



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

60 YAŞ ve ÜSTÜ OSTEOPOROTİK KIRIKLI OLGULARDA OSTEOPOROZ FARKINDALIĞI

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KEMAL EFE

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ALPARSLAN

AYDIN-2011

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**60 YAŞ ve ÜSTÜ OSTEOPOROTİK KIRIKLI OLGULARDA
OSTEOPOROZ FARKINDALIĞI**

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KEMAL EFE

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ALPARSLAN

AYDIN-2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni yetiştiren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, disiplin, mesleki ahlak ve prensipleri açısından kendime örnek aldığım ve aynı zamanda tez danışmanım olan çok kıymetli hocam **Prof. Dr. Bülent ALPARSLAN**'a sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum ve eğitimimde çok önemli katkıları bulunan değerli hocalarım sayın **Prof. Dr. Emre ÇULLU** sayın **Prof. Dr. İlhan ÖZKAN** ve sayın **Prof. Dr. Öner ŞAVK**'a teşekkürlerimi ayrıca sunarım.

Tüm yaşamım boyunca yetişmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Kemal EFE

İÇİNDEKİLER	ii
Tablo ve Şekil Dizini	iv
Kısaltmalar Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Kemik dokusu	3
2.1.1 Kemik dokunun gelişimi, kemikleşme	3
2.1.2 Kemik dokusunun yapısı	4
2.1.3 Kemik remodelasyonu	10
2.1.4 Kemik mineral dengesimi ve endokrin sistemin kemik üzerine etkisi	14
2.1.5 Kemik üzerine etkili hormonlar	15
2.1.6 Osteoporotik kemiğin özellikleri	18
2.2 Osteoporoz tanımı ve epidemiyolojisi	19
2.3 Osteoporozda sık görülen kırıklar	21
2.4 Osteoporoz sınıflaması	24
2.5 Osteoporoz risk faktörleri	27
2.6 Osteoporoz tanısı	37
2.6.1 Radyografik inceleme	39
2.6.2 Kemik mineral ölçüm yöntemleri	43
2.6.3 Biyokimyasal kemik belirteçler	47
2.7 Osteoporozun farmakolojik tedavisi	53
2.7.1 Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar (Antirezorptif ajanlar)	53
2.7.2 Kemik formasyonunu artırıcı ilaçlar (Anabolik Ajanlar)	61

3. Gereç ve Yöntem	63
4. Bulgular	65
5. Tartışma	73
6. Sonuç	84
7. Özet	85
8. İngilizce Özet	87
9. Kaynaklar	88

TABLO DİZİNİ

sayfa

Tablo I. Osteoporozun Değişik Faktörlere Göre Sınıflaması	25
Tablo II. Tip 1 ve Tip 2 Osteoporozun Karşılaştırılması	26
Tablo III. Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	65
Tablo IV. Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı	65
Tablo V. Hastaların Başvuru Anındaki Meslek Dağılımı	65
Tablo VI. Kırık Bölgesine Göre Dağılım	66
Tablo VII. Yaş ve Cinsiyete Göre Kalça ve Distal Radius Kırığı Dağılımı	67
Tablo VIII. Yapılan Cerrahi Tedavilerin Dağılımı	67
Tablo IX. Biyokimya Serum ve İdrar Tetkik Sonuçları	68
	69
Tablo X. OP Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Tetkik Sonuçları	
	69
Tablo XI. OP Farkındalığı Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Biyokimya Tetkik Sonuçları	70
Tablo XII. Yaşa ve Cinsiyete Göre Farkındalık Durumu	71
	71
	72
Tablo XIII. Osteoporoz Farkındalığı ile Aile Öyküsü Arasındaki İlişki	

Tablo XIV. Kadın ve Erkek Arasındaki DXA Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo XV. OP Farkındalığı Olan ve Olmayan Gruplarda Sigara ve Alkol Kullanım Dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. D Vitamini Metabolizması	17
Şekil 2. Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflaması	25
Şekil 3. FRAX Kırık Riski Hesaplanması	29
Şekil 4. Singh İndeksi	41
Şekil 5. Bifosfonat Yapısı	57

KISALTMALAR DİZİNİ

AFR:	Akut faz reaktanları
ALP:	Alkalen fosfataz
ARİF:	Açık redüksiyon internal fiksasyon
BALP:	Kemik spesifik alkalen fosfataz
BMP:	Bone Morfojenik Protein
BKİ:	Beden kitle indeksi
BPs:	Bifosfonatlar
bFGF:	Basic fibroblast growth faktör
Ca:	Kalsiyum
CaSR:	Kalsiyum duyarlı reseptör
CSF	Colony stimulating factor
CTx:	Tip 1 kollejen çapraz bağlı C telopeptit
DPA:	Dual foton absorbsiyometri
DXA:	Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
GİS:	Gastrointestinal sistem
HRT:	Hormon replasman tedavisi
IGF-1:	İnsülin like growth faktör 1
İL-1:	İnterlökin 1
İV:	İntravenöz
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
M-CSF:	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
Mg:	Magnezyum
NTx:	Tip 1 kollejen çapraz bağlı N telopeptit

OP:	Osteoporoz
OPG:	Osteoprotegerin
P:	Fosfor
PDGF	Platelet derived growth factor
PFN:	Proksimal femoral nail
PTH:	Paratiroid Hormon
PTHrP:	Paratiroid hormon ilişkili protein reseptörü
RANKL:	Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatör Ligandı
SC:	Subkutan
SD:	Standart sapma (Standart Deviation)
SERM:	Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri
SPA:	Single foton absorbsiyometri
SXA:	Single X ışın absorbsiyometri
TÇB:	Temel çoklu birim
TGF-B:	Transforming growth faktör beta
TKP:	Total kalça protezi
QCT:	Kantitatif komputarize tomografi
QUS:	Kantitatif ultrasonografi
VDR:	Vitamin D reseptör

1. GİRİŞ

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ile kemiğin mikro yapısının bozulduğu, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterize metabolik bir iskelet hastalığıdır.¹ Osteoporozu toplumsal açıdan daha önemli kılan, oluşan kırıklar nedeniyle ölüm oranının ve morbidetinin artması, bireylerin iş gücündeki kayıplar ve ekonomik giderlerin büyüklüğüdür. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre sadece Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 75 milyondan fazla kişiyi etkileyen osteoporoz yıllık 2,3 milyon kırığa neden olmaktadır.² Ülkelerin ekonomik giderleri yıllar geçtikçe artmakta ve tüm devletlerin sağlık bütçeleri için artan bir ekonomik yük halini almaktadır. Osteoporotik kırıkların ortalama yıllık tedavi maliyetleri ABD sağlık bütçesine 20 milyar dolar, Avrupa birliği ülkelerinde ise 30 milyar dolar yük bindirmiştir.³

Osteoporozun klinik önemi, oluşabilecek kırıklar ve bunlara eşlik eden komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde 2001-2002 yılları içinde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların %43 ünün Osteoporoz hakkında hiçbirşey bilmediği, %17 inin yeterli bilgiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.⁴ Yine 2003 yılında Osteoporozla Yaşam Derneği bünyesinde yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların % 55,7 inin osteoporozla ilgili bilgisinin olmadığı görülmüştür. Osteoporozla ilişkin bilgi kaynakları sorulduğunda ilk sırada radyo-televizyon, ikinci sırada gazete- dergiler, üçüncü sırada broşür- toplantılar ve dördüncü sırada ise doktorların olduğu belirlenmiştir.⁵

Elli beş yaş üzeri kadın ve erkek nüfusun giderek artacağı ve 2040 yılında şu andaki sayısının iki katına çıkacağı öngörülmekte ve en dramatik değişikliklerin en yaşlı popülasyonda (80 yaş ve üzeri) görüleceği beklenmektedir ki; bu grup osteoporotik kırıkların en sık görüldüğü gruptur.⁶

Kalça kırığı osteoporozun en ciddi ve ekonomik olarak en önemli komplikasyonudur. Kalça kırığı geçirmiş olan hastaların %4'ü henüz hastanede iken, %30'u ise 1 yıl içinde yaşamlarını kaybederler.^{7,8} Hayatta kalanların %10 kadarında ise kırıktan sonraki 1 yıl içinde yatağa bağımlılık sözkonusu olup, bağımsızlıklarında ve yaşam kalitelerinde azalma görülür.^{9,10}

Kalça kırığı geçiren 12 kişiden biri 2 yıl içinde ikinci kalça kırığını geçirebilir. Hatta kalça kırığı geçirmek vertebra, ön kol gibi diğer osteoporotik kırıklar için de önemli risk faktörüdür.¹¹

Osteoporoz ve kırılabilirlik yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Hayat boyunca herhangi bir osteoporotik kırık gelişme riski kadınlarda % 40-50, erkeklerde % 13-22'dir.¹² Proksimal femur kırıklarının 1/3'ü erkeklerde olur ve erkeklerdeki mortalite oranı kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır.¹³

Kırıkların %50'sinin normal kemik mineral yoğunluğuna (KMY) sahip kişilerde gelişebileceği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda osteoporoz değerlendirmesinde KMY'nin yanında kişisel risk faktörlerine bakılması konusunda gittikçe artan görüş birliği vardır.¹⁴ Osteoporoz, kemik ağrısına, şekil bozukluklarına, fiziksel fonksiyonlarda kısıtlılığa yol açabilir. Kişi çevresindekilere bağımlı hale gelebilir.

Biz bu çalışmamızda 60 yaş ve üstü osteoporotik kırıklı hastalarda osteoporoz farkındalığını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu:

2.1.1 Kemik Dokusunun Gelişimi, Kemikleşme:

Vertebral kolon, gelişmekte olan notokordun ve nöral tüpün her iki yanında yer alan ve “somit” olarak bilinen mezodermal yapılardan gelişir. Her somit daha sonra sklerotom, miyotom ve dermatom olarak üç bölüme ayrılır. Sklerotomdan vertebral cisim ve posteriyor elemanlar, miyotomdan miyoblastlar, dermatomdan ise deri oluşur. Ekstremitte oluşumu dört ile sekiz hafta arasında meydana gelir. Öncelikle ektodermal ve mezodermal katmanlar içeren ekstremitte tomurcukları oluşur. Ekstremitte tomurcuklarında yaklaşık 6. haftada kıkırdak yapımı, 7. haftada ise kıkırdak model üzerinde kemikleşme başlar. Bunlar birincil kemikleşme merkezleridir. İkincil kemikleşme merkezleri ise uzun kemiklerin her iki ucunda yer alır ve çok büyük çoğunluğu doğum sonrası kemikleşir.¹⁵

Kemikleşme enkondral ve intramembranöz olmak üzere iki tiptir. Hiyalin kıkırdak model üzerinden kemikleşmeye “enkondral kemikleşme” adı verilir. Uzun ve kısa tübüler kemikler bu yolla oluşur. Mezenkim doku içinde membranöz bir kılıf oluşturarak kemik oluşumuna ise “intramembranoz kemikleşme” adı verilir. Yassı kemikler (kafatası, pelvis, klavikula) bu yolla oluşur.^{16, 17}

İkincil kemikleşme merkezlerine komşu olan bölgede büyüme plakları (fizis) yer alır. Büyüme plağı katmanları epifizden metafize doğru rezerv, proliferasyon ve hipertrofi olmak üzere üç katmana ayrılır. Hipertrofik bölge de kendi içinde maturasyon, dejenerasyon, provizyonel kalsifikasyon olarak adlandırılan üç alt katmana ayrılır.^{15,18}

İskelet olgunlaşınca büyüme plağı kapanır. Bu işlem her iki cinsiyette de östrojen hormonunun etkisi altındadır. Raşitizm, hipofosfatazya, radyasyon, skorbüt, kurşun zehirlenmesi büyüme plağını olumsuz etkileyen durumlardır.

2.1.2 Kemik Dokusunun Yapısı:

Kemik son derece iyi organize olmuş bir dokudur. Sahip olduğu moleküler, hücresel yapı ve dokusal düzeni ile dökme demire yakın bir gerilme gücü sağlar. Bu özelliğinin yanında 3 kat hafiftir ve vücut şeklini destekler. Kemik homojen değildir. Matriksi organik ve

inorganik yapılardan oluşan hücreler arası madde, hücreler ve kanaliküllerden oluşur. Mikroskopik olarak kemik iki şekildedir. **1) Örgümsü kemik 2) Lameller kemik.**

Örgümsü kemik immatür, primitif kemiktir. Embriyoda, yeni doğanda, kırık kallusunda ve büyüme sürecinde kemiğin metafizer bölgesinde bulunur. Bu durumların dışında kemikte normalde bulunmayan tümör dokusunda, osteogenesis imperfekta ve Paget hastalığında görülür. Örgümsü kemik veya primer kemik iri tanelidir ve kemik kollajen lifleri düzensiz, üniform olmayan bir şekildedir. Lameller kemiğe göre aynı hacimde daha fazla hücre bulunur. Mineral içeriği değişkendir. Nispeten düzensiz kollajen dizilimi izotropik mekanik karakter sağlar. Örgümsü kemiğin mekanik davranışı maruz kaldığı strese bağlı olarak değişmez.

Lameller kemik doğumdan 1 ay sonra oluşmaya başlar. 1 yaş civarı aktif olarak örgümsü kemiğin yerini alır. Yaklaşık 4 yaşında tüm normal kemikler lameller kemiktir. Yüksek organize, stres bağımlı kollajen, lameller kemiğe anizotrop özellik kazandırır. Mekanik cevabı etki eden güce göre farklılık gösterir ve en yüksek etkiyen güç yönünde uzunlamasına dizilir.¹⁹

Kemik Dokusunun İşlevleri:

- 1) Gövdeye mekanik destek olmak
- 2) Hareketi sağlamak
- 3) Beyin, kalp, akciğerler gibi yaşamsal organları korumak ve destek olmak
- 4) Kemik iliği içermesi nedeniyle, dolaylı olarak kan yapmak ve bazı mineralleri depolamaktır.^{17,18}

Kemikler şekillerine göre; uzun, kısa ve yassı olarak sınıflandırılırlar. Uzun kemiklerin epifiz (eklem yapan uç kısımları), diyafiz (gövde kısmı) ve metafiz (epifiz ve diyafiz arasındaki kısım) olmak üzere üç bölümü vardır. Büyümekte olan insanlarda epifiz ve metafiz büyüme plağı (fizis) ile ayrılmıştır.

Örgümsü ve lameller kemik yapısal olarak **trabeküler** (spongios) ve **kortikal** (dens veya kompakt) olabilir.

Kortikal (kompakt, sıkı) Kemik:

İskelet sisteminin %80'nini oluşturan ve lameller yapı içeren kemiktir. Nörovasküler demet içeren Havers kanalı çevresinde lakunalar içinde osteositler dizilirler. Buna Havers sistemi (osteon) denir. Osteonlar ve Havers kanalları birbirlerine transver plandaki Volkmann kanalları aracılığı ile bağlanırlar. Uzun kemiklerin diyafizi birincil olarak kortikal kemik yapısındadır.^{16,17} Kortikal kemik çok yoğun ve serttir. Temel fonksiyonu mekanik güç ve koruma sağlamaktır. Metabolik hızı yavaştır.

Spongiöz (kansellöz, trabeküler, süngerimsi) Kemik:

Silindirik ya da yassı, geniş görümlü ince trabeküllerden oluşmuştur. Aradaki boşluklar kemik iliği ile doludur. Epifiz ve metafiz birincil olarak spongiöz kemikten oluşmuş ve ince, organize kortikal kemikle çevrelenmiştir. Bir yılda trabeküler kemiğin %25 i remodele olurken bu oran kortikal kemikler için %2,5'tur.^{16,17}

Kemik dokusu, hücreler ve bu hücrelerin yer aldığı hücreler arası matriksten oluşmuştur. Kemikte osteosit, osteoblast ve osteoklast olmak üzere üç farklı hücre bulunur. Kemiğin dış yüzeyi **periosteum** ve iç yüzeyi de **endosteum** olarak isimlendirilen ve kemik oluşturan hücreler ve bağ dokusundan oluşan zarlarla döşenmiştir.

Periostun dış katmanı kollajen lifleri ve fibroblast içerir. Periosteal kollajen lifler kemik matriksine doğru penetre olurlar ve periost ile kemiği birbirine bağlar. Bu bağlantılara *Sharpey lifleri* denmektedir. Periostun hücresel açıdan zengin olan iç tabakası (Kambiyum tabakası) ise mitoz yolu ile bölünerek osteoblastlara farklılaşma potansiyeli olan hücrelerden oluşmaktadır.

Bu osteoprogenitör hücreler bulundukları bölge, şekil ve içerdiği organellerle karakterizedir. Kemik büyümesi ve kırık iyileşmesinde önemli rol üstlenmektedirler.

Endosteum ise kemiğin tüm iç yüzeyini kaplar. Periosta göre daha incedir ve tek kat osteoprogenitör hücre ve az miktarda bağ dokusu içerir. Endosteum ve periosteumun ana görevi; kemik dokusunun beslenmesi, tamiri ve büyümesi için gerekli olan yeni osteoblastları sağlamaktır.

Osteositler:

Osteositler osteoid doku içinde yerleşmiş osteoblastlardan köken alır. Osteositlerin mikrofilamanlardan zengin, uzun, çok sayıda hücresel uzantısı mevcuttur. Bu düzen kalsifikasyon öncesi matriks üretimi sırasında oluşur. Bunlar tüm kemik matriksi geçen ince bir kanal ağı oluştururlar. Buna kanaliküler sistem adı verilir.

Osteositin fonksiyonel aktivitesi ve morfolojisi hücre yaşına göre değişir. Genç bir osteosit osteoblastların birçok yapısal özelliğine sahiptir, fakat hücre hacmi ve protein sentezi kapasitesi azalmıştır. Daha yaşlı bir osteositin ise kalsifiye kemik içerisinde daha derine yerleşmiş olduğu, hücre hacmini ise daha da azalarak içinde glikojen birikimi olduğu görülür. Son olarak osteositler, osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında fagosit edilir ve sindirilir. Osteosit ağının kesin fonksiyonları halen net olarak ortaya konamamıştır.²⁰

Osteoblastlar:

Mezenkim kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar. Osteoblastlar kemik üretilen bölgelerde epitel hücrelerine benzer şekilde dizilmişlerdir. Epitel hücrelerinin aksine komşu hücre membranları arasındaki intersellüler boşluklara sıkı bağlantılar yoktur. Bunun tersine osteositlerin sitoplazmik uzantıları ile osteoblastlar arasında intersellüler haberleşmeyi de sağlayan gevşek bağlantılar mevcuttur. Düz endoplazmik retikulumları çok gelişmiştir. Bol miktarda golgi vezikülleri ve yüksek metabolik aktiviteyi karşılayacak miktarda mitokondriumları ve kapillerleri mevcuttur.

Osteoblastlar kemiğin organik matriksini sentezler. İçerdikleri parathormon reseptörleri sayesinde osteoklastlar aracılığı ile kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Bunun yanında matriksin mineralize olmasında da rolleri vardır.

Yapılan gen çalışmalarında bir runt bağımlı transkripsiyon faktörü (Runx2) yada downstream faktör olan osteoriks yokluklarının osteoblast farklılaşmasında önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir.²¹

Osteoblastlar ile osteositler arasındaki temel ayrım yerleşim yerleridir. Osteoblastlar kemiğin yüzeyinde yerleşir. Osteoblastlara yapıcı benzer olan ancak kemiğin yüzeyinden uzakta olan hücreler bazen *preosteoblast* olarak adlandırılır. Osteoblastların en farklı özelliği ışık ve elektron mikroskobunda yeni kemiğe komşu olarak görülmesidir. Işık mikroskobunda

aktif osteoblastlar kuvvetli bazofilik olarak boyanırlar. Polarize olarak görülürler. Çekirdekleri egzantirik olarak kemik yüzeyinden uzakta yerleşmiştir.

Kemiğin organik intersellüler maddesini (matriks) salgırlarlar. Kalsifiye olmamış bu dokuya *osteoid doku* denir. Bu dokulara daha sonra inorganik tuzların çökmesine kalsifikasyon denir. Periostun kambiyum tabakasında bulunan osteoblastlar kemiğin enine büyümesini sağlar. Matriks üretim periyodu sonuna doğru, osteoblastların %15'i üretilen matriks içine tuzaklanır ve osteosite farklılaşır. Sınırlı bir yaşamları vardır, bir kısmı da kemik yüzeyinde kalarak kemik yüzeyi döşeyici hücrelere dönüşür. Bir kısmı ise programlı hücre ölümüne (apoptozis) gider. Osteoblast hücre zarları alkalen fosfatazdan oldukça zengindir ve yeni kemik oluşumu sırasında serum alkalen fosfataz düzeyi yükselir.^{16,17}

Osteoklastlar:

Hemopoetik kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar. Makrofajlarla yakın benzerlik gösterirler. Granülosit-makrofaj öncül hücrelerinden farklılaşırlar. Mineralize kemik matriksinin rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli, dev hücrelerdir. Bu işlev özellikle kemikteki yeniden şekillenme sürecinde son derece önemlidir. İşlevleri bitince apoptozise uğrarlar.^{3,4} Kendi rezorpsiyon aktivitelerine bağlı olarak, genellikle kalsifiye kemik yüzeyle temas halinde ve lakünlerin (Howship's lacuna) içerisinde bulunurlar.²²

Osteoklastlar çok miktarda golgi kompleksleri, mitokondri, ve lizozomal enzim içeren veziküllere sahiptirler. Bunlar plazma membranının derin kıvrımlarında, kemik matriksine bakan alanda kıvrıntılı bir kenar ve tutunma alanını çevreleyen bölgede koruyucu örtücü bir yüzeye sahiptirler. Tartarat dirençli asit fosfataz ve katepsin- K gibi lizozomal enzimler osteoklast tarafından aktif olarak sentezlenir. Kıvrık kenardan kemik rezorbe edilen alana salınırlar.^{22, 23}

Osteoklastların kemik yüzey üzerine tutunma süreci, kemik matriks üzerinde bulunan proteinlerdeki spesifik aminoasit dizilerinin osteoklastlar üzerindeki integrinlere bağlanmasına göre değişir. Tutunma genellikle *podozom* adı verilen dinamik yapılarla sağlanır. Bu yapılar, kemik rezorpsiyonu sürecinde osteoklastın kemik üzerinde hareketini sağlarlar. İntegrin sinyalizasyonu ve daha sonraki podozom oluşumu, proto-onkojen src'yi de içeren çok sayıda adezyon kinaza bağlıdır.^{22,23}

Osteoklastın kemik matriks üzerine tutunması sonrası, avb 3 isimli integrinin

bağlanması osteoklast içerisinde hücresel iskeletin tekrar düzenlenmesi sürecini aktive eder.

Osteoklastlar, kemik matriksi asidifikasyon ve proteoliz ile hidroksiapatit kristallerini ise hücre içinde kapsüle alarak, kemik rezorbsiyonu yaparlar. Kemik matriks rezorbsiyonunda ilk süreç, hidroksiapatit kristallerinin kollajen bağlantılarının sindirilmesiyle serbest hale gelmesidir. Sonrasında kalan kollajen kalıntıları katepsin ya da aktive kollajenazlar tarafından sindirilir. Bu sindirim sonrası oluşan kalıntılar hücre içine alınır veya hücre boyunca taşınması sağlanarak hücre bazolateraline salınır.

Osteoklast fonksiyonu hem lokal etkili sitokinler hemde sistemik hormonlar tarafından düzenlenir. Kalsitonin, androjenler, tiroid hormonu, insulin, PTH, IGF- 1, interlökin IL-1, CSF-1 ve PDGF için osteoklastik reseptörler olarak gösterilmiştir.²³

Kemik Yüzey Döşeyici Hücreler (Astar Hücreler):

İnce, yassı ve metabolik yönden az aktif hücrelerdir. Tam işlevleri bilinmemektedir ancak yeniden aktif osteoblasta dönüşme yetenekleri olduğuna inanılmaktadır. Bu açıdan kemik oluşumu için rezerv hücre olabilecekleri düşünülmektedir.^{2,4}

Hücreler Arası Matriks:

Kemik dokusu hücreden zengin değildir. Birincil olarak hücreler arası matriksten oluşmuştur. Matriks su, protein, mineral, tuz, lipid, glikoprotein ve proteoglikan içerir. **Mineralize (inorganik) matriks**, kuru kemik ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur. Birincil olarak hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat tuzları şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfor iyonlarını içerir. Bunun yanında sodyum, magnezyum, karbonat ve sitrat da daha düşük yoğunluklarda bulunur.

Mineralize olmayan (organik) matriks ise, matriks dokusunun yaklaşık %20 ile %25'ini oluşturur. Bunun yaklaşık %90'ı tip I kollajen, %5'i ise kollajen dışı proteinlerdir. Bunlar osteokalsin, fibronektin, vitronektin, osteonektin, osteopontin, proteoglikanlar, kemik morfojenik proteini (bone morfojenik protein; BMP), TGF- β (transforming growth factor beta), bFGF (basic fibroblast growth factor), IGF (insulin like growth factor) gibi büyüme faktörleri, sitokinler ve proteoglikanlardan oluşur. Matriksin geri kalanı ise sudur.^{2,4}

Tip 1 kollajen diğer kollajen dışı birçok proteinin bağlanması için ana yapısal element olarak görev yapar. Deri ve tendonlardaki tip 1 kollajenden farklı olarak kemikteki tip 1

kollajen mineralize olabilme kapasitesine sahiptir. Tip 1 kollajenin yapısında 2 adet alfa 1 ve 1 adet alfa 2 zinciri vardır.

Alfa 1 ve alfa 2 zincirleri ortak olarak Glisin-X-Y aminoasit dizisi içerir. Burada X prolin artığını, Y ise daha sonra posttranslasyonel modifikasyon ile hidroksiprolin değişen aminoasidi simgeler. Prokollajen molekülü üçlü helikal yapıyı oluşturmada önce N ve C uçlarından propeptit kısmı uzaklaştırılır. Kemik yapısının simgeleri olan prokollajen 1 C ve N terminal peptidleri (PIPC ve PIPN) ortaya çıkar. Üçlü helikal yapıyı oluşturan zincirler kovalen çapraz bağlarla birleşirler.²⁴

Wolf Yasası:

Kemiğin yapısı, büyümesi ve onarımı onun işlevsel gereksinimlerinden etkilenir. Kemik değişik patolojik durumlara göre farklı yanıt verir. Kemik de yüklenmeye kemik yapımı şeklinde yanıt verilirken, azalmış mekanik uyarı, kemik kaybı ile seyreder. Bunun yanında kemiğin kompresyon yüzü elektronegatif olup osteoblastları uyarırken (yapım), gergi (tansiyon) yüzü ise elektropozitif olup osteoklastları uyarır (yıkım). Mekanik etkilere yanıt olarak kemik yapısındaki değişim sürecine “adaptasyon” adı verilir.^{2,4}

2.1.3 Kemik Remodelasyonu:

Kemik tüm hayat boyunca bir döngü içerisinde olan ve yaşayan bir organdır. Remodelasyon, osteoblastlar ve osteoklastların ortak çalışmasıyla ve mikrokırıklar gibi defektlerde bu hücrelerin beraber tamiriyle oluşur. Homeostaz ortamında kemik oluşumu ve rezorpsiyonu dengelidir. Yaşlanan kemik düzenli olarak yeni doku ile yer değiştirir. Böylece mekanik yüke ve gerime adapte olur. 1990 yılında Frost bu süreci kemik remodelasyonu olarak tanımlamıştır.²⁵

Yeniden şekillenmenin 4 ana amacı vardır:

- Kalsiyum dengesinin sağlanması için kalsiyum mobilizasyonu
- Eski kemik dokularının yenilerle değiştirilmesi
- İskeletin değişik stres, ağırlık ve yük taşıma koşullarına uyum sağlama
- Hasar gören kemiğin mikroskopik ve makroskopik tamiri.

Remodelasyon süreci içinde osteoklastlar ve osteoblastlar, **temel çoklu hücresel birim** [(TÇB) (Basic Multicellular Unit)] olarak adlandırılan üniteler içinde birlikte fonksiyon gösterirler. TÇB'lerin düzeni kortikal ve trabeküler kemikte farklılık gösterir. Kortikal kemikte TÇB'ler silindirik formda 1-2 mm uzunluğunda 0,2-0,4 mm genişliğindedir; Yetişkinlik döneminde canlı kemik dokusu mekanik zorlanma çizgileri boyunca matriksini ve mineral depolarını sürekli olarak yeniler ve iskeletin değişen dış koşullara adapte olmasını sağlar. Erişkin iskeleti yaklaşık 10 yılda bir kendisini tamamen yeniler.

TÇB in ömürleri yaklaşık 6–9 aydır ve günde 25 mikrometre hızla çalışırlar.¹⁴ Bu süre osteoblast ve osteoklastların yaşam sürelerinden daha uzundur. Bu yüzden yaşlı hücrelerin yenileri ile yer değiştirmesi için öncül hücrelerinin tekrar farklılaşması gerekmektedir. Öncül hücrelerin potansiyel kaynağı, her bir TÇB'nin ortasındaki kapiller damarlardır.

Remodelasyon döngüsü 3 ardışık fazdan oluşur: Rezorpsiyon fazı, hazırlık fazı, kemik oluşumu fazı. Rezorpsiyon, kısmen farklılaşmış, tek çekirdekli preosteoklastların, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşeceği kemik yüzeyine göçü ile başlar. Osteoklastik rezorpsiyonun tamamlanması sonrası tek çekirdekli hücrelerin kemik yüzeyinde ortaya çıkmasıyla hazırlık fazı başlar. Bu hücreler yeni osteoblastların farklılaşım, göç ve kemik oluşumu sağlayabilecekleri bir yüzeyoluştururlar. Kemik oluşum fazı, osteoblastların kemik üzerine yerleşmelerinden rezorbe edilen kemiğin tamamen yenilenmesine kadar devam eder. Sonrasında yüzey yayvan sıralı hücrelerle kaplanır ve yeni bir remodelasyon döngüsü başlayıncaya kadar devam edecek olan dinlenme periyodu başlar (Şekil I). Remodelasyon döngüsünün fazları değişik uzunluktadır. Rezorpsiyon fazı yaklaşık 2 hafta kadar sürer, hazırlık fazı ise 4 ya da 5 haftaya kadar devam eder. Buna rağmen kemik oluşum fazı yeni yapısal birim oluşturuluncaya kadar yaklaşık, 4 ay sürebilir.²³

Kemik remodelasyon döngüsü osteoblast hücre serisi tarafından oluşturulan aktivasyonla başlar. Aktivasyon kemik iliğindeki osteositleri, sıra hücrelerini ve preosteoblastları içerebilir. Osteoblast serisindeki sorumlu gerçek hücreler halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hücreler şekil değiştirerek enzim salgılamaya başlarlar. Enzimler kemik yüzeydeki proteinleri sindirerek, TNF (tumor necrosis factor) ailesi üyelerinden olan, RANKL (Receptor activator of NF-kappa B ligand) olarak adlandırılan 317 aminoasitlik peptidi açığa çıkarırlar. RANKL / RANK etkileşimi sonrası osteoklast serisi hematopoetik hücreler aktive olur, farklılaşır ve böylece rezorpsiyon süreci başlar. Bununla birlikte apoptozu baskılanarak osteoklastın yaşam süresi de uzatılır. Bu etkileşim, kemik

rezorpsiyonu ve kemik oluşumunun RANKL üzerinden birliktelik gösterdiğine işaret etmektedir.²³

RANKL/RANK etkileşimi TNF reseptör ailesinden, salgılanabilir dimerik bir glikoprotein olan 120 kDa ağırlığındaki osteoprotegerin (OPG) tarafından bloke edilir. OPG, RANKL için tuzak reseptör gibi hareket eder (antagonistik etkili çözünebilir reseptör). Temel olarak osteoblast serisi hücreler tarafından üretilen bu protein, kemik iliğindeki diğer hücreler tarafından da üretilir. OPG, osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu engelleyerek, ayrıca apoptozunu indükleyerek, kemik rezorpsiyonunu düzenler. OPG kemik matrisi içerisinde değildir. Bu nedenle kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi tamamen geri dönüşümlüdür.^{23,26}

Kemik Remodelasyonunun Kontrolü. Sistemik Kontrol:

Paratiroid Hormon:

Kalsiyum homeostazındaki en önemli düzenleyicidir. Bu hormon serum kalsiyum konsantrasyonunu, kemik rezorpsiyonunu uyararak renal tübüllerden kalsiyum geri emilimini artırarak ve renal kalsitriol üretimi ile sağlar. PTH aralıklı verildiğinde kemik oluşumunu uyarır, Sürekli verildiğinde ise kemik rezorpsiyonunu uyarır. Kalsitriol (1.25 (OH). Vit. D3) bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Bu yolla kemik mineralizasyonu sağlanır. Ek olarak vitamin D3'ün kemik üzerinde önemli anabolik etkisi vardır. Bu nedenle kemik döngüsünde çift yönlü bir etki oluşturur.

Kalsitonin:

Farmakolojik dozlardaki kalsitonin osteoklastlardaki kıvrık kenarın kaybolmasını ve osteoklast hareketinin durmasını sağlar. Ayrıca osteoklast üzerindeki reseptörü yoluyla proteolitik enzimlerin salgılanmasını inhibe eder. Bu etki doz bağımlıdır. Yetişkin iskeletinde fizyolojik rolü çok azdır.

Büyüme Hormonu (GH)/IGF-I sistemi ve IGF-II, özellikle endokondral kemik oluşumu ve büyüme plağında olmak üzere iskelet gelişimi için oldukça önemlidir. Kemik oluşum ve rezorpsiyonunu birlikte düzenleyerek yetişkin kemik kütlesinin temel belirleyicilerindendir.

Glukokortikoidler:

Kemik hücreleri üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahiptirler. Osteoblast olgunlaşmasında ve mezenkimal öncül hücrelerin farklılaşmasında etkilidirler. Osteoblast aktivitesini azaltırlar. Glukokortikoidler kemik hücrelerini remodelasyon düzenleyicilerine karşı daha duyarlı hale getirirler. Osteoklastları aktive ederler. Tiroid hormonların hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik oluşumunu uyarırlar. Bu nedenle kemik döngüsü hiper- tiroidizmde artar ve daha fazla kemik kaybı olabilir.

Östrojen Hormonu:

Postmenopozal ostoporozda hücreseel seviyede görülen kemik kaybı osteoklast ve osteoblast aktiviteleri arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Östrojen hormonu normal fizyolojik kemik remodelasyonunda ve fizyolojik kemik döngüsünde merkezi bir öneme sahiptir. Östrojen bu fonksiyonunu kemik hücrelerinin yaşam sürelerini düzenleyerek ve sitokinlerce indüklenmiş osteoklastogenezisi azaltarak gerçekleştirir.

Östrojenin olmadığı ortamda dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) üretiminin azalması sonucunda T hücrelerinden TNF alfa salınımında artış meydana gelir. Buna ek olarak monositler daha fazla miktarda interlökin-1 (IL-1) üretmeye başlarlar.

TNF, Makrofaj- Koloni uyarıcı faktörünü (M-CSF) ve RANKL üretimini uyararak osteoklast prekürsörlerinden osteoklast üretimini indükler. Aynı zamanda IL-1 ve RANKL osteoklastların apoptozisini önleyerek yaşam sürelerini uzatır.

Östrojen eksikliğinde osteositlerin yaşam süreleri kısalır. Osteoblastların mekanik uyarılara olan cevabının ve kemiğin hasar görmüş kısımlarını tespit ve tamir etme kabiliyetinin azaldığı gözlenir. Östrojen IL-1 ve TNF'nin negatif regülasyonunu sağlamanın yanı sıra TGF- β üretiminin artmasına yol açarak osteoklast apoptozisini hızlandırır.²⁷ Bir önemli antirezorptif etkisi de osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) salımını stimule etmesidir.²⁸

Lokal kontrol:

Kemik hücre fonksiyonunun lokal kontrolü gözönüne alındığında yeni keşfedilen OPG / RANKL / RANK sistemi osteoklastogenezisin kontrolü ve genel kemik remodelasyonu hakkında daha net bir görüş sağlamıştır. Preosteoblastik stromal hücrelerin yüzeyinde

bulunan RANKL osteoklastik öncü hücrelerin RANK reseptörüne bağlanır ve osteoklastik hücrelerin farklılaşması, çok çekirdekli hücrelere dönüşmesi, aktivasyonu ve devamlılıkları kritik önemdedir. OPG, RANKL'nin etkilerini engelleyerek tüm sistemi inhibe eder. Preosteoblastik hücrelerdeki reseptörü c-Fms'ye bağlanan M-CSF (macrophage colony stimulating factor) osteoklast gelişiminde gerekli görülmektedir. Çünkü prekürsör hücre havuzunun temel belirleyicisidir.

OPG aşırı ekspresyonu ya da RANKL kaybı olan (örneğin osteopetrozis) ve OPG yetersizliği ya da RANKL aşırı ekspresyonu olan (örneğin osteoporozis) zıt fenotipli fareler ile, OPG ve RANKL üzerinde sistemik hormonlar, büyüme hormonları ve sitokinlerin uyarıcı veya baskılayıcı etkileri olduğu hipotezini doğrulanmıştır. Rezorptif ve antirezorptif ajanların oranları osteoklast farklılaşmasını, aktivasyonunu ve apoptozisin derecesini kontrol eder.

TNF-alfa ve interlekin -10 gibi bir grup sitokin, MCSF üretimini uyararak ve direkt RANKL ekspresyonunu artırarak bu sisteme etki ederler. Ek olarak bazı sitokin ve hormonlar etkilerini OPG ve RANKL üretimini kontrol ederek osteoklastlar üzerinden etkilerini gösterirler. Osteoblast, osteoklast ve stromal hücreler tarafından salgılanan ve pleotropik bir sitokin olan interlekin-6, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarması ve yüksek kemik döngüsü olan durumlarda ise osteoblast oluşumunu uyarması ile kemik döngüsünde önemli bir düzenleyici olarak görülmektedir.

Son dönem çalışmalar osteoblast kaynaklı PTHrP'nin osteojenik hücrelerin iyileştirilmesini artırarak ve osteoblastların apoptozisini engelleyerek kemik hücre fonksiyonunda önemli bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.^{23,29}

2.1.4 Kemik Mineral Dengeleşimi ve Endokrin Sistemin Kemik Üzerindeki Etkisi:

Kalsiyum:

Kemiğin mineral içeriğinin ana bileşenidir. Birçok biyolojik fonksiyonlar için gereklidir. Kalsiyum, hücreler arası ve hücre içi sinyalizasyon, sinir iletimi, kas kasılması, kan pıhtılaşması, enzimatik olaylar, hücre membranının ve iskeletin fonksiyonları, hücre büyümesi, endokrin ve ekzokrin faktörlerin sentezi ve salınmasında görev alır. Kalsiyum ve fosfor birlikte, kemiğin mekanik ve ağırlık taşıma gücünü sağlayan hidroksiapatit kristallerini $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluşturur. Total vücut ağırlığının % 65'i bu yapı tarafından sağlanır.³⁰

Toplam vücut kalsiyumu, 1000-1200 gr kadardır. Bunun yaklaşık % 99'u iskelet sisteminin yapısında yer alırken, % 1 kadarı yumuşak dokularda ve % 0,2'den daha azı hücre dışı sıvılarda yer alır. Günlük kalsiyum gereksinimi, yaşa göre değişmektedir. Yaşamın ilk aylarında 210 mg/dl olan ihtiyaç, adölesan çağda 1300 mg/gün'e kadar ulaşmaktadır.

İhtiyaç olan kalsiyumun en iyi karşılandığı ürünler süt ve süt ürünleridir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun normal düzeylerde tutulmasında iskelet sistemi, böbrekler ve ince bağırsak önemli rol almaktadır. Bu organları etkileyen kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR), paratiroid hormon (PTH) ve onun reseptörü olan paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP-R), tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salgılanan kalsitonin ve 1.25 (OH)₂Vit.D₃ kalsitriol (aktif vitamin D) sayesinde kalsiyum dengeleşimi düzenlenmektedir. Günde yaklaşık 1 gr Ca feçese kaybedilebilir. İdrar kaybı 150-300 mg'dır.

Fosfor:

İnsan vücudunda kalsiyumdan sonra en fazla bulunan mineraldir. Erişkin vücudunun yaklaşık %1 ini (600-700 gr) oluşturur. Bunun yaklaşık %85 i kalsiyum fosfat (hidroksiapatit) kristali olarak iskelet sisteminde bulunur. Kalanı ise başlıca yumuşak dokularda, % 14 ü hücre içi, % 1 i ise hücre dışı sıvılarda yer alır. D vitamini ve büyüme hormonu fosfat emilimini artırmakta, PTH ise etkisini vitamin D üzerinden dolaylı yolla göstermektedir.

Magnezyum:

Vücutta en çok bulunan dördüncü katyon, hücrede ise potasyumdan sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Glukoz metabolizması ve ATP'nin normal fonksiyon gösterebilmesi için magnezyum çok önemlidir. Erişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 20-28 gr magnezyum bulunur. Total vücut deposunun yaklaşık % 67'si kemikte, % 31'i hücre içi (% 20'si kaslarda, geri kalanı diğer yumuşak dokularda) ve % 1-2'si hücre dışı sıvılarda yer alır.

2.1.5 Kemik Üzerine Etkili Hormonlar:

Paratiroid Hormon (PTH):

Paratiroid bezlerde üretilen ve burada sekretuar granüllerde salınmak için depolanan 84 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Serum iyonize kalsiyum düzeylerine duyarlı olan "**Kalsiyum Duyarlı Reseptörler (CaSR)**" aracılığıyla PTH salınımı düzenlenir. Kalsiyum duyarlı reseptörler, paratiroid hücrelerinden başka tirodin C hücrelerinde ve böbrekte

Henle'nin ince çıkan kısmında da yer alır. PTH salınımı, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve kalsitriol eksikliğinde artarken, ciddi hipomagnezemide salınımı azalır. PTH'nun hedef organları arasında, böbrekler, kemik ve gastrointestinal sistem bulunmaktadır. Kemik ve böbrekler üzerine direkt, gastrointestinal sisteme ise kalsitirol üzerinden dolaylı olarak etki etmektedir.

PTH'nun Kemik Üzerine Etkileri:

- Kemikler üzerinde anabolik veya katabolik etkiye neden olarak kemik döngüsünü artırır.
- Kemiklerin rezorbsiyonuna neden olarak kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını artırır.
- Kemiklerde, osteoblastların kollajen sentezini kısıtlar.
- Öncül hücrelerin osteoklast ve osteoblastlara dönüşümünü sağlar.
- Kemikğin kalsiyum bağlama kapasitesini azaltır.
- Böbrekte; Henle'nin çıkan kısmı ve distal tübüllere etki ederek kalsiyum ve magnezyumun aktif geri emilimini, potasyum, fosfor ve bikarbonatın atılımını sağlar.
- Böbrekte 1- α -hidroksilaz enzimini aktive ederek aktif vitamin D oluşumunu artırır.
- Barsaklardan kalsiyum ve fosfor geri emilimini dolaylı yoldan artırır.

Bu görevini, böbreklerde kalsitriolün oluşumunu artırarak yerine getirir. Ortalama kan PTH düzeyi, 10-60 pg/ml' dir.

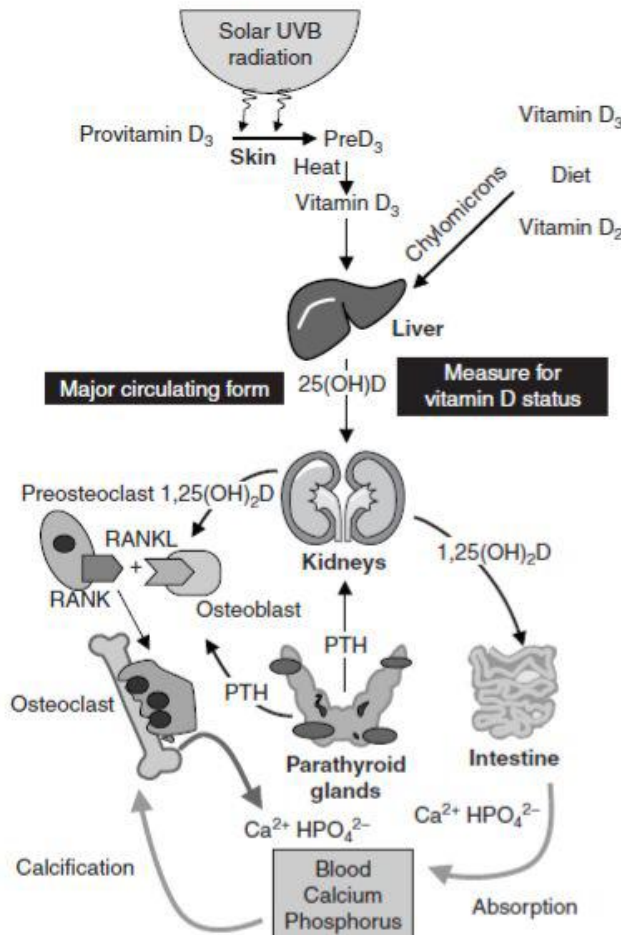
D Vitamini:

Esas kaynağı ultraviyole ışınlarıdır. Çünkü çok az besin D vitamini içermektedir. D vitamini bitkisel kaynaklarda D2 (ergokalsiferol), hayvansal kaynaklarda D3 (kolekalsiferol) şeklinde bulunmaktadır. Ciltte sentez edilen D vitamini de D3 şeklindedir ve bu formların biyolojik etkinlikleri benzerdir.³¹ Ultraviyole ışınları ile ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen ya da besinlerle oral yoldan alınan D vitamini dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (karaciğerde sentezlenen bir α globulindir.) bağlanarak karaciğere gelir. D vitamini karaciğerde sitokrom p450 benzeri bir enzim sistemiyle hidroksillenerek 25-hidroksi-D [25(OH)D=kalsifediol] meydana gelir. 25(OH) D vücutta D vitamininin deposudur.

25(OH) D'nin yaklaşık % 88'i D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınır, %0,03'ü serbesttir, kalan kısım ise albumine bağlı olarak taşınır. 25(OH) D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır.

Nefrotik sendrom gibi D vitamini bağlayıcı proteinin atılımının arttığı durumlarda 25(OH) D'nin yarı ömrü kısalır.³²

Aktif D vitamininin oluşması için gereken son basamak böbrekte meydana gelir. Bu basamakta 25(OH) D proksimal kıvrımlı tübülde bulunan sitokrom p450 benzeri karışık oksidaz fonksiyonu olan 1 α -hidroksilaz ile hidroksillenerek aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂ D₃ meydana gelir. Bu basamak sıkı şekilde kontrol altındadır. Parathormon bu enzimi uyarırken, kalsiyum ve 1,25(OH)₂ D₃ bu enzimi inhibe eder. D vitamininin inaktivasyonu birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzimiyle olur. İnaktive olan vitamin safrayla salgılanır ve tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Bu döngüdeki herhangi bir bozulma D vitamini metabolitlerinin hızlanmış kaybına neden olur.³²



Şekil 1: D Vitamini Metabolizması

D vitamininin iki temel fizyolojik görevi vardır;

1. Birincisi vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp, bunların kan düzeyini yükseltmek
2. İkincisi de tutulan bu iki iyonun kandan, kemik matriksine geçmesini sağlayarak kemiklerin mineralizasyonu gerçekleştirmektir.

Kemikte aktif D vitamini metabolitleri osteoklast aktivitesini arttırırlar, aynı zamanda osteoblastlardan osteokalsin ve osteopontin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin salınımını uyarırlar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bağırsaklarda kalsiyum emilimini arttırarak ve kalsiyumun konsantrasyon farkının tersi yönde taşınmasına yardımcı olan calbindin proteinlerini salgırlar.³³

D vitamini eksikliği yapım ya da alım azlığına, aşırı D vitamini kaybına, azalmış 25-hidroksilasyona, azalmış 1α -hidroksilasyona ya da hedef organ direncine bağlı olabilir. Güneş ışığından az faydalanma, D vitamini ve kalsiyumdan fakir beslenme gibi yaşam tarzındaki değişiklikleri ile beraber yaşlanma ile ortaya çıkan D vitamini ve metabolitlerinin yetersiz sentezi, D vitaminine yetersiz cevap oluşturulması negatif kalsiyum dengesi oluşmasına yol açmaktadır

Kalsitonin:

Tiroid bezinin Parafoliküler C hücrelerinden salgılanan 32 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. Doğrudan osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Kan kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu düşürür. Osteoblast üzerine etkili değildir. Böbrekten kalsiyum atılımını artırır. Kemikler ve böbrekler üzerine etkisi PTH ın tersidir. Serum kalsiyum düzeyindeki artış, CaSR üzerinden primer olarak kalsitonin salınımını uyarır.

2.1.6 Osteoporotik Kemiğin Özellikleri:

- Matrikste mineralizasyon defekti vardır.
- Trabeküler bağlantılarda kayıp olur. Normal trabeküler kemik horizontal ve vertikal trabeküllerin oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik kemikte trabeküler plakların yerini ince plaklar alır. Trabeküler yapı bozulur. Yaşlanma ile birlikte horizontal trabeküller, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Erkeklerde trabeküller incelirken, kadınlarda trabeküller tamamen ortadan kalkmaktadır.

- Kortikal porozite artar. Kemik korteksinde meydana gelen boşlukların sayısı ve büyüklüğü arttıkça porozite artmaktadır. Bu boşluklar Havers kanalları, osteosit lakunaları ve rezorbe edilen kemik alanlarından meydana gelmektedir.
- Mikroskobik kırıklar meydana gelir.
- Sement çizgilerinin birikimi meydana gelir. Sement çizgileri, yeniden yapılanma sürecinde artan kollajen liflerden meydana gelir. Yaşın ilerlemesi ile döngünün artması, hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgi sıklığını arttırır.
- Kemik yorgunluğu. Bütün katı yapılarda olduğu gibi kemik de tekrarlanan streslerle hasara uğrar. Ancak, diğer yapılaradan farklı olarak kendini tamir edebilir. Eğer kemiğin remodeling aktivitesinde aksama olursa, bu durum stres kırıklarına yol açabilir. Osteoporozda daha az kemik dokusu olması aktivite ile ortaya çıkan zorlanmaların daha da artışı demektir. Ek olarak, trabeküler kayıp tamamlandıkça kemiğin döngüsü yavaşlayabilir ve kemik daha sert bir hal alır. Yaşla birlikte mikro kırık sayısı artar. Mikro kırıklara en sık osteoporotik kemikte rastlanır.³⁴

2.2 Osteoporoz Tanımı ve Epidemiyolojisi

Osteoporozun ilk tarifi 1829 yılında göze kemik anlamında ‘Porous bone’ başlığı ile Jean Georges Lopstein tarafından yapılmıştır.^{35,36} Osteoporoz ve osteomalasi (kemik erimesi - kemik yumuşaması) kavramları arasındaki karışıklık histolojik seviyede 1885 yılında Pommer tarafından tespit edilmiştir. Klinik seviyede ise tanı 1941 – 1948 yılları arasında Albright, Burnett, Cope ve Parsons tarafından konulmuştur.³⁷

Osteoporoz, kemik mineral içeriği ve organik matriksinin eşit oranda azalmasıyla gelişen düşük kemik kütlesi ile mikro mimarisindeki bozulma sonucu kemik kalitesinde azalma ve kırılabilirliğinde artışa yol açan metabolik ve sistemik bir hastalıktır.³⁸

Amsterdam’da 1996 yılında yapılan Dünya Osteoporoz Kongresi sonundaki konsensusa göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, tanı yöntemlerinden Dual Energy X-Ray Absorbsiyometre (DXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) veya kemik mineral içeriğinin (KMD) 1 standart sapmanın (SD) altında olması Normal; KMY’nin genç erişkine göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olması Osteopeni; KMY’nin genç erişkine göre -2.5 SD’den fazla olması Osteoporoz; KMY’nin genç erişkine göre -2.5 SD’nin üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması ise Yerleşmiş Osteoporoz olarak

tanımlanmıştır. Bu son tanımlamaya göre, osteoporoz tanımı için kırık olması şart değildir ve tanı koyabilmek için DXA gereklidir.³⁹

Osteoporoz ve buna bağlı meydana gelen kırıklar morbidite, yetersizlik, mortalitede artış ve hayat kalitesinde azalmaya bağlı olarak gün geçtikçe daha önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. Kadınlarda menapozla birlikte ovaryan fonksiyonların kaybı sonucu kemik kaybı artmaktadır. 70-80'li yaşlarda birçok kadında osteoporoz ve fragilite kırıkları ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılında yayınladığı bir bildiride Avrupa Birliği ülkelerinde günde yaklaşık 1700 adet yani yılda yaklaşık 650,000 adet osteoporozla bağlı kırık olduğu bildirilmiştir.³⁹

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Ortaya çıkan komplikasyonlar sonucu önemli derecede maddi ve manevi yüke neden olan bir sağlık problemidir. Kişilerin yaşam kalitesini düşürmektedir. Osteoporozun en önemli komplikasyonu kırık olduğu için yapılan çalışmalar daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Osteoporozla bağlı kırık gelişimi ileri yaşlarda giderek artmaktadır. Erkeklerin % 13'ünde ve kadınların % 40'ında bir ya da daha fazla osteoporotik kırık gelişmektedir. Osteoporozla bağlı olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebra, kalça ve el bileğinde daha yaygın oluşmaktadır.⁴⁰

Yaşlılarda görülen kırıkların % 75'inden osteoporoz sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde ABD'de osteoporozla bağlı yılda 1.3 milyon kırık olmakta ve bunların 300.000'ini kalça kırıkları, 700.000'ini ise omurga kırıkları oluşturmaktadır.⁴¹ Osteoporozla bağlı vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık %20'si 1 yıl içinde yeni bir vertebra kırığı geçirir. Geçirilen her vertebra kırığı ise kalça kırığı riskini 3 yıl içinde 4,5 kat arttırmaktadır.⁴²

Kırık epidemiyolojisinde, toplumlarda yaşam süresince iki dönemde kırık miktarı artar. Bu dönemler kemik yapının yeterli olmadığı puberte ile yaşlılık dönemleridir. Çocuklarda 5-20 yaş arasında, yaşlılarda ise 50 yaşın üzerinde kırık oranı artar. Erişkinler üzerinde yapılan uluslararası epidemiyolojik çalışmaların ilki ve en önemlisi ABD'nin Minnesota bölgesinde 1992'de gerçekleştirilmiştir. Düşük kemik dansiteli 30-40 yaşları arasındaki kadınlarda % 4,2 , 40-50 yaş grubunda % 4, 50-60 yaş grubunda % 25.9, 60-70 yaş grubunda % 37.3, 70-80 arasında % 57.7, 80 yaş üzerinde % 84 oranında kemik kaybı saptanmıştır. Bu çalışmada genelde 50 yaş üzerindeki beyaz kadınların % 32'sinde bel omurgası, % 29'unda proksimal femur, % 26'sında ise radius'ta düşük kemik kütlesi

(osteopeni) tespit edilmiştir. Bu üç bölgeden herhangi birinde ise kemik kaybının yaklaşık % 45 olduğu kemik dansitometreleri ile doğrulanmıştır.⁴³

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 50 yaş üstü beyaz popülasyonda, bayanların %50, erkeklerin %20'sinin hayatlarının geri kalan döneminde bir osteoporotik kırığa maruz kalacağı öngörülmektedir. Osteoporotik kırıkların ortalama yıllık tedavi maliyetleri ABD sağlık bütçesine 20 milyar dolar, Avrupa birliği ülkelerinde ise 30 milyar dolar yük bindirmiştir.³

2.3 Osteoporozda sık görülen kırıklar

Kalça Kırıkları:

Osteoporotik kırıklarda, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile en ciddi sorun oluşturan kalça kırıklarıdır. Kalça kırığı insidansı yaşla birlikte artar ve tüm kalça kırıklarının % 80'i kadınlarda olmaktadır. 80 yaş civarında kümülatif prevalans % 6 civarındadır. Beyaz kadınlarda 80 yaşına kadar kalça kırığı geçirme riski % 15 iken erkeklerde bu oran % 5'tir. Kalça kırıkları genellikle düşme sonucu oluşur. Sıklığı kışın artmaktadır. Bunun nedeni kışın güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D eksikliği ve düşük ısılarda nöromusküler koordinasyonun bozulmasıdır.⁴⁴

Kalça kırıklarının dağılımında etnik farklılıklar da yaş kadar önemli rol oynar. Siyahlarda kalça kırığının ortaya çıkma sıklığı beyazların 1/ 20'si kadardır. Siyah erkek ve kadında beyazların aksine sıklık benzerdir. Buna karşılık uzak doğuda kemik kütlesi beyazlara göre daha düşük olmakla birlikte kırık sıklığı her iki etnik grubun arasında bir yer almaktadır. Bu tamamen femur boynunun geometrisi ile ilgilidir.⁴⁵

Kalça kırıklarının oluşmasında önemli faktörlerden birisi kemik geometrisidir. Proksimal femur kırıklarında geometrik parametreler kalça aks uzunluğu, femur diafizinin kortikal kalınlığı, femur boyun korteks kalınlığı, tensil trabeküler indeks ve trokanterik bölge genişliğidir.⁴⁶

Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) sonuçlarına göre düşük kemik kitlesi, kısa doğurganlık süresi, düşük fiziksel aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada şehirde yaşayanlarda kırsal kesime göre daha fazla kalça kırığı görülmektedir. Ancak MEDOS

çalışmasının Türkiye sonuçlarında diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyük şehirler dışında Samsun, Diyarbakır ve Erzurum kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı riski kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur.⁴⁷

Kalça kırıklarının sıklığı mevsimsel bir değişiklik gösterir. Kış aylarında muhtemelen travmanın artması sonucu yaz aylarına göre kırık daha çok olmaktadır. Görülen proksimal femur kırıkları femur boyun, intertrokanterik veya subtrokanterik kırıklardır. Yapılan çalışmalar sonucunda femur boynu kırıklarının genetik yatkınlık ile ilgili olabileceği belirtilirken, intertrokanterik kırıklarda yaşlanma ve trabeküler kemik yoğunluğunda azalmanın daha çok etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

Kalça kırıkları, yaşam kalitesi üzerine en fazla etkili olan kırıklardır. Kırıktan sonra hastaların % 40'ı bağımsız yürüyememekte, % 60'ı günlük yaşam aktivitelerinde yardıma gereksinim duymakta ve kırık öncesi bağımsız yaşayanların % 25'i kısmen bağımlı hale gelmektedir.⁴⁴

Kalça kırığını takiben yıllık mortalite hızı % 20'ye yaklaşır. Yaşayanların yarısında ise kalıcı bozukluklar ortaya çıkar. Kalça kırığının maliyeti de diğer kırıklara göre oldukça yüksektir. Hastanede kalış süresi ortalama 30 gündür. İngilterede yıllık maliyetin 165 milyon sterlin kadar olduğu hesaplanmıştır. Bunlara hastane dışı rehabilitasyon ve hastanın bireysel harcamaları eklenirse bu rakam 500 milyona ulaşır.^{49,50}

Kalça kırığı geçiren 12 kişiden birinin 2 yıl içinde ikinci kalça kırığı geçirmesi söz konusudur.⁵¹ İkinci kalça kırığı riski, birinci kalça kırığını izleyen ilk 8 ayda giderek artar ve 8. ayda maksimum seviyeye çıkar. Önceki kalça kırığı sadece yeni bir kalça kırığı için değil, vertebra, ön kol kırığı gibi diğer osteoporotik kırıklar için de önemli bir risk faktörüdür.⁵²

Vertebra Kırıkları

Vertebra kırıklarının epidemiyolojisi kalça kırıklarına göre daha az bilinmektedir. Bunun önemli bir nedeni vertebra kırıklarının bazen ağrısız seyretmesi ve fark edilememesidir. Diğer bir neden ise lateral torakolomber grafilerden tanının zor olmasıdır. Vertebral kırıklar en sık olarak iki bölgede bulunurlar; T 7-8 ve T12-L1 arasındadır. Vertebra kırıklarının sıklığının yaşın ilerlemesi ile devamlı artmaktadır. Kalça kırıkları ile karşılaştırıldığında 50 yaş üzerindeki kadınlarda vertebra kırıkları 3 kat daha fazladır. 50

yaştan önce bu kırıklar çok seyrekir. İsrail’de 48-84 yaş arasındaki kişilerde vertebra kompresyon kırıklarının prevalansı kadınlarda erkeklerden 7 misli daha fazla olduğu saptanmıştır.⁴⁴

Vertebra kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha erken görülmektedir. Amerikalı kadınlarda radyolojik taramalar 50-85 yaş arasındaki vertebra kırık sıklığında hızlı bir artış olduğunu göstermiştir. Menapozdan sonra oluşan vertebra kırıkları ise genellikle kompresyon veya kollaps şeklindedir. Zaman zaman şiddetli ağrıya neden olur. Fiziksel travmalar kalça ve distal radius kırıklarının oluşumu için önemli iken, vertebra kırıklarında belirgin bir rol oynamazlar. Bu tip kırıklarda daha çok ani postür değişiklikleri gibi durumlarda oluşma söz konusudur.⁵³

Vertebralarda kompresyon kırıklarının oluşması nedeniyle vertebral kolonun postürü bozularak duruş bozuklukları ortaya çıkabilir. Dorsal kifoz ve lomber lordoz artar. Omuzlar öne doğru çıkar. Servikal lordozun artması ile başın ağırlık çizgisi öne doğru yer değiştirir. Karında öne doğru bombeleşme olur ve tipik bir görünüm ortaya çıkar. Vertebra kırıklarının sayısına bağlı olarak hastanın boyu 5-7 cm arasında kısalabilir. Deformitelere bağlı olarak bireyin özgüveni etkilenebilir. Ayrıca fiziksel görünüm değişiklikleri bireylerde depresyon gelişimine neden olabilir.^{54,55}

Distal Önkol Kırıkları

Özellikle kış mevsiminde açık el üzerine düşme sonucu olmaktadır. Distal önkol kırıklarının % 85’i kadınlarda görülür. Kadın/erkek oranı 4/1 olan bu kırıkların oluşma oranları, kalça ve vertebra kırıklarından daha belirgin olarak yaşa ve cinse bağlıdır.⁵⁶ Distal radius kırıklarının kadınlarda sıklığı 40-65 yaş arasında lineer bir artış gösterir. Daha sonra plato değerine ulaşır. Erkeklerde ise 20-80 yaşları arasında sabit kalır.⁴¹

Proksimal Humerus Kırıkları

Bu bölgenin kırıklarında insidans proksimal tibia ve pelvis kırıklarına benzer. Erkeklerde insidans yaştan ilerlemesi ile artmazken, kadınlarda yaştan ilerlemesi ile hızla artar. Tüm proksimal humerus kırıklarının % 83’ü 35 yaş ve üzerinde, ayrıca % 74’ü kadınlarda olmaktadır. Bu kırıkların ¾’ü orta derecede bir travma sonucunda ortaya çıkar. Humerusun

diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık olma riski daha fazladır.⁵⁷

2.4 Osteoporoz Sınıflaması:

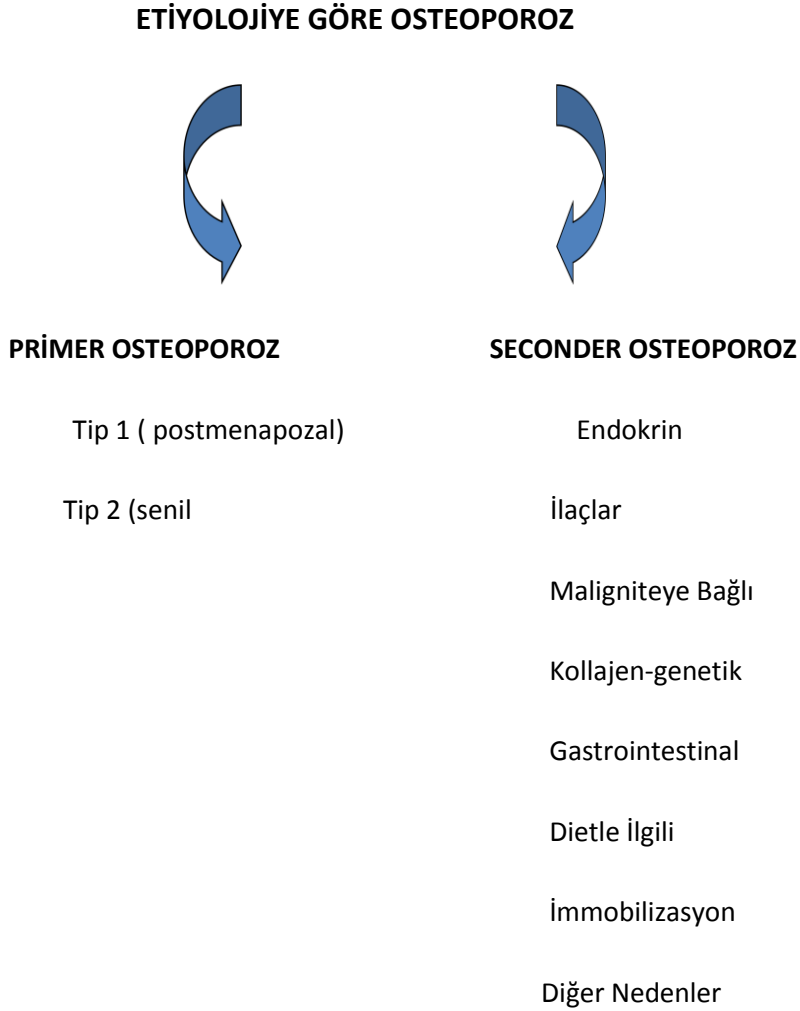
Osteoporoz için, yaşa, cinsiyete ve lokalizasyonuna, histolojiye, etiyolojiye, tutulan kemik yapısına göre birçok sınıflama geliştirilmiştir (Tablo I). Yaygın kullanılan sınıflamalardan biri, Albright sınıflaması olup, bu sınıflamada osteoporoz, üç gruba ayrılmaktadır:

- 65 yaşa kadar kadınlarda görülen, postmenopozal osteoporoz
- 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen, senil osteoporoz
- Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedenin ortaya konamadığı, idiyopatik osteoporoz.

Tablo I: Osteoporozun Değişik Faktörlere Göre Sınıflaması

Etiyolojiye göre	-Primer osteoporoz - Sekonder osteoporoz
Yaşa göre	- Juvenil osteoporoz - Eriskin osteoporoz - Senil osteoporoz
Tutulan kemik doku özelliğine göre	- Trabeküler osteoporoz - Kortikal osteoporoz
Lokalizasyona göre	- Genel osteoporoz - Bölgesel osteoporoz
Histolojik özelliğe göre	- Hızlı döngülü osteoporoz - Yavaş döngülü osteoporoz

Etiyolojiye göre de osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflanmaktadır (Şekil 2). Daha sonraları Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip 1 osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip 2 osteoporoz terimini kullanmışlardır.⁵⁸



Şekil 2: Osteoporozun Etiyolojiye Göre Sınıflaması

Tip I osteoporoz temelde menopoş sonrası dönemde görülen kemik kaybı ile ilişkilendirilmiş olup genellikle 65 yaş altı bireylerde görülmektedir. Genellikle en fazla kemik kaybı trabeküler kemikte yaşanır. Kadınlarda menopoş sonrasında over fonksiyonlarının azalması sonucunda kandaki östrojen seviyesi azalmakta ve kemikte osteopenik değişiklikler meydana gelmektedir.

Östrojen eksikliğine bağlı kemik yıkımında artma ve birbirini izleyecek şekilde paratiroid hormon sekresyonu ve böbrek 25(OH)-1 α -hidroksilaz aktivitesinde azalma sonucunda

bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması etyopatogeneizde önemlidir.⁵⁹ Bu tip osteoporozda en sık el bileği ve vertebra kırıkları görülmektedir. Tip 1 ve 2 osteoporozun karşılaştırılması Tablo II de verilmiştir.

Tip II osteoporoz patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte yaşın ilerlemesiyle böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D'nin üretiminin azalmasının neden olduğu düşünülmektedir. Senil osteoporoz sıklıkla 75 yaş ve üzerinde görülür ve en sık görülen osteoporotik kırık bölgesi kalça kemikleridir. Tip I osteoporozdan farklı olarak kortikal kemikte görülen aşırı yıkım sekonder hiperparatiroidizmle ilişkilidir.⁵⁹ Senil osteoporoz etyopatogenezinde PGE2 benzeri faaliyet, endojen heparin ve çinkonun rolü gösterilmiştir.

Tablo II: Tip 1 ve 2 Osteoporozun Karşılaştırılması

Özellik	Tip 1 postmenopozal	Tip 2 senil
Yaş (yıl)	50-75	>70
Cins (K/E)	6 : 1	2 : 1
Kemik kaybı şekli	Genelde trabeküler	Trabeküler ve kortikal
Kemik kaybı hızı	Hızlı/ kısa sürede	Yavaş/ uzun süreli
Kırık bölgesi	Omurga, distal radius	Omurga, kalça
Patogenezi	Rezorpsiyon artışı	Formasyon azalışı
Serum kalsiyumu	Normal	Normal
Serum fosforu	Normal	Normal
İdrar kalsiyumu	Artmış	Normal
Paratiroid fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Patogenezi	Östrojen eksikliği	Yaşlanma, Sekonder hiper paratroidi

2.5 Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerini bilmek ve yüksek risk altındaki kişileri tespit etmek osteoporoz ve kırıkların önlenmesi için gereklidir. Böylece bazı risk faktörleri değiştirilebilir ve osteoporotik kırıklar önlenabilir. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri şunlardır;

1. Yapısal, genetik, yaşlanma: Düşük kemik kitlesi, ileri yaş, kadın olmak, beyaz ırktan olmak, maternal öykü, prematür menopoz, zayıflık, kilo kaybı.

2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme: Sigara, alkol kullanımı, sedanter yaşam, uzun süreli immobilizasyon, kalsiyum ve D vitamini eksikliği, yüksek proteinli ya da fosfatlı diyet, vitamin K, Vitamin B12, çinko eksikliği, aşırı kafein ve sodyum alımı.

3. Tıbbi durumlar ve ilaçlar: Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, tiazid diüretikler, gastrektomi, kortikosteroidler, antikonvülzanlar, heparin.

4. Düşmeler ve düşme için risk faktörleri: Denge kaybı, yürüme bozuklukları, kas güçsüzlüğü, sedatif kullanımı, kognitif yetmezlik.

Düşük Kemik Kitlesi:

İskeletin büyümesi ve gelişmesi doğumdan önce başlar ve uzun yıllar boyunca devam eder. Çalışmalarda kemik kütlesindeki artışın 3. dekada kadar sürdüğü bildirilmiştir.⁶⁰ Yetişkinde kemik kütlesi, iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı olan doruk kemik kütlesine ve daha sonra meydana gelen kemik kayıp hızına bağlıdır.⁶¹

Erkekler tüm yaşamları boyunca doruk kemik kütlesinin % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır. Kadınlarda kayıp % 45-50 dir. Pik kemik kitlesini etkileyen faktörlerin başlıcaları; genetik, aile öyküsü, malnütrisyon, D vitamini ve kalsiyum eksikliği, immobilizasyon, sigara, hormonal faktörler, gecikmiş puberte, primer ve sekonder gonadal yetmezlik, multiparite, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımıdır.

Doruk kemik kütlesinin oluşumunda yüksek oranda genetik faktörlerin rol oynamaktadır. Genç yaşlarda genetik faktörlerin doruk kemik kütlesinin belirlenmesinde çevresel faktörlerden daha etkindir. Çevresel faktörler daha ileri yaşlarda önem kazanmaktadır. Ancak doğum öncesi dönemde plasental beslenme düzeyini etkileyen çeşitli faktörler gibi çevresel etkenler doruk kemik kütlesi belirlenmesinde genetik faktörlerin önüne geçmektedir. Özellikle son yıllarda maternal sigara kullanımı, beslenme ve fiziksel aktivite gibi anneye ait bazı faktörlerin de doruk kemik kütlesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kırık riskinin intrauterin hayat sırasında programlandığı düşünülmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve infantil dönemdeki vücut ağırlığı ile yetişkin kemik kütlesi arasında bir bağlantının olduğu savunulmaktadır.

En çok araştırılan gen Vitamin D reseptor (VDR) genidir. Çelişkili bilgiler verilmekle birlikte VDR genindeki polimorfizmin kemik mineral yoğunluğunun genetik değişkenliğinin % 15-75'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kollajen I A1, östrojen reseptörü, interlekin-6 ve tümör büyüme faktörü-b (TGF-b) genleride etkili olabilecek diğer genlerdir.⁶²

Postmenopozal ve ileri yaştaki kadınlarda düşük kemik kitlesinin artmış kırık riski ile ilişkili olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Kemik kitlesi ve kırık riski arasındaki ilişki oldukça güçlüdür. Örneğin kalça eklemine kemik mineral dansitesi, kendi yaş grubu için belirlenen ortalama değerin 1 standart deviasyon altında olan bir kadında kalça kırığı gelişme riski normal bir kadına göre 7 kat fazladır.⁶³

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen osteoporotik kırık riski hesaplaması (FRAX) algoritması ile 10 yıllık major osteoporotik kırık ihtimali saptanabilir. FRAX değerlendirme yöntemi ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, parental kalça kırık öyküsü, sigara tüketimi, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, sekonder osteoporoz nedenleri, alkol tüketimi ve/veya femur boyun KMY'den oluşan risk faktörlerine göre kırık riski hesaplanmaktadır⁶⁴ (Şekil 3) .

Fracture Risk Assessment Tool

FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES Select a Language

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country : Turkey Name / ID : About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 72 Y: M: D:

2. Sex ☐ Male ☒ Female

3. Weight (kg) 58

4. Height (cm) 162

5. Previous fracture ☒ No ☐ Yes

6. Parent fractured hip ☐ No ☒ Yes

7. Current smoking ☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units per day ☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
T-Score -1.0

Clear Calculate

BMI 22.1
The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	1.3
Hip fracture	0.4

Şekil 3: FRAX Kırık Riski Hesaplanması

Yaş, Cinsiyet, Irk:

Yaş, cinsiyet ve ırk kemik kitlesinin, dolayısıyla da kırık riskinin en önemli belirleyicilerindendir. Osteoporoz riski yaşla birlikte artmaktadır. Yaşla kemik kitlesi arasındaki ilişki postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha kuvvetlidir. İlerleyen yaşla birlikte kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi de azalır. 1,25 dihidroksi vitamin D'nin serum seviyeleri yaşla birlikte %50 oranında azalır. Renal bir enzim olan ve 25-hidroksi vitamin D'yi 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enziminin ve paratiroid hormon kan düzeylerinin yaşlılarda azaldığı gösterilmiştir.⁶⁵

Erkeklerde kemik kitlesi ve kortikal kemiğin kalınlığı kadınlardan fazladır. Erkeklerde bayanlara göre kas ve kemik kitlesinin fazla olması, beklenen ömrün daha kısa olması nedeniyle osteoporoz daha az oranda görülür.⁶⁶

Amerika Birlesik Devletleri'nde (ABD) 65 yaşın üzerindeki erkeklerde kalça kırık insidansı 4-5/1000 iken, kadınlarda 8-10/1000'dir. Omurga kırıklarında da oran benzerdir ve kadınlarda 2 kat fazladır. Distal radius, proksimal humerus ve pelvis kırık insidansı kadınlarda 8 kat fazladır.⁶⁵

Siyah ırk beyaz ırka göre daha yüksek kemik yoğunluğuna sahiptir. ABD'de yaşayan siyahların kemik kütlesi beyazlara göre daha yüksek, kalça kırık insidansı ise daha düşüktür. ABD'de yaşayan siyahların kemik kütlelerinin daha yüksek olmasının genetik etkenlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir.⁶⁷

Aile Öyküsü ve Doğurganlık Faktörleri:

Genetik faktörler pik kemik kitlesinin önemli belirleyicilerindendir. İkizlerle yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerin kemik kitlesi yönünden dizigot ikizlere göre daha benzer olduğu bulunmuştur. İdiopatik osteoporozluların yarısından fazlasında aile hikayesi bulunmuştur. Kalça kırığı hikayesi bulunan annelerin kızlarında beklenenden % 3-7 oranında daha az kemik yoğunluğu saptanmıştır.⁶⁸

Cerrahi menopoza girmiş olan hastalarda osteoporoz ve dolayısıyla kırık riski artmaktadır. Histerektomi yapılmış fakat overleri korunmuş kadınlarda, femur boynu ve lomber omurga kemik mineral yoğunluklarında azalma olmadığı bulunmuştur.⁶⁹

Gecikmiş puberte ve erken menopozda da kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski artmıştır. Gebelik ve laktasyonun kemik yoğunluğunu azalttığına dair inanışlar varken, bugün bu faktörlerin kemik yoğunluğunu arttırdığına dair çalışmalar çoğunluktadır. Sık aralıklarla çok doğum yapmış ve uzun dönem emziren kadınların kemik yoğunluklarında değişiklik olmadığı, gebeliğe bağlı osteoporoz gelişen kadınlarda kötü beslenme ve aile öyküsü bulunmasının osteoporoz ile kuvvetli ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Nulliparlarda osteoporoz ve kırık riski multiparlara göre daha yüksektir.⁷⁰

Vücut Yapısı:

Düşük vücut ağırlığı, düşük vücut kitle indeksi ve azalmış kas gücü azalmış kemik kütlesi ile ilişkilidir.⁷¹ Postmenopozal kadınlarda plazma östron ve östrodiol oranları vücut kitlesi ile orantılıdır. Ayrıca androstenedionun östrojene dönüşümü adipoz dokuda olduğu için zayıf yapılı olmak kemik kütlesini etkiler. Obez kadınlarda seks hormonu bağlayan globulin konsantrasyonları düşüktür. Böylece kullanılabilir serbest östrojen miktarı artmıştır. Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi kadın ve erkeklerde kalça, vertebra ve ön kol kırıklarına eğilimi arttırır. Adipoz dokudan salınan adiponektin ve leptin gibi hormonların kemik mineral yoğunluğunun korunmasında etkinlikleri gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda, adiponektin hormonunun osteoklast fonksiyonunu inhibe ederek kemik yıkımını engellediği saptanmıştır. Leptin hormonunun ise, bayanlarda KMY ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁷²

Menopoz:

Osteoporoz en sık postmenopozal kadınlarda görülür. Menopozda östradiol ve progesteronun dolaşımdaki seviyeleri düşer. Bu durum kemik rezorbsiyonunda artmaya, negatif kalsiyum dengesine, yüksek hızda kemik kaybına neden olur. Bu tablo östrojen tedavisi ile düzelir. Östrojenin kemik rezorbsiyonunu baskılayıcı etkisi, osteoklast prekürsörleri üzerine indirekt etkisi veya osteoblast ve lenfosit gibi nonrezorptif aracı hücreler üzerine olan etkisi ile açıklanabilir.⁶⁷

Yaşam Biçimi:

Sigara, alkol, kafein tüketimi, sedanter yaşam, immobilizasyon gibi yaşam biçimiyle ilgili faktörler osteoporoza neden olabilirler. Sigarayla beraber vücuda giren birçok zararlı maddenin kemik üzerine çok olumsuz etkileri vardır. Nikotin, östrojen sekresyonunu inhibe eder, karaciğerde östrojenin yıkımını arttırır ve menopoz başlangıcını arttırır. Ayrıca kemik yapımı için gerekli C vitamini gibi birçok maddenin eksikliğine yol açar.

Sigara postmenopozal dönemde femur boynundan daha çok vertebralarda, diyetle alınan kalsiyumun kemik koruyucu etkisini azaltır. Aynı zamanda osteoblast inhibisyonu ve kemik kanlanması bozulmasından sorumludur. Yetişkinlik döneminde günde bir paket sigara içen kadınların menopozda ki kemik kütlesi, sigara içmeyen kadınlara göre % 5–10

daha düşüktür. Halen sigara içenlerde 17 beta östradiol ve androstenedion düzeylerinin yüksek, 25 hidroksi vitamin D düzeyinin düşük olduğu, sigaranın kemik rezorpsiyonu yaptığı bulunmuştur.⁷³

Sonuç olarak son yapılan çalışmalarda sigaranın belirgin şekilde osteoporoz yaptığı kalça ve ön kolda kırık riskini arttırdığı bildirilmiştir.⁷⁴ Alkol kullanımı özellikle erkeklerde osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Aşırı alkol tüketimiyle, parathormon düzeyini arttırmak ve testosteron düzeyini azaltmak suretiyle kalsiyum ve D vitamini emilimini azaltmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu düşüklüğüne neden olmaktadır. Ayrıca alkolün osteoblastlar üzerine de toksik etki ettiği saptanmıştır.³⁷

Kahvede bulunan kafeinin direkt etki yoluyla böbrekten kalsiyum atılımını arttırdığı düşünülmektedir. Aşırı kahve tüketimi (üç fincandan fazla) ve kafein içeren bazı kolalı, gazlı içeceklerde osteoporoz için risk faktörü olmaktadır. Kahve, 24 saatlik idrar Ca atılımını arttırmaktadır. Günde 2-3 fincan kahve alınması (74 mg/gün) sonucunda omurga ve tüm vücut kemik yoğunluğunda azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir.⁷⁵

Fiziksel aktivite osteoporozu etkileyen faktörlerdendir. Egzersiz, erişkinlerde doruk kemik kütlelerini mekanik yüklenme ile arttıran major etkindir. Büyüme sırasında yapılan farklı seviyedeki egzersizler, kemik gücündeki artıştan ziyade, uzun kemiklerin çaplarında ve kortikal kalınlıklarında farklılıklara yol açar. Egzersiz ile kortikal kalınlıkta %25 ila %30 oranında bir artış sağlanır, bu da azımsanmayacak bir değerdir. Kemikte yüklenme ne kadar çoksa, kemik birikimi de o kadar çok olur.⁷⁶

Mekanik vücut ağırlığını taşıma stresi kemik gelişimi ve yeniden yapılanmasını etkileyen en önemli ekzojen faktördür. İskeletin ağırlıkla yüklenmesi ve kas kontraksiyonları kemiğin yapımını ve osteoblast fonksiyonlarını uyarır. Yaş ilerledikçe fiziksel aktivitedeki azalma kemik kaybına katkıda bulunur. Kemik kütlesi kaybı, kortikal kemikten çok trabeküler kemiktedir. Uzamış yatak istirahati, immobilité ve düşük vücut ağırlığı kemik kitlesinde azalmaya yol açar. Bu normal aktiviteye dönüş ile düzelir. Fiziksel inaktivite ve immobilitenin kalçada artmış risk faktörü ile ilişkili bulunurken, bu ilişki el bileği ve omurgada bulunmamıştır. Sedanter ya da orta dereceli aktiviteye sahip olanlarda daha fazla aktiviteye sahip olanlara göre artmış kalça kırığı riski vardır.⁷⁴

Kalsiyum ve D Vitamini:

Diyetle alınan kalsiyum zirve kemik kütlesine ulaşılmasında önemli rol oynar. Yaş ilerledikçe kalsiyum Emilimi azalır. 65 yaş civarındaki birçok kadının diyetle aldıkları kalsiyumun yarısından azı emilebilir. Menopoz sonrası kemik kaybı diyetle düşük kalsiyum alımı ile hızlandırılır. Azalmış kalsiyum Emilimi sonucu paratiroid hormon seviyeleri yükselir, kemik döngüsü ve kaybı artar.⁵⁴

Premenopozal dönemde günde 1000 mg, postmenopozal dönemde günde 1500 mg elementer kalsiyum alınması kalsiyum dengesinin sürdürülmesi ve kalsiyum kaybının önlenmesi için gereklidir.⁷¹ Hayvansal proteinlerin fazla miktarda alımı üriner kalsiyum atılımını artırarak osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Yeterli kalsiyum alındığında parathormon sekresyonu inhibe edilerek osteoklastik aktivite inhibe olur ve kemiği tamamen normal bir hale getirmese de, osteoporozun aynı seviyede kalmasını sağlar.

Kalsiyumdan zengin diyet gastrin, glukagon, pankreozimin enzimleri yoluyla kalsitonin salgılanmasını uyarak kemikten kalsiyum salınımını durdurur. Kalça kırık riski, yüksek kalsiyum alımı olan toplumlarda düşük kalsiyum tüketimi olanlara göre düşüktür.

Kalsiyum eksikliğinin osteoporozdaki rolü D vitamini ile birlikte değerlendirilmelidir. D vitamini eksikliği osteomalaziye neden olur. Eve bağımlı, güneş görmeyen yaşlılar D vitamini eksikliği açısından yüksek risk taşırlar. Yaşlılıkta karaciğer ve böbrekte D vitamini sentezinin azalması da eksikliğe katkıda bulunur. D vitamini eksikliği kalsiyumun barsaklardan Emiliminin azalmasına neden olur. Buda sekonder hiperparatiroidizme ve kemik kaybına neden olur.⁷¹

Protein, Fosfat ve Sodyum:

Yüksek proteinli diyet idrarla kalsiyum atılımını arttırdığından risk faktörü sayılmaktadır. En önemli protein kaynakları; et, süt, süt ürünleri ve yumurtadır. Ayrıca baklagiller, tahıllar, sebzeler ve kabuklu yemişler de hayvansal olmayan önemli protein kanaklarıdır. Et yemeyen kişiler için önerilen protein miktarı günde 40-60 g olarak bildirilmiştir. Diyetle alınan protein miktarı fazla (günde 150-170 g üzerinde) buna karşı kalsiyumu alımı yeterli değilse, kemik kütle yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kemikler zayıflamakta ve kırık olasılığı artmaktadır. Bu durumda kemikleri

korumak için, alınan diyetle bitkisel protein kaynaklarına yer verilmesi, kalsiyum alımının artırılması gerekmektedir.⁷⁷

Yüksek fosfatlı diyet hiperparatroidizm ve hiperkalsiüriyi indükleyerek kemik kütlelerinde kayba neden olmaktadır. Yüksek sodyum alımında, kemik döngüsünde artmaya bağlı olarak üriner hidroksiprolin ve kalsiyum atılımında artış olur. Kalsiyumun renal tübüler reabsorbsiyonundaki azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi azalır. Bu da paratroid hormon sekresyonunu arttırarak kemikte yıkımı artırır.

Hastalıklar ve ilaçlar:

Birçok hastalık, ilaç osteoporoz ve kırık riskini artırır. İmmobilizasyon da kemik kaybının bir başka önemli nedenidir. Serebrovasküler olaylar, hemipleji ve spinal kord yaralanması gibi hastalıklar immobilizasyona neden olarak kemik kaybında artışa yol açarlar. İmmobilizasyonun ilk altı ayında kayıp daha fazladır. İmmobilizasyon geçici ise hareket sağlandığında kemik kaybı da geri döner. Romatoid artrit, demans gibi kronik özürlülük yaratan hastalıkların yanı sıra düşük vücut ağırlığında ($BKİ < 18,5 \text{ kg/m}^2$), inflamatuvar sitokinlerin artışında ve uzun süreli steroid kullanımında da kemik kaybı olur.⁷⁸

Uzun süren hipertiroidizmde osteoporoz gelişir. Tiroid hormonunun direkt etkisiyle kemik döngüsü artar. Biyokimyasal belirteçlerde orta dereceli artış ve sıklıkla hiperkalsiüri olur. Uzun süreli tiroid replasman tedavisinde de kemik kaybı olabilir. Tiroidektomi olgularında kalsitonin salgısının ortadan kalkması ve bayanlarda hipotiroidizm kaynaklı ovaryan disfonksiyon osteoporozu da yol açabilmektedir⁷⁹

Osteoporozu neden olan bir başka hastalık da hiperparatiroidizmdir. Genellikle kadınlarda menopoza bir süre sonra ortaya çıkar. Östrojen çekilmesinin salınımına yardımcı faktör olduğu ileri sürülmüştür.^{67,54}

İnsülin bağımlı diyabette, özellikle kötü kontrol edilen diyabetiklerde osteoporoz gelişebilir. Kemik kaybı daha çok trabeküler kemiktedir. Kırık riskinde artış olur.⁵⁴

Steroidler kemik formasyonunu direkt olarak inhibe ederler. Kemikğin yeniden yapılanma siklusunda aktif formasyon süresi kısalmır. Osteoblastların sayı ve aktivitelerinde azalma olur. Kemik matriks yapımı azalır.⁸⁰ Kortikosteroidlerin kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir. Osteoblast fonksiyonu üzerinde direkt etkilidirler. Steroidlerin akut olarak

uygulanmasında alkalen fosfataz ve osteokalsin gibi osteoblast belirteçlerinde baskılanma gözlenmiştir. Steroidlerin kas kitlesi üzerine olan katabolik etkileri de iskelet metabolizmasını etkiler. Kemik kaybı tedavinin ilk birkaç ayında fazladır. Hem aksiyal hem de apendeküler iskeleti etkilemekle birlikte omurga ve trabeküler kemik daha çok etkilenir. Günlük 7,5 mg prednizolonun kemik kaybı ve kırık riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir.⁸¹

Heparin ile tedavi edilenlerde osteoklast gelişimi ve aktivitesi üzerine direkt etki ile osteoporoz geliştiği bildirilmiştir.⁸²

Sitotoksik kemoterapi ve bazı sitotoksik tedaviler de yan etki olarak iskelet sistemini etkiler. Bu ajanların kemik metabolizması üzerine direkt toksik etkileri vardır. Ayrıca kemoterapi alan premenopozal kadınların yarısı ilaca bağlı olarak menopoza girmektedirler.⁵⁴

Depresyon:

Depresyonun kendisi ve eşlik ettiği durumlarda osteoporoza neden olur. Şiddetli ve uzun süreli depresyonu olan kadınların depresyonu olmayan kadınlara göre % 6 oranında kemik kütlesi düşüklüğü saptanmıştır. Depresyonda osteoporoza katkısı olan faktörler yüksek seyreden stres hormonları, çeşitli antidepresanlar, iştahsızlık nedeniyle yetersiz beslenme ve azalmış fiziksel aktivitedir.⁸³

Aşırı tuz ve şeker kullanımı:

Beslenmede aşırı tuz alındığında idrarda kalsiyumun arttığı gözlenmiştir. Buna göre aşırı tuz alımında osteoporozun risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Yüksek sodyum içeren gıdalar kalsiyumun idrar ile atılımını hızlandırmakta, osteoporoz meydana gelmesine yol açmaktadır. Bu nedenle tuz tüketimini azaltarak osteoporoz önlemeye çalışılabilir. Tuz tüketiminin azaltılması yüksek kan basıncını düşürmekte aynı zamanda kalp krizi veya felç riskini de azaltmaktadır. Hazır yemekler, salamura ve konserve ürünler içerisinde yüksek oranda tuz bulunduğu için bu ürünleri satın alırken ve tüketirken dikkatli olmak gerekmektedir.

Hazır yemekler ve çorbalar, soslar, etsuyu tabletleri, salamura ve tütsülenmiş etler, tuzlu fındık, fıstık, cips, salam, sucuk, pastırma gibi şarküteri ürünleri mümkün olduğu kadar az tüketilmelidir. Eger tuz tüketimi fazlaysa ve özellikle de yeterli potasyum alınmıyorsa osteoporoz riski artmaktadır. Potasyum açısından zengin gıdaları tüketerek riski azaltmak mümkün olmaktadır. Bu gıdalar arasında deniz ürünleri, meyveler (muz, kuru kayısı, armut) meyve suları, sebzeler (mantar, domates, patates, patlıcan, biber, ıspanak) baklagiller

(bezelye, fasulye) ve tahıllar yer almaktadır. Fazla miktarlarda şeker tüketimi, vücutta kalsiyum, magnezyum, çinko gibi minerallerin kaybını arttırarak osteoporoz riskine neden olmaktadır. Bu nedenle osteoporozu önlemeye yardımcı olmak amacıyla gıdalar ile fazla şeker almamaya dikkat etmek gerekmektedir.⁸⁴

Düşme:

Düşmenin epidemiyolojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen, her yıl 65 yaşın üzerindeki yaşlıların 1/3'ünün düştüğü görülmüştür. Düşmelerin %5'inde kırık oluşur. Kırıkların %1 i kalçadadır. Osteoporozlu yaşlıların düşmesi, % 92 kalça, % 96 el bileği, % 80 vertebra, % 59 kaburga kırıkları ile sonuçlanmaktadır. En önemli nedenler artmış travma riski ve iskeletin kırılganlığıdır.⁸⁵

Osteoporozda düşme nedenleri arasında azalmış postural kontrol, görme bozukluğu, yürüme ve denge bozuklukları, kas gücü azalması, genetik ve çevresel faktörler, sekonder hastalıklar (Parkinson, demans vb), yaşam biçimi, ilaçlar (barbituratlar, antipsikotikler vb) sayılabilir. Kırık riski, düşme sırasındaki çarpma gücü ve kemiğin kuvvetine bağlıdır. Çarpma gücü ise düşme risk faktörleri ile ilgili olup, düşmenin tipine, düşme sırasında osteoporozlu hastaların göstereceği koruyucu reaksiyona ve çarpma sırasında vücudun enerji absorbsiyon gücüne bağlıdır. Daha önce düşme hikayesinin olması düşme riskini arttırır.⁸⁵

Metaller:

Alüminyum, kadmium ve diğer metaller, kemik ve böbrekler için zararlı etki yaparak osteoporoz riskini yükseltmektedir. Alüminyum içeren antiasitler barsakta fosfatı bağlayarak idrarla kalsiyum kaybettirirler.

Flor:

Kemiklerin yapısında bulunduğundan düşük florlu su kullanımı osteoporoz riskini arttırmaktadır. Ayrıca mineral içeriği düşük, yumuşak su kullanımı da riski arttırmaktadır. Örneğin Yugoslavya'da yapılan bir araştırmada, suyunun florid içeriği yüksek olan bölgede osteoporoz sıklığı yüzbinde 40 iken, düşük olan bölgede 92 olarak bulunmuştur.⁸⁴

2.6 Osteoporoz Tanısı

Osteoporozda öykü ve fizik muayene önemlidir. Ancak kırık gelişinceye kadar tanı koydurucu klinik bulgu olamayabilir. Osteoporozla ilgili vertebral kırıklarda sırt ağrısı ve yükseklik kaybı ilk semptomlardır.⁸⁶ Genellikle spinal hassasiyet ve kas spazmı ile birlikte. Büyük ölçüde omurga hareketleri kısıtlanmıştır. Nörolojik bulgular yoktur. Yaşlanma ile birlikte ilerleyen osteoporozda, vertebra kırıklarının sayısı artarak, dorsal kifoz, servikal ve lomber lordozda artış, boy kısalması ve şekil bozuklukları görülebilir. Normal bir insanda boy ile her iki kol arasındaki kulaç mesafesi birbirine eşitken, dorsal kifozu ileri derecede artmış olan osteoporotik insanlarda, boy kulaca göre kısalır. Kısıtlayıcı tipte akciğer hastalığı gelişerek solunum fonksiyonları bozulabilir.⁸⁷ İleri osteoporotik hastalarda kostaların pelvise dayanması ile torakoabdominal basınç artar, bu da hiatal herni, hazımsızlık, reflü ve konstipasyon gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetlere neden olur

Günümüzde osteoporoz tanısı klinik, radyolojik, histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. İskelet sistemindeki kemik kütlesinin, dansitesinin ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında fikir vermektedir. Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu”nun (KMY) kırık riskinin belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik kütlesi ile kemik direnci arasındaki yüksek korelasyon bir çok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır.

Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında radyografik yöntemler, dansitometrik foton absorpsiyon yöntemleri ve histomorfometri gibi metodlar yer almaktadır

1) Radyografik Yöntemler

A) Standart Röntgen Grafilerinin Değerlendirilmesi

- Meunier İndeksi (Torako-lomber vertebralar)
- Spinal Fraktür İndeksi
- Vertebra deformasyon İndeksi
- Singh İndeksi

- B) Kemiksel Radyometri:
- C) Radyografik Fotodansitometri
- D) Dijital Görüntü İşleme (alüminyum kamalar)
- E) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

2) Dansitometrik Foton Absorbsiyon Yöntemleri

- A) Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)
- B) Dual foton Absorbsiyometri (DPA)
- C) Tek Enerji X Işını Absorpsiyometri (SXA)
- D) Çift Enerji X Işını Absorpsiyometri (DEXA)

3) Diğer Tanı Yöntemleri

- A) Kantitatif Ultrasonografi (QUS)
- B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- C) Kemik Biyopsisi

Bu yöntemlerle KMY ve içeriği hesaplanabilir. Aralarında sıkı korelasyon olduğu invitro çalışmalarla gösterilmiştir. Bütün kemik dansitometre tekniklerinde yanlışlar ve yorumlamaya bağlı hatalar olabileceği unutulmamalıdır. KMY 1 SD azalırsa vertebral kırık için relatif risk 1,5 ve femur boynu için 1,41 artar. Radius ve kalkaneus gibi periferel ölçümler de gelecek kırık riski için iyi bir öngörüdür. Özetle KMY' de 1 SD azalma kırık görece riskini 1,5-3,0 kat artırır.^{86,88}

2.6.1 Radyografik İnceleme

Günümüzde radyografinin osteoporozdaki başlıca rolü bu hastalık nedeniyle meydana gelmiş kırıkların teşhis edilmesidir. Vertebral deformiteleri saptamak için semikantitatif yöntemler geliştirilmiştir. Kullanımı kolay olmasına karşın kemik kütlesinde 1/3'ten fazla azalma olmadıkça konvansiyonel radyografik teknikler tanı için yetersizdir.⁸⁶

Meunier İndeksi:

Torakolomber lateral grafide T7-L4 arası vertebraları; normal vertebra 1 puan, bikonkav vertebra 2 puan, kama ve ezik vertebra ise 4 puan olarak değerlendirilir. Normal olgularda Meunier indeksi 10 puandır, 10 puanın üzeri patolojik kabul edilir.⁸⁹

Vertebra deformasyon İndeksi:

Semikantitatif omurga kırığı değerlendirme yöntemlerinden biri olan Genant yönteminde değerlendirme şu şekilde yapılmaktadır; Lateral spinal radyografilerde T4-L4 arası vertebralar, ön, orta ve/veya arka yüksekliklerindeki azalma oranı ve vertebra cisimlerinde meydana gelen azalmaya göre derecelendirilir. Buna göre; Grade 0: Normal, Grade I: Hafif deformasyon. Ön, orta ve/veya arka yüksekliklerde yaklaşık %20-25 azalma ve vertebra cisminde %10-20 azalma, Grade II: Orta derecede deformasyon. Ön, orta ve/veya yüksekliklerden herhangi birinde yaklaşık %25-40 azalma ve vertebra cisminde %20-40 azalma, Grade III: Şiddetli deformasyon. Ön,orta ve/veya arka yüksekliklerden herhangi birinde ve vertebra cisminde yaklaşık %40 azalma.Bu skarlama sistemi deformitenin tipini değil, şiddetini göstermektedir.

Bu yönleme dayanarak hesaplanan spinal deformite indeksi, vertebral deformite skorlarının toplanıp, değerlendirilen omur sayısına bölünmesiyle elde edilir. Spinal deformite indeksi 0-3 arasında derecelendirilmektedir. Buna göre; 0: Normal, 1: Hafif deformasyon, 2: Orta derecede deformasyon, 3: Tüm vertebral cisimlerde şiddetli deformasyon.⁹⁰

Singh İndeksi:

PA pelvis grafisinde proksimal femurdaki trabeküler yapıyı değerlendiren bir indekstir. Proksimal femurun bölgesindeki trabeküler yapının kalınlığı, devamlılığı, trabeküller arasındaki uzaklık değerlendirilerek osteoporoz derecesi saptanır. Trabeküllerin kalınlığı ve devamlılığı üzerine binen stres ile doğru orantılıdır. Kemik kaybında ilk olarak ince trabeküller radyografide kaybolur. Singh indeksinde 1-6 arasında derecelendirme yapılır. Singh indeksi ilk üç derecede belirgin osteoporozu gösterir.⁹¹

Femur proksimalinde görülen trabeküler yapılar aşağıda tanımlanmıştır;

I. Primer gergi grubu: Trokanterik bölgeden, lateral korteksin kalkara yakın kısmından başlar. Boynun yukarı kısmından bir yay çizerek uzanır. En kalın trabeküler yapıdır. Osteoporozda en son burası etkilenir.

II. Primer kompresyon grubu: Boynun inferiorundan başın superioruna uzanır.

III. Sekonder kompresyon grubu: Trokanter minör seviyesinden başlar. Trokanter majöre doğru sonlanır. Osteoporozdan ilk burası etkilenir.

IV. Sekonder gergi grubu: Trokanter majör altında lateral korteksten başlar. Yukarı doğru hareket ederek femur boynu ortasında sonlanır.

V. Trokanter majör grubu: Trokanter majörün alt bölümünden başlar. Trokanter majörün üst bölümünde sonlanır. Femur proksimalinde kemiğin sağlamlık ve stabilitesini sağlayan kompresif ve gergi trabeküler ve ince lameller kolonlar şeklindedir

Ward Üçgeni: Primer ve Sekonder kompresif grup ile primer gergi grup arasında kalan üçgendir.

Buna göre Singh indeksi derecelendirmesi yapılır. (Şekil 4)

Derece VI: Tüm normal trabekül grupları görülebilir ve femur üst ucunda spongios kemik yapısı hakimdir.

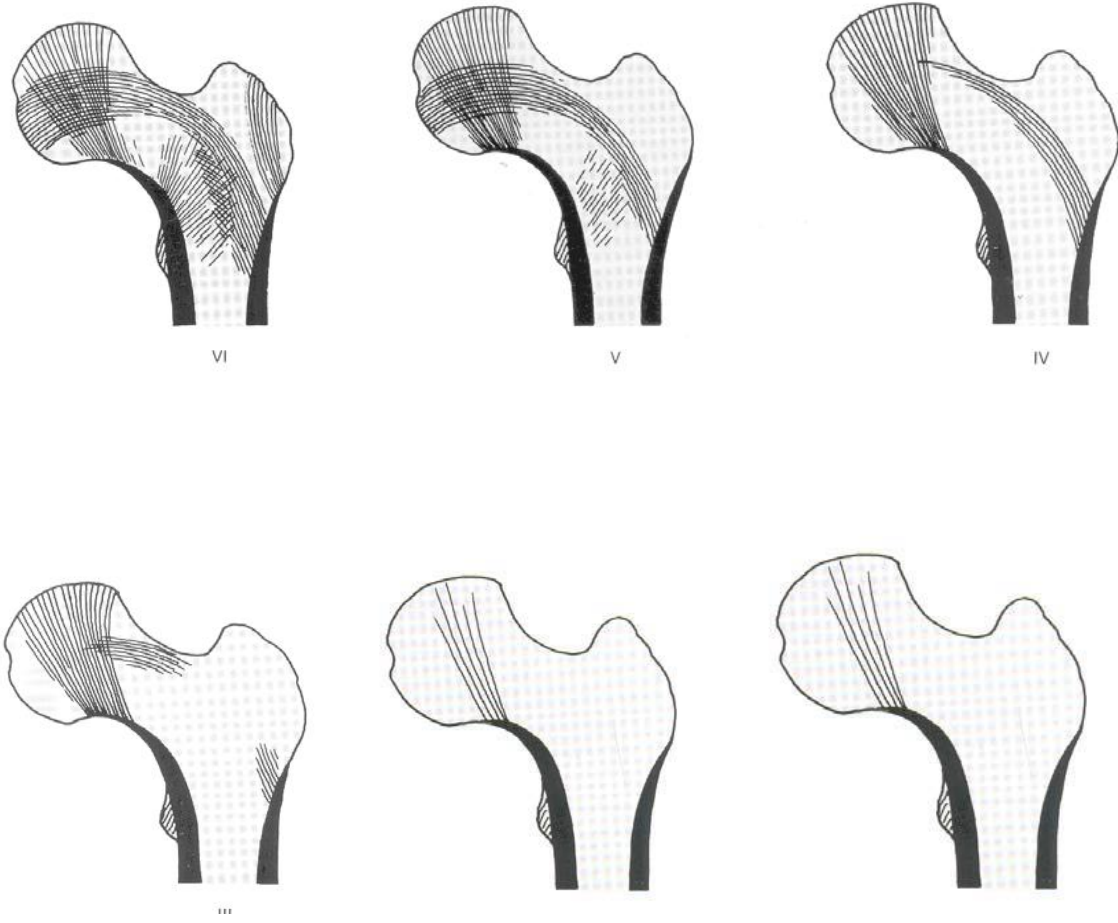
Derece V: Temel tensil ve temel kompresif trabekül yapıları belirginleşmiştir. Ward üçgeni göze çarpar.

Derece IV: Temel tensil trabeküler yapı belirgin şekilde azalmış fakat yine de lateral korteksten femur boynunun üst kısmına doğru izlenebilir.

Derece III: Büyük trokanter karşısında temel tensil trabekülün devamlılığında kırılma vardır. Bu hastalarda belirgin osteoporoz vardır.

Derece II: Sadece temel kompresif trabekül göze çarparken diğerleri rezorbe olmuştur.

Derece I: Temel kompresif trabekülde de belirgin azalma vardır ve belirginliğini kaybetmiştir.



Şekil 4: Singh İndeksi

Radyogrametri:

Kemik mineral yoğunluğunun ilk kantitatif ölçüm yöntemleri radyogrametri ve foton absorbsiyometridir. Standart AP grafi ile kortikal kemik kalınlığının ölçülmesine olanak tanıyan radyogrametri yönteminde, ölçüm bölgesi olarak uzun kemikler, özellikle de metakarpaller kullanılmaktadır. Radyogrametri ile intrakortikal rezorpsiyon ve trabeküler kemik rezorpsiyonu değerlendirilebilir. Avantajları yapılmasının kolay, radyasyon dozunun minimal olmasıdır. Dezavantajları ise %5-10 oranında hata payı göstermesinin yanında aksiyel iskeletin kemik mineral içeriğindeki değişiklikleri göstermemesidir.⁹²

Fotodansitometri (Radyodrafik Absorbsiyometri):

Referans alüminyum kama kullanılarak falankslar veya metakarpal kemiklerden apendiküler iskeletin radyografisi alınır, kortikal ve trabeküler kemik değerlendirilir. Kolay

uygulanır olması, radyasyon dozu ve maliyetinin azlığı avantajlarıdır. Aksiyel iskelet ölçümünde ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki yetersizliği dezavantajlarıdır.⁹³

Kantitative Komputorize Tomografi (QCT) :

Kortikal ve trabeküler kemiğin ayrı ayrı incelenme olasılığı vardır. Bu işlem için doku eşdeğerli fantomlar kullanılmaktadır. QCT’de single-dual enerjili teknikler kullanılabilir. L1-L4 vertebrae’nin orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri saptanır.

DXA ve DPA’nın planar ölçüm yapması ve g/cm² cinsinden KMY vermesine karşın QCT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve KMY gr/cm³ olarak verilmektedir. Çekim süresi 20-25 dakikadır. Radyasyon alımı 200 m Rem olup bu doz rutin BT çalışmalarının 1/10’u kadardır.

Dejeneratif hastalıklar ve aort kalsifikasyonu gibi nedenlerle DXA yönteminde elde edilen yanlış sonuçlar bu yöntemle dışlanabilmektedir. Lomber vertebralarda laminalar, pediküler ve vertebral end plateler kortikal içeriklidir. Dolayısıyla bu bölgelerdeki dejeneratif değişiklikler integral ölçüm yapan DPA ve DEXA gibi sistemlerde sonuçları etkileyebilmektedir. QCT yönteminin pahalı olması, DEXA’ya göre yüksek radyasyon alımı ve ekipman sınırlanması dezavantajlarıdır. Yaşlılarda kemik iliğinde artan yağ miktarı da hata olasılığını artırır.^{86,94}

Periferal Kantitative Komputorize Tomografi (pQCT):

Appandiküler kemikte distal radius ve distal tibiadan yapılan ölçümler mineralizasyon hakkında 3 boyutlu bilgi verir. Kullanımı kolay, daha ucuzdur. Tüm vücuda göre daha düşük radyasyon dozu vardır. Trabeküler kemik hakkında yeterli bilgi vermesi avantaj, periferde çalışılması, vertebra ve proksimal femurda çalışamaması yöntemin dezavantajıdır

2.6.2 Dansitometrik Foton Absorbsiyon Yöntemleri

Tek Foton Absorbsiyometri (Single Photon Absorptiometry):

Bu metotta, Iyot 125 kaynağından elde edilen monoenerjik foton hüzmesinin bir ekstremiteden radyasyon ile geçişi Na iyodid titreşimli detektör ile saptanır. Yumuşak doku kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için bu teknik ile yumuşak dokunun sabit olduğu distal radius ve ulna ölçümleri ile sınırlıdır. Uzun kemiklerin gövdeleri kortikal kemiğin genel durumuyla ilgili bilgi vermekle birlikte, uzun kemiklere göre daha yüksek trabeküler kemik içeren omurganın kemik mineral yoğunluğunu yeterince yansıtmamaktadır.

Dual Foton Absorbsiyometri (Dual Photon Absorptiometry):

İki foton hüzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesidir ve radyasyon kaynağı Gadolinum'dur. Femur, omurga ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu hakkında kantitatif değerler verir. Radyoizotop maliyetinin yüksek olması, 1-1,5 yıl içinde yenileme zorunluluğu ve buna bağlı olarak hata payının artması dezavantajlarıdır.⁹⁵

Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DXA):

Günümüzde osteoporoz tanısı için en sık DXA kullanılır. Osteoporoz tanısında; kırık riskinin saptanmasında, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin saptanmasında en etkin ve güvenilir yöntemdir. Genç sağlıklı kadınlarda belirlenen ortalama değerin (T skoru) 2,5 SD altındaki ölçüm değeri postmenopozal beyaz kadınlarda osteoporoz tanısı için oldukça güvenilirdir.⁸⁶

Vertebra, proksimal femur, distal femur, distal radius ve total vücut KMY ölçülebilir. WHO Uzmanlar Komitesi kadınlarda KMY SD 2,5 ve altını (T skor $\leq$ -2,5) OP olarak tanımlamıştır. Bu komite kararına göre T-skor -1 ya da üstü normal, -1 ve -2,5 arası osteopeni, -2,5 ya da altı osteoporoz, -2,5 ya da altı ve en az 1 fragilite kırığı ciddi osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Aslında tedavi için T skoru sınırını -2,5 olarak almak, kırıkları engellemekte yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte T skoru eşik değerini düşürmekle daha çok kişi tedavi almak zorunda kalınacak ve buda maliyet-etkinlik açısından olumsuz sonuçlar doğuracaktır. Bu nedenle halk sağlığı bakış açısından tedaviye başlamak için sadece KMY skorları yetersizdir. Osteoporoz risk faktörlerinin varlığı son derece önemlidir. T skorları yaş,

kilo, eşlik eden hastalıklar, önceki kırıklar, diğer medikal tedaviler gibi risk faktörleri ile birlikte değerlendirilir ise tedavi gereken hastalar daha doğru bir şekilde saptanabilir.⁹⁶

DXA g/cm² olarak ölçüm sonucunu verir. Sonucu g/ cm³ olarak vermediği için çocuklara uygun değildir. Vücut yağ dağılımının homojen olmaması da DXA da doğruluğu etkiler. Bunun için ideal olanı KMY sonuçları karşılaştırılmalı olmalı, lokal ve yeterli geniş referans aralığı sağlanmalıdır.

KMY farklılıkları yalnız ırksal değildir, beyazlar arasında da farklılık gösterir ve küçük farklılıklar bile SD'yi etkiler. Takip aynı cihazda yapılmalıdır. Çekimler de aynı kişi tarafından olmalıdır.

KMY ölçümünde osteomalasi, osteoartrit, yumuşak doku kalsifikasyonu, metal obje, kontrast madde kullanımı, önceki kırık, ciddi skolyoz, aşırı obezite ya da belirgin asit, Scheurmann hastalığına bağlı vertebral deformite, yetersiz referans aralık, teknik yetersizlikler gibi nedenlerle hatalı sonuçlar elde edilebilir. Tüm bunlara karşın DXA halen osteoporoz tanı, prognoz ölçümü, hastalık takibi ve tedaviye yanıtta kullanılacak en iyi yöntemdir. Ancak osteoporoz için DXA ile toplum taraması pahalı olduğu için önerilmemektedir.⁸⁵

Hipogonadizm; 45 yaş altı menopoza, uzamış sekonder amenore (>1 yıl), primer hipogonadizm, 3 aydan uzun süreli kortikosteroid kullanımı, annede kalça kırığı, düşük beden kütlesi indeksi (BKİ<18,5 kg/m²) , malabsorbsiyon, primer hiperparatiroidizm, transplantasyon sonu, kronik böbrek yetersizliği, hipertiroidizm, immobilizasyon ve Cushing sendromu gibi osteoporozu yol açacak güçlü risk faktörleri varsa; radyografi de osteopeni ve/ veya vertebral deformite bulguları, önceki fragilite kırıkları (özellikle kalça, vertebra ve bilekte) ve boyda kısalma, kifoz gözlemlendi ise DXA ile KMY ölçüm endikasyonu vardır. Ölçümlerin 1-2 yıl ara ile yapılması uygundur.⁹⁴

KMY ölçümünün kontraendikasyonları

1. Gebelik
2. Nükleer tıp incelemesi (izotop kullanımı)
3. İleri derecede skolyoz

4. Baryumlu tetkikler

Kantitatif Ultrasonografi (QUS):

Apendiküler iskelette kemik dansite ölçümü için geliştirilen yöntemdir. Topuktan ölçüm yapılmaktadır. Kemik dansitesi noniyonize ses dalgaları kullanılarak incelenir. Radyasyon içermez. Portabl ve ucuzdur, çabuk sonuç verir. Sensitivitesinin zayıflığı dezavantajdır. Osteoporozun uzun süre takibinde ve ilaç tedavisi düzenlemesinde uygun bir yöntem değildir. Tarama amaçlı kullanılabilir.

Ultrasonik dalgaların kemik gibi katı cisimlerin içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kemikten ultrason geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. QUS ile üç parametre ölçülmektedir. Bunlardan ilki SOS (Speed of sound-ses hızı)'dır. İkinci parametre BUA (Broadband Ultrasound Attenuation-ultrason zayıflaması)'dır. Üçüncü parametre ise bu ikisinin kombinasyonu olup "Stiffness" olarak adlandırılır. DXA ile tanı doğrulanır. Kalkaneal DXA'dan elde edilen KMY ölçümleri ile QUS ölçümleri arasında bağıntı olduğu gösterilmiştir. Yaşlı kadınlarda QUS ile fraktür risk öngörüsü yapılabilir. Kalça kırığı öngörüsü DXA ile uyumludur. Ancak vertebra için uygun bir yöntem değildir. Fraktür risk öngörüsü için kullanılabilir. Osteoporoz tedavi monitorizasyonunda kullanılmamaktadır.⁸⁶

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Trabeküler kemik yapıyı belirlemek ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan bir tekniktir. Özellikle kemik mikromimari yapısı hakkında detaylı bilgi verir. Şüpheli osteoporotik kırıkları tespit etmede yararlıdır.⁹⁴

Kemik Histomorfometri Yöntemi:

Bir diğer kemik değerlendirme sistemi de **histomorfometri** yöntemidir. Son 30 yıl içerisinde histomorfometrik yöntemlerin gelişmesi sonucunda direk ve güvenilir ölçümler yapılabilir. Hastanın iliyak kemiğinden alınan biyopsiden elde edilen kesitlerde kortikal kemik kalınlığı, trabeküler kalınlık, total kemik ve kansellöz kemik hacmi gibi parametreler incelenebilmektedir. Histomorfometrik bulgular iki gruba ayrılır:

1.Statik parametreler: Kemik miktarının remodeling aktivitesinin belirli bir fazındaki kemik yüzeyine oranı hakkında bilgi verir.

2.Dinamik parametreler: Yeniden şekillenmede hücresel aralıkta işleyen olayların hızı hakkında bilgi verir.

Osteoporozda en dikkati çeken bulgu trabeküler kemik volümünün azalmış olmasıdır. Yöntemin en büyük dezavantajı ise biyopsi işlemine gereksinim duyulması ve kesit hazırlama sürecinin uzun zaman almasıdır.⁹⁷

2.6.3 Biyokimyasal kemik belirteçleri (BKB):

Biyokimyasal Kemik Belirteçleri (BKB) ile osteoporoz tanısı konulamaz. KMY ve BKB birlikte postmenopozal kadınlarda tedavi takibinde değerli bilgi verir. Biyokimyasal belirteçlerin KMY'na tek üstünlüğü tedaviye yanıtın daha erken bir süreçte değerlendirilmesidir. Antirezorptif tedavi ile anlamlı değişiklikler belirteçlere haftalar içinde yansırken, DEXA'da 1-2 yıl içerisinde yorum yapılabilir.⁹⁴

Kollajen yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçülmesi kemik döngü hızının belirlenmesinde ve tedaviye alınan yanıtın takibinde önemli rol oynar. Dinamik bir süreç olan kemik yeniden yapımı hakkında KMY yeterli bilgi veremez. Osteoporozla bağlı kırıklar açısından bakıldığında biyokimyasal belirteçler ve kemik kayıp hızının kırık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

A) Kemik Yapımıyla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler:

1)Total ve Kemik Özgü Alkalen Fosfataz (BALP)

2) Osteokalsin (OC)

3) Prokollajen Tip I Propeptidleri

a. Tip I Prokollajen Karboksi Terminal Propeptid (P1CP)

b. Tip I Prokollajen Amino Terminal Propeptid (P1NP)

B) Kemik Yıkımıyla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler:

- 1) Açlık Üriner Kalsiyum
- 2) Hidroksirolin (Hyp)
- 3) Piridinolin (Pyr) ve Deoksidridinolin (Dpd)
4. Tip I Kollajen Çapraz Bağlı Telopektidleri
 - a. Karboksi Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (CTX)
 - b. Amino Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (NTX)
- 5) Hidroksilizin Glikozid
- 6) Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP)

Kemik Yapımıyla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler

1. Total Alkalen Fosfataz ve Kemiğe Özgü Alkalen Fosfataz (BALP) :

ALP'in kemik (osteoblast), karaciğer, böbrek ve plasenta kaynaklı izoenzimleri vardır. Karaciğer fonksiyonları normal olan sağlıklı kişilerde total ALP'in yaklaşık %50'si kemik kökenlidir. Kemiğe özgü ALP (BALP) ise osteoblastların membranında lokalizedir. BALP osteoblast fonksiyonunu, kemik yapımını ve mineralizasyonu gösterir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak serum ALP normalin 2 katına kadar yükselebilir.

Kemik alkali fosfataz izoformunun, diğer izoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklılık sayesinde olur. ALP pirofosfatın hidrolize edilip, yeni sentezlenen ve mineralize olmakta olan osteoidde hidroksiapatit kristallerinin genişlemesine izin verir. ALP seviyesi, artan yeni kemik yapımına bağlı olarak artan osteoblast salgısı nedeniyle yükselir. BALP patolojik olarak Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, raşitizm, metastatik karsinomlarda, osteomalazi, renal osteodistrofi ve hepatobiliyer hastalıklarda da artar.⁹⁸

2. Osteokalsin (Kemik GLA Proteini):

Predominant olarak osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajenoz proteindir. Kemikğin en önemli matriks proteinidir. Büyük kısmı osteoid matriksde kalır. %15-%30'u dolaşımda serbest olarak bulunur. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi yükselmektedir. Ancak dolaşımda çok çabuk yıkılır. Yaşla ve diurnal ritimle serum düzeyleri değişir. Puberte döneminde, primer hiperparatiroidi, renal osteodistrofi ve kemik metastazlarında serum osteokalsin seviyesi artar. Osteokalsin, osteoporozun tanısından ziyade tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılır.

3.Prokollajen Tip I Propeptidleri:

Tip I kollajen üçlü heliksel bir moleküle sahiptir. Bütün bağ dokularında fibröz formu oluştururlar. Prokollajen I adı verilen öncü molekül olarak sentez edilirler. Prokollajenler kollajen yapı tamamlanırken eklenen amino ve karboksi terminallerini oluşturan peptidleri içerirler. Prokollajenden kollajen oluşturulurken Karboksi (C) ve amino (N) propeptidleri koparılır ve dolaşıma salınır. Bu kollajene daha fazla dayanıklılık ve daha az çözünürlük özelliği sağlar. Dolaşımdaki C ve N Propeptid düzeyi sentezlenen kollajene eşit molar düzeydedir.

Prokollajen I kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biokimyasal bir belirteçtir. Serumda prokollajen I karboksi propeptid olarak ölçülürler

Kemik Yıkımını Gösteren (Rezorpsiyon) Belirteçleri:

1. Açlık Üriner Kalsiyum:

Senil osteoporozlu hastalarda kalsiyum emiliminin bozulmuş olması nedeniyle hafif bir hipokalsiüri bulunabilir

2. Hidroksiprolin:

Hidroksiprolin kollajenin aminoasit içeriğinin % 14'ünü oluşturur. Kollajen yıkımı sırasında dolaşıma geçer. Dolaşımdaki hidroksiprolinin %90'nı karaciğerden metabolize olur. %10'u ise idrarla atılır. İdrardaki hidroksiprolinin % 50 si kemik kollojen kaynaklıdır. Toplam vücut kollajeninin %50'si kemikte bulunur. Hidroksiprolin kemik yıkımının en erken belirteçidir. Üriner hidroksiprolin düzeyi kemik rezorpsiyonuyla güçlü bir korelasyon gösterir.

Üriner hidroksiprolin düzeyi kemik rezorbsiyonunun arttığı adölesan dönem, paget hastalığı, hiperparatroidi ve hipertroidide artar. Kemik rezorbsiyonunu azaltan kalsitonin, bifosfonatlar ve östrojen tedavisinde ise idrar düzeyleri azalır. İdrar hidroksiprolin değerleri diyetten etkilenmektedir. Özellikle et ve balık, idrar hidroksiprolinini artırmaktadır. Bu nedenle sonuçlar çok güvenilir değildir.⁹⁹

3. Piridinolin (Pyr) ve Deoksiipridinolin (Dpd) :

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

Bununla birlikte üriner C ve deoksiipridinolin konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir. Kollajen çapraz bağları da denilen bu iki üriner belirteç, kollajen yapısında önemli rol oynar. Deoksiipridinolin çapraz bağları, kollajen dokusundaki toplam çapraz bağların % 21'ini teşkil eder. Kollajen çapraz bağları yüksek basınçlı likit kromatografisi (HP-LC), enzim immunoassay, radyoimmunoassay metodlarıyla ölçülebilirler.

Kemik rezorbsiyon belirteci olarak kullanılan deoksiipridinolin renal fonksiyon hasarı ve kas kitlesi azalması gibi birçok faktörden etkilenir. Kemik yıkımının diüurnal değişimi vardır. En fazla geceleri yıkım olur. Sabah ilk idrarda değerler yüksek olur. Bu nedenle sabah ikinci alınan idrardan ölçüm yapılmalıdır. Gün ışığında kalan idrarda Piridinolin bozular. Yanlış değerler elde edilir.

Piridinolin ve deoksiipridinolinin üriner seviyeleri postmenopozal kadınlarda da artmaktadır. Ayrıca primer hiperparatiroidi de 3 kat, hipertiroidizmde 5 kat ve paget hastalığında ise 12 kat arttığı yayımlanmıştır. Kollajen çapraz bağları ile kemik yıkımı ve kemik histomorfometrisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁹⁸

4. Tip I Kollajen Çapraz Bağlı Telopektidleri

a. Karboksi Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (CTX):

Tip 1 kollajenin CTX fragmanı, kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki $\alpha 1$ zinciri ile diğer kollajen molekülünün $\alpha 1$ veya $\alpha 2$ zinciri arasındadır. Kemik matriksin Beta izomerizasyonu ile C terminal telopeptidlerde bulunan beta- aspartik asit kemiğin yaşlanması ile α -aspartik aside dönüşür. Kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan bu fragman, diğer dokulardaki tip 1 kollajende bulunmadığı için kemik dokuya spesifiktir. Serum CTX konsantrasyonu, piridinolin ve deokspiridinolin gibi sirkadyen değişim gösterir.

Son zamanlarda kemik rezorpsiyon belirteci olarak serum CTX önerilmektedir. Serum CTX son derece özgül ve hassas bir kemik yıkımı belirtecidir. Hem parathormon hem de kemik formasyon belirteci osteokalsin ile iyi bir korelasyon gösterir. Kemik metastazı, kronik renal yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik turnoverı gösteren hastalıklarda serum CTX değerleri artmıştır.¹⁰⁰

b. Amino Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (NTX):

N-Telopektid Cross links, kemiğin organik matriksinin % 90'ını oluşturan Tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılırlar. Deri gibi diğer Tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı osteoklastlar tarafından olmadığı için bu yıkım idrar NTx düzeyini etkilemez.

NTX, kemik dokusuna spesifik bir parametre olup, kemik yıkımının stabil bir son ürünü olarak idrarda bulunur. Bu nedenle klinikte NTX kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılmaktadır.

NTX postmenopozal dönemde hormonal antirezorptif tedaviye cevabın izlenmesinde faydalı bir parametredir. Hormon replasman tedavisinde idrar NTX değerleri iki hafta içerisinde azalma gösterir. Üç ay sonra bir platoya ulaşır. İdrar NTX düzeylerindeki bu hızlı düşüş vertebral kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir artışla paralellik gösterir.

İdrar NTX'i bifosfonat tedavisinin antirezorptif etkisinin gösterilmesinde değerli bir parametredir. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan, NTX değerleri sabah erken saatlerde en yüksek düzeylerde bulunur. Bu nedenle NTX sabah alınan ikinci idrarda ölçülür. Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlarda bir yıl sonra vertebral kemik mineral yoğunluğunda oluşacak değişikliklerin izlenmesi açısından bazal idrar N-telopeptid düzeyleri en değerli biyokimyasal parametrelerden biridir.

Ölçülen NTX düzeyleri tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır. Sonucun premenopozal normal düzeylerde çıkması osteoporoz tedavi gerekliliğini ekarte ettirmez. Sağlıklı premenopozal kadınların bazal idrar NTX düzeylerinin bilinmesi, ileriki dönemde, örneğin menopoza girerken ölçülen NTX değerleriyle karşılaştırma açısından fayda sağlar. Henüz normal sınırlar içerisinde bulunsa da önceki saptanan düzeylere göre bir artış söz konusu olduğunda tedaviye başlanılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda vertebral kemik mineral dansite kaybının relatif riskinin belirlenmesinde NTX güvenilir bir parametredir.¹⁰¹

5. Hidroksilizin Glikozid:

Normal kadınlardan kemik yıkımı hafif olan osteoporotik hastaları ayırmada oldukça etkilidir. Pahalı olması nedeniyle rutinde kullanılmaz.

6) Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP):

Asit fosfataz kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Plazma TRAP düzeyi osteoklastik aktiviteyi yansıtır. Ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir.

Osteoporozlu hastalarda serum kalsiyum ve inorganik fosfor konsantrasyonları genellikle normaldir. Postmenopozal dönemde hafif hiperfosfatemi olabilir. Komplikasyonsuz hastalarda alkalen fosfataz normaldir. Ancak kırık sonrası artar. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda paratiroid hormon fonksiyonunda ve 1,25- dihidroksi D vitaminin plazma seviyesinde azalma, üriner kalsiyumda artma olur.

Senil osteoporozlularda ise parathormonda artma, D vitamininin böbrekte dönüşümünde azalma görülebilir. Yüksek döngülü osteoporotik hastalarda serumdaki osteokalsin ve alkalen fosfatazda seviyesinde, idrarda ise kalsiyum ve hidroksiprolin seviyesinde artma görülür.⁹⁸

2.7 Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik metabolizmasındaki etkilerine bağlı olarak başlıca 2 grup altında toplanırlar.

I- Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar (Antirezorptif ajanlar)

II- Kemik formasyonunu artırıcı ilaçlar (Anabolik ajanlar)

Antirezorptif ilaçlar olarak Kalsiyum, D vitamini, Bisfosfonatlar, SERM (Selektif estrogen reseptör modulatorleri), kalsitonin kullanılmakta olup bunların içinde, kullanımı en yaygın olanlar bisfosfonatlardır.

Anabolik ajanlar içinde yakın zamanda kullanıma girmiş olan Teriparatide (PTH 1-34) bulunmaktadır. Sodyum florür de bu grupta incelenir. Stronsiyum ranelat, kemik formasyonunu (yapımını) artıran, aynı zamanda antirezorptif etki de gösteren özel bir moleküldür.

Son zamanlarda araştırmaları yoğunlaşan ajanlar arasında denosumab (Nükleer Faktör Kappa B ligand reseptör aktivatoru monoklonal antikoru) ve katepsin K inhibitörü de ümit vadeden tedavi ajanlarıdır.

Osteoporoz tedavisindeki amaç:

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

2.7.1 Kemik Rezorpsiyonunu Azaltan İlaçlar (Antirezorptif ajanlar)

Kalsiyum:

Vücutta en bol bulunan mineral olup pek çok fizyolojik olaya katılır. Erişkinlerin günlük kalsiyum ihtiyacı 1000 mg civarındadır. Ortalama diyet kalsiyumunun % 25'i gastrointestinal sistemden emilmektedir. Menopoz sonrası ilk 5 yıl içinde olan kadınlarda

kalsiyum desteği verilmesi kemik kaybının düzelmesinde fayda sağlamamaktadır. Oysa premenopozal ve geç menopoz döneminde kalsiyum kemik kaybının önlenmesinde faydalı olabilmektedir.

Menopoz öncesinde östrojen kemik kütlesini belirli bir değerde sabit tutmaktadır. Östrojen desteği menopozla beraber kesilince, kemik kütlesi azalma eğilimine girer ve kemikten dolaşıma normalden fazla kalsiyum salınımı olur. Eksternal kalsiyum ihtiyacının olmadığı bu birkaç yıldan sonra, kemiğin östrojen bağımlı kısmının yıkımını takiben geç menopoz döneminde hastalar tekrar kalsiyum ihtiyacı içine girerler.

Kalsiyum destek tedavisinin kortikal kemikte, trabeküler kemiğe göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum destek tedavisi geç menopoz döneminde (5. yıldan sonra), erken menopozal döneme göre (ilk 5 yıl) daha etkilidir. Daha önceki diyetinde kalsiyumdan fakir beslenenlerde kalsiyum destek tedavisi daha başarılı sonuçlar vermiştir.

Korunmada yeterli kalsiyum alımı büyüme sırasında kemik oluşumunu, yaşı popülasyonda yaşa bağlı kemik kaybının yavaşlamasını ve kırıkların azalmasını sağlar.¹⁰² Kemik kütlesi 30 yaşına kadar artmakta ve zirve kemik kütlesine ulaşılmaktadır. İlerleyen yaşla beraber yıkım yapımdan fazla olmaya başlayınca kemik kütlesinde azalma başlar. Kalsiyum ve süt ürünlerinin alımının arttırılması ulaşılan tepe kemik kütlesinde artışa yol açar. Kemik kitlesinin adölesan çağda artması sadece yaşı dönemde kırığa karşı koruma sağlamaz, aynı zamanda gençlikteki kırıkları da önleyicidir.¹⁰²

Kalsiyum tedavisi sırasında dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Kalsiyumun emilimi 4 saat içinde tamamlanır. Tek dozda 500 mg.dan fazla alınmamalı, Gece kemik kaybını azaltmak için akşam alınmalıdır. Emilimlerini arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Lif ve yağdan zengin gıdalar, çinko, demir, ıspanak, kahve, alkol ve antiasitler gibi kalsiyum emilimini azaltan maddelerle beraber alınmamalıdır. Kalsiyum fosfor oranı 2:1 olacak şekilde beslenmeli, bunun için de kolalı içeceklerden ve fosfor eklenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla beraber alınmamalıdır. Hastalarda karında şişlik, gaz ve konstipasyona yol açabilmektedir.

D Vitamini:

Kalsiyumu düzenleyen en önemli unsurlardan biridir. Ergokalsiferol (D2 vitamini) bitkilerde, kolekalsiferol (D3 vitamini) hayvansal kaynaklarda bulunur. D3 vitamini aynı zamanda ultraviyole (UV) ışığı etkisiyle 7- dehidrosikolesterolden sentezlenir ve insanlarda dermis ve epidermiste bulunur. D3 ve D2 vitaminleri aktif değildir. Karaciğer ve böbrekte aktive edilir. Aktif vitamin D3 için esas hedef organlar barsak ve kemiklerdir. Bağırsaklarda villus oluşumunu artırır. Kalsiyum emilimini kalsiyum bağlayıcı protein yapımını artırarak sağlar.

Kemiklerde ise osteoklast öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlarlar. İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruziyet, barsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir.

D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu arttırlar. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı 400 İU olmakla beraber bu idame dozdur. Tedavi için 400–1000 İU kullanılmalıdır.

D vitamini sadece kemik mineral yoğunluğunu arttırarak değil, aynı zamanda kas gücü, denge ve alt ekstremitte fonksiyonları üzerindeki olumlu etkisiyle düşmeleri azaltarak osteoporotik kırıklar üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Düşmelerin engellenmesi için de minimum etkin D vitamini dozunun 800 IU/gün olduğu belirtilmiştir. D vitamini tedavisindeki amaç kişinin serum 25 hidroksivitamin D seviyelerinin 25 ng/ml üzerinde tutulmasıdır. Bu amaca ulaşmayı sağlayacak kadar D vitamini dışarıdan destek olarak verilmelidir.

Günlük D vitamini alımı konusunda uyumlu olmayan kişilerde daha uzun aralarla tedavi yoluna gidilebilir. Ayda bir kez 50,000 IU ve ayda bir kez 100,000-300,000 IU oral veya her 4-12 ayda bir enjeksiyon yoluyla 300,000 IU D vitamini kullanılan çalışmalarda hiperkalsemi kanıtına rastlanmamıştır. Günde 2000 IU'den fazla D vitamini kullanılan bazı olgularda hiperkalsemi gelişmiştir.¹⁰³

Selektif Estrojen Reseptör Modulatörleri (SERM):

SERM ler çeşitli dokularda estrojen reseptörlerine bağlanan nonhormonal bileşiklerdir. Bazı hedef dokularda (meme) estrojene antagonistik, kemikte ise estrojene agonistik, antiresorptif etki gösterirler. Alfa ve beta reseptörleri olmak üzere iki adet östrojen reseptörü vardır. SSS ve overlerde her iki reseptörde olmakla beraber kemik, damarlar, akciğerler ve ürogenital sistemde beta reseptör hakimiyeti vardır. Meme, uterus ve karaciğerde ise alfa reseptör hakimiyeti bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanımı olan tek preparat raloksifendir.

Raloksifen; selektif östrojen reseptör modulatörleri ailesinin benzotiyofen grubuna dahil olan bir tamoksifen analogudur. Raloksifen de tamoksifen gibi belirgin doku spesifik etki özelliği taşımaktadır. Lipit metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri, meme ve endometriyum üzerinde ise östrojen karşıtı etkiler sergilemektedir. Temelde raloksifenin biyolojik etkisi spesifik östrojen reseptörlerine bağlanması aracılığı ile gerçekleşmektedir. Raloksifen östrojen reseptörlerine östrodiyolden 1,5-2,9 kat daha yüksek affinite ile bağlanmaktadır. Bu bağlanma neticesinde, farklı dokulardaki östrojene bağlı genlerde, farklı ekspresyon mekanizmaları harekete geçmektedir. Östrojen reseptörleri gen ekspresyonunu ligand, doku veya gen spesifik olmak üzere farklı şekillerde yönlendirilebilir.¹⁰⁴

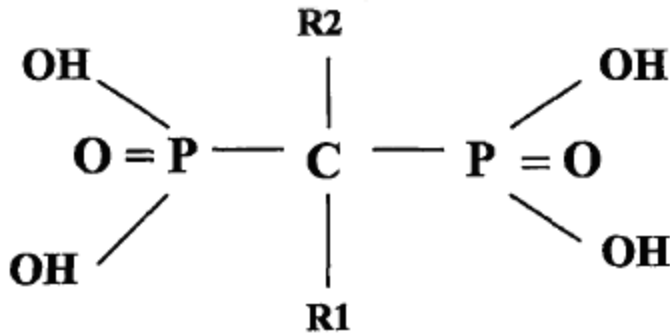
Etki mekanizmasında östrojen reseptörlerinden bağımsız faktörler de rol oynar. Örneğin raloksifenin TGF- β 3 faktörünü kodlayan geni uyardığı ve diğer bazı sitokinlerin de yardımıyla osteoblastik aktiviteyi arttırdığı, osteoklastik aktiviteyi ise inhibe ettiği bilinmektedir. Raloksifen bileşiğinde antiöstrojenik etkiden sorumlu esas bölge alkil-amino-etoksik yan zinciridir. Bu zincirde yer alan nitrojen spesifik olarak östrojen reseptörlerindeki aspartat ile etkileşime girmekte ve antiöstrojenik etkinin sergilenmesini başlatmaktadır.¹⁰⁵

Oral yol ile verilen raloksifenin yaklaşık % 60 kadarı emilmekte, kalan kısmı hızlı bir presistemik glukoronidasyona uğramaktadır. Raloksifenin biyoyararlanımı % 2 civarında kalmaktadır. Raloksifen yüksek oranda proteinlere (albumin) bağlanmakta seks steroidlerine ise bağlanmamaktadır. Raloksifen ve metabolitleri feçesle, % 6 kadarı da idrarla atılmaktadır. Ateş basmaları, bacaklarda kramp, venöz tromboemboli bilinen en önemli yan

etkileridir. Raloksifenin kemik mineral dansitesini arttırdığı, serum total kolesterol ile LDL düzeylerini düşürdüğü ve endometriumda prolirelatif etkilere yol açmadığı gösterilmiştir.

Bifosfonatlar:

Kimyasal olarak kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Hücreler ve biyolojik sıvılarda bulunan pirofosfatlardaki P -O- P molekülündeki oksijen atomu yerine karbon atomu geçmesi ile bifosfonatlar oluşurlar. Bifosfonatlar ve pirofosfatlar, benzer kimyasal ve fiziksel etkilere sahiptir. Fakat bifosfonatlar enzimatik parçalanma ve metabolik bozulmaya karşı dirençlidir. Bifosfonatlardaki karbon bağı, pirofosfatlardaki oksijen bağına göre daha stabildir.¹⁰⁶



Şekil 5: Bifosfonat Yapısı

Bifosfonatlar (BP_s) kemik rezorbsiyonunun güçlü inhibitörleridir. Etkilerini osteoklast aktivitesini azaltıp ve apoptozunu artırarak gösterirler. Bifosfonatların etki mekanizmalarında bazı farklılıklar vardır. Bu nedenle iki gruba incelenmesi uygundur:

1-Nitrojen içermeyen bifosfonatlar: Nonamino Bifosfonatlar (etidronat, tiludronat ve klodronat)

2-Nitrojen içeren bifosfonatlar: Amino Bifosfonatlar (alendronat, rizedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronat)

Bifosfonatların kemiğe yüksek afiniteleri vardır. Kemik, bifosfonatları tutan tek dokudur. Bu seçici doku tutulumu iki ana ve farklı nedenden kaynaklanmaktadır.

- a. Fizyokimyasal etki
- b. Hücresel etki

Bifosfonatlar remodeling sırasında, kemik dokusu osteoklastik göçü sonucu olarak, kalsiyum-fosfor kristallerinin açığa çıktığı, kemikteki aşınmış rezorbsiyon kavitelerine yapışırlar. Bu olay fizyokimyasal etkilerinden kaynaklanır.

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar aminobifosfonatların fizyokimyal etkilerine benzer etkilere sahiptir, ancak hücresel etkileri farklıdır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar osteoklastlardaki adenozintrifosfat (ATP) metabolik yoluna engel olarak osteoklast apoptozuna neden olurlar.

Nitrojen içeren bifosfonatlar (Aminobifosfonatlar) ise, mevalonik asitten kolesterolün oluşturulduğu mevalonat yolağındaki farnasil pirofosfat sentetazı (FPPS) inhibe ederler. BP_s grup olarak barsaklardan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak % 1- % 3 arasında değişmektedir. Bifosfonatların bu kötü emilimi, membran ve hücre içine transportta etkili lipitlere afinitesinin düşük olması ve paraselüler transportu koruyan negatif polaritesinin olmasından kaynaklanmaktadır.

BP_s hızla plazmadan temizlenir, % 50 si kemiklerde tutulur ve kalan bölümü metabolize olmadan idrar yolu ile atılır. Yarılanma ömürleri uzundur. BP_s gıda ve özellikle süt ve süt ürünleri gibi kalsiyumdan zengin gıdalarla birlikte alındığında emilimleri azalır. Çünkü bifosfonatlar bunlarla solubl olmayan şelasyona girerler. Bifosfonatların meyve suları, demir veya kahve gibi maddelerle birlikte de emilimleri azalmaktadır.^{106,107}

Bifosfonatlarla Görülen Yan Etkiler:

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral BP_s ile üst gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri, akut faz reaksiyonu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi, kas iskelet sistemi ağrıları, çene osteonekrozu ve göz şikayetleri olabilir. Onkolojide ve osteoporoz tedavisinde kullanılan iv bifosfonatlar ile üst GİS şikayetleri dışında yukarıda sayılan yan etkilerin hepsi görülebilir. Pamidronat ve zoledronik asit ile renal toksisite görülebilmektedir. Deri lezyonları, oral ülserasyonlar, hepatit ve özefagus kanseri ile ilgili bazı olgular bildirilmiştir.

Atrial fibrilasyon ve femur diafizi atipik kırıkları ile bifosfonat kullanımı ilişkisi çok kesin değildir. Genel olarak İV bifosfonatlar oral bifosfonatlara göre daha güçlüdür. Bifosfonatlarla ilişkili yan etkilerin şiddeti doza ve bifosfonatların güçlerine bağlıdır.¹⁰⁶

Bifosfonatların üst GİS üzerine etkileri sıktır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bifosfonatların alınmasından sonra bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi bildirilmiştir. Bu yan etkiler bifosfonatların GİS üst traktusunun mukozal iritasyonundan kaynaklanmaktadır. Düzgün kullanım ile (sabah aç karnına 200 ml su ile ilacın alınması, sonrasında en az 30 dak gıda alınmaması ve dik pozisyonda durulması) bu yan etkiler azaltılabilir. Oral bifosfonatlar yanma, dispepsi, özefagal reflü, akalazya gibi özefagus motilitesini bozan hastalıklar, hiatus hernisi gibi durumlarda kullanılmamalıdır¹⁰⁷

Renal toksisite oral bifosfonatlarla çok nadirdir. Genellikle kreatinin klirensi < 30 ml/dak olan kronik böbrek hastalıklarında bifosfonat kullanılmamalıdır. Osteoporotik hastalarda çene osteonekrozu gelişme riski komorbid hastalıkların (kanser, kemoterapi, ağır periodental hastalıklar, AIDS, ağır immünosüpresyon) varlığında artmaktadır. Genel önlem olarak bifosfonat kullananlarda dental cerrahiden 3 ay önce bifosfonatların kesilmesi ve ağız doku ve mukozası iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması önerilmektedir.

Özellikle İV bifosfonatlarla bazen titremenin de eşlik ettiği ateş, kemik ve kas ağrısı, miyalji, yorgunluk ve halsizlik gibi gribe benzer semptomlarla seyreden akut faz reaksiyonu (AFR) görülebilmektedir. AFR doza bağımlıdır ve aminobifosfonatların ilk infüzyonundan sonra görülür. İlacın daha sonraki uygulamalarında görülmesi nadirdir. İnfüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar devam edebilir ve 2-3 günde geçer. Hastaların % 10 unda görülür, infüzyon öncesi asetaminofen kullanımı ile engellenebilir.

Bifosfonatlarla gözde görülen en sık yan etki konjunktivitir. Özel bir tedavi gerektirmez ve tedaviye devam edilmesine rağmen iyileşir. BP tedavisi başlamadan 2 hafta öncesinde D vit ve kalsiyum takviyesi ile BP bağlı gelişen hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi önlenabilir veya azaltılabilir.¹⁰⁷

Ciddi kas iskelet sistemi ağrıları, BP tedavisi başlanmasından günler aylar veya yıllar sonra başlayabilir. Etkilerinin yanı sıra, kemik gücü üzerinde, kemik döngüsü ve yeniden yapılanmayı değiştirmesi, mikrohasar/birikim değişikliği yapması nedeniyle bifosfonatların

kemik doku mineralizasyonunda değişikliğe neden olması mümkündür. Son zamanlarda uzun süre alendronat kullanımı sonrası hastalarda fragilite kırıklarının bildirilmesi, yeniden yapılanma (remodeling) baskılanması ile kemik kırılabilirliği mi oluşturduğu sorusunu akla getirmektedir. Bildirilen 9 olgunun ikisinde eşlik eden steroid kullanımı, 3 olguda da östrojen tedavisi saptanmıştır. Bu olgulardan sadece 4 olgunun tek başına alendronat tedavisinde olduğu saptanmıştır. Bu kırıkların sıklığı 2.5 / 100 000 kişi/yıl olarak bildirilmektedir. Bu kırıklar genellikle basit, transvers veya oblik, bilateral olabilmekte, kırık öncesi prodromal ağrı olmakta ve kötü iyileşme göstermektedir.¹⁰⁸

İlk olarak Horizon çalışması sırasında İV bifosfonat olan zoledronik asidin atrial fibrilasyona yol açtığından söz edilmiştir. Bifosfonat ile atrial fibrilasyonun tüm vakalarda olmasa da ciddiyet sıklığı, diğer nedenlerden dolayı atrial fibrilasyona meyilli hastalarda olayı hızlandırmasına bağlanmıştır.¹⁰⁹

Kalsitonin:

Tiroid glandının C hücreleri tarafından salgılanan ve serum Ca düzeyini düşüren bir hormondur. Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak, siklik AMP mekanizması aracılığı ile osteoklastların kontrakte olması ve rezorbsiyonun durmasına yol açar.

Kalsitonin diğerlerinden farklı olarak beyindeki B endorfin miktarını artırarak ve PG E2 seviyesini azaltarak etki gösteren bir analjezik etkisi bulunmaktadır. Bu etkisi özellikle akut vertebra kırıklarında bir avantaj teşkil etmektedir. Kalsitonin tedavisine alınan cevabı değerlendirmede kemik markerları kullanılmıştır. Kemik yapım markerları, total ALP, kollajen fragmanları (PIPC), osteokalsin, yıkım markerlarından; hydroxyprolin, pridolinler ve deoksidridolinler ölçüldüğünde total ALP hariç diğer markerlarda düşüş tespit edilmiştir. Sonuç olarak kalsitoninin postmenopozal osteoporozda kemik mineral dansitesindeki kaybı azalttığı ve kırık gelişimini önlediği kanıtlanmıştır. Yan etkilerinden dolayı östrojen ve bifosfanat kullanamayan hastalara iyi bir alternatif teşkil eden güvenilir bir ilaçtır. Kalsitoninin 1985 yılında ilk geliştirilen formu enjekteble şeklindedir. 1995 de ise nazal sprey formu geliştirilmiştir. Günümüzde enjekteble form yerine daha güvenli olan nazal form kullanılmaktadır.¹¹⁰

2.7.2 Kemik Formasyonunu Artırıcı İlaçlar (Anabolik Ajanlar)

Paratroid Hormon (PTH):

Devamlı endojen PTH yapımının (Primer veya sekonder hiperparatiroidizmdeki gibi) veya kronik egzogen PTH tatbikinin kemikte, özellikle kortikal kemikte olumsuz etkiler meydana getirdiği bilinmektedir. Oysa PTH'nın aralıklı olarak s.c verilmesi, osteoblastların sayısı ve aktivitesinde, kemik kütlesinde artış, iskelet yapısında (hem kortikal ve hemde trabeküler kemikte) iyileşmeye neden olmakta kortikal kemik genişliğini de artırmaktadır.

Osteoporoz tedavisinde PTH molekülünün tamamı PTH (1-84) veya 1-34 N terminal fragmanı kullanılmıştır. Postmenopozal osteoporozda denenen PTH 1-84 un C terminalinin (teriparatid de mevcut değildir) kemikler üzerinde biyolojik fonksiyonlara etkili olduğu ve hormonun bu bölgesi için spesifik bir reseptörün var olduğu kabul edilmektedir. Moleküllerin ağırlıkları göz önüne alındığında eşdeğer doz, 1-34 fragmanınki, 1-84 molekülüne göre % 40 dır. (Örneğin sırasıyla 20-40 µg 1-34 PTH, 50 ve 100 µg 1-84 PTH ya eşdeğerdir).

Veri analizleri 20 ug dozda ilaç alanlarda vertebral kırık olasılığının % 65, 40 µg alanlarda % 69 azalmış olduğunu göstermiştir. Plasebo alan grupta % 14 yeni kırık oluşmuş, 20 ve 40 µg dozlarda ilaç alanlarda ise sırasıyla % 5 ve % 4 oranında yeni kırık gözlenmiştir. Total nonvertebral kırık olasılığı sırasıyla % 53 ve % 54 azalmıştır. İlacın 2 ayrı dozundan 20 µg ile daha az hiperkalsemi olduğundan, bu doz tedavi için onay almıştır.

Osteoporotik hastalarda önceden mevcut kırıkların sayısı, olası kırıklarla orantılıdır, yani bireyin ne kadar fazla kırığı varsa tekrar kırık olma riski o kadar yüksektir. Yapılan PTH (1-34) çalışmalarında hastalarda kırık sayısı ne kadar fazla ise, ilaç o kadar etkin bulunmuştur.¹¹¹

Stronsiyum Ranelat:

Stronsiyum ranelat vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılmasında postmenopozal osteoporoz tedavisi için kullanılan bir ajandır. Stronsiyum ranelatın hem kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği, hem de kemik formasyonunu stimüle ettiği konusunda kanıtlar mevcuttur. Önerilen doz ağız yoluyla 2 gr saşe formunun günde bir kez alınmasıdır. Beş yıl

süreyle yapılan çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında hem vertebra, hem de vertebra dışı bölgelerde etkinliği gösterilmiştir.¹¹²

Denosumab (Nükleer Faktör Kappa B ligand reseptör aktivatörüne, insan monoklonal antikoru):

Osteoporoz tedavisi için kullanılan RANKL'a karşı humanize bir monoklonal antikordur ve osteoklastogenezisi azaltır. Her 6 ayda bir sc enjeksiyonla verilir. RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B), osteoklast öncülerinin diferansiasyonunu uyarır. RANK'ın ligandı (RANKL), anti-RANKL antikorları ile bağlandığı zaman RANK inaktif hale gelebilir.¹¹³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızın evrenini Adnan Menders Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne Mart 2010 ve Şubat 2011 tarihleri arasında kırık nedeniyle başvuran 60 yaş ve üstü, altmış iki olgu oluşturmaktadır. Çalışmamızda temel amaç kırık nedeniyle başvuran hastalarda osteoporoz farkındalığının olup olmadığını araştırmaktır.

Hastalarda osteoporoz için risk oluşturacak faktörler araştırıldı. Bu amaçla hastalar yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek, kronik hastalık, ilaç kullanımı, ailede osteoporoz, yaşam aktivasyonu, beslenme tipi, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları, süt ve süt ürünleri tüketim miktarı açısından sorgulandı. Kadın hastalar ayrıca menopoza yaşı yönünden değerlendirildi. Hastaların kırıklarının hepsi boy mesafesinden düşme veya benzeri düşük enerjili travma ile meydana gelen kırıklardı. Yüksek enerjili ve osteoporotik olmayan kırıklar çalışmaya dahil edilmedi.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçülmemiş hastalarda ameliyat öncesinde veya taburcu olduktan sonraki ilk kontrollerinde DXA ile KMY ölçümleri yapıldı.

Hastalarda süt ve süt ürünleri tüketimi araştırıldı. Günlük tüketim süt için bardak, yoğurt için kase ve peynir için dilim olarak belirlendi. Süt, yoğurt ve peynir tüketimi günde 1-2 bardak/kase/dilim olan hastalar hergün, haftada 2-3 bardak/kase/dilim tüketenler bazen, hiç tüketmeyenler ise asla olarak değerlendirildi.

Yaşam aktivasyonu olarak sadece ev içinde kendi ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde mobilize olabilenler düşük, ev dışı 500 metrenin altında mobilize olabilenler orta ve ev dışı 500 metrenin üstünde mobilize olabilenler ileri düzey olarak nitelendirildi.

Osteoporoz tedavisi alan hastaların aldıkları ilaçlar ve kullanım sıklıkları ile tedaviye devam edip etmedikleri sorgulandı. Ayrıca kalsiyum ve D vitamini ile destek tedavi alıp almadıkları araştırıldı.

Kırık oluşumu ile başvuru arasında geçen süre ve kırık yeri değerlendirildi. Hastalara uygulanan kırık tedavisi şekilleri kaydedildi.

Bütün hastalarda rutin biyokimya, hemogram, parathormon, serbest T3, serbest T4, TSH, 24 saatlik idrarda Ca ve P düzeyleri araştırıldı.

Bu çalışmaya başladığımız dönemde hastanemizde kemik yapım ve yıkım belirteçlerine bakılamadığından serum ve idrarda kemiğe özgü alkalen fosfotaz ve osteokalsin ile hidoksiprolin, pridinolin, deoksipridinolin, CTX ve NTX, düzeyleri değerlendirmeye alınmadı.

Osteoporozu olduğunu bilen (farkında olan) hastalar ile osteoporoz olduğunu farkında olmayan hastalar arasında demografik bilgiler ve biyokimyasal ölçüm düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldı.

Osteoporoz nedeniyle tedavi uygulanan hastalar ile herhangi bir tedavi uygulanmayan hastalar yaş, KMY ve biyokimyasal ölçüm düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma ve yüzde verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki kare, student t ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır

4.BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 60 ile 95 arasında değişen toplam 62 hasta dahil edildi. Hastaların % 24,2'i (n=15) 74 yaş ve altında iken % 75,8'i (n=47) 75 yaş ve üzerinde idi. Hastaların %55'i (n=34) kadın, % 45'i (n=28) erkekti.

Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı tablo III ve IV de verilmiştir.

Tablo III: Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

Cinsiyet	n	En Küçük	En Büyük	Ort±ss
Kadın (% 55)	34	60	92	76,6 ± 8,8
Erkek (%45)	28	68	95	79,5 ± 5,8

Tablo IV: Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

Yaş	Cinsiyet	N	%*
74 yaş ve altı	K	13	20,9
	E	2	3,3
75 yaş ve üstü	K	21	33,9
	E	26	41,9

*: Tüm olgu sayısına göre yüzde değeri

Çalışmamızda olgular 60 yaş ve üzerinde olup çoğu ev hanımı ve emekli idi. Hastaların meslek dağılımı Tablo V'de verilmiştir.

Tablo V: Hastaların Başvuru Anındaki Meslek Dağılımı

Meslek	n	%
Ev hanımı	30	48,4
Emekli	19	30,6
Çiftçi	7	11,3
Esnaf	2	3,2
Memur	1	1,6
Çalışmıyor	3	4,9
Toplam	62	100

Kırıkların hepsi düşük enerjili travma ile meydana gelen kırıklardı. Kırıkların % 64,6'ı (n=40) femur proksimal uç kırıkları idi. Kırıkların bölgelerine göre dağılımı tablo VI' da verilmiştir.

Tablo VI: Kırık Bölgesine Göre Dağılımı

KIRIK YERİ	n	%
Femur boyun	24	38,7
Femur intertrokanterik	14	22,7
Femur subtrokanterik	2	3,2
Femur diafiz	7	11,3
Femur suprakondiler	3	4,8
Proksimal humerus	2	3,2
Patella	1	1,6
Acetabulum	2	3,2
Distal radius	5	8,1
Vertebra	1	1,6
Radius boyun	1	1,6
Toplam	62	100

Hastalarımızda osteoporoz nedeniyle sırasıyla en fazla kalça kırığı [(Asetabulum, femur boyun, intertrokanterik, subtrokanterik kırığı) (n=42, %67,7)], femur cisim ve distal uç kırığı (n=10, %16,1), distal radius kırığı (n=5, % 8,1) ve diğer bölge kırıkları (n=5, % 8,1) saptandı. Yetmiş beş yaş altı ve üstü olmak üzere her iki yaş grubunda da kalça kırığının erkek hastalarda kadınlara göre daha sık olduğu görüldü.

Yaş ve cinsiyete göre kalça ve distal radius kırığı dağılımı tablo VII de verilmiştir.

Tablo VII: Yaş ve Cinsiyete Göre Kalça ve Distal Radius Kırığı Dağılımı n (%)

Kırık Yeri	74 Yaş ve Altı				75 Yaş ve Üstü			
	K	%	E	%	K	%	E	%
Femur Boyun	7	46,6	-	-	6	12,7	11	23,4
Femur intertrokanterik	-	-	1	6,6	4	6,5	9	19,1
Femur subtrokanterik	1	6,6	-	-	-	-	1	2,1
Distal radius	3	20	-	-	2	4,2	-	-
Asetabulum	-	-	-	-	1	2,1	1	2,1

Vertebra ve acetabulum kırığı olan birer hasta hariç tüm kırıklara cerrahi müdahale yapıldı. Bu iki hastada konservatif tedavi uygulandı. Yapılan cerrahi tedavilerin dağılımı tablo VIII’de verimiştir.

Tablo VIII: Yapılan Cerrahi Tedavilerin Dağılımı

Cerrahi Tedavi	n	%
ARİF*	13	21,0
İntramedüller tespit	24	38,7
TKP**	14	22,6
Hemiartroplasti	9	14,5
Konservatif	2	3,2
Toplam	62	100

*ARİF: Açık redüksiyon internal fiksasyon

**TKP: Total kalça protezi

Hastaların % 69,3'ü (n=43) düşme sonrası aynı gün veya bir sonraki gün hastaneye başvurmuşlardı. Hastaların % 87'si (n=54) osteoporoz dışında başka nedenlerden 1 - 10 arasında olmak üzere ortalama 3 farklı ilaç kullanmaktaydı. Hipertansiyon % 67,7 (n=42) görülme oranı ile en sık saptanan kronik hastalıktı. Kardiyak problemlerin % 29 oranı (n=18) ile ikinci sırada yer aldığı belirlendi. Dört hastada (% 6,5) glokom ve bilateral katarakt şeklinde göz ve görme sorunları olduğu bulundu. Diğer birlikte olan hastalıklar ise astım, diyabet, kronik böbrek yetersizliği (KBY), Alzheimer, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bening prostat hipertrofisi idi

Hastaların hiçbirinde tiroid fonksiyon bozukluğuna rastlanılmadı. On dört hastada (%22,5) serum Ca değeri normalin altında idi. Bu hastaların iki tanesinde aynı zamanda serum P değerinin de düşük olduğu belirlendi. Serum Ca değeri normalin altında olan hastaların on ikisinde (% 19,3) ise parathormon düzeyi yüksekti. Serum Ca değeri düşük olan 12 olgu (% 19,3) tedavi almayan grupta idi.

PTH düzeyi 46 olguda (% 74,2) yüksek, 15 hastada (% 24,2) normal sınırlar içerisinde iken bir hastada (% 1,6) normalden düşüktü. PTH düzeyi normalin üstünde olan kırk altı olgunun 22'si erkek ve 24'ü kadın olup bu grubun yaş ortalaması 79,2 yıl, PTH düzeyi normal sınırlar içerisindeki altı erkek ve dokuz kadın olgudan oluşan ikinci grubun yaş ortalaması ise 73,6 yıl olarak saptandı. Aradaki bu fark p=0,04 düzeyinde anlamlı bulundu.

Hastaların 24 saatlik idrar takibinde Ca değeri normalin altında olan 35 hasta (%56,5) saptandı. Bunlardan 9 olgu (%14,5) tedavi alan grupta, diğer 26 olgu (%42) ise tedavi almayan grupta idi. Yirmi hastada (%32,2) idrar P değeri normalin altında idi. Bunların dördü (% 6,5) tedavi alan grupta iken 16 sı (% 25,7) tedavi almayan grupta idi.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan 3 hasta hariç diğer hastalarımızın serum üre ve kreatinin değerleri normaldi. Hastaların biyokimya tetkik sonuçları Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX: Biyokimya Serum ve İdrar Tetkik Sonuçları

Tetkik	Ortalama	± ss	Tetkik	Ortalama	± ss
Ca	8,7	0,6	Kreatinin	0,9	0,5
T3	2,59 ±	0,7	ALP	89,3	41,4
T4	1,38 ±	0,3	P	3,55	0,7
TSH	1,27	1,4	Mg	2,3	0,3
PTH	166,6	294	İdrar Ca 24/h	90,1	61
Üre	41,04	13,9	İdrar P 24/h	486	194
Hb	10,8	1,5			

Osteoporoz tedavisi alan ve almayan gruplar arasında biyokimyasal tetkik sonuçları arasında fark vardı (Tablo X). Tedavi alan grupta Ca değeri daha yüksek iken her iki grupta serum ALP değeri normal sınırlar içerisinde bulundu.

Tablo X: OP Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Tetkik Sonuçları

	Tedavi alan	Tedavi almayan	P =
Ca	8,97 ± 0,6	8,70 ± 0,6	0,05
P	3,53 ± 0,6	3,55 ± 0,8	0,56
Mg	2,17 ± 0,3	2,36 ± 0,3	0,06
PTH	134 ± 133	183 ± 346	0,44
İdrar Ca24/h	102,6 ± 57	84,2 ± 63	0,15
İdrar P 24/h	494,4 ± 192	482,5 ± 198	0,65
ALP	74,2 ± 25,08	96,6 ± 45,7	0,01

Osteoporoz farkındalığı olan ve olmayan hastalarda biyokimya tetkik sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı. Serum Ca değeri OP farkındalığı olan hastalarda normal sınırlarda olmakla birlikte diğer gruba göre daha yüksekti. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo XI). 24 Saatlik idrarda Ca değeri OP farkındalığı olan olan grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p=0,03$).

Tablo XI: OP farkındalığı olan ve olmayan gruplar arasında biyokimya tetkik sonuçları

	OP Farkındalığı olan	OP Farkındalığı olmayan	P
Ca	8,91 $\pm$ 0,6	8,66 $\pm$ 0,5	0,09
P	3,50 $\pm$ 0,6	3,59 $\pm$ 0,8	0,66
Mg	2,28 $\pm$ 0,4	2,32 $\pm$ 0,3	0,61
PTH	199,8 $\pm$ 406	133,4 $\pm$ 95,5	0,37
İdrar Ca24/h	106,5 $\pm$ 69,6	73,83 $\pm$ 46,9	0,03
İdrar P 24/h	466,06 $\pm$ 186,7	506,6 $\pm$ 202,8	0,41
ALP	87,9 $\pm$ 45,3	90,8 $\pm$ 37,7	0,78
Üre	41,7 $\pm$ 15,9	40,3 $\pm$ 11,8	0,69
Cr	0,87 $\pm$ 0,6	0,93 $\pm$ 0,3	0,69

Hastaların yarısı ($n=31$) osteoporozu olduğunun farkında olup osteoporoz ile ilgili bilgileri vardı. Geri kalan yarısı osteoporozlarının farkında değildi ($n=31$) OP Farkındalığı olan olguların 26'sı kadın (%41,9) olup 5'i (% 8,1) erkekti. Osteoporoz farkındalığı olmayanların ise 23'ü (% 37,1) erkek ve 8'i (%12,9) kadındı. OP Farkındalığı açısından kadın ve erkek arasındaki bu farklar istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Osteoporoz farkındalığı yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 74 yaşın altında osteoporozunun farkında olanlar ve 75 yaşın üzerinde ise Op farkındalığı olmayanların daha çoğunlukta

olduğu saptandı. Yaşa göre OP farkındalığı olan ve olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak $p=0.001$ düzeyinde anlamlı bulundu.(Tablo XII).

Tablo XII: Yaşa ve Cinsiyete Göre Farkındalık Durumu

		Farkındalık var	Farkındalık yok	P
Cinsiyet				
	Kadın	26 (41,9)	8 (12,9)	<0,001
	Erkek	5 (8,1)	23 (37,1)	
Yaş				
	74 ve altı	13 (21)	2 (3,2)	0,001
	75 ve üstü	18 (29)	29 (46,8)	

Hastaların 6'sı (% 9,7) düşük aktivasyon düzeyine sahip olup sadece ev içi temel ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde mobilize olabiliyordu. Olguların n=36'sı (%58,1) orta düzeyde ve geri kalan 20'si (%32,2) ise ileri düzeyde aktivasyon düzeyine sahipti. Osteoporoz farkındalığı olanlar ile olmayanlar arasında aktivite düzeyi açısından fark yoktu.

Hastaların %27,4'ü (n=17) hiç süt içmezken, diğerlerinin hergün veya bazen (haftada 2-3 bardak) süt tükettiğini tespit ettik. Hastaların %83,8'i (n=52) hergün peynir tüketirken, hergün yoğurt tüketenlerinin oranı %58 idi (n=36). Osteoporoz farkındalığı olanlar ile olmayanlar arasında süt, peynir ve yoğurt tüketimi açısından fark yoktu.

Osteoporoz hakkında bilgisi olan 16 olgunun (% 25,8) ailesinde de osteoporoz öyküsü olduğu saptandı. Ailede osteoporoz hikayesi bulunması osteoporoz farkındalığını anlamlı olarak etkilemektedir. Ancak hastaların yarısı ailede osteoporoz olup olmadığını bilmiyorlardı (Tablo XIII).

Tablo XIII: Osteoporoz Farkındalığı ile Aile Öyküsü Arasındaki İlişki

	Farkındalık var	Farkındalık yok	p
Ailede Osteoporoz			
Var	16 (25,8)	1 (1,6)	< 0,001
Yok	3 (4,8)	11 (17,8)	< 0,001
Bilmiyor	12 (19,4)	19 (30,6)	

Çalışmada yer alan kadınların tümü postmenopozal dönemde idi. Menopoza girme yaşı ortalama 50,5 yıl olarak bulundu.

Beden kitle indeksi (BKİ) osteoporoz farkındalığı olanlarda ortalama 25.88 ± 4.29 , olmayanlar ise ortalama 24.16 ± 2.84 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,068$).

Tedavi alan ve almayan hastalar arasında DXA ölçüm değerleri arasında fark yoktu. Kadın - erkek, 74 yaş ve altı grup ile 75 yaş ve üstü grup arasında da DXA ölçüm değerleri arasında istatistiksel fark yoktu. (Tablo XIV)

Tablo XIV: Kadın ve Erkek Arasında DXA Ölçümlerinin Dağılımı

	Total Lomber	F Neck	Total Femur
Kadın	-3,0±0,5	-2,9±0,5	-3,0±0,7
Erkek	-2,8±0,4	-3,0±0,4	-2,9±0,3

Sigara ve alkol kullanımı osteoporoz farkındalığı olan grupta $p<0.001$ düzeyinde anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo XV)

Tablo XV: OP farkındalığı olan ve olmayan gruplarda sigara ve alkol kullanım dağılımı

		Farkındalık var	Farkındalık yok	P
Sigara				
	Hiç içmemiş	28 (% 45,1)	13 (%20,1)	<0,001
	İçiyor/içmiş	3 (%4,8)	18 (%29)	
Alkol				
	Hiç içmemiş	29 (%46,8)	15 (%24,2)	<0,001
	İçiyor/içmiş	2 (%3,2)	16 (%25,8)	

75y bir erkek hasta ise 27 yıldır hemiplejikti ve oluşan kırıkta hemiplejik tarafın femurunda meydana gelmişti

Hastaların %50' ine (n=31) daha önceden osteoporoz tanısı konulmuştu. Bunlardan 20 olgu (% 32,2) osteoporoz tedavisi almakta idi. Osteoporoz tanısı konulan ve tedavi başlanan 11 olgu ise (%17,8) tedaviye devamı bırakmıştı.

Tedavi uygulanan 13 olgunun (% 20,1) Bifosfonat kullandığı saptandı. Geri kalan 7 olgu (% 11,3) kalsitonin kullanıyordu. Tedavi alan hastaların % 27,4'ü (n=17) destek tedavi olarak Ca ve D vitamini alıyordu. Sekiz hasta (%12,9) ise sadece Ca ve D vitamini almaktaydı.

Osteoporoz tanısı ile günlük kalsitonin ve haftalık oral bifosfonat tedavisine başlanılan 23 hastanın (%37,1) bir süre sonra tedaviye ara verdikleri veya bıraktıkları saptandı.

5. TARTIŞMA

Osteoporoz Amerika'da postmenapozal beyaz kadınların en az ¼'ünün, 80 yaş üzerinde ise kadınların % 70'inin etkilendiği bir kemik hastalığıdır. Avrupa birliği ülkelerinde her 30 saniyede bir osteoporotik kırık meydana geldiği ve bu kırıkların yıllık tedavi giderlerinin 25 milyar euro olduğu bildirilmiştir.¹¹⁴

Osteoporoz sadece kadınlarla sınırlı bir hastalık değildir. Erkekler de bu hastalıktan etkilenmektedir. Gulberg ve ark. 2050 yılında bütün dünyada kalça kırığı insidansının erkeklerde % 310, kadınlarda %240 oranında artacağını bildirmişlerdir. Ayrıca bir kişide hayat boyunca kombine olarak kalça, önkol ve vertebra kırığı görülme riskinin % 40 olacağını belirterek bu oranın kişinin hayat boyunca kalp ve damar hastalığı görülme oranıyla eşit olduğunu vurgulamışlardır.¹¹⁵

Osteoporoza bağlı kalça kırığı nedeniyle çalışmaya dahil ettiğimiz 62 olgudan 28'nin (% 45) erkek olması da toplumsal bir sorun olan osteoporozun sadece kadınlara özgü bir hastalık olmadığını ortaya koymaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 9 milyondan fazla kadında osteoporoz saptanmıştır. Bu kadınların yarısında osteoporoz tanısı ancak kırık sonrasında konulmuştur.¹¹⁶

Ülkemizde Atalay ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların % 55,7 nin osteoporoz hakkında yeterli bilgisinin olduğu, ankete katılan kişilerin % 44,3'nün ise osteoporoz konusunda bilgileri olmadığını tespit edildiği bildirilmiştir.⁸⁴ Aksu 145 yaşlı bireye osteoporoz hakkında uygulanan ankette bireylerin % 89'unun osteoporoz hakkında bilgi sahibi olduklarının saptandığını açıklamıştır.⁵

Çalışmamızda olgularımızın %50'sinde (n=31) geçirdikleri kırık öncesinde osteoporozu olduklarına ilişkin bir bilgilerinin olmadığı saptandı.

Düşmenin epidemiyolojik nedenleri çok farklı olmasına karşın her yıl 65 yaşın üzerindeki yaşlıların 1/3'ünün düştüğü görülmüştür. Düşmelerin % 5'inde kırık oluşur. Osteoporozlu yaşlıların düşmesi, % 92 kalça, % 96 el bileği, % 80 vertebra, % 59 kaburga kırıkları ile sonuçlanmaktadır.⁸⁵

Olgularımızın 42'sinde (%67,7) kalça, onunda (%16,1) femur cisim- distal uç kırığı ve beşinde (%8,1) ise distal radius kırığı olduğu belirlendi.

Olgularımızda kırık nedeniyle uygulanan cerrahi yöntem yaş, aktivite seviyesi ve kırık yerine göre değişiklik göstermiştir. Femur boyun kırığı olan 24 olguda (% 38,7) kalça protezi uygulandı. Protez konulan olguların % 60,8'inde total ve % 39,2'sinde ise parsiyel kalça protezi tercih edilmiştir. Femur intertrokanterik kırığı olan olgularımızda proksimal femoral çivi (PFN) ve femur cisim kırıklarında da intramedüler (İM) çivi ile tespit yapıldı. Distal radius ve suprakondiler femur kırığı olan olgularımızda ise açık redüksiyon ve internal tespit (ARİF) uygulandı. Bu hastalarımızda kemik yapısı osteoporotik olduğu için kilitli plak tercih edildi.

Benetos ve ark. İleri yaşda KMY'den bağımsız olarak her iki cinsten kalça kırığı gelişme olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Özellikle 40 yaşından sonra endosteal kemik rezorbsiyonunda artış sonucu kemik porozitesi artarak kalça ve el bileği kırıklarına sebep olduğunu açıklamışlardır. 70 yaşından sonra kadınlarda kalça kırık oranını % 80 ve erkeklerde ise % 50 olarak bildirmişlerdir.¹⁰ Kalça kırığında ilk yılda beklenen mortalite %10-20'dir. %50 olguda ise ömür boyu özürlü ve bağımlı kalma riski vardır. Erkek olmak, ileri yaş, kırıktan önce kötü fonksiyonel durum ve eşlik eden hastalıklar mortalite riskini artırır.

İsveçte kalça kırığı yaşı kadınlarda ortalama 80, erkeklerde 76 yıldır. Kalça kırığı riskinde hızlı artış Asya ve Latin Amerikada daha fazladır. Yaşlı nüfusun hızla artışına paralel olarak kalça kırığı da hızla artmaktadır.³

Her iki cinsten 30 yaşından sonra KMY'de azalma başlar. Bu azalma kadınlarda menapoz sonrası hızlanır. Senil dönemde ise bu kayıp hızı her iki cinsten benzerdir. Kadınlarda yaşam sürelerinin uzun olması ve düşmeye eğilimleri nedeniyle kalça kırığı daha sık gözlenmektedir. Chang ve arkadaşları 60 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerin 12 yıl süreyle takip edildiği çalışmada, gelişen 229 kalça kırığının 175'nin (% 76,4) kadınlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.¹¹⁷

Çalışmamıza katılan hastaların hepsi 60 yaşın üzerinde olup 42 olguda (% 67,7) kalça kırığı olduğu saptandı. Olgularımız arasında 74 yaş ve altında kadınlarda kalça kırığı oranının % 88,8 olduğu belirlendi. Bu sonuçlarda yukarıda verilen oranlarla benzerlik göstermektedir.

Kalça kırığı geçiren kişiler osteoporoz açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Kamel ve ark. yayımladıkları çalışmalarında kalça kırığı nedeniyle hospitalize edilen kişilerde osteoporoz değerlendirmesi için Dual-X-Ray Absorbsiyometri (DXA) çekiminin %3 oranında yapıldığını, hastalara kalsiyumun % 8 ve D vitamininin % 4 oranında verildiğini bildirmişlerdir. Diğer osteoporoz ajanlarıyla tedavinin de % 1 dolayında olduğunu belirterek, kalça kırıklı olgularda osteoporoz tanı ve tedavisinin yeterli olmadığını açıklamışlardır.¹¹⁸

Hastalarımızın elli dördünde (% 87) osteoporoz dışında başka nedenlerden ortalama 3 (1-10 arasında) farklı ilaç kullanıldığı belerlendi. Birlikte olan hastalıkları içerisinde hipertansiyon % 67 görülme oranı ile en sık saptanan kronik hastalıktı. Kardiyak problemler % 29 oranı ile ikinci sırada idi. Dört hastada (% 6,5) glokom ve bilateral katarakt şeklinde göz ve görme sorunları olduğu bulundu. Diğer birlikte olan hastalıklar ise astım, diyabet, kronik böbrek yetersizliği (KBY), Alzheimer, kronik obstruktif akciğer hastalığı, benign prostat hipertrofisi idi. Literatürde belirtildiği gibi eşlik eden bu hastalıklar nedeniyle hastalarımızın osteoporoz tedavisi devamında uyumsuzluk yaşadıklarını düşünmekteyiz.

Yetmiş beş yaş ve üzerinde olan hastalarımızdan bakım evinde kalan kimse yoktu. Hastalarımızın çoğunlukla bir yakınının (çocukları) bakımı altında yaşadığı belirlendi. Osteoporoz farkındalığı konusunda hasta yakınlarının da bilinçsiz oldukları gözlemlendi.

Nikotin, östrojen sekresyonunu inhibe eder. Karaciğerde östrojenin yıkımını artırır. Ayrıca kemik yapımı için gerekli C ve D vitamini gibi birçok maddenin eksikliğine yol açar. Aynı zamanda osteoblast inhibisyonu ve kemik kanlanması bozulmasından sorumludur. Sigara yanında aşırı alkol tüketiminin de osteoblastlar üzerinde toksik etkisi olduğu saptanmıştır.³⁷

Çalışmamıza katılan hastalardan kırk biri (%66) hiç sigara içmemiştir. Geri kalan 21 olgu (% 34) ise sigara içmeyi bırakmış veya içmeye devam etmektedir. Osteoporoz farkındalığı olan grupta hiç sigara içmeyenlerin oranı % 45,1 iken, osteoporozunun farkında olmayan grupta bu oran % 21 olarak bulunmuştur. İki grup arasında $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastalardan kırk dördü (% 71) hiç alkol almamıştır. Geri kalan 18 olgu (%29) ise sosyal yönden alkol almaktadır. Alkol bağımlısı olan olgumuz bulunmamaktadır. Osteoporoz farkındalığı olan grupta hiç alkol almayanların oranı % 46,8 iken, osteoporozunun farkında olmayan grupta bu oran % 24,2 olarak bulunmuştur. İki grup arasında $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Hipertiroidi kemik döngü hızını ve kemik yıkımını artırarak sekonder osteoporozu neden olmaktadır. Bassett ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, tiroid hormon reseptörleri defektinde T3, T4 ve TSH normal seviyelerde olsa bile osteoporoz geliştiği gösterilmiştir.¹¹⁹

Çalışmamızda yer alan hastaların hiçbirinde tiroid fonksiyon bozukluğu yoktu.

Serebrovasküler olaylar, hemipleji ve spinal kord yaralanması gibi immobilizasyona neden olan hastalıklar kemik kaybında artış yaparlar. Kemik kaybı immobilizasyonun ilk 6 ayında daha fazladır.¹²⁰

Çalışmamızda 75 yaşındaki bir erkek hastamızda 27 yıllık hemipleji nedeniyle inme olan tarafta intertorakanterik femur kırığı saptandı. Hastanın radyolojik değerlendirmesinde sağlam olan tarafta göre inme olan tarafta kemiklerin daha osteoporotik görünümde olduğu belirlendi.

Osteoporozlu olgularda görme ile ilgili problemlerin düşmeye neden olarak kırık riskini artırdığı bilinmektedir. Dört olgumuzda (% 6,5) osteoporozu eşlik eden glokom ve bilateral katarakt gibi göz sorunları olduğu saptandı.

Biyokimyasal belirteçler ile kemik döngüsü hakkında bilgi edinilebilir. Osteoporozda yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmuş ve kemik yıkımı ağırlık kazanmıştır. Kemik yapım ve yıkımını takip etmek için klinikte total alkalen fosfataz (TALP), kemiğe özgü alkalen fosfataz (BALP), osteokalsin ve Tip I kollajen çapraz bağlı N- C telopeptidler en sık kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir.

Total Alkalen Fosfataz (TALP) yaygın kullanılan bir biyokimyasal belirteçtir. Alkalen Fosfataz (ALP) osteoid formasyonunda ve mineralizasyonunda önemli rolü olan bir enzim olup kemik yapım göstergesi olarak değerlendirilir. Serum ALP farklı izoformlardan oluşmaktadır. Bu izoformlar barsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken

almaktadır. Normal karaciğer fonksiyonu olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir. Karaciğer hastalıklarında da TALP seviyesi kemikten bağımsız olarak artar. Bu nedenle kemik yapım göstergesi olarak Kemiğe özgü alkaleen fosfataz (BALP) düzeyine bakılması daha yararlıdır.¹²¹

Hastanemizde BALP çalışılmadığından hastalarımızda TALP düzeyleri araştırıldı. Olgularımızda TALP ortalamasının 89,3 IU/L şeklinde normal sınırlar (40-150 IU/L) içerisinde bulunduğu saptandı.

Kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatırılıp yapılan yaşlı hastaların % 50'sinde D hipovitaminozuna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm geliştiği bildirilmiştir.⁵⁸

Çalışmamızda PTH düzeyinin 46 olguda (% 74,1) normalden yüksek (167 pg/ml) olduğu belirlendi. On beş olguda (% 24) PTH düzeyinin normal sınırlar (16-87 pg/ml) içerisinde ve bir hastada ise (% 1,6) normalden düşük olduğu saptandı.

PTH düzeyi normalin üstünde olan kırk altı olgunun 22'si erkek ve 24'ü kadın olup bu grubun yaş ortalaması 79,2 yıl, PTH düzeyi normal sınırlar içerisindeki altı erkek ve dokuz kadın olgudan oluşan ikinci grubun yaş ortalaması ise 73,6 yıl olarak saptandı. Aradaki bu fark $p=0,04$ düzeyinde anlamlı bulundu. PTH düzeyi yüksek olan grupta her iki cinsten hasta bulunması ve yaş ortalamasının (79,2 yıl) daha ileri olması nedeniyle D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm sonucu PTH sentezinde artış olduğu düşünüldü. Bu sonuçlar yukarıda verilen literatür ile uyumludur.

Osteoporozda barsaklardan Ca emiliminin azalması ve idrarla Ca atılımının artışı ile serum Ca düzeylerinde azalma, serum P ve idrar Ca düzeylerinde artma görülebileceği bildirilmektedir.¹²² Ancak osteoporozda 24 saatlik idrar Ca değerleri genelde normal çıkmaktadır.

Çalışmamıza yer alan hastaların otuz beşinde (%56,5) 24 saatlik idrar Ca değerlerinin normalin (100-300 mg/gün) altında olduğu saptandı. Hastalarımızın yirmisinde (%32,3) idrar P değerlerinin de normalin altında (400-1300 mg/gün) olduğu belirlendi. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında idrar Ca ve P değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Rozental ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada distal radius kırığı sonrası hastaların %21'ine DXA incelemesi yapıldığı, %27,5'ine ise osteoporoz tedavisi başlandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci ayağında ise DXA yapılanlarda tedavi oranının yapılmayanlara göre 2,5 kat fazla olduğı vurgulanmıştır.¹²³

Çalışmamızda osteoporoz farkındalığı olan 13 olgu (% 21) 74 yaş ve altında idi. Osteoporozunun farkında olmayan 29 hasta (% 46,8) ise 75 yaş ve üzerinde idi. Çalışmamızda yaş farkındalık konusunda belirleyici bir faktör olarak belirlenmiştir. Yaşa göre OP farkındalığı olan ve olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak $p=0.001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Genetik faktörler pik kemik kitlesinin önemli belirleyicilerindendir. Kalça kırığı hikayesi bulunan annelerin kızlarında beklenenden % 3-7 oranında daha az kemik yoğunluğu olduğı saptanmıştır.⁶⁸

Hastalarımızın % 27,4'ünde pozitif aile hikayesi saptandı. Ancak hastaların büyük çoğunluğunun 75 yaş ve üzerinde olmasının getirdiğı iletişim güçlüğü, ailede OP varlığını güvenilir bir şekilde belirlemeyi engelledi. Ailede OP varlığı öyküsü tespit ettiğimizden daha fazla olabilir. Çalışmamızda osteoporoz farkındalığı olan grupta ailede OP varlığı % 25,8 oranında bildirilmesine karşın farkındalık olmayan grupta bu oran %1,6 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Bir başka deyişle ailesinde OP olanlar kendi hastalığının da daha yüksek oranda farkındadır.

Osteoporoz en sık postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Menopozda östradiol ve progesteronun dolaşımdaki seviyeleri düşer. Bu durum kemik rezorbsiyonunda artmaya, negatif kalsiyum dengesine, yüksek hızda kemik kaybına neden olur. Çalışmada yer alan kadınların tümü 60 yaş ve üzerinde olup postmenopozal dönemde idi. Olgularımızın menopoza girme yaşı ortalama 50,5 yıl olarak bulundu. Hastalarımızın 6'sında cerrahi sonrasında menopoz gelişmişti. Bu olgularde menopoz daha da erken yaş döneminde(ortalama: 44,6 yıl) başlamıştı. Ülkemizde menopoz yaşının bayanlarda diğerk Avrupa ülkelerine göre daha küçük olması osteoporotik kırık oluşumunu artıran bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

Osteoporoz genellikle postmenopozal kadınları etkilemekle birlikte, erkekleri de etkilemektedir. Erkeklerde kemik kitlesi ve kortikal kemiğin kalınlığı kadınlardan fazladır. Erkeklerde bayanlara göre kas ve kemik kitlesinin fazla olması, menopoz olmaması ve beklenen ömrün daha kısa olması nedeniyle osteoporozun daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir.⁶⁶

Çalışmamıza yer alan 62 olgunun 28'i (% 45,2) erkekti. Kadın olgularda yaş ortalaması 76,6 yıl iken erkeklerde yaş ortalaması 79,5 olarak bulundu. Çalışmamızda erkek olgu oranının yüksek olması araştırmamızın evrenini oluşturan olguların daha ileri yaşta olmaları ile açıklanabilir.

Beden Kitle İndeksinin (BKİ) yüksek olması osteoporoz açısından olumsuzluk yaratmamaktadır. Aksine düşük BKİ kırık riskinde artış ile yakından ilişkilidir. Obezlerdeki kemik dokunun fazlalığının vücut kütlesine katkısı %1 civarında olmasına karşın total vücut mineraline katkısı yaklaşık % 20 civarındadır. Buda zayıf bireylerin daha fazla osteoporoz riskine maruz kaldığını açıklar. Obezlerde daha fazla düşme oranı bildirilmiştir. Ancak kırık riskinde artış bildirilmemiştir. Artmış kemik dansitesi ve düşme bölgelerini koruyan yağ dokusunun kırık oluşumunu engellediği vurgulanmıştır.¹²⁴

Çalışmamıza osteoporoz farkındalığı olan grupta ortalama BKİ: 25,9 iken olmayan grupta BKİ: 24,2 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,068$). Osteoporoz farkındalığı olan gruptaki hastalar hafif obez olmasına karşın düşük enerjili travma ile kırık meydana gelmiştir.

Çalışmamızda yer alan otuz dört (% 55) kadın olgu ile yirmi sekiz (%45) erkek olguda DXA ile lomber vertebralarda ve proksimal femurda KMY ölçümleri yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Total lomber vertebra, femoral boyun ve total femur t skorları arasında her iki cins arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ayrıca osteoporoz tedavisi alan yirmi olgu (% 32,3) ile tedavi almayan otuz bir (%50) olgu arasında da DXA KMY sonuçlarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. İki grup arasında KMY açısından istatistiksel anlamlı bir farklılığın olmaması tedavi alan gruptaki 12 olgunun (%19,4) tedavilerini düzenli olarak devam ettirmemesine bağlanabilir.

Castel ve ark. düşük enerjili travma sonucu oluşan kırıklarda hastaların çoğunluğunun (acil servise başvuranların % 70'i ve hospitalize edilenlerin % 62'si) osteoporozla yönelik tedavi almadığını bildirmişlerdir.¹²⁵

Literatür sonuçlarına benzer şekilde düşük enerjili travma ile oluşan kırıklar nedeniyle başvuran ve çalışmamıza dahil edilen hastaların 42'sinin (% 67,7) osteoporozla yönelik tedavi almadığı saptandı.

HORIZON Yenilenen Kırık Çalışmasına ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74,5 olan kişiler alınmış ve primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları göz önünde tutulmuştur.¹²⁶ Zoledronik asid uygulanan grupta yeni klinik kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asid uygulaması mortalite oranını da %28 azaltmıştır. Kalça kırığı geçirmiş olan bu kişilerde en fazla görülen ölüm nedenleri aritmi, diğer kardiyak, inme, pnömoni ve neoplazidir. Zoledronik asid aritmi ve pnömoniye bağlı ölüm oranlarını azaltmıştır. Zoledronik asidin ölüm görülme oranı üzerindeki yararlı etkisinin sadece sekonder kırıkların engellenmesiyle açıklanamayacağı; bu ajanın akut hastalıktan iyileşme yeteneği ve fizyolojik rezerv üzerinde de etkisi olabileceği şeklinde bir sonuca varılmıştır.

Tedavide sıklıkla kullandığımız ajan Bifosfonatlardı n=34 (%81). Bifosfonat içinde de en sık olarak iv. Zoledronik asidi tercih ettik n=21 (%61,7). Hastanın zaten yatıyor olması ve iv tedaviyi kolaylıkla yapıp gözlemleyebilecek olmamız, yılda tek doz kolaylığı ve oral haftalık veya aylık tedavilere uyumun az olması bizi yönlendiren nedenler olmuştur. Yine ikisi KBY olan dört hastaya (% 9,5) da Kalsitonin başladık.

Yirmi olgumuzun (% 32,3) kırık öncesinde OP tedavisine başladığı ve devam ettiği belirlendi. On bir olgu (% 17,7) ise kendilerine önerilen OP tedavisine başlamalarına karşın tedaviye devam etmeyip sonlandırmıştı. Geri kalan 31 olgu ise (% 50) geçirdikleri kırık öncesinde kendilerinde osteoporoz sorunu olduğunu bilmiyordu. Hastaların tümünde OP değerlendirmesi yapılarak tedaviye başlandı.

PTH, plazma iyonize Ca seviyelerinde düşmeye yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Kalsiyum dengesini sağlamak için kemikte kalsiyum mobilizasyonunu ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca 1 α hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1.25 (OH)₂ Vit.D3

(Kalsitriol) sentezini sağlar. Kalsitriol barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunda artışa yol açar. PTH kemik üstünde hem anabolik, hem katabolik etki gösterebilir. PTH yüksek seviyede kemik rezorpsiyonunu arttırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik oluşumunu arttırır. Anabolik etkisini osteoblastlar için mitojenik olan IGF-1 ve TGF- β ile gösterir.¹²⁷

Daha önceden tedavi alan 3 hasta ile birlikte tedavi almayan 2 hastaya KMY değerlerindeki -4 den daha düşük T score' ları ve kırıkları nedeniyle SC Parathormon başladık.

İtalya'da kalça kırığı geçirmiş 2191 hastayı kapsayan ve 2006 yılında Carnevale ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada tedaviye uyum durumu araştırılmıştır. Hareket edebilir durumdaki hastaları içeren bu çalışmada kalça kırığı öncesi osteoporoz tedavisi alanların bile %20'sinin kırık sonrasında tedaviyi kestikleri, bunun yanında daha önce hiçbir tedavi almayanların %40'nın ise kırık sonrası tedaviye başladıkları bildirilmiştir.¹²⁸

Carnevale ve arkadaşları hastaların %52'sinin osteoporoz için verilen ilaçları ortalama 1,4 yıl sonra bıraktıklarını belirtmişlerdir. Yaptıkları analiz sonucunda yaşın artması, hastanın ağrısının olmaması ve osteoporoz için DXA gibi bir tanı testinin yapılmamış olmasının ilacın kesilmesinde pozitif rol oynadığına karar vermişlerdir. Diğer yandan kadın cinsiyet, ilacı kesme olasılığını yarı yarıya azaltmaktadır. Ayrıca distal radius kırığı daha genç yaşlarda ortaya çıktığında gene osteoporoz farkındalığı olmamakta ve tedavi yapılmamaktadır.¹²⁸

Çalışmamızda tanı konulmuş ve önceden tedavi başlanmış 31 hastanın 23'nün (%37,1) belli zaman aralıklarında tedavilerine ara verdikleri ve ilaçlarını düzenli kullanmadıkları tespit edilmiştir. Daha önce tedavi başlanan hastaların %38,7'nin (n=12) tedaviye devam etmediği saptanmıştır. Bu sonuçlar yayımlanan diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Osteoporozun çoğu zaman kırık oluşana kadar klinik bulgu vermiyor olması ve hastaların aldıkları ilaçlardan hissedilebilir bir fayda görmemesi de ilaca devamsızlık konusunda önemli etki etmektedir. Ayrıca yaşlı popülasyonda ek diğer hastalıkların olması ve bu hastalıklar için de birçok ilaç kullanma zorunluluğunun olması, osteoporoz için verilen ilaca devamlılığı olumsuz etkilemektedir

Tang ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan bir meta-analizde, 50 yaş ve üstünde kalsiyum + D vitamini kullanmakta olan 64,000 kişinin yer aldığı 29 randomize çalışma dahil değerlendirilmiştir. Bu meta analizde destek tedavi alanlarda farklı tipteki tüm kırıklarda % 12 azalma olduğu gösterilmiştir. Tedavi uyumu olanlarda bu oran iki kat artmış ve % 24'e çıkmıştır. Kırıkların engellenmesi için minimum etkin doz kalsiyum için 1200 mg/gün ve D vitamini için 800 IU/gün şeklinde önerilmiştir.¹²⁹

On yedi olgumuzda (%27,4) kırık öncesinde OP ilaçlarına ilaveten destek tedavisi olarak Ca ve D vitamini aldığı, sekiz olgunun (%12,9) ise OP ilacı almadan sadece Ca ve D vitamini aldığı saptandı.

Giusti ve ark. tarafından kalça kırığı nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen ve taburcu olurken kalsiyum ile birlikte D vitamini kullanması önerilen hastaların 6 ay sonra sadece %36,7'sinin destek tedaviye devam ettiği bildirilmiştir.¹³⁰

Çalışmamızda kalça kırığı nedeniyle opere edilen hastalara antirezorptif veya anabolizan tedavi yanında Ca ve D vitamini destek tedavisi de verildi. Ancak bu çalışma kesitsel özellikte olduğundan hastaların tedaviye devamı konusunda yorum yapılamamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından en önemli toplumsal sorun olarak ikinci sırada gösterilen osteoporoz kişilerin yaşam kalitesini düşürmesi ve ciddi morbiteye neden olması yanında ülke ekonomilerine de çok büyük yük getirmektedir. Multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirelecek osteoporoz tedavisinde ortopedistler sadece kırıkların cerrahi tedavisinde değil bu kırıkların önlenmesinde ve medikal tedavisinde de önemli bir rol üstlenmelidir.

6. SONUÇLAR

Osteoporoz kemik mikro yapısının bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu bozukluk neticesinde kemiğin kalitesi azalmakta ve daha kırılabilir bir hal almaktadır. Düşük enerjiyle meydana gelebilen osteoporotik kırıklar büyük sorunlara neden olabilmektedir. Osteoporotik kırıklar ciddi oranlarda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Ayrıca tedavi giderleri de ülke ekonomilerine büyük yük getirmektedir.

Hem hastalar hem de onlara bakmakla yükümlü kişiler adına dramatik sonuçlara yol açan bu kırıkların önlenmesinde en önemli basamaklar osteoporoz farkındalığında olmak, zamanında tedaviye başlamak ve tedaviyi sürdürmektir.

Çalışmamızda osteoporotik kırık nedeniyle kliniğimize başvuran hastalarda osteoporoz farkındalığını araştırdık. Otuz bir olgumuzda (% 50) osteoporoz farkındalığı mevcut olup, önceden osteoporoz tedavisi alan hastalarımızın %35,4'ü tedaviyi bırakmış ve % 67,7'si ise tedavilerine düzenli olarak devam edememiştir.

Hastalarımızın ileri yaşda olmaları ve birlikte olan kronik ek hastalıklar nedeniyle çok sayıda ilaç kullanmaları osteoporoz tedavisinde devamlılığı olumsuz etkilemiştir. Toplam 62 olgumuzdan yirmisekizinin erkek oluşuda osteoporotik kırıkların kadınlara özgü bir sorun olmadığını göstermiştir.

Osteoporozda en önemli risklerden birisi de ilk kırıktan sonra yeni kırıkların oluşmasıdır. Ortopedistler hastalarını bilinçlendirmeli ve cerrahi tedavi sonrasında hastalarını taburcu etmeden önce osteoporoz tedavisini başlatmalıdır.

7. ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda 60 yaş ve üstü osteoporotik kırıklı olgularda osteoporoz farkındalığını ve bu farkındalığı etkileyen durumlar araştırılmıştır. Osteoporozda kırık sonrasında yeniden kırık oluşmasını önlemek için hastalar bilinçlendirilmeli, korunma ve tedaviye yönelik uygulamalar başlatılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Osteoporotik kırığı olan 62 hasta (34 kadın, 28 erkek) çalışmaya alınmıştır. Hasta seçiminde yüksek enerjili travma öyküsü bulunması, 60 yaş altı hastalar ve osteoporotik olmayan kırıklı olgular dışlanma kriteri olarak değerlendirilmiştir. Hastalar osteoporoz farkındalığı ve risk faktörleri açısından sorgulanmıştır.

Tüm olgularda, tiroid fonksiyon testleri, PTH, Ca, üre, kreatin gibi biyokimyasal parametrelerle, hemogram, 24 saatlik idrarda Ca, P değerleri ölçülmüştür. Tanısı olmayan hastalarda DXA ile KMY ölçümü yaptırıldı. Osteoporozu olup farkındalığı olan hastalarla, farkındalığı olmayan hastaların arasındaki demografik bilgiler ve biyokimyasal ölçütler yönünden farklılık olup olmadığını araştırdık.

SPSS 17.0 paket programında bilgisayara girilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi; student t, ki-kare ve Mann Whitney U testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR: Hastaların yarısında (n=31) osteoporoz farkındalığı varken, diğer % 50 olgunun ise hastalığının farkında olmadığı tespit edilmiştir. Osteoporoz farkındalığı olanların 26'sının (%42), beşinin ise (% 8) erkek olduğu ve cinsler arasında ($p<0,001$) düzeyinde anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur.

Osteoporozunun farkında olan ve olmayan gruplar arasında yaş dağılımında anlamlı fark ($p=0,001$) saptanmıştır.

Hastaların 20'sinin (%32,2) osteoporoz tedavisini sürdürdüğü ve 11'inin (%17,7) ise tedaviyi bıraktığı belirlenmiştir. Ailede osteoporoz hikayesi bulunması da osteoporoz farkındalığını anlamlı olarak etkilemektedir ($p<0.001$).

SONUÇ: Osteoporotik kırıklı olguların tedavisinde hastaların bilinçlendirilmesinde ve tedaviye devamın sağlanmasında ortopedistler daha fazla görev üstlenmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Osteoporoz, farkındalık, kırık riski, tedavi

İletişim adresi: Dr. MUSTAFA KEMAL EFE

Şentepe mah. TOKİ 1 A Blok kat:5 no:12

Polatlı ANKARA/TÜRKİYE

Tel: 05336408634

E mail: mkefe@hotmail.com

8. SUMMARY

OBJECTIVE: In our study, osteoporosis awareness and the conditions that effect this awareness has been investigated in 60 years of age and over cases with osteoporotic fracture. In order to prevent a possible new fracture after osteoporotic fracture, awareness of the patients should be raised, practices for prevention and treatment should be initiated.

MATERIALS & METHOD: A total of 62 patients (34 female, 28 male) with osteoporotic fracture were included in the study. A history of high energy trauma, patients under 60 years of age and the cases with non-osteoporotic fracture were assessed as exclusion criteria. Patients were examined for osteoporosis awareness and the risk factors.

Patients were measured for biochemical parameters such as thyroid function tests, PTH, Ca, urea, creatine along with haemogram and Ca, P levels in urine. We have KMY measured with DXA in undiagnosed patients. We've investigated the difference between the patients with osteoporosis plus awareness and the patients with osteoporosis and without awareness in terms of the demographic information and the biochemical parameters.

The statistical assessment of the data input into computer with SPSS 17.0 packaged software has been carried out with student t, chi-square and Mann Whitney U tests.

RESULTS: It was determined that half of the patients (n=31) had osteoporosis awareness while the other half was without awareness. It has been found that 26 of the patients (42 %) were female and 5 of the patients (8%) were male who had osteoporosis awareness and there was a statistically significant difference ($p<0.001$) between genders.

A statistically significant difference ($p=0.001$) for the age distribution was detected between the case groups with and without osteoporosis awareness.

It was determined that 20 (32.2 %) of the patients have continued treatment and 11 (17.7 %) of the patients had discontinued treatment. A family history of osteoporosis also effects the osteoporosis awareness significantly ($p<0.001$).

CONCLUSION: Orthopaedic surgeons should have a further task in raising awareness of the patients and their continue in treatment.

KEY WORDS: Osteoporosis, awareness, fracture risk, treatment

9. KAYNAK

1. Lawrence GR. Patogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005; 115:3318-3325.
2. WHO. Prevention and management of osteoporosis. Report of WHO scientific group. World Health Organization Technical Reports Series. 2003; 921: 1-3, 53-81.
3. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet, 2006; 367: 2010–2018.
4. Eryavuz M, Akyüz G, Kutsal YG, Ardiç F, Ardiçoğlu Ö, Cantürk F, Dinçer G. Properties of Turkish osteoporotic women according to risk factor assesment: A multicenter study. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8: 21-26.
5. Aksu A, Zinnuroğlu M, Karaoğlu B, Akın S, Kutsal YG, Atalay F, Dinçer G. Osteoporoz, eğitim durumu ve farkındalık düzeyi araştırma sonuçları Osteoporoz Dünyasından 2005; 11(1): 36-40.
6. Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F. Report on osteoporosis in the European community: Current status and recommendations for the future. Osteoporosis Int 1998; 8: 531-534.
7. Johal KS, Boulton C, Moran CG. Hip fractures after falls in hospital: A retrospective observational cuhort study. Injury 2009; 40: 201-4.
8. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen -Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index-A population-based study. Bone 2006; 39: 385-91.
9. Luthje P, Nurmi-Luthje I, Kaukonen JP, Kuurne S, Naboulsi H, Kataja M. Undertreatment of osteoporosis following hip fracture in elderly. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49: 153-7.
10. Benetos IS, Babis GC, Zoubos AB, Benetou V, Soucacos PN. Factors affecting the risk of hip fractures. Injury 2007; 38: 735-44.
11. Kirazlı Y. Osteoporotik kalça kırıklı hastada medikal tedavi-eğitim. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009; 55: 46-50.

12. Tanriover MD, Oz SG, Tanriover A, Kilicarslan A, Turkmen E, Guven GS, Saracbası O, Tokgozoglu M, Sozen T. Hip fractures in a developing country: Osteoporosis frequency, predisposing factors and treatment costs. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50(3): 13-8.
13. Briot K, Cortet B, Tremollieres F, Sutter B, Thomas T, Roux C, Audran M. Male osteoporosis: Diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 129-33.
14. Delmas PD, Anderson M. Launch of the bone and joint decade 2000-2010. *Osteoporosis International* 2000; 11: 95-97
15. Ballock RT, O'Keefe RJ. Growth and development of the skeleton. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. *Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice*. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2007; 115-27.
16. Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. In: Miller MD, editor. *Review of orthopaedics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 1-132.
17. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. *Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice*. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007; 129-59.
18. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001; 129-82.
19. Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker R. Bone biology II: Formation, form, modeling, remodeling and regulation of cell function. *JBS* 1995; 77: 1276-1289.
20. Elmardi AS, Katchburin MV, Katchburin E. Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 239-45.
21. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747–754.
22. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.

23. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. New York Academy of Sciences. Ann NY Acad Sci 2006; 1092: 385-96.
24. Rossert J, de Crombrughe B. Type 1 collagen: structure, synthesis and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz CG, Rodan GA editors. Principles in bone biology. Academic, San Diego, 2002; 189-220.
25. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's Law: the remodeling problem. Anat Rec 1990; 226: 414-22.
26. Hoffbauer JG, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin RANKL/RANK system for bone and vascular system diseases JAMA 2004; 292: 490-5.
27. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . Nat Med, 1996; 2: 1131-1136.
28. Rackoff PJ, Sebban A. Optimizing administration of bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis. Treat Endocrinol, 2005; 4(4): 245-251.
29. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand/RANK system. Endocrinology 2005; 146 (4): 1991-8.
30. Root AW. Disorders of Bone Mineral Metabolism: Normal Homeostasis. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2008: 74-127.
31. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging 2007; 24 (12): 1017-1029.
32. Elder GJ. Nephrotic syndrome: Don't forget the bones! Nephrology. 2008; 13(1): 43-4.
33. Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to Bone Development, Remodelling and Repair. In: Grampp S, eds. Radiology of Osteoporosis. 2nd revised eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 1-25.
34. Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Toronto: Mosby, 2003; 517-530.

35. Ketenci A. Türkiye’de vertebral osteoporozun sıklığı ve risk faktörleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi, İstanbul, 1992; 1-64.
36. Yunusoğlu K. Osteoporozun Diyetle ilişkisi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı endokrinoloji, metabolizma ve beslenme bilim dalı uzmanlık tezi, İstanbul, 2001; 1-45.
37. Henry JM, Fateyerji D, Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women; Relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density, Osteoporosis International, 2004; 15(14): 263-273.
38. Tasan E. Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 17-32.
39. Rosen J. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2005; 53: 595–603.
40. Ray NF, Chan JK, Thamer M. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the national osteoporosis foundation. J Bone Miner Res 1997; 12: 24-35.
41. Melton J, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J Eds: Osteoporosis, San Diego: Academic Press, 2001; 1: 557- 567.
42. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320 –23.
43. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res. 1992; 7: 1005-10.
44. Laet C, Reeve J. Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J Eds. Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001; 1: 585-97
45. Smeredely P, Seller M, Smith A. Predictors of bone mass in healthy older men in the community: MJA 2000; 173: 183-186.
46. Geusens P. Geometric characteristics of proximal femur and hip fracture risk. Osteoporos Int 1996; 6: 27-30.

47. Dilşen G, Alparslan B, Oral A et al: Türkiye'deki osteoporoz risk faktörlerinin Avrupa ülkelerindeki risk faktörleri ile karşılaştırılması. XIII. Ulusal Fizik tedavi ve rehabilitasyon kongresi. Program ve bildiri özet kitabı. Kapodokya 1991;139.
48. Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile: The position of the international osteoporosis foundation. Osteoporosis Int 2005; 16: 1-5.
49. Chevally T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R: An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture: Osteoporosis International 13; 450-455, 2002.
50. Juby AG, De Geus CM-Wenceslau: evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture: Osteoporosis International 2002; 13: 205-210.
51. Lönroos E, Kautiainen H, Karppi P, Hartikainen S . Incidence of second hip fractures. A population-based study. Osteoporos Int 2007; 18: 1279-85.
52. Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M. Assessment of risk factors for second hip fracture in Japanese elderly. Osteoporos Int 2005; 16: 1239-46.
53. Lippuner K, von Overback J, Perrelet R, Bosshard H, Ph. Jaeger: Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in switzerland: Osteoporosis International 1997; 7: 414-425.
54. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL ve Cheever KH. Textbook of medical surgical nursing. lippincott williams & wilkins, a wolters kluwer business 2008; 11: 2404-2411.
55. Murray CA. Interventions for Clients with Musculoskeletal Problems. In: Ignatavicius DD, Workman ML ve Saunders E Eds. Medical surgical nursing critical thinking for collaborative care. Elsevier Saunders 2006; 5: 1157-1169.
56. Mallmin H, Ljunghall S. Risk factors for fractures of distal forearm: A population-based case-control study. Osteoporos Int 1994; 4: 298-304.
57. Van Der V, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome fractures. Osteoporosis International 2001; 12: 630-638.

58. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III: Clinical spectrum. Riggs BL, Melton LJ III (Ed): Osteoporosis 2. Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York. 1995: 205-224.
59. Yılmaz C. Osteoporozun Etiyopatogenezi. In: Koloğlu S. Osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk gazetecilik ve matbaacılık, 1998: 23–46.
60. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis- A population based study of 1600 perimenopausal women. Calcif Tissue Int 1994; 55: 1-7.
61. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. Osteop int. 1999; 9: 17-23.
62. Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. Isreal Medical Association Journal Imaj 2002; 4: 340-4.
63. Cummings SR, Black DM, Nevit MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet 1993; 341: 72-75.
64. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H. FRAX™ and the assesment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19: 385-97.
65. Kutsal Gökçe Y. Modern Tıp Seminerleri 19. Oral A, (ed). Ankara: Güneş Kitapevi, 2001; 28-44.
66. Gilbert SM, McKiernan JM. Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. Curr Opin Urol 2005; 15: 23-27.
67. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. 2 th ed. California, Academic Press, 2001; 16: 72-8.
68. Kanis JA. Osteoporosis. Ist ed. London, Blackwell Science Ltd. Editorial Offices, **1997**; 12: 152-7.
69. Larcos G. Hysterectomy with ovarian conservation: effect on bone mineral density. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38(4) : 452-4.

70. Ensom MH, Liu PY, Stephenson MD. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57 (2) : 99-111.
71. Bauer DC, Wiswell RA, Pyka G, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Int Med* 1993; 118: 657-65.
72. Fu X, Ma X, Lu H, He W, Wang Z, Zhu S. Associations of fat mass and fat distribution with bone mineral density in pre- and postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int* 2010; 20: 1-7.
73. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis. 1st ed. Springer-Verlag Berlin, 2004; 15: 792-8.
74. Albrand G, Munoz F, Sornay Rendu E. Independed predictors of all osteoporosis related fractures in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2003; 32 (1): 78-85.
75. Ergüner H Osteoporoz ve Beslenme. *Reçete Özel Kocaeli Tıp Merkezi Dergisi* 2006; 3: 22-26.
76. Mc Guigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey SG, et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1273-9.
77. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359 (9322) : 2018-26.
78. Daci E, Von Cromphaut S, Boillian R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. *Horm Res* 2002; 58 (11) : 44-51.
79. Shlomo A, Hegag P, Evans S. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas* 2001; 39 (1) : 19-27.
80. Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br j rheumatol* 1995; 34: 8-12.
81. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 15: 993-1000.

82. Kock HJ, Handschin AE. Osteoblast growth inhibition by unfractionated heparin and by low molecular weight heparins: an invitro investigation. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8(3) : 251-5.
83. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis.1st ed. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2004;15: 792–8.
84. Atalay F, Halk Eğitim Etkinlikleri, Osteoporozla Yasam Derneği, Ankara, 2003; 1-20.
85. Eskiuyurt N.Osteoporoz rehabilitasyon. Prospect Tıp dergisi 1998; 2: 183-190.
86. Kazakia JG, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosos of osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7: 67-74.
87. Tamaya-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H. Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient manegement. Am J Med, 1997; 18: 445-85.
88. Dennison E, Cole Z, Cooper C. Diagnosis and epidemiyology of osteoporosis. Curr Opion Rheumatol 2005; 17: 456-461.
89. Lems WF, Jahangier ZN. Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. British J Rheumatol 1997; 36: 220-24.
90. Van Kuijk C, Genant HK. Radiological aspects. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.). Osteoporosis: Etiology, diagnosis, and management. Lippincott- raven 1995; 249-273.
91. Özkan İ, Çullu E, Şendur F, Alparslan B, Osteoporoz değerlendirmesinde singh indeksi, artroplasti artroskopik cerrahi 1998; 9(2): 118-120.
92. Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Science Ltd. 3rd Edition, 1998; 339: 292–299.
93. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yontemleri. Turkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2002; 2: 17-27.
94. Kroger H, Reeve J. Diagnosos of osteoporosis in clinical practice. Ann Med 1998; 30: 278-287.
95. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J Eds: Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001; 2: 433-458.

96. Schuit SCE, Burger H, Seeman E. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195-202.
97. Taylor JC, Sterkel B, Utley M. H.Fitz-Clarence: Opinions and experiences in general practice on osteoporosis prevention, diagnosis and management: *Osteoporosis International* 2001; 12: 844-848.
98. Delmas PD, Eastell R, Garnero P. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 6: 2-17.
99. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11 (4) : 281-294.
100. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys β -crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1410-1414.
101. Kozacı DL, Şavk ŞÖ, Özkan İ, Çullu E, Alparslan B, Yürekli Y ve ark. Menopoz sonrası erken ve geç dönemde osteoporoz değerlendirmesi: Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. *Joint dis rel surg* 2006; 17: 28-32.
102. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol metab clin n am*, 2003; 32: 15-24.
103. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166(4): 424-30.
104. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long term female hormone replacement: The potential of selective estrogen modulators. *Horm Res* 1997; 48(4): 155-163.
105. Levenson AS, Jordan VS. The key to antiestrogenic mechanism of raloxifene is aminoacid (aspartate) in the estrogen receptor. *Cancer Res* 1998; 58(9): 1872-1875.
106. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, et al: Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis *ann intern med*. 2008; 148: 197-213.

107. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
108. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor- Osula F, Steele B, van der Meulen MCH, Lorch DG, Lane JM: Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353–1362.
109. Heckert SR, Li G, Cummings SR, et al, Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch intern med* 2008; 168: 826-831.
110. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif tissue int* 1996; 59: 6-11.
111. Gallagher JC, Harry K, Gerald G et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures . *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1583-1587.
112. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arth Rheum* 2008; 58(6): 1687-1695.
113. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-74.
114. Compston JE, Papapoulos SE, Report on osteoporosis in the European Community: Current status and recommendations of future. Working party european union member states. *Osteoporosis Int.* 1998; 531-534.
115. Gulberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections of hip fracture. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 407-413.
116. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995; 10(2): 175-7.

117. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 532-36.
118. Kamel HK, Hussain MS, Tariq S, Perry HM. Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. *Am j med* 2000; 109: 326-8.
119. Duncan Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PGT. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol endocrinol* 2007; 21: 1095-1107.
120. Sato Y. Abnormal bone and calcium metabolism in patient after stroke. *Arch Phys med rehabil* 2000; 81 (1) : 117-21.
121. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best practice & research clinical rheumatology* 2001; 15(3): 385-400.
122. Kanberoğlu A, Guvenen G. Postmenopozal osteoporozda hiperkalsiüri. *Osteoporoz Dünyasından* 2004; 10: 74-76.
123. Rozental TD, Makhni EC, Day CS, Bouxsein ML. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radius fractures *JBJS* 2008; 90: 953-61.
124. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 47: 185–93.
125. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, et al. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 559-564.
126. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD for the Horizon recurrent fracture trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 1 (18): 1799-809.
127. Smith R. Investigation of osteoporosis. *Clin Endoc* 1999; 44: 371-374.

128. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Bona E. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 478-83.
129. Tang BM, Eslick GD, Nowson C. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
130. Giusti A, Barone A, Razzano M, Oliveri M, Pizzonia M. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 95-100.