

1. GİRİŞ

İçinde bulunduğumuz yüzyılda çevre kirliliği, gürültü kirliliği gibi kirliliklerin yanında özellikle son 2 dekatta karşımıza elektromanyetik kirlilik denilen yeni bir kirlilik kavramı çıkmıştır.

Özellikle son 10 yılda mobil telefon kullanımının yaygınlaşması ile birlikte elektromanyetik kirliliğe daha fazla maruz kalmaktadır. Bu durumun başlıca sebepleri arasında gün geçtikçe artan mobil telefon kullanan kişi sayısını ve buna bağlı artış gösteren baz istasyonu sayısını gösterebiliriz.

Cep telefonu kullanmak kişinin tercihine bağlı olmasına rağmen apartman çatılarına, okul, hastane bahçelerine baz istasyonu yerleştirilmesi kişinin istemi dışında gelişmektedir (1).

Elektromanyetik kirlilik kavramı henüz çok yeni bir kavram olmakla birlikte bu kirliliğe bağlı insan sağlığında oluşan etkilerini anlamak için yapılan çalışmalarda aynı paralellikte yeni gelişen bir bilimsel araştırma alanıdır. Ancak bu konunun tam olarak anlaşılması için daha çok bilgi birikimine ihtiyaç vardır (2) .

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda mobil telefon kullanımının insan sağlığı üzerindeki kognütif fonksiyonlar, uyku, kan beyin bariyeri, beyin tümörleri, akustik nörinom, menenjiom, tiroid fonksiyonları, lökositler üzerine gonotoksik etki, elektromanyetik sıcak şokunun biyolojik strese etkisi gibi çalışmalar yapılmıştır (3-4-5-6-7-8-9-10).

Düşük doz elektromanyetik dalgaları kırık iyileşmesinde osteoartroz, anormal ossifikasyon, osteoporoz, nazosinüzit, multiple skleroz, parkinson hastalığı, spastik parezi, diabetik polinöropati ve retinopati, peptik ülser, irritable kolon hastalıklarında tedavide kullanılmaktadır (11-12-13) .

Bu çalışmanın amacı, mobil telefon kullanımına bağlı oluşan elektromanyetik alanın Türk toplumunda mobil telefonun en sık taşındığı yerlerden birisi olan iliak kanatlar üzerindeki kemik mineral yoğunluğuna etkisini ve bunun insan sağlığı üzerindeki güncel ve gelecekteki olumsuz yönlerini ortaya koymaktır. Çünkü osteoporoz ve buna bağlı oluşan kırıklar, stres kırıkları günümüzün önemli sağlık sorunlarıdır (14).

2.GENEL BİLGİLER

2-1. MOBİL TELEFON

İlk kez 1947'de Bell Laboratories'deki mühendislerin bulduğu mobil radyo frekanslarının etkin olarak kullanılması esasına dayanan sistem, bugünkü mobil telefon sisteminin altyapısını oluşturmuş, iletişimi coğrafi birimleri birbirine bağlayan sabit linklerin dışına çıkarmayı başarmıştır. Daha sonra söz konusu sistemin dijital teknolojiye adaptasyonu ile beraber bugün dünyadaki en yaygın mobil sistem olan GSM sistemi (Global System for Mobile Communications- Mobil İletişim için Küresel Sistem) kullanıcıların hizmetine sunulmuştur. Mobil telekomünikasyon alanındaki ana eğilimler aşağıda özetlenmektedir:

Teknolojinin hızlı gelişmesi insanların haberleşme alanındaki ihtiyaçlarına yeni boyutlar getirmiştir. Devamlı hareket halinde olan kişilerin telefon haberleşmesinde karşılaştıkları imkansızlıkları tamamen ortadan kaldırmak üzere, telefon edebilmek için sabit olmak zorunluluğu yerine telefonları hareketli hale getiren haberleşme teknolojisindeki gelişmeler son 20 yıldır izlenmektedir (15).

Mobil telefon sistemleri sayesinde telefon haberleşmesinin yeri günlük hayatta ayrı bir anlam kazanmıştır. Bu sistem iş ve sosyal hayatın boyutlarını değiştirmiştir. Data iletişiminin de mobil şebeke aracılığıyla temin edilmesi bu sistemi yaşamın vazgeçilmez bir unsuru haline getirmeye başlamıştır.

Dünyada mobil telefon sisteminin bugünkü durumuna değinirken, kısaca mobil sistemin gelişimini özetlemek faydalı olacaktır.

1- Birinci Nesil Cep Telefonları (Analog Sistemler)

Birinci Nesil Hücresel Mobil telefon sistemleri 1970'li yıllardan bugüne değin değışik teknik standartlarla hayata geçirilmiştir. İlk önce analog teknolojiye dayalı sistemler uygulamaya konulmuş, 1990'lı yıllarda ise ilk sayısal sistemlerin dizaynı yapılarak, mevcut analog mobil telefon sistemleri tamamlayıcı mahiyette, abonelere değışik seçenekleri sunabilmek üzere işletmeye alınmışlardır. Dünya ülkelerindeki uygulamalar incelendiğinde aşağı yukarı her ülkenin değışik standartlarda analog mobil telefon sistemlerini kullandıkları görülmüştür (NMT-450, NMT-900, AMPS, TACS ve benzeri sistemler). Oldukça fazla sayıda analog mobil telefon sistemlerinin mevcut olması; farklı ülke politikalarının varlığından, üreticilerin çeşitliliğinden, her sistemin ulusal bir sistem olarak uygulanması sebebiyle avantaj-dezavantaj hesaplamalarından ve gerekli teknik imkanlara her bir ülkenin aynı ölçüde sahip olamayışından kaynaklanmıştır (15).

1990'lı yıllardan sonra dünyada mevcut analog mobil sistemlere sayısal (dijital) sistemlerin ilave edilmesi ile birlikte büyük bir abone artışı söz konusu olmuştur. GSM 900'ün globalleşerek ilk önce Avrupa'ya daha sonra tüm dünyaya yayılması ile telekomünikasyon teknolojisi liberalize olmuştur. Tekellerin kaldırılması ve hızlı büyüyen özel telekom şirketlerinin oluşması, mobil telefon sistemlerini telekomünikasyonda bir cazibe haline getirmiştir. Avrupa'da tekelleşen

telekomünikasyon sektörünün kısa zamanda özelleştirilmesiyle yeni telekomünikasyon şirketlerinin sayısında artışlar görülmüştür (16).

Sektörde rekabete dayalı tüketici lehine alınan yeni kararlar, teknolojinin sağladığı hizmetler ve servisler, bu gelişmelere uygun yan sektörlerin doğmasına imkan vermiştir (16).

	Nisan'00	Temmuz'00	Aralık'00	Nisan'01	Temmuz'01
Analog Sistemler	78.0	78.0	69.3	62.1	59.4
Dijital Sistemler (*)	464.4	521.8	637.8	738.6	800.4

Kaynak: EMC

Tablo 1: Dünya Kablosuz Telefon Abone Sayısında Analog- Dijital Ağırlığı (Milyon kişi)

(*) GSM, CDMA, PDC, US TDMA toplamı

	1992	1994	1996	1998	1999	2000	2001
Kablosuz Telefon (*)	23	55	138	307	474	707	860

Kaynak: EMC

Tablo 2: Dünya'da Kablosuz Telefon Abone Sayısının Gelişimi (Milyon Kişi)

(*)Analog ve Dijital toplamı

Dünya genelinde kablosuz telefon abone sayısı yıllar itibariyle artış göstermiş; 1992 yılında 23 milyon olan abone sayısı 1994'de 55 milyona, 1996'da 138 milyona, 1998'de 307 milyona, 1999'da 474 milyon ve nihayet 2000 yılında 707 milyona ulaşmıştır. 2001 yılı Temmuz ayı itibariyle gerçekleşen rakam ise 860 milyondur (17).

2- İkinci Nesil Cep Telefonları (GSM, CDMA, D-AMPS)

Mobil telefon sisteminde analog sistemlerden sonra ortaya çıkan dijital sistemler 2. nesil olarak adlandırılmaktadır. Üç tane önde gelen 2. nesil hücresel cep telefonu standardı bulunmaktadır. Bunlar; GSM, CDMA, ve D-AMPS (IS-136 TDMA)'dır. Bu üç rakip standart arasında en yaygın olanı yaklaşık % 60 pazar payına sahip olan GSM'dir. CDMA sisteminin, gelecekte GSM karşısındaki en büyük rakip olması beklenmektedir. CDMA, Amerikan kökenli bir sistem olup daha ziyade kuzey Amerika'da yayılmıştır. Ülkemizde en yaygın mobil telefon standardı olan GSM aşağıda kısaca anlatılmaktadır.

GSM Sistemi

İkinci jenerasyon mobil standardının kurucusu, GSM ile Batı Avrupa olmuştur. Analog sistemde olduğu gibi 10 yılda ve milyarlarca dolarlık harcamayla oluşturulabilen GSM, 1987 yılında, 30 Avrupa ülkesi tarafından standart olarak kabul edilmiştir. Bir Avrupa standardı olarak başlamasına rağmen GSM kısa sürede benimsenerek bir dünya standardı haline gelmiştir.

GSM, statik değil gelişen bir standarttır. GSM standartlarının gelişmesi 3 aşamalı olarak belirlenmiştir. Bunlar faz-1 , faz-2, faz-2+'dır. Faz-2+, GSM' in nihai aşamasıdır. Bundan sonra 3. nesil cep telefonlarına geçilmektedir (15).

a- FAZ-1 (Sadece Ses İletişimi)

GSM, ilk tasarlandığı yıllarda sadece ses iletişimi için düşünülmüştür. Doğal olarak faz-1 temel telefon uygulamalarını içermekten ibarettir. Ancak faz-1 döneminin getirdiği en büyük iki yenilik dijital teknolojiye geçiş ve uluslararası dolaşımdır. **Faz-1'in temel özellikleri;** çağrı yönlendirme, tüm aramalar, cevapsız çağrılar, konferans görüşmeleri, çağrı engelleme ve dolaşım'dır.

b- FAZ-2

Gerek 1980'li yıllarda piyasaya sürülen birinci nesil cep telefonları, gerekse de günümüzde kullandığımız GSM telefonları data iletişimi maksatlı planlanmamış, asıl hedef mobil ses iletişimini sağlamak olmuştur. Ancak, 20. yüzyılın gelişen teknolojisi data iletişimine de imkan verecek şekilde ses iletişiminin sağlanmasını mümkün kılmıştır. Faz-2'nin en önemli özelliği SMS (Short Message Service) ve Fax uygulamalarının GSM'e entegre edilmiş olmasıdır. **Faz-2'nin temel özellikleri;** SMS (kısa mesaj servisi), çağrı bekletme, mobil data servisi, mobil fax servisi, arayan numaranın görünmesi, detaylı ücretlendirme, hücresel haberleşme, çağrı ve faks yönlendirmedir.

c- FAZ-2 + (GSM'in Geleceği)

GSM işletmecileri ilk etapta şebekenin kapsama alanını genişletmeye yönelik yatırımlarda bulunmuşlardır. Daha sonraları veri transferi ve yeni/farklı ek servisler üzerinde çalışmaya başlamışlardır. İstatistiklere bakıldığında dünyadaki GSM trafiğinin yüzde 80'inin konuşma, yüzde 10'unun ise veri iletişimi olduğu gözlemlenmektedir. Oysa 2003 yılında bu dağılım yüzde 50 konuşma, yüzde 50 veri iletişiminden oluşmaktadır. Özellikle internet ile GSM'in bir platformda buluşturulması GSM abonelerinin hayatını kolaylaştıracak birçok yeni hizmetin başlangıcı olacaktır. Yani mobil iletişim artık sadece "hareket halinde konuşma" olarak kısıtlanamayacaktır.

3- Üçüncü Nesil Cep Telefonları (UMTS-Universal Mobile Telecommunications System)

GSM teknolojisinin üzerine inşa edilen ve üçüncü nesil cep telefonu standardı olarak adlandırılan, ticari olarak piyasaya sürülen 2002-2004 yılları olan UMTS sistemi data iletişim hızı ve diğer standartları sayesinde 2. nesil sistemlerin oldukça ilerisindedir. UMTS'nin özellikleri interactive multimedia servisleri, görüntülü telefon ve video konferans gibi geniş bant uygulamaları için yeterli alt yapıyı oluşturmaktadır.

Mevcut GSM şebekeleri, data iletişimi için dahi hat tahsisli sistemi kullanmaktadır. UMTS sistemi GSM şebekelerinde uygulanan GPRS paket anahtarlama sistemi ile hat tahsisli sistemi entegre etmek suretiyle; kullanıcıların sisteme sürekli bağlı kalmasını sağlayacak bir sistemi tesis etmektedir, Pay-per-bit (fiyatlandırmanın sadece data gönderilirken veya

konusulurken yapılması, sessiz geçen zamanın fiyatlandırılmaması vb.), sabit ücret ve arama başına ödeme gibi alternatif ücretlendirme sistemlerine olanak sağlamakta, asimetrik bant genişliği uygulamasına imkan vermekte ve kullanıcının ihtiyacına bağlı hız sağlamaktadır.

Bunun dışında tüm UMTS servisleri, ortak kabiliyetlerle donatılacak, bir kullanıcı, kendi networkünden (şebeke) başka bir operatörün sahasına geçtiği zaman tümüyle aynı servis setiyle karşılaşacak, yani kendisini evinde hissedecektir (18).

Uydusal sistemler, karasal sistemlerden farklı olarak, tüm dünyayı kapsama alanına dahil edebilmektedir. Bu itibarla, UMTS, karasal sistemlerin yanı sıra uydusal sistemleri de içermekte olup, iki sistemin kapsama alanları arasında kesintisiz ve kolay dolaşımı temin edebilecek şekilde standartlaştırılmaktadır.

Yıllar	2001	2002	2003	2004	2005
Abone Sayısı	25.000.000	32.000.000	35.000.000	38.000.000	40.000.000

Kaynak:DPT, Haberleşme ÖİK Raporu

Tablo 3: Ülkemizde Yıllara Göre Mobil Telefon Abone Sayısı Tahminleri

2-2 ELEKTROMANYETİK KİRLİLİK

Yeni bin yıla girerken yaşamakta olduğumuz çevre kirliliği, gürültü kirliliği, etik kirlilik gibi sorunlar yanına bir yenisini elektromanyetik (EM) kirlilik eklenmiştir. Özellikle son yıllarda cep telefonlarının kullanımının baş döndürücü bir hızla artması, her yıl binlerce yeni baz istasyonunun planlanmasını ve kurulmasını gündeme getirmektedir. Cep telefonları kullanımı kişinin seçimine bağlı olmasına karşın, apartman çatılarına, bina cephelerine, okul, hastane bahçelerine baz istasyonu anteni kurulması kişisel istemin dışındadır. Bu nedenle son dönemde tartışmalar ve şikayetler baz istasyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Cep telefonları ve baz istasyonları ile ilgili toplum bazlı çalışmaların yapılması için, yeterli maruziyet süresi geçmediğinden, maruziyetin insan toplulukları üzerinde objektif olarak belirlenmesi epidemiyolojik güçlükler taşımaktadır.

EM kirlilik elektrik, elektronik, elektro-mekanik, kimya, sistem, tıp ve biyoloji benzeri konuları içeren çok disiplinli bir konudur. Ekonomik, teknolojik, toplum sağlığı ve psikolojisi gibi çok yönü olan EM kirlilik, cep telefonları ve baz istasyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Konu yurt içinde ve yurt dışında yaygın olarak tartışılmaktadır. Bu konuda basında sürekli haberler çıkmaktadır (19-20).

Elektromanyetik etkileşim, EM enerji ile canlı dokular arasındadır. Bu etkileşimle ilgilenen dala da özel olarak Biyo-elektromanyetik (BEM) adı verilmiştir. **BEM**, cihaz – insan etkileşimiyle (EM enerji – canlı doku ilişkisi ile) ilgilenir. İnsan sağlığı ile ilgili EM etkilere ait

limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan önemli ikisi International Non-Ionizing Radiation Committee (INIRC) ve International Radiation Protection Agency (IRPA)'dır. Bu kuruluşların belirlediği iki tip limit vardır; temel limitler ve türetilmiş limitler. Temel limit olarak “ortalama insanda vücut sıcaklığını 1 °C arttıracak EM enerji yutulmasının zararlı olduğu” düşüncesinden yola çıkılmıştır. Bunun sonucu ortalama kan dolaşımında 4W/kg değeri bulunmuştur. Yani, kilogram başına dokuların yutabileceği en yüksek güç 4W' tır (21-22).

İş yerleri için 10 kat, genel ve meskun yerler için ise 50 kat güvenlik payları alınarak temel limitler; **fabrika, atölye gibi iş yerleri için →0.4 W/kg SAR, genel yerler için →0.08 W/kg SAR** olarak belirlenmiştir.

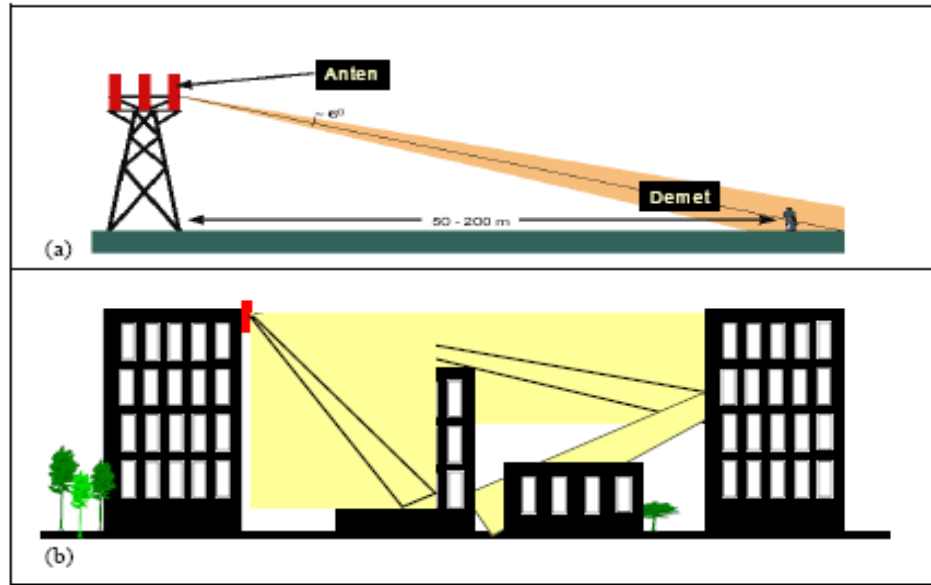
Burada SAR, özgül soğurma oranı (Specific Absorbtion Rate) olarak kullanılmaktadır. Yani bu limitler sadece dokularda emilen ve ısıya dönüşen güçle ilgilidir. Fizyolojik, kimyasal, biyolojik hatta psikolojik etkileri göz önüne almamaktadır.

Baz istasyonları tipik olarak 10-30m yüksekliğindeki kulelere yerleştirilir. Genelde her kulede 120 ° lik yatay açıyı kapsayan üç anten bulunur. Her anten düşeyde tipik olarak 5-6 °'lik hüzmeye sahiptir. Bu hüzmeye yataydan biraz aşağı yöneltilerek kuleye en yakın 50m' de yere değer. Her anten birkaç konuşma kanalına (tipik olarak 2-4, en fazla 16) sahiptir. Bir kule ile 30-40km'lik yarı çaplı bir alanın kapsanabilmesi için her kanal ortalama 40-60w çıkış gücüne ve antenler 15-18dB kazançla sahiptir. 60W güç ile 10m yüksekliğindeki bir kuleden 50m ileride ölçülecek alan şiddeti 4-6V/m civarında olacaktır. Bu değer

çevredeki yakın binalardan yada balkonlardan yansıma durumunda artabilir.

Yapılan ölçmeler, çok anormal bir baz istasyonu yerleşimi seçilmediği sürece, ölçülecek elektrik alan değerinin $5-10V/m'$ nin üstüne çıkmayacağını göstermektedir. Ancak, yanlış yer seçimi ve hatalı yerleşim ile verilen sınır değerlerinin aşılması söz konusu olabilir.

Ayrıca, şekil 1' de gösterildiği gibi, anten hüzmesinin yönü ve yansımalar durumu oldukça değiştirebilmektedir. Cep telefonlarında durum daha ciddidir. Ortalama $2W$ çıkış gücüne sahip $900MHz$ 'de çalışan bir cep telefonundan $2.2cm$ ileride $400V/m$ şiddetinde elektrik alan değeri ölçülmüştür. Bu değer $1800MHz$ ve $1W$ çıkış gücü ile $200V/m'$ dir. Yani, beynimizin dibinde ölçülen değer baz istasyonlarının neden olduğu etki yanında yüz kattan daha fazla olabilmektedir.(20)



Şekil 1

2-3 KEMİK MİNERAL DANSİTOMETRESİ

Dansitometri cihazları, X veya gama ışınlarının kemik ve yumuşak dokuda farklı soğurulması ile standart kalibrasyonun kıyaslanarak kemik mineral içeriğini (BMC=bone mineral component)) ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD= Bone mineral density) ölçen cihazlardır.

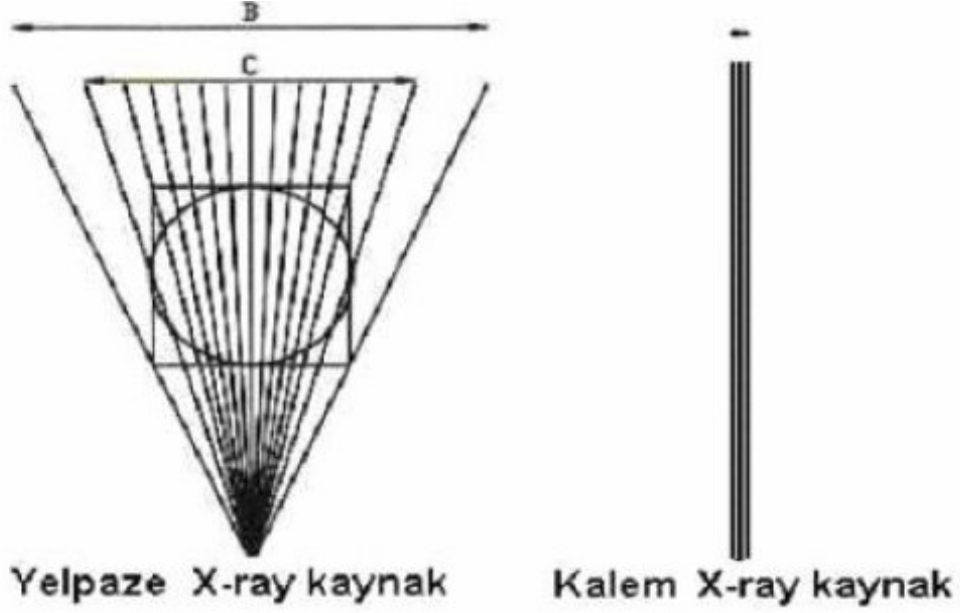
Eski jenerasyon cihazlarda ilk önce ışın olarak gama ışınları ve ışın kaynağı olarak radyoizotoplar kullanılmaktaydı. Bu cihazlara tek foton (SPA) veya çift foton absorpsiyometri (DPA) cihazları denilmekteydi.

Kemik mineral dansitometrisi ölçümü

1. Radyoizotoplar kullanarak (SPA veya DPA)
2. X-ışını kullanarak (SEXA ve DEXA)
3. Bilgisayarlı tomografi (Kantitatif BT)
4. MRI ile (yüksek rezolüsyonlu MRI)
5. Ultrason (ultrason dansitometri) kullanılarak ölçülebilir.

Yeni jenerasyon kemik mineral dansitometri cihazları çift enerjili X ışını kullanmaktadır. Yüksek enerjili X ışınının (sıklıkla 140 kVp) ve düşük enerjili X ışınının (sıklıkla 100 kVp) kemik ve yumuşak dokuda atenuasyonunun (soğurulması) farklı olması prensibi ile çalışmaktadır.

Bu yeni jenerasyon cihazlara dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA veya DEXA) cihazları denilmektedir. X ışını kaynağı olarak X-ray tüpü kullanmaktadır. X ışınıni direk karşı noktaya veren tüplere pencil beam (kalem ışın); yelpaze tarzında veren X-ışını tüplerine fan beam (yelpaze ışın) denmektedir (şekil 2).



Şekil 2

Kalem ışın kullanan cihazlarda tek katı hal silikon dedektörü rektilineer tarzda ilgi alanını tarayarak görüntüyü oluşturmaktadır. Yelpaze tarzı X ışını kullanan yeni cihazlarda 36-72 adet arası katı hal silikon dedektörü (her biri 2 - 4 mm boyuta sahiptir) yay tarzında dizildiğinden, tek lineer geçişte geniş görüntü elde edilmektedir. Fan beam DEXA cihazları çekim süresini ve alınan radyasyon miktarını bariz olarak düşürmektedir.

DEXA cihazlarında iki farklı enerjili X ışını, tek tüpten elektronik devre yardımı ile 1/50 sn de bir düşük ve müteakip bir yüksek enerjili X ışını üretimi ile elde edilir. Cihazın spatial rezolüsyonu (iki noktayı ayırabilen en küçük aralık) 0,5-1 mm, kemik imajlamasında 2-4 mm

arasındadır. Kemik mineral yoğunluğunu ölçümde iki ölçüm arasında ölçüm değeri farklılığı % 1-2 arasındadır (23).

DEXA cihazı; iki farklı enerji seviyesinde X ışınının kemik ve yumuşak doku tarafından soğurulması özellikleri ile kemik mineral içeriğini (BMC) ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD) hesaplar. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm² olarak verilir.

Cihaz için gerekli oda ısısı 15-32 C ve nem % 20-80 arasındadır. İlgi alanını belirlemede işaret olarak 1 mW dan küçük laser diot (pozisyoner laser) kullanılmaktadır.

Görüntünün oluşum süreci şöyledir:

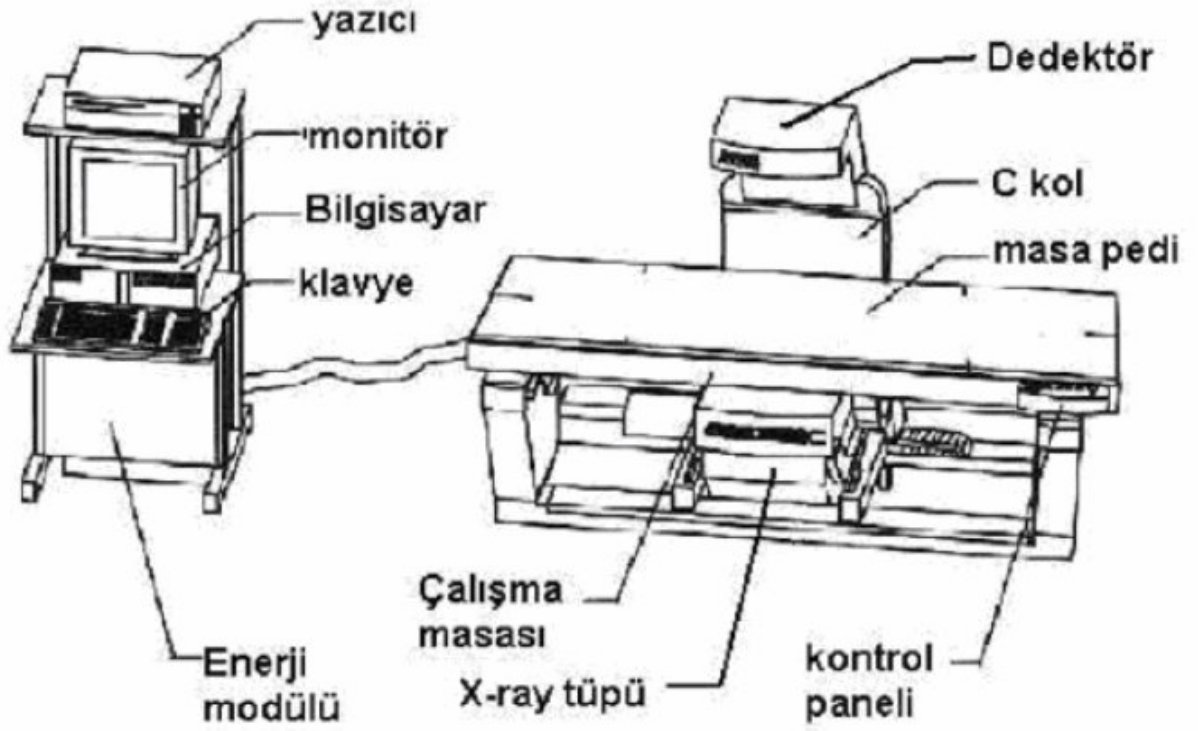
X ışını dokuyu geçtikten sonra katı hal silikon dedektörde görünür ışık oluşmasına sebep olur. Bu görünür ışık fotodiod'lar yardımı ile algılanır ve daha büyütülmüş elektrik voltajına çevrilir. Analog / dijital konvertör (çevirici) yardımı ile dijitalize edilerek bilgisayara aktarılır.

	mGy	mrاد
AP Lomber Veretebra BMD Ölçümü	0,2	20
Önkol BMD Ölçümü	0,05	5
Kalça BMD Ölçümü	0,2	20
Lateral Lomber Veretebra BMD Ölçümü	0,7	70
Tüm Vücut Ölçümü	0,01	1

Tablo : 4 Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları yukarıda gösterilmiştir.

DEXA cihazlarında en yüksek radyasyon alınan çekim lateral lomber vertebra kemik mineral dansitometresi olup alınan radyasyon dozu lateral lomber vertebra grafisinde alınanın altıdabiri (1/6) kadardır.

DXA CİHAZI GENEL ŞEMASI



Şekil 3

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ

$Q = L - kH$ formülü ile hesaplanır.

$Q =$ Ölçüm değeri

$L =$ Düşük enerjide atenuasyon

$H =$ Yüksek enerjide atenuasyon

$k =$ Doku atenuasyon sabiti

$k = (L_{doku} - L_{hava}) / (H_{doku} - H_{hava})$

Z Skoru: Hasta ile aynı yaşta, cinsiyette ve etnik yapıda sağlıklı kişiler ile hastanın BMD değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (-1,5) SD'dan fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir.

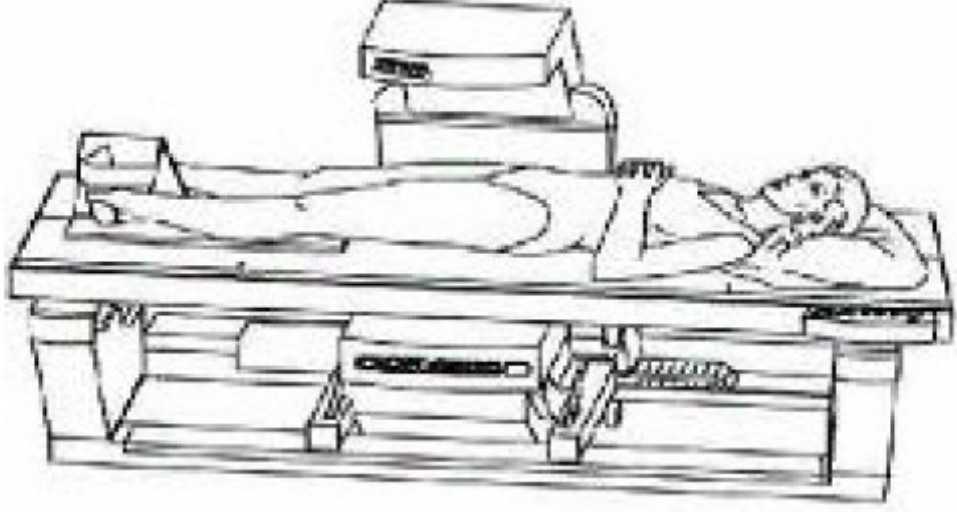
T Skoru: Hasta ile aynı cinsiyette ve etnik yapıda genç erişkinler ile hastanın BMD değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (-2,5) SD'dan fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir. T skoruna göre (-3) SD'dan fazla kemik kaybı olan hastalarda kemik kırığı riski 8 kat yüksektir (23).

T skoru	Yapılması önerilen
>+1	DEXA ile takip gereksiz
0 - 1	5-10 yıl sonra DEXA ile takip
(-1) - 0	2-3 yıl sonra DEXA ile takip
(-2,5) - (-1)	Profilaksi
<(-2,5)	Tedavi

Tablo 5: 1996 osteoporoz konsensus konferansında DEXA T skoruna göre osteoporozda tedavi algoritmi yukarıda çıkarılmıştır.

(KALÇA) BMD ÖLÇÜMÜ

Hastanın pozisyonlandırılması: Hasta sırtüstü pozisyonda masada yatarken ayaklar 30 cm açık ve 25 derece internal rotasyona getirilerek, ayak pozisyonlarında sabitlenir. Amaç femur boynunu masaya paralel hale getirmektir. Çekim alanına kalça eklemi, femur başı ve boynu, intertorakanterik bölge ile intertorakanterik bölgeye komşu femur cismi girmelidir.



Şekil 4

2-4. KEMİK METABOLİZMASI

2-4-1. KEMİK MATRİKSİ VE HÜCRESEL ELEMANLARIN ANATOMİ VE BİYOLOJİSİ

Kemik kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Mekanik (destek işlevi ve kaslar için yapışma yeri oluşturarak vücut hareketlerinin sağlanması), koruma (tüm organlar ve kemik iliği için) ve metabolik (kalsiyum, fosfat ve diğer çeşitli iyonların deposu) olmak üzere 3 temel işlevi vardır (24).

Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da, hücreler ve ekstraselüler matriks oluşturur. Kemik matriksi kollagen lifer ve kollagen

dışı çeşitli proteinleri içerir. Kemik matriksinin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir.

Anatomik olarak iskelette yassı (kafa kemikleri, skapula, mandibula ve ileum) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) bulunur. Bu kemikler temelde sırasıyla intramembranoz ve enkondral yolla gelişir. Ancak uzun kemiklerin gelişiminde, her iki tip kemikleşme de rol oynar (25).

İskelet, aksiyal iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi diğer yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olarak iki kısımdır. Uzun kemiklerin her iki genişçe olan uç bölgelerine epifiz, silindire benzer orta kısmına shaft veya diyafiz, ikisinin arasındaki geçiş bölgesine de metafiz denir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise, epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kıkırdığı (büyüme plağı) denen bir kıkırdak katmanı vardır. Büyüme plağındaki hücrelerin bölünmesi, kıkırdak matriksin giderek artması, kemiklerin boyuna büyümesini sağlar. Büyüme döneminin sonunda, bu bölgedeki kemik tümüyle kalsifiye olmuş ve yeniden yapılanmasını tamamlamıştır.

Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına da trabeküler veya spongios kemik adı verilir. Dışta kortikal kılıf, içte üç boyutlu trabeküler ağı oluşturduğu bu yapı, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlevin yapılmasını sağlar. Kortikal ve trabeküler kemik, aynı tip hücre ve matriks elemanların içerir. Ancak, ikisi arasında yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. Yapısal farklılık temelde niceldir: kortikal kemiğin % 80-90'i kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran % 15-25'dir (Kalan kısım kemik iliği, kan damarları ve bağ dokusu tarafından doldurulur). Yumuşak dokularla yüzey ilişkisi %

70-85 oranında endosteal kemik yüzeyi aracılığı ile olur. Bu yapısal farklılık, işlevde de farklılıklara yol açar. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu işlev görürken, trabeküler kemik ağırlıklı olarak metabolik işlev üstlenir. Tüm iskelette kortikal kemik kütlesi, trabeküler kemiğin, yaklaşık dört katıdır (iskeletin % 75-80'i kortikal kemik, % 20-25'i trabeküler kemiktir). Ancak trabeküler kemiğin, metabolik döngü hızı kortikal kemiğe oranla çok yüksektir (kemik döngüsü kemik yüzeyinde gerçekleşen bir işlem olduğu ve trabeküler kemik yüzeyinin kortikal kemik yüzeyine oranla daha fazla olması nedeniyle). Trabeküler kemik, esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur (26-27).

Trabeküler kemiğin plaklar halinde, birbiri ile bağlantılı, üç boyutlu dantele benzer bir yapı oluşturması, yüksek yüzey /alan oranı oluşturarak yüksek metabolik aktivite işlevi yanında, kemiğe yansıyan çeşitli yüklere (özellikle kompresif) karşı da kemiğin dayanma gücünü artırır. Kortikal kemik ise, kompresif yüklerin yanında eğilme ve torsiyonel güçlere karşı da kemiği koruma görevim üstlenmiştir.

Korteks (kortikal kemik), diyafizde kalındır ve kemik iliğinin bulunduğu boşluğu (medüller kavite) çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incelik ve burada kemiğin içini ince, kalsifiye trabekülaların oluşturduğu trabeküler kemik doldurur. İnce trabekülaların oluşturduğu bu bölgede de kemik iliği vardır ve diyafizdeki kemik iliği ile ilişkidir.

Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardır. Bu yüzeylerde, organize kemik hücreleri periostium ve endostium katmanlarını oluşturur. Kemiğin dış yüzeyini oluşturan periost da iki katmanlıdır. Dıştaki fibröz katman kas ve diğer yumuşak dokularla

doğrudan ilişkidir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman kambium olarak isimlendirilir ve çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Bu katman, kemik gelişimi döneminde apozisyonel kemik yapımında görev alarak kemiklerin büyümesinde, yaşlılıkta da kemik çapının artısında rol oynar.

Mikroskopik olarak kemikte, woven ve lameller tip yapıya rastlanır. Woven kemik, kollagen liflerinin birbirinden ayrık, düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Woven kemik, sağlıklı bir erişkin organizmada bulunmaz. Ancak hızlı kemik yapımı ile seyirli Paget hastalığı, florozis ve kırık iyileşme dönemi gibi patolojik koşullarda saptanır. Lameller kemik yapısı, erişkin döneme özgüdür ve hem kortikal hem de trabeküler kemiği içerir. Polarize ışık veya elektron mikroskobu ile saptanabilen, birbirine paralel dizimli kollagen liflerinin katmanlar oluşturduğu düzenli bir yapıdır. Kollagen liflerinin bu şekildeki dizilimi sonucunda, birim doku hacmindeki kollagen yoğunluğu yüksek bir değere ulaşır. Katmanlar, (lamellalar) trabeküler kemik ve periostta olduğu gibi yassı bir yüzeyde oluşuyorsa, birbirlerine paralel, ortada kan damarı içeren bir kanal (Haversian sistemi) yüzeyinde birikiyor ise, konsantrik dizilim gösterir (26).

Kortikal kemikte doku, osteon veya Haversian sistemleri şeklinde yapılır. Kortikal kemiğin temel yapısal birimi olan osteon 2 mm uzunluğunda, 200 mikron çapında tüp-silindir şeklinde bir oluşumdur.

Aralarında, osteositlerin barındığı konsantrik kollagen katmanlarını içerir. Ortadaki kanalda ise, besin maddelerinin ulaşımını sağlayan kan damarları bulunur. Bu kan damarları, diğer osteonlardaki damarlarla anastamoz yaparak osteonlar arası iletişimi sağlar. Osteonlar birbirlerinden "cement" çizgileri ile ayrılır .

Trabeküler kemikte alt birim, kortikal kemikteki osteonlarda olduğu gibi birbirinden "cement" çizgileri ile ayrılan trabekula paketleridir. Yapısal birim kemik yüzeyinde ve henüz tamamlanmamış ise, kemik multihücreli birimi" (Bone multicellular units = BMUs) ismini alır. Ancak BMU ve trabekula paketleri, korteksin iç yüzeyinde de bulunabilir. İç kortikal yüzey, bu açıdan trabeküler kemiğe çok benzer. Yine trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi, osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (28).

Trabekulalar genelde damar içermez, yüzeyden diffüzyonla beslenir. Diffüzyon olanağı ortadan kalkacağı için kalınlıkları 200-300 mikronu aşmaz. Kemik; mineral, organik matriks, hücreler ve sudan oluşur.

2-4-1-2. Kemik Minerali

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'nü kemik minerali oluşturur. Kollagen liflerin içinde ve aralarında iğne, plak, çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal olarak temeli, kalsiyum hidroksi apatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalidir. Kristallerin boyu 20-80nm, eni 2-5nm'dir. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine, ufak miktarda karbonat veya hidroksil grupları yerine, klor ve flor bulunabilir. Bu eklentiler, kristalin çözünebilirlik gibi bazı fiziksel özelliklerini değiştirebilir.

Özelliklerin değişimi normal işlevlerin değişimine yol açarak önemli biyolojik etkiler oluşturur. Tetrasiklin, polifosfatlar ve bifosfonatlar gibi maddelerin, kemiğe özel ilgileri vardır. Bunlar, özellikle yeni kemik yapımının olduğu bölgedeki mineral içinde çöker. Tetrasiklinin bu özelliği, "kemik yapımını" belirlemek için yeni yapılan kemiği işaretlemede kullanımına yol açmıştır. Bilinen bir zaman diliminde iki kez işaretleme tetrasiklin verilip, kemik biyopsilerinde iki florasan hattının belirlenip aradaki mesafenin ölçümü, o zaman diliminde yapılan yeni kemik miktarını yansıtır. ^{99m}Tc-la işaretilenen polifosfatlar ve bifosfonatlar, sintigrafide kemik yapımının arttığı yerlerde sıcak bölgeler olarak görüntü verirler. Ayrıca, bifosfonatların kemik mineraline olan bu ilgileri farmakolojik tedavi olarak kullanımlarına da yol açmıştır (29).

2-4-1-3. Kemik Matriksi

Matriks, kemiğin kuru ağırlılığının yaklaşık % 35'ini oluşturur. % 90'ı kollagendir. Kalanı ise, kollagen dışı çeşitli proteinlerdir. Kollagenin bir halata benzeyen üç boyutlu kompleks yapısı, kemiğin gerilmeye (tensile strength) karşı dayanma gücünü oluşturur.

Diğer bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi, fizyolojik olarak hidroksiapatit denen karbonat içeren bazik fosfat kristalleri ile mineralize olur. Bir diğer önemli özelliği ise, kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenmesidir (29).

Kollagen matriksin çok büyük bir kısmı, tip I kollagendir. Kollagen osteoblastlarca sentezlenir. İki alfa 1 ve bir alfa 2 polipeptid zincirinden oluşan trimerik bir proteindir. Her iki ucunda büyük ekstansiyon

peptidleri içeren prekürsör bir protein (prokollagen) olarak sentezlenir. Kollagenin fibriler bir yapı oluşturması için, prokol-lagenin ekstraselüler ortamda değişime uğraması gereklidir. Hücre içinde prokollagen sentezlenirken ilk önce, prolin ve lizin aminoasitlerinin hidrosilasyonu sonucunda hidrosiprolin ve hidrosilizin oluşur. Bazı hidrosilizin rezidülerinin glikozile olması ile de galaktozil-hidrosilizin ve glukozü-galaktozil-hidrosilizin ortaya çıkar. Propeptid zincirlerinin bir araya gelerek fibril oluşturmasından sonra yapı, disülfid bağlarının yardımıyla daha da kararlı duruma gelir. Disülfid bağları, N-terminalinde zincirler arasında, C-terminalinde ise, hem zincirler arasında, hem de zincirin kendi içinde oluşur, C-terminalinde zincirler arasında oluşan bağlar, üçlü heliks yapısının oluşumunu kolaylaştıran bir işlemdir. Prokollagen molekülü hücre dışına salgılandıktan sonra, N- ve C- terminal polipeptidleri peptidazlar aracılığı ile molekülden ayrışır. Ayrışan C-propeptid, sentezlenen kollagene eş miktardadır ve kemik matriksine dahil olmaz. N-terminal propeptidin bir kısmı ise, kemik matriksince tutulur. Kalan kısmı kararlı bir yapıda olmadığı için değişik zincirlere ayrılır (30).

Kollagen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla (crosslinks) kararlı bir yapıya kavuşurlar ve çizgilerime paterni oluşturacak şekilde (stagger array) kayarak dizilirler. Çapraz bağlar, telopeplid bölgelerindeki lizil ve hidrosilizil rezidüleri ile diğer polipeptid zincirlerinin lizil, hidrosilizil veya glikozile hidrosilizil rezidüleri arasında oluşur. Ara yapılar daha sonra olgun piridinium çapraz bağlarına (piridinolin ve deoksi pjidinolin) çevrilir.

Kemik yıkımı sırasında kollagenaz ve diğer enzimlerin kollagene etkisiyle hidroksiprolin, hidroksilizin glikozidler, piridinium çapraz bağları ve piridinium ve deoksi-piridinium içeren peptidler dolaşıma geçer. Bunların idrarda ölçümleri, kemik yıkımını gösteren değerli birer biyokimyasal belirleyicidir.

Matriksin % 10-15'ini ise, çeşitli kollagen dışı proteinler oluşturur. Bunların 1/4 ü trombosit büyüme faktörü (platelet derived growth factor = PDGF), albumin, a²-HS-glikoprotein gibi kemik matriksince tutulan serum proteinleridir. Kalan büyük çoğunluk ise osteoblastlarca sentezlenir. Bu proteinlerin moleküler yapıları tanımlanmasına karşın işlevleri henüz kısmen anlaşılmıştır. İçlerinde en iyi araştırılmış ve çok miktarda olanı (% 10-20) osteokalsin veya kemik karboksiglutamik asid (kemik gla protein) içeren proteindir. Osteokalsin, üç glutamik asid rezidüsü K vitaminine bağımlı karboksilasyona uğrayarak yapımdan sonra değişim gösteren küçük bir proteindir. Karboksilasyon, osteokalsinin kalsiyum ve mineral bağlama özelliğinden sorumludur. İşlevi çok açık olmasa da, osteoklastların kemik yıkım bölgelerine toplanmasının arttırılması, mineralizasyon hızının ayarlanması ve mineral kristallerinin son şekillerinin oluşturulmasında etkili olduğu düşünülmektedir (31).

Kemikte bulunan diğer kollagen dışı proteinler de, kalsiyum ve minerallerin matrikse bağlanmasında önemlidir. Osteoponti kemik sialoprotein, kemik asidik glikoprotein, trombospondin ve fibronektin gibi pek çoğu arjinin-glisin-aspartik asid (RGD) amino asid dizilimine sahiptir. Bu dizilim, hücre bağlayıcı proteinlerin bir özelliği olup, integrinler olarak adlandırılan bir grup hücre membran proteini

tarafından tanınır. İntegrinler, ekstraselüler matriks ile hücre membranı arasında iletişim kurulmasına yarar. Osteoblast, osteoklast ve fibroblastardaki integrinler, bu hücrelerin kemik matksine yapışmasında aracı olur.

Kemik matriksinde TGF-beta, IGF, osteoprotegerin (OPG), TNF, interlökinler ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP 2-10) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve çok az miktarda sitokinler bulunur. Bu proteinlerin kemik hücrelerinin farklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve dönüşümü üzerinde önemli etkileri vardır. Ayrıca olasılıkla kemik yapımı ve yıkımı arasındaki eşleşmede de rol alır.

2-4-1-4. Mineralizasyon

Kalsifiye kıkırdak ile primitif woven kemik ve lameller kemikte, birbirinden farklı iki tip mineralizasyon mekanizması vardır. Kalsifiye kıkırdak ve woven kemikte, mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığı ile gerçekleşir. Egzostoz yoluyla oluşan ve ekstraselüler matrikse ulaşan veziküllerin iç membranı, hidroksiapatit kristal oluşumu için ilk odak noktasını oluşturur. Kristalizasyon giderek artar, sonunda vezikül membranı yırtılır ve vezikül dışındaki matrikste mineral birikimi gerçekleşir. Mineralizasyon hızı, pirofosfat ve kollagen dışı asidik matriks proteinleri gibi inhibitor maddelerin varlığı ile ayarlanır.

Matriks veziküllerine, lameller kemikte nadiren rastlanır. Burada mineralizasyon, heteropolimerik (kollagen-kollagen dışı matriks protein kompleksi) matriks fibrillerinde başlar. Kollagen liflerinin özel organizasyonu sonucu ortaya çıkan boşluklarda (gap region=hole zone), mineral birikimi vardır. Mineralizasyonu başlatan uyarının kaynağının

kollagen mi, yoksa kollagen dışı proteinler mi olduğu kesin bilinmemektedir (32).

2-4-1-5. Kemik Hücreleri

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

2-4-1-6. Osteoblastlar

20-30 mikrometre çapında, kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren hücrelerdir. Osteoblastlar, başta kollagen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını üreten hücrelerdir. Elektron mikroskopta, aktif protein sentezi olan her hücrede olduğu gibi çok sayıda endoplazmik retikülüm ve golgi cisimciği gözlenir. Ayrıca, kalsiyum ve cAMP gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiriyle ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresel açıklıkları (gap junctions) vardır. Bu açıklıklar, mekanik uyan ve prostaglandin veya PTH'a bağımlı cAMP veya kalsiyum artışının algılanmasına yol açarak osteoblastik aktivitenin etkilenmesini ve yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin etkileşimini ve uyum içinde çalışmalarını sağlar. Farklı moleküler, geçirgenlikleri olan connexin 43 ve 45 yeni

tanımlanmış iki hücresel açıklık proteindir. Osteoblast, üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır ve ürettiği, yüzeyini kapladığı henüz mineralize olmamış matriks (osteoid) miktarı giderek azalır. Osteoblastlardan dönüştüğüne inanılan bu yassı hücrelere, yüzey hücreleri (lining cells) denir. Yüzey hücreleri ince, iğ şeklinde çekirdeği olan ve az sayıda organel içeren hücrelerdir. Endosteal membranla birlikte kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. İşlevleri çok iyi bilinmese de, yeniden yapılanma sırasında aktivasyon dönemini başlattığı kabul edilmektedir. Yeni bilgilere göre, yüzey hücreleri mekanik bir uyarıdan sonra hücre proliferasyonu olmaksızın 48 saat içinde olgun osteoblasta benzer yapısal değişiklikler geliştirir (hücre şekli kübikleşir, nukleus yuvarlaklaşır ve çok sayıda endoplazmik relikulum belirir). Bu değişiklikler, mekanik uyandan sonra hızla gelişen ostejenik yanıtı açıklamada bir mekanizma olabilir. Ayrıca, PTH tedavisinden sonra hücre proliferasyonu olmaksızın oste-oblastik aktivitenin arttığı gözlemi ile de uyumludur (33-34).

Osteoblastlardan geliştiğine inanılan bir diğer hücre, osteositlerdir. Osteositler, mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler, mekanik yüklenme sonucu gelişen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini (strain) algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir. Kanaliküller içindeki hücresel uzantıları aracılığı ile osteositlerin, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri vardır. Henüz tam kesinlik kazanmamış olsa da, osteositik osteolizis, kemik yapımı, mekanik uyarıyı algılama ve yanıt gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir. Osteoblastlar, kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler . Bu ürünlerin kan veya idrarda intakt molekül formlarının veya yıkım

ürünlerinin ölçümü, kemik yapım, yıkım veya kemik döngüsü hakkında fikir verdiği için klinik açıdan büyük önem taşır.

Osteoblastlar, kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden (kök hücre= stem cell) gelişir. Embriyolojik olarak bu ana hücre kemik, kıkırdak, kas ve yağ hücreleri, tendon ve fibroz doku gelişimine yol açar. Bu ana hücreler, sayılan azalsa da olasılıkla erişkin yaşamda da kemik iliğinde bulunur. Büyüme, yeniden yapılanma ve kırık iyileşme döneminde periostta ve kemik iliği ile ilişkili endosteal yüzeyde, osteogenik prekürsör hücrelerin varlığını gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Periost hücrelerinin osteogenik potansiyeline örnek; yaşlanma ile uzun kemiklerin çap artışına yol açan periosteal kemik yapımı, osteofit gelişimi ve kırık iyileşmesidir. Endosteal hücrelerin osteojenik potansiyeli ise, kemiğin yeniden yapılanmasında ortaya çıkar. Ayrıca olasılıkla subperiosteal hücreler kondrojenik, endosteal hücreler de adipojenik potansiyellerini korumaktadır. Osteoblast gelişim mekanizmaları tam anlaşılmamış olmakla birlikte, Cbfa1'in (core binding transcription factor 2= Osf²) osteoblast farklılaşmasındaki temel faktör olduğu bilinmektedir. Gerekli diğer faktörler; fibroblastik büyüme faktörleri (FGFs), TGF-beta, kemik morfogenezik proteinleri (BMPs), glukokortikoidler ve 1,25 (OH)₂ vit D'dir.

Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin sentezi ve onun mineralizasyonudur. Matriks, yüksek düzeyde organize bir yapıdır ve kollagenin, kollagen dışı proteinlerle etkileşimini gerektiren bu organizasyonda (kollagen liflerinin oluşumu, liflerin gerilime gücü yüksek bir halata benzer şekilde kendi aralarında sarmal bir yapı oluşturmaları, kortikal ve trabeküler kemiklerde mekanik yükü en az

madde ile en büyük güçle karşılayacak dizilimi oluşturmaları gibi) yine osteoblastların rolü vardır (33-34).

Matriksin sentez, salgı ve organizasyondan sonra mineralize olabilmesi için, matriks olgunlaşma dönemi veya mineralizasyon gecikme dönemi (mineralizasyon lag time) olarak tanımlanan bir zaman (yaklaşık 5-10 gün) geçer. Bu gecikmenin nedeni çok iyi bilinmese de, osteoid içindeki kollagenin çapraz bağlar oluşturması için harcanan zaman ve/veya mineralizasyon inhibitörlerinin etkisinin ortadan kaldırılması için gerekli olan süredir.

Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan mekanik yükün (deformasyon), biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan "integrinlerin" yanında, pek çok sistemik ve lokal faktör de etkilidir. Bu faktörlerin başlıcaları, seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, olasılıkla 1,25 (OH)₂ vit D₃, PTH, PTH-rP, insülin, büyüme hormonu, IL-1, 3, 4, 6, 8 ve 11, PGE, tiroid hormonları, IGF-I ve II 'dir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı, in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak osteoblastik serinin her evresindeki hücre, sayılan bu reseptörlerin hepsini içermez. Özel bir hormon veya faktöre duyarlı olan hücre, uyarıyı algılar ve diğer osteoblastik seri hücrelerine iletir. Sonuçta, osteoblastik seri hücrelerinin en önemli işlevlerinden birisi, "uyarı iletim" işlevidir. Osteoblastların, PGE, PGF 2 alfa; FGF, TGF beta, IGF-I, II, PTH-rP, IL-1. CSF-1 (koloni stimüle edici faktör) ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de, kemik metabolizmasında önemli yer tutar. Olgun osteoblastların bir

kısmı (% 35), yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (% 65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar. Artmış osteoblast apoptozisi, seks hormon eksikliği ve glukokortikoid fazlalığında oluşan osteoporoz patofizyolojisini kısmen açıklar. Bu nedenle, osteoblast apoptozisini önleyerek osteoblast yaşam süresini uzatmak, yeni kemik yapımını artırmanın önemli bir yöntemidir. Seks hormonları, bifosfonatlar ve PTH'nin osteoblast apoptozisini önleyen hücre içi yolları aktive ettiği gösterilmiştir.

Özet olarak, osteoblastik hücreler, kemiğin yeniden yapılanmasını kontrol eden lokal ve sistemik faktörler için reseptörlere sahiptir. Ayrıca bu faktörlerin bir kısmını kendileri üretirler. Osteoblastlar, osteoklastların kemik iliğinde oluşumu ve PTH'nin osteoklastları uyarma aşamasında varlıkları şart olan hücrelerdir. Sonuçta, yüzey hücreleri ve osteositlerin de dahil oldukları osteoblastik seri hücreleri mekanik yüklenme, hormonlar ve diğer faktörlerin uyarısını algılayarak kemik döngüsünü kontrol eden hücrelerdir.

2-4-1-7. Osteoklastlar

Kemik mineralini çözündürüp matriksi yıkarak kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklast hematopoetik mononükleer/ fagositik seri hücrelerinden (CFU-GM-granulocyte/macrophage-forming colony units) gelişir. Prekürsör hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak çok çekirdekli (2-5 çekirdek/hücre veya daha fazla) dev bir hücre (20-100 mikrometre) olan osteoklastı oluşturur. Füzyon, genellikle erken promonosit evresinde olur. Ancak kendi serisinde gelişmeye başlamış monosit ve makrofajlar da uygun koşullarda osteoklasta dönüşebilir.

Osteoklast öncü, hücreleri (progenitor hücre), kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur. Öncü hücreler osteoklast gelişim evresinde olasılıkla ekstramedülar hematopoetik bölgelerden göç ederek kemiğe ulaşır. Osteoklast gelişimi için, osteoblastik seri hücreleri ile hücre/hücre ve RANKL (osteoklast diferansiyon faktörü)/ RANK (NF-kappa B'in aktive edici reseptörü) aracılığı ile etkileşim gerekliliği vardır. Osteoklast gelişimi için mutlak gerekli olan M-CSF'in (makrofaj koloni stimüle edici faktör) kaynağı da osteoblastlardır. Bunun yanında, osteoblastların osteoklast gelişimi üzerinde inhibitor görev üstlenmelerinde aracı olan çeşitli faktörler arasında, osteoblast kaynaklı osteoprotegerin (OPG=osteoklast inhibe edici faktör, osteoblast/osteoklast etkileşimini önler) ve IL-18 önemlidir. Ayrıca, osteoklastlar ve olasılıkla osteoblastların ürettiği bir protein olan Sca, osteoklast gelişmesini ve kemik yıkımını (osteoklast işlevlerinin otokrin veya parakrin kontrolü) önler. Osteoblastta etki ederek osteoklast gelişimini uyaran hormon ve faktörler; kalsitriol, PTH, TNF-alfa, PGE2, IL-1,11 ve 6'dır. Baskılayanlar ise; IL-4,13 ve interferon-gamadır.

Osteoklast, çok önemli işlevsel bir alan olan fırçamsı kenar (ruffled border) ve organelsiz bir sitoplazmik bölge (clear zone) gibi özel yapısal nitelikler taşır. Fırçamsı kenar, membranın pek çok sitoplazmik uzantı içeren kıvrımlı bir bölümdür. Kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile osteoklastların etkileşimini sağlayan bir yapıdır. Fırçamsı kenarı, kontraktil proteinlerden zengin organelsiz bir sitoplazmik alan (clear zone) çevreler (35-36).

Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Bu bölgenin pH sı yaklaşık 3.5-4'dür. Kemik yıkım bölgesindeki asid pH'yı oluşturan, osteoklastın ısı kenarındaki hidrojen

pompasıdır (H^+ -ATPaz). Ayrıca, H^+ atılımına etkisi Cl/HCO^3 exchanger'ın da katkısı vardır. Karbonik anhidraz sitoplazmada ve fırçamsı kenarın iç yüzeyinde yoğun olarak bulunur. Fırçamsı kenar, aktif asidifikasyon yeri olduğu için karbonik anhidraz enziminin bu özel konumu önemlidir. Metabolik ürün olan CO^2 'i kullanarak H_2CO_3 ve sonuçta H^+ üretir. Hidrojen iyonu kemik yıkım bölgesine vakuolar tip H^+ ATPaz ile ulaştırılır. Tartarata rezistan asid fosfataz (TRAP), özellikle fırçamsı kenara yakın sitoplazmik bölgede bulunur. Osteoklastın kemik yüzeyine bağlanmasını sağlayan osteopontin ve kemik sialoproteinini defosforile ederek osteoklastın, kemik yüzeyi ile ilişkisini hazırlar. Yani, kemik yıkım işlevini sürdüren osteoklastın, kendisinin ürettiği bu madde aracılığı ile kemik yüzeyine yapışması ve hareketi kontrol altında tutulur. Osteoklastın fırçamsı kenar ve organelsiz alan dışındaki bir diğer yapısal özelliği mitokondri ve vakuolden çok zengin olmasıdır. Başka bir fenotipik özellik ise, çok sayıdaki kalsitonin reseptörüdür. Kalsitonin preosteoklast ve osteoklastlara doğrudan etki ile kemik yıkımını ve kalsiyumun açığa çıkışını azaltır.

Osteoklastın temel görevi kemik yıkımıdır. Kemikğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. İşlevsel açıdan inaktif veya aktif evrede bulunabilir. Aktif olduğunda, fırçamsı kenar gelişir. Hidrojen iyonuna ek olarak kollagenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir. Son yıllarda, metalloproteinaz 9 (MMP-9) veya 92-kDa tip IV kollagenazın da osteoklastik kemik yıkımında rolü olduğu gösterilmiştir.

Kemik yıkımında ilk basamak, osteoklastın kemik yüzeyine yapışması ve fırçamsı kenar ve organelsiz bölgenin oluşmasıdır.

Osteoklastın kemik yüzeyine yapışması, integrinler olarak isimlendirilen transmembran adhezyon reseptörleri aracılığı ile olur. İntegrinler kemik matriksi içinde veya yüzeyinde bulunan özgül aminoasid dizilim bölgelerine (sıklıkla RGD dizilimi) yapışır. Osteoklastta en yoğun saptanan integrinler; avb3 (vitronektin reseptörü), a2b1 (kollagen reseptörü) ve avb5'dir. Organelsiz sitoplazmik bölge (clear zone), yoğun olarak mikroflamanlar içerir. Mikroflamanların özel şekilde organize olması sonucunda ise, podozom denen yapılar ortaya çıkar. Çok hareketli bir hücre olan osteoklastın hareket özelliği, aktin içeren mikroflamanların bulunduğu podozomlar aracılığı ile gerçekleşir. Osteoklastik kemik yıkımının gerçekleşeceği bölgenin nasıl seçildiği ise, bilinmemektedir. Osteoblastlardan gelişen kemik yüzey hücrelerinin (Lining cell), kontrakte olarak üzerini kapladıkları kemik mineral yüzeyini açtıkları ve random olarak osteoklastların, açığındaki kemik yüzeyine yapıştıkları ve kemik yıkımını başlattıkları kabul edilmektedir. Son yıllarda, osteoklastın matrikse yapışma aşamasında membran proteinlerindeki (PP 60c-sr c=reseptör dışı tirozin kinaz) fosforilasyon işleminin önemli olduğu ve osteoklastı aktive ettiğine ait önemli kanıtlar elde edilmiştir. Membran yapısal proteinlerinin fosforilasyonundaki bozuklukların, fırçamsı kenar oluşumunu ve böylece osteoklast aktivasyonunu önlediği kabul edilmektedir (35-36).

Ekstraselüler ortamda kalsiyum yoğunluğu arttığında, osteoklastın kemik yıkım yeteneğinin ve podozom oluşumunun azaldığı bilinmektedir. Ekstraselüler ortamın asid tarafa kayması ile intraselüler pH ve kalsiyumda azalma olmakta ve sonuçta, podozom oluşumu ve kemik yıkımı artmaktadır.

Osteoklastların kemik yıkım yeteneği, ileride bahsedileceği gibi kalsitonin, PTH, 1-25 (OH)₂ vİtD₃ başta olmak üzere çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır.

Osteoklasta en sık olarak ya trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde Howship lakünaları oluştururken yada kortikal kemik içinde tünel şeklinde Haversian kanalları açarken rastlanır. Osteoklastın yaşam süresi 3-4 haftadır. Bir yıkım siklusunun sonunda apoptozise uğrar (firçamsı kenar kaybı, kemik yüzeyinden uzaklaşma, kromatinin yoğunlaşması). Estrojen ve TGF-beta osteoklast apozisini uyararak kemik yıkımını azaltan etkenlerdir.

2-4-1-8. Kemik hücrelerine etkili olan sistemik ve lokal faktörler

Osteoblast ve osteoklast işlevlerine ve sonuçta kemik metabolizmasına etki eden pek çok sistemik ve lokal faktör vardır. Sistemik faktörlerden kalsiyum metabolizmasının temel hormonları; paratiroid hormon ve kalsitriol çok önemlidir. Kalsitonin daha az önem taşır. Diğer sistemik hormonlar; büyüme hormonu, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve seks hormonlarıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) hem sistemik, hem de lokal etkileri vardır. Prostaglandinler (PG), TGF-beta, kemik morfogenetik protenleri (BMP) ve sitokinler ise, öncelikle lokal etki gösterir.

2-4-1-9. Paratiroid Hormon (PTH)

Kalsiyum dengesini sağlayan temel hormon PTH'dır. Kemik yıkımını, böbrekten kalsiyumun geri emilimini ve böbrekte kalsitriol [(1,25 OH₂) vit D=aktif vit D] yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korur. Aralıklı verildiğinde kemik yapımını uyarır, ancak yüksek konsantrasyonda kollagen yapımını baskılar. Egzojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise, osteoklastlar aracılığı ile kemik yıkımını artırır. PTH, osteoklasttaki çeşitli genlerin ekspresyonunu artırarak 1L-6, IGF-I, IGP-bağlayıcı protein 5 ve prostaglandinler gibi lokal faktörlerin yapımını uyarır (37).

2-4-1-10. Kalsitriol [1,25 (OH)₂ vit D]

Barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu etkiler. Yüksek konsantrasyonda ve kalsiyum- fosfor eksikliğinde ise, kemik yıkımını artırır. Böylece diğer dokulara gerekli olan kalsiyum, fosforun sağlanmasını kolaylaştırır. Kalsitriol hücre kültüründe, osteoklastogenezisi (M-CSF ve RANKL sentezini artırarak) uyarır. Ancak D vitamininden yoksun, gelişim dönemindeki deney hayvanlarının kemik büyümesi ve yeniden yapılanma süreçleri büyük oranda normaldir.

2-4-1-11.Kalsitonin

Farmakolojik dozlarda, osteoklast aktivitesini ve sonuçta kemik yıkımını baskılar. Endojen kalsitonin salgısının, osteoklast aktivitesini

doğrudan etkilediğine ait ise, önemli bir kanıt yoktur. Etkisi, olasılıkla reseptör down regülasyonu nedeniyle geçicidir. Sonuçta aşırı kemik yıkımına ikincil hiperkalsemi tedavisinde belirli bir süre için etkilidir (37).

2-4-1-12 Glukokortikoidler

İn vivo glukokortikoid fazlalığı (Cushing hastalığı veya glukokortikoid tedavisi), özellikle kemik yapımını baskılayarak kemik kütleini azaltır. Osteoblastik hücrelerin, gelişim evresine göre in vitro koşullarda osteoblast bölünmesini artırır veya azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır. Sonuçta, barsaktan kalsiyum emiliminin de azaldığı bu koşulda kemik yıkımında belirgin artış olur.

Fizyolojik koşullarda ise, osteoblastik hücrelerin farklılaşma aşamasında glukokortikoidlere mutlak gereksinim vardır.

2-4-1-12. Büyüme hormonu (GH) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

GH/IGF-I sistemi ve IGF-II iskelet gelişmesinde özellikle büyüme plağı düzeyinde ve encondral kemik gelişiminde çok önemlidir. IGF'lerin etkileri, kısmen çeşitli IGF bağlayıcı proteinlerle (IGF-BP) düzenlenir. IGF-BP-3 serum, IGF düzeyinin temel belirleyicisidir. IGF lokal etkilerini, IGF-BP-5 artırırken, IGF-BP-4 azaltır (38).

2-4-1-13. Seks Hormonları

Kemik üzerindeki etkileri çok önemlidir. Estrojen, her iki cinste de kemik gelişimini etkiler. Geç pubertede, kemik yıkımını inhibe ederek kemik döngüsünü yavaşlatır. Epifizlerin kapanması için estrojen mutlak gereklidir. Genetik olarak işlevsel estrojen reseptörü ve androjeni estrogene çeviren aromataz enzim aktivitesi olmayan erkeklerde, kemik yaşında gerilik, osteoporoz, epifiz kapanmasında yetersizlik ve uzun boy gözlenir. Prostaglandin ve sitokinler gibi pek çok lokal faktör de, estrojenden etkilenir. Androjenler ise, ya doğrudan ya da kas kütlesini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (39).

2-4-1-14. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, hem kemik yıkımı, hem de yapımı uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir.

2-4-1-15. Sitokinler

Kemik hücreleri, komşu hematopoetik hücreler ve damar hücreleri tarafından yapılan sitokinlerin iskelet gelişimi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Pek çoğu deney hayvanlarında, overiektomi sonrasındaki kemik kaybında rol oynar. Kemik hücreleri üzerine etkileri, bu faktörlere yönelik hem değişik düzeylerde agonist sentezleyerek, hem de reseptör veya bağlayıcı proteinlerde (reseptör antagonisti) değişiklik oluşturarak gerçekleşir (40-41).

2-4-1-16. Fibroblast büyüme faktörleri

İskelet gelişiminde rolü olan bir diğer protein ailesidir. Reseptörlerindeki çeşitli mutasyonlar, farklı iskelet fenotiplerine yol açar (örneğin akondroplazi). Bir diğer büyüme faktörü olan vasküler-endotelyal büyüme faktörünün ise, olasılıkla yeniden yapılanma siklusunda önemli işlevi vardır.

2-4-1-17. Diğer faktörler

Prostaglandinler, lökotrienler ve nitrik oksid, mekanik uyarı ve inflamasyona karşı kemik hücrelerinin hızlı yanıt geliştirmesinde rol oynar. Prostaglandinlerin, kemik yıkım ve yapımında bifazik etkileri vardır, ancak in vivo dominant etki, uyarıcı yöndedir. Kemiğe yük yansımaları ve inflamatuvar sitokinlerin artışı, prostaglandin yapımını artırır. Nitrik oksid, osteoklast işlevlerini baskılar, lökotrienler ise, kemik yıkımını artırır.

TGF-beta ve kemik morfogenetik protein (BMP) ailesi, en az on üye içeren bir protein ailesidir. Farklı hücrelerce sentezlenir, büyüme ve gelişme üzerinde çeşitli etkileri vardır. TGF-beta estrojen tarafından kontrol edilir, kemik yıkımını baskılar ve yapımı uyarır. BMP-2 ve bu ailenin diğer üyeleri, subkutan veya intramüsküler verildiğinde osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını artırır (41).

2-4-2. YENİDEN YAPILANMA

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) durumundadır. Yapılanma, çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta, iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde, kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı (bone turnover rate) yaklaşık % 100/ yıl'dır. Daha sonraki yaşlarda, % 10/ yıl'a iner. Erişkinde bu hız, trabeküler kemikte % 25/ yıl, kortikal kemikte ise, % 3/ yıl'dır. Yani her yıl trabeküler kemiğin % 25'i, kortikal kemiğin ise % 3'ü yenilenir. İskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra ise döngü, esas olarak yeniden yapılanma sonucu oluşur (30).

Yeniden yapılanma, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Yeniden yapılanma; kemikte şekil değişikliğine, büyümeye yol açmaz, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir.

Yapılanma ve yeniden yapılanma, basitçe bir hücre tipinin (osteoklast veya osteoblast) aktivitesi veya tek hücrenin bir işlevi (yıkım veya yapım) değildir. Aksine, iskelette yaygın olarak uzun zaman diliminde pek çok faktörün etkileşimi sonucu oluşturulan, kontrol mekanizmalarının denetiminde gerçekleştirilen kemik yıkım ve yeniden yapımıdır.

Yeniden yapılanma hızı, % 2-10/ yıl'dır. PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu, 1,25(OH)₂ vit D hızı artırır. Kalsitonin, estrojen, glukokortikoidler azaltır. Ayrıca, mikro kırıklar da uyarır. Trabeküler kemik iskeletin % 20'sini oluşturmasına rağmen, kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. İskeletin % 80'ini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise, % 20'dir. Bu oranlar, kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun, ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişmesini açıklamaktadır.

Kemik döngüsünün morfolojik dinamik birimi; "kemik multi hücreli ünite" (bone multicellular unit=BMU) veya "yeniden yapılanma ünitesi" (bone remodeling unit=BRU) dir. Yeniden yapılanma ünitesindeki hücreli olayların tamamlanması, "kemik yapısal ünitenin" (bone structura unit=BSU) oluşmasına yol açar. Kortikal kemikte kemik yapısal ünite; sekonder osteon veya silindirik şekilli Haversian sistemidir. Trabeküler kemikte ise, yassı şekildedir (40-60 mikrometre kalınlık, 0.5-1 mm yüzey alanı). Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar:

- 1- Aktivasyon
- 2- Yıkım
- 3- Dönüş
- 4- Yapım
- 5- Sessiz dönem (dinlenme) dir.

Yeniden yapılanma işlemi, kemik hücrelerinin kemik yüzeyinde, özellikle de endosteal yüzeyde (tüm trabeküle yüzeyini içerir) gerçekleştirdikleri bir seri hücreli iktivitedir. Geleneksel olarak yeniden yapılanma; kortikal kemikte Haversian tipi yeniden yapılanma ve

trabeküler kemik yüzeyi boyunca endosteal tip yeniden yapılanma olmak üzere iki tiptir. Bu ayrım fizyolojik olmaktan çok morfolojiktir. Çünkü, Haversian yüzeyler, endosteal yüzeyin bir uzantısıdır ve her iki yeniden yapılanma siklusundaki hücresel olaylar tümüyle aynıdır. En önemli fark, trabeküla kalınlığı (150-200 mikrometre) ile korteks kalınlığı (1-10 mm) arasındadır. Trabekülada kan damarı olmamasına karşın, morfolojik özellikler (kanlanmanın yoğun olduğu kemik iliği ile yakın ilişki ve kemik yüzeyinden diffüzyon) ve osteosit ağı, besin maddeleri ve her türlü uyarının taşınmasını olası kılar. Sonuçta, yeniden yapılanma, trabeküler kemikte trabeküla yüzeyinde gerçekleşir. Kortikal kemikte kan damarlarına gereksinim vardır. Gelişim döneminde kortikal kemikte, ilk önce kan damarları oluşur ve çevresini saran kemikle birlikte primer osteonları oluşturur. Sonraki yaşam dönemlerinde kortikal kemiğin yeniden yapılanması, ya bu damar içeren osteon yüzeylerinde ya da korteksin endosteal yüzeyinde benzer aktivasyon, yıkım, dönüş, yapım sırası ile gerçekleşir. Mekanik gerekçelerle tüm Haversian sistemleri, kemiğin uzun eksenine boyunca yerleşim gösterir (30).

2-4-2-1. Aktivasyon

Yeniden yapılanma siklusu, osteoblastik seri hücrelerinin aracılığı ile gerçekleşen aktivasyon işlemi ile başlar. Aktivasyon; osteositler, yüzey hücreleri (kemik yüzeyinde dinlenme halinde olan osteoblastlar) ve kemik iliğindeki preosteoblastları içerir. Yüzey hücreleri, şekil değiştirerek kemik yüzeyindeki protein tabakasını yıkan kollagenaz ve diğer enzimleri salgılar. Preosteoblastlardan ise, osteoklast diferansiyon faktörü (ODF/TRANCE/RANKL) salgılanır. Bu faktör, osteoklast prekürsörlerindeki RANK reseptörü (receptor activator of NF-kappa B)

ile etkileşime girer. RANKL/RANK etkileşimi, hematopoetik kaynaklı osteoklastik seri hücrelerinin aktivasyon, migrasyon, farklılaşma ve füzyonuna yol açar. Böylece gelişen olgun osteoklastlar da yıkım sürecini başlatır. Yeniden yapılanmanın başladığı odakların belirlenmesinde etkili olan faktörler çok iyi bilinmese de, olasılıkla mekanik uyanlar, incelmış trabeküla alanlarının varlığı önemlidir.

2-4-2-2. Yıkım

Bir grup osteoklastın kemik mineralini eritip organik matriksi hidrolize etmesidir. Bunun sonucu, trabeküler kemikle 40 mikrometre derinliğinde çukurlar (Howship lakünaları), kortikal kemikte ise, 2.5 mm boyunda, 150 mikrometre çapında silindirik boşluklar (cutting cone) oluşur. Yıkım sürecini hangi uyarının durdurduğu bilinmemekle birlikte, ortamda yüksek konsantrasyondaki kalsiyum veya matriksten açığa çıkan çeşitli faktörler etkili olabilir.

2-4-2-3 Dönüş

Osteoklastik yıkım tamamlandıktan sonra başlayan bu dönemde, yıkım kavitelerinde olasılıkla monosit/makrofaj serisinden mononükleer hücreler gözlenir. Bu hücreler, osteoblastların yeni kemik yapımları için yüzeyi hazırlayan hücrelerdir. Yıkım kavitelerinin yüzeyine glikoproteinden zengin bir protein salgılayarak ince bir tabaka oluşturur (cement çizgisi). Daha sonra ortama gelen osteoblastlar, osteopontin başta olmak üzere çeşitli adhezyon molekülleri aracılığı ile bu protein tabakasına tutunur. Mononükleer hücreler ayrıca, olasılıkla osteoblast farklılaşması ve migrasyonu için de çeşitli uyarılar üretir.

2-4-2-4. Yapım

Yıkılan kemiğin dönüş fazındaki hazırlıklardan sonra yeniden yapıldığı dönemdir. Aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşma işlemlerinden sonra, preosteoblastlar osteoblasta dönüşerek kemik yüzeyine ulaşır. Öncelikle matriks sentezi (osteoid - mineralize olmamış kemik matriksi) ve bir bekleme döneminden sonra (mineralizasyon lag time= osteoidin olgunlaşması için geçen süre), matriks mineralizasyonu başlar. Yapım dönemi, yıkılan kemiğe eş miktarda kemik yapılan ve yeni bir kemik yapısal ünite oluşana kadar devam eder. Yapım tamamlandığında, kemik yüzeyi yüzey hücrelerince kaplanır ve ikinci bir yeniden yapılanma siklusu başlayana kadar çok az hücresel aktivitenin gerçekleştiği dinlenme dönemi başlar. Yeniden yapılanma siklusunun süresi, yaklaşık üç aydır (yıkım 3 gün, dönüş 14 gün, yapım yaklaşık 70 gün).

2-4-2-5. Yeniden yapılanmada eşleşme ve normal dışı yeniden yapılanma

Sağlıklı erişkinlerde, kemik yapısal ünite (BSU) yıkım ile yapım eşit miktarda gerçekleşir (yıkım-yapım arası eşleşme = coup-ling). Kortikal kemikte, kemik yapısal ünitelerinin (BSU = osteon) çap ve şekilleri birbirine oldukça benzer. Trabeküler kemikte ise, BSU'ların çapları ve özellikle şekilleri daha değişkendir. Ancak, trabeküla çapına oranla oldukça sığ oldukları için, kemikte yeniden yapılanma işlemi sırasında belirgin bir güç kaybı olmaz.

Normal dışı yeniden yapılanma ise, farklı şekillerde kemik kaybına yol açar. Birinci mekanizma, trabekülada kopmaya yol açabilecek şekilde yıkım kavitelerinin derinliğinin artışıdır. Trabekülada kopma ve trabekülalar arası bağlantı kaybı, kemik gücünü çok önemli boyutla azaltır. Olasılıkla mekanik uyarı yansımadığı için, kopan trabekülaların serbest uçlarında yeni kemik yapımı olmaz. Kopma olmaksızın trabekülada incelme ise, yıkım kavite derinliği veya sayısı (aktivasyon frekansı) arttığında olur. Sağlıklı kişilerde olduğu gibi yıkım kavitesi tümüyle yeni kemikle doldurulamaz ise, BSU tamamlanamaz ve trabeküler duvar kalınlığı azalır (30).

2-4-2-6. Yeniden yapılanma aktivitesinin yaşa ilişkin değişimi

Yeniden yapılanma, intrauterin hayatta başlayıp yaşam boyu devam eder. Büyüme dönemi ve genç erişkin yaşlarda, trabeküler ve kortikal kemikte her yeniden yapılanma siklusunda yapılan kemik, yıkılandan fazla olduğu için kemik dengesi pozitifdir. Buna ek olarak, "yeniden yapılanma frekansı" da yüksektir. Sonuçta, yaşamın bu döneminde "kemik kütlelerinde" hızlı artış olur. Doruk kemik kütlelerine ulaşıldıktan bir süre sonra, her iki cinstede miktar ve mekanizma farklı olsa da kemik kaybı başlar (28).

2-4-2-7. Trabeküler kemikte yaşa ilişkin yavaş kayıp

Premenopozal kadın ve erkekte trabeküler kemik kaybı yavaştır, yaş artışı ile lineer ilişki gösterir. Kemik kaybı, genelde trabeküla incelmeye yol açar. 35 yaştan sonra, trabekülalarda 1 mikrometre (yaklaşık % 0.6/ yıl) incelme olur. Nedeni yaş artışı ile osteoblastların

sentezledikleri matriks miktarının azalmasıdır. Bunun yanında, osteoblast sayısında da azalma vardır. Nedenleri arasında; kemik iliğinde yağ artışına paralel olarak osteoblast prekürsörlerinin azalması veya eşleşme uyarısının gücündeki azalma sonucu dönüş döneminde osteoblast prekürsör sayısı ve farklılaşmasının yetersizleşmesi sayılabilir.

2-4-2-8. Trabeküler kemikte menopoza ilişkin hızlı kayıp

Trabeküler kemikte menopoza ilişkin hızlı kemik kaybı, artmış kemik döngüsü ile birliktedir. Yaşa ilişkin yavaş kemik kaybındaki trabeküla incelmesinin aksine, bu dönemde hızlı kemik kaybı, öncelikle trabeküla kopmasına yol açar. Böylece, trabekülaların birbirleri ile ilişkisi, devamlılığı bozulur .

Trabeküla kaybının değişik nedenleri vardır:

- 1- Yıkım kavitesinin derinliğinin artışı (Bir aylık estrojen yetersizliğinden sonra yıkım kavitesinin derinliği yaklaşık % 23 artar)
- 2- Yeniden yapılanma ünite aktivasyon frekansında artış

Yıkım kavitesinin derinliğinin ve yeniden yapılanma ünite sayısının (frekans) artışı sonunda, trabekülanın bir yüzeyinde veya sıklıkla iki yüzeyinden başlayıp ortada birleşen lakünalar nedeniyle, trabekülalarda kopma oluşur.

2-4-2-9. Kortikal kemikte yaş ve menopoza ilişkin kemik kaybı

Trabeküler kemikte olduğu gibi kortikal kemikte de, her iki cinsten yaş artışına paralel yavaş bir kayıp vardır. Kadınlarda kayıp hızı, menopozdan sonra artar. Kortikal kemik kaybı:

- 1- Kortekste incelme
- 2- Kortikal porozitede artış sonucunda gelişir.

Porozite artış nedenleri ise:

- 1- Osteon kapanma hızının azalması
- 2- Osteon duvar kalınlığının azalması
- 3- Haversian kanal çapının artması
- 4- Dönüş fazındaki duraksama nedeniyle boş yıkım kavitelerine yol açan yeniden yapılanma ünite sayısının artmasıdır. Tüm bu olaylar, yaşlanma sonucu osteoblastlarda sayısal farklılaşma ve matriks sentez yeteneğinde gelişen yetersizliğe bağlıdır.

Korteks incelmesindeki birincil rol, osteoklasta aittir. Endosteal yüzeyde yıkım kavitesinin derinliğinin artması, negatif kemik dengesine yol açarak iç kortekste giderek kayıp incelme oluşturur. Periosteal yüzeyindeki çok hafif pozitif kemik dengesi, bu kaybı kompanse edemez ve net sonuç yaş arttıkça endosteal çapın (kemik iliği boşluğunun büyümesi), periosteal çaptan daha hızlı artması ve korteksin incelmesidir. Korteks incelmesi menopoz döneminde daha da belirginleşir (korteks kalınlığı % 20 azalırken, trabeküler kemik volümünü % 7 azalır). Korteks incelmesi, postmenopozal osteoporozu olan vertebral deformiteli olgularda, endosteal yüzeydeki aşın osteoklastik yıkım sonucu daha fazladır (42).

Postmenopozal dönemde bu yolla oluşan korteks incelmesinin, osteoporotik kırık yönünden çok önemli olduğunu gösteren iki kanıt:

- 1- Vertebranın kompresyona dayanma gücünün, birincil belirleyicisinin korteks kalınlığı olması.
- 2- Postmenopozal olgularda, lomber vertebra ve proksimal femur kemik mineral yoğunluğunu en iyi öngören parametrenin iliak krista biyopsilerindeki korteks kalınlığı olmasıdır.

2-5. OSTEOPOROTİK KEMİĞİN ÖZELLİKLERİ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikro yapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve sonuçta kırık riskinde artma ile seyreden sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanır. Bu tanım, kemiğin nicelik (kütle) ve nitelik (mikroyapısal açıdan bozukluk) yönünden yetersizliğini vurgularken, matriks içeriği veya mineralizasyondaki olası bir niteliksel bozukluğu içermemektedir. Ancak kırığı olan ve olmayan olgularda, kemik mineral yoğunluğu her zaman belirgin fark göstermez. Bu nedenle, kemikteki çeşitli niteliksel değişikliklerin, iskelet dayanıklılığında azalmaya (frajilite artışı) yol açması büyük bir olasılıktır. Osteoporozda kemik kalitesi açısından elde edilen bilgiler oldukça kısıtlı olmakla birlikte, bilinen değişiklikler aşağıda verilmiştir:

- 1- Matriks mineralizasyon değişiklikleri
- 2- Trabekülada incelme, perforasyon, bağlantı bozukluğu
- 3- Kortekste porozite artışı
- 4- Cement çizgilerinin birikimi
- 5- Mikroskopik harabiyet (Fatigue damage) (43).

2-5-1.Kemik bileşimindeki değişiklikler

Klasik görüş, osteoporotik kemiğin mineralizasyon açısından normal kemikten farklı olmadığı yönündedir. Ancak, biyopsilerin çok dikkatli incelenmesi ile, bazı osteoporoz olgularında mineralizasyonun heterojen olduğu ve kemik içeriğinde çok belirgin olmayan bazı değişikliklerin olduğu görülür. Osteomalazi belirtileri olmaksızın vertebral osteoporozlu kadın olguların % 25'inin, iliak krista biyopsilerinde gram doku başına düşen mineralin azaldığı saptanmıştır. Osteoporozu olan bir olguda, bu düzeydeki bir mineralizasyon defektinin mekanik sonucunun ne olabileceği sorusu önemlidir. Mineral içeriğinde % 7 oranındaki artışın, kemik gücünde üç kat artışa yol açtığı ve kırılmaya karşı direnci iki kat artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, mineralizasyon defektlerinin kemik kırılabilirliğini artırması kaçınılmazdır.

Osteonlardaki mineralizasyonun "heterojen" olması da kemiğin özelliklerini ve gücünü etkileyebilir. Özellikle, yaş artışı ile birlikte femur korteksinin değişik bölgelerindeki osteonların mineralizasyonunda farklılık olduğu gösterilmiştir. Bu farklılıklar, kırığın nereden başlayacağını belirleyebilir (46).

2-5-2. Trabeküla bağlantılarında kayıp

Normal trabeküler kemik, dikey ve yatay trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik trabeküler kemikte ise, trabeküler plaklar yerini ince çubuk görünümündeki plaklara bırakır. Trabeküler ağ bozulur ve özellikle yatay trabekülalarda kayıp söz

konusudur. Tek bir yatay trabeküla plağı, vertebranın yüke dayanma gücünü dört kat artırmaktadır. Mikrokomputerize tomografi ile biyopsi örneklerindeki trabeküler yapılan üç boyutlu olarak inceleme tekniğı geliştikçe, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak trabeküler yapı değışikliğinin, kırık patogenezindeki kesin rolünü ve katkı derecesini anlamak olası hale gelecektir.

2-5-3 "Cement" çizgilerinin birikimi

Cemet çizgileri, ışık mikroskopu ile çevredeki lameller kemikten kolaylıkla ayrılabilen, yeniden yapılanma siklusundan arta kalan çizgi şeklindeki kollagen lifleridir. Kemik yıkım lakünasının en derin noktasını gösterir ve üzerinde yeni kemik yapılır. Yapısal açıdan direnci az olan bir bölgedir. Mikro harabiyet sonucu, bu bölgedeki kemikte değışiklikler oluşur. Yaşın ilerlemesi ile yeniden yapılanma siklus sayısının artması, hem kortikal, hem de trabeküler kemikte cement çizgi sıklığını artırır. Bu şekildeki kemik, yapısal olarak genç erişkinlerdeki lameller kemiğe oranla daha zayıftır.

2-5-4. Kortikal porozitede artış

Porozite, korteksteki açıklıkların (holes) çap ve prevalansının bir ölçüsüdür. Bu açıklıkların nedeni; Haversian kanalları, osteosit lakünaları ve yapıma oranla kemik yıkımını artıran sistemik ve lokal faktörlerin etkisi ile yeniden yapılanma siklusunda tüp şeklindeki (cutting cone) yıkım boşluklarının oluştuktan sonra yeterince dolmamasıdır. Büyüme dönemindeki kortikal poroziteden sorumlu faktör, birincil Haversian kanallarıdır. Daha sonraki yaşamda ise,

yeniden yapılanmanın sürekli devam etmesi sonucunda gelişen ikincil Haversian sistemleri giderek birikime uğrar. 40 yaştan sonra kortikal porozitenin giderek artmasının nedeni; "yeniden yapılanma aktivasyon frekansının" artması sonucunda "yeniden yapılanma boşluğunun" artmasıdır. Bir başka deyişle; kortikal porozitenin artışı, iskelet yaşlanmasının bir doğal sonucudur. PTH'ya bağımlı kemik yıkımında da porozite artışı olur. Yaşlılıkta gelişen sekonder hiperparatiridi sonucunda, yeniden yapılanma frekansının ve yeniden yapılanma boşluğunun artması kortikal porozitede artmaya yol açar (44).

2-5-5. Mikroskopik harabiyet

Kortikal kemiğin yaşam boyunca sürekli yük altında kalması, öncelikle moleküler düzeyde değişikliklerden başlayarak giderek elastisite özelliklerini bozar ve yapısal yetersizliğe yol açar. Bu yapısal yetersizliğin (biriken mikroskopik harabiyet), osteoporotik kırığa yol açması kompleks bir olaydır. Mikroskopik harabiyet, yeniden yapılanmayı uyararak yukarıda anlatılan kortikal ve trabeküler mikroyapısal değişikliklere yol açar ve kemik kırılabilirliğini artırır.

Özet olarak, osteoporozdaki artmış kemik kırılabilirliğinden, yaşam boyunca iskelete etki eden mekanik yüklere karşı organizmanın gereken şekilde yanıt verememesi, uyum sağlayamaması sorumludur. Uyum yetersizliğini:

- 1- Kemik kütlelerinin korunamaması,
- 2- Mekanik açıdan yeterli mikroyapısal özelliklerin sürdürülememesi,

3- İskeletteki mikroharabiyetin, birikimi önleyecek bir hızda onarılamaması şeklinde sıralamak olasıdır (46).

2-6. OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

Osteoporoz, çeşitli nedenleri ve klinik formları olan bir sendromdur. Osteoporoz, Tablo 6'da görüldüğü gibi kemik kaybı ile seyreden çeşitli hastalıklar, cerrahi girişimler ve ilaç kullanımının olmaması veya olmasına göre; "primer" ve "sekonder" olarak iki ana gruba ayrılır. Primer osteoporoz ise; "idyopatik" ve "involusyonel" olarak iki alt grupta toplanır. Çocuk ve genç erişkinlerdeki primer osteoporoz için kullanılan idyopatik terimi, patogenezi hakkında bilinenler çok az olduğu için yerindedir. Ancak, involusyonel osteoporozun patogenezi de tüm yönleri ile bilinmemektedir. İki nedeni; menopoza ve yaşlanma olmakla birlikte postmenopozal dönemde neden tüm kadınlarda değil de, yalnızca bir kısmında geliştiği ve oluş mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Bu nedenle, involusyonel osteoporoz da bir anlamda kısmen idyopattir (44).

Primer

İdiyopatik juvenil osteoporoz

Genç erişkinlerdeki idyopatik osteoporoz

İnvolusyonel osteoporoz

Tip I (Postmenopozal)

Tip II (Senil)

Sekonder (En sık rastlanan nedenler)

Hiperkortizolizm, hipogonadizm, hipertirodizm, hiperparatiroidizm, antikonvülsanlar, malabsorbsiyon. R. artrit, bağ dokusu hastalıkları, malignite

Tablo 6: Osteoporoz sınıflaması

Osteoporozun önemli klinik sonucu "kemik kırığı" olduğuna göre, osteoporozda 'kırık risk faktörlerini' aşağıdaki şekilde sıralamak olasıdır:

1- Kemige ait nedenler

Kemik kütlelerinde azalma, mikroyapısal değişiklikler, meometrik özellikler.

2- Kemik dışı nedenler

Düşme sıklığının artması, koruyucu reflekslerin azalması, yetersiz yumuşak doku.

Kırık riskini belirleyen faktörlerin en önemlisi "kemik kütlesi"dir, in vitro koşullarda değerlendirildiğinde, iskelet gücünün % 80'inden "kemik kütlesi" nin sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Değişik kesitsel ve uzun süreli çalışmaların sonuçları, kırığı olan olguların kırık bölgesindeki kemik kütlelerinin, kontrol olgulara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kemik kütlelerinde bir standart sapma (1 SD) değerindeki azalma; vertebra dışı kırıklarda % 50-100, femur boynu kemik kütlelerindeki 1 SD azalma ise; kalça kırığı riskinde % 160 oranında artışa yol açmaktadır. Kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesi olduğuna göre, osteoporozu önlemenin en iyi yolu da, ulaşılabilen en yüksek kemik kütlesi değerine sahip olmaktır.

Hayatın herhangi bir dönemindeki kemik kütlelerini belirleyen faktörler:

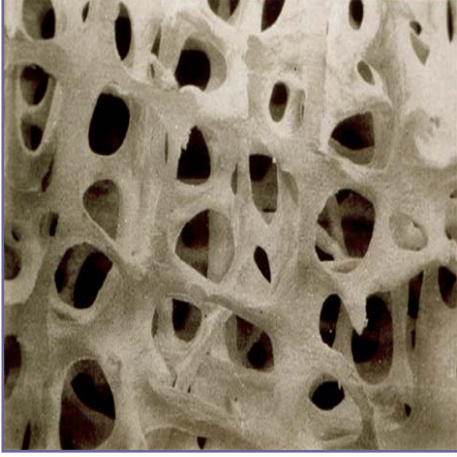
1- İskelet gelişim döneminde ulaşılan "doruk kemik kütlesi" (peak bone mass)

2- Daha sonraki dönemlerde yaş artışı, menopoz, değişik hastalıklar ve ilaç etkileri ile gelişen "kemik kayıp hızı ve miktarı" dır.

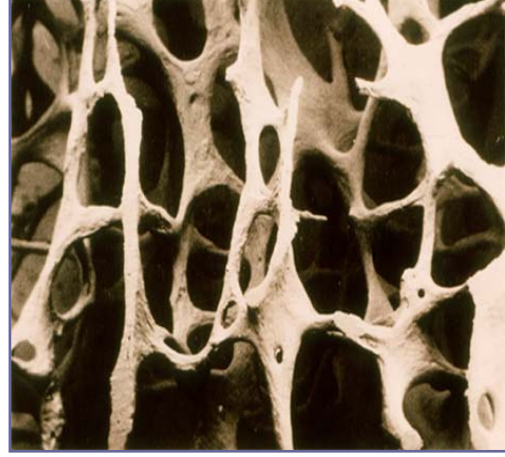
Böylece, osteoporotik kemik kırığı olan olgularda, kemik kütlesinin düşük olması, ya doruk kemik kütlesinin düşüklüğüne yada kemik kaybının fazla olmasına bağlıdır. Bu iki faktör, her yaşta kadınlarda, erkeklere oranla osteoporotik kırığın daha fazla olmasını bir ölçüde açıklar. Çünkü, kadınlarda doruk kemik kütlesi daha düşük, kemik kaybı daha fazladır. Kırık oluşumunda bu iki faktörden (dorum kemik kütlesi ve kemik kayıp miktarı) hangisinin daha önemli olduğunu söylemek, doruk kemik kütlesine ulaşım ile kırık gelişimi arasında geçen zaman nedeniyle zordur. Bu nokta dolaylı verilerle değerlendirildiğinde, hem postmenopozal kırığı olan kadınların, hem de bunların premenopozal dönemdeki sağlıklı kız çocuklarında vertebra kemik mineral yoğunluğu yaş, menstürasyon durumu, boy ve vücut ağırlığından bağımsız olarak düşük bulunmuştur. Osteoporoz gelişiminde doruk kemik kütlesinin düşüklüğünün önemini destekleyen bir başka bulgu; bu kızların lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluklarının, normal postmenopozal kadınların kızlarının değerlerinden daha düşük olmasıdır. Erişkinlerde, özellikle lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunun büyük farklılıklar göstermesi, adölesan çağ için de geçerlidir. Bu farklılıkların puberte dönemindeki hızlı kemik yapımı dönemine ait olması olasıdır. Bunun yanında erişkinlerdeki kemik mineral yoğunluğunun farklı olmasından, menopoz ve yaşlılıktaki kemik kayıp hızlarının farklılığı da sorumlu olabilir (45).

Kemik mineral yoğunluğu büyüme ile artar ve bu artış pubertede hızlanır. Doruk kemik kütlesine (genç erişkinlerin büyüme döneminde

ulaştıkları en yüksek kemik kütlesi) kadın ve erkekler 18-35 yaş arasında ulaşır. Kemik kütlesi bir süre korunur, daha sonra ise yavaş kemik kaybı başlar. Kadınlarda, erken postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır.



Normal kemik



Osteoporotik kemik

Şekil 5: Normal ve Osteoporotik Kemik

Doruk kemik kütlesinin gelişiminde, genetik ve çeşitli çevresel faktörlerin önemli etkileri vardır. Etkili olduğu düşünülen genler arasında; vit D reseptörü, kollagen tip 1 alfa 1, estrogen reseptörü alfa, "TGF-beta, apolipoprotein E, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve IGF-I bağlayıcı protein genleri sayılabilir. Doruk kemik kütle gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimleri de önemlidir. Örnek olarak; vit D reseptörünün farklı alellerinde kemik kütlesinde gelişen farklılıklar, olasılıkla kalsiyum tüketim düzeyi ile ilişkilidir. Son yıllarda, bir ailede, LDL reseptörü ile ilişkili protein 5 (CLRP-5) geninde, aktive edici, otozomal dominant geçişli bir mutasyona ikincil kemik kütlesinde artış saptanmıştır. Etkilenen bir diğer

ailenin bireylerinde de, yüksek kemik kütlesi, mandibulada kalınlaşma ve genişlemiş torus palatinus tanımlanmıştır. Aktive edici mutant LRP5'i taşıyan transgenik farelerde de, kemik kütlesi yüksektir. Otozomal resesif geçişli CLRP-5 gen delesyonunda ise, osteoporoz-psödoglioma sendromu vardır. LRP-5, kemik gelişiminde etkisi olan Wnt uyarı yolağında önemli rol oynar. Ancak, bu genin ekspresyonunda veya aktivitesinde ve ilişkili uyarı iletim moleküllerindeki değişimlerin, osteoporoz patogenezinde önemli olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. Sayılan tüm bu ilişkilere karşı genetik polimorfizmlerden hiçbiri osteoporotik olgularda yoğun bir şekilde saptanmamıştır. Bu nedenle, osteoporoz olasılıkla çok sayıda genin etkileşime girdiği multigenik bir sorundur.

Son yıllarda doğum ağırlığı, çocukluktaki büyüme hızı ve doruk kemik kütlesi arasında saptanan pozitif ilişki nedeniyle, doruk kemik kütlesine ulaşmada intrauterin gelişim özelliklerinin de önemli olduğu anlaşılmıştır.

Çeşitli endokrinolojik ve diğer kronik hastalıklar, genel olarak malnutrisyon, özel olarak kalsiyum ve proteinin yetersiz tüketimi ve yetersiz fizik aktivite gibi olumsuz koşullar, doruk kemik kütlesinin yeterince artmamasına yol açarak yaşamın daha sonraki yıllarında osteoporoz riskini yükseltir. Sağlıklı gelişim için besin elemanlarının tüketilmesi gereken miktarları çok açık değildir. Öncelikle, normal büyümeyi oluşturacak yeterli kalori alımı zorunludur. Kalsiyum desteğinin doruk kemik kütlesinin gelişimini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Genelde önerilen miktar puberte için 1500 mg/ gün'dür.

Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra premenopozal kadınlar ve sekonder osteoporoz nedeni olmayan erkekler, her yıl kemik kütlesinin % 0.25- % 1'ini kaybeder. Perimenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınların kemik kayıp hızı % 2-5 yıldır. Kadınlar, menopozdan sonra her 10 yılda kemik mineral yoğunluğunun % 15'ini, erkekler ise, tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30'unu yitirirler. Kemik mineral yoğunluğunun her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar.

Doruk kemik kütlesinin düşüklüğü, bireyin kırık riskini artırır ve kaçınılmaz olan yaşa bağlı yavaş kemik kaybına karşı kemiğin yedek gücünde azalma yapar. Bu nedenle osteoporozdan korunmada birincil koşul, genetik şifrenin olanak tanıdığı ölçüde doruk kemik kütlesinin yüksek bir değere çıkarılabilmesidir (47).

Erişkinlerde kemik kaybına yol açan en önemli faktör, gonadların işlev kaybıdır. Seks steroidleri, özellikle estrogen kemikte yeniden yapılanma sırasında yeniden yapılanma siklus "sıklığını" (aktivasyon frekansı) ve her sikludaki "yıkım ve yapım arasındaki dengeyi" kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir.

Premenopozal overden salgılanan temel estrogen olan estradiol, menopoz döneminde 100-1000 pmol/L'den 20-50 pmol/L'e iner. Menopozla birlikte estrone'daki azalma estradiole oranla daha azdır. Premenopozal dönemde ovulasyonu izleyerek siklik olarak salgılanan progesteron da menopozla birlikte çok düşük değerlere iner. Steroidlerdeki bu azalış, menstruasyon kanamalarının durmasından çok önce yavaş yavaş başlar. Ortalama 35 yaştan sonra çoğu bireyde

anovulasyon, luteal faz anormallikleri ve FSH'de yavaş artış vardır. Bu hormonal değişikliklerin kemiğin yeniden yapılanmasını etkilemesi ve menopozdan önce dahi bazı olgularda önemli ölçüde kemik kaybının gelişmesi olasıdır.

Premenopozal overden salgılanan bir diğer grup steroid androjenler özellikle testosterondur. Menopozda çoğu olguda testosteron salgısı % 25-50 azalır. Bazı olgularda ise bu azalış daha az belirgindir. Postmenopozal olguda testosteronun birincil kaynağı DHEA'dan (dihidro epiandrostenedion) dönüşümdür. DHEA, ayrıca androstenediona dönerek, estrone'a aromatize olur. Bu şekilde yağ dokusunda oluşan estrone, postmenopozal olgudaki temel estrojendir. Erken postmenopozal dönemdeki en önemli değişiklik, estrojen salgısındaki yetersizlik olmakla birlikte, diğer steroidlerin, özellikle androjenlerin yeterli salınımı (veya yetersizliği) ilerdeki dönemlerde kemik açısından önemli olmaktadır.

Menopozda over salgı yetersizliğinin kemikte oluşturduğu değişikliklerin mekanizması karmaşık ve çok açık değildir. Trabeküler ve kortikal kemiğin endosteal yüzeyinde yeniden yapılanma, siklus sıklığında artma iyi bilinen bir noktadır. Aktivasyon sıklığında artma, yapım- yıkım arasında bir dengesizlik yoksa tek başına süregelen bir kemik kütle kaybı yapmaz. Ancak yıkımın hızlanması veya yapım azalması sonucunda kütle kaybı oluşur. Estrojen yetersizliğinde yıkımın arttığı bilinmektedir. Aktivasyon sıklığının artışı, bir trabekülanın her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesinin oluşma olasılığını artırır ve iki kavitenin farklı yönlerden ilerleyerek birleşmesi ile trabekülalarda kopma ve sonuçta mikroyapısal bozukluk oluşur.

Estrojen eksikliğinin diğer üç olası sonucu ise şöyle sıralanabilir:

- 1- Osteoklastlar daha aktif özellik alır ve daha derin yıkım kaviteleri oluşur.
- 2- Yıkım- yapım arasındaki eşleşme bozulur.
- 5- Osteoblastların yeni kemik yapımı azalır.

Menopozdaki kemik kaybının hücre düzeyindeki mekanizmaları henüz çok net değilse de son yıllarda önemli ilerlemeler olmuştur. Estrojen, hem osteoblast hem de osteoklasttaki estrojen reseptörleri aracılığı ile dolaylı veya dolaysız çeşitli yollarla "kemik döngüsünü" ve sonuçta kemik yıkımını azaltır. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlayan IL1, IL-6, TNF alfa ve GM-CSF gibi uyarıcı parakrin mediatörlerin osteoblasttaki sentezini azaltır. Ayrıca osteoklasta doğrudan etki ederek osteoklastın proteolitik enzim salgısını azaltır. Osteoklast apoptozunu azaltıcı etkisi de çok önemlidir. "Estrojen yetersizliğinde" ise, tam tersi etkilerin gelişimi söz konusudur.

Menopozda hormonal değişikliklerin yanında, kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olur (32).

Bunlar:

- 1- İdrarla kalsiyum atılımının artışı,
- 2- Barsaktan kalsiyum emiliminin azalışı,
- 3- PTH ve 1,25(OH)₂ Vit D azalışı,
- 4- Kemikte PTH'a duyarlılığın artışı,
- 5- Böbrekte PTH'a duyarlılığın azalışı,
- 6- Barsakta 1,25(OH)₂ Vit D'e duyarlılığın azalışıdır.

Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda estrogen yetersizliği olduğu halde, ancak % 20 kadında osteoporoz gelişir. Bu nedenle, osteoporozla bireysel yatkınlığı ortaya çıkararak, estrogen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların varlığı gereklidir. Kemik kaybında estrogen eksikliğinin temel neden olduğu postmenopozal osteoporozun (Tip I osteoporoz) aksine, senil osteoporozda (Tip II osteoporoz) kemik kütle kaybına neden olan faktörler:

- 1- Kemik yapım yetersizliği,
 - 2- Sekonder hiperparatiroidinin kemikte oluşturduğu etkilerdir.
- Yaklaşık 40 yaştan sonra her bir yeniden yapılanma ünitesinde yapım, yıkılan kemiğe oranla daha azdır. Bu dengesizlik yaş arttıkça giderek artar. Ayrıca yaş arttıkça kalsiyum emilim yetersizliği sonucu sekonder hiperparatiroidi oluşur

Çalışmalarda yaşlanma ile barsakta 1,25(OH)₂ vit D'nin etkisine direnç ve Vit D reseptörlerinde sayıca azalma okluğu gösterilmiştir. Serum 25OH vit D düzeyleri normal sınırlarda olsa da, özellikle 65 yaştan sonra ve kalça kırığı olan olgularda, serum 1,25 (OH)₂ vitD düzeyleri düşük bulunmuştur. Sonuçta, kalsiyum emilim yetersizliğinin gelişmesi sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Artan PTH, doku düzeyinde yeniden yapılanma ünite sayısını artırarak kemik döngüsünü artırır. Yapım da azalmış olduğu için (osteoblast fonksiyon azalması), artan vernik döngüsü kemik kaybına yol açar.

Belirtilen bu değişikliklerin, pek çok diğer faktörle etkileşimi sonucunda tip II osteoporoz olgularında, osteoporozun en çekinilen sonucu olan "kırık" meydana gelir (48).

3. MATERYAL METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışmaya Kasım 2005- Nisan 2006 tarihleri arasında 40 'ı çalışma grubu , 19 'u kontrol grubu olmak üzere toplam 59 gönüllü katılımcı dahil edilmiştir.

Bu çalışmada mobil telefonlarını sağ veya sol iliak kanat üzerine uyan kemer bölgesinde taşıyan katılımcıların, mobil telefon taşınan ve taşınmayan taraf iliak kanat kemik mineral yoğunlukları ölçülerek taşınan ve taşınmayan taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına bakılmıştır.

Katılımcılar rastgele- sistematik örnekleme ile hastane personel listesinden 3. kişiden başlayıp 3'er kişi atlayarak 6. , 9. , vb seçilerek, gerekli şartları taşıyıp taşımadıklarına bakılmış; gerekli şartları taşımayan kişilerde 1 önce ve 1 sonraki kişilere bakılarak çalışma grubu oluşturulmuştur.

Kontrol grubu olarak yine hastane personel listesinden aynı yöntemle ve ortopedi servisinde yatan hasta yakınlarından 1. odadan başlayarak ve 2 oda atlayarak mobil telefon kullanmayan kişiler seçilmiştir.

Kontrol grubu olarak daha önce mobil telefon kullanmamış katılımcıların iki taraflı iliak kanat kemik mineral yoğunlukları ölçülerek aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmıştır.

Katılımcıların tamamı erkekti. Çalışma grubunun ortalama yaşı 21-57 arasında değişmekteydi (ortalama 31.85 yaş). Kontrol grubunun yaşı 21-53 arasında değişmekteydi (ortalama 32.68 yaş).

Çalışma grubuna katılanların tamamında mobil telefonlarını sağ veya sol iliak kanat üzerine uyan kemer bölgelerinde taşıma şartı aranmıştır (şekil 6). Buna göre 34 katılımcı sağ, 6 katılımcı sol iliak kanat üzerinde mobil telefonlarını taşımaktaydı.

Katılımcıların 34 tanesi 900 Mhz, 4 tanesi 900-1800 Mhz çift frekans ve 2 tanesi 1800 Mhz frekansında hat taşıyan mobil telefon kullanmaktaydı.

Katılımcıların mobil telefonlarını gün içerisinde üzerlerinde taşıma süreleri 12-20 saat arasında değişmekteydi (ortalama 14.7 saat).

Çalışma grubunun mobil telefon kullanma süresi 4-9 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 6.2 yıl) .

Katılımcıların tamamı çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yapılan işlem, minimum radyasyon absorpsiyonu riski kendilerine anlatılarak onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

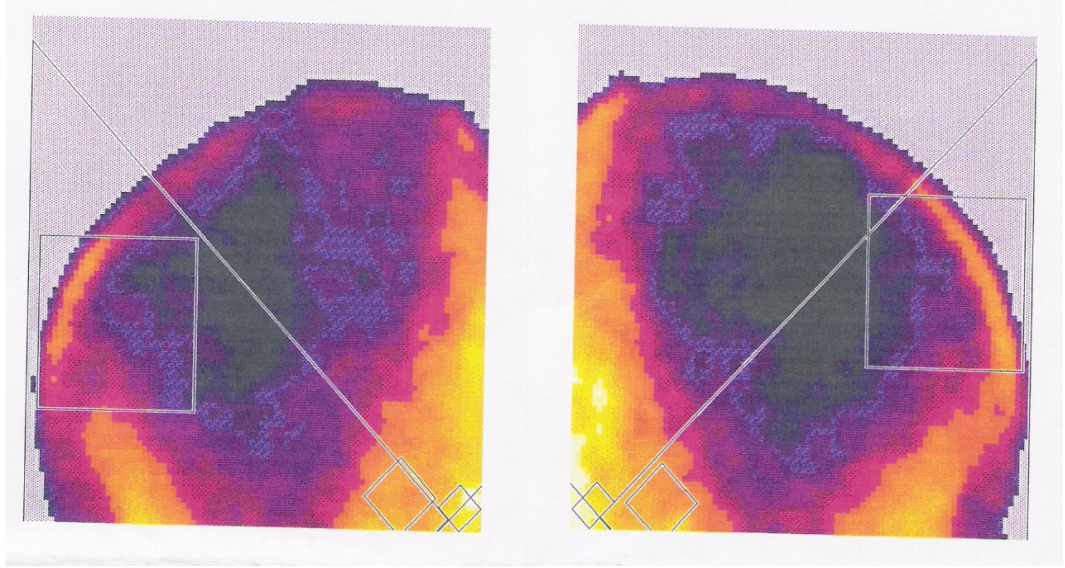
S:D:Ü Ortopedi Ve Travmatoloji A.D. DEXA Çalışma Hastası
Formu

	Hastanın Adı	Yaş	Süre	Şebeke	Taraf	Tıf
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						

Tablo 7: Çalışma katılımcı kayıt formu



Şekil 6: Mobil telefon taşıma bölgesi



Şekil 7: Sağ ve sol iliak kanat BMD ölçüm bölgesi DEXA görüntüsü

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada iliak kanat kemik mineral yoğunluğu ölçümü hiçbir katılımcıda osteopeni veya osteoporoz sınırlarında değildi.

Bu çalışmada katılımcıların her iki iliak kanat kemik mineral yoğunlukları ölçülerek mobil telefon kullanılan taraf etkilenen ve kullanılmayan taraf etkilenmeyen taraf değerleri olarak ayrı ayrı kaydedildi.

Elde edilen değerler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma grubunun istatistiklerini değerlendirmede T-Test parametrik testi kullanıldı ($p < 0.01$) (Tablo 10).

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ETKIVAR	,5328	40	,1400	2,214E-02
	ETKIYOK	,5774	40	,1515	2,395E-02
Pair 2	ETKIVAR	,5328	40	,1400	2,214E-02
	ETKIYOK	,5774	40	,1515	2,395E-02

Tablo 8

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	ETKIVAR & ETKIYOK	40	,712	,000
Pair 2	ETKIVAR & ETKIYOK	40	,712	,000

Tablo 9

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 ETKIVAR - ETKIYOK	-4,45E-02	,1112	1,758E-02	-8,01E-02	-8,97E-03	-2,533	39	,015
Pair 2 ETKIVAR - ETKIYOK	-4,45E-02	,1112	1,758E-02	-8,01E-02	-8,97E-03	-2,533	39	,015

Tablo 10

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ETKIVAR	40	,33	,93	,5328	,1400
ETKIYOK	40	,30	,95	,5774	,1515
Valid N (listwise)	40				

Tablo 11

Correlations

Correlations

		YAS	ETKIVAR	ETKIYOK
YAS	Pearson Correlation	1,000	-,302	-,243
	Sig. (2-tailed)		,058	,132
	N	40	40	40
ETKIVAR	Pearson Correlation	-,302	1,000	,712**
	Sig. (2-tailed)	,058		,000
	N	40	40	40
ETKIYOK	Pearson Correlation	-,243	,712**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,132	,000	
	N	40	40	40

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 12

Çalışmaya katılan katılımcıları özellikleri ve etkilenen ve etkilenmeyen taraf kemik mineral yoğunluğu değerleri tablo 13' de özetlenmiştir.

SIRA	YAŞ yıl	TAŞIMA SÜRESİ yıl	FREKANS Mhz	ETKİLENEN TARAF BMD g/cm ²	ETKİLENMEYEN TARAF BMD g/cm ²
1	30	8	900	0.5191	0.4276
2	40	5	900	0.4350	0.5305
3	31	6	900-1800	0.4958	0.6148
4	29	5	900	0.8906	0.8193
5	25	4	900	0.3672	0.6174
6	30	4	900	0.6181	0.5924
7	28	7	900	0.9294	0.9450
8	21	5	900	0.7185	0.6312
9	26	6	900	0.4564	0.6948
10	26	8	900	0.5171	0.5603
11	27	8	900	0.3816	0.5165
12	25	6	900	0.5419	0.4302
13	28	6	900-1800	0.4893	0.7516
14	26	8	900	0.6593	0.7699
15	28	5	900	0.4956	0.4701
16	27	5	900	0.7224	0.7474
17	47	7	900	0.3259	0.5481
18	33	9	900	0.6930	0.7360
19	30	5	900	0.4175	0.4316
20	28	8	900	0.5113	0.5397
21	26	8	900	0.7365	0.7015

22	26	4	900	0.4536	0.5096
23	36	4	900	0.4958	0.5306
24	28	8	900	0.4214	0.6500
25	35	4	900	0.4444	0.3576
26	30	8	900	0.7572	0.8997
27	40	9	900	0.5721	0.7631
28	32	5	900	0.4399	0.3990
29	28	8	900	0.4855	0.3494
30	51	4	900	0.5361	0.5435
31	25	8	1800	0.6154	0.6344
32	32	5	1800	0.4887	0.3775
33	23	7	900	0.4793	0.5419
34	36	8	900-1800	0.5559	0.6420
35	31	7	900	0.6682	0.4535
36	28	8	900	0.5062	0.5665
37	32	8	900	0.4165	0.4028
38	48	5	900-1800	0.4076	0.4274
39	57	6	900	0.4715	0.5492
40	45	8	900	0.3665	0.3021

Tablo 13: Katılımcı BMD Kayıt Formu

Kontrol grubunun verileri istatistiksel olarak bilgisayar ortamında SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SOL - SAG	Negative Ranks	11 ^a	10,55	116,00
	Positive Ranks	8 ^b	9,25	74,00
	Ties	0 ^c		
	Total	19		

a. SOL < SAG

b. SOL > SAG

c. SAG = SOL

Tablo 14

Test Statistics^b

	SOL - SAG
Z	-,846 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,398

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 15

5. TARTIŞMA

Günümüzde mobil telefon kullanımı dünya üzerinde hızla artmaktadır. Buna bağlı olarak baz istasyonları da her geçen gün yaşama alanlarımız içerisinde katlanarak çoğalmaktadır. Çoğalan baz istasyonları ile beraber elektromanyetik alan kirliliği denilen yeni bir kirlilik kavramı hayatımızın içine girmektedir.

Her yeni ortaya çıkan buluş gibi mobil telefonların ve bunlara bağlı oluşan elektromanyetik alanın insan sağlığı üzerindeki olumlu ve olumsuz etkileri her geçen gün yapılan çalışmaların artması ile geçtiğimiz yüzyılın sonundan itibaren ortaya konmaya başlanmıştır.

Osteoporoz günümüzde insan ömrünün uzaması ile birlikte hem erkek hem de kadınlarda yaygın bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız bu sağlık sorununa giderek yaygınlaşan mobil telefon kullanımının oluşturduğu elektromanyetik alanın etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Baltas ve arkadaşları osteoporozun teşhis ve tedavisinin takibinde DEXA (Dual Energy X ray Absorbsiometry) yönteminin WHO (World Health Organisation), NOF (National Osteoporosis Foundation) ve IOF (International Osteoporosis Foundation) kurumları tarafından onaylanmış bir yöntem olduğundan bahsetmiştir (49). Bu çalışmada da kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde DEXA yönteminden faydalanılmıştır.

Moyad yaptığı araştırmada osteoporozun kadınlar kadar erkekler için de hem maliyet analizi hem de morbidite yönünden önemli bir sağlık sorunu olduğundan bahsetmiştir (50).

Osteoporoza bağlı oluşan kalça kırıklarının 1/3'ü erkeklerde görölmesine rağmen kadınlara göre çok daha fazla mortalite ile seyretmektedir (51). Bu da osteoporozun sadece kadınlarda değil erkeklerde de ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, çalışma grubunun tamamı erkek katılımcılardan oluşmaktadır.

Delmas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemik kaybının ölçölmesi için yapılan iliak kanat kemik biopsisinin lomber vertebra dual photon absorpsiometri tekniği ile benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (52). Podenphant ve arkadaşları ise çalışmalarında iliak kanat kemik biopsisinin kemiğin trabeküler yapısını değerlendirmede iyi bir belirleyici olduğunu ancak kortikal kemik kalitesini belirlemede çok yeterli olmadığını belirtmiştir (53). Yapılan çalışmada Dual photon absorpsiometri tekniği ile benzer özelliklere sahip olan dual x ışını absorpsiometri tekniği kullanılarak iliak kanat kemik dansitometresi değerlendirilmiştir.

Günümüzde mobil telefonların yaydıkları elektromanyetik frekansların insan vücudu tarafından ne kadar soğrulduklarını ölçmek için prototip olarak Maschek dosimetre ve Antensiz DSP-090 sistemleri gelişirilmiştir; ancak bu sistemlerin gelişimleri halen devam etmektedir (54).

Literatürde günümüze kadar mobil telefonların yaydığı elektromanyetik dalgaların insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili yapılmış pek çok araştırma mevcuttur.

Eliyahu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada standart GSM telefonların yaydığı elektromanyetik radyasyonun insan kognitif fonksiyonlarını bozduğunu göstermişlerdir (3).

Loughran ve arkadaşları mobil telefonların yaydıkları elektromanyetik dalgaların insan uykusundaki hızlı göz hareketleri fazını azatlıkları ve uyku elektroensefalogram spectral gücünü arttırdığını ispatlayarak mobil telefon elektromanyetik dalgalarının uyku bozukluğuna yol açtığını göstermişlerdir (4).

Tandoğan ve arkadaşları ise mobil telefonların implante kadioverter defibrilatörlere herhangi bir etkileri olmadığını göstermişlerdir (55).

Grigor'ev ise yapmış olduğu çalışmada mobil telefon elektromanyetik dalgalarının çocuklarda uyku bozuklukları, hafızada azalma, yorgunluk, kan-beyin bariyer geçirgenliğinde bozulma, beyin sinir hücreleri değişikliklerine yol açtığına dikkat çekerek mobil telefonların 16 yaş altında kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir (5).

Martinez ve arkadaşları ise baz istasyonuna olan mesafenin azalması ile insan vücudundaki SAR (Specific Absorbsiyon Rate) değerlerinin arttığını göstermişlerdir (56). Mevcut çalışmada ise çalışmaya dahil edilen kişiler mobil telefonlarını vücutları üzerinde ortalama 14.7 saat taşımaktadır. Kontrol grubuna ise mobil telefon

kullanmayan kişiler dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin yaşadıkları ortamdaki bazı istasyonlarına olan mesafeleri değerlendirmede dikkate alınmamıştır.

Franke ve arkadaşları rat astrositleri hücre kültüründe sucros modelini kullanarak GSM 1800 Mhz radio frekans dalgalarının kan-beyin bariyer geçirgenliğini arttırdığını göstermişlerdir (57).

Hardell ve arkadaşları 20-29 yaş grubunda kablosuz sabit ve mobil telefon ile analog sabit telefonları karşılaştırmış ve mobil telefon kullanan grupta beyin tümörleri riskinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (6) .

Hardell ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada menengiömlü hastalarda, retrospektif olarak baktıklarında mobil ve analog telefon kullanımının menengiömlü oluşumu açısından aynı oranda risk oluşturduğunu, akustik nörinömlü hastalarda ise analog telefon kullanımının mobil telefonlara göre daha fazla risk oluşturduğunu göstermişlerdir (7).

Galloni ve arkadaşları ise 900 Mhz elektromanyetik dalgaların rat deneyinde kohlear hücrelerin akustik emisyonu üzerine anlamlı değişiklik yapmadığından bahsetmişlerdir (58) .

Koyu ve arkadaşları rat deneylerinde 900 Mhz elektro manyetik dalgaların ratların serum TSH ve T3-T4 düzeylerini azalttıklarını göstermişlerdir (8).

Zeni ve arkadaşları 900 Mhz radyo frekans dalgalarının insan periferik kan lökositleri üzerine genotoksik etkisi olmadığını göstermişlerdir (59).

Lim ve arkadaşları 900 Mhz radyo frekans dalgalarının kontrol gruplu çalışmalarında normal insan lenfosit ve monositlerine olumsuz etkileri olmadığını insan stres proteinleri olan (HSP70-HSP27) üzerinde göstermişlerdir (9).

Luo ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında pulse 15 Hz elektro manyetik dalgaların osteoporoz da tedavi edici özellikte olduğunu göstermişlerdir (60). Ancak bu çalışmada katılımcılar 900-1800 Mhz elektro manyetik alana ve sürekli olarak ortalama 14.7 saat maruz kalmışlardır.

Stanosz ve arkadaşları ise çalışmalarında post menapozal kadınlarda fretransition manyetik dalgaların 12dk/ 30 gün ve daha sonra 24dk/ 150 gün uygulanması ile osteokalsin, prokollagen, estron, estradiaol miktarında artma, tedavi öncesi DEXA değerlerinde düzelme olduğunu serum total ve iyonize kalsiyum miktarında düşme olduğunu göstermişlerdir (61).

Chang ve arkadaşları düşük doz pulse elektromanyetik dalgaların bilateral overiektomize ratlarda tarabeküler kemik kaybını azaltarak tarabeküler yapıyı düzenlediğinden bahsetmişlerdir (62).

Sert ve arkadaşları overiektomize ratlarda 50-Hz elektro manyetik dalgaların 6 hafta uygulanması ile tibia kortikal doku kalınlığında artma,

kan alkalen fosfataz düzeyinde artma, Ca, Mg, Li, ve creatin düzeyinde ise anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (63).

Garland ve arkadaşları ise kronik spinal kord injürlü hastaların dizlerinde yaptıkları DEXA kontrollü osteoporoz çalışmasında pulse elektromanyetik dalgaların 6 ay uygulanması ile osteoporozda gerileme olduğunu göstermişlerdir (64).

Tabrah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postmenapozal kadınlarda 12 saat/gün- 12 hafta uygulanan pulse elektromanyetik dalgaların radiusta kemik mineral dansitometre değerini arttırdığını ancak takip eden 36 hafta sonrasında bu değerlerin yeniden azaldığını göstermişlerdir (65-66).

Eyres ve arkadaşları kemik uzatmalarında pulse elektromanyetik dalgaların etkisine bakmışlar ve bu dalgaların rejenere kemik oluşumuna etkisi olmadığını ancak distraksiyon uygulanan gap aralığında kemik uçlarında kemik kaybını engellediğini göstermişlerdir (67).

Fitzsimmons ve arkadaşları kemik hücre kültürlerinde düşük doz elektro manyetik dalgaların İnsülin Like Growth Factor (IGF) düzeylerini arttırarak hücrelerdeki mitogen aktiviteyi arttırdığını göstermişlerdir (68).

Bilotta ve arkadaşları kastrasyon uygulanarak osteoporoz oluşturulmuş ratlarda pulse elektromanyetik dalgaların BMD ve kuru kemik ağırlığı değerlerini düzelttiğini ancak hematokimyasal değerlerde anlamlı değişiklik yapmadığını göstermişlerdir (69).

Pilla ve arkadaşları zayıf elektromanyetik dalgaların hücre çalışmalarında biyolojik sistemler üzerine değişken etkilerinden söz etmişlerdir (39).

Aaron ve arkadaşları elektromanyetik dalgaların moleküler düzeyde doku iyileşmesini ekstrasellüler matriks sentezini artırarak yaptığından bahsetmişlerdir (71).

Madronero çalışmasında pulse elektromanyetik dalgaların nonunionda ve kemik doku gelişiminin de kalsiyum tuzu kristallerinin formasyonunu sağlayarak etki ettiğini göstermiştir (72).

Rubin ve arkadaşları pulse elektromanyetik dalgaların etkili olabilmeleri için 0.01-0.04 tesla/saniye dozunda olmaları gerektiğini ve elektromanyetik dalgaların kemikte tedavi edici özelliklerini intrakortikal remodelingi azaltarak, endosteal resorpsiyonu inhibe ederek, periosteal ve endosteal yeni kemik oluşumunu stimüle ederek yaptığından bahsetmiştir (73).

Zhang ve arkadaşları 8 Hz 0.4 tesla rotasyonel manyetik dalgaların günde 30dk- 30 gün süre ile overiektomize opsteoporotik ratlara uygulanmasıyla kemik dansitometre değerlerinde artma olduğunu göstermişlerdir (74).

Günümüzde osteoporoz tedavisine baktığımızda Ca, D vitamini, calcitonin ve bifosfonatlara ilave olarak Para Tiroid Hormon (PTH)

preperatlarında tedaviye eklenmeye başladıklarını görmekteyiz (75-76).

Osteoporozun geleceğine baktığımızda farmakogenomik çalışmaların olduğunu böylece gelecekte ilaç mekanizmaların tam olarak anlaşılacağı genetik haritanın çıkarılması ile bu hastalığa yol açan genetik varyasyonların ortaya konmasından bahsedilmektedir (77).

Ralston ve arkadaşları yapmış oldukları çok merkezli araştırmalarında Sp1 Bağlayıcı bölgesinde bulunan COLIA 1 geninin kemik mineral dansitometre değeri düşüklüğü ile korelasyonunu göstermişlerdir (78).

Bahsedilen çalışmaların hepsinde elektromanyetik dalgaların osteoporozda tedavi edici özelliklerinin sadece pulse olarak ve düşük dozda (15-72 Hz) uygulandıklarında etkili olabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı mobil telefonlardan yayılan yüksek dozda (900-1800Mhz), günde ortalama 14.7 saat sürekli olan elektromanyetik dalgaların kemik metabolizmasına etkisinin araştırılmasıdır. Yüksek doz elektromanyetik dalgalar mobil telefon taşınan iliak kanat kemik bölgesinde, taşınmayan tarafa göre DEXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerlerinde anlamlı bir şekilde düşüklük çıkmasına sebep olmaktadır. Yani yüksek doz elektromanyetik dalgalar kemik metabolizmasında zararlı yönde etkili olmaktadır.

6. SONUÇ

Mobil telefon kullanımı sağladığı büyük avantajlar nedeniyle dünya üzerinde hızla yayılmaktadır. Ancak her yeni ortaya çıkan teknolojik gelişme gibi mobil telefonların da insan sağlığı üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin oraya çıkabilmesi için gerekli olan maruziyet süresi ülkemizde 10. yılını yeni doldurmuştur.

Yapılan çalışmanın amacı hızla yaygınlaşan mobil telefon kullanımının insan sağlığı üzerine, özellikle kemik mineral yoğunluğuna etkisini araştırmaktır.

Bu amaçla belirlenen kriterlere uyan gönüllü katılımcılarla yapılan DEXA kontrollü, kontrol gruplu çalışmada, mobil telefon taşıyan taraf iliak kanat kemik mineral yoğunluğu değerinin aynı kişilerin karşı taraf iliak kanat kemik mineral yoğunluğu değerinden istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük çıktığı gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Kontrol grubu ise yine aynı yaş grubu mobil telefon taşımayan kişilerden seçilmiş ve katılımcıların her iki iliak kanat kemik mineral yoğunluğu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak mobil telefon kullanan kişilerde mobil telefon taşıma bölgesinde kemik mineral yoğunluğu değerleri azalmaktadır. Hiçbir katılımcıda elde edilen değerler osteopeni veya osteoporoz sınırında

değildir ancak katılımcıların genç yaş grubundan seçilmiş olması (ortalama 31.85 yıl) ve maruziyet süresinin ortalama 6.2 yıl olması dikkate alınmalıdır. Maruziyet süresi arttıkça bu değerlerdeki düşüş osteopeni veya osteoporoz sınırına inerek, kırık riski ve diğer riskler erken yaşlarda ortaya çıkarak osteoporoz daha genç insanların sorunu haline gelebilir.

Bu nedenle mobil telefon taşırken mümkün olduğu kadar cihazın vücuttan uzakta tutulması gerekmektedir; eğer mümkün değilse yeni geliştirilmesi gereken mobil telefonların yaydığı elektromanyetik alanı en aza indirecek taşıma kılıflarının kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Mobil Telefon Kullanımına Bağlı Oluşan 900-1800 MHz Radyo Frekans Dalgalarının Meydana Getirdiği Elektromanyetik Alanın İliak Kanat Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi

Mobil telefon kullanımı getirdiği büyük avantajlar nedeni ile günümüzde dünya üzerinde hızla yayılmaktadır. Ancak mobil telefonların haberleşmek için kullandıkları yüksek radyo frekans dalgaları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki insan sağlığı açısından olumsuz etkileri de beraberinde getirmiştir.

Bu çalışmadaki amaç 900-1800 MHz radio frekans dalgalarının insan iskelet sisteminde kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışma grubu olarak mobil telefonlarını sağ veya sol iliak kanat bölgesine uyan lokalizasyonda taşıyan 40 gönüllü katılımcı ve kontrol grubu olarak mobil telefon taşımayan 19 gönüllü katılımcı seçilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubunda aynı yaş grubundan seçilmiştir.

Çalışma grubunda aynı kişide mobil telefon taşınan ve taşınmayan taraf iliak kanat kemik mineral yoğunlukları DEXA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak çalışma grubunda mobil telefon taşınan taraf iliak kanat kemik mineral yoğunluğu taşınmayan tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşükmüştür ($p < 0.01$). Kontrol grubunda ise bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bulunan sonuçlara göre yüksek radio frekans dalgaları kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

8. SUMMARY

The Effect Of Electromagnetic Fields On Bone Mineral Density Of Iliac Bone Produced By 900-1800 MHz Radio Frequency Waves Dependent On Cellular Phone Usage

Cellular phone usage gets more widespread in today's world, as it brings important benefits to the people. However, in some studies it has been reported that cellular phones have some negative effects on human health, as high electromagnetic frequency radiation emittance occurs.

The aim of this study is to investigate the effects of 900 – 1800 Mhz radio frequencies on bone mineral density of human skeletal system.

The study groups consisted of 40 volunteers who carry their cellular phone at right or left iliac bone sites and 19 controls who do not use any cellular phone. The mean age range was identical in both groups.

In the study group, the bone mineral density was measured bilaterally via using the DEXA method. Statistical analysis of the current data was performed by using SPSS 11.0 for Windows software.

As a result, we have concluded that the mean bone mineral density of the cellular phone side was significantly decreased, when compared with the other iliac side ($p < 0.01$). Whereas, there was no difference between the two sides of the iliac bone in the control group ($p > 0.05$). These evidence suggest that high radio frequency waves have negative effects on the bone mineral density.

9. KAYNAKLAR

1. **Sevgi L. Elektromanyetik Kirlilik** EMO, Elektrik Mühendisleri Odası ISBN No: 975 - 395 - 396 - 8, Ankara , Aralık 2000
2. **Feychting M, Ahlbom A, Kheifets L.** EMF and Health. Annu Rev Public Health. 2005;26:165-89.
3. **Eliyahu I, Luria R, Hareuveny R** at all Effects of radiofrequency radiation emitted by cellular telephones on the cognitive functions of humans. Bioelectromagnetics. 2006 Feb;27(2):119-26.
4. **Loughran SP, Wood AW, Barton JM,** at all The effect of electromagnetic fields emitted by mobile phones on human sleep. Neuroreport. 2005 Nov 28;16(17):1973-6.
5. **Grigor'ev IuG** [The electromagnetic fields of cellular phones and the health of children and of teenagers (the situation requiring to take an urgent measure)] RadiatsBiolRadioeco2005Jul-Aug;45(4):442-50.
6. **Hardell L, Mild KH, Carlberg M,** at all Cellular and cordless telephone use and the association with brain tumors in different age groups. Arch Environ Health. 2004 Mar;59(3):132-7.
7. **Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K.** Case-control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma or meningioma in patients diagnosed 2000-2003. Neuroepidemiology. 2005;25(3):120-8
8. **Koyu A, Cesur G, Ozguner F** Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. Toxicol Lett. 2005 Jul 4;157(3):257-62
9. **Lim HB, Cook GG, Barker AT** at all Effect of 900 MHz electromagnetic fields on nonthermal induction of heat-shock proteins in human leukocytes. Radiat Res. 2005 Jan;163(1):45-52.
10. **Cotgreave IA.** Biological stress responses to radio frequency electromagnetic radiation: are mobile phones really so (heat) shocking? Arch Biochem Biophys. 2005 Mar 1;435(1):227-40.
11. **Stanosz S, Stanosz M, Wysocki K.** The appreciation of bone growth factor in women with osteoporosis exposing on freetransition magnetic field. Pol Merkuriusz Lek. 2004 Sep;17(99):229-31.
12. **Guan Z, Long Y, Cai G,** at all The research progress of using electromagnetic technology in treatment of bone diseases. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2000 Jun;17(2):226-30.
13. **Trock DH.** Electromagnetic fields and magnets. Investigational treatment for musculoskeletal disorders. Rheum Dis Clin North Am. 2000 Feb;26(1):51-62, viii.
14. **Reeder MT, Dick BH, Atkins JK** Stress fractures. Current concepts of diagnosis and treatment. Sports Med. 1996 Sep;22(3):198-212.

15. **Safel R.** Türkiye Vakıflar Bankası T.A.O Planlama ve İktisadi Araştırmalar Grup Yönetmenliği Sektör Araştırmaları Serisi No:25 Telekomünikasyon Sektörü 1.Baskı , Ankara ,2001
16. **Topkaya F.** Telekomünikasyon Sektöründe Erişim Sorunları 1.Baskı ,Ankara ,Rekabet Kurumu ,Yayın no :0108
17. **DPT Haberleşme Özel İhtisas Kurumu Raporu** ,Ankara ,ISBN 975-19-2646-7, 2001
18. **Dünya Gazetesi Haberleşme Sektör Eki** İstanbul, 29 mart 2001
19. **Bilişim Toplumuna Giderken EM Kirlilik Etkileri Sempozyumu**, Bilişim Derneği Kitapçığı,Gazi Üniversitesi, Ankara, 11 Kasım 1999
20. **IEGMP** (Independent Expert Group on Mobile Phones) Raporu, “Mobile Phones and Health”, (bkz. <http://www.iegmp.org.uk>)
21. **INIRC of the IRPA** “Guidelines on limits of Exposure to Radio Frequency EM Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300GHz.” Health Physics, V. 54-1, pp. 115-123, 1988
22. **American National Standard-Safety Levels with Respect to Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3kHz. to 300GHz.**, ANSI/IEEE C95.1-1992., New York, IEEE.
23. **www.Radiologyinfo.org**
24. **Biberoğlu S.** Osteoporoz patogenezi s:37-60 , Osteoporoz Kutsal Y.G. 2. Baskı ,Akara,Güneş Kitabevi,2005
25. **Baron R:** Anatomy and ultrastructure of bone.Favus Mj(ed):Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven,Philadelphia,1993, pp 3-9
26. **Baron R:** Anatomy and ultrastructure of bone- Histogenesis,growth and remodeling.Diseases of bone and calcium metabolism,Endotex.com 2002 (<http://www.Endotex.com>)
27. **Buck Walter JA,Glimcher MJ,Cooper RR** at all , Bone Biology. J Bone Joint Surg 1995 ,77-a:1256-1289,
28. **Blumshon A,Eastell R:** Age related factors ,Riggs BL,Melton III LJ (Eds): Osteoporosis.Lippincott-Raven ,Philadelphia,1995,pp 161-182.
29. **Calvos MS,Eyre DR,Gundberg CM:** Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocrine Rev 1996,17:333-368.
30. **Dempster DW:** Bone remodeling. Riggs BL, Mellon III LJ (Eds): Osteoporosis. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1995, pp 67-92.
31. **Lee AC, Einhorn TA:** The Bone Organ System. In: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2. ed, San Diego: Academic Press; 2001, 3-20
32. **Canalis E:** Regulation of bone remodeling. Favus J MJ (Ed.): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1993, pp 33-37.
33. **Rodan AG, Rodan SB:** The cells of bone . Riggs RL, Melton III LJ (Eds.): Osteoporosis. Lippincott-Haven, Philadelphia, 1995, pp 1-40.
34. **Lian JB, Stein GS:** Osteoblast biology. In: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed, San Diego: Academic Press;2001. 21-71.
35. **Roodman GD:** Advances in bone biology: The osteoclast. Endocrine Rev 1996, 17: 308-332.
36. **Ross FP, Teitelbaum SL:** Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed,San Diego: Academic Press;2001, 73-105

- 37. Raisz LG:** Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Uptodate 2002 (<http://www.uptodate.com/>)
- 38. Parfitt AM:** The two faces of growth: Benefits and risks to bone integrity. *Osteoporosis Int* 1994, 4: 382-398.
- 39. Compston JE:** Sex steroids and bone. *Physiological Rev* 2001, 81 (1): 419-447
- 40. Manolagas SC, Jilka RL:** Bone marrow, cytokines and bone remodeling *N Engl J Med* 1995, 332: 305-311.
- 41. Lindsay R.** Estrogen deficiency. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.): *Osteoporosis* . Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, pp 133-160.
- 42. Edelson GW, Kleerekoper M:** Bone mass, bone loss and fractures. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6: 455-464.
- 43. Marcus R;** The nature of osteoporosis . *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1-5
- 44. Raisz LG :** Pathogenesis of osteoporosis. Uptodate 2002 (<http://www.Uptodate.com>)
- 45. Fassler ALC, Bonjour JP:** Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995, 42: 811-825.
- 46. Recker RR:** Bone turnover and osteoporosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6: 465-482.
- 47. Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ:** Osteoporosis: Diagnosis and treatment *J Bone and Joint Surg* 1996, 78-A: 618-632.
- 48. Manolagas SC:** Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000, 21: 115-127
- 49. Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD,** Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005 Oct-Dec;5(4):388-92.
- 50. Moyad MA.** Preventing male osteoporosis: prevalence, risks, diagnosis and imaging tests. *Urol Clin North Am*. 2004 May;31(2):321-30.
- 51. Seeman E.** Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1997 Aug;11(3):613-2
- 52. Delmas PD, Fontanges E, Duboeuf F** at all , Comparison of bone mass measured by histomorphometry on iliac biopsy and by dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *Bone*. 1988;9(4):209-13.
- 53. Podenphant J, Gotfredsen A, Nilas L** at all, Iliac crest biopsy: representativity for the amount of mineralized bone. *Bone*. 1986;7(6):427-30.
- 54. Radon K, Spegel H, Meyer N** at all , Personal dosimetry of exposure to mobile telephone base stations? An epidemiologic feasibility study comparing the Maschek dosimeter prototype and the Antennessa SP-090 system. *Bioelectromagnetics*. 2006 Jan;27(1):77-81.
- 55. Tandogan I, Ozin B, Bozbas H** at all, Effects of mobile telephones on the function of implantable cardioverter defibrillators. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Oct;10(4):409-13.
- 56. Martinez-Burdalo M, Martin A, Anguiano M** at all, On the safety assessment of human exposure in the proximity of cellular communications base-station antennas at 900, 1800 and 2170 MHz. , *Phys Med Biol*. 2005 Sep 7;50(17):4125-37.
- 57. Franke H, Ringelstein EB, Stogbauer F.** Electromagnetic fields (GSM 1800) do not alter blood-brain barrier permeability to sucrose in models in vitro with high barrier tightness. *Bioelectromagnetics*. 2005 Oct;26(7):529-35.

58. **Galloni P, Lovisolo GA, Mancini S** at all, Effects of 900 MHz electromagnetic fields exposure on cochlear cells' functionality in rats: evaluation of distortion product otoacoustic emissions. *Bioelectromagnetics*. 2005 Oct;26(7):536-47.
59. **Zeni O, Romano M, Perrotta A** at all, Evaluation of genotoxic effects in human peripheral blood leukocytes following an acute in vitro exposure to 900 MHz radiofrequency fields. *Bioelectromagnetics*. 2005 May;26(4):258-65.
60. **Luo E, Jiao L, Shen G** at all, Effects of the PEMFs of different intensity on BMD and biomechanical properties of rabbits' femur, *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2005 Dec;22(6):1168-70.
61. **Stanosz S, Stanosz M, Wysocki K**. The appreciation of bone growth factor in women with osteoporosis exposing on freetransition magnetic field, *Pol Merkuriusz Lek*. 2004 Sep;17(99):229-31.
62. **Chang K, Chang WH**. Pulsed electromagnetic fields prevent osteoporosis in an ovariectomized female rat model: a prostaglandin E2-associated process. *Bioelectromagnetics*. 2003 Apr;24(3):189-98.
63. **Sert C, Mustafa D, Duz MZ** at all, The preventive effect on bone loss of 50-Hz, 1-mT electromagnetic field in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab*. 2002;20(6):345-9.
64. **Garland DE, Adkins RH, Matsuno NN** at all, The effect of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis at the knee in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 1999 Winter;22(4):239-45.
65. **Tabrah FL, Ross P, Hoffmeier M** at all, Clinical report on long-term bone density after short-term EMF application. *Bioelectromagnetics*. 1998;19(2):75-8.
66. **Tabrah F, Hoffmeier M, Gilbert F Jr** at all, Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *J Bone Miner Res*. 1990 May;5(5):437-42.
67. **Eyres KS, Saleh M, Kanis JA**. Effect of pulsed electromagnetic fields on bone formation and bone loss during limb lengthening. *Bone*. 1996 Jun;18(6):505-9.
68. **Fitzsimmons RJ, Baylink DJ**. Growth factors and electromagnetic fields in bone. *Clin Plast Surg*. 1994 Jul;21(3):401-6.
69. **Bilotta TW, Zati A, Gnudi S** at all, Electromagnetic fields in the treatment of postmenopausal osteoporosis: an experimental study conducted by densitometric, dry ash weight and metabolic analysis of bone tissue. *Chir Organi Mov*. 1994 Jul-Sep;79(3):309-13.
70. **Pilla AA, Markov MS**. Bioeffects of weak electromagnetic fields. *Rev Environ Health*. 1994 Jul-Dec;10(3-4):155-69.
71. **Aaron RK, Ciombor DM**. Therapeutic effects of electromagnetic fields in the stimulation of connective tissue repair. *J Cell Biochem*. 1993 May;52(1):42-6.
72. **Madronero A**. Influence of magnetic fields on calcium salts crystal formation: an explanation of the 'pulsed electromagnetic field' technique for bone healing. *J Biomed Eng*. 1990 Sep;12(5):410-4.
73. **Rubin CT, McLeod KJ, Lanyon LE**. Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am*. 1989 Mar;71(3):411-7.
74. **Zhang XY, Xue Y, Zhang Y**. Effects of 0.4 T rotating magnetic field exposure on density, strength, calcium and metabolism of rat thigh bones. *Bioelectromagnetics*. 2006 Jan;27(1):1-9.

- 75. Carter PH, Schipani E.** The roles of parathyroid hormone and calcitonin in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006 Mar;6(1):59-76.
- 76. Potts JT.** Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol*. 2005 Dec;187(3):311-25.
- 77. Nguyen TV, Eisman JA.** Pharmacogenomics of osteoporosis: Opportunities and challenges. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006 Mar;6(1):62-72.
- 78. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML et al.** Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med*. 2006 Apr;3(4):e90. Epub 2006 Feb 21.