoporoz sebeplerini incelediğimizde medikal sebepler, endokrinolojik nedenler, gastrointestinal sebepler, bağ dokusu hastalıkları, beslenme bozuklukları, immobilizasyon, kanser aklımıza gelmektedir.

Tablo 2-10: Sekonder osteoporozda etiolojik sınıflama

Endokrin nedenler	Hipogonadizm (östrojen veya testosteron yetersizliği), Over agenezisi, Hipertiroidi, Hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Diabetes mellitus
Gastrointestinal nedenler	Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, ağır malnütrisyon, birincil bilier siroz
Bağdokusu hastalıkları	Romatoid artrit, Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis imperfekta, Homosisteinüri, Marfan sendromu
Beslenme bozuklukları	Diyette kalsiyum azlığı, artmış protein tüketimi
Bazı ilaçlar	Glukokortikoidler, heparin, antikonvülzanlar, metotrexat
Malign hastalıklar	Multiple myelom, sistemik mastositoz, lenfoma, lösemi, yaygın karsinom
Diğer nedenler	İmmobilizasyon, Alkolizm, KOAH, sigara

Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz genellikle sessiz bir seyir gösterir. Herhangi bir belirti vermeden yıllar geçebilir. Osteoporozun ilk belirtisi kırık olabilir. Osteoporoz yaygın ağrı yapan bir hastalık değildir. Ağrı kırıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Osteoporozda sıklıkla görülen bel ve sırt ağrıları, vertebranın kompresyon kırıkları ve bu kırıklarla bozulan vertebral kolon statığı nedeniyle paravertebral kaslarda oluşan gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Osteoporozla bağlı deformitelerden en sık dorsal kifoz artışı veya kamburluk görülmektedir. Omuzlar öne doğru çıkar, baş öne doğru deviyebilir. Göğüs kafesi aşağıya doğru yer değiştirir ve karın boşluğunu daraltır.

Bu hastalarda sırt ve bel ağrılarında artış, mekanik yorgunluk, günlük işler sırasında bile ağrı şikayeti bulunabilir. Bu gibi şikayetlerle gelen hastalar osteoporoz açısından değerlendirilmelidir. Osteoporozun en önemli sorunu kırık riskinin artmış olmasıdır, en sık kalça, vertebra ve radius kırıkları ile hastalar gelir. Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığından sonraki ilk yıl içinde mortalite %10-20 arasındadır. İleri yaşta, bilinç kaybı veya komorbiditesi olanlarda mortalite daha yüksektir. Kalça kırığı için 80 yaşında kümülatif prevalans %6'dır. Kalça kırığı iki şekilde olabilir; İnter-trokanterik kırık ve femur boynu kırıkları. Kalça kırıkları çoğunlukla; düşme, bacağın aşırı dış rotasyonu ve osteoporoz sonrası oluşan mikro fraktürlerin dayanma noktasını aşmış makro fraktür meydana getirmesi ile oluşur. Vertebra

kırıkları ise çoğunlukla tesadüfen ortaya çıkmaktadır. Vertebrada oluşan kırıklar çoğunlukla kompresyon fraktürü şeklindedir. Vertebralar kansellöz kemik yapısından vücuttaki diğer kemik yapılara göre daha zengin oldukları için osteoporoz döneminde en fazla trabeküler kemik kaybına uğrayan iskelet bölgesidir. Bu nedenle de, bütün osteoporotik kırıkların %50'sini vertebral kırıklar oluşturur. Vertebral kırığı olan hastalarda sırt ağrısı, uyku bozuklukları, depresyon ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede yetersizlik meydana gelir ve tüm bu sonuçlar yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur [108]. Genant'ın klasik sınıflandırmasına göre %25'lik bir yükseklik azalması kırık olarak değerlendirilir. Yükseklik azalmasının sırasıyla %25 - 50 - 75 oluşuna veya vertebranın tam çökmesine göre 1., 2., 3. ve 4. evre kırık tanısı konur. Vertebra kırıklarının ancak 1/3'ünde neden düşmedir. Genelde ağır kaldırma, aniden oturma gibi basınç yapan nedenlerle oluşup tesadüfen farkına varılmaktadır. Vertebra kırıkları, kama tipi, bikonkav vertebra veya tüm yükseklik azalması şekillerinde oluşmaktadır. En sık T10,11,8 ve L1,2,3 de vertebra kırıklarına rastlanmaktadır. Bir diğer kırık ise distal ön kol kırıklarıdır büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az özür lülük bırakan kırık tipidir. Bu kırığın insidansı kalça kırığına paraleldir, sıklıkla düşme sonucu oluşur.

Osteoporozun Risk Faktörleri

Osteoporozda risk faktörlerinin erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi; hastalığın artışı nı durdurmak, kırıkları önlemek ve sağlık bakım giderlerini azaltmak için gereklidir. Ayrıca osteoporoz uzun süre sessiz ve asemptomatik seyrettiği için risk faktörlerinin bilinmesi ve sorgulanması gerekmektedir. Çünkü osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki hastalar belirlenebilmekte, kırık başta olmak üzere oluşacak diğer komplikasyonlar önlenmektedir. Hastalar kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinin yanı sıra risk faktörleri açısından da sorgulanmalıdır. Risk faktörleri Avrupa kılavuzunda aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

Tablo 2-11: Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için klinik risk faktörleri

Kırık için risk faktörleri:	- İleri yaş - Kadın olmak - Ailede veya 40 yaşından sonra kırık öyküsü - Kortikosteroid kullanımı - Düşme riskinin artmış olması
Düşme için risk faktörleri:	-Denge ve normal yürümenin bozulması, kas zayıflığı, kognitif (bilişsel) bozukluklar, sedatif kullanımı. - Görme bozukluğu.

Yukarıda da belirtildiği gibi osteoporozdaki en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, menopoz yaşı, hormonal nedenler, genetik ve ırksal nedenler, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, immobilizasyon, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar şeklinde sıralanabilir.

Cinsiyet

Osteoporoz kadınlarda erkeklere göre çok daha fazla görülür. Risk faktörleri arasında belkide en önemlisidir. Menopozdan dolayı kadınların kemik kaybı erkeklere göre daha fazladır.

Yapısal ve Genetik Faktörler

Yaşlanma, düşük kemik kitlesi, dişi olma, maternal geçmiş, erken menopoz başlıca yapısal ve genetik risk faktörlerindedir.

Tüm bunları incelediğimizde düşük BMİ (<19) veya vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybeden kişilerde [109, 110], annede kalça fraktürü olması önemli bir genetik-risk faktörüdür. Beyaz ırk, ileri yaş, amenore ya da erken menopoz da endojen risk faktörleri arasında sayılmaktadır [97, 111]. Etnik açıdan incelediğimiz zaman Asya kökenli kadınlarda osteoporoz riski diğer ırklara göre daha fazladır.

Yaş

İlerleyen yaşla birlikte bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini Emilimi, böbreklerden aktif D vitamini oluşumu azalır. Kalsiyum seviyesinin azalması parathormon seviyesini artırır, böylece kemik rezorpsiyonu artar. Dolayısıyla osteoporozu yatkinlik oluşur. Vitamin

D eksikliği yaşlılarda sık görülür. Yetersiz beslenme, ciltteki vitamin D sentezinde azalma ve güneş ışığından yararlanmada azalma, yaşlılardaki vitamin D eksikliğinin en önemli sebeplerindendir. Özellikle eve bağımlı olan yaşlıların güneşlenme şansları, daha da azalmıştır ki bu da nutrisyonel D vitamini desteğinin önemini açığa çıkarır. Bütün bunlar osteoporoz yaşa bağlı gelişimi açısından oldukça önemlidir [112].

Menopoz

Kadınlarda menopoz dönemindeki hormon yetersizliği nedeni ile kemik kaybının hızlandığı bilinmektedir. Kemik mineral yoğunluğu 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 yaklaşık 5-6 kat daha fazladır. Kemik kaybı ilk 5 yılda %11, sonraki 20 yılda %5 olarak gerçekleşir [113, 114]. 50 Yaş ve üzeri, iki yüz bin postmenopozal kadının değerlendirildiği araştırma sonuçlarına göre daha önce osteoporoz tanısı almayan olguların %40'ında osteopeni, %7'sinde ise osteoporoz saptanmıştır [115].

Alkol Alımı

D vitamini düzeyini sitokrom p450 üzerinden karaciğerde sentezini engelleyerek ve kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde azalmaya ve böylelikle kalsiyum atılımında artışa sebep olarak kemik metabolizması üzerinde etki gösterir. Kemik mineral yoğunluğu üzerinde de direkt toksik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Böylelikle kemik dansitesinde azalmaya dolayısıyla fraktür riskinde artışa sebep olmaktadır [116, 117].

Sigara Kullanımı

Östrojen kullanımını ve yapımını azaltarak osteoporozu sebep olur. Kadınlarda sigara içiciliği ile beraber erken menopoz riskinde artmaktadır ve osteoporoz riski erken yaşta başlamaktadır [117, 118].

Sedanter Yaşam

Sedanter yaşam tarzının artmış fraktür riski ile beraber olduğu bilinmektedir. Yine fiziksel aktivite ve sporun kemik dayanıklılığını arttırdığı bunun tam tersi durumlarda kemik kaybı ve kalsiyum atılımında artış olduğu bildirilmiştir [116, 118, 119].

İlaçlar

Uzun süre kortikosteroid kullanımı, antikonvülsanlar, heparin kullanımı, bazı kemoterapötik ajanlar yaygın kemik kaybına yol açarak fraktür riskinde artışa sebep olurlar. Bu ilaçlar ayrıca bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltıp, kemik yapımını baskılayıp, böbreklerden kalsiyum atılımında da artışa sebep olurlar [117, 120].

Beslenme

Osteoporozun patogenezi ve önlenmesinde en önemli faktörlerden biride beslenmedir. Kalsiyum, protein, D vitamini, fosfor, florid, düşük su kullanımı, bakır, magnezyum, çinko, manganez, alüminyum, borun alımı, aşırı tuz kullanımı, A, K, C vitamini, posa, sigara, alkol, kafein kullanımlarının osteoporoz önlenmesi veya oluşumu üzerinde etkileri mevcuttur.

Kalsiyum, potasyum, D vitamini, magnezyum, fosfor ve proteinden zengin beslenmek büyüme çağında kişilerin kemik mineral yoğunluğunun doruğa ulaşmasında büyük önem taşır. Kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenen yaşlılardaki osteoporoz oranında artış olduğu gözlenmiştir. Yine kırık sonrası iyileşmenin hızlanmasında kalsiyum, D vitamini ve protein tüketiminin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Sonuçta kişinin yaşamı boyunca kemik sağlığını koruyabilmesi için beslenme gibi modifiye edilebilir risk faktörlerini yaşamında düzenlemesi önemlidir [116, 121].

Osteoporozdan Korunma Yöntemleri

Siyasi örgütlerin ve sağlık kuruluşlarının 20.yüzyıldan sonraki sağlık politikası üzerindeki ana hedefi sağlığı koruma ve geliştirme olmuştur. Bireylerin kendi sağlıklarını korumaları ve geliştirmeleri konusunda birtakım çalışmalar yapılmıştır. Sağlık gelişimi konusu doğrudan bireylerin gelişimi olduğu gibi, ailenin, toplumun sağlığında gelişimini ele almaktadır. Bireyin var olan sağlığını koruması ve geliştirmesi toplum sağlığında en üst düzeye yükselmesi demektir. Osteoporozdan korunma ve sağlığı geliştirmenin amacı budur.

Bireylerin osteoporozdan korunması, neden olabilecek risk faktörlerini bilmesi yani kendi sağlık sorumluluklarını alması toplum sağlığında olumlu yönde etkilemektedir [122].

Osteoporoz son zamanlarda ciddi bir sağlık problemi olmaktadır. Osteoporoz hastalarda ciddi morbidite ve mortalite riskine yol açtığı gibi hastaların hastane bakımları, tedavileri, ilaçlarının karşılanması gibi birçok ekonomik sorunada yol açmaktadır [123]. Bu doğrultuda osteoporozdan korunmak osteoporoza yol açabilecek olası sebepleri ortadan kaldırmak ve kemik mineral yoğunluğunu en iyi düzeye ulaştırmak çok önemlidir.

Kemik gelişimi intrauterin hayattan itibaren başlar ve 20'li yaşlara kadar devam eder, bu süreçte kişinin yaşam kalitesi, beslenme alışkanlıklarının kemik mineral yoğunluğunun gelişimi üzerindeki etkisi oldukça fazladır. İşte primer koruma dediğimiz kemik gelişimi sırasında kemik mineral yoğunluğunun doruk düzeye ulaşması için alınan önlemler bu aşamayı kapsar. Bu süreçte kemik yoğunluğu ne kadar fazla ise kişinin osteoporoz olma olasılığında ters orantı olarak düşmektedir [124, 125]. Primer koruma sağlamak için kişilerin kemik gelişiminin başladığı zamandan itibaren kalsiyum, D vitamini ve proteinden zengin dengeli bir beslenmeye sahip olması ve kemiği strese maruz bırakıp kemik mineral yoğunluğunu arttıran düzenli egzersizler yapması gerekmektedir.

Bir diğer korunma yöntemi de Menopoz ve yaşlanmaya bağlı kemik kaybının önlenmesi yani sekonder korunma yöntemidir. Sekonder korunma yönteminde amaç mevcut kemik kitlesini korumak, kemik kitle kaybına sebep olabilecek yüksek risk faktörlerini belirlemek, risk gruplarını belirlemek, beslenme, egzersiz gibi değiştirilebilen risk faktörlerini ortadan kaldırmaktır. Bu bağlamda kişilerin düzenli fiziksel aktivite yapmalarını sağlamak, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımını desteklemek gerekmektedir.

Toplum bazında risk faktörlerini ortadan kaldırmak için sırası ile aşağıdaki önlemleri alabiliriz;

1. Yaşam biçiminin düzeltilmesi: kafein alımını azaltmak, alkol ve sigara gibi alışkanlıkların önlenmesi.
2. Güneş ışığından yeterince yararlanmak, güneş ışığından yeterince yararlanamayan kişileri yaşına göre yeterli D vitamini takviyesinin yapılması.
3. Aşırı zayıflıktan kaçınılması yaşa göre olunması gereken kiloda sahip olmak, östrojen yapımını bu şekilde arttırmak ve kemik üzerinde ki baskıyı sağlamak.
4. Kadınların kemik mineral yoğunluğunu ve osteoporozu önlemeye yönelik yaşam kalitelerini arttırmak [126].

5. Yeterli kalsiyum ve D vitamin alımının sağlanması; özellikle 65 yaş üstü her kişinin günlük 400IU(10ng) D vitamini alması, kişinin osteoporoz açısından yüksek riski veya yetersiz D vitamin alım öyküsü mevcut ise bu dozun iki katına çıkılması uygundur.
6. Egzersiz ile doruk kemik kütlelerinin sağlanması, kemik kütlelerinin korunması, kondisyon, fleksibilite ve güç artışı sağlanarak düşmelerin engellenmesi [119]. Fiziksel aktivite kemiğin trabeküler ve dış yüzeyinin güçlenmesinde önemli bir rol oynar yine düzenli fiziksel aktivitede bulunan çocuklar ile onlardan yaklaşık %25 oranda daha az fiziksel aktivitede bulunan çocukların kemik mineral yoğunluğu kıyaslandığı zaman düzenli fiziksel aktivitede bulunan çocukların kemik mineral yoğunluğunda yaklaşık %8-12 oranında artış olduğu gözlenmiştir [104, 118]. Yine bir diğer araştırmada düzenli egzersiz yapan bayanların menopoza yaşına geldiklerinde egzersiz yapmayanlara göre kemik mineral yoğunluklarının %40 oranında daha fazla olduğu gözlenmiştir [119].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 [119, 127]

Tüm bu aktiviteler yapılırken kişilerin kardiyak fonksiyonları, görme problemlerinin olup olmadığı, eklem problemleri, kırık riskinin varlığı, kemik mineral yoğunluğu, yaşı göz önünde bulundurulmalıdır. Her hastanın yapması gereken egzersiz kişinin durumuna uygun programlanmalıdır [128].

Özetlemek gerekirse osteoporoz artık bir kader olmaktan çıkmalı ve kişilerin durumlarına göre olası önlemler alınmalı, hastaların risk faktörleri belirlenmeli, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları düzenlenmeli, kişilere menopoza sonrası hormon replasman tedavisi yöntemleri ve bunların kontraendike olduğu durumlarda gerekli alternatif yöntemler hakkında bilgi verilmelidir.

Osteoporozda Tedavi

Osteoporoz kemik gücünde azalma, kırık riskinde artma ile karakterize bir hastalıktır. Osteoporoz tedavisindeki temel amaç KMD'nin arttırılması değildir. Asıl amaç kırıkların ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesidir. Kırıkların önlenmesi açısından kişilerin risk faktörlerinin belirlenmesi en az KMD kadar önemlidir.

NOF 2008 kılavuzuna göre osteoporoz tanısı kemik mineral dansitometresi ölçümlerine dayanır ve DEXA bu ölçümde altın standart tekniktir, BMD kemik gücünün en

önemli belirleyicisidir. DEXA kullanımıyla erken dönemde osteoporoz tanısının koyulması, tedavi kararının verilmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sağlanabilir.

DSÖ 2008 yılında FRAX (Fracture risk assessment tool) adında kırık risk değerlendirme aracını kullanıma sunmuştur (www.shef.ac.uk/FRAX). FRAX 10 yıllık kalça kırık riski ve 10 yıllık majör osteoporoz riski (vertebra, kalça, önkol, humerus) olasılığını hesaplamak için geliştirilmiştir. Hesaplamaya femur boynu KMD'si ve klinik risk faktörleri alınmıştır. Ülke seçimi yapılarak hastanın yaşı, cinsiyeti, kilo, boy, kırık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, sigara, alkol kullanımı, romatoid artirit öyküsü sorgulanmaktadır ve kırık riski yüzdesi hesaplanmaktadır. FRAX hesaplamasını incelediğimiz zaman risk hesaplamada bazı durumlarda kısıtlılığının olduğunu görmekteyiz örneğin hesaplamada birden fazla kırık ve kırık lokalizasyonu ele alınmamıştır, sekonder osteoporoz nedenleri açık değildir, steroid alım süresi sorgulanmamıştır, sigara miktar ve süresi, lumbar T skoru hesaplamada ele alınmayan konulardan birkaçıdır [129, 130].

National Osteoporosis Foundation; şubat 2008 de “Klinisyen için OP Önleme ve Tedavi Rehberi” ni güncellemiş, maliyet-yarar analizlerini de yaparak tedavi için uygun kırık risk seviyesini saptamıştır.

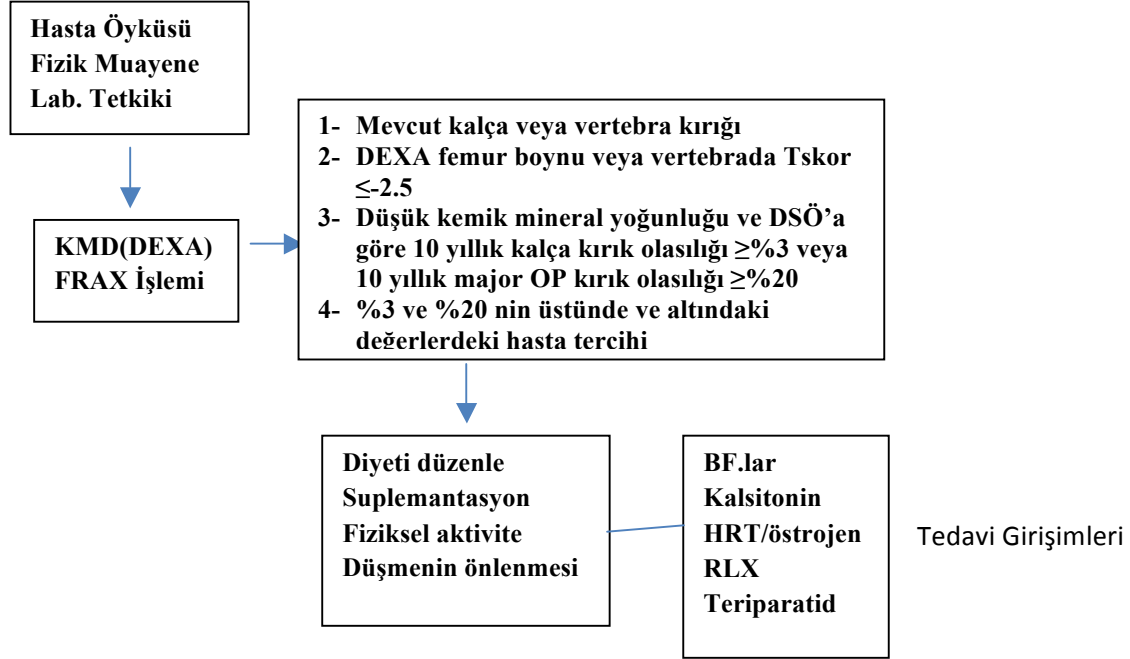
Tablo 2-12 : Osteoporoz Tedavisi için kırık risk seviyeleri

Popülasyon	Postmenopozal kadınlar ve ≥ 50 yaş erkekler
Önceki kırık öyküsü	Kalça veya vertebra
Kırık risk faktörü olmaksızın	femur boynu, total kalça veya vertebrada T-skor ≤ -2.5
Düşük kemik mineral yoğunluğu ve risk faktörü	femur boynu, total kalça veya vertebra ve risk faktörleri vertebrada T-skor -1.0 ile -2.ve FRAX ile 10 yıllık kırık riski kalçada $\geq 3\%$, majör OP kırık (humerus, önkol, kalça, klinik vertebra) riski $\geq 20\%$

DSÖ'nun kırık risk değerlendirme algoritmasını incelediğimiz zaman kırık risk faktörlerine göre hesaplanan FRAX'ın 10 yıllık kırık risk yüzdelere göre hastalar yüksek, orta ve düşük risk gruplarında şeklinde ayrılır. Yüksek risk grup hastalara tedavi planlaması yapılırken, orta risk grubundakilerin tüm BMD değerlendirmelerine göre riski hesaplanıp tedavi planı yapılır, düşük risk grubundaki hastalara ise yaşam tarzı değişiklikleri önerilir [131]. Yine postmenopozal kadınlarda kırık risk faktörüne göre tedavi algoritması incelendiğinde önceden frajilite kırığı olanların belirlenip tedavi planlaması yapılması, diğer kırık risk faktörleri mevcut olan hastaların 65 yaş üzeri olanlarına tedavi başlanması 65 yaş altı hastaların ise T skor değerleri ve öykülerine göre tedavi planının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Ailede kalça kırığı öyküsü olan ve T skoru ≤ -1 olan hastalar, glukokortikoid

kullanım öyküsü ve T skoru ≤ -2 olan hastalar, sekonder osteoporoz sebeplerinden biri veya sigar, 3ünite/gün alkol kullanım öyküsü olan kişiler T skoru ≤ -2.5 altında ise vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır [131].

Resim 2-7: Osteoporoz tedavi algoritması



Non-Farmakolojik Tedavi

Dengeli beslenme, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ilaç dışı tedavinin temelini oluşturur. Yaşam tarzına yönelik önlemler; sigarayı bırakmak, aşırı alkol alımından kaçınmak, düzenli ağırlık egzersizleri yapmak, sedanter yaşamdan kaçınmak, adet düzensizliğine sebep olabilecek aşırı diyet ve egzersizden kaçınmak, besinler ile yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımını sürdürmek şeklinde sıralanabilir. Kemik mineral dansitesinin devamlılığı ve artması için hastalara iskelete yük bindirici egzersizler verilmelidir. Ayrıca fleksiyon egzersizleri yapılmamalı, ekstansiyon egzersizlerine ağırlık verilmelidir.

Osteoporozun önlenmesinde gerekli olan diyet yeterli kalori, kalsiyum ve D vitamini içermelidir.

Kalsiyum

Yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 1200 mg yani ortalama vücut ağırlığının %2'si kadar kalsiyum bulunur. Menopoz öncesi kadınların günlük kalsiyum alım miktarları

1200 mg/gün arasında iken menopoz sonrası bu miktar 1500 mg/güne çıkar. NOF ise National Academy of Sciences(NAS)'ı desteklemekte ve 50 yaş üzeri günlük elementer kalsiyum alım miktarının en az 1200 mg/gün olması gerektiğini savunmaktadır ve 1200 mg üzeri günlük kalsiyum alımlarının böbrek taşı ve kardiyak hastalıklar riskini arttırdığını belirtmektedir [132]. Doruk kemik mineral yoğunluğuna ulaşmak için hastaların hayat boyu yeterli kalsiyum almaları gerekir. Hastalar bu kalsiyumu günlük dozlar halinde alabilirler. Kalsiyum osteoporozun önlenmesinde yararlı olabileceği gibi serum lipit düzeyleri üzerinde de olumlu etkisi gösterilmiştir [133]. Besinlerimiz ile aldığımız kalsiyumun ancak %30-40'ı emilebilmektedir. Emilemeyen kısım ise dışkı, idrar, az miktarda da deri ve saç ile atılır. Emilen kalsiyumun büyük çoğunluğu kemik ve diş yapısında yer alır iken geri kalanı yumuşak doku ve vücut sıvılarına dağılır. İskelet sistemi vücut kalsiyumunun yaklaşık %99 kadarını depo eder. Yetersiz kalsiyum alımı sırasında kemikten kalsiyum resorbe olur böylelikle serum kalsiyum düzeyleri korunmuş olur.50 yaş ve üzeri kişilerin günlük kalsiyum alım miktarları 500-600 mg/gün arasında değişmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile bu miktarı arttırabilmek ilk seçenek olmalıdır eğer mümkün olmuyorsa kalsiyum takviyesi yapmak gerekir.

Kalsiyum alımı kadar emilimide önemlidir bu yüzden emilimi azaltan ve arttıran faktörlerin bilinmesi gerekir.

Emilimi azaltan sebepler:Diyetin posa içeriğinin yüksek olması, sindirim ve emilim bozuklukları, fazla miktarda çinko ve alüminyum alımı (özellikle preparat olarak), menopoz döneminde östrojen hormonunun salgısının durması veya azalması, D vitamininin yetersizliği, besinlerin bileşiminde bulunan oksalat, fitat gibi öğeler (Tahıllardaki fitik asit ve ıspanak gibi bazı yeşil yapraklı sebzelerde bulunan oksalik asit; kalsiyum ile birleşerek suda erimeyen tuzları oluşturur ve emilimi azaltırlar).

Emilimi arttıran etmenler:Besinlerdeki kalsiyum-fosfor dengesinin uygunluğu, gebelik ve emzirme gibi gereksinmenin arttığı durumlar, D vitamininin varlığı, laktoz varlığı (Sütün bileşimindeki doğal şeker laktozdur. Sütteki laktoz ve az miktardaki D vitamini sayesinde, kalsiyumun emilim oranı daha yüksektir. Sütteki kalsiyum, diğer tüm bitkisel kaynaklı besinlerdeki kalsiyumdan daha iyi emilir).

Kalsiyumun başlıca görevleri,kemik,diş sağlığını korumak,kanın pıhtılaşmasında yer almak, hücre içi uyarıların iletimin sağlamak, kas fonksiyonu ve sinir iletimini sağlamak, kalp atım denetiminde rol almak şeklinde sıralanabilir.Kalsiyumun yeterli tüketilmesi, tüm yaş grubundaki bireyler için önemlidir. Diyet ile günlük alınması gerekli olan miktarlar aşağıda verilmiştir. Hızlı bir kemik gelişiminin olduğu gençlerde ve kaybın arttığı yaşlılarda, kalsiyum

gereksinmesi daha fazladır. Gebelik döneminde doğacak bebeğin vücudundaki kalsiyum, emzirme döneminde ise salgılanan sütteki kalsiyum, annenin besinlerle aldığı kalsiyumdan sağlanmaktadır.

Tablo 2-13 : Günlük kalsiyum alım miktarları mg/gün

Bebekler	0-6 ay 400 7-12 ay 600
Çocuklar	1-9 yaş 800
Gençler	10-18yaş 1300
Yetişkinler	19-50 yaş 1000
Yaşlı	51-65 yaş 1200 65 yaş ve üzeri 1200
Gebe kadın	1300
Emzikli kadınlar	18 yaş altı 1300,19 yaş üzeri 1000

(T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri, Türkiye Özgü Beslenme Rehberi, 2006.)

D Vitamini

D vitamini yağda eriyen ve kemik sağlığı için gerekli olan bir vitamindir. Klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir dolayısıyla hormon olarak da adlandırılır. İnce bağırsaklardan kalsiyumun emilimini ve kemik yapımında kullanılmasını kontrol eder. Yetersizliğinde kemik mineralizasyonu bozulur ve büyüme çağındaki çocuklarda raşitizm (rikets), yetişkinlerde osteomalasia (kemiğin yumuşaması), ileriki yaşlarda osteoporoz oluşur. Bu durum kemik ağırlıklarına ve deformitelere neden olur.

Son araştırmalar D vitamininin kalsiyum, fosfor, kemik metabolizması yanın otoimmune hastalıklar, kalp hastalıkları, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok hastalıkların üzerinde etkisinin olduğunu tespit etmiştir. Yine D vitaminin yüksek dozlarının otoimmun hastalıklarda immune supresif etkisinin olduğu tespit edilmiştir [134].

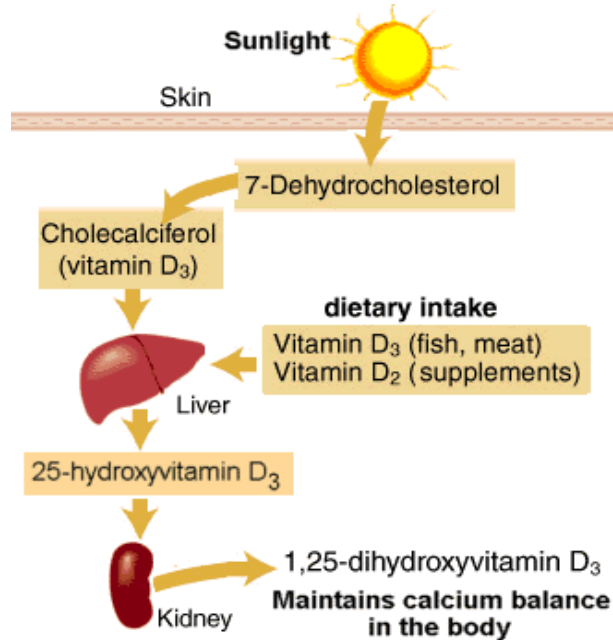
D vitamininin %90'ı deride güneş ışınları aracılığı ile sentez edilir. Deride sentezlenen D vitamini (kolekalsiferol) kana geçer. Kas ve yağ dokusunda depolanır veya karaciğer ve böbreğe geçip, D vitamininin aktif şekline dönüşerek vücutta kullanılır. D vitamininin %10'luk kısmı ise besinler ile alınır.

D Vitamini Sentezi

Dört halkalı bir sterol türevidir. Diyetle alınan bitkisel kökenli ergokalsiferol (25OHVitD2) ve hayvansal kökenli kolekalsiferol (25OHVitD3) olmak üzere iki formu vardır. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir. Güneş ışınındaki mor ötesi ışınlar D vitamininin deri yolu ile sentezlenmesini sağlar. Hayvansal ve bitkisel besinlerden alınan D vitaminleri ince bağırsaklar yolu ile emilir safra asitleri varlığı emilim sırasında gereklidir. Deride yapılan Vit D3 α -1 globulin olan D vitamin taşıyıcı protein yardımı ile karaciğere taşınır. D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır, 25-Hidroksilaz enzimi ile 25-Hidroksiergokalsiferol'e (25OHVitD2) veya 25-Hidroksikolekalsiferol'e (25OHVitD3) dönüşür. Bu maddeler kalsidiol olarak da bilinir.

25(OH) Vitamin D vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Kalsidioller kan yoluyla böbreğe gelir ve 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e (1,25OH2VitD3) dönüşür. D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25OH2VitD3'dür. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir ve kalsiyum fosfor metabolizmasından sorumludur [135]. Kalsiyum ile birlikte alımı kemik remodelinginde osteoblastik aktiviteye katkı sağlar.

Resim 2-8 : D vitamini sentezi www.biyotip.com



D vitamininin yalnızca %1 kadarı kanda bulunur buda bizi D vitamininin toksik etkilerinden korur.

D vitamin ihtiyacının fazla olduğu ve yetersizliğine sık rastlanan gruplar: Gebe- emzikli kadınlar, bebekler ve büyüme çağındaki çocuklar, yaşlılar, kapalı kadınlar (Güneş ışığına daha az maruz kaldıklarından D vitamini sentezi kısıtlıdır), şiddetli karaciğer veya böbrek hastalığı veya emilim bozukluğu olan hastalar, bazı epileptik ilaçları kullananlar (Bu ilaçlar D vitamininin karaciğerdeki metabolizmasını değiştirir) şeklinde sıralanabilir.

D vitaminin serum değerini belirlemek için serum 25 OH Vitamin D3 uygun bir test olup yarılanma ömrü yaklaşık 15 gün olmasından dolayı aylar öncesinden yetersizlik durumu ile ilgili bize bilgi verebilir [135]. Fakat 25 OH Vitamin D3 düzeyleri vücutta depo edilen D vitamin düzeyi hakkında bilgi vermemektedir. 1,25 OH₂ Vit D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir ve serum konsantrasyonu parathormon, kalsiyum ve fosfor tarafından düzenlenir. Ciddi vitamin D yetersizliği olmadık sürece serum düzeyleri değişmez [136, 137].

Serum Vitamin D konsantrasyonu ve eksikliği hakkında tartışmalar mevcuttur, kemik ve tüm vücut sağlığı için yeterli düzeyler ve referans aralıkları açısından bilim adamlarınca tam bir konsensusa varılamamıştır. D vitamini hakkındaki bilgiler ele alınarak Institute of Medicine komitesi tarafından vitamin D düzeyi 12 ng/ml ve altında olanlar ciddi eksiklik olarak 12-20 ng/mL değerleri ise D vitamin eksikliği olarak belirlenmiştir.

Tablo 2-14 : Serum 25-Hidroksivitamin D konsantrasyonları [135]

nmol/L	ng/mL	Sağlık durumları
≤30	≤12	Ciddi vitamin D yetersizliğidir
30-50	12-20	Kemik ve tüm vücut sağlığı için yetersiz bir düzeydir
≥50	≥20	Kemik ve vücut sağlığı için yeterli bir düzeydir
≥125	≥50	Riskli seviyedir

1nmol/L=0.4ng/mL

D Vitamini Fonksiyonu

Kalsiyum metabolizması: D vitamini vücuttaki kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmak için kemik, bağırsak, böbrek olmak üzere üç mekanizma ile kalsiyum emilimine katkıda bulunur. 1,25 OH vitamin D'nin bağırsaklardan ve böbrekten kalsiyum ve fosfor emilim ve tutulumunu arttırarak, kemikten ise paratiroid hormonu ile birlikte sinerjik etki göstererek kemik resorpsiyonunu arttırıcı etkisi mevcuttur.

D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu kalsiyum metabolizması dışında diğer bir çok hastalığın oluşumunu engellediği veya hafiflemesine yardımcı olduğu bilinmektedir.

Aşağıda bu hastalıkların bazılarında bahsedilmektedir.

Diyabet: D vitamini reseptörleri (VDR), bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır. Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı proteinlerde bulunur. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25OH₂VitD desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği de öne sürülmüştür [138, 139].

Kanser: Laboratuvar ve deneysel çalışmalarda D vitamininin meme, prostat, kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanserin önlenmesinde etkili olabileceğini öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar kolon kanseri üzerinde etkinliğini gösterebilir, meme ve prostat kanserleri üzerindeki kesin etkinlidir veya etkisi yoktur denilememiştir [140, 141]. Yine yapılan bazı çalışmalarda yüksek ve yetersiz vitamin D düzeylerinin kanser oluşumunu arttırdığına dair belirsizliklerin olduğu ve bunun ileri araştırmalar yapılarak belirlenebileceği bildirilmiştir [141].

Osteoporoz : Osteoporoz yetersiz kalsiyum alımı ve D vitamin yetersizliğine bağlı kalsiyum emiliminde azalma ile birlikte seyredebilir [142]. Normal kemik dokusu denge içinde kendini yeniler. Menopoz sonrasında bu denge değişir ve kemik resorpsiyonu kemik yenilenmesinden daha fazla olmaya başlar. Östrojen ve progesteron ile yapılan hormon replasman tedavileri bunu geciktirir araştırmacılar kemik yıkımını yavaşlatan veya durduran bazı ajanların kullanılmasını önermektedir [143]. Kalsiyum ve D vitamini de bu ajanların başında gelmektedir. Daha öncedende bahsedildiği gibi önerilen günlük kalsiyum alım miktarı 1200 mg'dır, D vitamin miktarı ise yaşa ve cinsiyete bağlı olarak aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2-15 : Önerilen günlük Vitamin D alım düzeyleri [135]

Yaş	Erkek	Kadın	Gebe	Laktasyon dönemi
0-12 ay	400IU(10mcg)	400IU(10mcg)		
1-13yaş	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)		
14-18yaş	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)
19-50yaş	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)
51-70yaş	600IU(15mcg)	600IU(15mcg)		
70yaş ve üzeri	800IU(20mcg)	800IU(20mcg)		

Yukarıdada görüldüğü gibi perimenopozal kadınlarda önerilen günlük D vitamin alım düzeyleri 600 IU civarındadır. Fakat yetersiz besin alımı, yetersiz güneşe maruz kalmak göz önüne alındığı zaman birçok araştırmacı osteoporozun önlenmesi için menopoz sonrası D vitamin alım düzeylerinin 800 IU olması gerektiğini savunmaktadır. Her ne kadar serum 25OHVitD3 düzeyleri 20 ng/ml üzeri kemik sağlığı için normal değerler olarak kabul edilsede osteoporozun önlenmesinde ideal olan serum vitamin D düzeyini 30 ng/dl'nin üzerinde tutmaktır [144, 145]

Yine ileri derecede osteoporozu, malabsorpsiyon sendromu, ilaç alım öyküsü olan hastalarda D vitamin takviyesi öncesi ve tedavi sırasında dozun yeterliliğini araştırmak ve dozu ayarlamak için 25OHVitD3 düzeyleri serumda kontrol edilmelidir. Eğer hastalarda nefrolithiasis öyküsü mevcut ise hastanın tedavi planı ve doz ayarlaması ileri tetkikler sonrasında dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Beslenme

Çocukluk ve erişkin dönemde iyi beslenmenin günlük yeterli kalsiyum ve D vitamini alımının kemik sağlığı üzerindeki etkisi kaçınılmazdır. Tek yumurta ikizi iki kardeş üzerinde üç yıl süre ile yapılan araştırmada bunu doğrulamaktadır. Günlük 1000 mg kalsiyum alımının kemik mineral yoğunluğunu gelişimini belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir [146]. Yine puberte öncesi D vitamin takviyesi yapılan kadınların femur boynu kemik kitlesinin yapılmayanlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir [147]. Yine bazı araştırmalar yüksek karbonatlı içeceklerin kemik yıkımına sebep olduğu ve kırık riskini arttırdığını göstermektedir [148, 149]. Genç kızlar arasında sıklıkla görülen anoreksiya nervozanında vücut kitle indeksinde ciddi azalmaya sebep olduğu ve kemik kırık riskini arttırdığı gözlenmiştir [150]. İnflamatuar bağırsak hastalıkları, çöliak hastalığı gibi beslenme sorunlarına yol açabilecek

birçok hastalıkta kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olabilir ve kırık riskini arttırabilir. Bu tarz hastaların hastalıklarının farkında olmaları ve uygun diyetler ile beslenmeleri gerekir, örneğin çöliak hastalarının gultenden fakir diyetler ile beslenmelerinin kemik mineral yoğunluğunda artışı sebep olacağı düşünülmektedir [151]. Protein alımı konusunda datalar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar yüksek protein alımının kalça kırık riskini ve kemik kabını azalttığını öne sürerken [152], diğerleri fazla protein alımının kemik resorpsiyonunu ve kalsiyum atılımını arttırdığını bildirmektedir [153].

Yine osteoporozun önlenmesinde, süt ve süt ürünleri, et, yumurta, kuru baklagiller, taze sebze ve meyveler; ekmek ve tahıl grubundan oluşan besin ögeleri kişinin ihtiyacına göre dengeli bir şekilde her öğünde tüketilmelidir. İyi bir potasyum ve magnezyum kaynağı olan sebze ve meyvelerin tüketiminin kemik mineral yoğunluğunu koruyucu etkisi vardır. Kuru baklagillerden özellikle soyada bulunan östrojen benzeri maddelerin, osteoporoza karşı koruyucu etkileri vardır. Daha öncede söylendiği gibi Kalsiyum ve D vitamini tüketimi arttırılmalıdır. Kalsiyumun yeterli alınması sadece kemik sağlığı için değil, vücuttaki kas hareketleri, kalp atımı, normal kan pıhtılaşması gibi diğer bazı fonksiyonların yerine getirilmesi açısından da önem taşır. Badem, fındık, fıstık gibi yağlı tohumlar, kuru baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler ve tahıllar magnezyumun zengin kaynaklar olup yeterli tüketimi kemik mineralizasyonunun artmasına yardımcı olur. Yeterli çinko alımında kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisi bilinmektedir. Etlar, peynir, deniz ürünleri, süt, yumurta, yağlı tohumlar (fındık, fıstık, ceviz vb.), bulgur, kuru baklagiller, mantar çinkodan zengin besinler arasındadır. Osteoporozun önlenmesinde ideal kilonun korunmasının rolü büyüktür bu doğrultuda postmenopozal kadınlar ideal vücut ağırlığı sürdürebilmek için aşırı enerji kısıtlamasından, ağırlık kaybından kaçınmalıdır. Vücut kütle indekslerini; yetişkinlik çağında 18.5-24.9 kg/m², yaşlılık döneminde 22- 26 kg/m² arasında tutmaları gerekmektedir. Postmenopozal dönemde protein yeterli miktarda tüketilmelidir. Yüksek miktarda hayvansal kaynaklı protein tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Aşırı tuz ve şeker tüketiminden, aşırı kafein tüketiminden sakınılmalıdır. Çay, kahve ve kolalı içeceklerin kafein içeriği yüksektir. Bunların yerine süt, ayran, taze meyve suları gibi kafein içermeyen, besin ögesi içeriği yüksek içecekler tercih edilmelidir. Aşırı hayvansal kaynaklı protein, tuz, şeker ve kahvenin tüketilmesi idrarda kalsiyum ve magnezyum atımını arttırır bununda kemik mineral metabolizması üzerindeki etkisi olumsuz yöndedir. Yüksek miktarda doymuş yağ asidi tüketiminde bağırsaklardan kalsiyum ve magnezyum emilimini azalttığı bu yüzden dengeli bir şekilde tüketilmesi gerektiği bilinmelidir [154].

Egzersiz

Her bireyin günlük düzenli egzersiz yapması kişilerin kemik mineral yoğunluğunun azalmasını engellemesinin yanı sıra, kas gücü ve denge yeteneklerindeki gelişmesine yardımcı olur buda osteoporoz, kırık riskinde belirgin azalma sağlar. NOF'ın kırık ve düşme riskini azaltmak için ağırlık kaldırma, kas gerdirme gibi bir takım egzersizler önermektedir. Bu egzersizler düzenli yapılması önemlidir. Önerilen osteoporoz tanısı olan hastaların günlük 30 dakikadan haftada üç gün bu egzersizleri düzenli yapmasıdır [155]. Osteoporoz hastaları arasında yapılan prospektif bir çalışmada haftalık 4 saat yürüyüş yapan ve haftalık bir saatten az yürüyen hastalar karşılaştırılmış ve haftalık düzenli yürüyüşlerin kırık riskini %40 oranında azalttığı gözlenmiştir [156]. Yürümenin yanında önceden de bahsedildiği gibi ağırlık, aerobik, gerdirme egzersizlerinde kemik gelişimi üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır. Bu egzersizlerin vertebradaki kemik mineral yoğunluğunda artışa yardımcı olduğu gözlenirken, yürüyüş yapmanın hem vertebra hemde kalçamineral yoğunluğunda artış sağladığı gözlenmiştir [157]. Egzersizlerin düzenli yapılması ve hayat boyu alışkanlık haline getirilmesi önemlidir egzersizlerin bırakılmasının kemik mineral yoğunluğunun geriye dönmesine sebep olacağı unutulmamalıdır.

Sigara

Sigaranın bırakılmasının kemik mineral yoğunluğunun artışı üzerinde etkisinin olduğu araştırmalarla kanıtlanmıştır. Günde 1 paket sigara içilmesinin kemik mineral yoğunluğunda %5-10 arasında azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Yine östrojen replasman tedavisi sırasında sigara içilmesinin tedavinin başarısını azalttığı bilinmektedir [158].

Farmakoloji Tedavi

Riskin ortadan kaldırılması, tedavi edilmesi, kırıkların önlenmesi, kemik yoğunluğunun stabilize edilmesi ve yaşam kalitesinin arttırılmasında medikal tedavi ön plandadır. NOF: önceden kalça veya vertebra kırık öyküsü olan, ikincil osteoporoz sebepleri ortadan kaldırıldıktan sonra T skoru ≤ -2.5 olan kişiler, düşük kemik mineral yoğunluğu (T-skoru -1ve-2.5 arasında olan) ve 10 yıllık kalça kırık riski %3'ün üzerinde olan veya major osteoporoz riski 10yıllık %20 ve üzerinde olan hastalara ve DSÖ kırık risk değerlendirme algoritmasına göre risk grubunda olan hastalara medikal tedavi başlanmasını önerilmektedir.

İlaç seçiminde; ilaçların vertebra ve vertebra dışı bölgelerdeki etkinlikleri arasındaki farklılıklar, etkinlik başlama süresi, tolerabilitesi, hastanın tedaviye uyumu, ilaç maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bifosfanatlar

Alendronat (tedavi dozu:10 mg/gün veya 70 mg haftalık oral dozlar, önlem dozu:5mg/gün veya 35mg haftalık oral dozlar), risedronat (5mg/gün veya 35mg haftalık veya 150mg aylık dozlar) ve ibandronat (150 mg oral veya 3 mg IV her üçayda bir) aylık osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en etkin olanlardır ve anti-rezortiftirler. Zoledronik asit (5mg IV) yılda bir defa kullanımı mevcuttur, osteoporozun tedavisinde diğerleri kadar etkindir. Bu ilaçlar kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltmaktadır. Tüm bifosfanatların yan etkileri aynıdır hastalar mide ağrısı, yutkunmada zorluk şikayetleri ile başvurabilirler. Gastrit, ösefajit yanında özellikle kanser hastalarında nadiren 5 yıllık kullanım sonrasında çene kemiğinde osteonekroz öyküsünde diğer bir yan etkisidir. Zoledronik asit kullanımı sonrasında bazı hastalarda atrialfibrillasyon gözlenmiştir.

Alendronat: Tedavi dozu önlem dozunun iki katıdır. Yapılan çalışmalar alendronatın 3 yıllık kullanımı sonrasında hastalarda kemik mineral yoğunluğunda %1-4 oranında artış olduğu tespit edilmiştir. 3 yıl sonunda plasebo grubunda ise kemik mineral yoğunluğunda %2-4 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir [159]. Fakat alendronat tedavisi kesildikten sonra etkisinin hızlı bir şekilde yok olduğu gözlenmiştir. Yine alendronatın önceden kırık öyküsü olan hastalarda 3 yıllık kullanım süresi sonunda kırık riskinin %50 oranında azaldığı, kırık öyküsü olmayan hastalarda ise %48 oranında azaldığı tespit edilmiştir [145]. Başka çalışmalarda benzer bulgulara varılmıştır örneğin 2 yıl süre ile 60 yaş altı postmenopozal hastalara 5mg alendronat verilmiş ve kemik mineral yoğunluğunda Lomber %3.5, kalça %1.9 oranında artış izlenmiştir [160].

Risedronat: İki yıllık çalışmada risedronat alan grupta kemik mineral yoğunluğunda %1.5 artış izlenirken plasebo grubunda %4.3 oranında kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmiştir [161].

İbandronat: İbandronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde yüksek etkili bir bifosfonattır. İbandronat vertebral kırıkları azaltmaktadır. Non vertebral kırıklar için yüksek riskli hasta grubunda etkilidir, kemik mineral yoğunluğunu tüm bölgelerde etkin olarak artırır, kemik döngü hızını premenopozal seviyelere düşürür, yan etki profili plasebo ile benzerdir [162, 163].

Zoledronik asit: Placebo grubunda ise iki yıllık karşılaştırılmalı çalışmada zoledronik asit kullanan grupta lumbar ve total kalça kemik mineral yoğunluğunda%3 oranında artış izlenmiştir [164]. Ayrıca hafif travma ile kalça kırık öyküsü olan hastalarda tekrardan kırık olma olasılığını azaltmak için zoledronik asit kullanılması önerilmektedir. En az 1 yıl glukokortikoid kullanım öyküsü olan hastalarda da zoledronik asit kullanım osteoporozu önleme ve tedavide etkin bir yöntemdir [145].

Selektif Östrojen Reseptör Modülatör (Raloksifen)

Osteoporozlu postmenopoz kadınlarda vertebral kırıkları önlemede etkilidir, vertebra ve kalçada BMD'yi artırır, non-vertebral kırıklarda etkisi henüz gösterilmemiştir [165]. Osteoporoz tedavisinin yanında meme kanseri riskini azalttığıda tespit edilmiştir, koroner arter hastalıkları üzerinde bir etkisi yoktur, endometrial hiperplazi ve vajinal kanama yapmaz, ayrıca serum total kolesterol ve LDL düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. Derin ven tromboz riskini östrojen tedavisi ile aynı oranda arttırdığı gözlenmiştir [166]. Plasebo grup ile karşılaştırmalı çalışmalarda sıcak basması şikayetlerini 6 kat arttırdığı izlenmiştir. 3 yıllık araştırma sonunda raloksifenin vertebra kırık öyküsü olan hastalarda %30, kırık öyküsü olmayanlarda %55 oranında kırık riskinin azalttığı gözlenmiştir [145]. Menopoz sonrası östrojeninde azalması ile vücuttaki kalsiyum emilimide azalır östrojen tedavisi kalsiyum emilimini artırırken elementer kalsiyum takviyesinin yapılması osteoporoz tedavisinin etkinliğini dahada arttıracaktır.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Östrojen progesteron tedavisinin osteoporoz tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Meme kanser riski, inme, derin ven tromboz riski, koroner arter hastalık riski göz önüne alınırsa osteoporoz tedavisinde ilk seçenek değildir. Postmenopozal semptomları olan ve antiresorptif tedavi sonrasında yan etkilerin fazla görüldüğü hastalarda HRT tedavisi tercih edilebilir. WHI (Women's Health Initiative) östrojen ve progesteron tedavisi ile sadece östrojen tedavisi karşılaştırıldığında kombine tedavinin kalça ve vertebra kırık riskini daha da azalttığını belirtmiştir [167].

Paratiroid Hormon

İnsan vücudunda tiroid bezinin arkasındaki 4 küçük salgı bezinden sentezlenir. PTH yapım ve salgılanımı kan iyonize kalsiyum düzeyi ile ilişkilidir. Hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperfosfatemide bu hormonun salınımını artırır. PTH artışı kemikten kalsiyum salınımına, idrarda kalsiyum azalmasına, bağırsaklardan kalsiyumun emiliminde artışına sebep olur böylece kanda kalsiyum konsantrasyonunda artış olur. Bu süreçte D vitaminide böbrek ve bağırsaktan kalsiyum emilimini artırırken PTH'nun fazla salınımını inhibisyon yaparak engeller. PTH etkisini membranal PTH reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz aktivasyonu üzerinden gösterir (cAMP ↑). Kemiklerde osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek kalsiyum mobilizasyonu yapar. Kemik rezorpsiyonu sırasında kemiğin protein matriksinin yıkımı ve dolayısıyla kemikten hidrokisprolin salınımı ve idrarla atılımı artar. Böbrek tubulus hücrelerinde 1 α -hidroksilaz enzimini stimüle ederek D vitamininin aktifleşmesini sağlar. Vit-D ise PTH salınımını inhibe eder. İnce bağırsaklardan Ca ve fosfat emilimini artırır. Böbrekten Ca emilimini ve buna karşılık fosfat atılımını artırır.

PTH'nın kemik üzerine hem anabolik, hem de katabolik etkileri vardır. PTH'nın devamlı yüksek seviyesi kemik rezorpsiyonunu artırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik formasyonunu artırır. Anabolik etkisini osteoblastlar için mitojenikolan IGF-1 ve TGF- β ile gösterir.

Rekombinant human PTH olan teriparatide subkutan günlük enjeksiyonlarının kemik oluşumunu resorpsiyondan daha çok etkilediği, kırık risk azalmasında hem kadınlarda hemde erkeklerde etkin olduğu gösterilmiştir. BMD'yi %12 arttırdığı, vertebra kırık riskini %65, vertebra dışı kırıkları %53 azalttığı, vertebral BMD'yi %10-14 oranında arttırdığı, femur boynu BMD'sini %3-5 oranında arttırdığı, kemik alanını, volümünü, trabeküler konnektivite, morfoloji ve kortikal kalınlığı arttırdığı araştırmalarda gösterilmiştir [168].

PTH tedavisinin kontraendike olduğu durumlar: Hiperkalsemi, Şiddetli böbrek yetersizliği, açıklanamayan alkalin fosfataz artışları, eksternal radyasyon tedavisi, osteoporoz dışında metabolik kemik hastalıkları (hiperparatiroidi, kemik Paget hastalığı), kemik metastazları, kemik maligniteleri (osteogenik sarkom) şeklinde sıralanır.

PTH tedavisinin etkinlik ve güvenliliği 2 yıldan uzun değerlendirilmemiştir. Bu yüzden 2 yıldan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Hastalara 2 yıl sonrasında tedavinin etkinliğinin geri dönmemesi için bifosfonat türevi ilaçlara geçmeleri önerilir [145].

Kalsitonin

Tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden salınan peptid yapısında bir hormondur. Kalsitonin, tübüler kalsiyumun geri emilimini inhibe ederek serum kalsiyum seviyesini düşürür, proksimal tübüllerden fosfat emilimini arttırarak serum fosfat düzeyini arttırır. Osteoklast formasyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Subkutan enjeksiyon ve nazal sprey formu (200IU) vardır. Nazal kalsitonin şiddetli osteoporozlu postmenopozal kadınlarda vertebral kırıkların önlenmesinde etkilidir.

Kalsitonin kalça ve vertebrada BMD'yi korur veya minimal artışa neden olur. Non-vertebral kırıkların önlenmesinde etkisi gösterilememiştir. Akut vertebral kırıklara eşlik eden ağrıyı azaltmada etkilidir.

Nazal kalsitonin, osteoporozu olan postmenopozal kadınların tedavisinde ikinci seçenektir. Nazal veya paranteral kalsitonin ise akut vertebral kırıklara eşlik eden ağrının tedavisinde ilk seçenektir. [169, 170]. Araştırmalar osteoporoz tedavisinde bifosfonat ve PTH tedavisi ile karşılaştırıldığında kalsitonin tedavi etkinliğinin daha az olduğunu göstermiştir [171].

Stronsiyum Ranelat

Ca duyarlı reseptörler aracılığı ile Ca homeostazında anahtar rol oynar, özel hücrelerin Ca'daki değişiklikleri algılamasını sağlar, Ca reseptörler aracılığı ile osteoblast ve osteoklast prekürsörlerinde hem kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, hem de kemik formasyonunu stimüle eden tek ajandır.

Stronsiyum ranelat, 2 stabil stronsiyum atomu ve bir molekül ranelik asitten oluşur. Stronsiyumun etki mekanizması çift yönlüdür. Preosteoblastların osteoblastlara replikasyonunu ve osteoblast aktivitesini arttırarak kemik yapımını arttırır, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılar. Stronsiyum, trabeküler mikromimariyi iyileştirmekte, kortikal hacmi ve kalınlığı arttırmaktadır.

2 yıl süre ile en az bir adet vertebral kırığı olan postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmada plasebo grubu ile karşılaştırıldığında lumbar kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve iki yılın sonunda yeni vertebra kırık riskinin stronsiyum ranelat kullanan grupta belirgin azaldığı gözlenmiştir [172]. Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada da 3 yıl süre ile stronsiyum ranelat alan ve plasebo grup arasında karşılaştırma yapılmış ve ilaç alan grubun

yeni vertebra kırık riski oranında %41 azalma tespit edilmiştir, lomber kemik mineral yoğunluğundaise plasebo grubuna göre %8 artış gözlenmiştir [173].

Osteoporoz Tedavisinde Farmakolojik İlaç Seçimi

Osteoporoz tedavisinde ilaç seçimi sırasında: ilaçların vertebra ve vertebra dışı bölgelerdeki etkinlikleri arasındaki farklılıklar, etkinlik başlama süresi,tolerabilitesi, hastanın tedaviye uyumu ile ilaç maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır. Amaç vertebra kırığının azaltmak ise; Alendronat, risedronat, raloksifen, strontium ranelate, ibandronate, kalsitonin, vertebra dışı kırıkları azaltmak ise; alendronat, risedronat, strontium ranelate tercihte göz önünde bulundurulmalıdır.

NOF'un Postmenopozal Kadınlara Önerileri

OP ve kırıklarla ilişkili KRF'nin araştırılması, osteoporoza yol açan sekonder nedenlerin gözden geçirilmesi, yeterli miktarda Ca (en az 1200mg/g) ve D vit.(800-1000 IU/g), protein alımı(1gm/kg) sağlanması, düşme ve kırık riskini azaltmak için düzenli egzersizler yapılması, sigara ve aşırı alkol alımından kaçınılması, kadınlarda ≥ 65 yaş, erkeklerde ≥ 70 yaş KMD ölçümü yapılması, postmenopozal kadınlarda risk faktör profiline göre KMD ölçümü yapılması, kırık geçirmiş olanlarda hastalığın şiddetinin saptanması için KMD ölçümü yapılması gerekmektedir.

Eğer postmenopozal kadınlarda vertebra veya kalça kırığı öyküsü mevcut ise, DEXA'da kalça (femur boynu) veya vertebra T-skor ≤ -2.5 ise, postmenopozal kadınlarda KMD'de femur boynu, total kalça veya vertebrada T-skor -1.0 ile -2.5 arasında ancak FRAX'da 10 yıllık kalça kırık olasılığı $\geq 3\%$, majör OP kırık olasılığı $\geq 20\%$ ise hastalara ilaç tedavisi önerilmelidir. İlaçları kullanan hastaların tıbbi gereksinim durumuna göre 2 yıl sonra veya daha sık laboratuvar ve KMD ile değerlendirilmeleri gerekebilir.

Medikal tedavi dışındaki yaklaşımlarda osteoporoz hastalarında düşme ile ilgili risk faktörlerinin modifikasyonu,yürümede yardımcı araçlar, kalça koruyucuları dahil fizik tedavi uygulamaları,günlük ağırlık yükleyici aktiviteler konusunda yardımcı olunmalıdır.

2.2.4. Obezite ve Osteoporoz

Kardiyovasküler ve diyabet gibi yan etkilerine yanında obezite ile KMD arasında da pozitif bir ilişki mevcuttur. BMI'daki artış KMD'de artışa sebep olduğu gibi BMI'sı yüksek kişilerin kırık riskinin BMI'sı düşük olanlara oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun olası açıklamalarından biri BMI'sı yüksek kişilerin kemik ve kaslarının üzerine binen yükün fazla olması şeklindedir. Bu kişilerde kas yoğunluğu ve yapılan fiziksel aktivite kemik üzerine binen yük yardımcı ile kemik yoğunluğunu arttırırken, bir diğer açıklamada vücut yağ oranının fazla olması nedeniyle yağ hücreleri tarafından hormon ve adipokin salınımı (östrojen, leptin, adiponectin, interlökin) veya pankreastan bone-active-hormon (insülin, amylin, preptin) salınımının kemik mineral yoğunluğunda artışa yardımcı olduğu şeklindedir. Postmenopozal kadınlarda yağ dokusunun KMD ile ilişkili olmasının sebebi olarak yağ dokusunun östrojen oranında artışa sebep olmasında araştırmalarla gösterilmektedir [174, 175].

Vücuttaki yağ dokusu dağılımı ile kemik mineral yoğunluğu ve obezitenin metabolik etkileri arasında farklılıklar olduğu düşünülmektedir [176]. Örneğin adipokinlerin oluşumu, steroid hormon metabolizmasının regülasyonu ile viseral ve subkütan vücut yağ dağılımı arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Android tip (santral obezite veya vücudun üst kısmındaki yağ oranında artış şeklinde de ifade edilebilir) obezite olan hastalarda kardiyovasküler hastalık, tip2 diyabet gibi kronik hastalık riskinde artış izlenirken, kalçaların geniş olduğu jinekoid tip yağ dağılımında ise metabolik risk oranında azalma olduğu gözlenmektedir. Bel ve kalça oranlarının metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalarda mevcuttur [177, 178].

Yağ dağılımı ile birlikte birçok fiziksel faktörün kemik mineral yoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Bunlar yaş, ırk, parite, menopoz öyküsü, fiziksel aktivite, sigara, alkol tüketimi, hormon kullanım öyküsü, kortikosteroid kullanım öyküsü, growth hormon, insülin, leptin, adiponektin şeklinde sıralanabilir.

Araştırmalar bel kalça oranı ile kemik mineral yoğunluğu arasında kilo ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiye benzer bir ilişki bulamamıştır [179]. Bir başka araştırma ise vücut üst bölgesi yağ oranında artış ile kemik mineral yoğunluğu arasında insülin düzeyindeki artış, seks hormon binding globulindeki azalma ve serbest seks steroidlerindeki artışa bağlı olarak pozitif bir ilişki olduğunu tespit etmiştir [180]. İnsülinin kemikte differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu stimüle ederek kemik matriksin sentezini hızlandırdığı da ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar insülinin normal kemik

mineralizasyonu için zorunlu olduğunu savunurlar [181]. Yine android tip yağlanma ile kemik mineral yoğunluğu arasında da doğru orantılı bir ilişki olduğu bilinmektedir [182, 183].

Son zamanlarda obezitenin KMD'yi arttırıcı etkisinin obezite ile birlikte seyreden hiperinsülinemiye bağlı olabileceğine dair görüşlerin olduğundan bahsetmiştik. Normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğu vurgulanan insülin bu etkisini direk ya da indirekt yolla gerçekleştirmektedir. Direkt etki ile 1-25 (OH)₂ D₃ yapımını arttırdığı, kemik matriks sentezini stimüle ettiği ve differansiyel osteoblastların fonksiyonunu arttırdığı düşünülmektedir. İndirekt etkisi ise iki şekilde olmaktadır. Birincisi SHBG sentezini inhibe etmek suretiyle serbest östrojen ve androjen seviyelerini yüksek tutmasıdır. Böylece seks hormonlarının kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkilerini dolaylı yoldan arttırır. Diğeri ise insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile olan bağlantısıdır. IGF-1 kemik formasyonu için önemli bir düzenleyicidir. Osteoblastların fonksiyonunu uyardığı, kemik kollajen sentezi ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırdığı kabul edilir. Diğeri taraftan insülin hem IGF-1'in (somatomedin) karaciğerdeki yapımını arttırmakta, hem de IGF-1'e yapısal benzerlik göstermesi nedeni ile IGF-1 reseptörlerine bağlanabilmektedir. İnsülin böylece dolaylı yoldan IGF-1'in etki mekanizmasını arttırarak da KMD üzerinde olumlu bir rol oynayabilmektedir [184]. Obez kadınlarda postmenopozal osteoporozun az görülmesinde bir diğeri sebebinin de östrojen olduğunu söylemiştik buradaki mekanizma menopoz sonrası periferik yağ dokusunda androjenden östron sentezinin artması ve SHBG'deki azalma sonrası kan östrojen seviyesindeki artış şeklinde gösterilmektedir.

2.2.5. Diyabet ve Osteoporoz

Diyabetes mellitus etyopatogenezi, kliniği, biyokimyasal bulguları geniş bir spektrumda seyreden kronik bir hastalıktır. DM'nin klasik semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybını şeklindedir. Tüm diyabetik hastalarda bilinen tek gerçek kural ise kan glukoz düzeyinin normalin üzerinde olduğudur.

DM tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir [185]:

- 1- Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması. Açlık en az 8 saatlik gece boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.
- 2- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Test DSÖ tarafından tarif edildiği şekilde, 300 ml su içinde çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ile gece boyu açlık sonrası yapılır.

3- Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Herhangi bir an, son yenen yemekten bağımsız olarak günün herhangi bir saati olarak tanımlanır.

Postmenopozal hastalarda Tip 1 DM'de düşük BMD değerleri bildirilmekte iken Tip 2 DM'de diyabetik olmayan kontrol grubuna göre daha düşük veya daha yüksek BMD değerleri gösteren çalışmalar mevcuttur [186]. Çalışmalarda Tip1 DM kadınlarda kalça kırık riskinde diyabet olmayanlara göre artış olduğunu göstermiştir [187]. Düşük vücut ağırlığı, hipoinsülinemi ve düşük serum IGF-1 düzeyleri gibi Tip1 DM hastalarında görülen ve Tip2 DM hastalarında izlenmeyen mekanizmaların Tip1 DM'li hastalarda osteoporoz etiyojisinin rol oynadığı düşünülmektedir [188].

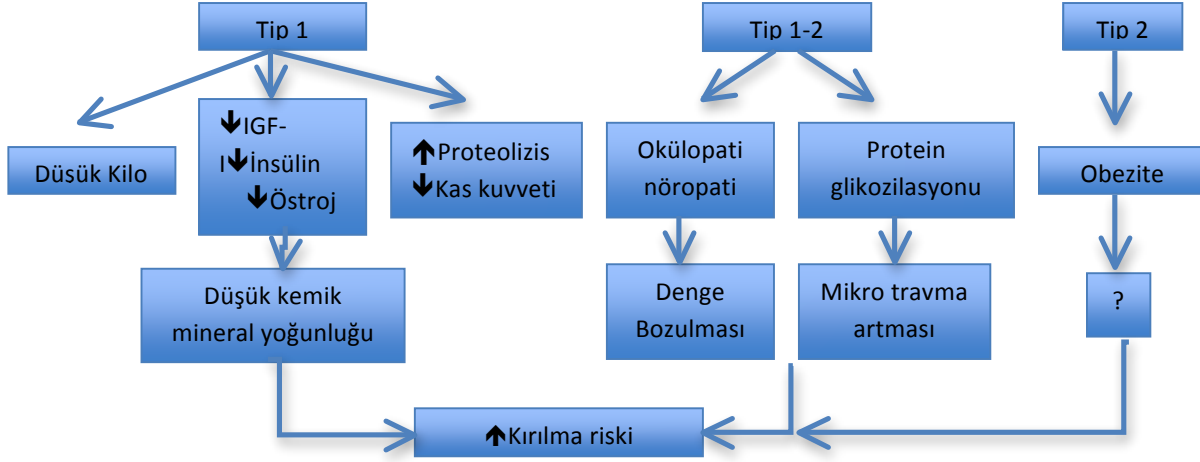
Sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilen DM, değişik nedenli bozuklukların heterojen bir grubu olmakla birlikte, hiperglisemi, mutlak veya rölatif insülin yetersizliği veya insüline direnç ve bazı uzun dönem komplikasyonların gelişmesine eğilimle karakterizedir. Bir çok araştırmada diyabet patogenezinin, özellikle Tip 1 ve Tip 2 DM'ye yol açan farklı mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir olay olduğu netlik kazanmıştır.

Diyabetik osteopeni patogenezinin katkısı olan faktörleri aşağıdaki gibidir:

1. Hiperglisemik durum
2. Böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı
3. İnsülin/insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma
4. Nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar
5. D vitamini metabolizma değişiklikleri
6. Osteoblast işlevlerinde azalma

Tip 1 ve Tip 2 DM'de kırık riskinin artışına sebep olan mekanizmalar aşağıda tabloda gösterilmiştir [188].

Resim 2-9: DM'de kırık risk artış sebepleri



2.3. MİNERAL METABOLİZMASI ve OSTEOPOROZ

Magnezyum Temel Fonksiyon ve Görevi

Magnezyum (Mg) 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından bulunmuş olup vücut için en önemli minerallerden birisidir, insan vücudunda sentezlenmemektedir ve besinler yolu ile alınır. Mg toprakta ve deniz suyunda bulunur. Vücudumuzda da sürekli doldurulması gereken bir Mg rezervi vardır. Yani bu mineralin sayısız fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için vücuda sürekli olarak verilmesi gerekir. Yanlış beslenme veya toprakta bu mineralin giderek azalması Mg'un vücut tarafından yeteri kadar alınamamasına neden olur. Fazla terleyen, laksatif veya diüretik ilaç kullanan kişilerde vücuttan daha fazla Mg atılır. Stres, gebelik, emzirme gibi durumlarda ise vücudun Mg'a ihtiyacı artar. Dışarıdan yeteri kadar Mg alınmadığı durumlarda vücut bunu kemiklerde depo şeklinde bulunan Mg kullanarak takviye eder. İnsan vücudundaki Mg'un %60'ı kemiklerde dir. Mg vücuttaki birçok enzimin reaksiyonunda görev alır. İnsanlar toprakta bulunan Mg'den bitkiler aracılığı ile yararlanır.

Hayvansal gübrelerdeki potasyum ve fosforun bitkiler tarafından kullanımı Mg'u tüketir ve bu da bitkilerin Mg alım kabiliyetini değiştirir. Yiyeceklerde bulunmayan Mg derin kuyu sularından sağlanır, fakat içme suyu kaynakları olan yüzey suları Mg'dan fakirdir. Kızartma, kaynatma ve buğulama aşırı ısıya bağlı olarak sudaki Mg'u azaltır. Yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyet, tıpkı fiziksel ve mental strese olduğu gibi, Mg ihtiyacını artırır. Diüretik tedavileri ve insülin de vücut Mg'u tüketir. Erişkin bir kadın günde 300 mg, erişkin bir erkek ise günde 350 mg Mg almalıdır. Gebelik ve emzirme gibi özel durumlarda bu

miktar 450- 700 mg'ye kadar çıkabilir, sigara, alkol kullanımı, diyet, spor ve iyileşme dönemlerinde de Mg ihtiyacı artar. Mg ana deposu kemik olup burada kalsiyum, fosfat ile beraber depo edilmektedir.

DSÖ ve Almanya Beslenme Enstitüsüne (DGE) göre, insan vücudunun günde ortalama 280-350 mg Mg'ye ihtiyacı vardır. Klorofilin temel maddesi olduğu için rengi koyu yeşil sebzeler, tahıl ürünleri, balık, badem, fındık, fıstık, ceviz, soyafasulyesi, kuşkonmaz, soğan, domates, havuç, kereviz, pırasa, gravyer peyniri, hurma, kara turp, ayçiçeği, kakao, muz, dil balığı ve sert sular magnezyumdan zengindir. Plazma Mg konsantrasyonunun devamlılığı büyük oranda diyetteki alım ile ve efektif renal ve intestinal atılımla ilgilidir ve muhtemelen parathormonun bir bölümü tarafından regüle edilir [189]. Mg, hormonların (insülin, tiroid hormonları, östrojen, testosteron, DHEA), nörotransmitterlerin (dopamin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde rol oynar [190]. Mg, vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akıbetini belirler. Mg eksikliğinde Mg bağımlı bir enzim olan Na/K-ATPase aktivitesi azalır ve hücrenin potasyum tutma kapasitesi düşer. Eğer Mg yetersiz ise potasyum ve kalsiyum idrarla kaybedilir ve kalsiyum yumuşak dokularda (böbrekler, arterler,eklemler, beyin) birikir.

Mg'un Kemik metabolizmasındaki etkisini incelediğimizde postmenopozal OP'lu kadınlarda, transferrin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein ve fibronektin gibi besinsel belirleyicilerin düzeyleri anlamlı olarak azalmakta ve bu da osteoporozun beslenme yetersizliği ile de ilgili olduğunu kanıtlamaktadır. OP etyopatogenezinde, özellikle magnezyum, bakır, çinko, manganez, kadmiyum gibi eser elementler spesifik enzimlerin kofaktörü olarak kemik metabolizmasında önemli rol oynarlar [191]. Ca'un vücutta uygun olarak kullanılabilmesi ve efektif Ca absorpsiyonu için özellikle Mg ve diğer mineraller gereklidir. İskelet metabolizması ve Ca regulasyonunda Mg'un önemi uzun süredir incelenmektedir. Mg, hem kemik matriksini hem de mineral metabolizmasını etkiler. Mg eksikliği, kemik büyümesinde duraklama, osteoblastik ve osteoklastik aktivitede azalma, osteopeni ve kemik kırılabilirliği artışına yol açar. Hipomagnezemide D vitamini etkisine periferik direnç, PTH direnci ve hipokalsemi gelişebilir. Bu nedenle Mg düzeyi düşükse, yeterli Ca alımı uygun kemik sağlığını sağlamayabilir [191]. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda Mg'dan fakir diyet sonrasında, serum osteokalsin seviyesinde %38'lik düşüş saptanmıştır. Devam eden takiplerde PTH, 1.25 (OH)₂ VitD ve serum Ca değerlerinde de değişimler gözlenmiş ve bu durum Mg eksikliğinin osteoblastik aktiviteyi direkt etkilediğini düşündürmüştür [192]. Başka çalışmalarda ise, osteoporotik postmenopozal kadınlarda serum Mg ve kemik Mg içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Diyet ile Mg alımı az olan yaşlı kadınlarda

KMD'nin yeterli miktarda Mg alan kadınlara göre oldukça az olduğu gözlenmiştir [193]. Sonuç olarak menopozdan önce ve sonra dengeli beslenme ve diyetle uygun oranlarda minerallerin alınmasının kemik kaybını ve sonuçta OP gelişimini önlemede önemli olduğu söylenebilir [194].

Çinko Temel Fonksiyon ve Görevi

Çinko insan vücudunda en çok bulunan eser elementlerdendir ve gen ekspresyonu, Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza, görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katkıda bulunur. Çinko eksikliğinde hücre çoğalması, yara iyileşmesi, kemik oluşumu, membran stabilitesi, büyüme, gelişme, gebelik, fertilité, beyin fonksiyonları gibi fizyolojik işlevlerde aksama olur [195].

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30'u absorbe edilmektedir. Emilim hızı diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir ve bakır, çinko emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, D vitamini, kazein, laktoz emilimi arttırmaktadır [196].

Erişkinlerde total çinko miktarı 1.4-2.5 gr'dır. Kemik ve dişler çinko konsantrasyonunun yüksek olduğu dokulardır. Çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteinlere bağlı olarak bulunur, kandaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, geri kalanı plazma ve lökositlerde birikir. Plazmadaki çinkonun %30-40'ı α 2-makroglobüline sıkıca bağlıdır, geri kalanı albümine gevşek bağlıdır [196].

Bağırsaklardan emilen çinko transferine bağlanarak karaciğere taşınır, kemik ve sinir sistemi tarafından çinko alımı yavaşdır ve buna bağlı olarak kemiklerdeki çinkonun metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez, metabolik kullanım için çinkonun en hızlı salınabildiği organlar karaciğer, böbrek, dalak ve pankreasır.

Çinko membranlardan pasif difüzyonla geçmez, çinkonun hücreye alınması ve hücreden membranlara geçmesi için özel kanallar mevcuttur. Günümüzde çinko için dört adet spesifik kanal, bir adet çinko ile demir, kadmiyum, mangan, ve bakır gibi eser elementleri taşıyan non spesifik kanal bulunmuştur [197]. Çinkonun ekskresyonu büyük oranda feçes ile olur.

Günümüzde çinko içeriği bilinen enzim sayısı yaklaşık 300'dür, pek çok enzimde çinko ile aktive olur, başlıca yapısında çinko bulunan enzimler, karbonik anhidraz, ALP, alkol dehidrogenaz, laktik dehidrogenaz, karboksipeptidaz, DNA polimeraz ve Ribonükleik

asit(RNA) polimeraz şeklinde sıralanabilir. Bu enzimler karbonhidrat, protein ve nükleik asit metabolizmasında rol oynar [198]. Çinko doku yaralanmaları veya inflamasyon sonucu açığa çıkan interlökin-1- β 'yı uyararak akut faz yanıtı oluşturur. Çalışmalar çinko eksikliğinde IL-1- β 'nın azaldığını ve T hücrelerin matürasyonu için çinkoya gerek olduğunu bildirmiştir [199]. Çinkonun yara korunma ve iyileşmesini sağlamak için kollajen metabolizmasını ilgilendiren basamaklar üzerinden rol aldığı da bilinmektedir. Yara iyileşmesi sırasında kollajenleri çoğaltması birbirine kovalent bağ ile bağlanması üzerinde bakır bağımlı bir enzim olan lizil oksidazın aktivasyonunda görev almaktadır [200, 201]. Çinko eksikliğinde hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko bağımlı DNA enzimleride zarar görmektedir. Buda epitel ve fibroblast proliferasyonunda yavaşlamaya sebep olmaktadır [202]. Yine çinkonun santral sinir sistemi üzerinde etkisine bağlı olarak diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşiğinin düştüğü bildirilmiştir. Bunlara ilaveten beyindeki çinko homeostazisi bozulduğunda Alzheimer hastalığı ve depresyon görüldüğü rapor edilmiştir [203].Çinko eksikliği olan farelerde karbonhidrat ve lipit metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana geldiği görülmüştür, trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asidi oranı artmıştır, ayrıca diyabetli hastalarda idrar ile çinko atılımı artmakta ve çinko düzeyi azalmaktadır. Çinko insülinin yapısal bütünlüğünü sentezini depolanmasını sağlar bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas hücreleri ve dolayısıyla insülin salınımı etkilenir [204].

Büyüme ve gelişme geriliği, çinko eksikliğinin en önemli bulgularıdır. Hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli olan çinko, hücre bölünmesinin hormonal regülasyonunu da etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-1 çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir. Büyüme hormonunun en önemli hedef organlarından biri de kemiklerdir. Büyüme hormonu, karaciğerden IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-1 de büyüme hormonunun kemiklerdeki somatojenik etkilerine kısmen aracılık yapar. Çalışmalar çinko eksikliği olan farelerde büyüme hormonunun kemik üzerinde etki göstermediğini, büyüme hormonunun IGF-1 aracılığı ile kemik üzerinde etki edebilmesi için kemik çinko düzeyinin normal olması gerektiği bildirilmiştir. Çinkonun, kemik hücre kültürlerinde IGF-1'in hem etkisini potansiyalize ettiği hem de sentezini artırdığı gösterilmiştir [205], [. Çinkonun kemik oluşumundaki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak insanlarda çinko eksikliklerinde iskelet anomalileri geliştiği bilinmektedir. Çinko eksikliğinde kemik alkale

fosfataz aktivitesi azalmıştır. Çinko eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak uzun kemikler kısalmakta ve kalınlaşmaktadır; bununla birlikte magnezyum eksikliğine benzer histolojik değişikliklere yol açacak şekilde diğer kemiklerde de değişiklikler ve orantısızlıklar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalara çinko verilmesi, hem ekstremitte bozukluklarını, hem de eksikliğin diğer bulgularını engellemektedir [208].

Bor Temel Fonksiyon ve Görevi

Kökeni Arapça'da Buraq ve Farsça'da Burah kelimelerinden gelen, simgesi (B) olan, atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81 ve ergime noktası 2300 derece olan bir elementtir. Periyodik cetvelin 3A grubunun ilk ve en hafif üyesidir. Bor, ilk defa 1808 yılında Gay-Lussac ve J.J. Thenard tarafından bor oksidin potasyum ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir. 50 yıl sonra Wöhler ve Saint-Claire Deville borun izotoplarının olduğunu bulmuştur. Bor ismi borun tuzu olan borakstan türetilmiştir [209].

Bor, doğada serbest olarak bulunmamaktadır. Doğada değişik oranlarda bor oksit (B_2O_3) ile 150'den fazla mineralin yapısı içinde yer almasına rağmen; ekonomik anlamda bor mineralleri, kalsiyum, sodyum ve magnezyum elementleri ile hidrat bileşikleri halinde bulunurlar.

Üretilen bor minerallerinin % 10 'a yakın bir bölümü doğrudan mineral olarak tüketilirken geriye kalan kısmı bor ürünleri elde etmek için kullanılmaktadır. Bu nedenle çok çeşitli sektörlerde kullanılan bor mineralleri ve ürünlerinin kullanım alanları giderek artmaktadır.

Halk tarafından genellikle bir ev tüketim malzemesi olarak bilinen boraks, süratle gelişen teknolojinin sonunda insanı hayrete düşürecek kadar yaygın bir kullanım alanına sahip olmuştur. Bor kullanım alanları; inşaat-çimento sektöründe, cam elyafı, ahşap koruma, nükleer uygulamalar, metalürji, otomobil sanayi, füze, uçuş yakıtları, atık temizleme, borlu katkı yakıtları, enerji üretimi ve ısı depolama, fiber optik ,kozmetik, kauçuk, plastik sanayi, petrol boyaları, yanmayan erimeyen boyalar, tekstil boyaları, zımpara ve aşındırıcılar, kompozit malzemeler, manyetik cihazlar, mumyalama, ileri teknoloji araştırmaları (moleküler biyoloji vb.),tarım ve sağlık şeklinde sıralanabilir.

Tarım ve sağlık sektöründe borun kullanım alanlarını kısaca incelersek tarım alanında gübre olarak ve istenmeyen otlar ve böceklerle mücadelede kullanılmaktadır. Bor, bitkiler için toprakta bulunması gerekli bir element olup, besinlerin ve suyun bitkilerin bünyesinde taşınmasına yardımcı olması sayesinde bitkilerin büyümesinde, gelişmesinde,

ürün vermesinde ve çekirdek oluşturmasında önemli rol oynamaktadır. Bitkilerin bor ihtiyaçları miktar açısından çok düşük olmasına rağmen toprakta bor eksikliği olması durumunda bitkilerin gelişimi ve ürün vermesi aşırı derecede olumsuz etkilenmektedir. Bu gibi hallerde susuz boraks ve boraks pentahidrat içeren karışık bir gübre kullanılmaktadır. Bor, bitkiler için gerekli olup yüksek konsantrasyonlarda ise toksik etkiye sahiptir. Bor, bu özelliğinden dolayı yabancı ot kontrolünde herbisit olarak yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Özellikle kara ve demiryolu kenarlarındaki yabancı otların temizlenmesinde etkin olarak kullanılmaktadır. Sağlık alanında ise BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle; beyin kanserlerinin tedavisinde hasta hücrelerin seçilerek imha edilmesine yaraması ve sağlıklı hücrelere zararının minimum düzeyde olması nedeniyle tercih edilmektedir. Metabolizmadaki bor, kalsiyum, magnezyum ve fosfor dengesini ayarlar. Sağlıklı kemiklerin oluşumuna, kasların ve beyin fonksiyonlarının gelişimine yardım eder. Yine insan vücudunda normalde bulunan bor, bazı ülkelerde tabletler şeklinde üretilmeye başlanmıştır [210].

Borun Canlılar Üzerindeki Fizyolojik Etkisi

Bor 1923 yılında damarlı bitkiler için önemli bir mineral olarak kabul edilmiştir, günümüze kadar da borun hayvan ve insan yapısında bulunup bulunmadığı miktarı ve görevi hakkında birçok araştırma yapılmıştır [4, 5]. şimdi ise borun insan vücudunda birçok metabolik olay üzerinde rol oynadığı bilinmektedir.

Bor minerali doğada borik asit ve borat şeklinde bulunup, sebzeler, meyveler ve baklagiller yolu ile vücuda alınmaktadır [211, 212]. Borun hidroksil grubunun organik moleküller ile kompleks oluşturma gibi özellikleri mevcuttur buna bağlı olarak borun polisakkarid, pridoksin, riboflavin, dihidroaskorbik asit ve piridin nükleotid gibi biyolojik maddeler ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir [213]. Bor riboz ve damarlı bitkilerin duvarında bulunan apioseye bağlanarak da metabolik etki gösterir [214]. Nicotinamide adenine dinükleotid (NAD⁺) ve nicotinamide adenine dinükleotid fosfat(NADP) gibi riboz nükleotid içeren bu moleküller enerji metabolizmasında rol almaktadır. Bor elementinde bu moleküllere bağlanarak enerji metabolizmasında rol aldığı düşünölmektedir [215]. Bor diğer enzim ve koenzimler ile reaksiyona girebilen tek mineral olmasından dolayı insan ve hayvanlarda enerji ve mineral metabolizması üzerinde etkisinin olduğu düşünölmektedir [5]. Kemik gelişiminde önemli olan kalsiyum, magnezyum ve D vitamin metabolizması bunlardan biridir. Bor tüketilen miktarına göre kemik üzerinde birikerek etkisini göstermektedir [216].

Borun Bitkiler ve Hayvanlar için Önemi

Borun bitkilerin büyümesi, hücre bölünmesi üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bilim adamları borun bitkiler üzerindeki fonksiyonunu araştırırken borun karbonhidrat mekanizması, hormon mekanizması ve nükleik asit sentezinde de görev aldığını belirtmişlerdir ve bitkilerde RNA üretimini arttırdığı araştırmalarla gösterilmiştir [7, 217]. Bor hücre zarının yapısında ve fonksiyonunda yer aldığı gibi bitkilerin ve hayvanların üreme fonksiyonları üzerinde de etkisi mevcuttur [217]. Kurbağalar üzerinde yapılan bir çalışmada yetersiz bor alımının kurbağaların gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir ayrıca yetişkin kurbağaların üreme fonksiyonları üzerinde de olumsuz etkileri olmuştur. Yine yetersiz bor ile beslenen kurbağalardaki ölüm oranı ve yavrularında malformasyon gelişme oranı yeterli bor minerali ile beslenen kurbağalara göre daha fazla bulunmuştur [218]. Bir başka araştırmada hayvanlarda bor eksikliğinde büyüme ve kemik gelişiminde anormallikler olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda çalışmalar bor alımı yetersiz olan hayvanların idrardaki kalsiyum miktarının yüksek olduğunu göstermiştir [213]. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada ise düşük magnezyum içeren diyet ile beslenmenin bor eksikliğine bağlı semptomları arttırdığı gelişme geriliği yaptığı, böbrek ve dalakta büyümeye sebep olduğu gösterilmiştir [219].

Bor minerali yüksek çözünürlük özelliğinden dolayı bitkilerde hayvanlara göre yüksek oranda bor minerali bulunduğu bilinmektedir. Örneğin hayvanların karaciğerindeki bor konsantrasyonu 0.07 mg/kg civarında iken deniz yosunlarındaki bor oranı 248 mg/kg civarında ölçülmüştür. Hayvanlar ve bitkilerdeki ortalama bor miktarı 30 ila 50 ppm arasındadır [220]. Araştırmalar borun kemikte yumuşak dokulara oranla daha fazla depo edildiğini göstermiştir. Fareler üzerinde yapılan deneyde yumuşak dokuda 15 ppm olan bor miktarının kemikte artış gösterdiği ve 47 ppm olduğu gösterilmiştir [211, 221].

Borun İnsanlar İçin Önemi

Bor insan vücudunda ve sıvılarda çoğunlukla borik asit (B(OH)₂) şeklinde bulunmaktadır. Bu oran insan kanında %98.4 (B(OH)₂) borik asit, %1.6 borat anyonu (B(OH)₄) şeklindedir [211]. İki kadavra üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, vücudun herbir organının farklı miktarda bor mineral içerdiği, bor mineralinin her bir organda farklı fonksiyon, gösterdiğini düşünülmüş, vücudun total bor miktarının 3 ila 20 mg arasında değiştiği ve kemik, tırnaklar ve saçta bu oranın en yüksek olduğu belirtilmiştir [221]. 50

sağlıklı hasta üzerinde yapılan araştırmada ise tam kan, serum ve idrardaki bor miktarları sırası ile 0.06, 0.02 ve 0.75 ppm olarak bulunmuştur [222]. Ek olarak artiritli hastalar ve sağlıklı kemik yapısına sahip hastaların kemik bor miktarı araştırılmış ve sırasıyla 3 ppm ve 56 ppm olarak bulunmuştur [223].

Borun günlük alımını incelediğimizde, günlük bor alımını hesaplamamız oldukça zor olduğunu çünkü besinlerdeki ve günlük kullanılan kişisel bakım ürünlerindeki bor miktarını gösteren herhangi bir veri tabanı olmadığını görmekteyiz [224]. Kişilerin seçtiği besin öğelerine, kullandıkları kişisel bakım ürünlerine ve içtikleri suyun içindeki bor miktarına bağlı olarak günlük aldıkları bor miktarı değişmektedir [225]. Buna rağmen araştırmalarda Finlandiya'daki günlük bor alımı 1.7 mg olarak hesaplanmıştır [226]. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu miktar 1.7-7 mg/gün arasında değişmekte olarak hesaplanmıştır [8]. Yapılan başka bir çalışmada ise 7 gün süre ile tüketilen besin miktarları incelenmiş ve sonunda tüketilen besine göre bor miktarlarının değiştiği görülmüştür. Özellikle lifli, yüksek enerjili, bitkisel proteinden zengin beslenen kişilerdeki bor seviyesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir ve günlük alınan bor miktarının tahmininde idrar ile atılan bor seviyesinin önemli olduğu belirtilmiştir [5, 213]. Tavuklar üzerinde yapılan bir araştırmada tavuklar için gerekli ortalama bor miktarının günlük 1ppm olması gerektiği ve bundan yola çıkarak insanın günlük ortalama bor ihtiyacının 0.5 mg/gün olduğu hesaplanmıştır. Yine tavukların mineral metabolizmasındaki dengeyi sağlayabilmek için en az 0.3 ila 0.4 mg/gün bora ihtiyacı olduğu dolayısıyla insanların mineral metabolizması dengesi için ortalama en az 0.2 mg/gün bora ihtiyaçları olduğu ve bununla günlük 1-2 mg diyet bor alımı ile sağlanabileceği belirtilmiştir [5]. The Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine tölere edilebilen üst düzey bor seviyesini (Upper IntakeLevel [UL]) 18 yaş üzeri yetişkinler için 20 mg/gün olarak belirlemiştir [227].

Borun diyetle alımını incelediğimizde, bor mineralinin temel kaynağının meyve ve sebzeler olduğu görülmektedir. Turunçgiller, ananas, çilek hariç birçok meyvenin tohum, sap ve kabuğunda yüksek oranda bor minerali mevcuttur [225]. Sebzelerden ise yapraklı yeşil sebzeler özellikle kimyasal döllene olmadan yetiştirilmişler ise çok yüksek oranda bor mineral konsantrasyonuna sahiptirler [228]. Meyve ve sebzeler ek olarak yumru köklü bitkilerde ve baklagillerdeki bor mineral miktarında mısır, pirinç ve buğdaydakinden daha fazladır [5, 229]. Kuru meyve, avokado, fıstık ve baklagillerdeki bor miktarı 1.0 ila 4.5mg/100g arasında değişmektedir [230]. Taze meyve, sebze, bal ve arı poleninde bulunan bor miktarı ise 0.1 ila 0.6 mg/100g arasında değişmektedir. Tüm bunlara rağmen hayvan kaynaklarından elde edilen bor miktarı sadece 0.01 ila 0.06mg/100g arasında değişmektedir

[228, 230]. Borun fazla miktarda bulunduğu diğer maddelerde su ve ticari amaçlı üretilen gübrelerdir. Borun sudaki miktarı suyun bulunduğu yere göre değişmekle birlikte gözardı edilebilir miktarda olabilirken bazı yerlerde sudaki bor miktarı oldukça yüksektir.

Bor mineral insanların gastrointestinal sistem epitelinden kolaylıkla emilebilmektedir, ayrıca ağız, göz, anus, vajina gibi mukoza epitalindende geçişlerin kolaylıkla sağlandığı bildirilmiştir [229]. İnorganik bor mineralinin %100'e yakınının hayvanlar ve insanlar tarafından kullanılabilirdiği bildirilmiş iken organik bor minerallerinin sadece bitkiler tarafından suda ve toprakta erimesine bağlı olarak emildiği bildirilmiştir [215]. Bor atılımının büyük bir bölümü idrar ile olmaktadır, %2'lik kısmı gaita ile atılırken, çok az bir kısmı ter, safra ve solunum yolu ile atılmaktadır [213]. Dokulardaki bor miktarı idrar ile atılım sağlanarak denge içinde tutulmaktadır. Böylelikle yüksek düzeyde bor alımının plazma bor seviyesi üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmasına izin verilmemektedir [211]. 11 postmenopozal bayan üzerinde yapılan bir çalışmada da günlük bor alımının 0.36 mg/günden 3.22 mg/güne arttırılması idrar bor atılımlarında da belirgin bir artış olmasına sebep olmuştur [231]. Başka bir çalışmada erkek hastalarda belirli bir diyet sonrası 24 saatlik idrardaki bor atılım miktarlarında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmesede iki farklı zamanlarda ölçülen idrar bor oranının farklı olması günlük diyetle alınan bor miktarının idrarla bor atılımını etkilediğini göstermektedir [6]. Tüm bu bulgular bize diyet ile alınan bor miktarının tespitinde 24 saatlik idrardaki borun belirleyici olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar borun insan vücudu için esansiyel bir mineral olduğu yönündedir [232]. Bor mineralinin insanlarda eksikliğinin gelişimsel bir anormalliğe sebep olduğu gösterilmemiş olsada kanıtlar bor mineralinin insan sağlığında önemli bir yeri olduğu yönündedir. Aşağıda bor mineralinin insan metabolizmasında görev aldığı bazı durumlar sırasıyla özetlenmiştir.

Bor ve Enzim Aktivitesi

Borun bitkiler, hayvanlar ve kimyasal reaksiyon sistemlerinde yaklaşık 26 enzimin aktivitesinde rol aldığı rapor edilmiştir [215]. Bor enerji substrat metabolizması, insülin salınımı ve immün sistemde görev alan enzimlerin aktivitesinde rol almaktadır. Yaklaşık 2µg/g bor takviyesi hayvan ve insan fizyolojisi için yeterlidir [215]. Borun NAD gibi enzim ve kofaktörlere bağlanma mekanizması hakkında henüz yeterli bilgi olmamakla birlikte bir hipotez borun metabolik reaksiyon ile substrat bölgesine bağlandığı şeklindedir [230]. Bor

serin proteaz aktivitesini etkileyerek trombin fonksiyonu etkiler böylelikle koagulasyon sisteminde de fonksiyon görmektedir. Phosphoglucomutase, gama-glutamyl transpeptidase (GGT) ve glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GPD) enzimlerinde bor minerali tarafından inhibe edilmektedir [215]. Borun in vitro çalışmalarda glikolitik aktiviteyi inhibe ettiği ve enerji substrat metabolizması üzerinde etki ettiği, Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) metabolizmasını etkileyerek insülin salınımını modifiye ettiğide bildirilmiştir. NADPH metabolizması insülin sekresyonunu sağlayarak hücre zarı üzerindeki dinamik yapıyı etkilemektedir. Bor ayrıca pentoz fosfat yolunda (PPP) görev alan glucose-6-fosfat dehydrogenaz ve GPD enzimlerinde etkilemektedir. Bor eksikliğinde PPP aktivitesinde artışa bağlı olarak insülin salınımında artmaktadır. Bu durum borun hücre zarında iyon transportu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir [215]. PPP sisteminde borun inhibitör etkisine bağlı olarak NADPH seviyesinde değişiklik olabilir ve oksijen ihtiyacı azalır. Bor ayrıca NADPH üretimi ve GGT aktivitesinde azalmaya sebep olarak oksidatif stress düzeyinde azalmaya yardımcı olur. Bu durum vücuttaki glutatyon miktarında artışa sebep olur ve hücreler böylelikle toksik oksijen radikallerinden korunmuş olur [233].

Bor, D Vitamini ve Mineral Metabolizması

Bor kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alüminyum olmak üzere birçok mineral metabolizması üzerinde rol almaktadır [234]. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve vitamin D kemik sağlığı üzerindeki etkisinden dolayı en çok araştırılan minerallerdir. Çalışmalar borun bu mineraller üzerinde pozitif etki ederek kemik sağlığını koruduğu yönündedir. Sonuç olarakta borun insanlar tarafından besinler ile yeterli miktarda tüketiminin osteoporozu önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir. Bor özellikle magnezyum eksikliklerinde idrarda kalsiyum artışının olmasına bağlı olarak bozulan kemik metabolizması dengesini sağlamak açısından önemlidir [7].

Bor ve D Vitamin Metabolizması

Çalışmalar D vitamini ile bor minerali arasındaki ilişkiyi şu şekilde açıklamıştır: Bor mineralinin organik bileşiklerin hidroksil grubuna bağlanma özelliği mevcuttur bu durumda bor minerali D vitamininin yarılanma ömrünü uzatarak veya D vitaminini hidrosilliyerek D vitamini aktivitesini arttırmaktadır ve böylelikle kemik metabolizması üzerinde etki göstermektedir [235]. Ayrıca çalışmalar D vitamin eksikliği olan hastalarda bor yetersiz alınır

ise D vitamini eksikliği semptom ve bulgularının (gelişme geriliği, kemik oluşumunda anormallikler gibi) daha fazla görüldüğünü bildirmiştir [5].

Bor ve Kalsiyum Metabolizması

Yüksek bor alımının kalsiyum atılımını azalttığı ve plazma iyonize kalsiyum düzeyinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiden yola çıkılarak 13 postmenopozal kadın üzerinde diyetle birlikte alınan mineral miktarları modifiye edilerek yapılan çalışmada diyetle alınan borun mineral metabolizması üzerinde belirgin etkisi olduğu tespit edilmiştir. Günlük 3 mg bor alımının idrar ile kalsiyum ve magnezyum atılımını azalttığı, magnezyum alımının yetersiz olmasının borun bu fonksiyonu üzerinde belirgin etkisi olduğu ve buradan yola çıkılarak magnezyumun borun mineral metabolizması üzerinde yaptıklarını etkilediği ve böylelikle kemik mineralizasyonunda etkilendiği belirtilmiştir [8].

Bor ve Magnezyum Metabolizması

Yapılan çalışmalar magnezyum eksikliği olan tavuklarda yeterli miktarda diyetle bor verilmesinin magnezyum eksikliğine bağlı oluşabilecek semptomları azalttığını göstermektedir. Devam eden bor replasmanının ise serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde artışı ve kırıkdağın kalsifikasyonunda azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir [236]. Bir başka çalışmada magnezyum düzeyi düşük olan farelerde diyetle yetersiz bor alımının magnezyum eksikliğine bağlı oluşan semptomları daha da arttırdığını ve bor eksikliğinin yanında diyetle alınan magnezyum ve metyonin düzeyleride düşürüldüğünde semptomların daha da arttığı gösterilmiştir [219].

Borun Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkisi

12 postmenopozal kadın üzerinde yapılan çalışmada hastalara 17 hafta süre ile düşük daha sonra 7 hafta süre ile günlük 3mg bor mineral diyeti verilmiş tüm bunların sonunda serum elektrolit ve hormon konsantrasyonlarının değiştiği gözlenmiştir. Bor alımından sonraki 8. günde idrar kalsiyum ve magnezyum atılımının sırasıyla %40 ve %33 azaldığı gözlenmiş yani magnezyum ve kalsiyum kaybı azalmıştır. Bilindiği gibi bu iki elementte kemik gelişimi için önemlidir [8]. Borun östrojen benzer etki gösterdiği düşünülerek yapılan

araştırmada borun postmenopozal kadınlarda kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu azalttığıda belirtilmiştir [7].

Bor ve Steroid Hormonları

Borun steroid hormon sentez mekanizmasının hidroksilasyon aşamasında gerekli olduğu bildirilmiştir [237]. Borun yapısı hidroksil grup içeren organik bileşikler ile kompleks yapabilme özelliğine sahiptir. Bu şekilde sterol halkalarına hidroksil grup ekleyerek testosteron ve 17-β östradiol prekürsörleri yapma özelliğine sahiptirler. Bu hormon düzeylerinin 7 hafta süre ile 3 mg/gün bor minerali alan postmenopozal kadınlarda arttığı gözlemiştir ve bu artışa bağlı olarak postmenopozal kadınlarda kalsiyum retansiyonun belirgin olarak arttığı belirtilmiştir [8].

Steroid hormon ve kemik metabolizması üzerinde yapılan çalışmaların bazılarında borun mineral metabolizması ve steroid hormon metabolizması ile bir ilişkisi bulunamamıştır bu çalışmalarda seçilen hastalar genç ve menopoz öncesi hastalardır bu durum borun kemik ve steroid metabolizması üzerindeki etkisini sadece D vitamini ve mineral düzeyleri yetersiz olduğu zaman gösterdiği şeklindeki hipotezin ne sürülmesine sebep olmuştur [238].

Yine borun postmenopozal kadınlarda steroid hormon konsantrasyonunda artışa sebep olduğu ve antioksidan özelliği ile aterosklerotik kalp hastalıklarını nlediğide bildirilmiştir [8].

Bor ve Plazma Lipidleri

Hayvan deneylerinde bor alımının plazma LDL, trigliserid düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir ek olarak LDL'nin karaciğere, aort hücrelerine ve fibroblastlara bağlanmasını engellediği ve HDL'nin karaciğere bağlanmasını arttırdığını da bildirmiştir. Tüm bunlar borun aterosklerotik kalp hastalıklarında yaralı olabileceğini, lipidlerin doku üzerinde birikmesinin bor alımı ile engellenebileceğini dşndrmştir [239]. Fakat insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda henüz kesin etkisi kanıtlanamamıştır [224].

Yukarıda da özetlendiği gibi borun mineral, lipid, kemik metabolizması üzerinde etkisi bilinmektedir. Bu etkiyi daha çok enzim düzeyi, steroid hormon üretimini arttırarak veya mineral metabolizması üzerinden yapmaktadır. Borun besinler aracılığı ile alındığı miktar, hangi besinlerin daha çok tüketildiği tüm bu mekanizmalar için önemli olup, sebze, meyve, baklagiller yani lif ağırlıklı besin tüketimin bor alımını önemli oranda arttırdığı bildirilmiştir.

Tüm bu bilgilere ışığında borun insan yaşamındaki önemini araştırmak için daha ayrıntılı araştırma yapmak gerektiği anlaşılmaktadır [240].

3. MATERYAL –METOD

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine 2010-2011 yıllarında başvuran postmenopozal dönemdeki 40 hasta alındı. Hasta seçiminde menopoz kriterleri olarak FSH değerleri >40 mIU/mL, E2 değerleri ise <25 mIU/ml olan, en az bir yıl süre ile adet görmemiş 40 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı.

Hasta seçiminde dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Sekonder osteoporoza sebep olabilecek hastalık öyküsü olan (tiroid fonksiyon bozuklukları, hipogonadizm, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus, cushing sendromu, malnutrisyon, malabsorpsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer bozuklukları vs)
2. Hormon replasman tedavisi alan
3. Kalsiyum, D vitamini takviyesi alan
4. Osteoporoz tedavisi alan
5. Antiepileptik, kemoterapötik, antikoagulan, kortikosteroid kullanım öyküsü olan
6. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların GFR'leri (glomerüler filtrasyon hızları) MDRD (modification of diet in renal disease) denklemi ile ölçüldü ve hastalar böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildi. GFR'si <60 ml/min/1.73 m² olan hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle çalışmaya alınmadı [241].

Hastalar başvuruları sırasında yaş, parite, doğum şekilleri, menarş ve menopoz yaşı, geçirilmiş operasyon, kullanılan ilaçlar, hastalık öyküsü, sigara alkol kullanım öyküleri açısından sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara jinekolojik muayene, transvajinal ultrasonografi yapıldı. Meme taraması için mamografi, meme USG tetkikleri ve menopoz sonrası rutin kan tahlilleri istendi. Mamografi tetkiki klasik mamografi cihazı ile (GE Healthcare Senographe DMR) mediolateral ve kranial-kaudal pozisyonlarda yapıldı. Çalışmalara alınan hastalarda meme taraması sonucunda patolojik bir durum izlenmedi.

Tüm hastaların bel çevresi kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda hasta rahat nefes alır iken iliyak krista ve en alt kosta arasında kalan bölgenin orta noktası saptanarak esnemeyen mezür ile ölçüldü. Hastaların vücut ağırlığı ve vücut bileşenleri giysili, ayakkabısız ve çorapsız olarak bioelektrik empedans analizatörü kullanılarak BC 418 MAIII 8 elektrotlu Tanita cihazı ile ölçüldü. Cihazın çalışma prensibi Bio İmpadance Analizidir, 50 kHz elektrik akımı 5 ayrı vücut bölgesine gönderilmesi ile segmentel analiz yapılarak tüm vücut, ekstremiteler, gövde yağ ve kas dağılımları kilo ve yüzde cinsinden analiz edildi [242, 243]. Hastalar vücut yağ, gövde yağ, gövde kas kütlelerinin ortalama değeri cut-off kabul

edilerek iki gruba ayrıldı ve gruplar metabolik sendrom ve insülin direnci dağılımı açısından incelendi.

Hastaların ağırlık (kg) ve boy ölçümleri (m) yapılarak vücut ağırlığının boy uzunluğunun metre karesine bölünmesi ile BMI'ları hesaplandı (kg/m^2) ve DSÖ sınıflamasına göre BMI'sı $<25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar normal, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar fazla kilolu, BMI'sı $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar ise obez olarak sınıflandırıldı.

Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri oturur ve rahat bir pozisyonda iki kez sağ koldan sfıgmomanometre cihazı ile yapıldı.

Tüm hastalardan en az 12 saat açlık sonrasında sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında menopoiz sonrası rutin kontrol amaçlı venöz kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal Analizler

Açlık kan şekeri glukoz hexokinaz metodu ile (Cobas integra 400 plus Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), insülin açlık electrochemiluminescence assay (ELECYS 2010 HITACHI, Roche Diagnostics, Germany) yöntemi ile ölçüldü. Hormonal parametrelerden FSH, LH, E2, TSH, electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' (ELECYS 2010 HITACHI, Roche Diagnostic Germany) yöntemi kullanılarak; Lipid profilleri (Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid) kolorimetrik enzim (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) yöntemi ile ölçüldü. Kan üre azotu (BUN) ve karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartan aminotransferaz (AST), ALP, COBAS İntegra 800 cihazı ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak analiz edildi. Serum kalsiyum boya bağlayıcı orto-cresolphthalein kompleksiyon yöntemiyle, fosfor spektrofotometrik yöntem ile, magnezyum boya bağlama Klorofosfonaza III kolorimetrik yöntemi ile, sodyum, potasyum, iyon selektif elektrot yöntemi ile COBAS integra 800 cihazında analiz edildi. Bakır ve çinko manuel spektrofotometrik yöntem ile analiz edildi. Kemik formasyon markerlarından parathormon, Elecsis 2010 cihazı kullanılarak elektrokemi luminesans yöntemi ile, kalsitonin, Gama-Counter cihazı kullanılarak RİA yöntemi ile, 25OH Vit D3, Agilent 1100 series marka cihaz ile High pressure liquid chromatography (HPLC) yöntemi kullanılarak analiz edildi.

İdrar Analizleri

Hastalardan 24 saatlik idrar sabah ilk idrar tuvalete yapıldıktan sonra başlanarak 24 saat süre ile ertesi sabah ilk idrarda dahil olmak üzere toplandı. 24 saatlik idrarda potasyum,

sodyum, fosfor ve glukoz COBAS integra 400 cihazı ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak, 24 saatlik idrarda kalsiyum manuel Arsenazo III boya bağlama yöntemi ile, 24 saatlik idrarda magnezyum manuel Klorfosfenozo III boya bağlama yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Biyokimyasal ve idrar analizlerinin referans değerleri Ek-1’de verilmiştir.

Bor Analizleri

Hastalardan alınan bir extra venöz 5 cc’lik kan örneği serum bor analizi için ve 5 cc 24 saatlik idrar örneği idrar bor analizi için santirfüj edildi ve -80 °C dondurularak saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra çözme işlemi sonrası analizde 5 ml konsantre nitrik asit örnek kabına eklenip spesmen carousel’e yüklendikten sonra mikrodalga fırının içine yerleştirildi. Örnekler 600 W gücünde 12.5 dakikalık programın yarı süresi kadar ısıtıldı. Örneklerin oda ısısında soğuması sağlandıktan sonra örnek kabına %30’luk hidrojen peroksitten 0.75 ml kadar eklendi. Spesimenler önceki yöntemle tekrardan ısıtıldı, soğutuldu ve Whatman 541 filtre kağıdı kullanılarak filtre edilip 15 ml deiyonize su ile dilüe edildi. Standartların ve örneklerin analizi için kullanılan analitik enstrüman Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometre’dir (ICP-MS, 7500 cx , Agilent Technologies, Inc. Bellevue, WA, USA). ICP-MS tarafından borun analizi için intra assay ve inter assay varyasyon katsayıları sırasıyla %1,66 ve %3,2’dir.

Analiz sonucunda elde edilen serum ve idrar bor sonuçlarına göre hastalar referans analiz çalışmaları ile belirlenen serum bor ortanca değerleri cut off alınarak serum bor düzeylerine göre ≤ 22 $\mu\text{g/L}$ ve >22 $\mu\text{g/L}$, idrar bor seviyelerine göre ise hastalarımızın ortanca değeri cut-off alınarak <21 $\mu\text{g/gün}$ ve ≥ 21 $\mu\text{g/gün}$ olmak üzere gruplara ayrıldı [.

Diyet Analizi

Menopoz hastalarının beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim sıklık durumlarının değerlendirilmesi amacıyla 54 besin çeşidini içeren besi tüketim sıklık formu (Ek-2) araştırmacı tarafından yüzyüze görüşme tekniği ile dolduruldu. Besin tüketim durumlarının belirlenmesinde bir günü hafta sonu iki günü hafta içi olmak üzere toplam üç günlük 24 saatlik ‘bireysel besin tüketim kaydı’ (Ek-3) çalışmaya katılan hastalar tarafından dolduruldu. Hastalara besin tüketim kayıtlarının nasıl tutulması gerektiği konusunda araştırmacı tarafından

eğitim verildi. Kayıtların tamamlandığı gün sonunda araştırmacı tarafından kontrol edilerek eksikler tamamlandı.

Hastaların günlük olarak tükettikleri besin ve/veya içeceklerin belirtilen ölçüleri miktara dönüştürüldü. Hastaların tükettikleri yemeklerin içerisine giren besin maddelerinin miktarların saptamada standart yemek tarifleri kullanıldı [244, 245]. Tüketilen besinlerin enerji ve besin öğesi değerleri ise Türkiye için geliştirilmiş bilgisayar destekli beslenme programı BEBİS(Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı) kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan enerji ve besin öğesi verileri yaşa göre nerilen ‘Diyet Referans Alım Düzeyi’ (Dietary Reference İntake= DRI) (Ek-4) [227] ile kıyaslanarak yetersizlik durumları değerlendirildi ve daha sonra kesişim noktaları olarak (cut-off points) tüm besin ögeleri için günlük önerilen tüketim +/- %33-30 değerlerinin hesaplamaları yapıldı. DRI’ye göre enerji ve besin ögelerinin %67-133’n karşılama durumu yeterli, %67’nin altındaki değerler yetersiz, %133’n üzerindeki değerler ise fazla tüketim olarak değerlendirildi [246]. Kişilerin aldıkları diyet lifi, diyet kalsiyum, diyet magnezyum, diyet fosfor, diyet çinko, diyet potasyum ve diyet sodyum miktarları hesaplandı.

Kemik Dansitometri Analizleri

Hastaların KMD lmleri için kullanılan cihaz GE Healthcare Lunax DPX Duo olup ölçüm sırasında radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü ve radyoizotop olarak X işınları kullanan iki boyutlu alan ölçümü veren DEXA yöntemi kullanıldı. Çalışmada Femur T skoru, Lumbar T skoru, Lumbar (L1-4) BMD (gr/cm²) ve Femur boyun BMD (gr/cm²) değerleri kullanıldı. Hastaların lm sonuçları cihaz tarafından NOF tedavi guidelinenına uygun ve DSÖ osteoporoz tanı kriterlerine göre hesaplandı. Hastalar kemik mineral yoğunluk ölçümlerine göre osteoporoz, osteopeni ve normal olarak üç grupta incelendi. Hastaların gruplandırılmasının yapıldığı DSÖ kriterleri Tablo 2-11’de verilmiştir.

BMD ölçümlerine göre L1-4 lumbar BMD yaş, etniğe göre ayarlanmış Türkiye AP (anterior-posterior) spine referans popülasyonuna göre Tskor -1=BMD 1.02 gr/cm² olarak kabul edildi. Tekrarlanan ölçümlerin %68’i istatistiksel olarak 1SD içinde bulunmaktadır (+/- -,010gr/cm² L1-4 için). Femur boynu BMD ise yaş, etniğe göre ayarlanmış Türkiye femur referans popülasyonuna göre Tskor -1=BMD 0.85 gr/cm² olarak kabul edildi. Tekrarlanan ölçümlerin %68’i istatistiksel olarak 1SD içinde bulunmaktadır (+/- 0,014gr/cm² femur boynu için).

Kırık Risk Analizi

Hastaların kırık risk analizi DSÖ'nun 2008 yılında kırık risk değerlendirme aracı olarak kullanıma sunduğu FRAX skorlaması ile yapıldı (www.shef.ac.uk/FRAX). FRAX skorlaması 10 yıllık kalça kırık riski ve 10 yıllık total kırık riski (vertebra, kalça, önkol, humerus) olasılığını hesaplamak için geliştirilmiştir. Hesaplama kişilerin etnik grubuna göre yapılmaktadır. Analiz öncesi hastalara risk değerlendirmesi amacıyla anket soruları sorulmaktadır, hastanın yaşı, cinsiyeti, kilo, boy, kırık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, sigara, alkol kullanımı, romatoid artirit öyküsü sorgulanmaktadır en son olarak Femur boynu BMD'sinin g/cm² cinsinden yazılması ve DEXA yönteminin seçilmesi istenmektedir ve böylelikle total kırık riski, kalça kırık riski yüzde cinsinden hesaplanmaktadır. Çalışmada FRAX risk yüzdeleri ile 25 OH Vit D3 düzeyleri, osteoporoz parametreleri (Lumbar ve Femur T skorları, Lumbar ve Femur BMD) ve serum Bor düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi.

Metabolik Sendrom Analizi

Hastalar metabolik sendrom varlığı açısından aşağıdaki metabolik sendrom kriterlerine göre değerlendirildi [63].

1. Açlık kan şekeri: ≥ 110 mg/dl
2. Bel çevresi ölçümü: Erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm (Santral obezite)
3. Trigliserid düzeyi: ≥ 150 mg/dl olması
4. HDL değeri: Kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl
5. Hipertansiyon: Kan basıncı $\geq 135/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

Yukarıdaki kriterlerden en az üç tanesinin varlığı metabolik sendrom tanısını için yeterli kabul edilmektedir. Çalışmamızda metabolik sendrom varlığı ve yokluğuna göre hastalar gruplandırıldı.

İnsülin Direnci Analizi

Hastaların mevcut insülin açlık, AKŞ değerleri ile HOMA-IR (formül-1) ve Quicki (formül-2) indeksleri kullanılarak insülin dirençleri belirlendi [70, 71]. HOMA-IR indeksi için insülin direnci >1.8 ve >2.1 [68, 69], Quicki indeksi için insülin direnci <0.357 olarak kabul edildi [247] ve insülin direnci ile 25 OH Vit D3 düzeyleri, osteoporoz parametreleri (Lumbar

ve Femur T skorları, Lumbar ve Femur BMD), serum ve idrar Bor düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi.

Formül-1:

$$(HOMA - IR) = \frac{Açlık\ insülin\ \mu\frac{U}{mL} + Açlık\ glukoz\ \frac{mmol}{L}}{22.}$$

Formül-2

$$(QUICKI) = \frac{1}{(\log (Açlık\ insülin\ \mu\frac{U}{mL}) + \log (Açlık\ glukoz\ \frac{mg}{dl}))}$$

Hasta Gruplarının Tanımlanması

1. E2 düzeyi ve menopoz süresi: Hastalar E2 düzeyine göre $E2 < 20$ mIU/mL ve $E2 \geq 20$ mIU/mL, menopoz süresine göre < 5 yıl ve ≥ 5 yıl olmak üzere gruplara ayrıldı.
2. D vitamini eksikliği: Hastalar serum 25 OH Vit D3 düzeyine göre vitamin eksikliği olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı 25 OH Vit D3 normal sınırı 20 ng/ml olarak kabul edildi [135].
3. Serum ve idrar bor düzeyleri: Hastalar serum bor düzeylerine göre ≤ 22 μ g/L ve > 22 μ g/L, idrar bor seviyelerine göre ise < 21 μ g/gün ve ≥ 21 μ g/gün olmak üzere gruplara ayrıldı [221].
4. Kemik dansitometri analizi: Hastalar T-skor ölçümlerine göre normal KMD'li, osteopenik, osteoporoz hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı.
5. Metabolik sendrom: Hastalar metabolik sendrom varlığına göre metabolik sendrom var ve yok olarak iki gruba ayrıldı.
6. HDL düzeyleri : Hastalar HDL düzeylerine göre < 50 mg/dl ve ≥ 50 mg/dl olmak üzere iki gruba ayrıldı
7. BMI: Hastalar BMI değerlerine göre < 30 kg/m² ve ≥ 30 kg/m² olmak üzere iki gruba ayrıldı.
8. İnsülin direnci: Hastalar HOMA-IR ve Quicki indekslerine göre insülin direnci olan (HOMA-IR > 2.1 ve 1.8 , Quicki ≤ 0.357) ve olmayan (HOMA-IR ≤ 2.1 ve 1.8 , Quicki > 0.357) hastalar olarak gruplara ayrıldı.

Tüm bu gruplar serum bor, 24 saat idrar bor değerleri, biyokimyasal, hormonal parametreler, 24 saat idrar değerleri, kemik dansitometri parametreleri, vücut yağ dağılımı ve besin ile alınan kalsiyum, magnezyum, fosfor, çınko ve diyet lif miktarlarına göre incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen 40 hastanın yaş ortalaması 53.2 ± 5.90 , hastaların ortalama menopozy yaş 48.7 \pm 3.54 olarak hesaplandı. Hastalar menopozy süresi açısından değerlendirildiğinde ortalama menopozy sürelerinin 3.00(1-19) olduğu, 26 hastanın menopozy süresinin <5yıl (%65), 14 hastanın menopozy süresinin ise \geq 5yıl (%35) olduğu gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastalar hastalık öyküsü açısından sorgulandığında sadece üç tanesinde hipertansiyon olduğu, diğerlerinde ise tanı koyulmuş kronik bir hastalık olmadığı belirlendi.

Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler

Hastaların FSH ortalama değeri 60.29(40.13-177.40) mIU/mL, E2 ortalama değeri 15.17(5.00-25.00) mIU/mL olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan hastalar böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildi. Hastaların serum kreatinin ortalama (Ort) değeri 0.64 \pm 0.10 mg/dl olarak ölçüldü, tüm hastaların serum kreatinin değeri normal sınırdıydı, tüm hastaların MDRD denklemi ile bakılan GFR'si normal (>60 ml/min/1.73m²) olarak saptandı. Hastalar tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde TSH ortalama değeri 1.77(0.47- 4.20) μ lu/mL olup, tüm hastaların TSH değeri normal sınırdıydı. Çalışma grubundaki hastaların ortalama parathormon ortalama değeri 47.43(26.51-119.90) pg/ml, ortalama kalsitonin değeri 3.54 \pm 0.77 pg/ml, ortalama çinko değeri 78.60 \pm 15.68 μ g/dl ve ortalama ALP değeri 77.17 \pm 22.31 U/L olarak ölçülüp normal aralıklarda olduğu gözlemlendi. 25 OH vitamin D3 değeri açısından hastalar incelendiğinde ortalama değerin 15.07(5.55-78.68) ng/ml olduğu, hastalar 25 OH vitamin D3 eksikliği açısından değerlendirildiğinde 28(%70) hastada D vitamin eksikliği (\leq 20 ng/ml) olduğu, 12(%30) hastada ise D vitamin düzeylerinin normal (>20 ng/ml) olduğu gözlemlendi. Tablo 4-1'de tüm parametrelerin ortalama (mean) ve ortalama (median) değeri verilmiştir.

Tablo 4-1: Biyokimyasal, mineral ve hormonal parametreler

Parametreler	Sonuçlar
BUN(mg/dl) (Orta±SS)	12.98±3.39
Kreatinin(mg/dl) (Orta±SS)	0.64±0.10
ALT(U/L) (Orta±SS)	23.36±9.68
AST(U/L) (Orta±SS)	20.70±7.30
ALP(U/L) (Orta±SS)	77.17±22.31
AKŞ(mg/dl) (Orta±SS)	100.34±12.89
İnsülin Açlık(µu/ml) (Ortanca/ min-maks)	8.87(2.35-63.40)
Çinko(µg/dl) (Orta±SS)	78.60±15.68
Bakır(mg/dl) (Orta±SS)	93,32±12.49
Kalsitonin(pg/ml) (Orta±SS)	3.54±0.77
Parathormon(pg/ml) (Ortanca/min-maks)	47.43(26.51-119.90)
FSH(mIU/mL) (Ortanca/min-maks)	60.29(40.13-177.40)
LH(mIU/mL) (Ortanca/min-maks)	31.13(4.62-63.33)
E2(mIU/mL) (Ortanca/min-maks)	15.17(5.00-25.00)
Progesteron(ng/mL) (Ortanca/min-maks)	0.20(0.03-0.80)
TSH(µlu/mL) (Ortanca/min-maks)	1.77(0.47- 4.20)
25-Hidroksivitamin D(µg/L) (Ortanca/min-maks)	15.07(5.55-78.68)

Hastalar tablo 4-2’de E2 düzeyleri ve menopoz sürelerine göre gruplara ayrılıp serum ve idrar bor, elektrolit, mineral ve hormonal parametreler açısından değerlendirilmiştir.

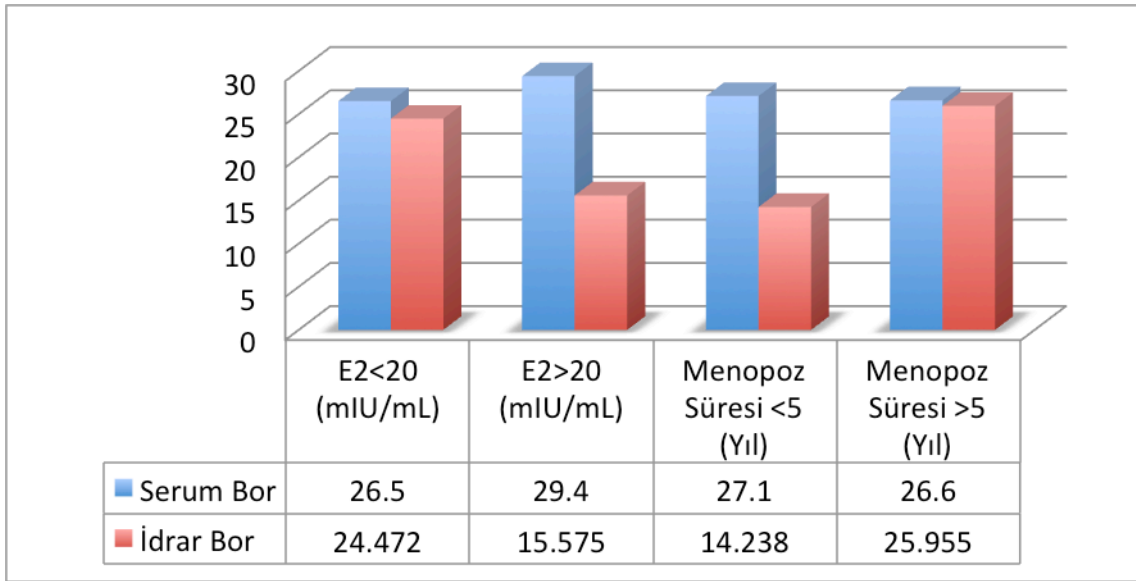
Tablo 4-2: E2 ve menopoz süresine göre oluşturulan grupların tüm parametreler açısından değerlendirilmesi

Parametreler	E2(mIU/mL)			Menopoz Süresi		
	Sonuçlar			Sonuçlar		
	<20 (n=25)	≥20 (n=15)	p değeri	<5 (n=26)	≥5 (n=14)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	26.50 (8.80-66.40)	29.40 (14.00-58.10)	0.600	27.10 (8.80-66.40)	26.60 (18.70-45.30)	0.769
İdrar Bor (µg/gün) (Ortanca, min-maks)	24.472 (3.66-56.11)	15.575 (4.20-48.88)	0.562	14.238 (3.66-52.20)	25.955 (10.11-56.11)	0.076
Menopoz süresi (Ortanca, min-maks)	4.00 (1.00-19.00)	2.00 (1.00-8.00)	0.019*	2.500 (1.00-4.00)	7.500 (5.00-19.00)	0.102
Sodyum (mmol/L)(Orta±SS)	148.236 ±2.270	147.547 ±1.687	0.562	147.692 ±1.657	148.507 ±2.678	0.457
Potasyum (mmol/L)(Orta±SS)	4.460 ±0.237	4.552 ±0.369	0.344	4.505 ±0.314	4.476 ±0.257	0.775
Kalsiyum (mg/dl)(Ort±SS)	9.452 ±0.785	9.475 ±0.775	0.361	9.530 ±0.603	9.332 ±0.752	0.424
Fosfat (mg/dl)(Ort±SS)	3.754 ±0.430	3.607 ±0.780	0.509	3.715 ±0.626	3.669 ±0.507	0.813
Magnezyum (mmol/L)(Ort±SS)	0.858 ±0.088	0.806 ±0.061	0.050*	0.818 ±0.075	0.876 ±0.084	0.030*
AKŞ (mg/dl)(Ort±SS)	98.100 ±11.755	102.594 ±14.750	0.400	101.707 ±13.018	97.822 ±12.736	0.370
İnsülin Açlık (µu/ml) (Ortanca, min-maks)	8.830 (2.35-17.82)	11.300 (2.63-63.40)	0.233	9.845 (2.35-25.40)	8.620 (2.63-63.40)	0.318
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.15 (0.49-4.41)	2.81 (0.56-19.39)	0.164	2.585 (0.49-5.34)	1.825 (0.56-19.39)	0.180
Quicki (Ort±SS)	0.347 ±0.030	0.333 ±0.037	0.192	0.337 ±0.028	0.351 ±0.041	0.154
BMI (kg/m ²)(Ort±SS)	28.944 ±3.587	31.840 ±5.815	0.192	30.731 ±5.232	28.729 ±3.805	0.347
Çinko (µg/dl)(Ort±SS)	77.360 ±13.151	80.680 ±19.532	0.565	73.388 ±13.190	88.293 ±15.747	0.003*
Bakır (mg/dl)(Ort±SS)	94.988 ±12.622	90.540 ±12.193	0.182	92.688 ±10.884	94.493 ±15.441	0.989
Kalsitonin (pg/ml)(Ort±SS)	3.677 ±0,816	3.316 ±0.675	0.158	3.561 ±0,691	3.505 ±0,946	0.831
Parathormon (pg/ml) (Ortanca, min-maks)	46.180 (28.79-119.90)	56.150 (26.51-119.00)	0.422	45.035 (26.51-119.90)	57.220 (34.71-77.93)	0.769
FSH (mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	65.720 (40.24-177.40)	42.770 (40.13-85.10)	0.043*	63.360 (40.13-177.40)	56.935 (40.24-94.93)	0.769
LH (mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	31.100 (10.33-63.33)	32.680 (4.62-53.90)	0.307	31.570 (4.62-63.33)	29.740 (10.33-49.56)	0.407
Progesteron (ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.160 (0.03-0.45)	0.290 (0.07-0.94)	0.024*	0.270 (0.07-0.94)	0.130 (0.03-0.44)	0.010*
25-HidroksivitaminD (µg/L) (Ortanca, min-maks)	12.830 (5.55-78.68)	16.700 (6.34-32.95)	0.868	15.070 (6.04-78.68)	14.105 (5.55-59.39)	0.944

*p<0.05

E2 değerine göre hastalar iki grupta incelendi E2 <20 mIU/mL olan hasta grubunda ortalama E2 düzeyi 9.9 mIU/mL olup, E2 ≥20 mIU/mL olan grubun ortalama E2 düzeyi 24.2 mIU/mL idi. E2<20 mIU/mL olan grupta ortalama FSH, magnezyum düzeyi ve menopo süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Menopoz süresi ≥5 olan grubun serum magnezyum ve çinko düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi (p<0.05). Progesteron seviyeleri incelendiğinde E2 <20 mIU/mL ve menopoz süresi ≥5 olan gruplarda anlamlı düşük olduğu görüldü (p<0.05, Tablo 4-2).

Grafik 4-1: E2, Menopoz süresi ve Bor



Hastaların E2 ve menopoz sürelerine göre idrar ve serum bor düzeyleri grafik 4-1’de verilmiştir (p>0.05).

Tablo 4-3: Menopoz süresine göre oluşturulan grupların idrar elektrolitlerinin incelenmesi

Parametreler	Menopoz Süresi		
	Sonuçlar		
	<5 (n=26)	≥5 (n=14)	p değeri
24 saat idrar sodyum(mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	116.000 (23.00-278.00)	79.00 (24.00-231.00)	0.082
24 saat idrar potasyum(Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	36.000 (16.00-88.00)	28.500 (12.00-138.00)	0.050*
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün) (Ortanca, min-maks)	117.450 (41.40-383.60)	110.300 (55.00-233.92)	0.989
24 saat idrar fosfor (mg/gün) (Ort±SS)	680.7038 ±225.409	789.557 ±198.425	0.138
24 saat idrar magnezyum (mg/gün) (Ort±SS)	88.069 ±28.458	108.892 ±20.637	0.021*
24 saat idrar glukoz (mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	54.75 (00.00-780.00)	24.00 (00.00-630.00)	0.440

*p<0.05

Menopoz süresine göre hasta grupları incelendiğinde menopoz süresi <5 olan hasta grubunun idrar potasyum ve magnezyum düzeylerinin daha düşük olduğu, artan menopoz süresi ile beraber idrar ile potasyum ve magnezyum atılımında arttığı istatistiksel olarak belirtilmiştir (p<0.05, Tablo 4-3).

Tablo 4-4’de 25 OH vitamin D3 ile tüm elektrolit, mineral ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması mevcuttur.

Tablo 4-4: Elektrolit, mineral ve hormonal parametreler ile 25 OH vitamin D3'ün karşılaşı

Parametreler	25(OH)Vitamin D3 (µg/L)	
	r değeri	p değeri
Sodyum(mmol/L)	-0.157	0.332
Potasyum(mmol/L)	0.354	0.024*
Klor(mmol/L)	-0.226	0.160
Kalsiyum(mg/dl)	0.286	0.072
Fosfat(mg/dl)	0.212	0.188
Magnezyum(mmol/L)	0.063	0.695
AKŞ(mg/dl)	-0.184	0.255
İnsülin Açlık(µu/ml)	-0.153	0.343
Çinko(µg/dl)	-0.142	0.379
Bakır(mg/dl)	0.108	0.505
Kalsitonin(pg/ml)	-0.017	0.915
Parathormon(pg/ml)	-0.310	0.050*
FSH(mIU/mL)	-0.084	0.604
LH(mIU/mL)	-0.037	0.819
E2(mIU/mL)	-0.109	0.501
Progesteron(ng/mL)	-0.436	0.004*
TSH(µlu/mL)	-0.082	0.614

***p<0.05**

Yukarıdaki veriler incelendiğinde 25 OH vitamin D3 ile potasyum arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenirken, parathormon ve progesteron ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmektedir (p<0.05, Tablo 4-4). Yine yapılan istatistiksel analizler sonucunda 25 OH vitamin D3 ile HDL arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu (r=0.419, p=0.007), idrar analizleri incelendiğinde ise idrar sodyumu ile negatif yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0.032, p=0.032).

Tablo 4-5'de gruplara göre 25 OH vitamin D3 düzeyleri ile tüm elektrolit, mineral, hormonal ve insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması mevcuttur.

Tablo 4-5: 25(OH) Vitamin D3 düzeylerine göre hastaların elektrolit, mineral, hormonal parametrelerinin ve insülin direncinin değerlendirilmesi

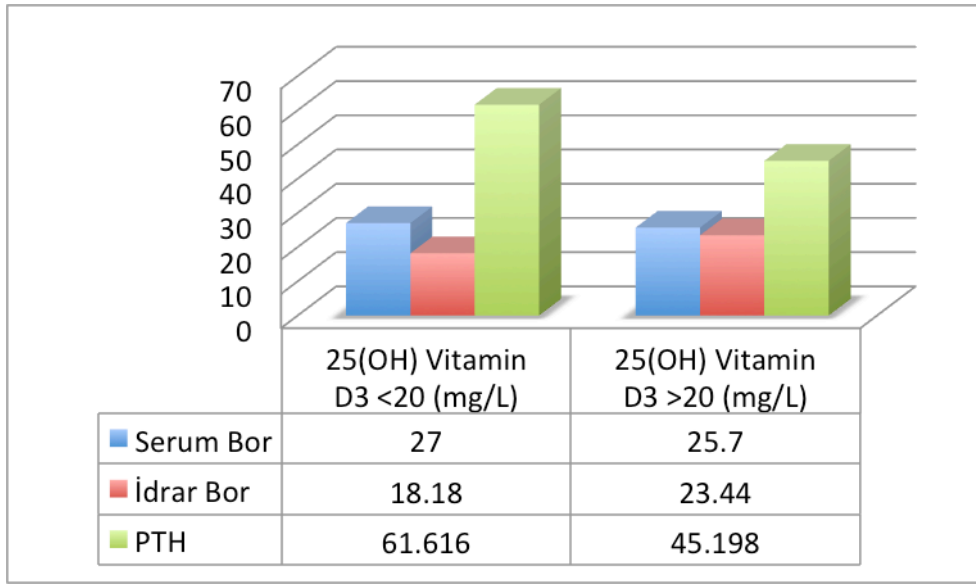
Parametreler	25(OH) Vitamin D3($\mu\text{g/L}$)		pdeğeri
	≤ 20 (n=28)	>20 (n=12)	
	Sonuçlar	Sonuçlar	
Serum Bor ($\mu\text{g/L}$) (Ortanca, min-maks)	27.00(8.80-66.40)	25.70(15.80-38.50)	0.965
İdrar Bor($\mu\text{g/gün}$) (Ortanca, min-maks)	18.180(3.66-52.20)	23.440(4.62-56.11)	0.550
Sodyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	148.134 \pm 2.215	147.611 \pm 1.736	0.850
Potasyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	4.441 \pm 0.320	4.619 \pm 0.166	0.078
Kalsiyum(mg/dl) (Ort \pm SS)	9.368 \pm 0.715	9.678 \pm 0.448	0.192
Fosfat(mg/dl) (Ort \pm SS)	3.588 \pm 0.590	3.957 \pm 0.488	0.065
Magnezyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	0.830 \pm 0.091	0.859 \pm 0.0552	0.304
AKŞ(mg/dl) (Ort \pm SS)	102.251 \pm 12.563	95.906 \pm 13.085	0.156
İnsülin Açlık($\mu\text{u/ml}$) (Ortanca, min-maks)	9.505(2.35-63.40)	8.665(5.59-25.40)	0.850
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.565(0.49-19.39)	2.010(1.21-5.34)	0.827
Quicki (Ort \pm SS)	0.343 \pm 0.037	0.340 \pm 0.024	0.827
BMI(kg/m^2) (Ort \pm SS)	30.314 \pm 4.558	29.367 \pm 5.565	0.439
Çinko($\mu\text{g/dl}$) (Ort \pm SS)	77.786 \pm 14.008	80.517 \pm 19.620	0.620
Bakır(mg/dl) (Ort \pm SS)	93.940 \pm 12.102	91.875 \pm 13.819	0.570
Kalsitonin(pg/ml) (Ort \pm SS)	3.5611 \pm 0.677	3.4958 \pm 1.008	0.811
Parathormon(pg/ml) (Ort \pm SS)	61.616\pm28.052	45.198\pm15.499	0.050*
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	65.450(40.13-127.80)	42.790(40.24-177.40)	0.172
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	32.840(4.67-53.90)	27.670(4.62-63.33)	0.329
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	14.705(5.00-25.00)	15.930(5.00-24.97)	0.850
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.240(0.04-0.94)	0.140(0.03-0.30)	0.024*

* $p < 0.05$

25 (OH) vitamin D3 düzeylerine göre hasta grupları değerlendirildiğinde demografik bulgular açısından (yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalar serum ve İdrar bor düzeyleri açısından değerlendirildiğinde her iki

grup arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Bu hasta gruplarında hormonal parametrelerden (FSH, E2, LH, Progesteron) sadece progesteron düzeyi D vitamini eksik olan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). İnsülin direnci parametreleri (HOMA-IR, Quicki), BMI ve elektrolit seviyeleri açısından D vitamin düzeyi eksik ve normal olan gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Hasta gruplarının parathormon düzeyleri incelendiği zaman D vitamini eksik olan grupta PTH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo 4-5).

Grafik 4-2: D vitamini, PTH ve Bor



Hastaların 25(OH) Vitamin D3 gruplarına göre idrar, serum bor ($p>0.05$), PTH ($p<0.05$) düzeyleri grafik 4-2’de verilmiştir.

Serum ve İdrar Bor Değerleri

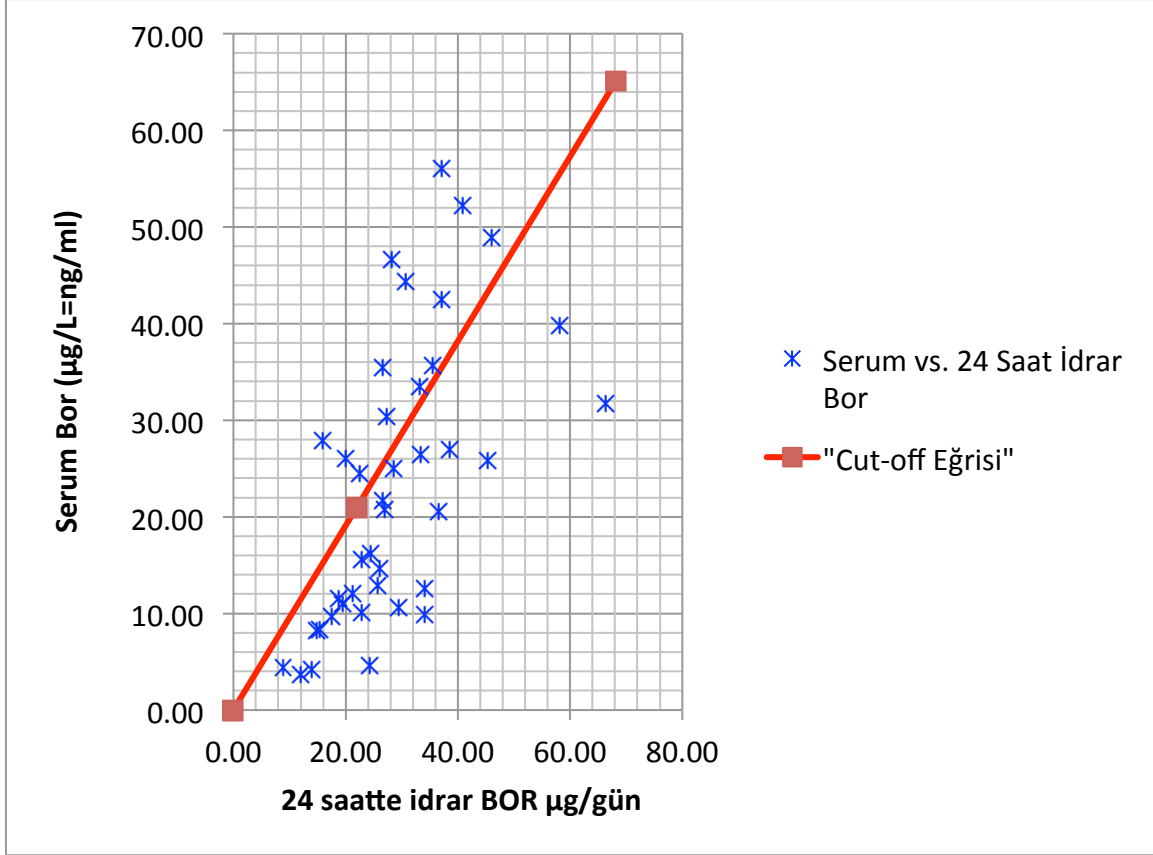
Hastaların serum bor ortanca değeri $26.80(8.80-66.40)$ $\mu\text{g/L}$, günlük bor alımını yansıtan 24 saat idrardaki borun ortanca değeri $21.22(3.65-56.11)$ $\mu\text{g/gün}$ olarak hesaplandı (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Serum ve İdrar Bor değerleri

Parametreler	Sonuçlar
Serum Bor ($\mu\text{g/L}$) (Ort \pm SS)(Ortanca, min-maks)	28.68 ± 11.88 $26.80(8.80-66.40)$
24 Saat İdrar Bor ($\mu\text{g/L}$) (Ort \pm SS)(Ortanca, min-maks)	12.18 ± 5.75 $12.15(3.70-26.10)$
24 Saat İdrar Bor ($\mu\text{g/gün}$) (Ort \pm SS)(Ortanca, min-maks)	23.80 ± 14.52 $21.22(3.65-56.11)$

Serum bor ve idrar bor düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0.088$, $p<0.001$).

Grafik 4-3: Serum ve idrar bor düzeylerinin cut-off değerlere göre dağılımı



Hastaların serum ve idrar bor düzeylerinin cut-off değerlerine göre dağılımı incelendiğinde 13 hastanın cut-off eğrisinin üzerinde olduğu kalan 27 hastanın ise eğrinin altında olduğu grafik 4-3'de gösterilmiştir.

Hastaların değerlendirilen tüm biyokimyasal, mineral ve hormonal parametreleri ile serum bor ve idrar bor parametrelerinin korelasyonları tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4-7: Biyokimyasal, mineral ve hormonal parametreler ile serum bor ve idrar bor parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar	Serum Bor ($\mu\text{g/L}$)		24 Saat İdrar Bor ($\mu\text{g/L}$)		24 Saat İdrar Bor ($\mu\text{g/gün}$)	
		r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
BUN(mg/dl) (Ort \pm SS)	12.98 \pm 3.39	-0.143	0.378	-0.152	0.349	-0.216	0.180
Kreatinin(mg/dl) (Ort \pm SS)	0.64 \pm 0.10	-0.102	0.530	-0.074	0.649	-0.026	0.870
ALT(U/L) (Ort \pm SS)	23.36 \pm 9.68	0.016	0.921	-0.061	0.709	-0.096	0.554
AST(U/L) (Ort \pm SS)	20.70 \pm 7.30	0.005	0.978	-0.111	0.493	-0.038	0.817
ALP(U/L) (Ort \pm SS)	77.17 \pm 22.31	-0.017	0.915	0.092	0.574	0.009	0.951
AKŞ(mg/dl) (Ort \pm SS)	100.34 \pm 12.89	-0.087	0.593	-0.084	0.607	-0.127	0.434
İnsülin Açlık($\mu\text{u/ml}$) (Ortanca, min-maks)	8.87(2.35-63.40)	0.123	0.450	0.137	0.399	-0.058	0.723
Çinko($\mu\text{g/dl}$) (Ort \pm SS)	78.60 \pm 15.68	0.534	<0.001*	0.561	0.000*	0.365	0.020*
Bakır(mg/dl) (Ort \pm SS)	93,32 \pm 12.49	-0.193	0.232	-0.227	0.159	-0.07	0.659
Kalsitonin(pg/ml) (Ort \pm SS)	3.54 \pm 0.77	-0.069	0.672	-0.157	0.333	-0.04	0.806
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	47.43(26.51-119.90)	-0.117	0.471	-0.101	0.534	-0.301	0.058
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	60.29(40.13-177.40)	-0.096	0.557	-0.080	0.623	-0.118	0.466
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	31.13(4.62-63.33)	-0.131	0.422	-0.167	0.304	-0.184	0.255
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	15.17(5.00-25.00)	0.063	0.700	0.094	0.562	-0.136	0.405
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.20(0.03-0.80)	-0.029	0.857	0.087	0.594	-0.083	0.607
TSH($\mu\text{lu/mL}$) (Ortanca, min-maks)	1.77(0.47-4.20)	-0.198	0.222	-0.268	0.095	-0.217	0.178
25-Hidroksivitamin D ($\mu\text{g/L}$) (Ortanca, min-maks)	15.07(5.55-78.68)	-0.139	0.392	-0.236	0.142	-0.033	0.839

***p<0.05**

Yukarıdaki tüm parametreler incelendiğinde çinko ile serum bor ve idrar bor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi (p<0.05, Tablo 4-7).

Kan Elektrolitleri

Hastaların elektrolitlerini incelediğimizde sodyum düzeyinin ortalama 147.97 \pm 2.07 mmol/L, potasyum düzeyinin ortalama 4.49 \pm 0.29 mmol/L, kalsiyum düzeyinin ortalama 9.46 \pm 0.65 mg/dl, fosfat düzeyinin ortalama 3.69 \pm 0.58 mg/dl, magnezyum düzeyinin ise ortalama 0.83 \pm 0.08 mmol/L olarak ölçüldü. Ölçümler normal referans aralıklarındaydı.

Hastaların tüm elektrolit parametreleri ile serum bor ve idrar bor parametrelerinin korelasyonları tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: Elektrolit parametreler ile serum bor ve idrar bor parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ort±SS	Serum Bor (µg/L)		24 Saat İdrar Bor (µg/L)		24 Saat İdrar Bor (µg/gün)	
		r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Sodyum(mmol/L)	147.97±2.07	0.149	0.357	0.110	0.499	-0.091	0.578
Potasyum(mmol/L)	4.49±0.29	0.085	0.600	-0.065	0.689	-0.014	0.944
Kalsiyum(mg/dl)	9.46±0.65	-0.061	0.708	-0.156	0.336	-0.093	0.569
Fosfat(mg/dl)	3.69±0.58	0.076	0.641	-0.004	0.979	0.099	0.542
Magnezyum(mmol/L)	0.83±0.08	-0.349	0.027*	-0.353	0.026*	-0.154	0.341

***p<0.05**

Bor düzeyleri ile elektrolit düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum magnezyum ile serum bor ve idrar bor arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi (p<0.05, Tablo 4-8).

Tablo 4-9’de gruplara göre serum bor düzeyleri ile hastaların elektrolit, mineral, hormonal parametrelerinin ve insülin dirençlerinin karşılaştırılması mevcuttur.

Tablo 4-9: Serum bor düzeylerine göre hastaların elektrolit, mineral, hormonal parametrelerinin ve insülin direncinin değerlendirilmesi

Parametreler	Serum Bor ($\mu\text{g/L}$)		
	Sonuçlar		
	≤ 22 (n=14)	>22 (n=26)	p değeri
İdrar Bor($\mu\text{g/gün}$) (Ortanca,min-maks)	10.527(3.66-27.84)	26.695(4.62-56.11)	0.000*
Sodyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	147.486 \pm 1.364	148.242 \pm 2.354	0.220
Potasyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	4.439 \pm 0.232	4.525 \pm 0.320	0.385
Kalsiyum(mg/dl) (Ort \pm SS)	9.513 \pm 0.371	9.433 \pm 0.774	0.726
Fosfat(mg/dl) (Ort \pm SS)	3.520 \pm 0.732	3.795 \pm 0.469	0.219
Magnezyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	0.868 \pm 0.081	0.823 \pm 0.080	0.098
AKŞ(mg/dl) (Ort \pm SS)	99.030 \pm 12.860	101.057 \pm 13.334	0.641
İnsülin Açlık($\mu\text{u/ml}$) (Ortanca, min-maks)	8.235(2.63-63.40)	9.845(2.35-25.40)	0.944
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.045(0.56-19.39)	2.65(0.49-5.34)	0.812
Quicki (Ort \pm SS)	0.340 \pm 0.035	0.342 \pm 0.033	0.685
BMI(kg/m ²) (Ort \pm SS)	30.200 \pm 5.554	29.938 \pm 4.505	0.900
Çinko($\mu\text{g/dl}$) (Ort \pm SS)	70.243\pm14.799	83.108\pm14.480	0.011*
Bakır(mg/dl) (Ort \pm SS)	96.100 \pm 13.797	91.823 \pm 11.746	0.392
Kalsitonin(pg/ml) (Ort \pm SS)	3.546 \pm 0.752	3.539 \pm 0.805	0.980
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	60.515(30.76-119.40)	45.035(26.51-119.90)	0.231
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	63.570(40.15-86.56)	56.800(40.13-177.40)	0.878
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	32.330(4.62-54.87)	30.270(4.67-63.33)	0.970
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	15.170(5.00-24.39)	15.465(5.00-25.00)	0.474
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.185(0.07-0.61)	0.205(0.03-0.94)	0.812
25-HidroksivitaminD ($\mu\text{g/L}$)(Ortanca, min-maks)	12.785(7.78-51.92)	15.325(5.55-78.68)	0.685

***p<0.05**

Serum bor normal referans değer çalışmalarında belirlenen ortanca serum bor düzeyi olan 22 $\mu\text{g/L}$ cut-off değer olarak alınıp hastalar gruplandırıldığında serum bor düzeyi ≤ 22 ve >22 olan gruplarda sadece serum çinko düzeyinde anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu cut-off değere göre yapılan gruplandırmada hastalar arasında elektrolit düzeyleri, hormon parametreleri ve insülin direnci parametrelerine göre anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$, Tablo4-9)

Tablo 4-10'de gruplara göre idrar bor düzeyleri ile hastaların elektrolit, mineral, hormonal parametrelerinin ve insülin dirençlerinin karşılaştırması mevcuttur.

Tablo 4-10: İdrar bor düzeylerine göre hastaların elektrolit, mineral, hormonal parametrelerinin ve insülin direncinin değerlendirilmesi

Parametreler	İdrar Bor ($\mu\text{g/gün}$)		
	Sonuçlar		
	<21 (n=18)	\geq 21 (n=22)	p değeri
Serum Bor ($\mu\text{g/L}$) (Ortanca, min-maks)	22.000(8.80-34.10)	33.300(15.80-66.40)	0.000*
Sodyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	148.283 \pm 1.892	147.727 \pm 2.225	0.366
Potasyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	4.508 \pm 0.286	4.484 \pm 0.304	0.802
Kalsiyum(mg/dl) (Ort \pm SS)	9.422 \pm 0.714	9.493 \pm 0.620	0.757
Fosfat(mg/dl) (Ort \pm SS)	3.615 \pm 0.711	3.767 \pm 0.454	0.416
Magnezyum(mmol/L) (Ort \pm SS)	0.856 \pm 0.0877	0.824 \pm 0.0765	0.225
AKŞ(mg/dl) (Ort \pm SS)	102.662 \pm 13.303	98.454 \pm 12.535	0.311
İnsülin Açlık($\mu\text{u/ml}$) (Ortanca, min-maks)	8.845(2.63-63.40)	8.620(2.35-25.40)	0.581
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.69(0.56-19.39)	2.05(0.49-5.34)	0.510
Quicki (Ort \pm SS)	0.34 \pm 0.037	0.34 \pm 0.031	0.476
BMI(kg/m^2) (Ort \pm SS)	31.250 \pm 4.756	29.032 \pm 4.760	0.112
Çinko($\mu\text{g/dl}$) (Ort \pm SS)	75.133 \pm 15.595	81.446 \pm 15.532	0.210
Bakır(mg/dl) (Ort \pm SS)	91.672 \pm 12.493	94.668 \pm 12.627	0.717
Kalsitonin(pg/ml) (Ort \pm SS)	3.453 \pm 0.721	3.614 \pm 0.830	0.524
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	61.620(29.10-119.90)	41.165(26.51-84.61)	0.055
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	66.180(40.15-94.93)	56.800(40.13-177.40)	0.325
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	31.920(4.62-54.87)	30.270(4.67-63.33)	0.422
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	16.565(5.00-24.97)	13.005(5.00-25.00)	0.381
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.205(0.07-0.94)	0.175(0.03-0.80)	0.476
25-HidroksivitaminD($\mu\text{g/L}$) (Ortanca, min-maks)	13.895(6.04-78.68)	15.940(5.55-59.39)	0.737

*p<0.05

Diyet ile alımı ifade eden idrar bor düzeyleri açısından belirlenen cut-off değeri olarak ortanca değer olan 21 µg/gün alınıp hastalar gruplandırıldığında 18 hastanın düşük düzeyde bor alımı olan grubu (idrар bor <21 µg/gün), 22 hastanın ise daha yüksek miktarda bor alımı olan grubu (idrар bor ≥21 µg/gün) oluşturduğu belirlendi. Bu gruplar elektrolit, hormon, insülin resistan parametreleri açısından karşılaştırıldığında, Mg düzeyinin düşük bor alımı olan grupta (idrар bor <21 µg/gün) yüksek olduğu görüldü (p>0.05, Tablo 4-10).

İdrар bor düzeyi <21 µg/gün olan grubun ortalama idrар bor düzeyi 10.07 µg/gün; idrар bor düzeyi ≥21 µg/gün olan grupta ortalama bor düzeyi 33.76 µg/gün olarak bulundu (p<0.0001). İdrар bor düzeyi diyetle alımı yansıttığı için idrardaki bor seviyesi düşük olan hastalarda serum bor düzeyide istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.0001). idrар bor <21 µg/gün olan hasta grubunda ortalama serum bor düzeyi 22.00 µg/L olup; idrар bor ≥21 µg/gün olan hasta grubunda ise ortalama serum bor düzeyi 33.30 µg/L olduğu belirlenmiştir (p<0.0001). Benzer olarak serum bor düzeyine göre yapılan gruplandırmada (≤22 µg/L ve >22 µg/L) düşük serum bor düzeylerinde idrар bor düzeyleride anlamlı düşük bulunmuştur (12.65 ve 28.68 µg/gün, p<0.0001).

Lipit Profili

Hastaların lipid profilleri incelendiği zaman total kolesterol düzeyinin ortalama 206.07±47.566 mg/dl olduğu, HDL kolesterol düzeyinin 52.84±14.19 mg/dl olduğu, LDL kolesterol düzeyinin 134.84±41.98 mg/dl olduğu, Trigliserid ortanca değeri 120.00(50.27-458.58) mg/dl olarak saptandı. Hastaların lipid profili parametreleri ile serum bor ve idrар bor parametrelerinin korelasyonları tablo 4-11’de verilmiştir.

Tablo 4-11: Lipid profili ile serum bor ve idrар bor parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar	Serum Bor (µg/L)		24 Saat İdrар Bor (µg/L)		24 Saat İdrар Bor (µg/gün)	
		r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Total kolesterol(mg/dl) (Ort±SS)	206.07±47.566	0.079	0.087	-0.082	0.614	0.044	0.791
HDL(mg/dl)(Ort±SS)	52.84±14.19	-0.056	0.730	-0.124	0.445	0.090	0.582
LDL(mg/dl)(Ort±SS)	134.84±41.98	-0.012	0.943	-0.124	0.446	0.039	0.812
Trigliserid(mg/dl) (Ortanca, min-maks)	120.00 (50.27-458.58)	0.295	0.065	0.228	0.158	0.210	0.192

*p<0.05

Bor düzeyleri ile lipid profili arasındaki ilişki incelendiğinde lipid profili ile serum bor ve idrar bor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 4-11).

HDL düzeylerine göre oluşturulmuş hasta gruplarının (HDL düşük <50 mg/dl ve HDL yüksek ≥ 50 mg/dl) elektrolit, mineral, hormonal parametreleri ve insülin dirençlerinin karşılaştırması Tablo 4-12’de mevcuttur.

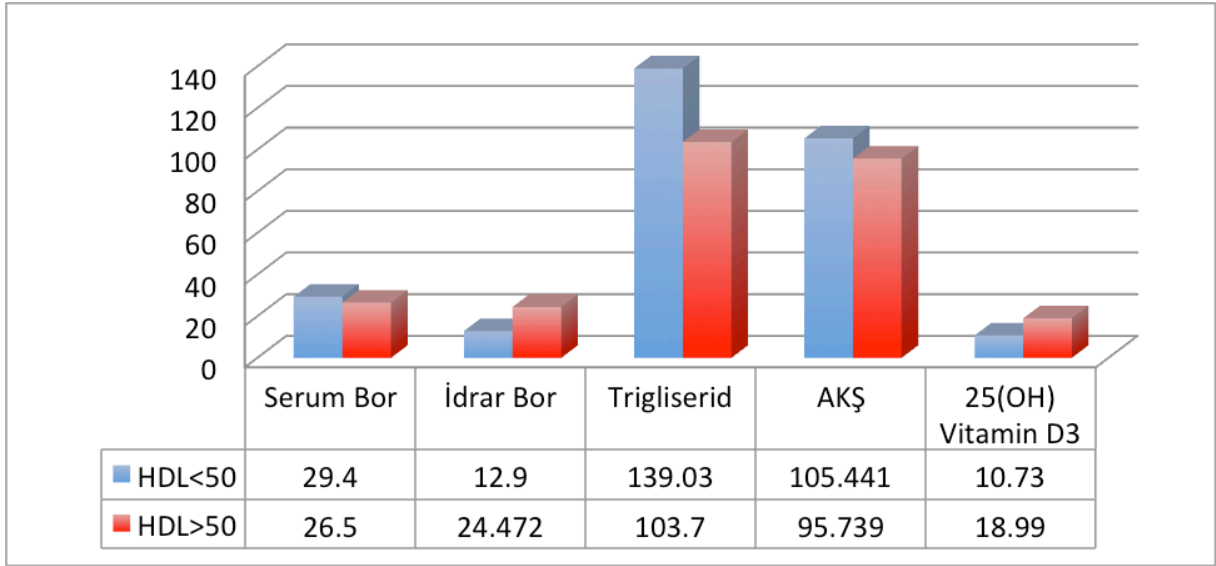
Tablo 4-12: HDL düzeylerine göre oluşturulmuş hasta gruplarının elektrolit, mineral, hormonal parametreleri, trigliserid düzeyleri ve insülin dirençlerinin karşılaştırması

Parametreler	HDL(mg/dl)		
	Sonuçlar		
	<50 (n=19)	≥ 50 (n=21)	p değeri
Serum Bor($\mu\text{g/L}$)(Ortanca, min-maks)	29.40(8.80-66.40)	26.50(14.00-58.10)	0.592
İdrar Bor($\mu\text{g/gün}$)(Ortanca,min-maks)	12.90(3.66-52.20)	24.472(4.20-56.11)	0.361
Sodyum(mmol/L)(Ort \pm SS)	148.303 \pm 2.155	147.683 \pm 2.006	0.555
Potasyum(mmol/L)(Ort \pm SS)	4.393\pm0.237	4.587\pm0.312	0.034*
Kalsiyum(mg/dl)(Ort \pm SS)	9.320 \pm 0.832	9.589 \pm 0.426	0.555
Fosfat(mg/dl)(Ort \pm SS)	3.658 \pm 0.597	3.736 \pm 0.577	0.678
Magnezyum(mmol/L)(Ort \pm SS)	0.819 \pm 0.070	0.856 \pm 0.090	0.155
Trigliserid(mg/dl)(Ortanca, min-maks)	139.030(63.28-458.58)	103.700(50.27-180.00)	0.031*
AKŞ(mg/dl)(Ort \pm SS)	105.441\pm14.280	95.739\pm9.679	0.018*
İnsülin Açlık($\mu\text{u/ml}$)(Ortanca, min-maks)	12.050(2.63-63.40)	7.310(2.35-15.09)	0.007*
HOMA-IR(Ortanca, min-maks)	2.99(0.56-19.39)	1.78(0.49-3.62)	0.003*
Quicki(Ort \pm SS)	0.33\pm0.034	0.35\pm0.028	0.001*
BMI(kg/m ²)(Ort \pm SS)	32.068\pm4.866	28.186\pm4.077	0.004*
Çinko($\mu\text{g/dl}$)(Ort \pm SS)	81.300 \pm 13.105	76.167 \pm 17.664	0.307
Bakır(mg/dl)(Ort \pm SS)	89.547 \pm 6.675	96.733 \pm 15.449	0.178
Kalsitonin(pg/ml)(Ort \pm SS)	3.462 \pm 0.739	3.614 \pm 0.822	0.543
Parathormon(pg/ml)(Ortanca, min-maks)	50.940(29.81-119.90)	43.790(26.51-119.00)	0.452
FSH(mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	61.00(40.30-90.56)	59.580(40.13-177.40)	0.872
LH(mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	31.090(5.98-48.35)	31.980(4.62-63.33)	0.395
E2(mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	14.910(5.00-25.00)	15.430(5.00-24.97)	0.688
Progesteron(ng/mL)(Ortanca, min-maks)	0.200(0.04-0.80)	0.210(0.03-0.94)	0.915
25(OH)vitaminD($\mu\text{g/L}$)(Ortanca, min-maks)	10.730(6.04-78.68)	18.990(5.55-59.39)	0.010*

***p<0.05**

HDL düzeyi düşük (<50 mg/dl) ve yüksek (≥ 50 mg/dl) olan gruplar elektrolit, mineral, hormonal parametreler, trigliserid düzeyleri ve insülin resistan parametreleri açısından değerlendirildiğinde, HDL düşük olan gruptaki potasyum ve 25 (OH) vitamin D3 düzeylerinin istatistiksel anlamlı düşük olduğu ($p<0.05$); insülin resistan parametreleri (HOMA-IR, Quicki) ve trigliserid düzeylerinin ise HDL düşük olan grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$, Tablo 4-12).

Grafik 4-4: HDL gruplarının dağılımı



Grafik 4-4’de HDL düzeyi düşük olan hastaların diğer gruba göre idrar bor atılımlarının düşük serum bor düzeylerinin ise yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0.05$).

İdrar Parametreleri

Hastaların 24 saatlik idrar sonuçları incelendiğinde 24 saat idrar sodyum ortanca değerinin 107.500(23.00-278.00) mEq/gün, 24 saat idrar potasyum ortanca değerinin 32.00(12.00-138.00) Eq/gün, 24 saat idrar kalsiyum ortalama değerinin 139.94±76.54 mg/gün, 24 saat idrar fosfor ortalama değerinin 718.80±220.13 mg/gün, 24 saat magnezyum ortalama değerinin 95.35±27.60 mg/gün, 24 saat idrar glukoz ortanca değerinin 44.50(0.00-780.00) mg/gün olduğu gözlemlendi. Tablo 4-13’de gruplara göre 25 OH vitamin D3 düzeyleri ile idrar elektrolit parametrelerinin karşılaştırılması mevcuttur.

Tablo 4-13: 25(OH) Vitamin D3 düzeylerine göre hastaların idrar elektrolit parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametreler	25(OH) Vitamin D3(µg/L)		
	Sonuçlar		
	≤ 20 (n=28)	>20 (n=12)	p değeri
24 saat idrar sodyum (mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	114.00(45.00-278.00)	64.5.00(23.00-163.00)	0.004*
24 saat idrar potasyum (Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	38.00(16.00-138.00)	29.500(12.00-72.00)	0.154
24 saat idrar kalsiyum (mg/gün) (Ortanca, min-maks)	117.550(41.40-323.00)	106.175(55.80-383.60)	0.760
24 saat idrar fosfor (mg/gün) (Ort±SS)	710.360±222.813	738.500±222.140	0.716
24 saat idrar magnezyum (mg/gün) (Ort±SS)	90.835±25.645	105.908±30.246	0.115
24 saat idrar glukoz (mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	54.250(0-780.00)	24.250(0-406.00)	0.439

*p<0.05

D vitamin eksikliği olan ve normal olan hasta grupları idrarda elektrolit atımları açısından değerlendirildiğinde sadece sodyum atılımının D vitamin eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlendi (p<0.05). Glukozüri açısından D vitamin düzeyi normal ve düşük olan hasta grupları arasında fark yoktu (p>0.05, Tablo 4-13).

Hastaların idrar parametreleri ile serum bor ve idrar bor parametrelerinin korelasyonları tablo 4-14’de verilmiştir.

Tablo 4-14: İdrar parametreleri ile serum bor ve idrar bor sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar	Serum Bor (µg/L)		24 Saat İdrar Bor (µg/L)		24 Saat İdrar Bor (µg/gün)	
		r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
24 saat idrar sodyum (mEq/gün)(Ort±SS)	107.500 (23.00-278.00)	-0.103	0.527	-0.111	0.493	-0.528	0.000*
24 saat idrar potasyum (Eq/gün)(Ortanca, min-maks)	32.00 (12.00-138.00)	-0.146	0.369	-0.262	0.102	-0.612	0.000*
24 saat idrar kalsiyum (mg/gün)(Ort±SS)	139.94 ±76.54	-0.035	0.828	-0.010	0.951	0.095	0.563
24 saat idrar fosfor (mg/gün)(Ort±SS)	718.80 ±220.13	0.107	0.511	0.169	0.296	0.545	0.000*
24 saat idrar magnezyum (mg/gün)(Ort±SS)	95.35 ±27.60	0.119	0.464	0.044	0.786	0.299	0.061
24 saat idrar glukoz (mg/ gün)(Ortanca, min-maks)	44.50 (0.00-780.00)	0.256	0.111	0.200	0.038*	0.328	0.217

*p<0.05

Yukarıdaki tüm parametreler incelendiğinde idrar parametreleri ile serum bor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0.05$). İdrar bor düzeyleri ile korelasyon incelendiğinde idrar glukoz ve idrar fosfor ile istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenirken, idrar sodyum ve idrar potasyum ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0.05$, Tablo 4-14).

Hastaların serum ve idrar bor düzeylerine göre yapılan hasta gruplarındaki elektrolit atılımlarının değerlendirilmesi Tablo 4-15 verilmiştir.

Tablo 4-15: Serum ve idrar bor alım düzeylerine göre yapılan hasta gruplarının idrar elektrolit parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Serum Bor ($\mu\text{g/L}$)			İdrar Bor ($\mu\text{g/gün}$)		
	Sonuçlar			Sonuçlar		
	≤ 22 (n=14)	>22 (n=26)	p değeri	<21 (n=18)	≥ 21 (n=22)	p değeri
24 saat idrar sodyum (mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	115.00 (23.00-278.00)	107.00 (24.00-233.00)	0.664	139.500 (23.00-278.00)	83.500 (24.00-206.00)	0.003*
24 saat idrar potasyum(Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	34.00 (25.00-77.00)	32.000 (12.00-138.00)	0.566	45.500 (29.00-88.00)	28.500 (12.00-138.00)	0.000*
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün) (Ortanca, min-maks)	110.300 (55.80-323.00)	123.750 (41.40-383.60)	0.989	107.325 (55.00-323.00)	136.800 (41.40-383.60)	0.180
24 saat idrar fosfor(mg/gün) (Ort \pm SS)	703.586 \pm 244.991	726.996 \pm 210.204	0.753	585.094 \pm201.186	828.200 \pm171.369	0.000*
24 saat idrar magnezyum(mg/gü) (Ort \pm SS)	96.521 \pm 31.541	94.731 \pm 25.898	0.848	83.761 \pm26.770	104.85 \pm25.020	0.014*
24 saat idrar glukoz (mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	16.250 (0-228.00)	83.200 (0-780.00)	0.021*	18.250 (00.00-238.00)	52.000 (00.00-780.00)	0.180

***p<0.05**

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda serum bor düzeyi düşük olan gruplarda 24 saatte idrarda glukoz atılımı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 4-15).

Hastaların HDL düzeylerine göre HDL düşük ve yüksek gruptaki idrar elektrolit parametreleri incelendiğinde HDL düşük (<50 mg/dl) gruptaki 24 saat idrar sodyum düzeyinin ortanca değerinin 124.000(56.00-278.00) olduğu, HDL yüksek (≥ 50 mg/dl) gruptaki idrar sodyum ortanca değerinin ise 67.000(23.00-204.00) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.001$, $p<0.05$).

Kemik Dansitometri Sonuçları

40 hastanın 6'sında (%15) travmaya bağlı kırık öyküsü mevcuttu (Tablo 4-16). 40 hastanın menopoz sonrası KMD verileri incelendiğinde; 12(%30) hastanın lumbar ve femur T-skoru parametrelerine göre osteoporoz, 13(%32.5) hastanın osteopeni tanısı mevcuttu. 15 (%37.5) hastanın ise T-skorlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (Tablo 4-16). Hastaların L1-4 T-skor değeri ortalama -1.08 ± 1.29 , Femur boynu T-skoru değeri ortalama -0.77 ± 0.95 olarak hesaplandı. Hastaların ortalama Lumbar L1-4 BMD (g/cm^2) 1.114 ± 0.153 , Femur boynu BMD (g/cm^2) 0.960 ± 0.17 olarak bulundu.

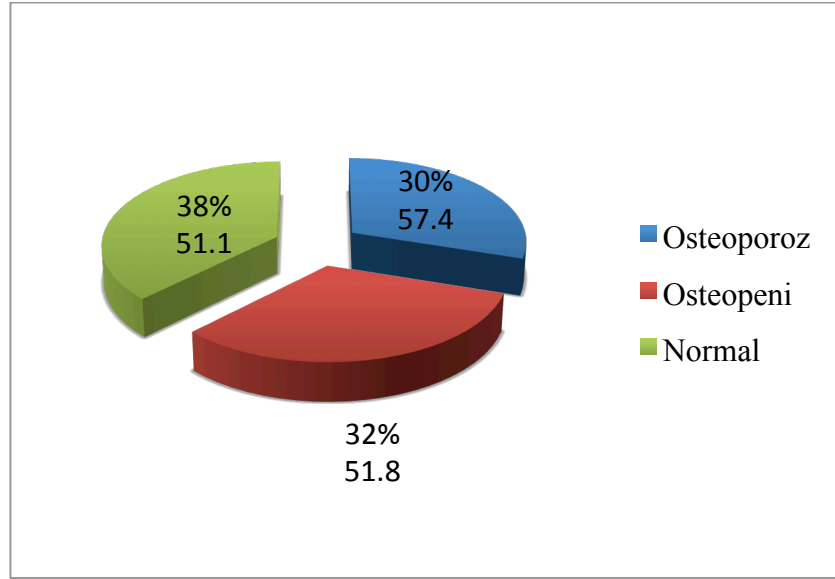
DSÖ 2008 FRAX skorlamasına göre total kırık riski için normal sınır %20, kalça kırık riski için normal sınır %3'dür [131]. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda total kırık riski ortalama yüzdesi 4.18 ± 1.70 , kalça kırık riski ortalama yüzdesi 0.42 ± 0.61 olarak belirlendi. Bu doğrultuda 40(%100) hastanın tamamında total kırık riski %20'nin altında olduğu, 1(%2.5) hastada kalça kırık riskinin >3 olduğu, diğer 39(%97.5) hastada riskin <3 olduğu tesbit edildi.

Hastaların FRAX skorlama sonuçlarına göre dağılımı tablo 4-16'de verilmiştir.

Tablo 4-16: Gruplara göre FRAX skorlama sonuçları

Parametreler	Osteoporoz	Osteopeni	Normal
Hasta sayısı n(%)	12(%30)	13(%32.5)	15(%37.5)
Kırık öyküsü n(%)	2(%33.3)	1(%16.6)	3(%50)
FRAX total fraktür riski (%)	5.0	4.4	3.6
FRAX kalça fraktür riski (%)	0.8	0.5	0.1

Grafik 4-5: KMD'ye göre grup dağılımı



Hastaların KMD parametrelerine göre grup dağılımları ve yaş ortalamaları grafik 4-5’de verilmiştir.

Tablo 4-17’de kemik dansitometri sonuçları ile yaş parametrelerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4-17: Kemik dansitometri sonuçları ile yaş parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ort±SS	Lumbar T skor		Lumbar BMD (g/cm ²)		Femur T skor		Femur BMD (g/cm ²)	
		r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Menopoz yaşı	48.75 ±3.5	-0.383	0.016*	-0.431	0.006*	-0.125	0.184	-0.313	0.049*
Şimdiki yaşı	53.22 ±5.9	-0.414	0.009*	-0.440	0.005*	-0.249	0.121	-0.331	0.037*

***p<0.05**

Hastaların menopoz yaşları ve şimdiki yaşları ile Lumbar T-skoru, Lumbar L1-4 BMD, Femur boyun BMD arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü (p<0.05, Tablo 4-17).

Hastaların biyokimyasal, mineral ve hormonal parametreler ile kemik dansitometri sonuçlarının korelasyon analizi tablo 4-18’de verilmiştir.

Tablo 4-18: Biyokimyasal, mineral, hormonal parametreler ve FRAX skorlaması ile kemik dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler (Ort±SS)	Lumbar T skor (-1.08±1.29)		Lumbar BMD (g/cm ²) (1.114±0.153)		Femur T skor (-0.77±0.95)		Femur BMD (g/cm ²) (0.960±0.17)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
FRAX total fraktür riski (%)	-0.387	0.015*	-0.410	0.009*	-0.628	0.000*	-0.743	0.000*
FRAX kalça fraktür riski (%)	-0.626	0.000*	-0.609	0.000*	-0.823	0.000*	-0.965	0.000*
BUN(mg/dl)	-0.234	0.151	-0.121	0.463	-0.043	0.793	0.101	0.535
Kreatinin(mg/dl)	0.113	0.495	0.015	0.926	0.067	0.683	-0.058	0.720
ALT(U/L)	-0.078	0.636	0.065	0.692	0.112	0.493	0.033	0.840
AST(U/L)	-0.218	0.183	-0.130	0.429	-0.005	0.974	-0.092	0.571
ALP(U/L)	-0.155	0.348	-0.271	0.096	-0.168	0.301	-0.223	0.166
AKŞ(mg/dl)	0.094	0.570	0.147	0.370	0.175	0.280	0.288	0.071
İnsülin Açlık(µu/ml)	0.083	0.617	0.157	0.341	0.459	0.003*	0.365	0.021*
Çinko(µg/dl)	-0.431	0.006*	-0.428	0.007*	-0.004	0.983	-0.096	0.556
Bakır(mg/dl)	-0.082	0.619	-0.259	0.112	-0.065	0.691	-0.103	0.528
Kalsitonin(pg/ml)	0.143	0.384	0.027	0.868	-0.105	0.519	-0.273	0.089
Parathormon(pg/ml)	0.293	0.070	0.249	0.127	0.133	0.412	0.118	0.467
FSH(mIU/mL)	-0.379	0.017*	-0.317	0.049*	-0.350	0.027*	-0.294	0.065
LH(mIU/mL)	-0.254	0.119	-0.226	0.167	-0.264	0.100	-0.218	0.177
E2(mIU/mL)	0.381	0.017*	0.355	0.027*	0.285	0.075	0.301	0.060
Progesteron(ng/mL)	0.424	0.007*	0.392	0.014*	0.245	0.128	0.165	0.308.
TSH(µlu/mL)	0.067	0.684	-0.084	0.612	-0.130	0.422	-0.149	0.358
25-Hidroksivitamin D (µg/L)	-0.183	0.266	-0.220	0.179	-0.036	0.826	-0.073	0.653

***p<0.05**

Yukarıdaki parametreleri incelediğimizde tüm kemik dansitometri parametreleri ile FRAX total ve kalça fraktür risk skorlaması arasında negatif yönde kuvvetli ve anlamlı istatistiksel korelasyon izlendi. Yine Lumbar T-skoru ve Lumbar L1-4 BMD ile çinko arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tesbit edilmiştir. Femur T-skoru ve Femur boyun BMD ile insülin açlık düzeyi arasında ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmektedir. Hastaların Lumbar T-skoru ve Lumbar L1-4 BMD skorları ile progesteron, E2 arasında pozitif yönde korelasyon mevcut iken, FSH değerleri ile Lumbar T-skoru, Lumbar L1-4 BMD ve Femur T-skoru arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (p<0.05, Tablo 4-18).

Çalışmada incelenen 24 saatlik idrar parametreleri ve kemik dansitometri sonuçları arasındaki korelasyon analizinde 24 saat idrar potasyumu ile Femur boyun BMD arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenirken (r=0.339, p=0.032, p<0.05) diğer parametreler arasında istatistiksel fark yoktur (p>0.05).

Hastaların idrar parametreleri ve FRAX kırık risk skorlamaları tablo 4-19'da verilmiştir.

Tablo 4-19: İdrar parametreleri ile FRAX kırık risk skorlama sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	FRAX total fraktür riski (%)		FRAX kalça fraktür riski (%)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
24 saat idrar sodyum(mEq/gün)	-0.401	0.010*	-0.336	0.034*
24 saat idrar potasyum(Eq/gün)	-0.372	0.018*	-0.366	0.020*
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün)	-0.370	0.019*	-0.233	0.147
24 saat idrar fosfor(mg/gün)	-0.008	0.959	0.033	0.841
24 saat idrar magnezyum(mg/gün)	0.034	0.834	0.249	0.121
24 saat idrar klor(mEq/24saat)	-0.391	0.013*	-0.339	0.032*
24 saat idrar glukoz(mg/ gün)	-0.270	0.092	-0.179	0.268

***p<0.**

İdrar parametreleri ile FRAX risk skor korelasyonu incelendiği zaman her iki risk skor parametresi ile idrar sodyum, idrar potasyum ve idrar klor arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon izlenirken, idrar kalsiyumu ile sadece FRAX total fraktür riski arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (p<0.05, Tablo 4-19).

Hastaların kemik dansitometri sonuçlarının (Lumbar T skoru, Lumbar BMD, Femur T skoru, Femur BMD) oluşturulan hasta grupları (menopoz süresi, serum bor düzeyi, idrar bor düzeyi, BMI, AKŞ, HDL, Trigliserid, E2, HOMA-IR, Quicki, 25(OH) vitamin D3)ile karşılaştırılması tablo 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-20:Kemik dansitometri sonuçlarının hasta grupları ile karşılaştırılması

Parametreler	Lumbar T skor		Lumbar BMD (g/cm ²)		Femur T skor		Femur BMD (g/cm ²)	
	(Ort±SS)	P değeri	(Ort±SS)	P değeri	(Ort±SS)	P değeri	(Ort±SS)	P değeri
Menopoz süresi <5	-0.904±1.367	0.317	1.125±0.167	0.150	-0.654±0.927	0.292	0.983±0.131	0.312
Menopoz süresi ≥5	-1.336±1.109		1.014±0.316		-0.993±1.013		0.936±0.146	
Serum Bor (µg/L)≤22	-0.793±1.235	0.350	1.135±0.159	0.338	-0.664±1.153	0.607	0.979±0.152	0.666
Serum Bor (µg/L) >22	-1.196±1.313		1.060±0.263		-0.830±0.856		0.959±0.130	
İdrar Bor (µg/gün) <21	-1.172±1.339	0.929	1.041±0.166	0.925	-0.633±0.989	0.980	1.000±0.135	0.879
İdrar Bor (µg/gün) ≥21	-0.959±1.263		1.071±0.276		-0.886±0.942		0.938±0.134	
BMI (kg/m ²) <30	-1.230±1.192	0.322	1.034±0.266	0.101	-1.065±0.960	0.023*	0.914±0.118	0.003*
BMI (kg/m ²) ≥30	-0.818±1.403		1.157±0.159		-0.377±0.828		1.037±0.130	
AKŞ (mg/dl) <95	-1.233±1.206	0.507	1.001±0.315	0.074	-1.207±0.934	0.025*	0.899±0.116	0.013*
AKŞ (mg/dl) ≥95	-0.948±1.343		1.137±0.150		-0.512±0.893		1.007±0.134	
HDL (mg/dl) <50	-1.095±1.476	0.855	1.128±0.167	0.282	-0.721±0.759	0.752	0.989±0.131	0.315
HDL (mg/dl) ≥50	-1.019±1.121		1.048±0.277		-0.819±1.127		0.946±0.141	
Trigliserid (mg/dl)<150	-1.064±1.285	0.945	1.118±0.144	0.195	-0.861±0.871	0.381	0.939±0.124	0.054
Trigliserid (mg/dl)≥150	-1.033±1.342		1.013±0.364		-0.567±1.155		1.029±0.148	
Metabolik Send. Yok	-0.883±1.203	0.452	1.127±0.147	0.318	-0.906±0.967	0.435	0.929±0.116	0.116
Metabolik Send. Var	-1.200±1.36		1.053±0.283		-0.664±0.961		0.997±0.147	
E2 (mIU/mL) <20	-1.256±1.215	0.206	1.038±0.262	0.089	-0.984±0.835	0.071	0.938±0.130	0.088
E2 (mIU/mL)≥20	-0.720±1.370		1.167±0.147		-0.420±1.074		1.014±0.139	
HOMA-IR≤2.1	-1.022±1.337	0.886	1.036±0.302	0.226	-0.961±1.065	0.266	0.925±0.126	0.084
HOMA-IR>2.1	-1.082±1.273		1.127±0.150		-0.618±0.857		1.000±0.138	
HOMA-IR≤1.8	-1.285±1.167	0.412	0.991±0.318	0.056	-1.207±1.079	0.034*	0.891±0.121	0.009*
HOMA-IR>1.8	-0.931±1.350		1.137±0.155		-0.538±0.817		1.007±0.129	
Quicki≤0.357	-0.941±1.325	0.425	1.135±0.152	0.055	-0.541±0.801	0.026*	0.998±0.135	0.034*
Quicki>0.357	-1.292±1.214		0.985±0.330		-1.254±1.108		0.901±0.120	
25-Hidroksivitamin D (µg/L)≤20	-1.042±1.299	0.926	1.084±0.257	0.925	-0.775±1.038	0.980	0.964±0.138	0.879
25-Hidroksivitamin D (µg/L)>20	-1.083±1.308		1.091±0.172		-0.767±0.784		0.971±0.139	

***p<0.05**

Kemik dansitometri parametrelerine göre hasta grupları incelendiğinde BMI ≥30 kg/m² olan ve obez olarak tanımlanan hastaların Femur T skor ve Femur BMD parametrelerinin anlamlı yüksek olduğu, yine insülin resistan parametrelerine(HOMA-IR ve Quicki) göre insülin direnci olmayan hasta gruplarında ve AKŞ <95 mg/dl olan hasta gruplarındaki hastaların Femur T skor ve Femur BMD parametrelerinin anlamlı yüksek olduğu belirlendi (p<0.005, Tablo 4-20).

KMD sonuçlarına göre tanımlanan osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının elektrolit, mineral, hormonal parametre ve insülin dirençlerinin karşılaştırılması tablo 4-21’de verilmiştir.

Tablo 4-21: Osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının elektrolit, mineral, hormonal ve insülin resistan parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar			p değeri
	Osteoporoz (n=12)	Osteopeni (n=13)	Normal (n=15)	
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	28.15(14.80-45.30)	27.30(11.90-66.40)	26.50(8.80-40.80)	0.659
İdrar Bor(µg/gün) (Ortanca, min-maks)	16.835(8.17-56.11)	27.00(3.66-48.88)	21.66(4.20-52.20)	0.834
Sodyum(mmol/L) (Ort±SS)	148.490±2.744	148.249±1.873	147.331±1.527	0.162
Potasyum(mmol/L) (Ort±SS)	4.526±0.288	4.497±0.313	4.468±0.295	0.883
Kalsiyum(mg/dl) (Ort±SS)	9.233±1.036	9.739±0.346	9.403±0.368	0.078
Fosfat(mg/dl) (Ort±SS)	3.798±0.510	3.810±0.490	3.523±0.690	0.343
Magnezyum(mmol/L) (Ort±SS)	0.833±0.077	0.831±0.100	0.849±0.073	0.818
AKŞ(mg/dl) (Ort±SS)	100.268±12.345	96.615±10.630	103.646±14.895	0.364
İnsülin Açlık(µu/ml) (Ortanca, min-maks)	8.62(2.63-17.82)	8.37(2.35-25.40)	12.05(4.04-63.40)	0.306
Kalsitonin(pg/ml) (Ort±SS)	3.533±0.812	3.689±0.799	3.420±0.764	0.672
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	47.385(28.79-119.90)	41.340(26.51-89.30)	58.360(30.94-119.40)	0.318
Çinko(µg/dl) (Ort±SS)	85.442±15.525	71.546±12.759	79.253±16.421	0.082
Bakır(mg/dl) (Ort±SS)	92.933±12.258	94.169±10.394	90.893±14.946	0.796
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.25(0.56-4.41)	2.11(0.49-5.12)	2.81(0.96-19.39)	0.337
Quicki (Ort±SS)	0.344±0.032	0.352±0.036	0.331±0.030	0.308
BMI (kg/m ²) (Ort±SS)	29.125±3.812	29.115±5.350	31.547±5.003	0.330
25-Hidroksivitamin D (µg/L)(Ortanca, min-maks)	13.895(6.04-59.39)	16.700(8.35-78.68)	10.910(5.55-32.95)	0.190

***p<0.05**

KMD sonuçlarına göre tanımlanan hasta gruplarının incelenmesinde elektrolit (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfa), mineral (çinko, bakır), hormon (kalsitonin, parathormon, 25 (OH) vitamin D3) ve insülin resistan parametreleri (HOMA-IR, Quicki) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir (p>0.005, Tablo 4-21).

KMD sonuçlarına göre tanımlanan osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının demografik özelliklerine, hormon ve vücut yağ dağılım parametrelerine göre karşılaştırması tablo 4-22’da verilmiştir.

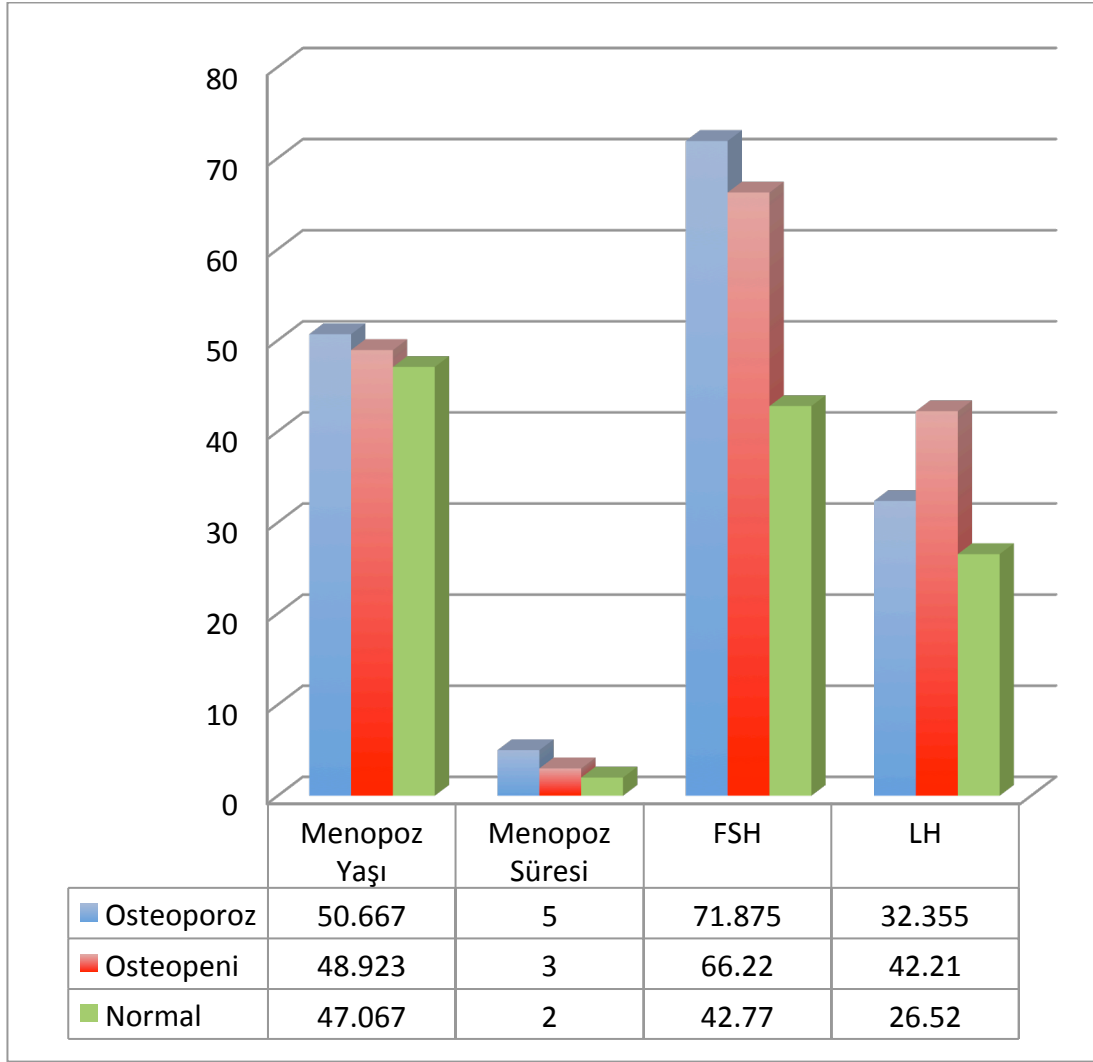
Tablo 4-22: Osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının demografik özellikleri, hormon ve vücut yağ dağılım parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar			p değeri
	Osteoporoz (n=12)	Osteopeni (n=13)	Normal (n=15)	
Yaş (Ort±SS)	57.417±6.960	51.846±2.824	51.067±5.509	0.009*
Menopoz yaşı (Ort±SS)	50.667±3.822	48.923±2.871	47.067±3.195	0.027*
menopoz süresi (Ortanca, min-maks)	5.00(3.00-19.00)	3.00(1.00-5.00)	2.00(1.00-8.00)	0.026*
FSH (mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	71.875(40.24-177.40)	66.220(40.44-127.80)	42.770(40.13-80.27)	0.021*
LH (mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	32.355(10.33-63.33)	42.210(15.99-54.87)	26.520(4.62-44.49)	0.009*
Vücut ağırlık(kg) (Ort±SS)	73.075±9.963	72.931±10.161	83.687±11.595	0.015*
Vücut yağ kütlesi(kg) (Ort±SS)	26.667±6.340	26.639±6.279	32.840±8.096	0.037*
Gövde yağ(kg) (Ort±SS)	12.558±3.422	12.300±2.263	15.487±3.755	0.022*
Gövde yağsız kas kütlesi(kg) (Ort±SS)	26.258±3.019	26.331±2.351	28.573±2.518	0.040*

***p<0.05**

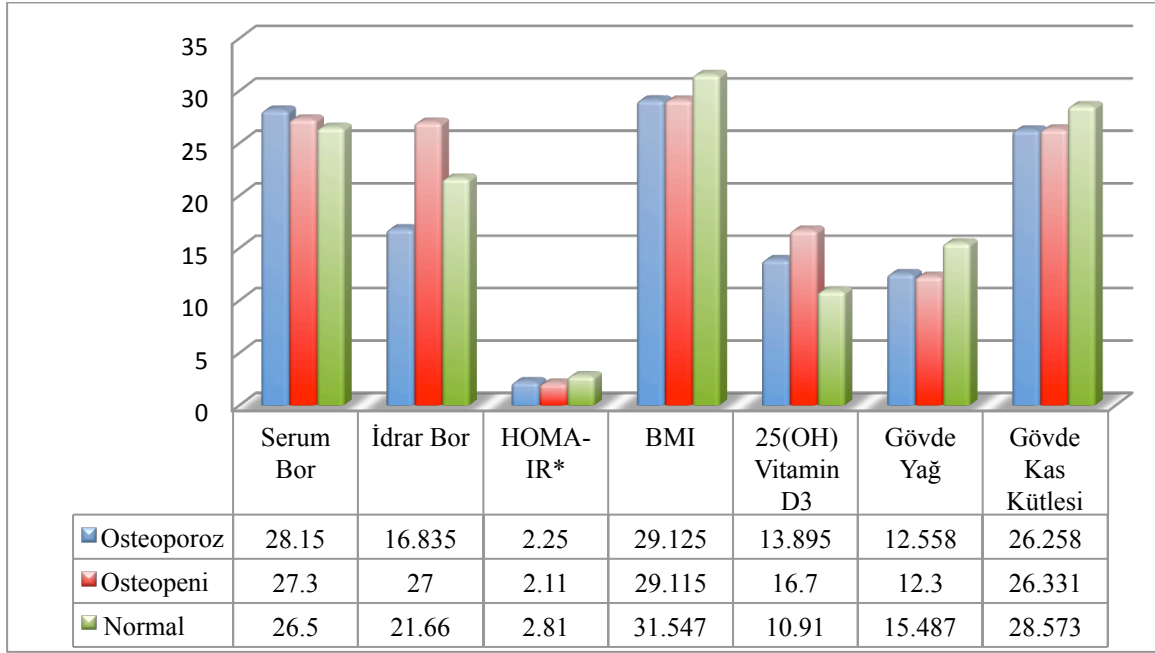
Osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta grupları arasında demografik özellikler (menopoz yaşı, şimdiki yaşı, menopoz süresi), hormon (FSH, LH), vücut yağ ve kas dağılım (vücut yağ, gövde yağ, gövde yağsız kas) parametrelerine göre yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar çıkmıştır (p<0.05, Tablo 4-22).

Grafik 4-6: KMD'ye göre grupların incelenmesi



Hastaların gruplara göre FSH, LH düzeyleri, menopoz yaşı ve süreleri grafik 4-6'da verilmiştir.

Grafik 4-7: Gruplara göre bor düzeyi,insülin direnci ve yağ dağılımı



Hastaların gruplara göre insülin direnci, D vitamin, vücut yağ dağılım, serum ve idrar bor düzeyi dağılımları grafik 4-7’de verilmiştir.

KMD sonuçlarına göre tanımlanan osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının metabolik sendrom gruplarına göre karşılaştırılması tablo 4-23’de verilmiştir.

Tablo 4-23: Osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının metabolik sendrom grupları ile karşılaştırılması

Parametreler	Tanılar			
	Osteoporoz n(%)	Osteopeni n(%)	Normal n(%)	Toplam
Metabolik sendrom yok n(%)	5(%33.3)	9(%69.2)	4(%33.3)	18(%45)
Metabolik sendrom var n(%)	10(%66.7)	4(%30.8)	8(%66.7)	22(%55)
total n(%)	15(%100)	13(%100)	12(%100)	40(%100)

Metabolik sendrom olma durumu ile osteoporoz, osteopeni, normal KMD olma durumu arasında istatistiksel analiz sonucunda anlamlılık bulunamamıştır (p=0.102, p>0.05, Tablo 4-23).

KMD sonuçlarına göre tanımlanan osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının kemik mineral yoğunluk ve FRAX kırık risk skorlamasına göre karşılaştırılması tablo 4-24’de verilmiştir.

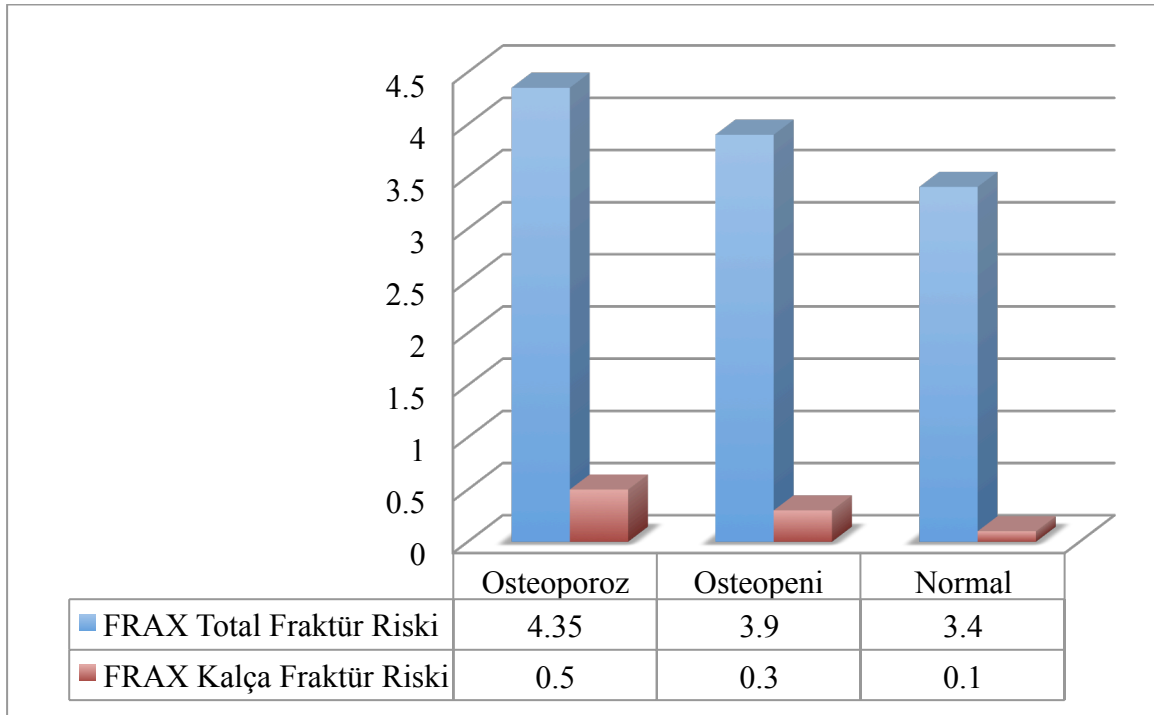
Tablo 4-24: Osteoporoz, osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının kemik mineral yoğunluk ve FRAX kırık risk skorlamasına göre karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar			p değeri
	Osteoporoz (n=12)	Osteopeni (n=13)	Normal (n=15)	
Lumbar T skor (Ortanca, min-maks)	-2.55(-3.00/-1.30)	-1.20 (-1.90/0.60)	0.000 (-0.90/1.50)	0.000*
Lumbar BMD min (g/cm ²) (Ort±SS)	0.860±0.087	1.055±0.114	1.081±0.315	0.023*
Femur T skor (Ortanca, min-maks)	-1.60(-3.00/0.00)	-1.10(-1.90/0.00)	0.000(-0.80/1.90)	0.000*
Femur BMD min (g/cm ²) (Ort±SS)	0.754±0.146	0.858±0.072	0.969±0.107	0.000*
FRAX total fraktür riski (%) (Ortanca, min-maks)	4.35(2.90-11.00)	3.90(3.10-10.00)	3.40(2.90-6.00)	0.131
FRAX kalça fraktür riski (%) (Ortanca, min-maks)	0.50(0.10-3.20)	0.30(0.10-2.10)	0.10(0.00-0.80)	0.024*

***p<0.05**

Osteoporoz,osteopeni ve normal KMD olan hasta grupları arasında kemik mineral yoğunluk ve FRAX risk skorlamasına göre yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar çıkmıştır (p<0.05, Tablo 4-24).

Grafik 4-8: KMD ve FRAX kırık riski



Hastaların gruplara göre kırık risk skorlaması grafik 4-8’de verilmiş olup kalça kırık riski istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

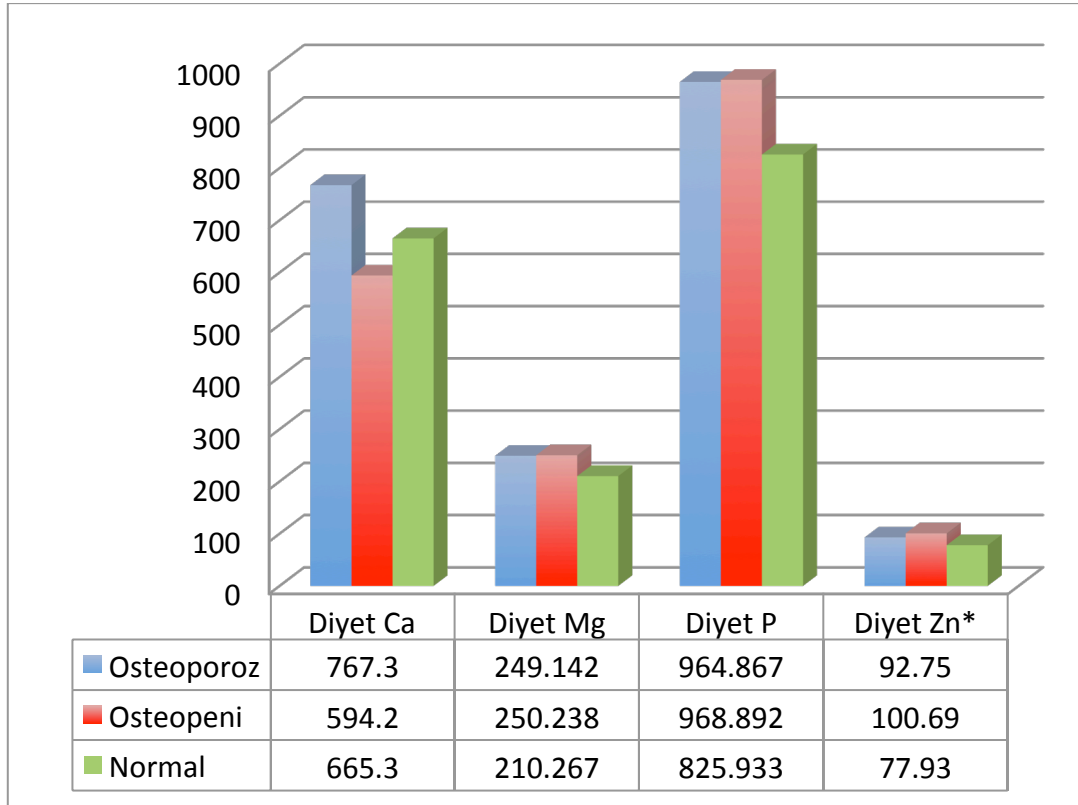
Osteoporoz, osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarının beslenme ile alınan mineral miktarlarının karşılaştırılması tablo 4-25’de verilmiştir.

Tablo 4-25: Beslenme ile alınan mineral miktarlarının osteoporoz, osteopeni ve normal KMD olan hasta gruplarına göre karşılaştırılması

Parametreler	Sonuçlar			p değeri
	Osteoporoz (n=12)	Osteopeni (n=13)	Normal (n=15)	
Diyet Ca (mg) (Ortanca, min-maks)	767.300(311.80-1220.40)	594.200(414.60-1050.30)	665.300(370.20-1156.10)	0.025*
Diyet Mg (mg) (Ort±SS)	249.142±87.798	250.238±85.191	210.267±52.226	0.522
Diyet P(mg) (Ort±SS)	964.867±239.111	968.892±217.654	825.933±251.142	0.422
Diyet Na (mg) (Ort±SS)	5491.558±927.365	5156.023±887.032	4793.647±860.536	1.000
Diyet K (mg) (Ort±SS)	2239.817±584.242	2098.961±585.307	1857.053±638.883	0.639
Diyet Zn (Ort±SS)	9.275±3.037	10.069±2.818	7.793±2.042	0.056
Diyet Cu (Ort±SS)	1.675±0.454	1.731±0.576	1.460±0.346	0.707

*p<0.05

Grafik 4-9: KMD ve Diyet Mineral alımları



(*Diyet ile Zn alımı 10 ile çarpılmıştır.)

Hastaların diyet mineral alımlarının gruplara göre dağılımı grafik 4-9’da verilmiştir.

KMD sonuçlarına göre tanımlanan gruplarda (osteoporoz, osteopeni, normal KMD) tablo 4-22, 4-24, 4-25’de belirtilen istatistiksel anlamlı farkları ayırt etmek amacı ile yapılan subgrup analizleri tablo 4-26, 4-27, 4-28’de verilmiştir.

Tablo 4-26 : Subgrup Analizi

Parametreler	Yaş	Menopoz yaşı	Menopoz süresi	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)
Normal vs Osteopeni	p=0,922	p=0,309	p=0,625	p =0.005*	p=0.008*
Normal vs Osteoporoz	p=0,011*	P=0.021*	p=0,003*	p<0,001	p=0.118
Osteopeni vs Osteoporoz	P=0.034*	p=0,393	p<0,001	p =0.400	p=0.541

***p<0.05**

Normal KMD ve osteopeni olan gruplar arasında FSH düzeyleri incelendiğinde osteopeni grubundaki FSH düzeylerinin daha yüksek olduğu, normal KMD ve osteoporoz grupları incelendiğinde osteoporoz grubunda FSH düzeylerinin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi; LH düzeyleri açısından normal KMD ve osteopeni grupları incelendiğinde Osteopeni grubunda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Hasta grupları demografik (yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi) veriler açısından incelendiğinde osteoporoz olan gruptaki yaş, menopoz yaşı ve menopoz süresinin normal KMD grubuna göre daha yüksek ve anlamlı olduğu görüldü yine yaş göre osteopeni ve osteoporoz grupları incelendiğinde osteoporoz grubunda yaşın daha yüksek ve anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4-22, 4-26).

Tablo 4-27: Subgrup Analizi

Parametreler	Vücut ağırlığı (kg)	Gövde yağ kütlesi (kg)	Gövde yağsız kas kütlesi (kg)	Diyet Ca yeterli alınmama
Normal vs Osteopeni	p=0,030*	p =0.035*	p=0.037*	p=0,168
Normal vs Osteoporoz	p=0,037*	p =0.063	p=0.048*	p=0,050*
Osteopeni vs Osteoporoz	p=0,999	p =0.978	p=0.999	p=0,002 *

***p<0.05**

Vücut yağ ve kas dağılımına göre subgrup analizlerinde normal KMD ve osteopeni grubu incelendiğinde vücut ağırlığının, gövde yağ ve kas kütlesinin normal KMD grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu; normal KMD ve osteoporoz grupları incelendiğinde vücut ağırlığı ve gövde kas kütlesinin normal KMD grubunda yüksek ve anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4-22, 4-27). Hasta gruplarına göre diyet ile kalsiyum alımları incelendiğinde osteoporoz grubunda her iki gruba göre kalsiyum alımının daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 4-25, 4-27)

Tablo 4-28: Subgrup Analizi

Parametreler	Lumbar T skor	Lumbar BMD min (g/cm ²)	Femur T skor	Femur BMD min (g/cm ²)	FRAX kalça fraktür riski (%)
Normal vs Osteopeni	p=0,001*	p=0,942	p=0,001*	p =0.031*	p =0.215
Normal vs Osteoporoz	p=0,000*	P=0.026*	p=0,000*	p=0,000*	p=0.020*
Osteopeni vs Osteoporoz	P=0.000*	p=0,066	p =0.078	p =0.061	p=0.508

***p<0.05**

Hastaların tanı grupları ve kemik dansitometri parametrelerinin subgrup analiz incelemesi tablo 24’de verilmiştir. İncelemede kemik dansitometri parametreleri (Lumbar T skor, Lumbar BMD, Femur T skor, Femur BMD, FRAX kalça Fraktür riski) açısından gruplar arasında anlamlı farklar gözlenmiştir($p,0.05$, Tablo 4-24, 4-28).

İnsülin Direnci Parametreleri

Tablo 4-1’de verilen AKŞ ve Açlık insülin değerlerine göre hastaların insülin dirençleri hesaplandı. Tüm hastaların HOMA-IR indeksi ortanca değeri 2.32 (0.49-19.39) olarak hesaplanmıştır. HOMA-IR indeksi cut-off değer 2.1 kabul edildiğinde insülin direnci olan (HOMA-IR >2.1) hasta sayısı 22(%55) iken, 18(%45) hastada insülin direnci mevcut değildi (HOMA-IR \leq 2.1). HOMA-IR cut-off değer 1.8 kabul edildiğinde insülin direnci (HOMA-IR >1.8) olan hasta sayısı 26(%65) iken, 14(%35) hastada insülin direnci mevcut değildi (HOMA-IR \leq 1.8). Quicki indeksi ortalama değeri 0.327 \pm 0.08 olarak hesaplandı. Quicki indeksine göre insülin direnci (Quicki <0.357) olan hasta sayısı 27(%67.5) iken, 13(%32.5) hastada insülin direnci mevcut değildi (Quicki \geq 0.357).

Hastaların insülin direnci parametrelerine göre sınıflaması tablo 4-29’de verilmiştir.

Tablo 4-29: İnsülin direncine göre hastaların sınıflaması

Parametreler	İnsülin direnci var n(%)	İnsülin direnci yok n(%)
HOMA-IR (>2.1)	22(%55)	18(%45)
HOMA-IR (>1.8)	26(%65)	14(%35)
Quicki (<0.357)	27(%67.5)	13(%32.5)

Hastaların insülin direnci parametreleri ile serum bor, idrar bor ve kemik dansitometri sonuçlarının korelasyon analizi tablo 4-30’da verilmiştir.

Tablo 4-30: İnsülin direnci parametreleri ile serum bor, idrar bor ve kemik dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	HOMA-IR		Quicki	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Serum Bor($\mu\text{g/L}$)	0.105	0.520	-0.144	0.484
24 Saat İdrar Bor($\mu\text{g/L}$)	0.125	0.439	-0.142	0.383
24 Saat İdrar Bor($\mu\text{g/gün}$)	-0.091	0.576	0.097	0.547
Lumbar T skor	0.066	0.691	-0.166	0.313
Lumbar BMD(g/cm^2)	0.159	0.332	-0.162	0.326
Femur T skor	0.423	0.007*	-0.423	0.007*
Femur BMD(g/cm^2)	0.393	0.012*	-0.390	0.013*
FRAX total fraktür riski (%)	-0.353	0.025*	0.340	0.032*
FRAX kalça fraktür riski (%)	-0.426	0.006*	0.425	0.006*

* $p<0.05$

Yukarıdaki tüm parametreler incelendiğinde insülin direnci parametreleri ile serum bor ve idrar bor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamasına rağmen ($p>0.05$), Femur T-skoru ve Femur BMD ile HOMA-IR indeksi arasında pozitif yönde, Quicki indeksi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0.05$). Yine kırık risk skorlaması olan FRAX total ve kalça fraktür risk skorlamaları ile HOMA-IR indeksi arasında negatif yönde, Quicki indeksi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0.05$, Tablo 4-30).

Hastaların insülin direnci parametreleri ile mineral, lipid profil ve elektrolit sonuçlarının karşılaştırılması tablo 4-31’da verilmiştir.

Tablo 4-31: İnsülin direnci parametreleri ile mineral, lipid profili, elektrolit parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	HOMA-IR		Quicki	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	-0.091	0.573	0.102	0.531
LDL(mg/dl)	-0.075	0.646	0.093	0.569
Trigliserid(mg/dl)	0.330	0.037*	-0.329	0.038*
HDL(mg/dl)	-0.434	0.005*	0.427	0.006*
Sodyum(mmol/L)	0.017	0.918	-0.008	0.961
Potasyum(mmol/L)	-0.092	0.569	0.102	0.531
Kalsiyum(mg/dl)	0.073	0.654	-0.066	0.684
Fosfat (mg/dl)	-0.382	0.014*	0.395	0.011*
Magnezyum(mmol/L)	-0.325	0.041*	0.333	0.036*
Bakır(mg/dl)	-0.227	0.158	0.238	0.139
Çinko(mg/dl)	0.280	0.080	-0.284	0.075

***p<0.05**

Yukarıdaki parametreler incelendiğinde insülin direnci ile HDL, magnezyum ve fosfat arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki mevcut iken, trigliserid ile pozitif yönde istatistiksel olarak korelasyon mevcuttur (p<0.05, Tablo 4-31).

HOMA-IR'ye göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının incelemesi tablo 4-32'de verilmiştir.

Tablo 4-32: HOMA-IR'ye göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının elektrolit, mineral, hormonal parametrelere göre karşılaştırılması

Parametreler	HOMA-IR					
	Sonuçlar					
	≤2.1 (n=18)	>2.1 (n=22)	P değeri	≤1.8 (n=22)	>1.8 (n=22)	P değeri
Serum Bor (µg/L)(Ortanca, min-maks)	26.60 (8.80-66.40)	28.85 (11.90-58.10)	0.717	26.80 (17.50-66.40)	27.00 (8.80-58.10)	0.392
İdrar Bor (µg/gün)(Ortanca, min-maks)	23.06 (4.20-56.11)	18.35 (3.66-52.20)	0.946	23.06 (9.72-56.11)	18.35 (3.66-52.20)	0.376
Sodyum (mmol/L)(Ort±SS)	147.682 ±1.928	148.219 ±2.203	0.527	148.028 ±1.857	147.950 ±2.219	0.769
Potasyum (mmol/L)(Ort±SS)	4.569 ±0.286	4.434 ±0.290	0.149	4.582 ±0.320	4.44 ±0.270	0.165
Kalsiyum (mg/dl)(Ort±SS)	9.464 ±0.501	9.458 ±0.773	0.381	9.418 ±0.551	9.484 ±0.716	0.279
Fosfat (mg/dl)(Ort±SS)	3.871 ±0.506	3.558 ±0.610	0.090*	4.010 ±0.445	3.531 ±0.583	0.011 *
Magnezyum (mmol/L)(Ort±SS)	0.865 ±0.104	0.817 ±0.052	0.086	0.868 ±0.105	0.823 ±0.064	0.098
AKŞ (mg/dl)(Ort±SS)	93.218 ±9.537	106.181 ±12.485	0.001*	89.831 ±6.311	106.010 ±11.972	0.000 *
İnsülin Açlık (µu/ml)(Ortanca, min-maks)	6.495 (2.35-8.92)	12.985 (7.94-63.40)	0.000*	6.035 (2.35-8.92)	12.160 (7.06-63.40)	0.000 *
Çinko (µg/dl)(Ort±SS)	75.278 ±15.002	81.327 ±16.045	0.230	77.329 ±15.892	79.292 ±15.845	0.711
Quicki (Ort±SS)	0.369 ±0.027	0.319 ±0.017	0.000*	0.377 ±0.025	0.3230.018	0.000 *
BMI (kg/m ²)(Ort±SS)	26.828 ±2.759	32.650 ±4.603	0.000*	26.386 ±1.907	31.922 ±4.799	0.000 *
Bakır (mg/dl)(Ort±SS)	95.383 ±13.223	91.632 ±11.910	0.299	96.021 ±14.620	91.865 ±11.233	0.424
Kalsitonin (pg/ml)(Ort±SS)	3,742 ±0.757	3,377 ±0,772	0.142	3.754 ±0.763	3.427 ±0.775	0.208
Parathormon (pg/ml)(Ortanca, min-maks)	41.985 (26.51-107.80)	56.115 (29.81-119.90)	0.262	41.985 (26.51-77.93)	56.115 (29.81-119.90)	0.138
FSH (mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	66.180 (44.13-177.40)	56.935 (40.15-90.56)	0.443	66.900 (40.24-177.40)	56.935 (40.13-90.56)	0.190
LH (mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	33.890 (4.62-63.33)	29.740 (5.98-53.90)	0.184	43.350 (4.62-63.33)	30.270 (4.67-53.90)	0.046 *
E2 (mIU/mL)(Ortanca, min-maks)	14.385 (5.00-24.97)	16.190 (5.00-25.00)	0.798	12.170 (5.00-24.97)	16.190 (5.00-25.00)	0.392
Progesteron (ng/mL)(Ortanca, min-maks)	0.230 (0.03-0.94)	0.200 (0.04-0.80)	0.798	0.180 (0.03-0.94)	0.205 (0.04-0.80)	0.440
25-HidroksivitaminD (µg/L)(Ortanca, min-maks)	16.085 (6.34-59.39)	13.895 (5.55-78.68)	0.286	16.085 (6.34-59.39)	13.895 (5.55-78.68)	0.361

*p<0.05

HOMA-IR cut off değerleri >2.1 ve >1.8 olarak alındığında hasta gruplarının elektrolit (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat), hormon (Kalsitonin, Parathormon, FSH, LH, E2, progesteron, 25 (OH) vitamin D3), İnsülin açlık, AKŞ, BMI, serum ve idrar bor parametreleri tablo 4-31'de verilmiştir. Bu verilere göre hastaların serum fosfor düzeyleri

HOMA-IR cut off değeri 1.8 alındığında insülin direnci olan grupta (>1.8) anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05, Tablo 4-32).

HOMA-IR'ye göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının idrar elektrolit parametrelerinin incelemesi tablo 4-33'de verilmiştir.

Tablo 4-33: HOMA-IR'ye göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının idrar elektrolit atılımlarının karşılaştırılması

Parametreler	HOMA-IR					
	Sonuçlar					
	≤2.1 (n=18)	>2.1 (n=22)	P değeri	≤1.8 (n=14)	>1.8 (n=26)	P değeri
24 saat idrar sodyum (mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	73.500 (23.00-204.00)	116.00 (24.00-278.00)	0.100	69.500 (23.00-165.00)	122.00 (24.00-278.00)	0.010*
24 saat idrar potasyum (Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	30.00 (12.00-77.00)	35.500 (23.00-138.00)	0.132	29.500 (12.00-66.00)	35.500 (23.00-138.00)	0.050*
24 saat idrar kalsiyum (mg/gün) (Ortanca, min-maks)	110.200 (55.00-252.00)	117.450 (41.40-383.60)	0.600	107.325 (55.00-215.00)	128.700 (41.40-383.60)	0.138
24 saat idrar fosfor (mg/gün) (Ort±SS)	715.650 ±209.003	721.382 ±233.704	0.936	704.336 ±169.623	726.592 ±245.874	0.765
24 saat idrar magnezyum (mg/gü) (Ort±SS)	92.617 ±25.434	97.600 ±29.671	0.577	97.929 ±23.147	93.973 ±30.082	0.671
24 saat idrar glukoz (mg/gün) (Ortanca, min-maks)	24.000 (00.00-780.00)	54.750 (00.00-630.00)	0.229	20.250 (00.00-780.00)	56.750 (00.00-630.00)	0.104

*p<0.05

İnsülin direnci olan gruplarda idrar elektrolitleri incelendiğinde sadece HOMA-IR >1.8 olan grupta idrar sodyum ve potasyum düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup (p<0.05), idrar glukoz atılımları arasında fark izlenmemiştir(p>0.05, Tablo 4-33).

Quicki'ye göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının incelemesi tablo 4-34'de verilmiştir.

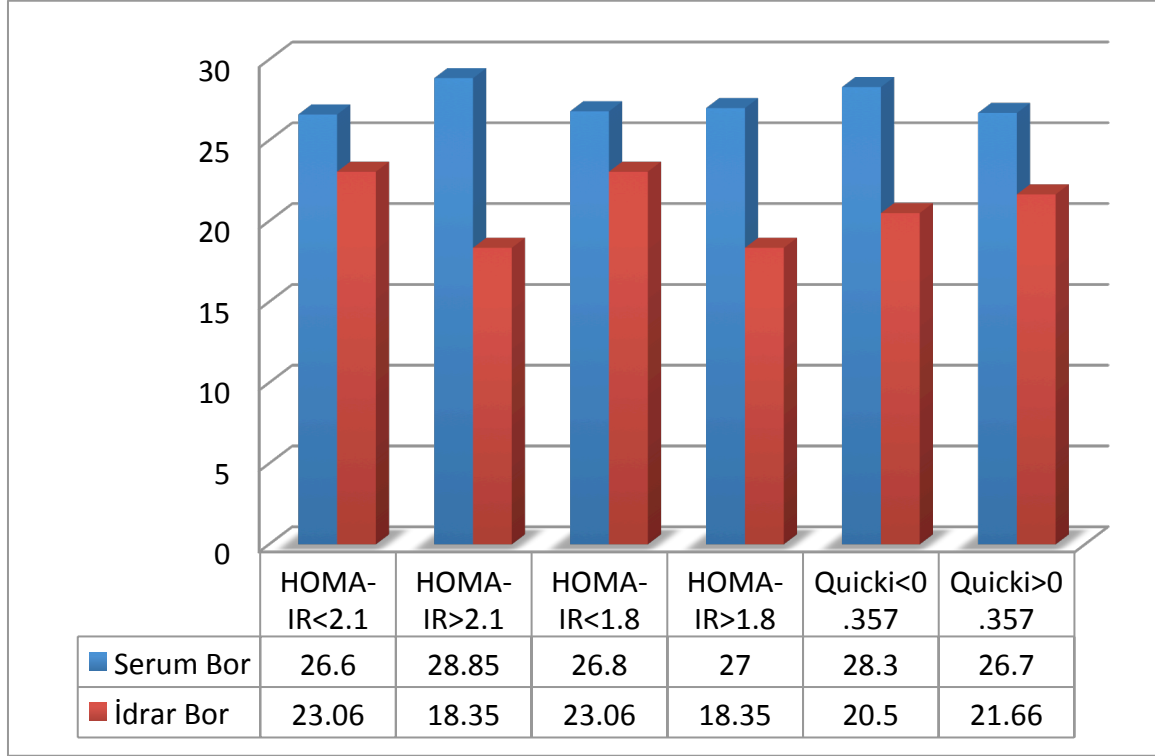
Tablo 4-34: Quicki indeksine göre insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının elektrolit, mineral, hormonal parametrelere göre karşılaştırılması

Parametreler	Quicki		
	Sonuçlar		
	≤0.357 (n=27)	>0.357 (n=13)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	28.30(8.80-58.10)	26.70(17.50-66.40)	0.648
İdrar Bor(µg/gün) (Ortanca, min-maks)	20.50(3.66-52.20)	21.66(9.72-56.11)	0.475
Sodyum(mmol/L) (Ort±SS)	147.796±2.367	148.353±1.462	0.391
Potasyum(mmol/L) (Ort±SS)	4.452±0.267	4.582±0.333	0.192
Kalsiyum(mg/dl) (Ort±SS)	9.508±0.713	9.362±0.531	0.106
Fosfat(mg/dl) (Ort±SS)	3.538±0.573	4.032±0.455	0.010*
Magnezyum(mmol/L) (Ort±SS)	0.824±0.063	0.868±0.109	0.111
AKŞ(mg/dl) (Ort±SS)	105.108±12.641	90.460±6.094	0.000*
İnsülin Açlık(µu/ml) (Ortanca, min-maks)	12.050(7.06-63.40)	5.800(2.35-8.10)	0.000*
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	2.880(1.78-19.39)	1.330(0.49-1.56)	0.000*
BMI (kg/m ²) (Ort±SS)	31.819±4.792	26.315±1.966	0.000*
Çinko(µg/dl) (Ort±SS)	79.433±15.555	76.885±16.450	0.636
Bakır(mg/dl) (Ort±SS)	92.033±11.050	95.992±15.217	0.549
Kalsitonin(pg/ml) (Ort±SS)	3.485±0.818	3.658±0.701	0.516
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	62.645±28.483	44.323±13.271	0.056
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	55.280(40.13-90.56)	67.580(40.24-177.40)	0.078
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	33.060(4.67-53.90)	44.490(4.62-63.33)	0.023*
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	16.950(5.00-25.00)	10.480(5.00-24.97)	0.345
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.200(0.04-0.80)	0.190(0.03-0.94)	0.754
25-HidroksivitaminD(µg/L) (Ortanca, min-maks)	14.960(5.55-78.68)	15.470(6.34-59.39)	0.568

*p<0.05

İnsülin direnci parametrelerinden olan Quicki indeksine göre hasta gruplarının sonuçları tablo 4-34’de sunulmuştur. İnsülin direnci olan hasta gruplarında (HOMA-IR >1.8, Quicki <0.357) insülin direnci olmayanlara göre LH düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05, Tablo 32, 34). Yine Quicki indeksine göre hastaların serum fosfor düzeyleri insülin direnci olan grupta (<0.357) anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05, Tablo 4-34).

Grafik 4-10: İnsülin direnci ve Bor düzeyleri



Hastaların insülin direnci parametrelerine göre serum ve idrar bor düzeyleri incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı olmasada insülin direnci olan hasta grubunun serum bor düzeyi yüksek, idrar bor atılımı düşük bulunmuştur (p>0.05, Grafik 4-10).

Metabolik Sendrom Sınıflaması

Hastalar 2002 yılında yapılan National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)’deki metabolik sendrom kriterlerine [63] göre değerlendirildiğinde metabolik sendrom olan hasta sayısı 22(%55), metabolik sendrom olmayan hasta sayısı 18(%45) olarak belirlendi.

Tablo 4-35’de hastalar metabolik sendrom tanı kriterlerine göre gruplara ayrılıp incelenmiştir.

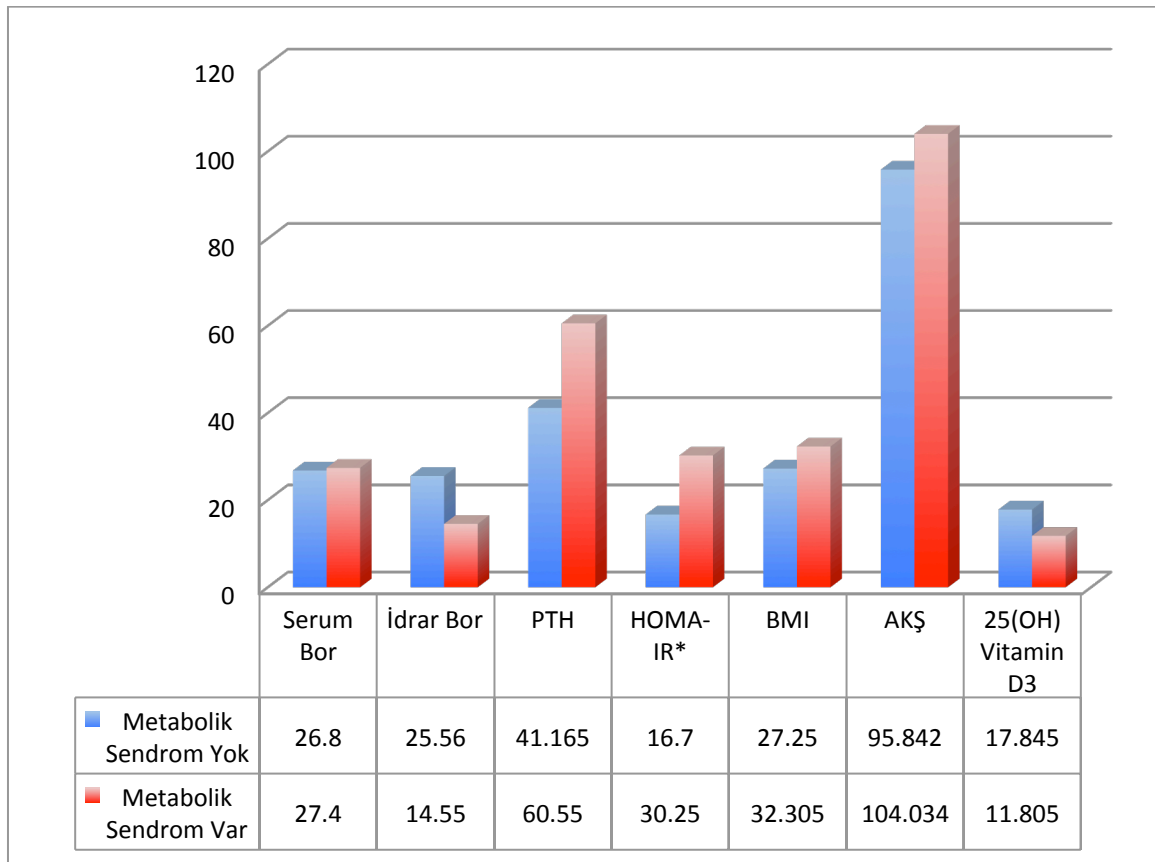
İnsülin direnci ve Bor düzeylerigrupları ile karşılaştırılması

Parametreler	Metabolik Sendrom		
	Sonuçlar		
	yok (n=18)	var (n=22)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	26.80(14.00-58.10)	27.40(8.80-66.40)	0.819
İdrar Bor(µg/gün) (Ortanca, min-maks)	25.56(4.20-48.88)	14.55(3.66-56.11)	0.366
Sodyum(mmol/L) (Ort±SS)	147.761±2.048	148.154±2.128	0.840
Potasyum(mmol/L) (Ort±SS)	4.563±0.359	4.439±0.219	0.186
Kalsiyum(mg/dl) (Ort±SS)	9.674±0.421	9.287±0.765	0.075
Fosfat(mg/dl) (Ort±SS)	3.812±0.524	3.606±0.620	0.269
Magnezyum(mmol/L) (Ort±SS)	0.862±0.090	0.820±0.073	0.108
AKŞ(mg/dl) (Ort±SS)	95.842±9.800	104.034±14.120	0.037*
Tokluk glukoz (Ort±SS)	107.078±18.80	129.027±36.718	0.016*
İnsülin Açlık(µu/ml) (Ortanca, min-maks)	7.185(2.35-15.09)	12.605(2.63-63.40)	0.001*
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	1.670(0.49-3.62)	3.025(0.56-19.39)	0.001*
Quicki (Ort±SS)	0.358±0.028	0.328±0.031	0.000*
BMI(kg/m ²) (Ort±SS)	27.250±3.180	32.305±4.802	0.000*
Çinko(µg/dl) (Ort±SS)	71.383±15.451	84.514±13.504	0.007*
Bakır(mg/dl) (Ort±SS)	92.967±10.936	93.609±13.893	1.000
Kalsitonin(pg/ml) (Ort±SS)	3.749±0.831	3.371±0.705	0.128
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	41.165(26.51-107.80)	60.550(29.81-119.90)	0.045*
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	67.860(40.13-177.40)	55.145(40.15-90.56)	0.147
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	42.205(4.62-63.33)	28.130(5.98-48.35)	0.008*
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	17.060(5.00-24.97)	13.550(5.00-25.00)	0.140
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.280(0.07-0.94)	0.165(0.03-0.80)	0.089
25-HidroksivitaminD(µg/L) (Ortanca, min-maks)	17.845(6.34-51.92)	11.805(5.55-78.68)	0.112

***p<0.05**

Metabolik sendrom tanı kriterlerine göre hastalar incelendiğinde hasta gruplarından 22 hastada metabolik sendrom saptanmıştır, bu hastalar tüm parametreler açısından metabolik sendrom olmayan 18 hasta ile karşılaştırıldığında; hastaların elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor) benzer olup, AKŞ, tokluk glukoz, çinko, parathormon düzeyleri metabolik sendrom olan grupta yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$). Hasta gruplarının LH düzeyleri incelendiği zaman metabolik sendrom olan grupta anlamlı düşük olduğu görülmüş olup ($p<0.05$), istatistiksel olarak anlamlı olmasada D vitamin düzeyleri metabolik sendrom olan grupta daha düşük bulunmuştur ($p>0.05$, Tablo 4-35). 2002 yılında yapılan National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII) kabul edilen metabolik sendrom kriterleri; AKŞ, HDL, Trigliserid, bel çevresi, tansiyon arteriel olup bu kriterler içinde insülin direnci parametreleri yer almasada çalışmamızda metabolik sendrom grubunda beklenildiği üzere HOMA-IR, Quicki indeksine göre insülin direnci istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 4-35).

Grafik 4-11: Metabolik sendrom tanısına göre grupların değerlendirilmesi



(*HOMA-IR 10 ile çarpılmıştır.)

Hastaların metabolik sendrom tanısına göre insülin direnci, PTH, D vitamini, serum ve idrar bor düzeylerinin değerlendirilmesi grafik 4-11’de verilmiştir.

Metabolik sendrom varlığına göre idrar elektrolit düzeyleri Tablo 4-36’de verilmiştir.

Tablo 4-35: İdrar elektrolit düzeyleri ile metabolik sendrom tanı gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Metabolik Sendrom		
	Sonuçlar		
	yok (n=18)	var (n=22)	P değeri
24 saat idrar sodyum(mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	66.500(23.00-204.00)	122.00(49.00-278.00)	0.001*
24 saat idrar potasyum(Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	29.500(16.00-77.00)	40.500(12.00-138.00)	0.050*
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün) (Ortanca, min-maks)	106.175(41.40-252.00)	135.400(65.10-383.60)	0.075
24 saat idrar fosfor(mg/gün) (Ort±SS)	736.194±215.780	704.573±227.665	0.657
24 saat idrar magnezyum(mg/gü) (Ort±SS)	93.256±26.833	97.077±28.740	0.669
24 saat idrar glukoz(mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	24.000(00.000-780.00)	49.500(00.00-630.00)	0.890

***p<0.05**

Hastaların idrar elektrolit düzeyleri incelendiğinde metabolik sendrom olan grupta idrar sodyum ve potasyum düzeyinin anlamlı yüksek olduğu belirlendi (p<0.05, Tablo 4-36).

Hastaların gruplara göre metabolik sendrom dağılımları tablo 4-37’de verilmiştir.

Tablo 4-36: Gruplara göre Metabolik Sendrom dağılımı

Parametreler	Metabolik Sendrom Var n(%)	Metabolik Sendrom Yok n(%)
BMI (≥ 30 kg/m ²)	15(%37.5)	2(%5)
BMI (< 30 kg/m ²)	7(%17.5)	16(%40)
HOMA-IR (> 2.1)	16(%40)	5(%12.5)
HOMA-IR (≤ 2.1)	6(%15)	13(%32.5)
HOMA-IR (> 1.8)	19(%47.5)	8(%20)
HOMA-IR (≤ 1.8)	3(%7.5)	10(%25)
Quicki indeksi (< 0.357)	14(%35)	8(%20)
Quicki indeksi (≥ 0.357)	8(%20)	10(%25)
Gövde yağ ortalaması (≥ 13.57 kg)	15(%37.5)	3(%7.5)
Gövde yağ ortalaması (< 13.57 kg)	7(%17.5)	15(%37.5)
Gövde kas kütlesi (≥ 27.15 kg)	10(%25)	3(%7.5)
Gövde kas kütlesi (< 27.15 kg)	12(%30)	15(%37.5)

HDL ve Trigliserid düzeylerinin insülin direncin parametrelerine göre değerlendirilmesi tablo 4-38’de verilmiştir.

Tablo 4-37: HDL ve Trigliserid düzeylerinin metabolik sendrom ve insülin direnci parametrelerine göre değerlendirilmesi

Parametreler	HDL(mg/dl)		Trigliserid(mg/dl)	
	Sonuçlar			
	(Ort \pm SS) (Ortanca, min-maks)	p değeri	(Ort \pm SS) (Ortanca, min-maks)	p değeri
Metabolik sendrom yok	60.743\pm13.791	0.001*	105.430(50.27-150.39)	0.010*
Metabolik sendrom var	46.375\pm11.087		152.230(63.28-458.80)	
HOMA-IR (> 2.1)	47.984\pm9.650	0.015*	135.640(63.28-458.58)	0.039*
HOMA-IR (≤ 2.1)	58.776\pm16.716		105.790(50.27-180.00)	
HOMA-IR (> 1.8)	48.435\pm9.535	0.025*	125.725(50.27-180.00)	0.279
HOMA-IR (≤ 1.8)	61.021\pm17.855		112.595(50.27-180.00)	
Quicki indeksi (> 0.357)	59.601\pm17.742	0.035*	107.160(50.27-180.00)	0.217
Quicki indeksi (≤ 0.357)	49.585\pm11.095		130.510(56.38-458.58)	

***p<0.05**

Metabolik sendrom tanı kriterlerinden olan HDL ve Trigliserid düzeyleri insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarına göre değerlendirildiğinde insülin direnci olan gruplarda HDL düzeyinin düşük, trigliserid düzeyinin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.05, Tablo 4-38).

Serum ve idrar bor düzeylerinin HOMA-IR indeksi $>2,1$, HOMA-IR indeksi $>1,8$, Quiki indeksi $\leq 0,357$, HDL <50 , Trigliserid ≥ 150 olması, metabolik sendrom varlığı için belirleyici olmadığı istatistiksel analiz sonucunda görülmüştür ($p>0.05$).

BMI Ölçümleri

Hastaların ortalama BMI'ları 30.03 ± 4.82 kg/m^2 olarak belirlendi. BMI'sı <25 kg/m^2 olan 4(%10) hasta, BMI'sı ≥ 25 kg/m^2 ve < 30 kg/m^2 olan 19(%47.5) hasta, BMI'sı ≥ 30 kg/m^2 olan 17(%42.5) hasta olduğu belirlendi (tablo 4-39).

Tablo 4-38: BMI'ya göre hastaların sınıflaması

BMI (kg/m^2)	n(%)
< 25	4(%10)
≥ 25 ve < 30	19(%47.5)
≥ 30	17(%42.5)

BMI'ya göre <30 kg/m^2 ve ≥ 30 kg/m^2 (obez) olan hasta gruplarının tüm parametrelerle incelemesi tablo 4-40'da verilmiştir.

Tablo 4-39: BMI'ya göre yapılan grupların elektrolit, mineral, hormon ve insülin direnci parametrelerine göre karşılaştırılması

Parametreler	BMI(kg/m ²)		
	Sonuçlar		
	<30 (n=23)	≥30 (n=17)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	26.70(14.00-66.40)	28.30(8.80-58.10)	0.914
İdrar Bor(µg/gün) (Ortanca, min-maks)	26.11(4.20-56.11)	12.58(3.66-52.20)	0.113
Sodyum(mmol/L) (Ort±SS)	147.629±1.715	148.449±2.458	0.001*
Potasyum(mmol/L) (Ort±SS)	4.507±0.302	4.478±0.287	0.755
Kalsiyum(mg/dl) (Ort±SS)	9.461±0.652	9.461±0.682	0.946
Fosfat(mg/dl) (Ort±SS)	3.874±0.525	3.462±0.583	0.024*
Magnezyum(mmol/L) (Ort±SS)	0.848±0.095	0.826±0.061	0.411
AKŞ(mg/dl) (Ort±SS)	97.307±13.181	104.461±11.621	0.083
İnsülin Açlık(µu/ml) (Ortanca, min-maks)	6.950(235-13.90)	13.050(7.31-63.40)	0.000*
HOMA-IR (Ortanca, min-maks)	1.51(0.049-4.27)	3.43(1.94-19.39)	0.000*
Quicki (Ort±SS)	0.360±0.031	0.318±0.019	0.000*
Çinko(µg/dl) (Ort±SS)	75.930±17.450	82.224±12.521	0.214
Bakır(mg/dl) (Ort±SS)	95.887±13.205	89.847±10.890	0.156
Kalsitonin(pg/ml) (Ort±SS)	3.642±0.732	3.406±0.838	0.350
Parathormon(pg/ml) (Ortanca, min-maks)	48.145±18.420	68.251±30.349	0.032*
FSH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	66.220(40.24-177.40)	55.280(40.13-86.56)	0.221
LH(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	33.000(4.62-63.33)	29.420(4.67-47.30)	0.096
E2(mIU/mL) (Ortanca, min-maks)	15.430(5.00-24.97)	14.910(5.00-25.00)	0.626
Progesteron(ng/mL) (Ortanca, min-maks)	0.190(0.03-0.94)	0.200(0.07-0.80)	0.533
25-HidroksivitaminD(µg/L) (Ortanca, min-maks)	16.700(6.34-59.39)	11.730(5.55-78.68)	0.165

*p<0.05

BMI'ya göre obez olan ve olmayan olgular incelendiğinde obez olgularda sodyum, insülin açlık, parathormon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p<0.05),

BMI düzeyi yüksek olan grupta istatistiksel anlamlı insülin direnci mevcut iken bu grubun fosfat düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 4-40).

Obez olan ve olmayan gruptaki hastaların idrar parametreleri Tablo 4-41’de verilmiştir.

Tablo 4-40: BMI’ya göre hasta gruplarının idrar elektrolit düzeylerinin incelenmesi

Parametreler	BMI(kg/m ²)		
	Sonuçlar		
	<30 (n=23)	≥30 (n=17)	p değeri
24 saat idrar sodyum(mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	72.000(23.00-233.00)	132.00(49.00-278.00)	0.001*
24 saat idrar potasyum(Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	29.000(12.00-77.00)	44.000(29.00-138.00)	0.050*
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün) (Ortanca, min-maks)	107.900(55.00-233.92)	122.400(41.40-383.60)	0.075
24 saat idrar fosfor(mg/gün) (Ort±SS)	729.187±193.308	704.753±257.630	0.657
24 saat idrar magnezyum(mg/gü) (Ort±SS)	96.170±27.898	94.259±28.031	0.669
24 saat idrar glukoz(mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	23.000(00.00-780.00)	59.500(00.00-630.00)	0.090

***p<0.05**

Obez olan ve olmayan hasta grupları incelendiğinde obez olan grupta (≥ 30 kg/m²) idrar sodyum ve potasyum düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$, Tablo 4-41).

BMI’ya göre obez olan ve olmayan hasta gruplarının FRAX risk skorlamasına göre değerlendirilmesi Tablo 4-42’de verilmiştir.

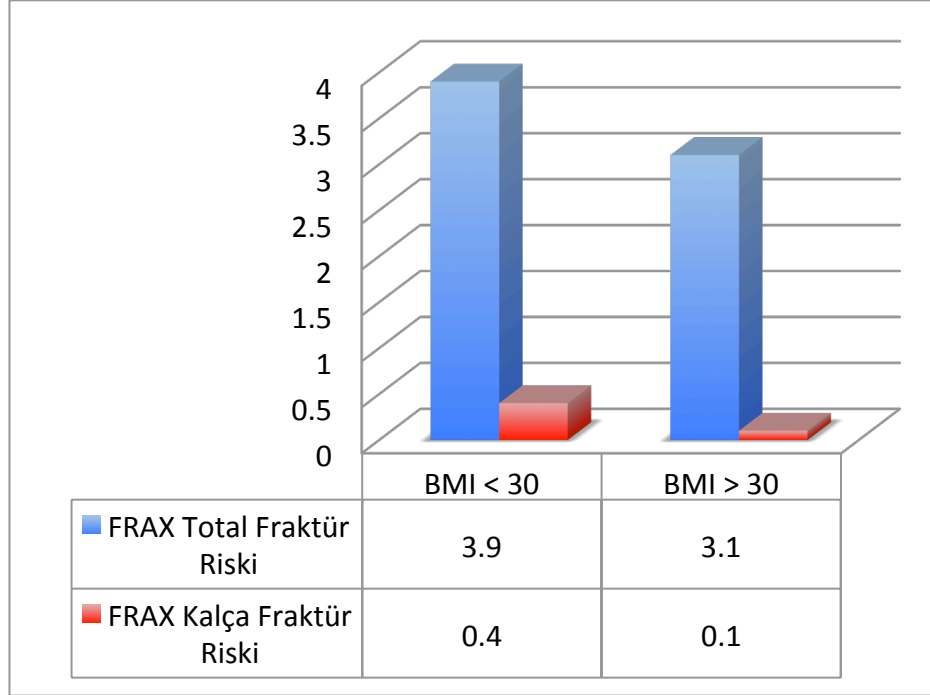
Tablo 4-41: BMI’ya grupların FRAX skorlamasının incelenmesi

Parametreler	BMI (kg/m ²)		
	<30 (n=23)	≥30 (n=17)	p değeri
	(Ortanca, min-maks)	(Ortanca, min-maks)	
FRAX total fraktür riski (%)	3.90(3.10-11.00)	3.10(2.90-6.00)	0.020*
FRAX kalça fraktür riski (%)	0.400(0.00-3.20)	0.10(0.00-0.80)	0.012*

***p<0.05**

BMI'ya göre obezite durumu ile kemik fraktür riskini gösteren FRAX skorlaması değerlendirildiğinde obezite ile birlikte anlamlı artmış fraktür riski mevcuttur($p<0.05$, Tablo 4-42).

Grafik 4-12: BMI'ya göre FRAX oranları



Hastaların BMI'ya göre kırık risk oranları grafik 4-12'de verilmiş olup obez grupta kırık risk oranı daha düşük bulunmuştur.

Vücut Yağ Dağılımı

Hastaların vücut ağırlık ortalamaları 77.00 ± 11.63 kg, gövde yağ ortalaması 13.57 ± 3.49 kg olup, gövde yağın yüzde cinsinden ortalaması $\%32.91\pm 4.93$, gövde yağsız kas kütlesi ortalaması 27.15 ± 2.79 kg, vücut yağ kütle ortalaması 28.97 ± 7.49 kg, vücut yağ kütlesinin yüzde cinsinden ortalaması $\%37.05\pm 4.41$ olarak değerlendirildi (tablo 4-43). Yine hastaların kemik dansitometri parametreleri ile vücut yağ dağılımı korelasyonları tablo 4-44'de gösterilmektedir.

Tablo 4-42: Vücut yağ ve kas kütlelerinin ortalama dağılımı

Vücut yağ ve kas dağılımının (Ort±SS)	Kilogram (%)*
Vücut ağırlık	77.00±11.63
Vücut yağ kütlesi	28.97±7.49(37.05±4.41)
Gövde yağ	13.57±3.49(32.91±4.93)
Gövde yağsız kas kütlesi	27.15±2.79

(*parantez içindeki değerler hastaların vücut ve gövde yağ miktarlarının yüzde cinsinden ortalamasıdır.)

Tablo 4-43: BMI, vücut yağ ve kas kütlesi parametreleri ile kemik dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	Lumbar T skor		Lumbar BMD (g/cm ²)		Femur T skor		Femur BMD (g/cm ²)		FRAX total fraktür riski (%)		FRAX kalça fraktür riski (%)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
BMI (kg/m ²)	0.115	0.484	0.186	0.258	0.396	0.011*	0.357	0.024*	-0.469	0.002*	-0.400	0.010*
Vücut ağırlık(kg)	0.269	0.098	0.261	0.108	0.418	0.007*	0.409	0.009*	-0.430	0.006*	-0.472	0.002*
Vücut yağ kütlesi(kg)	0.221	0.176	0.156	0.344	0.352	0.026*	0.361	0.022*	-0.403	0.010*	-0.414	0.008*
Gövde yağ (kg)	0.196	0.232	0.115	0.484	0.289	0.071	0.301	0.059	-0.287	0.073	-0.335	0.035*
Gövde yağsız kas kütlesi(kg)	0.403	0.011*	0.406	0.010*	0.457	0.003*	0.417	0.007*	-0.380	0.016*	-0.450	0.004*

*p<0.05

Vücut kas ve yağ dağılımı ile kemik dansitometri parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde BMI, vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ile Femur T-skoru ve Femur boyun BMD arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmektedir (p<0.05). Yine gövde yağsız kas kütlesi ile tüm kemik parametreleri arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). FRAX total ve kalça kırık risk skorlamaları ile BMI, vücut ağırlık, gövde kas kütlesi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon izlenirken, gövde yağ miktarı ile sadece FRAX kalça kırık risk skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi (p<0.05, Tablo 4-44).

Hastaların vücut yağ ve kas dağılımı (vücut ağırlık, vücut yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağsız kas kütlesi) ortalamalarına göre hasta gruplarının (menopoz süresi, serum bor düzeyi, idrar bor düzeyi, BMI, AKŞ, metabolik sendrom, HDL, Trigliserid, E2, HOMA-IR, Quicki, 25(OH) vitamin D3) karşılaştırılması tablo 4-45’de verilmiştir.

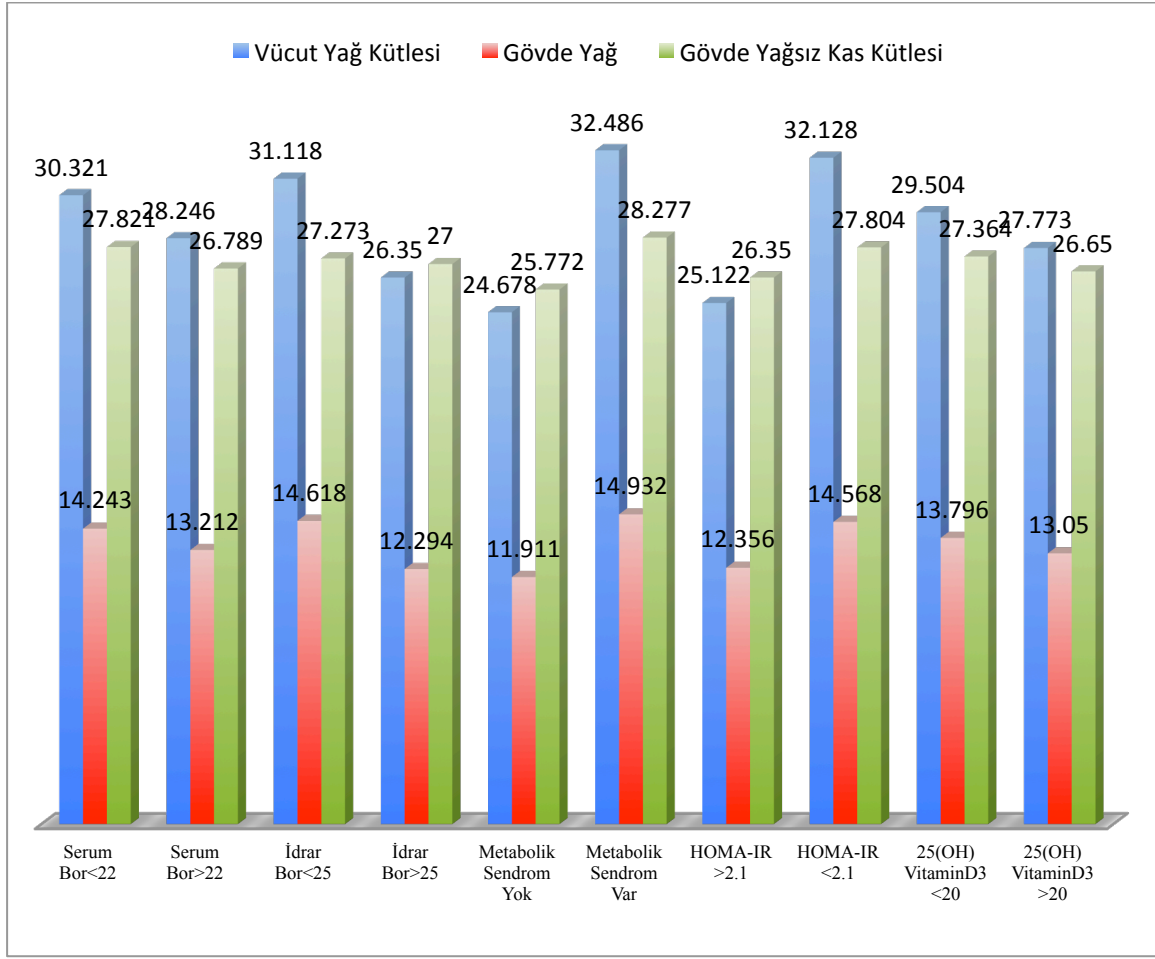
Tablo 4-44: Vücut yağ ve kas dağılım ortalamalarının hasta grupları ile karşılaştırılması

Parametreler	Vücut ağırlık(kg)		Vücut yağ kütlesi(kg)		Gövde yağ(kg)		Gövde yağsız kas kütlesi(kg)	
	(Ort±SS)	p değeri	(Ort±SS)	p değeri	(Ort±SS)	p değeri	(Ort±SS)	p değeri
Menopoz süresi <5	78.585±12.226	0.248	30.346±7.969	0.115	14.212±3.393	0.116	27.285±2.781	0.683
Menopoz süresi ≥5	74.079±10.236		26.421±5.973		12.386±3.484		26.900±2.899	
Serum Bor (µg/L)≤22	79.671±14.225	0.349	30.321±9.334	0.411	14.243±4.142	0.380	27.821±3.423	0.327
Serum Bor (µg/L) >22	75.573±10.001		28.246±6.387		13.212±3.119		26.789±2.383	
İdrar Bor (µg/gün) <21	80.561±12.492	0.081	31.450±7.942	0.058	14.717±3.645	0.060	27.689±3.165	0.275
İdrar Bor (µg/gün) ≥21	74.100±10.277		29.032±4.760		12.636±3.142		26.709±2.432	
BMI (kg/m ²) <30	70.109±7.876	0.000*	24.561±4.213	0.000*	12.117±2.648	0.001*	25.826±2.612	0.000*
BMI (kg/m ²) ≥30	86.341±9.164		34.941±6.838		15.541±3.598		28.941±1.922	
AKŞ (mg/dl) <95	72.307±10.611	0.046*	25.720±6.732	0.032*	12.307±2.888	0.075	26.387±2.934	0.184
AKŞ (mg/dl) ≥95	79.828±11.506		30.924±7.369		14.332±3.656		27.608±2.657	
Metabolik sendrom yok	70.133±6.893	0.000*	24.678±4.511	0.001*	11.911±2.401	0.005*	25.772±1.957	0.002*
Metabolik sendrom var	82.632±11.812		32.486±7.691		14.932±3.701		28.277±2.901	
HDL (mg/dl) <50	81.684±11.977	0.014*	31.310±7.398	0.060	14.216±3.673	0.274	28.421±2.903	0.005*
HDL (mg/dl) ≥50	72.776±9.774		26.857±7.102		12.991±3.303		26.000±2.166	
Trigliserid (mg/dl) <150	74.186±10.714	0.017*	27.354±6.682	0.035*	13.071±3.346	0.169	26.475±2.658	0.017*
Trigliserid (mg/dl) ≥150	83.592±11.447		32.750±8.210		14.742±3.697		28.725±2.535	
E2 (mIU/mL) <20	73.320±10.393	0.008*	26.988±6.799	0.029*	12.800±3.584	0.070	26.268±2.418	0.008*
E2 (mIU/mL) ≥20	83.153±11.292		32.280±7.652		14.860±3.022		28.620±2.827	
HOMA-IR ≤2.1	71.600±9.961	0.006*	25.122±6.116	0.002*	12.356±3.388	0.045*	26.350±2.718	0.102
HOMA-IR >2.1	81.432±11.213		32.128±7.140		14.568±3.327		27.804±2.739	
HOMA-IR ≤1.8	70.100±7.177	0.001*	24.271±3.753	0.000*	11.921±2.299	0.026*	26.071±2.730	0.072
HOMA-IR >1.8	80.727±11.978		31.504±7.830		14.462±3.734		27.731±2.698	
Quicki ≤0.357	80.015±12.314	0.005*	31.070±8.001	0.001*	14.237±3.843	0.083	27.593±2.742	0.151
Quicki >0.357	70.762±7.012		24.615±3.669		12.192±2.148		26.231±2.773	
25-Hidroksivitamin D (µg/L) ≤20	77.857±11.159	0.488	29.504±7.165	0.501	13.796±3.446	0.543	27.364±2.749	0.466
25-Hidroksivitamin D (µg/L) >20	75.025±12.983		27.733±8.417		13.050±3.702		26.650±2.949	

***p<0.05**

Vücut ağırlığı, yağ kütlesi, gövde yağ ve yağsız kas kütlesi açısından tüm hasta grupları değerlendirilmiş, idrar bor atılımı az (<21 µg/gün) olan grupta vücut ve gövde yağ kütlesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). Yüksek açlık kan şekeri (≥95 mg/dl), metabolik sendrom varlığı, düşük HDL (<50 mg/dl) ve insülin direnci olan gruplardaki vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi ve gövde yağsız kas kütlesi incelendiğinde tüm bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı yüksek tesbit edilmiştir (p<0.05, Tablo 4-45)

Grafik 4-13: Vücut yağ ve kas oranlarının gruplara göre incelenmesi



Hastaların gruplara göre vücut yağ ve kas dağılım oranları grafik 4-13’de verilmiştir.

Hastaların Diyet Lif ve Mineral Alım Miktarlarına Göre Sınıflaması

Hastaların besin alımları incelendiğinde diyet lif alımının ortalama değeri 16.27 ± 5.75 mg olup 1(%2.5) hastada yeterli diğer 39(%97.5) hastada yetersiz olduğu, diyet kalsiyum alımının ortalama değeri 692.78 ± 226.49 mg olup 25(%62.5) hastada yeterli, 15(%37.5) hastada yetersiz olduğu, diyet magnezyum alımı incelendiğinde ortalama değeri 234.92 ± 75.89 mg olup, 16(%40) hastanın yetersiz, 1(%2.5) hastanın aşırı tüketim, 23(%57.5) hastanın ise normal sınırlarda alımının olduğu, diyet fosfor tüketiminde ise ortalama değer 914.07 ± 241.09 mg olup 1(%2.5) hastada yetersiz tüketim, 19(%47.5) hastada aşırı tüketim, 20(%50) hastada ise normal sınırlarda alım olduğu, diyet çinko alımının ortalama değeri ise 8.97 ± 2.73 mg olup 10(%25) hastada aşırı tüketim, 2(%5) hastada yetersiz tüketim, 28(%70) hastada normal sınırlarda alım olduğu, diyet sodyum alımının ortalama değeri 5210 ± 913 mg olup 40(%100) hastanın tamamının aşırı sodyum tükettiği, diyet potasyumu alımının ortalama değeri

2050±611 mg olup 38(%95) hastada yetersiz tüketim, 2(%5) hastada normal sınırlarda alım olduğu belirlendi. Hastaların yeterli, yetersiz, aşırı tüketim dağılımları sayı ve yüzde olarak tablo 4-46'de belirtilmiştir.

Tablo 4-45: Diyet alım yeterliliğine göre sınıflama

Diyet alım parametreleri	Yeterli n(%)	Yetersiz n(%)	Aşırı tüketim n(%)	Total n(%)
Diyet lif	1(%2.5)	39(%97.5)	0(%0)	40(%100)
Diyet Kalsiyum	25(%62.5)	15(%37.5)	0(%0)	40(%100)
Diyet Magnezyum	23(%57.5)	16(%40)	1(%2.5)	40(%100)
Diyet Fosfor	20(%50)	1(%2.5)	19(%47.5)	40(%100)
Diyet Çinko	28(%70)	2(%5)	10(%25)	40(%100)
Diyet Sodyum	0(%0)	0(%0)	40(%100)	40(%100)
Diyet Potasyum	2(%5)	38(%95)	0(%0)	40(%100)

Gruplar incelendiğinde diyet lifin 39 hasta tarafından yetersiz alındığı belirlendi. Diyet lifin serum ve idrar bor düzeylerindeki değişim üzerindeki etkisi istatistiksel olarak incelendiğinde, serum bor ($p=0.869$) ve idrar bor ($p=0.136$) düzeylerinin etkilemediği görüldü ($p>0.05$).

Tablo 4-46: Diyet ile kalsiyum ve fosfor alım yeterlilik durumlarına göre serum ve idrar bor, kan ve idrar elektrolit, D vitamin parametrelerinin incelenmesi

Parametreler	Diyet Ca (mg)			Diyet P (mg)		
	Yeterli (n=25)	Yetersiz (n=15)	p değeri	Yeterli (n=20)	Aşırı tüketim (n=19)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	26.90 (8.80-58.10)	26.10 (11.90-66.40)	0.956	26.40 (11.90-66.40)	27.10 (8.80-58.10)	0.841
İdrar Bor(µg/gün) (Ortanca, min-maks)	24.472 (4.20-56.11)	15.575 (3.66-52.20)	0.332	15.887 (3.66-52.20)	23.885 (4.44-56.11)	0.547
Sodyum(mmol/L) (Ort±SS)	147.0909 ±1.982	148.090 ±2.288	0.233	148.366 ±2.665	147.588 ±1.190	0.398
Potasyum(mmol/L) (Ort±SS)	4.488 ±0.303	4.505 ±0.283	0.862	4.471 ±0.338	4.518 ±0.245	0.621
Kalsiyum(mg/dl) (Ort±SS)	9.470 ±0.581	9.447 ±0.787	0.804	9.265 ±0.786	9.657 ±0.431	0.063
Fosfat (mg/dl) (Ort±SS)	3.664 ±0.591	3.755 ±0.579	0.639	3.532 ±0.651	3.865 ±0.458	0.070
Magnezyum(mmol/L) (Ort±SS)	0.832 ±0.077	0.849 ±0.092	0.552	0.834 ±0.098	0.843 ±0.066	0.706
Bakır(mg/dl) (Ort±SS)	94.808 ±12.237	90.840 ±12.953	0.280	90.830 ±11.289	95.810 ±13.419	0.253
Çinko(mg/dl) (Ort±SS)	82.588 ±16.319	71.967 ±12.381	0.036*	75.435 ±13.452	81.775 ±17.403	0.205
24 saat idrar sodyum(mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	110.00 (24.00-233.00)	107.00 (23.00-278.00)	0.761	107.500 (23.00-278.00)	92.500 (24.00-186.00)	0.076
24 saat idrar potasyum(Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	31.00 (12.00-138.00)	37.00 (29.00-88.00)	0.050*	42.500 (23.00-138.00)	31.00 (12.00-79.00)	0.142
24 saat idrar kalsiyum(mg/gün) (Ortanca, min-maks)	112.700 (41.40-323.00)	112.500 (55.00-383.600)	0.562	110.300 (55.00-252.00)	124.150 (41.40-383.60)	0.547
24 saat idrar fosfor(mg/gün) (Ort±SS)	725.892 ±232.894	706.987 ±204.379	0.796	666.415 ±218.834	771.190 ±214.014	0.134
24 saat idrar magnezyum(mg/gü) (Ort±SS)	98.596 ±28.809	89.960 ±25.511	0.345	85.430 ±25.067	105.285 ±26.998	0.021*
24 saat idrar glukoz(mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	50.000 (00.00-780.00)	17.500 (00.00-377.00)	0.406	20.250 (00.00-423.00)	58.200 (00.00-780.00)	0.183
25-Hidroksivitamin D (µg/L) (Ortanca, min-maks)	14.960 (5.55-59.39)	15.470 (6.04-78.68)	0.699	11.230 (6.04-38.16)	19.940 (5.55-78.68)	0.021*

*p<0.05

Diyet ile kalsiyum alımının yeterli olduğu grupta yetersiz olan grup ile karşılaştırıldığında serum çinko düzeyinin anlamlı yüksek, idrar sodyum düzeyinin ise anlamlı düşük olduğu görüldü (p<0.05). Diyet ile fosfor alımının yeterli olduğu grupta ise idrar magnezyum düzeyinin ve 25 (OH) vitamin D3 düzeyinin anlamlı düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05, Tablo 4-47).

Tablo 4-47: Diyet ile magnezyum ve çinko alım yeterlilik durumlarına göre serum ve idrar bor, kan ve idrar elektrolit, D vitamin parametrelerinin incelenmesi

Parametreler	Diyet Mg (mg)			Diyet Zn (mg)		
	Yeterli (n=23)	Yetersiz (n=16)	p değeri	Yeterli (n=28)	Aşırı tüketim (n=10)	p değeri
Serum Bor (µg/L) (Ortanca, min-maks)	26.70 (8.80-58.10)	28.60 (17.50-66.40)	0.165	26.80 (8.80-66.40)	26.90 (14.80-58.10)	0.652
İdrar Bor (µg/gün) (Ortanca, min-maks)	20.77 (3.66-48.88)	21.66 (4.62-56.11)	0.766	18.35 (3.66-52.20)	27.11 (4.62-56.11)	0.247
Sodyum (mmol/L) (Ort±SS)	147.633 ±1.343	148.444 ±2.759	0.626	147.909 ±2.319	148.138 ±1.425	0.457
Potasyum (mmol/L) (Ort±SS)	4.434 ±0.282	4.577 ±0.293	0.127	4.483 ±0.274	4.522 ±0.342	0.708
Kalsiyum (mg/dl) (Ort±SS)	9.658 ±0.383	9.194 ±0.847	0.037*	9.429 ±0.724	9.536 ±0.483	0.873
Fosfat (mg/dl) (Ort±SS)	3.693 ±0.549	3.706 ±0.638	0.943	3.606 ±0.580	3.915 ±0.545	0.125
Magnezyum (mmol/L) (Ort±SS)	0.832 ±0.067	0.847 ±0.101	0.578	0.836 ±0.079	0.844 ±0.093	0.780
Bakır (mg/dl) (Ort±SS)	91.648 ±9.252	95.582 ±15.921	0.551	91.446 ±10.722	97.692 ±15.548	0.247
Çinko (mg/dl) (Ort±SS)	77.561 ±16.754	80.018 ±14.493	0.631	78.796 ±15.675	78.158 ±16.397	0.908
24 saat idrar sodyum (mEq/gün) (Ortanca, min-maks)	110.00 (24.00-278.00)	107.00 (23.00-206.00)	0.745	106.00 (23.00-278.00)	108.500 (41.00-163.00)	0.760
24 saat idrar potasyum (Eq/gün) (Ortanca, min-maks)	32.00 (16.00-79.00)	32.00 (12.00-138.00)	0.829	34.00 (23.00-138.00)	30.00 (12.00-72.00)	0.154
24 saat idrar kalsiyum (mg/gün) (Ortanca, min-maks)	122.400 (41.40-383.60)	107.900 (55.00-252.00)	0.342	112.500 (55.800-252.00)	120.700 (41.40-383.60)	0.896
24 saat idrar fosfor (mg/gün) (Ort±SS)	728.444 ±252.373	705.759 ±173.860	0.752	691.768 ±234005	781.883 ±176.636	0.240
24 saat idrar magnezyum (mg/gü) (Ort±SS)	96.922 ±29.240	93.241±25.966	0.682	89.032 ±23.916	110.117 ±30.972	0.025*
24 saat idrar glukoz (mg/ gün) (Ortanca, min-maks)	50.000 (00.00-780.00)	31.000 (00.00-432.00)	0.957	44.50 (00.00-630.00)	46.700 (00.00-780.00)	0.850
25-Hidroksivitamin D (µg/L) (Ortanca, min-maks)	15.180 (5.55-51.92)	12.740 (6.04-78.68)	0.766	12.245 (5.55-51.92)	16.085 (8.35-78.68)	0.192

*p<0.05

Diyet ile magnezyum alımının yeterli olduğu grupta yetersiz olan grup ile karşılaştırıldığında serum kalsiyum düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Diyet ile çinko alımının yeterli olduğu grupta ise aşırı tüketimin olduğu gruba göre idrar magnezyum düzeyinin anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$, Tablo 4-48).

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi ya da Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey HSD ya da Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Homa indeksin $>2,1$ olmasını, Homa indeksin $>1,8$ olmasını, Quiki indeksin $\leq 0,357$ olmasını, 24 saat idrarda glikoz düzeyinin ≥ 100 olmasını, metabolik sendrom varlığını, HDL düzeyinin <50 olmasını ve trigliserid düzeyinin ≥ 150 olmasını ön görmede serum ve idrar Bor düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup ROC analiziyle araştırıldı. Eğri altında kalan alan ve %95 güven aralığı hesaplandı.

Diyet Lif düzeylerinin serum ve idrar Bor düzeylerindeki değişim üzerindeki etkisi Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Diyet Lif'e ait Regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Serum ve idrar Bor düzeyleri normal dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. TARTIŞMA

Bor minerallerinin varlığı 6 bin yıl öncesinden buyana bilinmektedir. Eski çağlarda Babiller, Mısırlılar, Çinliler, Tibetliler ve Araplar bu doğal kaynaktan hastalıkları iyileştirmek, ilaç yapımı, seramik, cam yapımı gibi çeşitli amaçlar için yararlanmıştır. Günümüzde halk tarafından genellikle bir ev tüketim malzemesi olarak bilinen boraks, süratle gelişen teknolojinin sonunda insanı hayrete düşürecek kadar yaygın bir kullanım alanına sahip olmuştur [210].

Dünya bor rezervinin yüzde 70'ten fazlasının Türkiye'de olduğunu, 2.5 milyar ton bora sahip olduğumuzu, bunun ise dünya piyasa değerlerine göre 1 trilyon dolar olduğunu düşünürsek Türkiye'deki borun tek başına dünyanın 450 yıllık ihtiyacını karşılayabileceğini ve sanayide en az 400 farklı yerde kullanıldığını dikkate aldığımızda bor madeni kesinlikle stratejik bir madendir. Buna rağmen Türkiye, Dünya üretiminin yalnızca %32'sini gerçekleştirebilmektedir [248]. Bu kadar zengin bir madene sahip olmamıza rağmen sağlık konusunda bu alanda çok sınırlı araştırmalar mevcuttur.

Bu güne kadar borun hayvan ve insan yapısında bulunup bulunmadığı miktarı ve görevi hakkında birçok yabancı araştırma yapılmıştır. Şimdi ise borun insan vücudunda birçok metabolik olay üzerinde rol oynadığı bilinmektedir. Kemik gelişiminde önemli olan kalsiyum, magnezyum ve D vitamin metabolizması bunlardan biridir. Bor tüketilen miktarına göre kemik üzerinde birikerek etkisini göstermektedir [216]. Yine borun postmenopozal kadınlarda steroid hormon konsantrasyonunda artışa sebep olduğu ve antioksidan özelliği ile aterosklerotik kalp hastalıklarını önlediği de bildirilmiş olup [8] çalışmamızda postmenopozal osteoporozda metabolik problemler ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri ile serum bor düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Menopoz yaşı 45-55 yaş arasında olup, ortalama menopoz yaşının 51.4 olduğu bildirilmektedir [15, 16]. ABD'de 2570 kadından alınan bilgilerle gerçekleştirilen Massachusetts Kadın Sağlığı çalışmasında ortalama menopoz yaşı 51.3 olarak bulunmuştur [17]. Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, Türk kadınlarında menopoz yaşının 46,7 olduğu anlaşılmaktadır [15]. Bizim çalışmamızda ise incelenen hastaların ortalama menopoza girme yaşları 48.7 olup Türkiye'deki menopoza girilen yaş ortalaması ile benzer olduğu görüldü. Osteoporoz veya düşük kemik kütlesi diğer bir adıyla osteopeni Amerika'da 50 yaş ve üzeri popülasyondaki kadın ve erkek hastaların yaklaşık %55'inde (44 milyon) görülmektedir [75].

Bizim çalışmamızda gruplara göre yaş ortalamasını incelediğimizde normal KMD grubunun yaş ortalamasının 51.06, osteopeni grubunun yaş ortalamasının 51.85, osteoporoz grubunun ise 57.42 olduğu ve yaş arttıkça KMD’de istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmektedir. Bjarnason ve arkadaşlarının [çalışmasında, menopoza girdikten sonra geçen sürenin kemik kaybında önemli bir belirleyici olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da menopoz süresi uzadıkça osteoporoz riskinin istatistiksel olarak arttığı, menopozda geçen sürenin osteoporoz için bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Araştırmalar Osteoporozla bağlı kırıkların yüksek mortalite ve morbidite kaynağı olduğunu göstermiştir. Osteoporoz sonrası kırık oranlarını incelediğimiz zaman; beyaz ırk postmenopozal kadınlarda hayatları boyunca en az bir kez osteoporotik kırık riski oranının yaklaşık %40 olduğu bilinmektedir [250]. Kırık sonrası ilk üç ayda mortalite riskinin %5-8 oranında arttığı, kalça kırığı sonrası ilk yıl mortalite oranının %24 olduğu, %40 olguda kalıcı bozulmuş mobilite, %60 olguda bir yıl sonrasında bile günlük aktivitelerde yardıma gereksinim duyma ihtiyacı olduğu bildirilmiştir [. Amerikada her yıl ortalama 2 milyon fragil kırık görülmektedir. Bu kırıkların dağılımını incelediğimiz zaman 547.000’ninin vertebral kırık, 297.000’ninin kalça kırığı, 397.000’ninin el bileği kırığı, 675.000’ninin ise diğer bölge kırıkları olduğu belirtilmiştir [253]. Avrupa epidemiyolojik verilerini incelediğimizde ise; Türkiye’nin en düşük kalça kırığı insidansına, İsveç’in ise en yüksek kalça kırığı insidansına sahip olduğu görülmüştür [254]. Kanis ve arkadaşları [tarafından yapılan ve ülkelere göre 10 yıllık kalça kırığı geçirme olasılığının incelendiği çalışmada Türkiye’nin Şili, Venezuela ve Kore’den sonra dördüncü sırada en düşük kalça kırık insidansına sahip olduğu belirtilmiştir. Türkiye osteoporoz derneği tarafından 50 yaş üzerindeki kişilerde osteoporotik kalça kırığı insidansının tesbit etmek, osteoporoz prevalansını belirlemek ve osteoporozla neden olan risk faktörlerini birey bazında irdelemek için 2008-2009 yılları arasında 1971 hasta üzerinde yapılan araştırmanın sonucu olarak DEXA ölçüm verilerine göre kadınlardaki osteoporoz prevalansının %27.2, osteopeni prevalansının %49.1, normal kemik mineral yoğunluğu olan hastaların prevalansının ise %23.7 olduğu gözlenmiştir. Kalça kırık riskinin araştırıldığı bu çalışmada FRAX skorlamasına göre hesaplanan risk yüzdeleri incelendiğinde kadınlarda kırık riskinin erkeklerle kıyaslandığında 4.13 kat fazla olduğu, yaşla beraber kırık riskinin arttığı, BMI’deki artışın riskde 0.928 kat azalmaya sebep olduğu, geçirilmiş kırık öyküsünün ise riskde 15.5 kat artışa sebep olduğu bildirilmiştir [256]. Popülasyon bazlı çalışmalar kırık öyküsü olan hastaların yarısından daha azının KMD’sinin DSÖ standartlarına göre osteoporoz sınıfında olduğunu belirtmektedir. Aksine fragil kırık öyküsü olan kişilerin çoğu osteopeni sınıfında yer almaktadır, belirgin bir grupta ise osteoporotik kırıklar olmasına rağmen T-skor değerleri

normal sınırlardadır [115, 257]. Burdan da anlaşıldığı gibi KMD tek başına kırık riski için güçlü bir risk faktör olsada kırık riskini tanımlamada tek başına yararlı değildir. Çalışmalar kırık riskinin belirlenmesinde KMD ve onun varyasyonlarının %30 oranında etkili olduğunu, %70 oranında diğer sebeplerin etkili olduğunu bildirmiştir [258]. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların menopoz sonrası KMD verileri incelendiğinde ise; 12 (%30) hastanın lumbar ve femur T-skoru parametrelerine göre osteoporoz, 13 (%32.5) hastanın osteopeni, 15 (%37.5) hastanın ise normal T-skor parametresine sahip olduğu, Türkiye osteoporoz derneğinin yaptığı çalışmada hastaların %50'ye yakınının osteopeni grubunda olduğu bizim hastalarımızın ise T skoru parametrelerine göre dağılımının homojen olduğu gözlemlendi, Yine hastaların kırık öyküsünü sorguladığımızda sadece 6 hastada (%15) travmaya bağlı kırık öyküsünün mevcut olduğu, hiç bir hastada farjil kırık öyküsünün olmadığı tesbit edildi.

DEXA ile saptanan osteoporozun kırığı öngörmede yetersiz olmasından dolayı DSÖ tarafından 2008 yılında kırık riski değerlendirme aracı olarak kullanılmaya başlanan FRAX skorlamasına göre total kırık riski için normal sınır %20, kalça kırık riski için normal sınır %3'dür [101]. Bizim çalışmamızda hastaları incelediğimizde total kırık riski ortalama yüzdesi %4.18, kalça kırık riski ortalama yüzdesi %0.42 olarak belirlendi. Bu doğrultuda 40 (%100) hastanın tamamında total kırık riski % 20'nin altında olduğu, 1(%2.5) hastada kalça kırık riskinin >%3 olduğu, diğer 39 (% 97.5) hastada riskin <%3 olduğu tesbit edildi. Gruplara göre FRAX riskleri incelendiğinde osteoporoz grubunda total kırık riskinin %5, osteopeni grubunda %4.4, T skoru normal olan grupta %3.6; kalça kırık riskinin ise sırasıyla %0.8, %0.5 ve %0.1 olup hastaların risk yüzdelerinin KMD ölçümleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışma grubundaki hastaların kırık öyküleri herne kadar travmaya bağlı olsada kırık öyküsü olan hastaların %50'sinin normal T-skoruna sahip olması DEXA'nın kırığı öngörmede yetersiz bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

Normal kemik dokusu denge içinde kendini yeniler, menopoz sonrasında bu denge değişir ve kemik resorpsiyonu kemik yenilenmesinden daha fazla olmaya başlar. Menopoz bağlı osteoporoz 1940 yılında Fuller Albright ve arkadaşları [tarafından tarif edilmiş olup nedeninin östrojen yetmezliği olduğu belirtilmiştir. Menopoz döneminde hormonal parametreleri incelediğimizde; 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerlerinin, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaştığı, FSH'nın 10-20 kat, LH'nın 3 kat arttığı ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt seviyesine indiğini biliyoruz. Literatürdeki çalışmalar FSH'nın kemik resorpsiyonunda osteoklastik aktivite üzerinde etki ettiğini, östrojenin ise osteoklastik aktiviteyi direkt inhibe ettiği, osteoblastlar üzerinde ise indirekt etki ettiği bu etkisini pro-osteoklastik sitokin reseptörler üzerinden yaptığını veya T

lenfositler üzerinden osteoklast üretiminde azalmaya sebep olduğunu bildirmiştir [259]. Progesteronu incelediğimiz zaman kemik gelişiminde osteoblastik reseptörler üzerine direkt veya glukokortikoid ile kompetatif inhibisyon yaparak etki ettiği bilinmektedir [260]. Çalışmamızdaki hastaların hormonal parametrelerini incelediğimizde beklenildiği gibi menopoz süresi arttıkça istatistiksel olarak E2 ve progesteron seviyesinde azalma, FSH seviyesinde ise artış olduğunu gözlemledik. Hormonal parametrelerin KMD ile ilişkisini incelediğimizde E2 düzeyindeki azalma ile paralel olarak lumbar ve femur T-skor parametrelerinde düşüş olduğu gözlemlendi. KMD parametrelerine göre oluşturulan grup incelemelerinde ise normal KMD grubunun LH ve FSH düzeylerinin osteoporoz ve osteopeni grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olup literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu görüldü [261, 262].

Östrojen ve progesteron ile yapılan hormon replasman tedavilerinin (HRT) postmenopozal şikayetleri azaltma ve osteoporozu korumada en iyi tedavi yöntemi olduğu bilinsede postmenopozal osteoporozun önlenmesinde HRT endike değildir [263, 264]. Araştırmacılar kemik yıkımını yavaşlatan veya durduran alternatif ajanların osteoporozu önleme ve osteoporotik kırık riskini azaltmada tedavi yöntemi olarak kullanılmasını önermektedir [143]. Osteoporozda ilk seçenek antirezorptif ilaçlar olup, kalsiyum ve D vitamini de bu ajanların yanında replase edilmelidir [265]. Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımının kemik sağlığı üzerindeki etkisi kaçınılmazdır. Tek yumurta ikizi iki kardeş üzerinde üç yıl süre ile yapılan araştırmada bunu doğrulamaktadır, çalışmada günlük 1000 mg kalsiyum alımının kemik mineral yoğunluğunu gelişimini belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir [146]. Yine puberte öncesi D vitamin takviyesi yapılan kadınların femur boynu kemik kütlelerinin yapılmayanlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir [147]. Postmenopozal dönemde daha çok karşımıza çıkan osteoporoz yetersiz kalsiyum alımı ve D vitamin yetersizliğine bağlı kalsiyum Emiliminde azalma ile birlikte seyredebilir [142]. Günlük önerilen D vitamin miktarı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişsede perimenopozal kadınlarda önerilen günlük D vitamin alım düzeyleri 600 IU civarındadır. Yetersiz besin alımı, yetersiz güneşe maruz kalmak göz önüne alındığı zaman birçok araştırmacı osteoporozun önlenmesi için menopoz sonrası D vitamin alım düzeylerinin 800 IU olması gerektiğini savunmaktadır [145]. D vitaminin serum değerini belirlemek için serum 25 OH Vitamin D3 uygun bir test olup yarılanma ömrü yaklaşık 15 gün olmasından dolayı aylar öncesinden gelişen yetersizlik durumu ile ilgili bilgi verir. Serum vitamin D eksikliği tanımlanmasında farklı serum konsantrasyonları hakkında tartışmalar mevcuttur. Kemik ve tüm vücut sağlığı için yeterli düzeyler ve referans aralıkları açısından bilim adamlarınca tam bir

konsensusa varılamamıştır. D vitamini hakkındaki bilgiler ele alınarak Institute of Medicine komitesi tarafından vitamin D düzeyi 12ng/ml ve altında olması ciddi eksiklik olarak, 12-20 ng/mL değerleri ise D vitamin eksikliği olarak belirlenmiştir [135]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 yılları arasında Amerikan popülasyonundaki tüm yaş ve cinsiyet gruplarında ortalama 25 OH vitamin D3 düzeyinin 22.4ng/ml üzerinde olduğunu, 71 yaş ve üstü hastalarda ise en düşük D vitamini düzeyinin 22.6 ng/ml olduğunu belirtmiştir [135]. Bizim çalışmamızda 25 OH vitamin D3 değerleri açısından hastalar incelendiğinde ortanca değerinin 15.07 ng/ml olup Institute of Medicine komitesi tarafından kabul edilen D vitamin düzeylerine göre normal sınırın altında seyrettiği gözlenmiştir. Bu kriterlere göre çalışmamızdaki 28 (%70) hastada D vitamin eksikliği, 12 (%30) hastada ise D vitamin düzeylerinin normal olduğu gözlendi. Hasta grubumuzdaki yüksek oranda D vitamin eksikliğini diyetle alımın ve güneş ışınlarına maruziyetin yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki hastaların D vitamin düzeyleri ile kemik dansitometri parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel bir fark olmadığı T skor ve BMD parametrelerinin D vitamin düzeyi eksik ve normal olan gruplarda benzer olduğu gözlenmiştir. Hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal KMD tanısına göre gruplara ayrılıp gruplar arası D vitamin düzeylerine göre incelendiğinde istatistiksel bir fark olmasada beklenenin aksine normal KMD grubunun D vitamin düzeyinin en düşük, osteoporoz grubunun D vitamin düzeyinin ise en yüksek olduğu fakat her üç grubunda ortalama D vitamin düzeylerinin normal sınır olarak kabul edilen 20ng/ml'nin altında olduğu belirlenmiştir. Osteoporoz multifaktöryel nedenler ile gelişmekte olup, D vitamin eksikliği tek neden değildir bu nedenle çalışmamızda farklı DEXA gruplarında farklı D vitamin düzeyleri izlenmiştir.

D vitamini ve PTH'un kemik üzerindeki etki mekanizmaları incelediğimizde; D vitamininin kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan ve böbrekten emilimini artırarak kandaki elektrolit dengesinin sağlamakta ve kemik metabolizmasını düzenlemekte olduğunu biliyoruz. Yine D vitamini kemik metabolizması üzerinde osteoklastik aktivitesi olduğu gibi kalsiyumun kemik dokuya bağlanmasını sağlayan ve kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyen osteokalsinlerin yapımında uyarmaktadır. PTH ise plazma kalsiyum düzeylerini artırdığı için düşük kalsiyum düzeyi ile sentezlenmesi uyarılır. Yüksek kalsiyum düzeyinde ise PTH sentezi inhibe olur. Ayrıca D vitamininin en aktif formu olan 1-25 dihidroksikolekalsiferol sentezi PTH tarafından uyarılmasına rağmen D vitamini PTH sentezini inhibe eder [266]. Yine düşük D vitamin düzeyleri sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine kemik döngüsü ve

kemik kaybında artışa dolayısıyla kırık riskinde artışa sebep olur [267]. D vitamini eksikliğinin %70 oranında gözlemlendiği hasta grubumuzda sekonder hiperparatiroidizmi ayırt etmek için PTH düzeyleri incelenmiş olup, tüm hastalarımızın PTH düzeylerinin normal olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda 25 OH vitamin D3 ile parathormon arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu, D vitamini düzeyi ≤ 20 ng/ml olan hasta grubunun PTH düzeyinin normal sınırlar arasında fakat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun muhtemel sebebinin ise D vitamini en aktif formu olan 1-25 dihidroksikolekalsiferol sentezinin PTH tarafından uyarılması, PTH ve D vitamini kemik metabolizması üzerinde ters orantılı olarak çalışması olduğunu düşünmekteyiz. Hasta grubumuzun osteoporoz, osteopeni ve normal KMD grupları arasındaki ortalama PTH düzeylerini incelediğimizde, PTH düzeylerinin normal KMD grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasada diğer gruplara göre beklenenin tersine daha yüksek olduğunu görmekteyiz bunun muhtemel sebebi normal KMD grubundaki D vitamini ortalamasını diğer gruplara göre düşük seyretmesidir.

Kalsiyum, çocukluk ve yetişkinlik döneminde olduğu gibi menopoz döneminde de kemik sağlığının korunmasında önemli rol oynar. İlerleyen yaşla birlikte böbreklerden aktif D vitamini oluşumu, bağırsaklardan kalsiyum, fosfor ve D vitamini emilimi azalır, buna bağlı olarak kalsiyum seviyesinin azalması parathormon seviyesini artırır, böylece kemik rezorpsiyonu artar. Dolayısıyla osteoporozla yatkınlık oluşur. Tüm bunları düşününce menopoz sonrası hastalara dengeli beslenmenin yanısıra günlük düzenli kalsiyum takviyesi de yapmak gereklidir. Yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 1200 mg yani ortalama vücut ağırlığının %2'si kadar kalsiyum bulunur. Menopoz öncesi kadınların günlük kalsiyum alım miktarları ortalama 1200 mg/gün iken menopoz sonrası bu miktar 1500 mg/güne çıkar. National Osteoporosis Foundation (NOF) ise National Academy of Sciences(NAS)'ı desteklemekte ve 50 yaş üzeri günlük elementer kalsiyum alım miktarının en az 1200 mg/gün olması gerektiğini savunmaktadır [132]. İskelet sistemi vücut kalsiyumunun yaklaşık %99 kadarını depo eder. Doruk kemik mineral yoğunluğuna ulaşmak için hastaların hayat boyu yeterli kalsiyum almaları gerekir. Daha önceden belirttiğimiz gibi yeterli beslenme osteoporozun patogenezinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynar. Garriguet ve arkadaşlarının [268] 50 yaş üzeri osteoporoz tanısı almış 28.406 hastada yapmış olduğu bir araştırmada hastaların %45-69'unun diyet ile kalsiyum alımlarının yetersiz olduğu tesbit edilmiştir. Yetersiz kalsiyum alımı sonucunda kemikten kalsiyum resorbe olur böylelikle serum kalsiyum düzeyleri korunmuş olsa da osteoporoz riskinde artış mevcuttur. Çalışmamızdaki hasta grupları kalsiyum, D vitamini ve osteoporoz tedavisi almayan

hastalardan oluşturulmuş olup çalışma sonunda tüm hastalar günlük 1500mg kalsiyum ve 400IU D vitamini tedavisi başlanmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi diyet ile kalsiyum alımlarını incelediğimizde 25(%62.5) hastanın kalsiyum alımının yeterli, 15(%37.5) hastanın yetersiz bunların KMD sonuçlarını incelediğimizde yeterli kalsiyum alımı olan gruptaki hastaların %44'ünün osteoporoz grubunda, %36'sının normal KMD grubunda, yetersiz alım olan hastaların %53.3'ünün osteopeni, %40'ının normal KMD, sadece %6.66'sının osteoporoz grubunda olduğu görüldü. KMD sonuçlarına göre gruplar arası diyet ile kalsiyum alım miktarının osteoporoz grubunda normal KMD grubu ve osteopeni grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü osteoporoz grubundaki yüksek kalsiyum alım sebebi olarak besin değerlendirme anketlerinin güvenilirliğinin hastaların verdikleri bilgiler ile sınırlı olup subjektif olarak değerlendirildiği veya osteoporoz grubundaki hastaların tanı sonrası tükettikleri besin ve kalsiyum alım miktarlarına daha fazla dikkat etmelerinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Kalsiyum ve D vitamini verilmesinin, kalça kırığı sonrasında iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur [1]. Spangler ve arkadaşları [2] incelemiş oldukları çalışmalar sonrasında kalsiyumun düzenli ve D vitamini ile birlikte kullanımının kırık riskini tamamen ortadan kaldırmasada üzerinde etkisinin olduğunu savunmaktadırlar. Çalışmamızdaki hasta subgruplarından osteoporoz grubunda kalsiyum alım miktarının daha yüksek olmasına rağmen, serum kalsiyum düzeylerini incelediğimizde tüm gruplarda normal sınırlarda olduğunu, yine ortalama kırık riskinin FRAX skorlamasına göre osteoporoz grubunda daha yüksek olsada kırık öyküsünün normal KMD olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek oranda olduğu gözlemledik. Diğer gruplara göre 25 (OH) vitamin D3 düzeyinin ve diyet kalsiyum alımının düşük olduğu grupta beklenen aksine KMD değerlerinin normal aralıkta yer almasının sebebi olarak, KMD üzerinde etkili olduğu bilinen vücut yağ dağılımı ve BMI düzeylerinin normal KMD grubunda daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Buda bize kırığın başka çalışmalarda da belirtildiği gibi [genetik, beslenme, D vitamini düzeyi, metabolik sebepler, vücut kitle indeksi, yağ ve kas dağılımı gibi multifaktöriyel mekanizmalara bağlı olduğunu bir kere daha göstermektedir.

Son yapılan çalışmalar bor mineralinin bakır, çinko, magnezyum gibi bir çok mineralinde görev aldığı kemik gelişimi üzerinde rol oynayan önemli elementlerin başında geldiğini göstermektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bor elementinin kalsiyum ve magnezyumun kemiklere taşınmasını ve D3 vitamininin sentezlenmesini aktive ettiği, dolayısı ile de kemik metabolizması üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiş olup eksikliğinin kemik ve kırıldak dokularının gelişimini, organlarda bulunan kalsiyum, fosfat, magnezyum

seviyelerini ve alkalen fosfataz enzim aktivitesini etkilediği rapor edilmiştir ancak mekanizması açıklanamamıştır [271, 272]. Hirata ve arkadaşları [tarafından yapılan bir başka çalışmada ise karbon içeren polihedral bor mineralinin (BE360) postmenopozal osteoporoz tedavisinde HRT yerine kullanılabilecek yeni bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olabileceği belirtilmiştir. Femur yoğunluğu azalmış oofektomili sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada BE360'ın östrojen reseptörlerinden(ER), ER α ve ER β üzerinde yüksek bağlanma özelliğine sahip olduğu ve mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Buna rağmen uterus üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Yine orşiektomili sıçanlar üzerindeki incelemede de seks organlarında androjenik etki göstererek kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Borun insan dokularındaki dağılımı incelendiğinde ise Forbes ve arkadaşları [274] kemik dokusundaki bor seviyesinin en yüksek olduğunu, yağ dokusu, kas, kalp, akciğer ve bağırsaklardaki bor seviyesinin ise oldukça düşük olduğunu belirtmiştir. Moseman ve arkadaşları [tarafından yapılan bir çalışmada da bor ile beslenen farelerin vücudundaki bor mineral dağılımı incelenmiş, sonuç olarak birkaç gün içinde kan ve yumuşak doku bor düzeylerinin hızlı bir şekilde 15ppm'ye çıktığı ve plato çizdiği bildirilmiştir. Kemikteki bor miktarının 7 gün içinde 47ppm'ye çıktığı, yüksek bor diyetinden bir gün sonra bile borun kemikteki konsantrasyonunun 20 kat artmış olduğu belirtilmiştir. Bor mineral takviyesinin kesilmesi ile kemikteki bor düzeyinin hızlı bir şekilde düşmesine rağmen aylar sonra bile kontrol grubundaki kemik bor seviyesinden 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Yağ dokusunun belirgin olarak diğer dokulardan daha az bor içerdiği bildirilmiş olup bunun sebebinin ise polar özellikte olan borik asit formundaki borun non polar yağ dokusunda bulunmaması şeklinde açıklanmıştır. Görüldüğü üzere her dokuda farklı oranlarda bor mineral bulunmasının borun farklı dokulardaki farklı fonksiyonlarından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Buna rağmen borun olası metabolik fonksiyonları hakkında henüz sınırlı sayıda hayvan çalışması mevcuttur.

Bor'un günlük önerilen bir dozu bulunmamakla birlikte insan, hayvan ve bitkiler için gerekli bir element olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından rapor edilmiştir. Sağlıklı bir beslenme programı uygulayan bireylerin, meyveler, sebzeler ve tahıllar aracılığı ile günde 1-3 mg bor aldığı rapor edilmektedir. Yüksek dozlarının toksik olabilmesi nedeni ile günlük alınacak maksimum bor miktarının ise 20 mg olduğu belirtilmektedir [275-277]. Borun diyetle alınımını incelediğimizde, bor mineralinin temel kaynağının meyve ve sebzeler olduğu görülmektedir. Turunçgiller, ananas, çilek hariç birçok meyvenin tohum, sap ve kabuğunda yüksek oranda bor minerali mevcuttur [225]. Sebzelerden ise yapraklı yeşil sebzeler özellikle çok yüksek oranda bor mineral konsantrasyonuna sahiptirler [228]. Meyve ve sebzeler ek

olarak yumru köklü bitkilerde ve baklagillerdeki bor mineral miktarında mısır, pirinç ve buğdaydakinden daha fazladır [5, 229]. Bizim hasta grubumuzun besin tüketim anketleri incelendiğinde 39 hastanın diyeti lifinden (taze ve kuru meyve, yeşil sebze) DRI kriterlerine göre yetersiz beslendiği görülmektedir. Hastalarımızın idrar ile bor atılım düzeylerinin daha önceden düzenli bor mineral takviyesi verilerek yapılan çalışmalara göre oldukça düşük olmasında diyet ile yetersiz bor alımının katkısı olduğunu düşünüyoruz.

İnsan dokuları ve vücut sıvılarındaki bor mineralinin miktarını belirlemek için henüz tam bir konsensusa varılamamıştır. Literatürdeki çalışmalardan borun bazal konsantrasyonunu belirlemek için henüz yeterli veriler elde edilememiştir. Bu yüzden elimizdeki veriler sadece mevcut çalışmaların sonuçlarından ibarettir. Önceden yapılan araştırmalarda kalorimetre ile elde edilen bor referans değerleri örneklemedeki analitik problemler ve kontaminasyondan dolayı gerçeği yansıtmamaktadır. Analitik kimyadaki gelişmeler klinikte eser elementlerin ölçülmesinde bu problemin çözülmesine yardımcı olmuştur. Çalışmada kullanılan ICP-MS yöntemi bize elementin konsantrasyonu hakkında oldukça gerçekçi veriler vermektedir. Yakın çalışmalardan birinde 50 sağlıklı hastanın kan serumundan yapılan ölçümlerde borun ortanca değeri 0.022 ppm bulunmuş olup, hastaların bor düzeylerinin 0.008 ppm ile 0.048 ppm arasında değiştiği gözlenmiştir [222]. Bizim çalışmamızda postmenopozal hastalardaki serum bor ortanca değerinin 26.80 µg/L=0.0268 ppm olup belirtilen ortanca referans değerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada borun sağlıklı kişilerdeki ortalama değeri 0.022±0.005 ppm olarak belirtilmiştir [222]. Bizim çalışmamızda ise serum bor ortalama değerinin 28.68 µg/L=0.02868 ppm olup belirtilen ortalama referans değerinden daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Diğer eser elementler gibi borun serum ve dokulardaki konsantrasyonunun diyet, çevresel faktörler ve sistemik hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir bundan dolayı Iyengar and Woittiez borun ortanca değerinin (0.022±0.005ppm) ortalamaya göre gerçekliği daha çok yansıttığını belirtmektedirler [278]. Bizim çalışmamızda serum bor normal referans değer çalışmalarında belirlenen ortanca serum düzeyi olan 22 µg/L cut-off değer alındığında %35 hastanın serum bor düzeyinin ≤22 µg/L, %65 hastada ise serum bor düzeyinin >22 µg/L olduğu izlendi ve hastalar bu gruplara göre incelendi.

24 saat idrardaki bor düzeylerini incelediğimizde bu değerlerin günlük bor alımını yansıttığı düşünülmektedir. Vigier ve arkadaşları borik asit alımı sonrasında 2 ila 24 saat içinde borun idrarda tesbit edilebileceğini belirtmişlerdir. Wiley ve arkadaşları gönüllü kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada 100-150 gr ağızdan borik asit veya borax alımı sonrasında alınan miktarın %77-83'nün idrarda tesbit edildiğini bildirmiştir [279]. İmbus ve arkadaşlarının 148 erkek hasta üzerindeki çalışmasında idrar ile bor atılımının ortanca değeri

0.92(0.04-6.6) ppm, minola ve arkadaşlarının 119 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise idrar ile bor atılımının ortanca değerinin 1.89(0.47-7.8) ppm olduğu belirtilmiştir [221]. Bizde çalışmamızda diyet ile alımı belirlemek üzere 24 saat idrarda bor atılım düzeylerini kullandık ve hastalarımızın 24 saatlik idrardaki bor ortanca değerini 21.22 µg/gün=0.021 ppm olarak bulduk. Borun alımı ile ilgili olarak bugüne kadar bildirilmiş günlük alımı ifade eden idrar bor referans aralığının olmaması nedeni ile [çalışmamızdaki hastaların diyetle yeterli bor alıp almadığı konusunda sonuç bildirememekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda belirlediğimiz ortanca idrar düzeyi olan 21 µg/gün cut-off değer olarak alınarak hastalar subgruplara ayrıldı. %45 hastanın idrar bor düzeyi <21 µg/gün, %65 hastanın ise idrar bor düzeyi ≥21 µg/gün olduğu belirlenip hastalar bu gruplara göre değerlendirildi.

Bor mineralinin bakır, çinko, magnezyum benzeri kemik mineralizasyonundaki görevi ile ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde; Nielsen ve arkadaşlarının [çalışmada yeterli bor alımının plazma iyonize kalsiyum seviyesini arttırdığı, idrar kalsiyum atılımını azalttığı ve D vitamin, magnezyum eksikliğine bağlı oluşan yan etkileri azalttığı belirtilmiştir. Hunt ve arkadaşlarının [yapmış olduğu çalışmada tavuklara verilen kalsiyum miktarının 10g/kg'dan 20g/kg'a çıkarıldığı zaman bor mineral takviyesinin hiçbir anlamlılık ifade etmediğini, aksine magnezyumun yetersiz verildiği (300mg/kg) tavuklarda ise bor takviyesinin (3mg/gün) büyümeyi arttırdığı gözlenmiştir. Nielsen ve arkadaşlarının [yapmış olduğu bir başka çalışmada günlük diyet ile bor alımının 0.25mg/günden 3.25mg/güne çıkarılmasının postmenopozal kadınlarda, idrar kalsiyum ve magnezyum atılımında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Mg atılımındaki azalmanın diyetle alınan Mg azaldığı zaman daha belirgin olduğu, bor takviyesinin Mg'nin yetersiz alındığı durumlarda idrar ile fosfor atılımını arttırdığı fakat yeterli Mg alımlarında bunun görülmediği belirtilmiştir. Nielsen [yaptığı bir araştırmada bor ve Mg'nin birlikte yetersiz alımının hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde kemik metabolizmasını olumsuz etkilediğini belirtmiştir. İnsan çalışmalarında bor eksikliğinin Mg ihtiyacını tetiklemediğini, kalsiyum metabolizmasını bozarak kemik yapısına ve stabilizasyonuna zarar verdiği, magnezyumdan yetersiz beslenmede de aynı değişikliklerin mevcut olduğu belirtilmiştir. Postmenopozal kadınlarda kemik metabolizması üzerine benzer etkilerinden dolayı Mg ve bor minerallerinin yeterli miktarlarda alınması gerekliliği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda serum bor düzeyleri ve diyet ile alımı ifade eden idrar bor düzeyleri incelendiğinde osteoporoz grubunda serum bor düzeyi yüksek iken idrar bor düzeyinin normal KMD grubuna göre düşük olduğu görüldü. Biz kemik mineral yoğunluğundaki düşüklüğün kompensatuar bir mekanizma oluşturarak idrar ile bor atılımında azalmaya dolayısıyla serum bor düzeyinde yükselmeye sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Yine idrar bor düzeyinin yüksek olduğu gruptaki serum D vitamin düzeyindeki yüksekliğin sebebinin de Naghii ve arkadaşlarının [da ifade ettiği gibi borun kolesterol nükleuslarındaki hidrosilasyon mekanizmasında görev alması veya steroid hormonlarının hidrosil grubuna olan affinitesi ile hormonların yarılanma ömürlerinin uzatması olabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızdaki hastaların elektrolit, mineral ve serum bor düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde çinko ve magnezyum ile serum bor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu serum bor düzeylerindeki azalma sırasında çinko düzeylerinde azalma, magnezyum düzeylerinde artış olduğu gözlenmiş olup subgrup analiz incelemelerinde cut-off değerin altındaki grupta serum çinko düzeyinin anlamlı düşük, magnezyum düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak borun kemik metabolizması üzerinde çinko ve magnezyum ile birlikte etki göstermesi olduğunu düşünebiliriz. Literatürde de gösterildiği gibi [yetersiz bor alımının Mg düzeyinde artışa sebep olup kompensatuar bir mekanizma oluşturarak kemik metabolizmasının stabilizasyonunu sağladığını, henüz kanıtlanmamış olsada bu mekanizmanın Mg'un birçok enzimin aktivasyonunda bor ile birlikte kofaktör olarak görev almasından kaynaklandığını düşünebileceğimiz gibi, bir diğer olasılıkta yetersiz bor alımının kemikteki kalsiyum metabolizmasını bozarak kalsiyum ve fosfor ile birlikte kemikte depo edilen magnezyumun salınımında artışa sebep olup serum Mg seviyesini arttırması olabilir.

Yine çalışmamızda idrar bor, mineral metabolizmaları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, serum magnezyum ve çinko düzeyi ile idrar bor atılımı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, magnezyum düzeyindeki artışın ve çinko düzeyindeki azalmanın idrar bor atılımında azalmaya sebep olabileceği veya diğer bir ifade ile yetersiz bor alımının serum Mg düzeyinde artış, çinko düzeyinde azalmaya neden olabileceği görülmüştür. Subgrup analizinde istatistiksel anlam bulunamamış olsada ortanca değerin altındaki grupta serum magnezyum düzeyinin yüksek, serum çinko düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Yine subgrup analizi incelemelerinde idrar bor düzeyi düşük olan gruptaki lumbar T-skor parametresinin düşük olduğu, KMD parametrelerine göre incelenen gruplarda ise osteoporoz tanısı alan hasta gruplarındaki idrar bor düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu hasta gruplarındaki serum bor düzeyleri incelendiğinde, serum bor düzeyi cut-off değerin üzerinde olan gruptaki lumbar T-skorunun daha düşük olduğu, idrar bor atılımının az olduğu osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa kompensatuar bir mekanizma ile serum bor düzeyinin yükseldiği dolayısıyla magnezyum düzeylerinin düşerek çinko düzeylerinin ise yükselmiş olabileceği gözlenmiştir. Biz bu durumun kemik mineral yoğunluğu düşüklüğüne ve diyet ile yetersiz bor alımına bağlı olarak henüz tam bilinmeyen kompensatuar mekanizmaların yardımı ile idrar bor atılımında azalma dolayısıyla serum bor

düzeylerinde artış ve kemikten kalsiyum dolayısıyla Mg salınımında azalmaya bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde de belirtildiği gibi Mg ana deposu kemikler olup % 60'ı burada kalsiyum ve fosfatla beraber bulunur. Mg, vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akıbetini belirler. Mg eksikliğinde magnezyuma bağımlı bir enzim olan Na/K-ATPase aktivitesi azalır ve hücrenin potasyum tutma kapasitesi düşer. Eğer Mg yetersiz ise potasyum ve kalsiyum idrarla kaybedilir ve kalsiyum yumuşak dokularda birikir [190]. Borun tüm bu mekanizmalar ile olası ilişkisinin araştırılması kemik metabolizması üzerinde moleküler düzeydeki etkisinin anlaşılmasında bize yardımcı olabilir.

Literatürde çinkonun kemik oluşumu üzerindeki etki mekanizması tam anlaşılammış olmakla birlikte insanlarda çinko eksikliklerinde iskelet anomalileri geliştiği bilinmektedir. Weisstaub ve arkadaşları [tarafından farelerde gebelik ve laktasyon sırasında kalsiyumdan fakir beslenmeye bağlı olarak çinko ve kalsiyumun kemik metabolizması üzerindeki etkisi araştırıldığında düşük kalsiyum alımının çinkonun bağırsaklardan absorpsiyonunu arttırdığı, kandaki çinko miktarının ve kemik üzerindeki çinko miktarının artmış olduğu gözlenmiştir. Murray ve arkadaşlarının [kemik kütle kaybı veya artışının çinkonun üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada çinkonun kemikler tarafından kullanımının kemik yıkım hızına göre değiştiği, resorpsiyon sonrası kemiklerde çinkonun tekrardan depolanmasında artış olduğu, kalsiyum eksikliği durumlarında çinkonun kemikteki miktarının arttığı bunun muhtemel sebebinde kalsiyum eksikliğini kompanse etmek olduğu belirtilmiştir. İnsanlarda çinko eksikliklerinde iskelet anomalileri geliştiği bilinmektedir. Çinko eksikliğinde kofaktörü olduğu kemik alkalin fosfataz aktivitesinde azalmaktadır. Çinko eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak uzun kemikler kısalmakta ve kalınlaşmaktadır; bununla birlikte magnezyum eksikliğine benzer histolojik değişikliklere yol açacak şekilde diğer kemiklerde de değişiklikler ve orantısızlıklar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalara çinko verilmesi, hem ekstremitelerde bozukluklarının, hem de eksikliğin sebep olduğu diğer bulguların gerilemesini sağlamaktadır [208]. Çalışmamızda serum bor düzeyleri ile serum çinko düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun kemik metabolizması üzerine olan benzer etkilerinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Kemik metabolizmasındaki yıkımın bağırsaklardan çinko ve beraberinde kalsiyum emiliminde artışa sebep olabileceği, yeterli çinko alımının ALP enzim mekanizmasının aktivitesinde kofaktör olarak artış sağlayabileceği, bor mineralindeki yeterli alımının çinkonun bağırsaklardan emiliminde artışa veya enzim düzeyinde çinkonun aktivasyonunda artışa sebep olabileceğini, dolayısıyla kemik mineral yoğunluğunda artışa sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Bor ve idrar elektrolit atılımlarını incelediğimizde; Nielsen ve arkadaşları [12 postmenopozal gönüllü kadın üzerinde yapmış olduğu çalışmada, magnezyum ve bor içeren diyet alımının magnezyum, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışmada bordan fakir diyet ile beslenmenin idrar ile potasyum atılımında artışa, magnezyumdan fakir diyet ile beslenmenin ise idrar ile potasyum atılımında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bazı araştırmalar artmış bor mineral içerikli diyetlerin idrar kalsiyum atılımında azalmaya, menopoz sonrası kemik kaybında azalmaya sebep olduğunu göstermiş olup bunu araştırmak için Beattie ve arkadaşlarının [yapmış olduğu bir çalışmada gönüllü postmenopozal kadınlara 3 hafta süre ile 0.33mg günlük bor mineral verilip 3 hafta sonunda yine 3 hafta süre ile 3mg günlük bor mineral verilmiştir. Çalışmanın sonunda düşük bor diyet alımı sırasında kalsiyum dengesini sağlamak için idrarla kalsiyum atılımının azaldığı, kalsiyum absorpsiyonunun da artmakta olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda ise ortanca idrar bor cut-off değerine göre hasta subgrupları incelendiğinde, idrar bor atılımı düşük olan grubun idrar ile magnezyum ve fosfor atılımının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu, kalsiyum atılımında istatistiksel olarak anlamlı olmasada düşük olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuzdaki osteoporoz tanısı olan hastaların ortalama idrar bor düzeylerinin cut-off değerinin altında serum bor değerinin ise referans cut-off değerinin üzerinde olduğunu düşünürsek muhtemel bir kompensatuar mekanizmaya bağlı olarak idrar ile kalsiyum, fosfor ve magnezyum atılımının azaldığı düşünülebilir.

Kemiğin mineralizasyonunda ortamın alkali olmasının önemli olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bir günde diyet ile alınan asit miktarı yaklaşık 30mEq'dır. Bu asitler böbreklerle atılmalıdır. İnsan böbrekleri asiditesi pH 5'in altındaki idrarı boşaltamazlar. Bu nedenle daha asidik idrarın tamponlanması (nötralize edilmesi) gerekir. Yiyeceklerle alınan asit miktarı fazlalaşırsa, idrarla atılacak fazla asit kemiklerdeki kalsiyumla tamponlanır. Yani idrarla atılacak asit fazlalaştıkça kemikteki kalsiyum, sökülmeğe başlar ve sonuçta osteoporoz oluşur. Potasyum mekanizmasına baktığımızda potasyum alımı arttıkça endojen asit yapımının azaldığı ve alkali ortamın arttığı görülmektedir. Çalışmalar alkali ortamın kemik yoğunluğunda artışa sebep olduğunu ve osteoporozu önlediğini bildirmiştir [286]. Bizim çalışmamızda potasyum ve D vitamin düzeylerinin birbiri ile pozitif yönde korele bulunmasının muhtemel bu mekanizmalar üzerindeki etkilerinden kaynaklandığını düşünebiliriz. İdrar bor atılımı az olan gruptaki sodyum atılım düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı olan artışın yine D vitamin düzeyi yetersiz olan gruptaki idrar sodyum atılımındaki artışın hastalarımızın tamamının besin ile sodyum tüketim miktarlarının aşırı tüketim sınırında olmasından kaynaklanabileceği gibi sodyum atılımının Na/K-ATPase

pompası yardımı ile kemik mineral ortamın asidik yapısını düzenleyip ortamı alkali yaparak kemik yıkımını engellemesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Kemiğin insülin sensitivitesi üzerindeki etkisi, yağ dokusunun kemik kütlesi gelişimindeki etkisi, diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi düşünüldüğünde osteoporoz, obezite ve diyabet arasında patofizyolojik açıdan bir ilişkinin olduğu aşıkardır [. Bizim çalışmamızda ise DM tanısı dışlama kriterlerinden olup DM'si olmayan postmenopozal hastalar çalışmaya dahil edilip, bu hastalarda insülin direncinin kemik metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır . İnsülin direnç gelişiminin kemik gelişim, yıkım ve mineralizasyonu üzerinde de etkisinin olduğu son yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır [284]. İnsülin direnci insülinin normalden daha az yanıt verme durumu olup kilo artışı ile beraber obez kişilerde artmış insülin miktarı ve insülin direnci şeklinde karşımıza çıkar [60]. Obez kişilerin çoğu postprandial hiperinsülinemi ve düşük insülin sensitivitesine sahiptir. İnsülin direncinin Tip 2 DM ve metabolik sendrom olarak adlandırılan birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. İnsülin direncini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden öglisemik hiperinsülinemik klemp test altın-standart olarak kabul edilir. Yöntemin vakit alıcı, pahalı, kompleks bir işlem olmasından dolayı pratikte kullanılması zordur. Yapılan araştırmalar sonucunda Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance (HOMA-IR) indeksinin insülin direncini belirlemede indirekt bir yöntem olduğunu, klinik pratikte en sık kullanılan ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile en uyumlu sonuçları veren bir indeks olduğu bildirilmiştir. HOMA-IR sık kullanılan bir parametre olmasına rağmen insülin direncini belirlemede kullanılan cut-off değeri hakkında tam bir konsensus yoktur. Amaca göre farklı cut-off değerleri sensitiviteye karşı spesiviteyi optimize etmek için seçilebilir [67]. Farklı çalışmalardaki farklı HOMA-IR değeri değişik derecelerde insülini direncini yansıtmakla birlikte, bizim çalışmamızda HOMA-IR değerleri 1.80, 2.1 olarak kabul edilmiş, hasta grupları buna göre incelenmiştir. Bir diğer indeks insülin sensitivitesinin sayısal olarak değerlendirildiği açlık glukoz ve plasma insülin değerlerinin logaritma kullanılması ile hesaplanan QUICKI yöntemidir [71, 72]. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testinin pratikte kullanımının zor olması nedeni ile çalışmamızda HOMA ve Quicki indeksleri kullanılmış olup, çalışmamızdaki %55 hastada insülin direnci (HOMA-IR >2.1) olduğu, AKŞ ve İnsülin açlık düzeylerinin insülin direncin ile birlikte arttığı gözlemlendi. İnsülin direncinin olduğu hasta grubunda istatistiksel olarak azalmış serum fosfat düzeylerinin ise pankreasda glikoz metabolizmasında enzim düzeyindeki artmış görevinden dolayı olabileceğini veya daha önceden de bahsettiğimiz gibi insülin direnci, artmış açlık insülin ve AKŞ seviyelerinin kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerinin de serum

fosfor düzeyinin azalmasına sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Ek olarak hasta grupları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada direnç olan gruplardaki azalmış D vitamini ve artmış PTH düzeylerinde serum fosfata azalmaya sebep olduğu düşünülebilir.

Unutulmaması gereken kurallardan biride insülin direnci ve beraberinde değişen metabolik olaylara bağlı olarak metabolik sendroma gelişmesi için obezitenin önemli bir risk faktörü olduğudur [288]. Çalışmamızda insülin direncine göre gruplar incelendiğinde, insülin direnci olan hasta grubunun BMI'sının diğer gruba göre anlamlı ve yüksek olduğu, insülin direnci olan hasta grubundaki vücut yağ ve kas dağılımı incelendiğinde hastaların gövde yağ ve kas dağılımının insülin direnci olan gruplarda daha yüksek olduğu görüldü. İnsülin direnci gelişen hastaların obez olma zorunluluğu olmamasına rağmen, bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunda genellikle vücudun üst bölgesinde özellikle karın çevresinde yağlanmada artış olduğu gözlenmiştir. Yapılan bazı araştırmalar vücut üst bölgesindeki yağlanmanın dağılımında intraperitoneal yağlanması fazla olan hastalarda insülin direncinde artış tesbit ederken, başka araştırmalar subkutan abdominal (trunk bölgesi) yağ oranındaki artışın insülin direnci üzerinde belirgin etkisi olduğunu göstermiştir [. Sonuç olarak abdominal bölgedeki kilo artışının lokalizasyonuna bakılmaksızın insülin direncini alt bölgeki kilo artışına göre daha çok etkilediği kararına varılmıştır.

Vücut yağ kütlesi ile kemik kütlesi ve mineral yoğunluğu arasında pozitif korelasyona bağlı olarak bir ilişki olduğu çalışmalarla bilinmektedir [. Zillikens ve arkadaşları [yapmış oldukları bir çalışmada BMI'nın vücut yağ dağılımı ve KMD ile ilişkisini incelenmiş sonuç olarak android tip yağ dağılımı ile KMD arasında pozitif bir korelasyon olduğu bununda BMI'nın yüksekliğine bağlı olduğu sonucuna varmıştır. Adiponektinlerin özellikle visceral, subkutan ve kemik iliği yağ depolarında yüksek oranda bulunduğu ve plasmadaki adiponektinlerin enerji metabolizmasını, insülin sensitivitesini düzenlediği gözlenmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak Yamaguchi ve arkadaşları [301] yine Berner ve arkadaşları [302] osteoblastlar üzerinde adiponektin reseptörlerinin bulunduğunu ve bu reseptörler aracılığı ile adiponektinlerin osteoblastik hücreleri çoğalttığı, mineralizasyonunda artış sağladığı belirtilmiştir. Başka bir araştırmada ise kötü kontrollü Tip-2 DM olan hastalarda tedavi sonrası artan adiponektin düzeylerinin serum osteokalsin (OC) düzeylerinde artışa sebep olduğu sonrasında artmış adiponektin ve OC düzeylerinin glukoz/yağ metabolizması ve kemik metabolizmasında rol aldığı, bu mekanizmalar arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir [292]. Çalışmalar ayrıca morbit obez olan hastalarda ani kilo azalmasının kemik kütlelerinde azalmaya sebep olduğu, bu azalmanın obezite cerrahisinden bir yıl sonra femur boynu için yaklaşık %10 oranında olduğunu göstermiştir [. Premaor ve arkadaşları [tarafından yapılan bir

araştırmada ise kırık servisine başvuran 75 yaş altı hastalar incelenmiş bunların %40'ından fazlasında KMD'nin normal olduğu görölmüş, %50'den fazla hastanın ise obez veya morbit obez olduğu belirlenmiştir. Bu grup içinde KMD incelendiğinde sırası ile obez grubun %80'ninde ve morbid obez grubun %89'unda KMD'nin normal olduğu görölmüştür, KMD normal olmasına rağmen bu gruplarda kırık riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların insülin direnci varlığına, hiperlipidemi, PTH düzeyinde artışa rağmen KMD düzeylerinin yüksek olmasının en önemli sebebinin vücut yağ dağılımı olabileceğini düşünüyöruz. Tüm bu metabolik durumların gelişmesinde temel unsurlardan biri olan obeziteye göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde BMI'ya göre obez olan grupta beklenildiği üzere insülin direnci, AKş ve açlık insülinde artış gözlendi. Obez olan gruptaki hastaların idrar bor ve D vitamin seviyelerindeki düşüklüğün ve PTH düzeyindeki anlamlı yüksekliğin KMD parametreleri normal aralıkta olmasına rağmen bize obezitenin yani BMI artışının kemik mikroyapısı üzerindeki olumsuz etkilerini ve kırık riskindeki artışı bir kere daha düşündürmelidir.

Yine hasta gruplarımızı incelediğimizde insülin direnci olan hasta grubunun KMD parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı ve normal sınırlarda, gruplara göre hastalar incelendiğinde normal KMD grubunun insülin direncinin daha fazla olduğunun görölmesi, insülin direnci ve obezitenin kemik üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen normal KMD düzeyleri, kemiğin mikroyapısındaki değişikliklerin metabolik olayların etkisi ile bozulabileceğini sadece KMD değerleri ile kırık riskinin değerlendirilemeyeceğini aklımıza getirmelidir. Önceden de belirttiğimiz gibi hasta grubumuzun beslenme ile aşırı sodyum tüketiminin olması, insülin direnci olan gruptaki PTH yüksekliği, D vitamin düşüklüğu kemik mikroyapısının bozulmasına yardımcı olabilir.

Daha öncedende değindiğimiz gibi farklı dokular üzerinde yapılmış tek bir çalışmada vücut yağ dokusundaki bor miktarının düşük olduğu, borun vücutta en çok kemikte depo edildiği belirtilmiş olup [221], bizim çalışmamızda idrar bor atılım düzeyinin gövde yağ oranı yüksek olan grupta istatistiksel olarak daha düşük olduğu görölmüştür. Biz bunun muhtemel sebebinin vücut yağ oranı yüksek olan gruptaki KMD'nin yüksek olması ve borun kemik mineral yapısında kullanılmasında bağlı olabileceğinin düşünüyöruz olsakta daha geniş hasta sayıları olan ileri araştırmalar ile bunun desteklenmesi gerekmektedir.

Obezite, insülin direncinde artış, fiziksel aktivitede azalma, yaşlanma ve hormonal dengenin değişmesinin postmenopozal metabolik komplikasyonlarının gelişiminde rol alan başlıca risk faktörü olduğu bilinmektedir [58, 295]. Metabolik sendrom diğer adıyla sendrom X sıklıkla artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabetes mellitus riski ile

beraber seyrederek. Bu metabolik bozuklukların bir arada olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Temel birleşenleri artmış santral obezite, düşük HDL düzeyi, artmış trigliserit düzeyi, hipertansiyon, hiperglisemi şeklindedir. Dünyada obezite ve sedanter yaşamın artması ile birlikte metabolik sendrom görülme oranında gittikçe artmaktadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2000 yılı verilerine göre metabolik sendrom, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde tespit edilmiştir. Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki yaklaşık 9.1 milyon kişide metabolik sendrom bulunduğu tahmin edilmektedir [59]. Türkiye metabolik sendrom araştırma grubunun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre ülkemizde kentsel yerleşimde metabolik sendrom sıklığı %33.82'dir. METSAR verilerine göre Türkiye'de 20 yaş üzeri nüfusun 1/3'ünde metabolik sendrom görülmektedir. Türkiye genel ortalaması incelendiğinde kadınların metabolik sendroma yaklanma oranının %41.1 olduğu saptanmıştır [296]. Metabolik sendrom premenopozdan postmenopoz geçişle birlikte arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [57]. Çalışmamızdaki hastaları incelediğimizde postmenopozal ortalama 51.4 yaş grubunda metabolik sendrom oranının %55 olduğu ve bu verilerin literatüre göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Araştırmalar kemik metabolizması, fraktür riski ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, bu mekanizmada OC'nin önemli bir yeri olduğu belirtilmiştir. OC osteoblastlar tarafından üretilip dolaşıma salınan ve farklı hormonal fonksiyonu olan bir proteindir. Hayvan çalışmaları sadece kemik metabolizmasında değil glukoz ve yağ metabolizması üzerinde farklı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Lee ve arkadaşları [OC'nin glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini, yağ kütlesinde azalma sağladığını fare deneyleri ile göstermiştir. Çoklu klinik çalışmalarının meta-analizleri osteoporoz ve diyabet arasındaki ilişkiyi incelerken Tip-2 DM hastalarında KMD'den bağımsız olarak kalça kırık riskinin kontrol grubuna göre 1.4 ila 1.7 kat arttığını göstermiştir. Bu hastalar karşılaştırıldığında DM olan hastaların KMD'sinin non-DM hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kemik kırık riskinin DM hastalarında KMD'den bağımsız olduğu belirtilmiştir [. Yine yapılan bir başka çalışmada vertebra kırık riski DM'li hastalarda araştırılmış sonuç olarak BMD ile kırık riski arasında korelasyon bulunamamış. DM'li hastalarda kırık riskinin artışıdaki sebep olarak kemik kütlesinin değil kemik mikroyapısının önemli olduğu DM'li hastalarda kemik yapısındaki bozulmaya bağlı kırık riskinin arttığı belirtilmiştir [. DM'li hastalarda IGF-1'in yetersiz salınımı kemik sorunlarının ortaya çıkmasındaki sebeplerden biridir [. Osteoblastlardan salınan IGF-1'in kemik hücre fonksiyon üzerinde anabolik etkisi mevcuttur. IGF-1'in fonksiyonunu gösteren çalışmalarda serum serbest kültürdeki kemik hücrelerinden

üretilen endojen IGF-1 miktarı azaltıldığında kemik hücre proliferasyonunun %50 oranında azaldığı belirtilmiştir [1]. Bir başka çalışmada osteoblast spesifik IGF-1 reseptörleri çalışmayan farelerin trabeküler kemik kütlesi ve mineralizasyonunda azalma olduğu izlenmiştir [2]. Diğer bir çalışmada ise dolaşımdaki IGF-1'lerin büyük çoğunluğunun karaciğerden büyüme hormon ve diyet yardımı ile salındığını ve bu şekilde kemik remodelling ve oluşumu üzerine etki ettiği gösterilmiştir [3]. Nord-Trondelag Health Survey'in araştırması sonucu olarak Tip-1 DM kadınlarda diyabet olmayan kadınlarla kıyaslandığında kalça kırık oranlarında belirgin bir artış olduğu belirtilmiştir. Yine her iki tip DM'de de kan şekerinin yeterince düzenlenememesinin mikroanjiopatik komplikasyonlar yaparak kemik kaybına sebep olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda DM tanısı olan hasta olmamasına rağmen metabolik sendrom varlığına göre hastalar gruplara ayrıldığında metabolik sendrom olan hasta grubunun AKŞ, tokluk kan şekeri, açlık insülin düzeyi, insülin direncinin metabolik sendrom olmayan gruba göre beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Yine DM ile insülin direnci arasındaki ilişkiye bağlı olarak çalışmalarda belirtilen insülin direncinin kemik metabolizması üzerindeki etki mekanizmaların metabolik sendrom olan grubumuzda da etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki metabolik sendrom hasta grubu ile metabolik sendrom tanısı olmayan grubu KMD parametrelerine göre incelendiğinde T skorları ve BMD'lerin benzer olduğu, osteoporoz, osteopeni ve normal KMD grupları metabolik sendrom açısından incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Literatürde [304]- [205] de belirtildiği gibi, bu hastalarda KMD parametreleri her ne kadar normal sınırlarda olsada artmış insülin direnci ve buna bağlı azalmış IGF-1, bozulmuş osteokalsin metabolizmasının bu hastalarda kemik mikromimarisinde bozulma ve kırık riskinde artış yapabileceğinin daha geniş kapsamlı çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yine metabolik sendrom tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen metabolik sendrom grubundaki belirgin artmış açlık insülin, insülin direncinin sebebi olarak plazma lipoprotein lipaz aktivasyonunda azalma dolayısıyla serbest yağ asit (SYA) konsantrasyonunda artış, adiponektin düzeyinde azalma ve buna bağlı insülin reseptör düzeyinde bozulma olabileceğini düşünüyoruz [292]. Çalışmamızda metabolik sendrom olan grubun BMI, gövde yağ ve kas miktarlarını normal gruba göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Adipoz dokunun bir enerji deposu olmasının yanında, dolaşıma birçok peptid, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğü düşünülürse araştırmalarla da kanıtlanmış olan interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi moleküllerin

salınımının insülin direncine sebep olabileceği bir diğer olasılık olarak düşünülebilir [305]. Yine yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteini olan adiponektin düzeyinin obez bireylerde azalmasının plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini ve karaciğerde glikoz üretimini baskılanmasına sebep olmasında bir diğer olasılıktır [12].

Çalışmamızda metabolik sendrom olan grupta hastaların gövde yağ ve kas oranlarının metabolik sendrom olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu, BMI'ya göre hastaların FRAX kırık risk skorlamalarının düşük olduğu, hastaların gövde kas oranında artış ile orantılı olarak KMD parametrelerinde artış olduğu gözlenmiş olup bu durum literatürdeki benzer çalışmalarla desteklenmiş olsada [, kırık riski üzerinde bozulmuş kemik mikroyapısının etkisi, FRAX skorlamasının DEXA verilerine göre kırık riskini değerlendirdiği unutulmamalıdır. Yine metabolik sendrom hasta grubunda PTH düzeylerinin anlamlı olarak metabolik sendrom olmayan gruba göre yüksek olduğu gözlenmiş olup biz bu durumun literatürdeki çalışmalarında da belirtildiği gibi artmış kan glukoz düzeyine sekonder intrasellüler mekanizmalarda kullanılmak üzere hücre içine alınan ve kandaki miktarları azalan kalsiyum ve fosfor bağlı olduğunu düşünmekteyiz [306]. PTH kemik metabolizması üzerindeki etkisini de düşünürsek metabolik sendrom olan ve BMI'ya göre obez olan hasta grubunda yüksek PTH düzeylerinin kemik mikroyapısında bozulmalara ve fraktür riskinde artışa sebep olabileceği bir diğer olasılık olarak düşünülebilir.

Çalışma grubumuzdaki metabolik sendrom ve BMI'ya göre obez hasta gruplarının idrar elektrolit atılımlarını incelediğimizde sodyum ve potasyum atılım miktarlarını anlamlı yüksek olduğunu görmekteyiz biz idrar sodyum atılımındaki artışın besin alım anketler ile belirlenen artmış sodyum alımına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Aynı zamanda aşırı sodyum tüketimine bağlı endojen asit ortamın kemik yapısından kalsiyumun ayrılmasını sağladığı ve kompanseuar bir mekanizma ile böbreklerden sodyum atılımı arttırılarak bunun engellenmeye çalışılması bir diğer olasılıktır. İdrar ile potasyum sekresyonu incelediğimizde bu mekanizmanın üç faktör ile uyarıldığını biliyoruz bu mekanizmalar; serum potasyum konsantrasyonundaki artış, plazma aldosteron düzeyinin yükselmesi ve distal tübüllere fazla miktarda su ve sodyum gelmesidir [307]. Bilindiği gibi insülin direncinin artmış olduğu durumlarda potasyum hücre içine giremez ve serum potasyum düzeyi artar. Çalışmamızda potasyumun idrar ile atılımının metabolik sendrom ve obez grupta daha yüksek olmasını sebebi olarak literatürde de belirtildiği gibi bozulmuş insülin metabolizması ve artmış serum glikoz düzeyi ile paralel olarak artmış serum potasyum düzeyi olduğunu düşünüyoruz. Yine artmış sodyum tüketiminin distal tübüllere gelen sodyum miktarını arttırarak Na/KATPase pompası üzerinden potasyum atılımında artışa sebep olması bir diğer olası durumdur.

Metabolik sendrom olan ve HDL düzeyi düşük olan hasta gruplarındaki azalmış idrar bor ve D vitamin düzeyleri ile artmış insülin direnci ve trigliserid düzeyleri bor mineralinin metabolik sendrom ve insülin direnci üzerinde doğrudan veya D vitamini metabolizması üzerinden etkili olabileceğini düşündürmektedir. D vitamininin kemik metabolizması ile birlikte insülin salınımında da rol oynadığı, glikolizasyon mekanizmasında görev aldığı hayvan deneyleri ile gösterilmiş olup, 1,25(OH₂) Vit D desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği bildirilmiştir. Yine Araştırmalar D vitamininin VDR (Vitamin D reseptör) polimorfizminin önlenmesinde rol oynayabileceğini de belirtmektedir [138, 139]. VDR pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmış olup, D vitamininin beta hücrelerinde ki VDR üzerine etki ederek insülin metabolizmasını düzenlediği düşünülmektedir. Hunt ve arkadaşlarının yaptığı [hayvan deney çalışmasında borun diyetle alınımının D vitamin eksikliğine bağlı oluşan plazma glukoz, trigliserid, kolesterol düzeyinde artış gibi yan etkileri azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada yetersiz D vitamini ile beslenmiş olan hayvanlara günlük bor mineral takviyesi başlanması sonrasında yüksek olan plazma glukoz ve trigliserid konsantrasyonlarının D vitamin düzeyi normal olan hayvanlardaki değerlere kadar düştüğü gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda bor mineral alınımını D vitamini metabolizması üzerindeki etkisi vurgulanmıştır.

Chausmer [çinko eksikliği olan farelerde karbonhidrat ve lipit metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana geldiğini, trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asidi oranının arttığını, ayrıca diyabetli hastalarda idrar ile çinko atılımının arttığı ve çinko düzeyinin azaldığını, insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında rol oynadığını bildirmiştir. Bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir. Yine kemik metabolizması üzerinde önemli rol oynayan IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir buna bağlı olarak kemik oluşumu, osteoblastik hücre aktivasyonu olumsuz yönde etkilenir [. Bizim çalışmamızda metabolik sendrom olan hastalarda artmış anlamlı serum çinko düzeyleri yukarıda tarif edilen çinkonun metabolik rolünü desteklemektedir. Ek olarak çinko ile serum ve idrar bor düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon bor elementinde metabolik aktif rolü olabileceğini düşündürmektedir, çünkü metabolik sendrom olan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek serum bor düzeyleri ve düşük idrar atılımı mevcuttur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre borun muhtemel metabolik bir etkisinde serum ve idrar bor düzeyi ile pozitif korele glukozüri olduğu tesbit edilmiş olup, borun, insülin mekanizması, metabolik sendrom, insülin direnci, kemik metabolizması üzerindeki doğrudan, diğer mineraller üzerinden veya enzim düzeyinde olası etkisinin daha geniş hasta sayıları olan ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çevresel faktörlerin ve beslenmenin kemik mineral dansitometresi üzerindeki etkisi bilinen bir gerçek olup, kemik gelişimi ve mineralizasyonunun sağlanmasında D vitamini ve kalsiyumun yanında, yeterli miktarda fosfor alımı, magnezyum, florid, bor, potasyum, protein ve K, C, B6 vitamin alımında önemi fazladır. Yeterli süt, meyve, sebze deniz ürünleri, et tüketimi ile kemik sağlığını korumak mümkündür. Tucker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada potasyum ve magnezyum alımının KMD'nin korunmasında etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmadan yola çıkarak bu elektrolitlerin major kaynağı olarak meyveler, sebzeler ve tüm tohumlu bitkiler olduğu, artmış meyve ve sebze alımının KMD'nin korunmasında etkili olduğu belirtilmiştir [308]. Yine postmenopozal kadınlarda kalsiyum dengesinin sağlanması, serum osteokalsin konsantrasyonunda artış, idrar hidroksiprolin azalma sağlanması amacı ile potasyum bikarbonat verilmesinin kemik resorpsiyonunun önlediği bildirilmiştir. Potasyumun karbodioksitin asidik etkisini nötralize ederek asit üreten besinlerin kemik metabolizmasındaki etkisini azalttığı ve bu tampon etkinin kemik metabolizmasını dengelediği bildirilmektedir [309]. Magnezyumunda kalsiyum metabolizması üzerinde etki gösterdiği ve yüksek magnezyum alımlarında kemik kaybının azaldığı bildirilmiştir. Yine yetersiz Mg alımının kemikteki ATPase aktivitesinde azalmaya sebep olduğu potasyum iyonlarının hücre içine alınması hidrojen iyonlarının hücre dışına çıkmasına yardımcı olan bu aktivitedeki azalmanın PH dengesini bozacağı ve kemik resorpsiyonuna sebep olacağı bildirilmiştir. Bu sonuçlar uzun süre alkali besin tüketiminin örneğin meyve gibi yüksek potasyum ve magnezyum içeriğine bağlı olarak kemik dengesini sağlamaya yardımcı olacağı belirtilmektedir [310]. Yine çalışmalar yüksek tuz (sodyum) tüketiminin kalsiüriye sebep olduğu ve bunun osteoporoz için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [311]. Borun diyetle alımını incelediğimizde, bor mineralinin temel kaynağının meyve ve sebzeler olduğu görülmektedir Sebzelerden ise yapraklı yeşil sebzeler özellikle kimyasal dölllenme olmadan yetiştirilmişler ise çok yüksek oranda bor mineral konsantrasyonuna sahiptirler. Borun besinlerdeki miktarını incelediğimizde taze meyve ve sebze bulunan bor miktarının 0.1 ila 0.6 mg/100g arasında değiştiği, hayvan kaynaklarından elde edilen bor miktarının ise sadece 0.01 ila 0.06mg/100g arasında olup daha düşük olduğu gözlenmiştir. Borun fazla miktarda bulunduğu diğer maddelerde su ve ticari amaçlı üretilen

gübrelerdir. Borun sudaki miktarı suyun bulunduğu yere göre değişmekle birlikte gözardı edilebilir miktarda olabilirken bazı yerlerde sudaki bor miktarı oldukça yüksektir [230].

Tüm bu bilgiler doğrultusunda hastaların bor alım miktarını yansıttığını düşündüğümüz diyet lif düzeylerini incelediğimizde %97.5 hastanın diyet lifini yetersiz aldığı görüldü. Diyet ile alım miktarını yansıttığı bilinen idrar bor düzeylerinde diğer referans çalışmalarına göre düşük olması diyet lifinin bor alımın üzerindeki etkisinin bize birkez daha düşündürmektedir. Hernekadar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık bulamamış olsakta daha geniş kontrol gruplu çalışmalar ile bunun incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Hastalarımızın kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko ve alım düzeylerinin kan parametreleri ile ilişkisini incelediğimizde; yeterli kalsiyum alımı olan hasta grubumuzdaki serum çinko düzeylerinin yüksek idrar ile potasyum atılımlarının düşük olduğunu gözlemledik, yeterli kalsiyum alımının serum ve kemik kalsiyum düzeylerinde denge oluşturarak PTH salınımını suprese ederek kemik kaybını engellediğini biliyoruz yine çinkonun kemiğin kristal yapısında bulunduğu osteoblastik aktiviteyi arttırdığı, ALP'nin aktivitesinde kofaktör olduğu ve kalsifikasyona yardımcı olduğunu düşünürsek diyet ile kalsiyum alımının serum çinko düzeyleri üzerindeki olumlu etkisini daha iyi anlamış oluruz. Sebastian ve arkadaşları [1], iskelet sisteminin vücutta asit-baz dengesini sağlayarak tampon görevi gördüğünü, potasyumun ise endojen asit ortamı nötralize ederek kemik resorpsiyonunu azaltıp kemik formasyonuna yardımcı olduğunu belirtmiş postmenopozal kadınların günlük düzenli potasyum bikarbonat almalarının bu dengeyi sağlayacağını savunmuştur. Bizim çalışmamızda yeterli kalsiyum alımı olan gruptaki idrar potasyum atılımının düşük olmasının sebebinde endojen ortamın asit-baz dengesi sağlamada yeterli kalsiyum alımının potasyumun fonksiyonlarına yardımcı olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Kemikler fosfor deposunun en önemli kaynağıdır diyet ile alınan fosforun büyük çoğunluğu kemikte kalsiyum ile birlikte depo edilir, ayrıca fosforun hücre içi sıvı ve böbrek tübüllerinde hidrojen iyonları ve sodyum salınımını arttırarak tampon görevinde yaptığı bilinmektedir. Hastalarımızı diyetle fosfor alımı açısından incelediğimizde yeterli fosfor alımı olan grubun idrar Mg atılımlarının düşük aşırı fosfor tüketimi olan grupta ise atılımın fazla olduğunu görüyoruz.biz bunun serum Mg ve fosfor düzeylerin regüle etmek için böbrek tübüllerindeki tampon mekanizmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Yine diyeti ile fazla miktarda fosfor alımının bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi serum PTH ve D vitamin düzeylerin de artışa sebep olması bu hormonların kemik ve serum kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzeylerinin regülasyonunda görev alması aşırı fosfor tüketiminde Mg atılımının nedeni olabilir.

Kemik metabolizması üzerinde etkisi olduğu bilinen bir diğerk mineralde magnezyumdur yeterli Mg alımının adenozin trifosfat (ATP) ve ATP bağımlı enzim metabolizmalarının çalışmasında yardımcı olduğu gibi Rude ve arkadaşları [yüksek doz Mg alımının KMD artış sağladığını kemikte kalsiyum ve forfor ile birlikte bulunduğunu belirtmiştir. Yine yetersiz Mg alımının PTH düzeylerinde ve D vitamin düzeylerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hasta gruplarımızı incelediğimizde D vitamin ve PTH düzeylerinin yeterli Mg alan grupta daha yüksek olması, yeterli Mg alan grubun serum kalsiyum düzeyinin anlamlı yüksekliği Mg kemik metabolizmasındaki öneminin bir kere daha göstermektedir.

Tüm bu veriler gözönüne alındığında literatürlede desteklenen osteoporoz, metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bizim çalışmamızda da mevcut olduğu görülmüş olup bor mineralinin direkt veya diğerk mineral metabolizmaları üzerinden bu mekanizmalarda rol almasının kaçınılmaz olduğu fakat daha geniş çaplı araştırmalar ile bu durumun desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

7. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda incelenen hastaların ortalama menopoza girme yaşları 48.7 olup Türkiye'deki menopoza girilen yaş ortalaması ile benzer olduğu, gruplara göre yaş ortalamasını incelediğimizde normal KMD grubunun yaş ortalamasının 51.06, osteopeni grubunun yaş ortalamasının 51.85, osteoporoz grubunun ise 57.42 olduğu ve yaş arttıkça KMD'de istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmektedir.

2. Çalışmamızda yer alan hastaların menopoz sonrası KMD verileri incelendiğinde ise; 12 (%30) hastanın lumbar ve femur T-skoru parametrelerine göre osteoporoz, 13 (%32.5) hastanın osteopeni, 15 (%37.5) hastanın ise normal T-skor parametresine sahip olduğu, Türkiye osteoporoz derneğinin yaptığı çalışmada hastaların %50'ye yakınının osteopeni grubunda olduğu bizim hastalarımızın ise T skoru parametrelerine göre dağılımının homojen olduğu gözlemlendi.

3. Gruplara göre FRAX kırık riskleri incelendiğinde osteoporoz grubunda total kırık riskinin %5, osteopeni grubunda %4.4, T skoru normal olan grupta %3.6; kalça kırık riskinin ise sırasıyla %0.8, %0.5 ve %0.1 olup hastaların kırık risk yüzdelerinin KMD ölçümleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

4. Çalışmamızda 25 OH vitamin D3 değerleri açısından hastalar incelendiğinde ortanca değerinin 15.07 ng/ml olup Institute of Medicine komitesi tarafından kabul edilen D vitamin düzeylerine göre normal sınırın altında seyrettiği gözlemlenmiştir. Bu kriterlere göre çalışmamızdaki 28 (%70) hastada D vitamin eksikliği, 12 (%30) hastada ise D vitamin düzeylerinin normal olduğu gözlemlendi. Hasta grubumuzdaki yüksek oranda D vitamin eksikliğinin diyetle alımın ve güneş ışınlarına maruziyetin yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

5. Borun diyetle alımını incelediğimizde, bor mineralinin temel kaynağının meyve ve sebzeler olduğu görülmektedir. Bizim hasta grubumuzun besin tüketim anketleri incelendiğinde 39 hastanın diyeti lifinden (taze ve kuru meyve, yeşil sebze) DRI kriterlerine göre yetersiz beslendiği görülmektedir. Hastalarımızın idrar ile bor atılım düzeylerinin daha önceden düzenli bor mineral takviyesi verilerek yapılan çalışmalara göre oldukça düşük olmasında diyet ile yetersiz bor alımının katkısı olduğunu düşünüyoruz

6. Çalışmamızda serum bor ortalama değerinin 28.68 µg/L=0.02868 ppm olup belirtilen ortalama referans değerinden daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Serum bor normal referans değer çalışmalarında belirlenen ortanca serum düzeyi olan 22 µg/L cut-off değer alındığında

%35 hastanın serum bor düzeyinin ≤ 22 $\mu\text{g/L}$, %65 hastada ise serum bor düzeyinin >22 $\mu\text{g/L}$ olduğu izlendi.

7. Çalışmamızda diyet ile alımı belirlemek üzere 24 saat idrarda bor atılım düzeyleri kullanıldı. Hastalarımızın 24 saatlik idrardaki bor ortanca değerini 21.22 $\mu\text{g/gün}=0.021$ ppm olarak bulundu. Ortanca idrar düzeyi olan 21 $\mu\text{g/gün}$ cut-off değer olarak alınarak hastalar subgruplara ayrıldı. %45 hastanın idrar bor düzeyi <21 $\mu\text{g/gün}$, %65 hastanın ise idrar bor düzeyi ≥ 21 $\mu\text{g/gün}$ olduğu belirlendi.

8. Çalışmamızdaki hastaların elektrolit, mineral ve serum bor düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde çinko ve magnezyum ile serum bor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu serum bor düzeylerindeki azalma sırasında çinko düzeylerinde azalma, magnezyum düzeylerinde artış olduğu gözlenmiş olup subgrup analiz incelemelerinde cut-off değer altındaki grupta (≤ 22 $\mu\text{g/L}$) serum çinko düzeyinin anlamlı düşük, magnezyum düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak borun kemik metabolizması üzerinde çinko ve magnezyum ile birlikte etki edebileceğini düşündürmektedir.

9. Çalışmamızda magnezyum düzeyindeki artışın ve çinko düzeyindeki azalmanın idrar bor atılımında azalmaya sebep olduğu, subgrup analizinde istatistiksel anlam bulunamamış olsada ortanca değer altındaki grupta serum magnezyum düzeyinin yüksek, serum çinko düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir.

10. Subgrup analizi incelemelerinde idrar bor düzeyi düşük olan gruptaki lumbar T-skor parametresinin düşük olduğu, KMD parametrelerine göre incelenen gruplarda ise osteoporoz tanısı alan hasta gruplarındaki idrar bor düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Serum bor düzeyleri incelendiğinde, serum bor düzeyi cut-off değer üzerinde olan gruptaki lumbar T-skorunun daha düşük olduğu, idrar bor atılımının az olduğu osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa kompensatuar bir mekanizma ile serum bor düzeyinin yükseldiği dolayısıyla magnezyum düzeylerinin düşerek çinko düzeylerinin ise yükselmiş olabileceği gözlenmiştir.

11. Çalışmamızda HOMA ve Quicki indeksleri kullanılmış olup, çalışmamızdaki %55 hastada insülin direnci (HOMA-IR >2.1) olduğu, AKŞ ve İnsülin açlık düzeylerinin insülin direncin ile birlikte arttığı gözlendi. İnsülin direncine göre gruplar incelendiğinde, insülin direnci olan hasta grubunun BMI'sının diğer gruba göre anlamlı ve yüksek olduğu, insülin direnci olan hasta grubundaki vücut yağ ve kas dağılımı incelendiğinde hastaların gövde yağ ve kas dağılımının insülin direnci olan gruplarda daha yüksek olduğu görüldü.

12. Çalışmamızda insülin direnci varlığına göre hastalar incelendiğinde, hiperlipidemi, PTH düzeyinde artışa rağmen KMD düzeylerinin yüksek olmasının en önemli sebebinin vücut yağ dağılımı olabileceğini düşündürmektedir.

13. Çalışmamızda idrar bor atılım düzeyinin gövde yağ oranı yüksek olan grupta istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Biz bunun muhtemel sebebinin vücut yağ oranı yüksek olan gruptaki KMD'nin yüksek olması ve borun kemik mineral yapısında kullanılmasında bağlı olabileceğini düşündürmektedir, ancak daha geniş hasta sayıları olan ileri araştırmalar ile bunun desteklenmesi gerekmektedir.

14. Çalışmamızdaki postmenopozal hastaların metabolik sendrom oranının %55 olduğu tesbit edildi. Metabolik sendrom varlığına göre hastalar gruplara ayrıldığında metabolik sendrom olan hasta grubunun AKŞ, tokluk kan şekeri, açlık insülin düzeyi, insülin direncinin metabolik sendrom olmayan gruba göre beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, osteoporoz, osteopeni ve normal KMD grupları metabolik sendrom açısından incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

15. Çalışmamızdaki metabolik sendrom olan gruptaki hastaların BMI, gövde yağ ve kas oranlarının metabolik sendrom olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu, BMI'ya göre hastaların FRAX kırık risk skorlamalarının düşük olduğu, hastaların gövde kas oranında artış ile orantılı olarak KMD parametrelerinde artış olduğu gözlenmiştir.

16. Metabolik sendrom olan ve HDL düzeyi düşük olan hasta gruplarındaki azalmış idrar bor ve D vitamin düzeyleri ile artmış insülin direnci ve trigliserid düzeyleri bor mineralinin metabolik sendrom ve insülin direnci üzerinde doğrudan veya D vitamini metabolizması üzerinden etkili olabileceği düşünülmektedir.

17. Çalışmamızda metabolik sendrom olan hastalarda artmış anlamlı serum çinko düzeyleri çinkonun metabolik rolünü desteklemektedir. Ek olarak çinko ile serum ve idrar bor düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, borun, insülin mekanizması, metabolik sendrom, insülin direnci, kemik metabolizması üzerindeki doğrudan, diğer mineraller üzerinden veya enzim düzeyinde olası etkisini bize göstermektedir.

18. Tüm bu veriler gözönüne alındığında literatürlede desteklenen osteoporoz, metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bizim çalışmamızda da mevcut olduğu görülmüş olup bor mineralinin direkt veya diğer mineral metabolizmaları üzerinden bu mekanizmalarda rol almasının kaçınılmaz olduğu fakat daha geniş çaplı araştırmalar ile bu durumun desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

8. ÖZET

POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZDA METABOLİK PROBLEMLER ve KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRESİ ile SERUM BOR DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada postmenopozal osteoporozda metabolik problemler ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri ile serum bor düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Materyal Metod: Çalışmamızda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine 2010-2011 yılları arasında başvuran 40 adet postmenopozal hastanın hormonal (FSH, E2, TSH, parathormon, kalsitonin), biyokimyasal (lipid profili, AKŞ, açlık insülin, kalsiyum [Ca], fosfor [P], magnezyum [Mg], potasyum [K], sodyum [Na], vitamin D, bakır [Cu], çinko [Zn]), idrar parametreleri (24 saatlik idrarda kalsiyum, 24 saatlik idrarda fosfor, 24 saatlik idrarda magnezyum, 24 saatlik idrarda glukoz) ve kemik mineral yoğunluk (KMD) ölçüm verileri (Lumbar T skoru, Femur T skoru, LumbarL1-4 BMD g/cm² (bone mineral density), Femur boyun BMD g/cm²) toplanmış olup, hastalar besin değerlendirme anketi yapılmak üzere çağrıldı. Ayrıca hastaların kan ve 24 saatlik idrar örnekleri besinlerle alınan ve vücutta bulunan bor miktarının tespiti amacıyla incelendi. Tüm bu incelemeler sonunda KMD'ye etki edecek parametreler araştırılıp, farklı KMD gruplarında metabolik ve bor düzeyleri karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:Hastaların postmenopozal KMD değerleri incelendiğinde; %30 hastanın osteoporoz, %32.5 hastanın osteopeni, %37.5 hastanın ise T-skorlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Hastaların %15'nin travmaya bağlı kırık öyküsü mevcut olup, kırık öyküsü olan hastaların %50'sinin T-skoru normaldi. Tüm kemik dansitometri parametreleri ile FRAX total ve kalça kırık risk skorlamaları arasında negatif yönde anlamlı istatistiksel korelasyon izlendi (p<0.05).

Metabolik olaylar incelendiğinde; Lumbar T-skoru ve Lumbar L1-4 BMD ile çinko arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiş olup, Femur T-skoru ve Femur boyun BMD ile insülin açlık düzeyi arasında pozitif yönde

istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmektedir ($p<0.05$). 24 saatlik idrar parametreleri ve kemik dansitometri sonuçları arasındaki korelasyon analizinde 24 saat idrar potasyumu ile Femur boyun BMD arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmektedir ($p<0.05$). BMI ≥ 30 kg/m² olan ve obez olarak tanımlanan hastaların Femur T skor ve Femur BMD parametrelerinin anlamlı yüksek olduğu, yine insülin direnci parametrelerine (HOMA-IR ve Quicki) göre insülin direnci olmayan hasta gruplarında ve AKŞ <95 mg/dl olan hasta gruplarındaki hastaların Femur T skor ve Femur BMD parametrelerinin anlamlı yüksek olduğu belirlendi ($p<0.005$). KMD grupları bor düzeyleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada osteoporoz grubundaki serum bor düzeylerinin daha yüksek, idrar bor atılımlarının ise daha düşük olduğu gözlemlendi ($p>0.05$). Hasta gruplarına göre diyet ile kalsiyum alımları incelendiğinde osteoporoz grubunda her iki gruba göre de kalsiyum alımının daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). 25(OH) vitamin D3 <20 mg/dl olan grupta istatistiksel anlam olmamasına rağmen serum bor düzeylerinin yüksek, idrar bor atılımının düşük olduğu gözlemlendi ($p>0.05$).

Serum bor ve idrar bor düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Çinko ile serum bor ve idrar bor arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ($p<0.05$), serum magnezyum düzeyi ile ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Hastaların idrar elektrolit atılımları değerlendirildiğinde idrar bor <21 µg/gün olan hasta grubunun idrar Mg ve K atılımlarının yüksek, idrar Ca ve P atılımlarının düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Metabolik sendrom hasta grupları incelendiğinde AKŞ, tokluk glukoz, insülin direnci parametreleri, çinko, parathormon düzeyleri metabolik sendrom olan grupta yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$) olup, istatistiksel olarak anlamlı olmasada D vitamini ve idrar bor düzeylerinin metabolik sendrom olan grupta ve BMI ≥ 30 kg/m² olan grupta daha düşük, serum bor düzeylerinin ise daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0.05$).

Vücut ağırlığı, yağ kütlesi, gövde yağ ve yağsız kas kütlesi açısından tüm hasta grupları değerlendirilmiş, idrar bor atılımı az (<21 µg/gün) olan grupta vücut ve gövde yağ kütlesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Literatürlede desteklenen osteoporoz, metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bizim çalışmamızda da mevcut olduğu görülmüş olup bor mineralinin direkt veya diğer mineral metabolizmaları üzerinden bu mekanizmalarda rol almasının kaçınılmaz olduğunu düşünüyoruz. Fakat bu durumu desteklemek için daha geniş popülasyonlu çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Bor, Osteoporoz, İnsülin direnci, Metabolik sendrom, BMI, Çinko, Magnezyum

9. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC PROBLEMS AND BONE MINERAL DENSITY WITH SERUM BORON LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Objective: The aim of this study is to analyze the relationship between metabolic problems and bone mineral density with serum boron levels in postmenopausal women.

Study design: In our study biochemical (lipid profile, fasting glucose, fasting insulin, Ca, P, Mg, K, Na, vitamin D, Cu, Zn), hormonal (FSH, E2, TSH, PTH, calcitonin), 24 hour urine samples (24 hour urine calcium, 24 hour urine phosphorus, 24 hour urine magnesium, 24 hour urine glucose) and bone mineral density (BMD) of 40 postmenopausal women who admitted to Ufuk University, Faculty of Medicine, Obstetric and Gynecology Department between 2010-2011 were prospectively collected. Afterwards all patients were evaluated with nutrition survey. Further serum and 24 hour urine samples were collected for the analysis of boron levels by ICP-MS (Inductively Couple Plasma-Mass Spectrometer, 7500cx, Agilent Technologies, Inc. Bellevue, WA, USA). The correlation analyses were performed to clarify the parameters that might effect BMD results. Osteoporosis, osteopenia and normal BMD groups were compared for metabolic parameters and serum , urine boron levels. The statistical analysis of this study was performed by using SPSS for Windows Version 11.5 package program. Results for $p < 0,05$ is accepted as statistically significant.

Results: The BMD results performed by DEXA showed 30% osteoporosis, 32.5% osteopenia and 37.5% normal T-scores. 15% of the patients had a history of fracture related to trauma and 50% of these patients had normal T-scores. A significantly negative correlation was present between all BMD parameters with FRAX total and hip fracture risk scores ($p < 0.05$).

When metabolic parameters were evaluated, a negative correlation between Lumbar T-scores and Lumbar L1-4 BMDs (g/cm^2) with serum zinc levels was observed. In addition a significantly positive correlation between Femur T-scores and Femur neck BMDs (g/cm^2) with fasting insulin levels was found ($p < 0.05$). The analysis of 24 hour urine electrolytes and BMD results declared a significantly positive correlation between 24 hour urine potassium levels and Femur neck BMDs (g/cm^2) ($p < 0.05$). Among obese patients ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$), patients without insulin resistance ($\text{HOMA-IR} < 2.1$ and $\text{Quicki} > 0.357$), patients with fasting

glucose level <95 mg/dl, Femur T-scores and Femur BMD (g/cm^2) parameters were significantly high ($p<0.05$). Although not statistically significant in case with osteoporosis higher serum, lower urine boron levels were found when boron levels were compared between BMD groups ($p>0.05$). The analysis of mineral intake by diet showed that cases with osteoporosis had significantly higher intake of calcium ($p<0.05$). Moreover, low 25 (OH) vitamin D3 ($<20\text{mg}/\text{dl}$) was found to be related to high serum and low urine boron levels but unfortunately the levels were not statistically significant ($p>0.05$).

The results of the correlation analysis showed statistically significance between serum boron and urine boron levels ($p<0.001$). Also serum and urine boron levels had positive correlation with serum zinc levels and negative correlation with magnesium levels ($p<0.05$). When urine electrolyte excretion was evaluated, the group with urine boron $<21\mu\text{g}/\text{day}$ had higher urine Mg and K levels and lower Ca and P levels than the cases with urine boron levels $\geq 21\mu\text{g}/\text{day}$ ($p<0.05$).

The presence of metabolic syndrome were found to be associated with statistically significant fasting glucose, post-prandial glucose, insulin resistance parameters, zinc and PTH levels ($p<0.05$). Although no statistical significance was found in vitamin D, urine and serum boron levels, case with metabolik syndrome and obesity had higher levels ($p>0.05$).

The evaluation of the patients for body weight, body fat mass, total trunk fat mass and total trunk muscle mass documented, statistically higher body fat mass and total trunk fat mass in urine boron levels with $<21 \mu\text{g}/\text{gün}$ ($p<0.05$).

Conclusions: The previously documented relationship between osteoporosis, metabolic syndrome, obesity and insulin resistance were confirmed in our study. Our results show a possible metabolic role of boron directly or through mineral metabolism. However these results necessiate further large population based studies.

Key words: Boron, Osteoporosis, Insulin resistance, Metabolic syndrome, BMI, Zinc, Magnesium

10. EKLER

EK-1

Kan parametreleri	Referans aralığı
AKŞ mg/dl	65.00-105.00
BUN mg/dl	5.0-25.0
Kreatinin mg/dl	0.40-1.20
Sodyum mmol/L	135.00-157.00
Potasyum mmol/L	3.7-5.5
Klor mmol/L	99.0-110.0
Kalsiyum mg/dl	8.50-10.50
Fosfor mmol/L	2.7-4.5
Magnezyum mmol/L	0.7-1.05
ALT U/L	1.0-41.0
AST U/L	1.0-42.0
ALP U/L	15.0-129.0
Total Kolesterol mg/dl	130.0-200.0
HDL mg/dl	40.0-70.0
LDL mg/dl	60.0-130.0
Trigliserid mg/dl	50.0-150.0
CRP mg/dl	0.01-5.0
Hemoglobin mg/dl	12.0-18.0
Htc %	37.00-50.00
TSH µIu/ml	0.27-4.20
Kalsitonin pg/ml	0.50-7.80
Parathormon pg/ml	15.00-120.00
25-Hidroksivitamin D µg/L	20.00-120.00
FSH mIU/mL	25.80-134.80
E2 pg/ml	0.01-54.70
LH mIU/ml	7.70-58.50
Progesteron ng/ml	0.10-0.80
Prolaktin ng/ml	5.00-24.00
Bakır mg/dl	80.00-155.00
Çinko µg/dl	60.00-150.00
İnsülin Açlık µu/ml	2.60-24.90
24 saat idrar sodyum mEq/gün	30.00-300.00
24 saat idrar potasyum Eq/gün	25.00-125.00
24 saat idrar kalsiyum mg/gün	100.00 - 300.00
24 saat magnezyum mg/gün	50.00 - 150.00
24 saat idrar fosfor mg/gün	300.00 - 1000.00
24 saat idrar glukoz mg/gün	00.00 – 100.00

Ek-2

	Besinler	Besin Tüketim Sıklığı								
		Hiç	Her Gün	Her Öğün	Haftada 1 defa	Haftada 2-3 defa	Haftada 4-6 defa	Ayda 2-3 defa	Seyrek	
SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ	Süt, tam yağlı									
	Süt, yarım yağlı									
	Yoğurt, tam yağlı									
	Yoğurt, yarım yağlı									
	Peynir, tam yağlı									
	Peynir, yarım yağlı									
	Peynir, yağsız									
	Tereyağı									
ET VE ET ÜRÜNLERİ	Kırmızı Et, Yağsız									
	Kırmızı Et, Yağlı									
	Tavuk Eti									
	Hindi Eti									
	Balık									
	Şarküteri (sucuk, sosis, vb)									
	Sakatat									
	Yumurta									
	Kurubaklagiller									
	TAHILLAR	Beyaz Ekmek								
		Esmir Ekmek								
Makarna										
Pirinç										
Bulgur										
Hamur İşi										
Bisküvi çeşitleri										
SEBZE-MEYVE	Yeşil sebzeler									
	Sarı sebzeler									
	Patates									
	Domates									
	Turunçgiller									
	Yaz meyveleri									
	Kuru Meyve									
YAĞLAR VE YAĞLI TOHUMLAR	Ceviz									
	Fındık									
	Yerfıstığı									
	Şam Fıstığı									
	Çekirdek									
	Zeytin									
	Zeytinyağı									
	Ayçiçek Yağı									
	Mısırözü Yağı									
	Margarin									
İÇECEKLER	Ayran									
	Siyah çay									
	Kahve çeşitleri									
	Bitki çayları									
	Hazır Meyve Suyu									
	Taze Meyve Suyu									
	Şarap									
	Bira									
Diğer Alkollü İçecek										
ŞEKERLİ VE DİĞER BESİNLER	Bal, reçel, pekmez									
	Çikolata									
	Şeker									
	Turşu türü salamura besinler									

Ek-3

SON 24 SAATTEKİ BESİN TÜKETİM KAYIT FORMU Tarih:...../...../200

Şu anı işaretle, 24 saat geri giderek sorgula, bilgileri kaydet.

Öğünler	Hangi besinleri/ yemekleri yedi?	Miktar Ağırlık	Hangi içecekleri içti?	Miktar Ağırlık
<u>Kahvaltı</u>				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				
kahvvaltı ve öğlen yemeği arasında				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				
<u>Öğle</u>				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				
Öğle ve akşam yemeği arasında				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				
<u>Akşam</u>				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				
akşam yemeği				
<u>Saat kaçta yedin?</u>				
.....				

Ek-4

	Erkek	Kadın
A-Vitamini (mcgRE)	900,00	700,00
E-Vitamin (mg)	15,00	15,00
Tiamin (mg)	1,20	1,10
Riboflavin (mg)	1,30	1,10
Niasin (mg)	16,00	14,00
B6-Vitamini (mg)	1,30	1,30
Folik asit (mcg)	400,00	400,00
B12-Vitamini (mcg)	2,40	2,40
C-Vitamini (mg)	90,00	90,00
Sodyum (mg)	1,50	1,50
Potasyum (mg)	4,70	4,70
Kalsiyum (mg)	1000,00	1000,00
Magnezyum (mg)	420,00	320,00
Fosfor (mg)	700,00	700,00
Demir (mg)	8,00	18,00
Çinko (mg)	11,00	8,00

Enerji ve besin öğelerinin %67-133'ünü karşılama durumu yeterli, %67'nin altındaki değerler yetersiz, %133'ün üzerindeki değerler ise fazla tüketim olarak değerlendirilir

11. KAYNAKLAR

1. Tekin B: **HRT Uygulanacak Olgularda HRT Öncesi Değerlendirme.** *Aktüel Tıp Dergisi* 2000, **Menopoz Özel Sayısı**:31-35.
2. Panel NS-o-t-S: **National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms.** *Annals of Internal Medicine* 2005, **142**:1003-1013.
3. Utian WH: **Psychosocial and socioeconomic Burden of Vasomotor Symptoms in Menopause: A Comprehensive Review.** *Health and Quality of Life Outcomes* 2005:3-47.
4. Warrington K: **The Effect of Boric Acid and Borax on the Broad Bean and certain other Plants.** *Ann Bot* 1923(37):629-672.
5. Nielsen FH: **Boron- an overlooked element of potential nutritional importance.** *Nutrition Today* 1988, **Jan/Feb**:4-7.
6. Naghii MR, Samman S: **The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects.** *Biological Trace Element Research* 1997, **56**:273-286.
7. Nielsen FH: **Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones.** *Magnesium and Trace Elements* 1990, **9(2)**:61-69.
8. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR: **Effect of Dietary Boron on Mineral, Estrogen, and Testosterone Metabolism in Postmenopausal Women.** *The FASEB Journal* 1987, **1**:394-397.
9. Hunt CD, Herbel JL, Idso JP: **Dietary Boron Modifies the Effects of Vitamin D3 Nutriture on Indices of Energy Substrate Utilization and Mineral Metabolism in the Chick.** *Journal of Bone and Mineral Research* 1994, **9(2)**:171-182.
10. İlgaz NY: **Kadın Genital Organları Morfolojisi.** Ankara; 1980.
11. Ertüngealp E, Seyisoğlu H: **Menopoz ve Osteoporoz.** İstanbul: Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayınları; 2000.
12. Faye JL, Stefanie GC: **Discomforts of the Perimenopause.** *The Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 1996, **25(2)**:173-180.
13. Taşkın L: **Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği.** Ankara: Sistem Ofset; 1994.
14. Coşkun T: **Çocuk Beslenmesinde Temel İlkeler.** *Katkı Pediatri Dergisi* 1996, **17**:7-36.
15. Çiçek M, Akyürek C, Çelik C, Haberal A: **Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.** Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
16. Speroff L: **Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy.** In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 5th edn. Edited by Glass RH, Kasa, N.G., Speroff, L. Baltimore: Williamsand Wilkins; 1996: 583-649.
17. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass KA: **Longitudinal Analysis of the Association Between Menopause and Depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study.** *Ann Epidemiol* 1994, **4(3)**:214-220.
18. Topçuoğlu D, Topçuoğlu MA: **Menopozda Cinsel Yaşamın Organik ve Psikolojik Yönü.** *Haseki Tıp Bülteni* 2004, **42(3)**:177-182.
19. Dawood Y: **Menopause.** In: *Textbook Of Gynecology.* edn. Edited by L. C: Philadelphia; 1993: 619-638.
20. Yıldırım A: **Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler.** İstanbul: Orgonan Yayınları; 1996.
21. Siddle N, Sarral P, Witehead M: **The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of woman with premature loss of ovarian function and literature review.** *Fertil Steril* 1987:47-94.
22. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS: **Temel Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi.** Ankara: Güneş Kitabevi; 1987.
23. Alper MM, Garner PR: **Premature Ovarian Failure; Its Relationships To Autoimmune Disease.** *Obstetrics & Gynecology* 1985:27-66.

24. William W, Beck J: **Menopause**. *Obstetrics and Gynecology* 1989;335-341.
25. Arisan K: **Kadın Hastalıkları**. İstanbul: Çeltüt matbaacılık; 1991.
26. Khaw KT: **Epidemiology of the Menopause**. *British Medical Bulletin* 1992, **48**(2):249-261.
27. Hotun M: **Menopoz**. İstanbul: Çevik Matbaacılık; 1991.
28. Chakravar HS, Collins WP, Foreast JD, et.al.: **Relation Between plasma hormone profiles symptoms and response to oestrojen treatment in women approaching the menopause**. *British Medical Journal* 1989, **1**:983-985.
29. Bucler HM, Evans A, Mamlora H, Burger HG, Anderson DC: **Gonadotropin steroid and inhibin level in women with incipient ovarian failure during an ovulatory and ovulatory rebound cycles**. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991, **72**:116.
30. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J: **Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women**. *American Journal of Epidemiology* 2001, **153**(9):865-874.
31. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD: **Origin of serum estradiol in postmenopausal women**. *Obstetrics & Gynecology* 1982, **59**:680.
32. Sherman RM, West JH, Korenman SG: **The menopausal transition, analysis of LH, FSH, Estrodial and Progesterone concentration during menstrual cycles of older woman**. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990, **42**:629-636.
33. Langscope C, Franz C, Morella C, et.al.: **Steroid and gonodotropin levels in women during the postmenopausal years**. *Maturitas* 1986, **8**:189-196.
34. Scott J, Disaia P, Hammond C, Specallcy W: **Danforth Obstetri ve Jinekoloji**, 6 edn; 1990.
35. Treolar AE, Boynton RE, Borghild GB, Brown BW: **Variation of the human menstrual cycle through reproductive life**. *International Journal of Fertility* 1967, **12**:77.
36. Henderson BE, Ross RK, Lobo RA, et.al.: **Re-evaluating the role of progestin therapy after the menopause**. *Fertil Steril* 1988(49):95.
37. Copeland L: **Textbook of Gynecology**, vol. 33: Saunders Company; 1993.
38. William CA: **Menopause and hormone replacement, an overview**. In: *Obstetrics and Gynecology. Volume 87*, edn.; 1996: 1-53.
39. Atasu T, Şahmay S: **Klimakterium ve Menopoz**. In: *Jinekoloji*. edn. Edited by Atasu T, Şahmay, S. Ankara: Universal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık AŞ: 635-648.
40. Barlow BH: **Hormone Replacement Therapy And Other Menopausal Associated. Conditions**. In: *Hormone Replacement Therapy*. edn. Edited by Khaw KT. London: Churchill Livingstone; 1992: 357-365.
41. Carranza S, Fragoso N, Gooch ALM, Garduno AP, Calderon KR, Aparicio H: **Vaginal dryness assessment in postmenopausal women using pH test strip**. *Maturitas* 2003, **45**:5558.
42. Uçanok Z, Bayraktar R: **Farklı Yaş Grubundaki Kadınlarda Menopoz İlişkin Belirtilerin, Tutumların Ve Yaşama Bakış Açısının İncelenmesi**. *3P Dergisi* 1996, **4**(1):11-20.
43. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA: **Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflamatio**. *Climacteric* 1999, **2**(3):197-204.
44. Kilciler Z: **Menopozun Kadınların Fizyolojik ve Psikolojik Fonksiyonları ve Beslenme Alışkanlıkları Üzerine Etkisi**. *Yüksek Lisans Tezi*. Konya: Selçuk Üniversitesi; 1992.
45. Laurey R, Simlkin P, Rena RW: **Menopoz Sırasında Kilo Artışı**. *Postgraduate Medicine* 2001, **13**(11):34-38.
46. Heaney RP: **Nutritional Factors In Bone Health In Elderly Subject:Methodological And Contextual Problems**. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1989, **50**:1182.
47. Blumenthal JA, Matthews K, Fredrikson M, Rifai M, Schniebalk S, German D, Steege J, Rodin J: **Effecets of Exercises Training on Cardiovascular Function and Plasma Lipid,Lipoprotein and Apolipoprotein Concentrations in Premenopausal and Postmenopausal Women**. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1991, **11**(4):912.
48. Mihmanlı I, Mihmanlı V, Kantarcı F, Albayram MS, Atakir K, Cebi D, Ogut G, Cokyuksel O: **The effect of an acute decrease in serum estrogen concentration on vessel walls: determination**

- with color and pulsed Doppler ultrasound.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003, **267**:134-138.
49. Grodstein F, Stampfetz MJ, Manson JE, et.al.: **Postmenopausal estrogen and progestin use and risk of cardiovascular disease.** *The New England Journal of Medicine* 1996, **335**:453.
 50. Gower BA, Nagy TR, Goran MI, Toth MJ, Poehlman ET: **Fat distribution and plasma lipoprotein concentrations in pre- and postmenopausal women.** *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998, **22**(7):605-611.
 51. Rifici VA, Khachadurian AK: **The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol.** In: *Metabolism. Volume 41*, edn.; 1992: 1110.
 52. Stachowiak G, Polac I, Wozniak P, Pertynski T, Pawlowicz P, Jedrzejczyk S, Makula A: **Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy.** *Ginekologia Polska* 2000, **71**(9):1110-1114.
 53. Sencer E, Alagol F: **Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları.** In: *İç Hastalıkları.* edn. Edited by Büyükoztürk K. İstanbul: Bayda Basın Yayın; 1992: 166-179.
 54. Gotto AM, Hoffman AS: **Lipid metabolism and menopause.** In: *Comprehensive Management of Menopause.* edn. Edited by Lorrain J: Springer; 1994: 215-226.
 55. Wahl P, Wolden C, Knopp R: **Effect of estrogen/progestin therapy on lipid/lipoprotein cholesterol.** *The New England Journal of Medicine* 1983, **308**:862-867.
 56. Walsh BW, Sciff I, Rasner R, et.al.: **Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins.** *The New England Journal of Medicine* 1991, **325**:1196-1204.
 57. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K: **Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation.** *Arch Intern Med* 2008, **168**(14).
 58. Onat A, Uyarel H, Türkmen S, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ: **Menopozal Türk kadınlarında serum testosteron düzeyleri ve koroner risk.** *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004, **32**:137-144.
 59. Sansoy OA: **Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri.** *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002, **30**:8-15.
 60. Altuntaş Y: **İnsülin direnci ve prediabet. Metabolik sendrom özel sayısı.** *Clinic Medicine* 2008:4-13.
 61. Soliman NF, Wardle PG: **The investigation and management of the hirsute woman.** *Rev In Gynaecological Perinatal Practice* 2006, **23**:1-8.
 62. Burger H: **Androgen production in women.** *Fertil Steril* 2002, **77**:3-5.
 63. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): **Third report of the National Cholesterol Education Program Expert panel on Detection, Evaluation and treatment of high Blood Cholesterol in Adults final report.** In: *Circulation.* vol. 106; 2002: 3143-3421.
 64. Foster D: **Diabetes Mellitus**, vol. 2, 14 edn; 1998.
 65. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C: **Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity.** *Obes Res* 2004, **12**(6):962-971.
 66. Goldstein BJ: **Insulin Resistance as the Core Defect in Type 2 Diabetes Mellitus.** *Am J Cardiol* 2002, **90**.
 67. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F: **Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007).** *Nutrition & Metabolism* 2010, **7**(26).
 68. Hedblad B, Nilsson P, Engström G, Berglund G, Janzon L: **Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death.** *Diabetic Medicine* 2002, **19**:470– 447.
 69. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Eren AA: **The association of urinary albumin excretion and metabolic complications in polycystic ovary syndrome.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011, **154** 57–61.

70. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment :insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man** *Diabetologia* 1985, **28**:412-419.
71. Chen H, Sullivan G, Quon MJ: **assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model.** *Diabetes Care* 2005, **54**:1914-1925.
72. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: **Quantitative insulin sensitivity check index a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**:2402-2410.
73. Batmaz F: **Osteoporoz, osteoporozla ilgili ağrı ve tedavisi.** In: *Klinikte Menopoz "Değerlendirme ve Yönetim"*. edn. Edited by Hassa H. İstanbul: Organon Yayınları; 1996: 39-52.
74. Hammond CB: **Climacteric.** In: *Danforhs Obstetrics and Gynecology*. 7th edn. Edited by Scott JR, Disoio, P.J., Hammond, C.B., Spellacy, W.N. Philadelphia: Lippincott Co.; 1994: 771-789.
75. National , Osteoporosis, Foundation: **America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation.** In: *National Osteoporosis Foundation: 2002*.
76. Cassandra A, Thomas AE: **The Bone Organ System: Form and Function.** In: *Osteoporosis. Volume 1*, edn. Edited by Marcus R. FDD, Kelsey J. San Diego: Academic Press; 2001: 3-20.
77. Seeman E, Hopper JL: **Genetic and anvironmental components of the population variance in bone density.** *Osteoporosis International* 1997, **7**(3):10-16.
78. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R: **Osteoporosis.** In: *Physical Medicine and Rehabilitation*. edn. Edited by Delisa J.A. GBM. Philadelphia: Lippincott; 1998: 1452-1474.
79. Rodan S, Duong T, Cathepsin K: **A new molecular target for osteoporosis.** *BoneKey* 2008, **5**(1):16-24.
80. Bonewald LF: **Osteocytes as dynamic multifunctional cells.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007, **1116**:281-290.
81. Prevention NCdPoO: **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** *JAMA, the Journal of the American Medical Association* 2001, **285**:785-795.
82. Looker AC, Orwelle ES, Johnston CC: **Prevalence of low femoral bone mineral density in older U.S. adults from NHANES III.** *Journal of Bone and Mineral Research* 1997, **12**:1967-1968.
83. Melton LJ: **How many women have osteoporosis now?** *Journal of Bone and Mineral Research* 1995, **10**:175-177.
84. Melton J, Cooper C: **Magnitude and impact of osteoporosis and fractures.** In: *Osteoporosis. Volume 1*, edn. Edited by Marcus R, Feldman, D.D., Kelsey, J. San Diego: Academic Press; 2001: 557-567.
85. Price CP: **Assessing the potential for biochemical markers.** *Lab Medica International* 1996, **1**:10-12.
86. Price CP, Tholpson PW: **The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis.** *Ann Clin Biochem* 1995, **32**:244-260.
87. Delmas PD, Christiansen C, Mann KG, Price A: **Bone GLA protein (osteocalcin) assay standardization report.** *J Bone Miner Res* 1990, **5**(5-11).
88. Garnero P, Delmas PD: **Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis**, vol. 2. San Diego: Academic Press; 2001.
89. Delmas PD, Eastell R, Garnero P: **The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000, **6**:2-17.
90. Kenneth GF: **Clinical use of bone densitometry.** In: *Osteoporosis. Volume 2*, edn. Edited by Marcus R, Feldman, D.D., Kelsey, J. San Diego: Academic Press; 2001: 433-458.
91. Genant HK, Ettinger B, Cann C: **Osteoporosis: Assessment by quantitative computed tomography.** *Orthop Clin North American Journal of Epidemiology* 1985, **16**(3):557-568.
92. Johnston CC, Slemenda CW: **Identification of patients with low bone mass by single photon absorptiometry and single-energy x-ray absorptiometry.** *Am J Med* 1995, **98**(2A):37-40.

93. Sindel D: **Osteoporozda Tanı Yöntemleri.** *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2002, **2**:17-27.
94. Gökçe-Kutsal Y: **Osteoporozda kemik kalitesi.** Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
95. Bonnick SL: **Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation (Current Clinical Practice)**, 3 edn. North Texas: Humana Press.
96. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP: **The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and followup of osteoporosis.** *Am J Med* 1995, **98(2A)**:33-36.
97. Bayraktar M: **Epidemiyoloji ve Klinik.** In: *Tüm Yönleriyle Osteoporoz.* edn. Edited by Yılmaz C. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1997: 51-66.
98. Kleerekoper M: **Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis.** In: *Osteoporosis. Volume 2*, edn. Edited by Marcus R, Feldman, D.D., Kelsey, J. San Diego: Academic Press; 2001: 403-409.
99. Faulkner KG: **Update on bone density measurement.** *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001, **27(1)**:81.
100. Fordham JN: **Manual of Bone Densitometry Measurements.** Great Britain: Springer; 2000.
101. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis.** In: *WHO Technical Report Series* vol. 843. Geneva: World Health Organisation; 1994.
102. **Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society.** *The journal of North American Menopause Society* 2010, **17(1)**:23-24.
103. Kutsal-Gökçe Y: **Osteoporoz.** İstanbul: Sinangil Matbaası; 1998.
104. Göksoy T: **Osteoporozda Tanı ve Tedavi.** İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000.
105. B.L. R, Melton III LJ: **Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management.** In: *Lippincott-Raven.* edn.: Lippincott Publishing; 1995: 335-350.
106. Eryavuz M: **Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması.** İstanbul: Roche; 1998.
107. Globus R, Plovret J, Gospodarowics D: **Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix.** *Endocrinology* 1998, **124**:1539-1542.
108. Dinçer D: **Osteoporozla ilgili kırıklar ve cerrahi tedavi yaklaşımları.** In: *Osteoporoz.* edn. Edited by Gökçe-Kutsal Y. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005: 293-314.
109. Blaauw R, Albertse EC, Hough S: **Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis.** *South Africa Medical Journal* 1996, **86(9)**:1081-1084.
110. Nyugan RV, Sambrock PN, Eisman JA: **Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: The Dobbo osteoporosis epidemiology study.** *Journal of Bone and Mineral Research*, **13(9)**:1458-1467.
111. Tosun A: **Osteoporozda genetik yaklaşım.** *Aktüel Tıp Dergisi Artrit ve Osteoporoz Özel Sayısı* 2006, **11(4)**:1-6.
112. Karadavut Kİ, Başaran A, Çakçı A: **Osteoporozun tedavisinde vitamin D'nin yeri.** *Geriatrî* 2002, **5(3)**:115-122.
113. Akan N: **Osteoporoz olgusunda hemşirenin bilmesi gerekenler.** *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 1999, **3(2)**:1-9.
114. Society NAM: **Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society.** *Menopause* 2006, **13(3)**:340-367.
115. Siris ES, Miller PD, Connor BE, et.al.: **Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment.** *Journal of American Medical Association* 2001, **286(22)**:2815-2822.
116. Miggiano GA, Gagliardi L: **Diet, nutrition and bone health.** *La Clinica Terapeutica* 2005, **156(1-2)**:47-56.
117. Wasaha S: **What every woman should know about menopause.** *American Journal of Nursing* 1996, **96(1)**:25-33.

118. Kaya N, Bölükbaş N, Atıcı İ, et.al.: **Kadınların yaşam tarzı değişkenleri ile osteoporoz arasındaki ilişki.** *Aile ve Toplum Eğitim-Kültür ve Araştırma Dergisi* 2003, **2**(6):15-22.
119. Borer K: **Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors.** *Sports Medicine* 2005, **35**(9):779-830.
120. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, et.al.: **Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis.** *Health Technology Assessment* 2007, **11**(7):1-231.
121. Cashman KD: **Diet, nutrition, and bone health.** *The Journal of Nutrition* 2007, **137**(11):2507-2512.
122. Yağmur Y: **Genç kadınlara uygulanan osteoporozdan korunmaya yönelik sağlığı geliştirme programının etkinliğinin değerlendirilmesi.** *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006, **13**(4):257-262.
123. Bali M, Karakan T: **Osteoporoz**, 2 edn: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2004.
124. Rittweger J: **Can exercise prevent osteoporosis?** *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 2006, **6**:162-166.
125. Karlsson MK: **Physical activity, skeletal health and fractures in a long term perspective.** *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 2004, **4**:12-21.
126. Lappe JM: **Bone Fragility: Assesment of risk and strategies for prevention.** *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing* 1994, **23**(3):260-265.
127. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV: **Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials.** *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001, **80**:65-77.
128. Aydil S: **Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine etkisi.** 2005.
129. Dawson-Hughes B, Tosteson ANA, Melton LJ, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay L: **Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the U.S. .** *Osteoporos Int* 2008, **19**(4):449-458.
130. Kanis JA, AobotWHOSG: **Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level.** In.: University of Sheffield, UK; 2008.
131. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R: **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** *Osteoporos Int* 2008, **19**:399-428.
132. Standing C, on, the, Scientific, Evaluation, of, Dietary, Reference, Intakes: **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.** Washington, DC: National Academy Press; 1997.
133. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, Orr-Walker B, Wu F, Evans MC, Gamble GD: **Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial.** *Am J Med* 2002, **112**(5):343-347.
134. Holick MF: **Modern Nutrition in Health and Disease**, 10 edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
135. Medicine Io: **Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.** Washington, DC: National Academy Press; 2010.
136. Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *N Engl J Med* 2007, **357**:266-281.
137. Jones G: **Pharmacokinetics of vitamin D toxicity.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**:582-586.
138. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM: **Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes.** *Lancet* 2001, **358**:1500-1503.
139. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE: **Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women.** *Diabetes Care* 2006, **29**:650-656.
140. Davis C: **Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**:565-569.

141. Davis CD, Hartmuller V, Freedman M, Hartge P, Picciano MF, Swanson CA, Milner JA: **Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs.** *Nutr Rev* 2007, **65**:71-74.
142. Heaney RP: **Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D.** *Am J Clin Nutr* 2003, **78**:912-919.
143. Society NAM: **Role of progesterone in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society.** *Menopause* 2003, **10**:113-132.
144. Intakes SCotSEoDR: **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.** Washington, DC: National Academy Press; 1997.
145. Foundation NO: **Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.** Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
146. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW: **Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children.** *N Engl J Med* 1992:327-382.
147. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC: **Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**:4541.
148. Wyshak G: **Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, **154**:610.
149. McGartland C, Robson PJ, Murray L: **Carbonated soft drink consumption and bone mineral density in adolescence: The North Ireland Young Hearts project.** *J Bone Miner Res* 2003, **18**:1563.
150. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL: **The effect of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**:4489.
151. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C: **Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease.** *Aliment pharmacol Ther* 1997, **11**:157.
152. Rizzoli R, Bonjour JP: **Dietary protein and bone health.** *J Bone Miner Res* 2004, **19**:527.
153. Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM: **Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**:1052.
154. Heaney RP: **Osteoporosis.** USA: A Harcourt and Technology Company; 2001.
155. Kemmler W, Von Stengel S, Engelke K: **Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors and health care cost in older women.** *Arch Intern Med* 2010, **170**:179.
156. Feskanich D, Willett W, Colditz G: **Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women.** *JAMA* 2002, **288**.
157. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A: **Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.** *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD000333.
158. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ: **Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on risk for hip fracture among women.** *Ann Intern Med* 1992, **116**:716.
159. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA: **Alendronate in early postmenopausal women: effect on bone mass during long-term treatment and after withdrawal Alendronate osteoporosis Prevention Study Group.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**.
160. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C: **Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. early postmenopausal intervention Cohort Study Group.** *N Engl J med* 1998, **338**.
161. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ: **Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow up.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**.
162. Reginster JY, Adami S, Lakatos P: **Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study.** *Ann Rheum Dis* 2008, **67**(2).

163. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C: **Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2004, **19**(8).
164. Biennial c: **IV zoledroniz acid for prevention of osteoporosis.** *Med Lett Drugs Ther* 2009, **51**.
165. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH: **Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene :results from a 3-year randsomized clinical trial. Multiple outcomes of Raloxifene Evaluation(MORE).** *JAMA* 1999, **282**.
166. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et.al.: **Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 2006, **355**.
167. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL: **Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2002, **288**.
168. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR: **Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.** *N Engl J Med* 2001, **344**(19):1434-1441.
169. Cranney A, Guyatt G, Griffith L: **Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.** *Endocr Rev* 2002, **23**(4):570-578.
170. Civitelli R: **Osteoporosis**, vol. 2. San Diego: Academic Press; 2001.
171. Downs RWJ, Bell NH, Ettinger MP: **Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**.
172. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD: **Strontium ranelate:dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2 year randomized placebo controlled trial.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**.
173. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I: **Arewiev of strontium ranelate and its effect on DXA scans.** *J Clin Densitom* 2007, **10**.
174. Reid IR: **Relationship between fat and bone** *Osteoporos Int* 2008, **19**:595-606.
175. Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M: **Fat or lean tissue mass:which one is the major determinat of bone mineral mass in healthy postmenopausal women?** *J Bone Miner Res* 1997, **12**:144-151.
176. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL: **Prevelance and trends in obesity among US adults, 1999-2000.** *JAMA* 2002, **288**:1723-1727.
177. Kershaw EE, Flier JS: **Adipose tissue as an endocrine organ.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**:2548-2556.
178. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Yudkin JS: **larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study.** *Obes Res* 2003, **11**.
179. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrub KE, Orwoll ES: **Body weight versus body fat distribution,adiposity, and frame size as predictors of bone density.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80**:1118-1123.
180. Reid IR: **Relationship among body mass, its components and bone.** *Bone* 2002, **31**:547-555.
181. Canalis E: **Systemic and local factors and the maintenance of bone quality.** *Calcif Tissue INT* 1993, **53**:90-93.
182. Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnicks SL, Alford BB: **Associations of body fat distribution,circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80**:1591-1596.
183. Tarquini B, Navarin N, Perfetto F, Piluso A, Romano S, Tarquini R: **Evidence for bone mass and body fat distribution relationship in postmenopausal obese women.** *Arch Gerontol Geriatr* 1997, **24**:15-21.
184. Connor EB, Silverstein DK: **Does hyperinsulinemia preserve bone?** *Diabetes Care* 1996, **19**.
185. Association AD: **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2006, **1**:43-48.

186. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T: **Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 1999, **22**:1196-1200.
187. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH: **Diabetes Mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey.** *Diabetologia* 1999, **42**(8):920-925.
188. Cutrim DM, Pereira FA, de Paula FJ, Foss MC: **Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus.** *Braz J Med Biol Res* 2007, **40**(2):221-277.
189. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR: **Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency.** *J Clin Endocrinol Metab* 1976, **42**:707-717.
190. Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM: **Intracellular free magnesium in excitable cells: Its measurement and its biologic significance.** *J Physiol Pharmacol* 1987, **65**:915-925.
191. Heaney RP: **Nutrition and Risk for Osteoporosis,** Marcus R, Feldman D, Kelsey J edn. USA: Academic Press; 2001.
192. Carpenter TO, Mackowiak SJ: **Osteocalcin and its message: relationship to bone histology in magnesium-deprived rats.** *American Journal of Physiology* 1992, **263** 107-114.
193. Tucker K, Kiel DP: **Magnesium intake is associated with bone mineral density (BMD) in elderly women.** *Journal of Bone Mineral Research* 1995, **10**:466
194. Özdemir F, Rodoplu M: **Magnezyum ve Osteoporoz.** *Osteoporoz Dünyasından* 2004, **10**(1):32-37.
195. Vallee BL, Falchuk KH: **The biochemical basis of zinc physiology.** *Physiol Rev* 1993, **73**:79-118.
196. David B: **Trace elements** Philadelphia. W. B.: Saunders Company 1999.
197. McMahon RJ, Cousins RJ: **Mammalian zinc transporters.** *J Nutr* 1998, **128**:667-670.
198. Berg JM, Shi Y: **The galvanization of biology ; a growing appreciation for the roles of zinc.** *Science* 1996, **271**:1081-1085.
199. Bui LM, Dresendorfer RH, Keen CL, Summary JJ, Dubick MA: **Zinc status and interleukin-1-β-induced alterations in mineral metabolism in rats** *PSEBM* 1994, **206**:438-444.
200. Lavy UI: **The effect of oral supplementation of zinc sulphate on primary wound healing in rats.** *Br J Surg* 1972, **59**:194-196.
201. Pories WJ, Henzel JH, Rob CG: **Acceleration of healing with zinc sulphate.** *Ann Surg* 1967, **165**:432-436.
202. Underwood JE: **Zinc. İn: Trace elements in human and animal nutrition.** New York: Academic Press; 1977.
203. Takeda A: **Movement of zinc and its functional significance in the brain.** *Brain Res Bull* 2000, **34**:137-148.
204. Chausmer A: **Zinc, insulin and diabetes.** *J Am Coll Nutr* 1998, **17** 109-115.
205. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC: **Growth hormone and bone.** *Endocrinol Rev* 1998, **19**:55-79.
206. Oner G, Bhaumick B, Bala RM: **Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats.** *Endocrinology* 1984, **114**: 1860-1863.
207. Dicks D, Rojhani A, Cossack ZT: **The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats.** *Nutr Res* 1993, **13**:701-713.
208. Ülger H, Coşkun A: **Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması.** *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2003, **5**(2):38-44.
209. Baykal ED: **Hidrotermal ve Mikrodalga Enerjiyle, Lityum İçeren Boratlı Fosfatlı Bileşiklerin Sentezlenmesi, Kristal Yapı ve Termokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi** Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi; 2003.
210. [<http://www.etiholding.gov.tr>]
211. Sutherland B, Strong P, King JC: **Determining human dietary requirements for boron.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:193-204.
212. Mahmoud MS: **Role of Boron in Plant Nutrition and Human Health.** *American Journal of Plant Physiology* 2010, **5**(5):224-240.

213. Samman S, Naghii MR, Lyons Wall PM, Verus AP: **The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:227-235.
214. Loomis WD, Durst RW: **chemistry and biology of boron.** *Biofactors* 1992, **3**:229-239.
215. Hunt CD: **One possible role of dietary boron in higher animals and humans.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**.
216. Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H: **The effects of dietary boric acid on bone strength in rats.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:395-399.
217. Howe PD: **A review of boron effects in the environment.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:153-166.
218. Fort DL, Propst TL, Stover EL: **Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:237-259.
219. Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO: **Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation.** *Biol Tr Elem Res* 1988, **17**:91-107.
220. Argust P: **Distribution of boron in the environment.** *Biol Tr Elem Res* 1998, **66**:131-143.
221. Moseman RF: **Chemical disposition of boron in animals and humans.** *Environ Health Perspect* 1994, **102**:5-11.
222. Abou-Shakra. FR, Havercroft. JM, Ward. NI: **Lithium and boron in biological tissues and fluids.** *Trace Elem Med* 1989, **6**:142.
223. Newnham RE: **Agriculture practices affect arthritis.** *Nutr Health* 1991, **7**:89-100.
224. Green NR, Ferrando AA: **Plasma boron and the effects of boron supplementation in males.** *EnvironHealth Perspect* 1994, **102**:73-77.
225. Hunt CD, Shuler TL, Mullen LM: **Concentration of boron and other elements in human foods and personal care products.** *J Am Diet Assoc* 1991, **91**:558-568.
226. Koivistoinen P: **Mineral element composition of Finnish foods.** *Acta Agric Scand* 1980, **22**:7-165.
227. Institute o, Medicine: **Food and Nutrition Board. Dietray reference intake for Vitamin A, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Magnese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.** Washington DC: The National Academic Pres; 2001.
228. Newnham RE: **Mineral imbalance and boron deficiency**, 4 edn. New York: Academic Press, Inc.; 1977.
229. Vanderpool RA, Johnson PE: **Boron isotope ratios in commercial produce and boron-10 foliar and hydroponic enriched plants.** *J Agric Food Chem* 1992, **40**:462-466.
230. Naghii MR: **The significance of dietary boron, with particular reference to athletes.** *Nutr Health* 1999, **13**:31-37.
231. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH: **Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**:803-813.
232. Mertz W: **Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements.** *Biol TrElem Res* 1998, **66**:185-191.
233. Groff JL, Gropper SS: **Advanced Nutrition and Human Metabolism,,** 3 edn. Belmont, CA; 2000.
234. Wilson JH, Ruzsler PL: **Effects of dietary boron supplementation on laying hens.** *Br Poul Sci* 1996, **37**:723-729.
235. Hunt CDaN, F.H.: **Dietary boron affectsbone calcification in magnesium- and cholecalciferoldeficientchicks**, 5 edn. NewYork: Academic Press; 1986.
236. Hunt CD: **Dietary boron modified the effect of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick.** *Biol Tr Elem Res* 1989, **22**:201-220.
237. Naghii MR, Samman S: **The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats.** *NutrResearch* 1997, **17**(3):523-531.
238. Volpe SL, Taper LJ, Meacham S: **The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human.** *MagnesRes* 1993, **6**:291-296.

239. Hall IH, Spielvogal BF, Griffin TS: **The effects of boron hyperlipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts.** *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1989, **65**:297-317.
240. Devirian TA, Volpe SL: **The Physiological Effects of Dietary Boron.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2003, **43**(2):219-231.
241. Levey AS, Greene TG, Kusek JW, Beck GL: **Modification of diet in renal disease study group: a simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine.** *J Am Soc Nephrol* 2000, **11**.
242. Lee R, Nieman D: **Nutritional Assessment** New York: The MacGraw-Hill Company; 2003.
243. Başoğlu S, Turnagöl HH: **Vücut kompozisyon ölçülmesinde Biyoelektrik Empedans Analiz.** In. Edited by Enstitüsü STU. ABD; 1997.
244. Merdol KT: **Toplu Beslenme yapılan kurumlar için standart yemek tarifleri**, 2 edn. Ankara: Hatipoğlu yayıneci; 1994.
245. Baysal A, Merdol Kutluay T, Sacir H, Cigerim N, Başoğlu S: **Türk mutfağından örnekler: Türk Tarih Kurumu** 2000.
246. Medicine Io: **Food and Nutrition Board. Dietray Reference Intake for Water, potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate.** Washington DC: The National Academies Pres; 2005.
247. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horakova D, Cízek L: **Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(1):144-147.
248. Mehmet, Yunus, Çelik: **Bor ve Bor mineralinin ekostratejik analizi.** In. Dokuz Eylül Üniversitesi; 2006.
249. Bjarnason. NH, Alexandersen. P, C. C: **Number of years since menopause: spontaneous bone loss is dependent but response to hormone replacement therapy is independent.** *Bone* 2002, **30**:637-642.
250. Murray J, Favus MD: **Bisphosphonates for Osteoporosis.** *N Engl J Med* 2010, **363**:2027-2035.
251. Leibson .CL, Tosteson. AN, Gabriel.SE: **Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study.** *J Am Geriatr Soc* 2002, **50**(1644).
252. Haentjens. P, Magaziner. JS, Colon- Emeric. CS: **Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men.** *Ann Intern Med* 2010, **152**.(380-90).
253. Burge. R, Dawson-Hughes. B, DH S: **Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025.** *J bone miner Res* 2007, **22**.
254. Elffors I: **The Variable Incidence of hip Fracture in Southern Europe: The Medos Study.** *Osteoporosis Int* 1994, **4**:253-263.
255. Kanis JA: **International variations in hip fracture probabilities: Implications for risk assessment** *J Bnoe Miner Res* 2002, **17**:1237-1244.
256. **Türkiye Kalça Kırığı İnsidansı ve Osteoporoz Prevalansı Araştırması**
257. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE, de laet CE, Burger H, Seeman E, et.al.: **Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women.** *The Rotterdam stuy bone* 2004, **34**(1):195-202.
258. Runge. M, Schacht. E: **Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions.** *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005, **5**:127-134.
259. Iqbal. J, Sun. L, Zaidi. M: **Commentary-FSH and bone 2010: evolving evidence.** *Eur J Endocrinol* 2010, **163**(1):173-176.
260. Prior.J.C.: **Progesteron as a bone-trophic hormone.** *Endocr Rev* 1990, **11**(2):386-398.
261. Sowers. MR, Greendale. GA, Bondarenko. I, Finkelstein. JS, Cauley. JA, Neer. RM, Ettinger. B: **Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN.** *Osteoporosis International* 2003, **14**:191-197.
262. Nakamura. T, Imai. Y, Matsumoto. T, Sato. S, Takeuchi. K, Igarashi. K: **Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts.** *Cell* 2007, **130**:811-823.

263. NAMS, Board, of, Trustees.: **Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women.** In: *Menopause.* vol. 11: The North American Menopause Society 2004: 589-600.
264. Bhavnani. BR, Strickler. RC: **Menopausal hormone therapy.** *J Obstet Gynecol Can* 2005, **27**:137-162.
265. **Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopayse Society.** In: *The Journal of The North American Menopause Society.* vol. 17; 2010: 23-54.
266. Landry. CS, Ruppe. MD, Grubbs. EG: **Vitamin D receptors and parathyroid glands.** *Endocr Pract* 2011, **17**(1):63-68.
267. Haney. RP, Dowell. MS, Hale. CA, A. B: **Calcium absorption varies within reference range for serum 25-hidroxyvitamin D.** *J Am Coll Nutr* 2003, **2003**(22):142-146.
268. Garriguet. D: **Bone health: osteoporosis, calcium and vitamin D.** *Health Rep* 2011, **22**(3):7-14.
269. Spangler. M, Phillips. BB, Ross. MB, KG M: **Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures.** *Am J Health Syst Pharm* 2011, **68**(4):309-318.
270. Elvan. KANAT, Hüseyin. ÇELEN, Murat. YILDIRIM, Nuray. DIRAZ, Alev. ALP, YURTKURAN M: **Primer Osteoporoz Hastalarında Demografik Veriler, Biyokimyasal Ölçümler, DXA Değerleri ve Kırık Arasındaki İlişki.** *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008, **34**(1):27-30.
271. Palacios C: **The role of nutrients in bone health, from A to Z.** *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006, **46**(8):621-628.
272. Park. M, Li. Q, Shcheynikov. N, Zeng. WZ, Muallem. S: **NABC1 is a ubiquitous electrogenic Na⁺-coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation,** *Molecular Cell* 2004, **16** 331-341.
273. Hirata M, Inada M, Matsumoto C, Takita M, Ogawa T, Endo Y, Miyaura C: **A novel carborane analog, BE360, with a carbon-containing polyhedral boron-cluster is a new selective estrogen receptor modulator for bone.** *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009, **380**:218–222.
274. Forbes. RM, Cooper. AR, Mitchell. HH: **On the occurrence of beryllium, boron, cobalt, and mercury in human tissues.** *J Biol Chem* 1954, **209**:857-865.
275. WHO. In: *Trace Elements in Nutrition and Health.* Geneva: World Health Organization; 1996 175-182.
276. WHO: **Boron** In: *International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 204.* Ohio, USA; 1998: 1-201.
277. Altun. F: **Bor.** *Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü* 2005:73-74.
278. Woittiez. JRW, Iyengar. GV: **Trace elements in human clavicle specimens: evaluation of literature data to identify reference values.** *Trace Elem Med* 1989, **6**:142-146
279. Wiley. HW: **The excretion of boric acid from the human body.** *J Biol Chem* 1917, **3**:11-19.
280. Nielsen FH: **Is boron nutritionally relevant?** *Nutr Rev* 2008, **66** 183-191.
281. Hunt C, Shuler T, Nielsen FH: **Effect of boron on growth and mineral metabolism.** In: *4 Spurenelement- Symposium.* Edited by Anke M BW, Braunlich H, Bruckner C. Jena, Germany: Friedrich-Schiller University; 1983: 149-155.
282. Weisstaub A, de Fetter PR, Zeni S, de Porteta ML: **Influence of low dietary calcium during pregnancy and lactation on zinc levels in maternal blood and bone in rats.** *J Trace Elem Med Biol* 2003, **17**(1):27-32.
283. Murray EJ, Messer HH: **Turnover of bone zinc during normal and accelerated bone loss in rats.** *J Nutr* 1981, **111**(9):1641-1647.
284. Nielsen FH: **The alteration of magnesium, calcium and phosphorus metabolism by dietary magnesium deprivation in postmenopausal women is not affected by dietary boron deprivation.** *Magnes Res* 2004, **17**(3):197-210.

285. Beattie JH, Peace HS: **The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women.** *Br J Nutr* 1993, **69**(3):871-884.
286. Helen. M. Macdonald, Alison. J. Black, Lorna. Aucott, Garry. Duthie, Susan. Duthie, Rena. Sandison, Antonia. C. Hardcastle, Susan. A. Lanham. New, William. D. Fraser, Reid DM: **Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**:465-474.
287. de Paula FJA, Rosen CJ: **Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis.** *Bone and energetic metabolism* 2010, **54**(2):150-157.
288. Reaven G: **The metabolik syndrome or insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, **33**:283-303.
289. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodana K, Retzlaff BM, et.al.: **Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome.** *Diabetes* 2004, **53**:2087-2094.
290. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gunddersen J, Grundy SM: **Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men.** *J Clin invest* 1995, **96**:88-98.
291. Zillikens MC, Uitterlinde AG: **The role of body mass index, insulin, adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density.** *Calcif Tissue INT* 2010, **86**:116-125.
292. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T: **Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**:3031-3037.
293. Pereira FA, de Castro JA, dos Santos JE, Foss MC, Paula FJ: **Impact of marked weight loss induced by bariatris surgery on bone mineral density and remodeling.** *Braz J Med Biol Res* 2007, **40**(4):509-517.
294. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J: **Obesity and fracture in postmenopozal women.** *J Bone Miner Res* 2009.
295. Yuji. Matsuzawa, Tohru. Funahashi, Nakamura T: **The concept of Metabolic Syndrom: Contribution of visceral Fat Accumulation and Its Molecular mechanism.** *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis Accepted for publication* 2011, **18**.
296. (METSAR) TKD: **Türkiye Metabolik sendrom araştırması.** In: *21 Ulusal Kardiyoloji Kongresi.* Antalya Türkiye; 2005.
297. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et.al.: **Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton.** *Cell* 2007, **130**:456-469.
298. Vestergaard P: **Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes -a meta-analysisi.** *Osteoporos Int* 2007, **18**:427-444.
299. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Tanaka N, Nitta E, Fukuma A, Uno S, Sho-no T et al: **Quantitative ultrasound and vertebral fracture in patients with type 2 diabetes.** *J bone Miner Metab* 2011.
300. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E: **Insulin-like growth factor (IGF) and bone.** *Connect Tissue Res* 1998, **20**:277-282.
301. Mohan S: **Insulin-like growth factor binding proteins in bone cell regulation.** *Growth Regul* 1993, **3**:67-70.
302. Zhang M, Xuan S, Bouxsein ML, von Stechow D, Akeno N, Faugere MC, Malluche H, Zhao G, Rosen CJ: **Osteoblast- specific knockout of insülin-like growth factor (IGF) signaling in bone matrix mineralization.** *J Biol Chem* 2002, **277**:44005-44012.
303. Johansson AG, Hauri C, Zapf J, Foresh ER: **Insulin-like growth factor 1 stimulates bone turnover in osteoporosis.** *Lancet* 1992, **339**:1619.
304. B. Yeap: **Osteocalcin: An Endocrine link between bone and glucose metabolism.** *Endocrinol Metab* 2011, **6**(2):177-185.
305. Shulman. GI: **Cellular mechanisms of insulin resistance.** *J Clin Invest* 2000, **106**:171-176.

306. Clowes.JA, Robinson. RT, Heller. SR: **Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: euglycemic and hypoglycemic hiperinsulinemic clamp studies.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**:3324-3329.
307. Rose. BD, Post. TW: **Clinical physiology of Acid-base and electrolyte disorders** In., 5 edn. New York: McGraw-Hill; 2001: 383-396, 898-910.
308. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP: **Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women.** *Am J Clin Nutr* 1999, **69**:727–736.
309. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris JRC: **Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate.** *N Engl J Med* 1994, **330**:1776–1781.
310. Zalloua PA, Hsu YH, Terwedow H, Zang T, Wu D, Tang G, Li Z, Hong X, Azar ST, Wang B *et al*: **Impact of seafood and fruit consumption on bone mineral density.** *Maturitas The European Menopause journal* 2007, **56**:1-11.
311. Teucher B, Fairweather-Tait S: **Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence?** . *Proc Nutr Soc* 2003, **62**:859–866.
312. Sebastian.A: **Dietary protein content and diet's net acid load opposing effect on bone health.** *Am J Clin Nutr* 2005, **82**:921.
313. Rude. MA, Gruber. HE: **Magnesium deficiency and osteoporosis animal and human observation.** *J Nutr Biochem* 2004, **15**.