



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Osteoporozlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetersizliği

DR. AYŞE HACIÇAVUŞOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

ALANYA-2025



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Osteoporozlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetersizliği

Dr. AYŞE HACIÇAVUŞOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

**ALANYA
2025**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ayşe Hacıcavuşoğlu'na ait “Osteoporozlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetersizliği” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

Üye Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN

Üye Doç. Dr. İsmail BEYPINAR

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2024 tarih ve 27-11 sayılı kararı ile yürütülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından beri her türlü bilgi, birikim ve tecrübesini esirgemeyen; yol gösterici yaklaşımıyla mesleki olarak çok değerli olan dahili bakış açısını kazandırıp hastalarla korkmadan mücadele etmeyi öğreten; tezimin planlanıp, yürütülmesinin her aşamasında bana ışık tutan değerli hocam, Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime yaptıkları katkıları, kazandırdıkları akademik bakış açısı yanında, her zaman sıcak ve samimi yaklaşımlarıyla adeta bir aile ortamı sunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Zehra EREN'e, Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN'a, Doç. Dr. İsmail BEYPINAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan BALÇIK'a,

Asistanlık sürecimde hep iyi ki varlar dediğim, onlarsız bu süreci tamamlayamayacak olduğum, her anımda yoldaşım olan canım eşkıdem kankilerim Dr. Eda Nur Bülbüller Karataş'a ve Dr. Şahnura Uzuntaş'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, uzman abilerime ve ablalarıma, hemşirelere, sekreterlere ve tüm personellere,

Bana ve daha nice öğrenciye ışık olup, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan değerli eğitimci ve idareci; hayat boyu rol modelim olan kahramanım; asistanlık sürecimde kaybettiğim canım babam Hüsnü HACIÇAVUŞOĞLU'na, hayattaki en değerlilerim olup; her zaman arkamda olan en büyük destekçilerim canım annem Fatma HACIÇAVUŞOĞLU'na ve biricik kardeşim Ahmet HACIÇAVUŞOĞLU'na

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

ÖZET

Dr. Ayşe HACIÇAVUŞOĞLU

Osteoporozlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetersizliği

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Alanya, 2025

Osteoporoz; genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülen multisistemik bir kemik hastalığıdır. Toplum genelinde artan yaşlı nüfus ile birlikte sık görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Birçok sistem ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem ile ilişkisi de merak konusu olmuştur.

Pankreas ekzokrin yetersizliği (PEY), pankreastan salgılanan sindirim enzimlerinin eksikliği ya da etkisizliği sonucu gelişen bir hastalıktır. Sebep olduğu malabsorbsiyon nedeniyle kemik sağlığını da olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda osteoporoz hastalarında PEY sıklığının araştırılması amaçlandı.

Kesitsel olarak planlanan çalışmaya osteoporozu olan 109 hasta ve osteoporozu olmayan 92 hasta olmak üzere toplam 201 postmenopozal kadın dahil edildi. Tüm katılımcılar pankreas ekzokrin yetersizliği için PEI-Q (Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire) anketi ile tarandı. Biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

Osteoporozlu hastalarda pankreas ekzokrin yetersizliği anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p=0.003$). Ayrıca, PEI-Q skorları osteoporozu olan hastalarda daha yüksek hesaplandı ($p=0.001$).

Osteoporozun erken tanısı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi, sebep olduğu sonuçlardan dolayı önemlidir. PEY; sık görülen ancak farkındalığı az olan bir gastrointestinal hastalık olup, osteoporozun nedenlerinden birisi olabilir. Osteoporozlu hastalarda PEY'in araştırılması ve tedavi edilmesi, osteoporoz tedavisinde tamamlayıcı bir etki yaratabilir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, Malabsorbsiyon, Pankreas Ekzokrin Yetersizliği, PEI-Q Anketi

ABSTRACT

Dr. Ayşe HACIÇAVUŞOĞLU

Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients with Osteoporosis

Department of Internal Medicine Medical Specialization Thesis

Alanya, 2025

Osteoporosis is a multisystemic bone disorder influenced by genetic, hormonal, and environmental factors. Its high prevalence, particularly in the context of an aging global population, renders it a major public health concern. While its associations with various organ systems have been well established, recent studies have drawn attention to its potential links with the gastrointestinal system.

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI), a condition characterized by inadequate secretion or activity of pancreatic digestive enzymes, is known to impair nutrient absorption and may negatively impact bone health. Based on this premise, the present study aimed to assess the prevalence of PEI in individuals with osteoporosis.

This cross-sectional study included 201 postmenopausal women, comprising 109 individuals with osteoporosis and 92 age-matched controls without osteoporosis. All participants were evaluated for PEI using the Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q), and relevant biochemical parameters were recorded.

The prevalence of PEI was significantly higher among patients with osteoporosis ($p = 0.003$). In addition, PEI-Q scores were notably elevated in the osteoporotic group compared to controls ($p = 0.001$).

Given the debilitating consequences of osteoporosis, early diagnosis and comprehensive management are essential. PEI, a frequently overlooked gastrointestinal condition, may contribute to the pathogenesis of osteoporosis through malabsorption-related mechanisms. Therefore, screening for and addressing PEI in osteoporotic patients may represent a valuable adjunct to conventional osteoporosis treatment strategies.

Keywords: Osteoporosis, Malabsorption, Pancreatic Exocrine Insufficiency, PEI-Q Questionnaire

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OSTEOPOROZ.....	2
2.1.1. Osteoporoz Tanımı	2
2.1.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Osteoporozun Patofizyolojisi:.....	3
2.1.4. Osteoporozun Sınıflandırılması	4
2.1.4.1. Primer Osteoporoz	4
2.1.4.2. Sekonder Osteoporoz	4
2.1.5. Osteoporozda Risk Faktörleri	6
2.1.5.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	7
2.1.6. Osteoporoz ve Menopoz	8
2.1.7. Osteoporozun Klinik Bulguları.....	8
2.1.8. Osteoporoz Tanısı ve Tarama Yöntemleri.....	9
2.1.9. Osteoporoz Tedavi Yöntemleri	12
2.1.9.1. Osteoporozun Farmakolojik Olmayan Tedavisi	13
2.1.9.2. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi	14
2.1.9.2.1. Antirezorptif Ajanlar	14
2.1.9.2.2. Anabolik Ajanlar	16
2.2. PANKREAS EKZOKRİN YETERSİZLİĞİ.....	18
2.2.1. Pankreas	18
2.2.2. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tanımı	19
2.2.3. Pankreas Ekzokrin Yetersizliğinde Klinik	19
2.2.4. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tanısı.....	20
2.2.5. PEY Anketi (PEI-Q).....	21
2.2.6. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tedavisi.....	22
2.2.7. Kronik Oankreatit ve Osteoporoz İlişkisi	22
3.YÖNTEM	24
3.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Seçimi.....	24
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	24
3.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri	24
3.2. Çalışma Grubunun Bilgilendirilmesi ve Anket Uygulanması	25
3.3. Testler ve Yöntemler	25

3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	54
Ek 1: Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Anketi Türkçe Versiyonu (PEY Test)	54
Ek 2: ÖZGEÇMİŞ.....	56



KISALTMALAR

AIDS: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALP: Alkalen Fosfataz
BMI: Body Mass Index
BSAP: Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CCK: Kolesistokinin
Cl: Güven Aralığı
CTX: Tip 1 Kollajen C Terminal Telopektit Çapraz Bağları
DEXA: Dual Enerjili X-ray Absorbsiyometri
DM: Diyabetes Mellitus
DKK: Doruk Kemik Kütlesi
DPD: Deoksidipridinolin
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi
EUS: Endoskopik Ultrason
FRAX: Fracture Risk Assessment Tool
FE-1: Fekal Elastaz-1
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
IOF: Uluslararası Osteoporoz Vakfı
IOM: The Institute of Medicine
IU: Uluslararası Ünite
IV: İntravenöz
İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı
İBS: İrritable Barsak Hastalığı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KP: Kronik Pankreatit
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
NTX: İdrar N Telopektit
OC: Osteokalsin
OH-Pro: Hidroksiprolin
OP: Osteoporoz
PEY: Pankreas Ekzokrin Yetersizliği
PEI-Q: Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire
PERT: Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
pDEXA: Periferik Dual Enerjili X-Ray Absorpsiyometri
PINP: Prokollajen Tip-1 N Propektit
Po: Perioral
PTH: Parathormon
PYD: Pridinolin
Sc: Subkutan
SD: Standart Deviasyon
SOS: Speed of Sound
SSRI: Selektif Seratonin Reuptake İnhibitörleri
TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri
QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
QUS: Kantitatif Ultrason
25-(OH) D Vitamini: 25 Hidroksi Vitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Elektron Mikroskobunda Kemik Görüntüleri A: Normal Kemik, B: Oosteoporotik Kemik.....	3
Şekil 2.2. Pankreatik Kanal Sistemi.....	18
Şekil 2.3. PEY Düşünülen Hastaya Tanısal Yaklaşım	21
Şekil 4.1. Gruplara Göre Yaş Dağılımları.....	27
Şekil 4.2. Gruplara Göre BMI Dağılımları	28
Şekil 4.3. Gruplara Göre Fosfor Dağılımları	29
Şekil 4.4. Gruplara Göre Vitamin B12 Dağılımları.....	30
Şekil 4.5. Gruplara Göre Açlık Kan Şekeri Dağılımları	32
Şekil 4.6. Gruplara Göre HbA1c Dağılımları	33
Şekil 4.7. Gruplara Göre DEXA T-Skoru (Spine) Dağılımları	34
Şekil 4.8. Gruplara Göre DEXA T-Skoru (L1-L4) Dağılımları	35
Şekil 4.9. Gruplara Göre PEY Skoru Dağılımları.....	36
Şekil 4.10. PEY Olanlarda Gruplara Göre PEY Skoru Dağılımları.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Sekonder Osteoporoz Nedenleri	5
Tablo 2.2. Kırık İlişkili Komplikasyonlar.....	9
Tablo 2.3. Osteoporoz Taraması Önerilen Hasta Grubu	10
Tablo 2.4. DSÖ'nün KMY'ye Bağlı Osteoporoz Tanımları	11
Tablo 2.5. Osteoporoz Risk Kategorileri.	13
Tablo 2.6. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi	17
Tablo 4.1. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 4.2. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 4.3. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Vitamin ve Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 4.4. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Lipid Profili Karşılaştırılması	31
Tablo 4.5. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Glisemik Parametreler ve Diyabet Oranlarının Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.6. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Kronik Hastalık ve Obezite Durumlarının Karşılaştırılması	33
Tablo 4.7. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında T-Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.8. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında PEY Skoru ve Pozitiflik Durumlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.9. PEY Skoru ile İlişkili Değişkenlerin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	37

1. GİRİŞ

Osteoporoz (OP), kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulmayla karakterize sistemik bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) genç erişkin kadınların ortalamasına göre 2,5 standart sapmanın altında olması şeklinde tanımlanmıştır (2). Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülmektedir. Artan yaşlı nüfusla birlikte sebep olduğu mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (3).

Kemik sağlığının korunmasında genetik, hormonal denge, fiziksel aktivite, yaşam tarzı gibi birçok faktör rol oynamaktadır (4). Son yıllarda yapılan araştırmalarda gastrointestinal sistemin fonksiyonel işleyişinin, besin emilimi ve metabolizması üzerindeki etkilerinin kemik dokusu üzerindeki rolü daha fazla ilgi odağı haline gelmiştir (5). İnflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, gastrektomi gibi durumların kemik sağlığı üzerindeki etkisine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (6). Pankreasın ekzokrin fonksiyonu ile sindirim enzimlerinin ve bikarbonatın yeterli düzeyde salgılanması kemik doku üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Pankreas ekzokrin yetersizliği, pankreatik enzimlerin duodenuma yeterli miktarda ulaşamaması sonucu gelişen ve yağ, protein, karbonhidrat emiliminde bozulmaya neden olan klinik bir sendromdur (7). Bu durum, başta yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) olmak üzere birçok mikro besinin ve minerallerin (kalsiyum, fosfor, magnezyum) yetersiz alım ve emilimi ile sonuçlanarak kemik mineralizasyonu ve metabolizması üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (5).

Osteoporozlu bireylerle eşlik eden diğer hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir. Gastrointestinal sistemin önemli bir bozukluğu olan PEY'in tanısı ve uygun şekilde yönetilmesi, osteoporozun önlenmesi ve tedavi sürecine olumlu katkı sağlayabilir. Bu çalışmada osteoporozlu hastalarda pankreas ekzokrin yetersizliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ

2.1.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından; kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma ve kemik kütlesinde azalma sonucu kırık riskinde artışla karakterize, ilerleyici nitelikte metabolik bir kemik hastalığıdır (1).

İskelet sisteminde kemik yapımı (osteogenez) ve yıkımı (rezorpsiyon) arasındaki denge, organizmanın yaşamı boyunca süren dinamik bir süreçtir. Bu fizyolojik denge hem iskelet bütünlüğünün korunması hem de çeşitli metabolik işlevlerin düzenlenmesi açısından oldukça önemlidir. Yaşamının erken dekatlarında kemik yapım süreçleri yıkım süreçlerine üstünlük sağlarken, yaşlanma ile hormonal ve biyokimyasal mekanizmalar, özellikle menopoza gibi fizyolojik değişiklikler bu dengeyi kemik yıkımı lehine bozmaktadır. Bu süreç, kemik mineral yoğunluğunda azalma ile seyredip, osteoporoz ile sonuçlanmaktadır (8).

Osteoporoz terimi, ilk kez 1829 yılında Lobstein tarafından “prous bone” (süngerimsi kemik) ifadesiyle literatüre girmiştir. Tanımlama, 1944 yılında Albright tarafından kemik kütlesindeki azalma daha ayrıntılı biçimde açıklanarak genişletilmiştir (4).

Osteoporozun klinik karşılığı düşük enerjili travma denen kendi yüksekliğinden veya daha alçak seviyeden düşme ile meydana gelen fragilite kırıklarıdır (9).

Klinik uygulamalarda OP tanısında, dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılmaktadır. Femur boynu, lomber vertebra ya da kalça T skorunun $\leq -2,5$ olması tanı koydurur. Fragilite kırığı olması ya da belirlenen kırık riskinin yüksek olması da T skoru $\leq -2,5$ olmasa bile osteoporoz tanısı koydurmaktadır (2).

Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyreden bir hastalık olduğu için tanısında genellikle geç kalınmaktadır. Osteoporozun en önemli komplikasyonu kemik kırıklarıdır ve kırık gelişmeden tanı konulması önem arz etmektedir. Kırık sonrası mortalite ve morbidite ciddi oranda artmaktadır. Önlem ve tedavilerle kırık riskini en aza indirmek tedavide asıl amaçtır (10,11).

2.1.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi

OP, dünya genelinde yaşanan nüfusun artmasıyla birlikte DSÖ tarafından küresel bir halk sağlığı sorunu olarak vurgulanmaktadır (3).

Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Hastalığın prevalansı menopoza sonrası dönemde belirgin olarak artmaktadır. Postmenopozal üç kadından biri ve 50 yaş üstü beş erkekten birinde osteoporotik kırık meydana gelmektedir (12). Günümüzde, dünya genelinde osteoporozun 200 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (13).

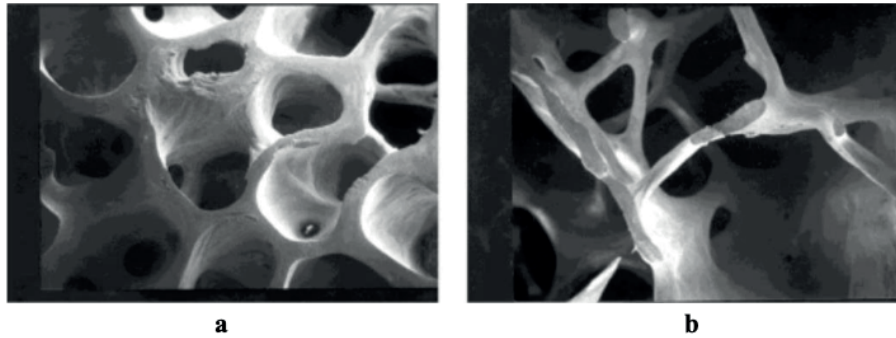
Türkiye Osteoporoz Derneği'nin 2010 yılında 26.424 kişiyle yapmış olduğu FRACTURK çalışmasında, 50 yaş ve üzeri kadınların yarısında osteopeni ve dörtte birinde OP saptanmıştır. 2010 verilerine göre, 50-64 yaş aralığındaki bireylerde yıllık 24.000 kalça kırığı olgusu görülmüş, kırıkların %73'ü kadınlarda ve özellikle 75 yaş üstünde kaydedilmiştir (14). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) tarafından Türkiye'de kadınlar kalça kırığı riski bakımından yüksek riskli olarak tespit edilmiştir (15). Kalça kırığı oluştuktan sonra iki yıllık mortalite %12-20 arasında bulunmuştur (16).

2.1.3. Osteoporozun Patofizyolojisi:

Kemik dokusu, yaşam boyu süren dinamik bir yeniden yapılanma sürecine sahiptir. Süreçte osteoklastlar eski ve hasar görmüş kemik dokuyu rezorbe ederken, osteoblastlar yeni kemik matriksi sentez etmekten sorumludurlar. Bu fizyolojik süreç “kemik remodellingi” olarak adlandırılır ve mikro hasarların onarımı, mekanik bütünlüğün korunması, mineral homeostazının sürdürülmesi açısından önem arz etmektedir. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması, osteoporozun temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır (10).

Kemik kütlesi, doğumdan puberteye kadar (kızlarda 12-13, erkeklerde 16-17 yaş) şekillenip, büyüyerek en üst düzeye ulaşmaktadır. Buna doruk kemik kütlesi (DKK) denmektedir. Sonrasında ise remodelling devam etmektedir (4).

DKK, büyük oranda genetik faktörler tarafından belirlenir. Beslenme, fiziksel aktivite, endokrin nedenler bunu belirleyen diğer faktörlerdendir (4). Postmenopozal dönemde endojen östrojen seviyesinin azalmasıyla, osteoklast aktivitesi artmakta, osteoblast aktivitesi yetersiz kalmaktadır. Bu da KMY'nin azalmasına, kemik mikromimarisinin bozulmasına, kırılabilirliğinin artmasına neden olmaktadır (11). Osteoid matriksin yavaş mineralizasyonu ve remodelling sürecinin kısılması, dirençsiz kemiklerin oluşumuna yol açarak kemiğin kırılabilirliğini artırmaktadır (17). Şekil 2.1 normal kemik ve osteoporotik kemiğin elektron mikroskobundaki görüntülerini göstermektedir.



Şekil 2.1 Elektron Mikroskobunda Kemik Görüntüleri a: Normal Kemik, b: Osteoporotik Kemik (18)

2.1.4. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere göre primer ve sekonder OP olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.4.1. Primer Osteoporoz

1. Tip 1 Osteoporoz

Menopoz sonrası gelişen östrojen eksikliği nedeniyle, ağırlıklı olarak trabeküler kemik kaybıyla seyreden tiptir. Postmenopozal OP da denmektedir. Postmenopozal osteoporozda daha çok vertebra ve radius kırıkları görülmektedir (19). Çalışmalar trabeküler kemik kaybının perimenopozal dönemde en hızlı olup postmenopozal 5-8 yıl içerisinde giderek yavaşladığını göstermektedir. 50-70 yaş grubu kadınlarda ön plandadır (20).

2. Tip 2 Osteoporoz

Yaşa bağlı gelişen bu osteoporoz türü, ‘senil osteoporoz’ olarak adlandırılmaktadır. Her iki cinsiyette hem kortikal hem de trabeküler kemikte zamanla meydana gelen fizyolojik kayıplar sonucunda ortaya çıkmaktadır (4). 70-75 yaş üzerindeki kişilerde ön planda olan OP tipidir. Osteoblast aktivitesi azalmıştır. Kalça ve vertebra başta olmak üzere tüm vücutta artmış kırık riski mevcuttur (21).

2.1.4.2. Sekonder Osteoporoz

Çeşitli hastalıklara, ilaç kullanımına sekonder ortaya çıkan osteoporozdur (Tablo 2.1). Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir (4). Tablo 2.1’de sekonder osteoporoz yapan nedenler gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Sekonder Osteoporoz Nedenleri (4,22)

Yaşam Tarzıyla İlgili Nedenler Sigara Fazla tuz tüketimi Düşük Ca alımı A vitamini fazlalığı D vitamini eksikliği Alkolizm İmmobilizasyon Yetersiz fizik aktivite Düşme Öyküsü Zayıflık	Romatizmal Nedenler Ankilozan spondilit Romatoid artrit Sistemik lupus eritematozus
Genetik Nedenler Hemokromatozis Kistik fibrozis Glikojen depo hastalığı Gaucher hastalığı Marfan sendromu Homosisteinüri Hipofosfazya Porfiri Osteogenezis imperfekta Ehler Danlos hastalığı	Nörolojik ve Kas-İskelet Sistemi Nedenleri Epileptik durumlar Multiple skleroz Musküler distrofiler Parkinsonizm
Hipogonadal Durumlar Androjen duyarsızlığı Amenore Hipofiz yetersizliği Erken menopo Anoreksiya nervosa Turner sendromu Prolaktin Yüksekliği Klinefelter sendromu	Diğer Durumlar AIDS / HIV KOAH Kronik metabolik asidoz Konjestif kalp yetmezliği Amiloidozis Kronik böbrek hastalığı Hiperkalsiüri
Endokrin Nedenler Diyabetes mellitus (DM) Cushing sendromu Tirotoksikoz Hiperparatiroidi	İlaçlar Aromataz inhibitörleri Kemoterapötikler Glukokortikoidler (3 aydan uzun süredir >5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri kullanımı) Gonadotropin hormon agonistleri (GnRH) Medroksiprogesteron Antikoagulanlar Antikonvülzanlar Alüminyum Barbitüratlar Lityum Metotreksat Proton pompa inhibitörleri Tamoksifen Levotiroksin Siklosporin A Takrolimus
Gastrointestinal Nedenler Gastrointestinal cerrahi öyküsü İnflamatuvar barsak hastalığı Çölyak hastalığı Malabsorpsiyon Pankreatik hastalıklar Primer biliyer siroz	
Hematolojik Nedenler Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar Lenfoma Multiple myelom He Hemofili	

Belirtilen sınıflandırmanın dışında kalan osteoporoz tiplerini; gebelikte gelişen osteoporoz, premenopozal dönemde gelişen osteoporoz, çocuklukta gelişen juvenil osteoporoz, lokalize osteoporoz, idiyopatik osteoporoz oluşturmaktadır (22).

2.1.5. Osteoporozda Risk Faktörleri

OP'nin erken tanısı; kırık riskini ve bundan doğacak mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önem taşımaktadır. OP'den korunmak ve erken tanı için risk faktörlerini bilmek gerekmektedir.

OP'nin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak sınıflanmaktadır. Değiştiremez risk faktörlerinde kadın cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, ilaçlar, erken menopoz, geç menarş, beyaz ırk vb. sayılabilir. Değiştirilebilir faktörler arasında beslenme alışkanlığı, beden kitle indeksinin (BMI) düşük olması, sedanter yaşam, alkol ve sigara kullanımı, D vitamini eksikliği, ilaçlar vb. gösterilebilir (23).

2.1.5.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

1) Kalıtsal Faktörler

Kemik yapısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Kalıtsal faktörler bunlar arasında %50-85 orana sahiptir (24). Bu nedenle ailede OP öyküsü olması en önemli risk faktörlerinden kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda osteoporotik kadınların kız çocuklarında daha düşük KMY skorları saptanmıştır. Kalça kırık riski yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur (25).

Glikojen depo hastalığı, kistik fibrozis, marfan sendromu, porfiri, gaucher hastalığı, osteogenezis imperfekta, hemokromatozis, hipofosfatazya da osteoporozun eşlik ettiği kalıtsal hastalıklardan sayılabilmektedir (26).

2) Cinsiyet, Irk, Yaş

Menopoz sürecinde meydana gelen hormonal değişiklikler, DKK'nin daha düşük olması gibi nedenlerden dolayı OP kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir.

Yaş, her iki cinsiyet için önemli risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe artan kronik hastalıklar, bunlara bağlı kullanılan ilaçların artışı, D vitamini ve kalsiyum emiliminde meydana gelen bozulmalar, düşme riskinin artması, sedanter yaşam kemik dokuda kayıp ve kırık riskinde artışla ilişkilidir (27).

OP için beyaz ırklılar daha yüksek riske sahiptirler (28).

3) Hormonal Nedenler

Menopozda gonadal yetersizlikten dolayı oluşan östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı hızlanmakta, OP riski artmaktadır. Erken menopoz, 6 aydan uzun süre amenore olması, geç menarş, çok sayıda gebelik, kısa aralıklı doğumlar, emzirme süresinin uzun olması, bilateral ooferektomi, oral kontraseptif kullanımı OP gelişimine etkisi olan hormonal nedenler arasında yer almaktadır (29).

2.1.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Beslenme

Beslenme KMY'ye ve kemik kütlesine etki eden önemli faktörlerdendir. Kemik sağlığını etkileyen birçok besin bulunmaktadır. D vitamini, kalsiyum, protein, yağ, karbonhidrat açısından dengeli beslenmenin kemik üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Aşırı kafein, alkol tüketimi ve sigara kemik üzerinde OP riskini arttırıcı etkiye sahiptir (4,30,31).

Ca kemiğin mineralizasyonunda görevlidir. Ayrıca Ca eksikliği sekonder hiperparatiroidizme neden olarak kemik yoğunluğunu azaltıp osteoporoza neden olmaktadır (30).

D vitamini, Ca ve fosfor metabolizmasında, kemik mineralizasyonunda görevlidir. İntestinal Ca ve fosfor emilimini arttırır. Eksikliğinde çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporoz ortaya çıkmaktadır (4).

Magnezyum, flor, çinko, sodyum da kemiğin yapısında mevcuttur.

Vücuttaki magnezyumun %60'ı kemik dokudadır. Mg eksikliğinde osteoblast sayısı artar, osteoklastlar azalır. Kemik sertliği azalırken kırılğanlığı artar. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve D vitamini takviyesine ek olarak Mg takviyesi vermenin de yararlı olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur (32).

Yüksek tuz tüketimi ile idrarla sodyum atılımı artarken Ca atılımı da artmaktadır. Aynı zamanda böbreklerden Ca geri emilimini engelleyerek kandaki iyonize Ca düzeyini azaltmaktadır. Bu da KMY de düşüşe neden olmaktadır (33).

2) Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığının ideal olması kemik kitlesini korumak amacıyla önemlidir. Düşük beden kitle indeksi, OP için risk faktörüdür. DSÖ, OP riskini azaltmak için BMI'nın en az 19 kg/ m² olması gerektiğini vurgulamaktadır (34). BMI<21 kg/ m² olması kalça kırığı riskini arttırmaktadır (35). Yağ doku içerisinde depolanmakta olan östrojen kemik yoğunluğuna pozitif etkilidir. Ayrıca yüksek kilolu kişilerde PTH duyarlılığı düşük olup dolaşımda bulunan kalsiyumun kemik kütlesini korumak için daha verimli kullanıldığı düşünölmektedir (36).

3) Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitelerle DKK arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Mekanik ağırlık taşımayla oluşan stres, kemik remodellingini arttırıcı etki göstermektedir (4).

4) İlaçlar

Kemik metabolizmasını etkileyip OP riskini arttırabilirler. Kortikosteroidler, GnRH agonistleri ve antagonistleri, tiroid hormonları, SSRI'lar, aromataz inhibitörleri, medroksiprogesteron asetat, siklosporin, lityum, immünsüpresifler, antihipertansifler, antiepileptikler, antidiyabetikler gibi birçok gruptan çeşitli ilaçlar risk oluşturabilmektedir (37).

2.1.6. Osteoporoz ve Menopoz

Osteoporoz vakalarının yaklaşık %80'i kadınlarda görülmekte olup, kadın hastaların büyük kısmı postmenopozal dönemdedir. Elli yaşındaki bir kadının osteoporoz kaynaklı kırık yaşama riski, meme, over ve endometrium kanserlerine yakalanma riskine göre daha fazladır. Kadınlarda perimenopoz ve postmenopoz dönemlerinde ortaya çıkan hormonal değişiklikler, kemik kaybını hızlandırır (19). Kemik döngü hızının artması ve kemik kitlesinin azalması, son adet döneminden yaklaşık 3-5 yıl önce başlar. Bu süreçten sonraki 5 yıl içinde giderek yavaşlar. Bu süreçte yıllık kemik kaybı ortalama %1 civarındayken, menopoz geçiş döneminin tamamında toplam kemik kaybı yaklaşık %10 civarındadır (23).

Östrojen osteoklast apoptozisini uyarırken, bir taraftan osteoblast ve osteosit fonksiyonunu güçlendirir. Kemik üzerindeki parathormon duyarlılığını azaltır. Kalsitonin üretimini artırır. Kemik yıkımında rolü olan IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinleri baskılar. Tüm bu mekanizmalarla kemik üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Kadınlarda östrojen düzeyi puberte ile artıp, üreme çağında seviyesini koruyup, menopoz ile keskin bir düşüş göstermektedir. Dolayısıyla primer osteoporozda neden, endojen östrojen eksikliği olarak görülmektedir (38,39).

2.1.7. Osteoporozun Klinik Bulguları

Osteoporoz; kırık gelişene kadar klinik bulgu vermeyen, sessiz seyirli bir hastalıktır. OP için tarama, erken teşhis ve tedavi planı yapılması kırık riskini azaltmak adına oldukça önemlidir. Bunun için öncelikle hastadan ayrıntılı şekilde anamnez alınmalıdır. Fizik muayene önemlidir (35).

Frajilite kırıkları osteoporozun en önemli klinik sonucudur. Bu kırıklar; DSÖ'ye göre kişinin kendi ayakta durma seviyesi ya da daha düşük bir seviyeden düşmesiyle, travmasız ya da düşük enerjili travmalara bağlı meydana gelen kırıklardır (40). Frajilite kırığı saptandığı takdirde hastalar mutlaka osteoporoz açısından değerlendirilmelidir. Kırıklar en çok düşük kemik yoğunluğu olan pelvis, vertebra, omuz bölgelerinde meydana gelmektedir. Vertebral kompresyon kırıkları günlük aktivite sırasında oluşabilmektedir (40).

Torakal vertebraların yükseklik kayıplarına bağlı akciğer ekspansiyonu azalır ve restriktif tipte solunum yetmezliği oluşur. Kardiyak açıdan da sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Vertebra kırıklarında, verteks-pubis arasındaki mesafesinin azalmasıyla pelvis kostalara yaklaşmaktadır. Gastrointestinal sistemin alanı daralır, buna bağlı distansiyon, erken doyma ve dispeptik yakınmalar meydana gelebilmektedir (9,41).

Kompresyon kırıkları nedenli hastanın ilk başvuru şikâyeti boy kısalması olabilir. Kırık olmadan ağrı olması beklenmez. Kırık oluştuktan sonra ağrıya neden olup morbiditeyi anlamlı ölçüde arttırmaktadır. Takiplerde hastanın güncel boy ölçüleri kayıt altına alınmalıdır. Hastanın kendi bildiği boyunun 4 cm kısalması veya önceki muayenedeki boy uzunluğunun 1.5-2 cm azalması önemli bulgudur (42). Tablo 2.2'de kırıklar ilişkili komplikasyonlar belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Kırık İlişkili Komplikasyonlar (22)
Vertebra Kırığı İlişkili Bulgular

Ağrı (Kırık ilişkili)
Boy kısalması
Artmış oksiput–duvar mesafesi
Kifoza
Kifoza ilişkili postür bozukluğu
Restriktif akciğer fonksiyon bozukluğu (Sıkışmaya bağlı)
Kardiyak fonksiyon bozuklukları
Azalmış kosta–pelvis mesafesi
Gastrointestinal semptomlar
Dış görünüş değişiklikleri
Psikolojik değişiklikler (depresyon, özgüven kısıtlılığı)
Mortalitede artış

Kalça Kırığı İlişkili Bulgular

Mortalite artışı
Yürüme sorunları
Başkalarına bağımlılık
Tekerlekli sandalye bağımlılığı
Depresyon

Osteoporozun kliniğini değerlendirirken dikkatli anamnez ve fizik muayene sonrası kemik mineral yoğunluğunun tetkik edilme ihtiyacı belirlenmektedir.

2.1.8. Osteoporoz Tanısı ve Tarama Yöntemleri

Osteoporoz; erken tanı koyulabilme şansı olan, tanı koyulduktan sonra tedaviden yanıt alınıp, mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği bir hastalık olması nedeni ile önemlidir. OP taramasının amacı frajilite kırığı riski taşıyan kitleyi belirleyip, bu riski en aza indirmektir (35).

Geçirilmiş vertebra kırığı olması, 3 yıl içerisinde ikinci kez oluşabilecek vertebra kırığı riskini 4 kat arttırmaktadır. Çalışmalar, önceden kırık gelişen hastalarda tekrar kırık oluşma riskinin, kırık gelişmeyen hastalara kıyasla 2-10 kata kadar arttığını göstermektedir (43). Bu nedenle kırık riski yüksek, OP nedenli komorbidite gelişebilecek grubun tanınip, taranması önemlidir. Tablo 2.3'te osteoporoz taraması yapılması önerilen hasta grubu belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Osteoporoz Taraması Önerilen Hasta Grubu (22)

65 yaş üstü kadınlar ve 70 yaş üstü erkekler

Risk faktörü bakılmaksızın

<65 yaş kadınlar, 50-69 yaş arası erkekler

(Risk faktörlerinden birinin varlığında)

Risk faktörleri

Frajlite kırığı olması

Sigara

Alkol tüketimi (Günlük 3 veya daha fazla ünite) (31)

3 aydan uzun süredir günde 5 mg'dan fazla prednizon ya da eşdeğerinin kullanımı (44)

BMI<20 kg/m² veya anlamlı kilo kaybı

Osteoporoz ile ilgili klinik olması

Osteoporoz riski olan ilaç kullanımı

Röntgende kırık görülmesi

Romatoid artrit

<50 yaş tüm bireylerde

Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

Hipogonadizm veya erken menopoz

Frajlite kırığı olması

Sigara

Alkol tüketimi (Günlük 3 veya daha fazla ünite)

3 aydan uzun süredir günde 5 mg'dan fazla prednizon ya da eşdeğerinin kullanımı (44)

BMI<20 kg/m² veya anlamlı kilo kaybı

Osteoporoz ile ilgili klinik olması

Osteoporoz riski olan ilaç kullanımı

Röntgende kırık görülmesi

Romatoid artrit

Osteoporozun tanısı KMY'nin ölçülmesi ya da frajlite kırığı gelişmesi ile koyulur. Tanı için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, KMY ölçümleri, vertebra kırığı açısından görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Tanı anında vitamin D düzeyi, parathormon (PTH), tiroid fonksiyon testleri (TFT), metabolik panel (Ca, Mg, fosfor, alkalen fosfataz, kreatin, eGFR (glomerüler filtrasyon hızı), çöliak paneli, kemik döngüsü parametreleri (BSAP, CTX, PINP), serum ve idrar protein elektroforezi, kortizol gibi tetkiklerin sonuçları etyoloji ve tedavi planlanması açısından değerlendirilmelidir. Ancak yapılan bu değerlendirmeler serum testlerinin pahalılığından dolayı, her zaman klinik sonuçları olmadığından taramada maliyet açısından etkili olmayabilir (4,45).

DSÖ sınıflamasına göre “Dual Energy X-ray Absorbsiyometri” ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısı için altın standarttır (46).

DEXA, taranan kemiğin santimetrekaresi başına mevcut mineral yoğunluğunun gram cinsinden mutlak ifadesidir (g/cm^2). T skoru, aynı cinsiyette 20-29 yaş arası genç erişkin, sağlıklı bireylerdeki KMY ortalama tepe değerine göre olan kıyaslamadır ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde, postmenopozal kadınlarda osteoporozun tanısı için kullanılmaktadır. Z skoru, KMY ölçüm sonucunun kişiyle aynı cinsiyetteki ve yaştaki bireylerin ortalama standart sapması ile karşılaştırılmasıdır. 50 yaş altı erkeklerde ve premenopozal kadınlarda osteoporoz tanısında kullanılır. T skorunun genç erişkin kadın ortalamasına göre -2,5 standart deviasyon (SD) altında olması DSÖ tarafından OP olarak tanımlanmaktadır. Güncel yaklaşımda, pelvis ve vertebra DEXA ölçümü, OP teşhisinde tercih edilen ölçüm olarak kabul edilmektedir (4,46). Primer hiperparatiroidizm, pelvis ve vertebra ölçümü yapılmasına engel protez vb. olması, morbid obezite gibi durumlarda radius ölçümü yapılması önerilmektedir (47). Tablo 2.4'te DSÖ'nün KMY'ye bağlı osteoporoz tanımlaması gösterilmektedir.

Tablo 2.4. DSÖ'nün KMY'ye Bağlı Osteoporoz Tanımları (4)

Sınıflama	Tanım	T skoru
Normal	Genç erişkinlerdeki referans ortalama değerinin 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Osteopeni	Genç erişkinlerdeki referans ortalamasının 1 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç erişkinlerdeki referans ortalamasına göre -2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Şiddetli ve yerleşmiş osteoporoz	Genç erişkinlerdeki referans ortalama değerinin -2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığının varlığı	-2,5 ya da daha düşük ve ≥ 1 kırık

Osteoartroz, kırık, skolyoz, aortik kalsifikasyon, safra taşları, protez varlığında, kemik yoğunluk ölçümü yanlış sonuç verebilir. Bunlar gibi durumlarda Periferik Dual Enerjili X-Ray Absorpsiyometri (pDEXA), kantitatif ultrason (QUS), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), periferik QCT; *Speed of Sound* (SOS) gibi diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Klinik pratikte kullanımı nadirdir (47).

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri OP ve kırık riski açısından fikir vermektedir. Ancak klinik pratikte tanıda henüz yeri bulunmamaktadır. Kemik yıkım belirteçleri; karboksi-terminal kolajen çapraz bağları (s-CTX), N-telopeptidler (NTX), hidroksiprolin

(OH-Pro), pridinolin (PYD), deoksipridinolin (DPD), kemik yapımını gösteren belirteçler; osteokalsin (OC), kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP), prokollajen tip I N propeptid (s-PINP) şeklinde sayılabilir (48).

OP'nin tanısı koyulmadan önce hasta ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile kırık riski açısından değerlendirilmelidir. OP'ye neden olabilen sekonder nedenler düşünülerek hastanın uygun laboratuvar değerleri kontrol edilmelidir (49).

DSÖ 10 yıl içerisinde gelişebilecek kalça kırığı ve osteoporozla bağlı majör kırık olasılığını belirlemek için “*Fracture Risk Assessment Tool*” (FRAX) skorlama sisteminin kullanımını önermektedir (14). FRAX'ta; yaş, BMI, boy, cinsiyet, önceden osteoporoz ilişkili kırık öyküsü, ebevnlerde kalça kırığı olması, sigara, glukokortikoid kullanımı, romatizmal hastalık olması, alkol alımı (≥ 3 ünite/gün), sekonder osteoporoz sebepleri, femur boynunun KMY ölçümü gibi parametreler üzerinden değerlendirme yapılmaktadır (50).

FRAX modeline göre 10 yıl içerisinde beklenen kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporoz ilişkili kırık riski $\geq 20\%$ olduğunda tedavi başlanmasını önerilmektedir (51).

OP tanısı aşağıdaki kriterden birisinin olması ile koyulabilir. Bunlar;

- Lomber vertebra ya da pelvis T skoru $\leq -2,5$ olması,
- Düşük travmalı kalça kırığı olması,
- Düşük travmalı vertebra, proksimal humerus, pelvis, distal önkol kırığı ile birlikte

KMY'de osteopeni saptanması,

-FRAX kırık riski; 10 yıllık osteoporotik majör kırık olasılığı $\geq 20\%$ ya da 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ saptanmasıdır (4,22).

2.1.9. Osteoporoz Tedavi Yöntemleri

Kemik gücünü arttırıp, kırığı en aza indirmek, fiziksel performansı düzeltmek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak OP tedavisinin amaçlarındandır (23).

OP tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik şeklinde iki grupta değerlendirilmektedir. Postmenopozal hastalarda tedavi hastanın yaşına, risk faktörlerine ve ek hastalıklarına göre düzenlenmelidir. Tablo 2.5'te OP risk kategorileri ve özelliklerine göre tedavi önerileri açısından hastalar gruplanmıştır (52).

Tablo 2.5. Osteoporoz Risk Kategorileri (22).

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk
FRAX	-Kalça kırık riski <%3 -Vertebra kırık riski <%20	-Kalça kırık riski <%3 -Vertebra kırık riski <%20	-Kalça kırık riski ≥ %3 -Vertebra kırık riski ≥ %20	-Kalça kırık riski ≥ %4,6 -Vertebra kırık riski ≥ %30
KMY	>-1,0	-1,0 ile -2,5	≤ -2,5	≤ -2,5
Kırık, Klinik Öyküsü	-Yok -<65 yaş *Tedavi önerilmeyen grup	-Yok *Risk faktörü var ya da kalça, vertebra dışında kırık öyküsü var.	-Kalça veya vertebra kırığı var. ->75 yaş	-Çoklu vertebra kırığı, tedavi altında kırık, ilaç yan etkisiyle kırık (uzun steroid kullanımı vb.), düşme için yüksek riskli olması - T skoru <-3,0

2.1.9.1. Osteoporozun Farmakolojik Olmayan Tedavisi**1. Egzersiz**

Doruk kemik kütlesinin oluşması ve oluşan yoğunluğun korunmasında egzersiz oldukça etkilidir. Egzersizler aynı zamanda denge ve kas gücünü geliştirerek düşme riskini azaltmaktadır (53). Ağırlık taşıyıcı egzersizler, yerçekimine karşı yapılan egzersizlerdir. Düzenli olarak ağırlık taşıyıcı ve kas güçlendirici egzersiz yapılması önerilmektedir. Osteoporozlu kadınların, kontrendikasyon olmadığı takdirde, haftada 3 kez en az 30 dakikalık yürüyüşe ek olarak her gün birkaç dakikalık postür egzersizi yapılması önerilmektedir. Ağırlık taşıyıcı egzersiz için yürüyüş, merdiven çıkma, ağırlık kaldırma; kas güçlendirici egzersiz olarak yoga, pilates yapılabilir (4,54). Öne fleksiyon, yana eğilme egzersizleri veya ağır nesneleri kaldırmaktan kaçınılmalıdır. İtme, çekme, kaldırma, rotasyon hareketleri omurgayı sıkıştırarak kırıklara yol açabilmektedir (35).

2. Düşmenin Engellenmesi

Düşmeleri arttıran çevresel ve tıbbi birçok faktör bulunmaktadır. Kaygan zemin, yürüyüş yolundaki engeller, halı katlantıları gibi çevresel faktörler düzenlenmelidir. Düşmeye neden olacak kardiyak, nörolojik, kas-iskelet sistemi hastalıkları, görme bozuklukları vb. kontrol altına alınmalıdır (11,55).

3. Kalsiyum ve D vitamini

D vitamininin kemik, böbrek, paratiroid bezleri ve bağırsak üzerindeki etkileriyle Ca ve fosfor homeostazında ve iskelet mineralizasyonunun düzenlenmesine önemli görevleri bulunmaktadır. D vitamini eksikliği postmenopozal kadınlarda kemik döngüsünü artırarak OP'yi şiddetlendirebilmektedir (56). Kas gücünün iyi olması ve dengein sağlanmasında da

rolü bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği şüphesi bulunan hastalar 25-(OH) D vitamin düzeyi ile değerlendirilmelidir. Serum düzeyinin 30 ng/mL'ye getirmeyi hedefleyecek şekilde tedavi düzenlenmelidir (57). Beslenme yoluyla ve güneş ile D vitamini alımı ve üretimi yeterli seviyede olmamaktadır. Postmenopozal kadınların günlük 800-1200 International Unit (IU) D vitamini almaları gerekmektedir. Bununla beraber D vitaminin yüksek dozda alımı tavsiye edilmemektedir (4).

Postmenopozal dönemde, tıp enstitüsü (IOM) tarafından günlük 1200 mg Ca alınması önerilmektedir (58).

Günde 1200-1500 mg geçilecek düzeyde Ca alınması kardiyovasküler hastalık, renal taş, serebrovasküler olay vb. geliştirebilme riskini arttırabilmektedir. Ca alımını arttırmak için öncelikle diyet düzenlenmelidir. Halen yeterli olmadığı durumda takviye edilmesi planlanmalıdır (4,23,54).

Mg'un da kemik metabolizmasındaki öneminden dolayı postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve D vitamini kullanımına ek olarak Mg takviyesi vermek faydalı olmaktadır (32).

Sigara ve alkol alımının kontrol altına alınması osteoporozu önleyici ve ilerlemesini engelleyici faktörler arasında bulunmaktadır (4). Osteoporoza yatkınlığı olan kişilere haftada 7'den fazla içki tüketmemeleri tavsiye edilmektedir. (1 içki 120 mL şarap, 30 mL likör veya 260 mL biraya eşdeğerdir.) (31). Kafein alımının da günlük 1-2 fincan arasında tutulması önerilmektedir (59).

2.1.9.2. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

55 yaş üzeri postmenopozal kadınlarda;

- Vertebra veya pelviste frajilite kırığı olması,
- Lomber vertebra, femur boynu ya da pelvis T skorunun $\leq -2,5$ altında olması,
- Düşük kemik kütlesine ek (T skoru $-1/-2,5$ SD arası) FRAX ile 10 yıllık majör kırık riskinin $\geq 20\%$ olması veya 10 yıllık kalça kırık riskinin $\geq 3\%$ olması

Bu üç kriterden herhangi biri olduğu takdirde farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir (4).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan başlıca tedavi ajanları antirezorptifler ve anabolizanlar olarak sınıflandırılmaktadır (23).

2.1.9.2.1. Antirezorptif Ajanlar

Bifosfonatlar

OP tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubu pirofosfatlardır. Kemik dokusundaki hidroksiapatit kristallerine bağlanarak etki edip uzun süre dokuda kalırlar. Osteoklast fonksiyonunu bozup, proliferasyonunu azaltırlar. Alendronat, risedronat, ibandronat, zolendronik asit bu grupta yer alır (4,60). İbandronat 70 mg perioral (po)/hafta, 3 mg intravenöz

(IV)/3 ay şeklinde önerilmektedir. Alendronat 70 mg po/hafta, risedronat 35 mg po/hafta dozunda uygulanmaktadır. Zolendronik asit ise 5 mg IV/yıl şeklinde uygulanmaktadır (35).

Düşük/orta riskli hasta grubunda oral bifosfonat tedavisi için 5 yıl, IV bifosfonat tedavisi için 3 yıl tedavi sonrası ara verilmesi, tedavi bitiminden 2-4 yıl sonrasında kırık riskinin değerlendirilmesi ile tedaviye gerekirse tekrar başlanması önerilmektedir. Yüksek riskli hasta gruplarında tedavi 10 yıla kadar sürdürülebilir (4,61).

Oral formların reflü, reflü özofajit gelişme riski olmasından dolayı alımı sonrası 30-60 dk dik oturmak ya da ayakta durmak önerilmektedir. Gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenlere oral bifosfonat verilmesi önerilmez. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalı ve dozu ayarlanmalıdır. Bifosfonatların nadir yan etkisi atipik femur kırığı ve çene osteonekrozudur. Dental işlemler aciliyetine göre ilaçtan 3-6 ay sonra yapılmalıdır.

Bifosfonat tedavisi nedeniyle belirtilen etkilerden dolayı ilaç seçerken ilk oral bifosfonat (alendronat, risedronat) seçilmeli, tolere edemeyen hastalara IV zolendronik asit verilmelidir (8,47).

Denosumab

Bir monoklonal antikordur. Osteoklastlarda eksprese edilen RANKL'a karşı üretilir. Kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda, osteoporotik kırık öyküsü olanlarda, diğer osteoporoz tedavilerinde başarısız olan veya bu tedavilere karşı intoleransı olan hastalarda kullanılmaktadır (62). Hipokalsemi varsa tedavi başlanmadan önce düzeltilmelidir. 6 ayda bir 60 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (4,23).

Denosumab tedavisinin kesilmesinin, KMY'de hızlı düşüşe ve vertebra fraktür riskinin artmasına neden olmasından dolayı tedavi için önerilen maksimum süre bulunmamaktadır. Tedavi çeşitli nedenlerle kesildi ise sonrasında başka bir antirezorptif ajanlar ile devam önerilmektedir (63).

Kalsitonin

Postmenopozal osteoporozda kullanımı önerilmemektedir (64).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Antirezorptif tedavi endikasyonu olan, mevcut ilaçları tolere edemeyenlerde HRT endikasyonu olabilir. Ayrıca erken menopozal durumu olup, vazomotor semptomu olanlarda kullanılabilir. Tedavinin en düşük doz ile en fazla 2 yılda kesilmesi önerilmektedir (23).

Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Raloksifen ve bazedoksifen bu grupta bulunur. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde yeri olup, meme kanseri riskinin azaltılması üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Tromboemboli riskini arttırmaları açısından dikkat edilmelidir (23).

2.1.9.2.2. Anabolik Ajanlar

Yüksek ve çok yüksek riskli hasta gruplarında (T-skoru $\leq -3,0$ veya fragilite kırığı olanlar; T-skoru $\leq -2,5$ ve fragilite kırığı, majör veya çoklu vertebra fraktürü olanlar) anabolik ajanlar (teriparatid, abaloparatid, romosozumab) öncelikle tercih edilmelidir (65). Ayrıca daha önceki tedavi basamaklarına dirençli hasta gruplarında kullanılırlar.

Teriparatid ve Abaloparatid

Osteoporoz tedavisinde kemik yapım artışı sağlayan ilaçlardandır.

PTH, fizyolojik şartlarda Ca düzeyine göre salgılanır. Yarı ömrü kısadır. Teriparatid (rekombinant insan PTH 1–34) ve abaloparatid uzun yarı ömürlü sentetik parathormon analoglarıdır. PTH reseptörlerine bağlanarak PTH'nin etkilerini engeller. Kemik yapımı, rezorpsiyonundan yüksek seviyeye gelir (66).

Tedaviden önce serum kalsiyum, PTH ve 25-(OH) D düzeyleri kontrol edilmelidir. 20 ug subkutan (sc)/gün şeklinde uygulanmaktadır. Osteosarkom riski yüksekliği nedeniyle kemik Paget hastalığı olanlarda, kemiğe radyoterapi alanlarda, açıklanamayan alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde kullanımı kontrendikedir (35,67). Tedavi kesildikten sonra bir antirezorptif ajan ile devam edilmelidir (22).

Romosozumab (Monoklonal Anti-sklerostin Analogu)

Sklerostin osteositlerde üretilir. Görevi kemik yapımını inhibe etmektir. Romosozumab ise sklerostini inhibe ederek osteoblast fonksiyonlarını ve kemiğin yoğunluğunu artırarak kırık riskini azaltmaktadır. Multiple vertebra kırığı ya da kalça kırığı olup, KMY skoru osteoporotik seviyede olan hastalarda ilk sıra tedavide düşünülebilir. Romosozumab 12 ay boyunca verilmektedir. Tedavi kesildikten sonra antirezorbtif tedavi ile takibe devam edilmelidir (68,69). Osteoporozun farmakolojik tedavisi Tablo 2.6'da özetlenmektedir.

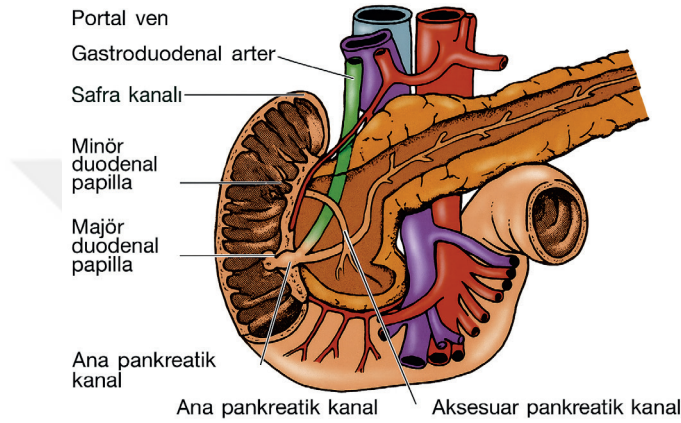
Tablo 2.6. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Grup	Alt Grup / İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Not
ANTİREZORPTİF AJANLAR			
Bifosfonatlar	Alendronat Risedronat İbandronat Zolendronat	Osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltırlar.	En sık kullanılan grup. Oral veya IV formları mevcut.
Denosumab	Denosumab (RANKL inhibitörü)	Osteoklastın hem oluşumunu hem de aktivitesini azaltır.	Subkutan uygulanır. Etkili ve güçlü bir tedavi seçeneği.
Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)	Raloksifen	Östrojen benzeri etki göstererek kemik rezorpsiyonunu azaltır.	Özellikle vertebral kırıklarda etki oranı yüksek.
Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	Östrojen± progesteron	Östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını önler.	Postmenopozal genç kadınlarda, riskli gruplarda tercih edilebilir.
Kalsitonin		Osteoklast aktivitesini inhibe eder.	Nazal sprey, enjeksiyon formu mevcut. Postmenopozal osteoporozda kullanımı önerilmiyor.
ANABOLİZAN AJANLAR			
Parathormon Analogları	Teriparatid (PTH 1-34) Abaloparatid	Osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik yapımını uyarır.	Yüksek riskli OP'de, max 2 yıl kullanılır.
Sclerostin İnhibitörleri	Romosozumab	Wnt yolunu aktive ederek osteoblast artışı, osteoklast azalması sağlayarak dual etki gösterir.	Etki oranı yüksek. Bir yıl kullanım sonrası antirezorptif tedavi ile devam edilir.

2.2. PANKREAS EKZOKRİN YETERSİZLİĞİ

2.2.1. Pankreas

Pankreas, karın arka duvarında, lomber birinci ve ikinci vertebralar arasında yer alan 18-20 cm uzunluğunda yaklaşık 100 gr ağırlığında bez yapıda bir organdır. Baş, gövde ve kuyruk kesimi bulunmaktadır (70). Pankreas boyunca ilerleyen Wirsung kanalı duodenum ikinci kıtasına açılır. Wirsung kanalı, safra kanalıyla birleştikten sonra oddi sfinkteriyle çevrilmiş olan duodenal papillada sonlanmaktadır (71). Şekil 2.2’de pankreas ve pankreatik kanal anatomisi gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Pankreatik Kanal Sistemi (72).

Histolojik olarak ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Endokrin pankreas, Langerhans adacıkları diye adlandırılan epitel hücrelerinden oluşur. İnsülin, glukagon, pankreatik polipeptit, ghrelin, somatostatin gibi hormonları salgılar. Ekzokrin pankreas, seröz bir bezdir, alkali yapıda enzim salgılar. Vücudun ana sindirim bezi olarak işlev görmektedir. Sindirim enzimlerini asiner hücreler salgılayarak, sentriasiner hücreler su ve elektrolit salgılamaktadır (70). Pankreas, karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirimi için günlük yaklaşık 1500 ml enzim salgılamaktadır. Salgılanan sıvı alkali içeriğe sahiptir. Mideden duodenuma geçen içeriğin nötralizasyonunu sağlamaktadır. Amilaz, lipaz, elastaz, tripsinojen, kimotripsinojen, fosfolipaz A2, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, karboksipeptidaz salgılanan enzimlere örnektir (73).

Duodenuma gelen besinler pankreatik salgıyı uyarıcı etki göstermektedir. Pankreas salgısının kontrolünde hormonal ve nöronal mekanizmalar görev almaktadır. Düzenleyici hormonlar sekretin ve kolesistokinindir (CCK). Sekretin, duodenum asit içeriği ile uyarılıp duodenum mukozasından salgınır. İnterlobüler kanallardan su ve bikarbonat salgılamasını sağlar. CCK, duodenuma yağ, protein girişi ile uyarılır. Asiner hücrelerden sindirim proenzimlerinin salgılamasını uyarır (73).

Bu aşamalarda meydana gelen sorunlar enzim salgılanmasında düzensizliklere ve pankreas ekzokrin yetersizliğine neden olmaktadır (74).

2.2.2. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tanımı

Pankreas ekzokrin yetersizliği; besinlerin sindirilmesi için gerekli olan sindirim enzimlerinin, bikarbonattan zengin sıvının gereken eşik seviyenin altında salgılanmasıyla ortaya çıkan klinik bir sendromdur (7). Yağ, protein, karbonhidratların yetersiz sindirilmesi dolayısıyla malabsorbsiyon, makro ve mikro besinlerin eksikliği, steatore, kilo kaybı gibi tablolarla seyreden bir hastalıktır (75).

Genel popülasyonda PEY insidansı net olarak bilinmemekle birlikte %10-20 arasında olduğunu kabul eden çalışmalar bulunmaktadır (76). Ancak kronik pankreatitli (KP) hastalarda 10 yıl içerisinde %30-90 oranında PEY geliştiği tahmin edilmektedir (77).

PEY'in nedenleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Pankreasta ilerleyici inflamatuvar değişiklikler yaparak enzim sekresyonunda azalma ile giden kronik pankreatit, pankreatik kanal obstrüksiyonuna neden olan ampuller ve duodenal kanserler, pankreas rezeksiyonu primer nedenlerdendir. Protein enerji malnütrisyonları ve yine enzim sekresyonunda azalma ile giden konjenital nedenlerden kistik fibrozis, Schwachman-Diamond sendromu, hemokromatozis primer nedeler arasında sayılmaktadır. Sekonder nedenler arasında azalmış pankreatik stimülasyona neden olduğu için çöliak hastalığı vb ince barsak mukoza hastalıkları, gastrik cerrahiler, intralüminal enzim yıkımı olan Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir. PEY'in en sık sebebi kronik pankreatittir (78). PEY ile diyabetin ilişkili olduğu ve birbirini sebep sonuç ilişkisi ile etkilediği de yapılan son çalışmalarla desteklenmektedir (79).

2.2.3. Pankreas Ekzokrin Yetersizliğinde Klinik

PEY, belirti ve semptom bütünüyle bir sendrom olarak değerlendirilmektedir.

Hafif düzeyde PEY olanlar asemptomatik seyredebilmektedir. Hafif karın ağrısı, şişkinlik yaşayabilmektedirler. İleri PEY olan hastalarda yağ, karbonhidrat ve proteinlerin sindirimi bozularak ciddi karın ağrısı, malnütrisyon, özellikle yağ sindiriminde bozulmaya bağlı steatore meydana gelebilmektedir. Ciddi steatore, glandüler fonksiyonların %90'ı kayboluncaya kadar ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle PEY geç bulgu veren bir hastalıktır (80,81).

Steatoresi olan hastalar, yumuşak, yağlı, turuncuya yakın renkte, kötü kokulu, yapışkan gaitadan şikayetçidirler. Karın ağrısı, şişkinlik, ishal sıkça karşılaşılan semptomlardır. Yetmezliğin derecesine göre gaz, distansiyon, kramp tarzında ağrılar, karın seslerinde artış, diyare, steatore, kilo kaybı, kas ve kemik kütlesi kaybı, cilt altı yağ dokuda kayıp, saçlarda dökülme, cilt ve tırnak değişiklikleri, vitamin B12 ve demir emilim bozukluğu ilişkili anemi görülebilmektedir.

Yağ emilimi bozulunca yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve K vitamin seviyelerindeki eksiklikler çok sık görülmektedir. Diğer vitaminlerde, eser elementlerde de eksiklikler meydana gelebilmektedir (82,83). A vitamini eksikliğinde immün sistem

bozuklukları, gece körlüğü, kseroftalmi görülebilir. E vitamini antioksidandır ve eksikliği nörolojik bozukluklara neden olur. K vitamininin koagülasyon sisteminde görevli olduğu bilindiği gibi osteokalsin karboksilasyonuna aracılık etmesiyle kemik dokuda kalsiyum depolanmasına katkı sağladığı da düşünülmektedir. D vitamini kemik metabolizmasında önemli role sahiptir. Ca kanallarını aktive eder, gastrointestinal sistemden Ca ve P emilimini artırır. Hem D vitamini hem de K vitamininin bozulmuş emilimi nedeniyle, ekzokrin yetersizliği olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azalması olasıdır. Osteopeni ve osteoporozun da PEY'e bağlı gelişebilecek sistemik komplikasyonlardan olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (83).

Bağırsakla ilgili belirtiler, emilemeyen gıdaların mikrobiyal etkilerinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Sistemik etkiler mikro ve makro besinlerin sindirim sorunu ve malabsorbsiyonu ile olan eksikliğinden kaynaklanmaktadır (84,85).

2.2.4. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tanısı

PEY hafif düzeyde bile olsa, dispeptik semptomlar hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, sosyal yaşantılarını olumsuz etkilemektedir. Tanı ve tedavi planı etyolojinin aydınlatılması ve hayat kalitesinin artırılması açısından önem arz etmektedir.

Uzun zamandır karın ağrısı, şişkinlik, özellikle de steatoresi olan hastalarda ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, tanı için gerekli tetkikler planlanmalıdır. Tetkikler direkt ve indirekt testler olmak üzere sınıflandırılabilir.

Tanıda en duyarlı yöntem duodenal sıvının çeşitli hormonal sekretakoglar (sekretin serulein vb.) kullanılarak toplandıktan sonra içeriğinin analiz edilmesidir. Direkt yöntemlerden biridir. İnvaziv olması, maliyet ekin olmaması, uygulanmasının ileri uzmanlık ve tecrübe gerektirmesi dolayısıyla klinik pratikte tercih edilmemektedir (86,87).

İndirekt testler ekzokrin yetersizliğin neden olduğu kötü sindirimin sonucunu ölçmeye yöneliktir. Daha kolay ve ucuz yöntemlerdir ancak duyarlılıkları düşüktür. Pankreas dışı gastrointestinal hastalıklardan etkilenir, yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Testin yapılabilmesi için dışkı toplama gerekliliği olması dezavantajlarından (88). Fekal elastaz testi, fekal yağ testi, fekal kimotripsin, serum tripsinojen indirekt tanı testleri arasında sayılmaktadır (89).

Fekal elastaz-1 (FE-1), pankreas sekresyonunda bulunan enzimatik bir üründür.

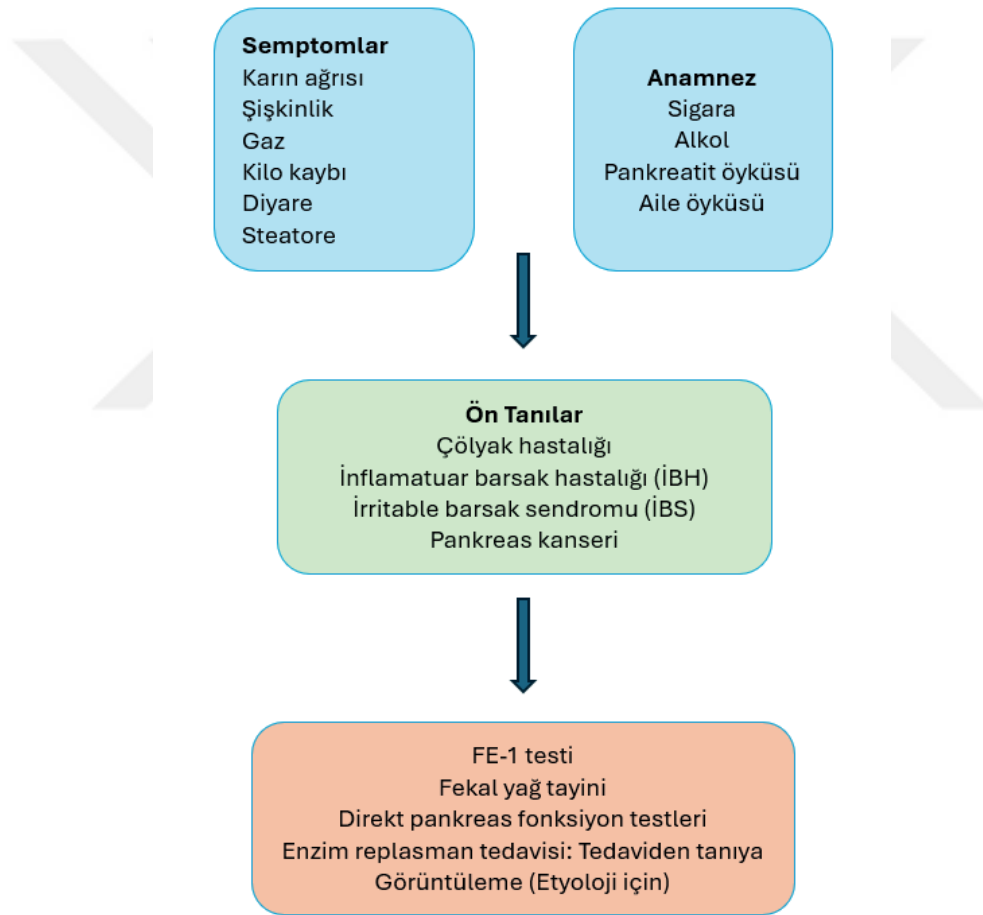
FE-1 testi; ucuzdur, pratiktir. En sık kullanılan tanı testidir. Bir kez verilen, katıya yakın kıvamda olan dışkı örneği ile ölçüm yapılabilmektedir. FE-1 düzeyi <200 µg/ml anormal kabul edilmektedir ancak <100 µg/ml olması da PEY ile yakın ilişkili bulunmuştur (90,91).

Görüntüleme yöntemleri de PEY etyolojisini anlamak ve tanısını koymak için kullanılabilir. Endoskopik ultrason (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP), manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi (MRCP) kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında bulunmaktadır. EUS'da saptanan

intraduktal kalsifikasyonlar, ERCP'deki duktal dilatasyonlar, kronik pankreatiti ve dolayısıyla PEY'i destekler nitelikte olabilmektedir (92,93).

Bazı durumlarda ise pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) ile tedavi başlandıktan sonra tedaviye verilen yanıtın gözlenmesiyle tanı koyulabilmektedir (94).

PEY tanısı koyulurken serumdaki nütrisyonel parametreler de tanıya yardımcı olarak kullanılabilir. Kronik pankreatitli hastalarla apolipoproteinler, total kolesterol, magnezyum, yağda çözünen (A, D, E, K) vitaminler, retinol bağlayıcı protein, kalsiyum, çinko ve selenyum düzeylerinde değişiklikler bulunmuştur (95,96). Yapılan çalışmalarda PEY olması düşük magnezyum, hemoglobin, albümin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein seviyeleriyle ve yüksek HbA1c ile ilişkili bulunmuştur (97). Şekil 2.3'te PEY düşünülen hastaya tanısall yaklaşımında izlenecek basamaklar şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. PEY Düşünülen Hastaya Tanısal Yaklaşım

2.2.5. PEY Anketi (PEI-Q)

Pankreas ekzokrin yetmezliği düşündürecek şikayetlerle başvuran 12 yaş üzeri hastalara uygulanabilecek anket formunda bir testtir. PEY hastaları ve uzman klinik girdileri ile nitel araştırma yoluyla geliştirilmiştir. Test, tanıda yardımcı olabildiği gibi tedavi takibinde de kullanılabilir (98).

PEY test; A, B, C olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. İlk kez tanı alacak hastalar A ve B bölümlerindeki soruları yanıtlarken, PEY tanılı hastalar ilaveten C bölümünü de yanıtlamalıdır. Testte son bir hafta içerisinde olan semptomlar sorgulanmaktadır. A bölümünde karın ağrısı, gaz, şişkinlik, bulantı, iştah gibi şikayetleri sorgulayan 7 soru, B bölümünde dışkılama, diyare ile ilişkili 6 soru bulunmaktadır. C’de ise PEY tanılı kişilerin sosyal hayata etkisi 5 soruyla sorgulanmaktadır. Her soru 0 ile 4 arasından semptomları azdan çoğa doğru ifade edecek şekilde skorlanmaktadır. Her bölümün puanı kendi içerisinde toplanıp soru sayısına bölünerek bölüm ortalama puanları bulunup, PEY tanısı için A ve B bölüm puan ortalamaları toplanıp ikiye bölünmektedir. 0.60 ve daha yüksek puanlar PEY ile ilişkili kabul edilmektedir. 0,60-1,4 arası hafif, 1,4-1,8 arası orta, $\geq 1,8$ ise şiddetli PEY olarak değerlendirilmektedir. A, B, C bölüm ortalama puanlarının toplamının üçe bölünmesi PEY tanısı almış hastalardaki semptomların şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır (99)

2.2.6. Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Tedavisi

PEY tedavisi beslenme önerileri ve ekzojen pankreatik enzim replasmanını içermektedir (100). Tedavinin amacı sindirimi kolaylaştırmak, malnütrisyonu düzeltmek, sistemik komplikasyonları engellemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Beslenme ihtiyacı ve spesifik eksiklikleri (vitamin A, D, E, K, vitamin B12, selenyum, magnezyum, vb. ihtiyaçları) değerlendirilip gerekirse diyetisyen desteği planlanmalıdır. Eşlik eden hastalıklara (diyabetes mellitus, çölyak hastalığı, kanser vb.) yönelik tedavi planı oluşturulmalıdır. Sigara, yoğun alkol alımı gibi pankreas sağlığını etkileyen alışkanlıklar düzenlenmelidir.

Pankreatik enzim replasman tedavisinde (PERT) kullanılan enzimler domuzdan elde edilen lipaz, amilaz ve proteazdan üretilmektedir. PERT, oral olarak yemek başlangıcında ya da yemek arasında kilogram başına en az 1000 internasyonel ünite (IU) pankreatin replasmanı şeklinde önerilmektedir. Ana öğünlerde en az 40.000 IU (25.000-75.000 arası, kiloya göre doz ayarı yapılarak), ara öğünlerde 10.000-25.000 IU önerilmektedir. Replasman ile şikayetlerde anlamlı gerileme gözlenmektedir. Tedavi süresince beslenme normal olmalıdır. Ek kısıtlama önerilmemektedir. Yağ kısıtlaması yapılması önerilmez. PEY semptomları, yeterli dozda PERT almalarına rağmen devam ediyor olan hastalarda lif alımını <25 g/gün ile sınırlamaları önerilmektedir (101–103).

PEY hastalarında gerekli mineral ve vitamin replasmanı da eş zamanlı sağlanmalıdır (75).

2.2.7. Kronik Pankreatit ve Osteoporoz İlişkisi

Kronik pankreatit PEY’in en sık nedenidir (78). Pankreatik ekzokrin fonksiyonların bozukluğu sonucunda gelişen enzim eksikliği, yağların sindirimi ve buna bağlı olarak yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) intestinal emiliminde azalmaya yol açmaktadır. Kronik pankreatitli bireylerde yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle A, D ve E vitamin düzeylerinde

belirgin eksiklikler saptanmıştır (83). D vitamini eksikliği, kronik pankreatitli hastaların %50'den fazlasında en sık görülen vitamin eksikliği olarak saptanmıştır (104).

D vitamini, aktif metabolitleri aracılığıyla intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırmaktadır. Osteoblast, osteoklast ve osteositlerde bulunan D vitamini reseptörlerine bağlanarak kemik mineralizasyonunu düzenlemektedir. Bu mekanizma, kemik mineralizasyonu ve yapısal bütünlüğün korunmasında temel rol oynamaktadır. D vitamini eksikliğinde kemik mineralizasyonu azalarak osteoporoz riskinde artış meydana gelmektedir (105).

Kronik pankreatitli hastalarda 10 yıl içerisinde %60-90'a yakın oranlarda PEY gelişme riski olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (77). KP ve osteoporoz ilişkisi üzerine ilk çalışmalardan biri Moran CE ve ark. tarafınca yapılmıştır. Çalışmada, kronik pankreatit saptanan hastalarda yaklaşık %21 oranında osteoporoz geliştiği saptanmıştır (106). Güncel çalışmalarda da KP' li hastaların normal popülasyona göre OP riski 3 kat kadar yüksek bulunmuştur (107).

Kronik pankreatitte etyolojisine bağlı birçok nedenle birlikte ortaya çıkan malabsorbsiyon, nütrisyonel eksiklikler kemik mineralizasyon bozukluğu ve remodellinginde düzensizliğe neden olmaktadır. Bunun da osteoporoz riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (107).

3.YÖNTEM

3.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Seçimi

Bu çalışmaya; 01/01/2022-12/12/2024 tarihleri arasında Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvurularında DEXA ölçümleri yapılan 45 ile 75 yaş arası postmenopozal osteoporozu saptanan kadın hastalar ve sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

Çalışma; Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2024 tarihli 27-11 numaralı kararı ile yürütülmüştür. Kesitsel olarak planlanan çalışmada örneklem büyüklüğü belirlenmesinde G*POWER 3.1 programı kullanılmıştır. Uluslararası literatür incelendiğinde benzer çalışma bulunmadığı için X^2 testi için etki büyüklüğü orta düzey kabul edilmiştir. Tip-I hata düzeyi (α)=0,05, serbestlik derecesi (df)=1 ve çalışmanın gücü 0,95 kabul edildiğinde yapılan güç analizine göre toplam örneklem büyüklüğü 175 olarak hesaplanmış olup, çalışmaya dahil olmaktan vazgeçen ya da anketi tamamlamak istemeyen hastaların olabileceği düşünülerek daha fazla örnek seçimine gidilmesi planlanmıştır. Bunun için hastane istatistik birimi ile görüşülerek belirtilen tarihler arasında dahiliye polikliniğine başvurup DEXA istemi yapılmış uygun olan 1678 hasta içeren liste belirlenmiştir. Bu liste üzerinden hastalar taranmış ve çalışma grubuna 109 osteoporozlu hasta, kontrol grubuna ise 92 olmak üzere toplam 201 birey dahil edilmiştir.

Hasta ya da sağlıklı bireylerin anamnezleri, kaydedilmiş fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Postmenopozal 45-75 yaş arası osteoporozu olan veya sağlıklı kadınlar
- Kemik dansitometre (DEXA) yapılmış olması
- Uygulanacak PEI-Q anketinin yapılmasına uyumlu olabilmesi
- Laboratuvar ve dosya verilerinin yeterli olması
- Çalışmaya katılma konusunda gönüllü olması

3.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

- Dosya verileri yeterli olmayanlar
- Premenopozal kadın hasta veya erkek hasta olmak
- Bilinen kemik metabolizmasını etkileyecek kronik hastalık, operasyon, travma öyküsü olan kadınlar
- Pankreas cerrahisi geçirmiş ya da pankreas ile ilgili tanı almış hastalığı olanlar
- Daha önce PEY tanısı alıp, tedavisini alıyor olanlar
- Sekonder osteoporozu olanlar
- Kontrolsüz seyirli ve komplike kronik hastalık, malignite öyküsü olanlar

3.2. Çalışma Grubunun Bilgilendirilmesi ve Anket Uygulanması

Çalışmaya katılan tüm kişiler çalışmanın amacı ve katılma koşulları hakkında bilgilendirildi. Araştırmada, osteoporozu olan hastalara ve bu gruba benzer sosyo- demografik özellikleri olan, çalışmayı kabul eden kontrol hastalarına PEY test Türkçe versiyonunun 7 soru içeren A bölümü ve 6 soru içeren B bölümü uygulandı.

3.3. Testler ve Yöntemler

Çalışma ve kontrol grubunda boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümü yapıldıktan sonra beden kitle indeksi hesaplandı.

Boy uzunlukları; bireylerin ağırlıkları eşit dağılacak şekilde topuklar birleşik, baş frankfort planda, kollar omuzlardan yanlara sarkıtılmış durumdayken boy ölçüm cetveline dik yaslanırken ölçüldü.

Vücut ağırlığı (kg); mümkün olduğunca ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla TANITA Body Composition Analyzer TBF-300 (Japonya) ile ölçüldü. Beden kitle indeksi; BMI = Ağırlık (kg)/Boy (m²) formülü kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan bireylerin dosyalarından; açlık kan glukozu, HbA1c, kalsiyum, fosfor, 25-OH D vitamini, magnezyum, vitamin B12, demir, ferritin, folat, trigliserit, HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)-kolesterol, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein)-kolesterol değerleri bakılıp kaydedildi.

Çalışmanın yapıldığı dönemde; hastanemizde açlık kan glukozu değeri, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve glukoz oksit yöntemi ile; glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) değeri Goldsite GSH-60 (Çin) cihazı ve yüksek performans likit kromatografi yöntemi ile; magnezyum değeri, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve Xylidyl blue yöntemi ile; kalsiyum değeri, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve arsenazo III yöntemi ile; fosfor değeri, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve Phoshomolybdate yöntemi ile; 25-OH D vitamini Siemens XPT (Almanya) cihazı immünassay yöntemi ile; demir değeri Mindray BS-2000 (Çin) cihazı fotometrik yöntem ile; ferritin değeri Siemens XPT (Almanya) cihazı ve immünassay yöntemi ile; vitamin B12 değeri Siemens XPT (Almanya) cihazı ve immünassay yöntemi ile; trigliserit düzeyi, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve enzimatik yöntem ile; HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyi ve LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol değeri, Mindray BS-2000 (Çin) cihazı ve direkt enzimatik kalorimetrik yöntem ile çalışılmaktaydı.

Osteoporoz tanısı ve gruplandırma için sistemde mevcut olan DEXA sonuçlarına göre elde edilmiş olan KMY değerleri kullanıldı. DSÖ'nün KMY değerlendirmesine göre sonuçlar: Normal/osteopenik KMY > -2,5 SD, osteoporoz: KMY ≤ -2,5 SD T skoru sınıflaması üzerinden hasta grupları belirlendi.

Osteoporozu olan ya da sağlıklı kadınların PEY açısından değerlendirilmesi için PEI-Q: Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEY Test) Türkçe versiyonu hastalar aranıp hastaneye çağırılarak uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için MedCalc v23.2.6 yazılım programı (MedCalc Belçika) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kantitatif ölçümler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde kaydedildi. Kantitatif ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise, verilerin dağılımına bağlı olarak bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. PEY skoru ile T skorları arasındaki ilişkinin derecesini analiz etmek için korelasyon analizi (Spearman korelasyon katsayısı rho ve/veya Kendall tau ile p değeri ve korelasyon katsayısı için %95 güven aralığı (CI) yapıldı. Bir bağımlı değişken (PEY) ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için multiple linear regresyon analizi (geriye doğru yöntem) kullanıldı. PEY skoru ile osteoporoz arasındaki ilişkinin derecesini analiz etmek için odds ratio (olasılık oranı) kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

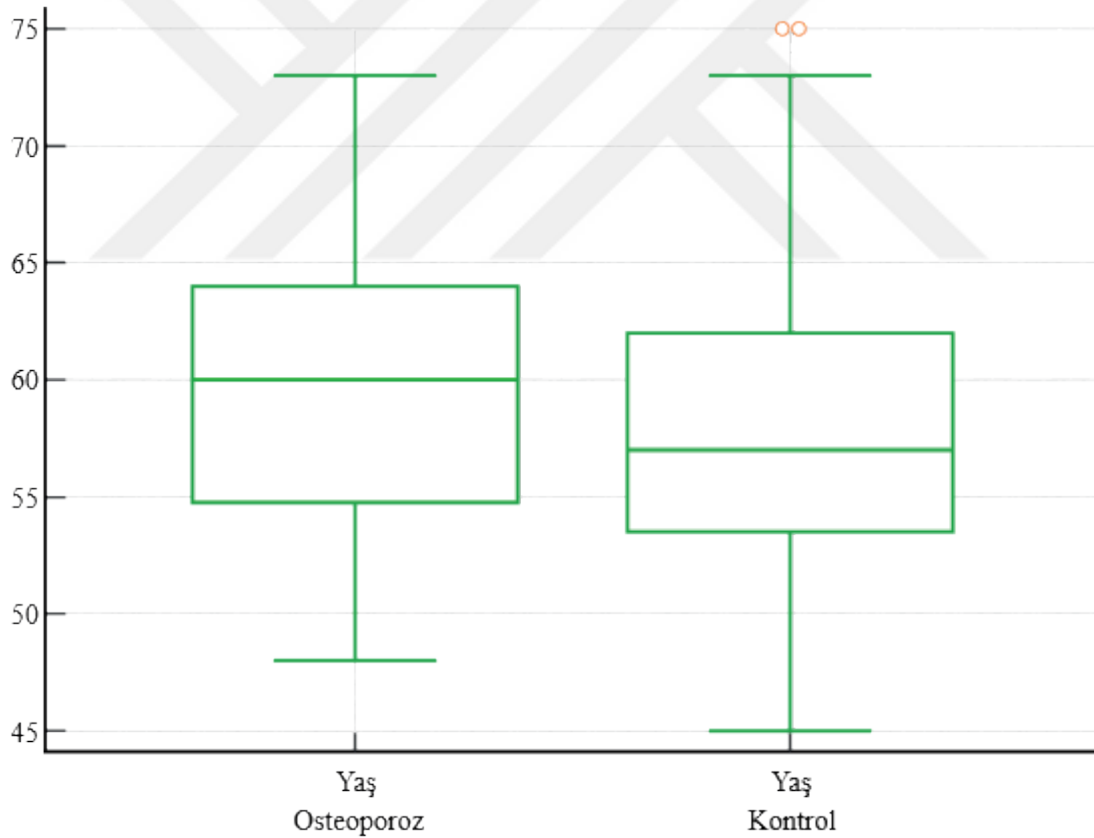
4. BULGULAR

Gruplar yaş, cinsiyet, BMI bakımından karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

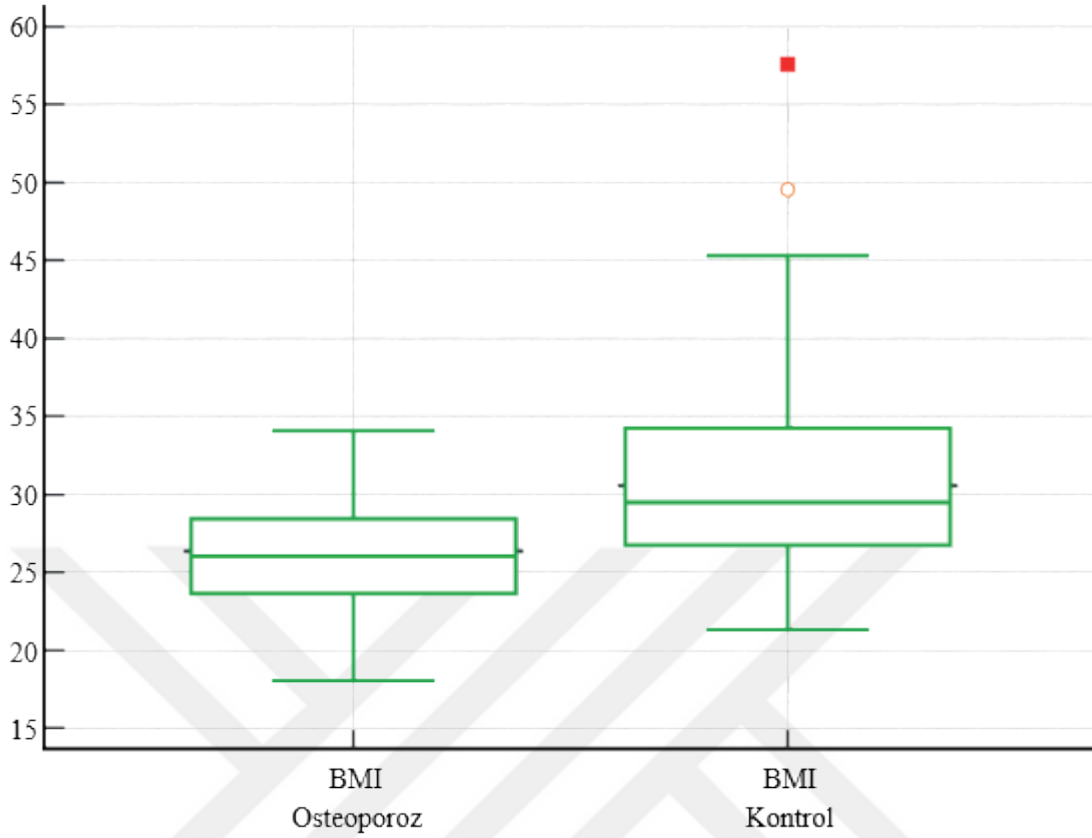
Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
Yaş (yıl)	59,4±6,1	57,9±6,3	0,061
BMI (kg/m ²)	26,3±3,4	30,5±6,2	<0,001
Cinsiyet (Kadın)	109 (%100)	32 (%100)	1,000

Osteoporoz grubunun ortalama yaş değeri $59,4 \pm 6,1$ iken kontrol grubunun $57,9 \pm 6,3$ idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,061$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Gruplara Göre Yaş Dağılımları

Osteoporoz grubunun ortalama vücut kitle indeksi $26,3 \pm 3,4$ iken kontrol grubunun $30,5 \pm 6,2$ idi. Osteoporoz grubunun BMI değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.2).

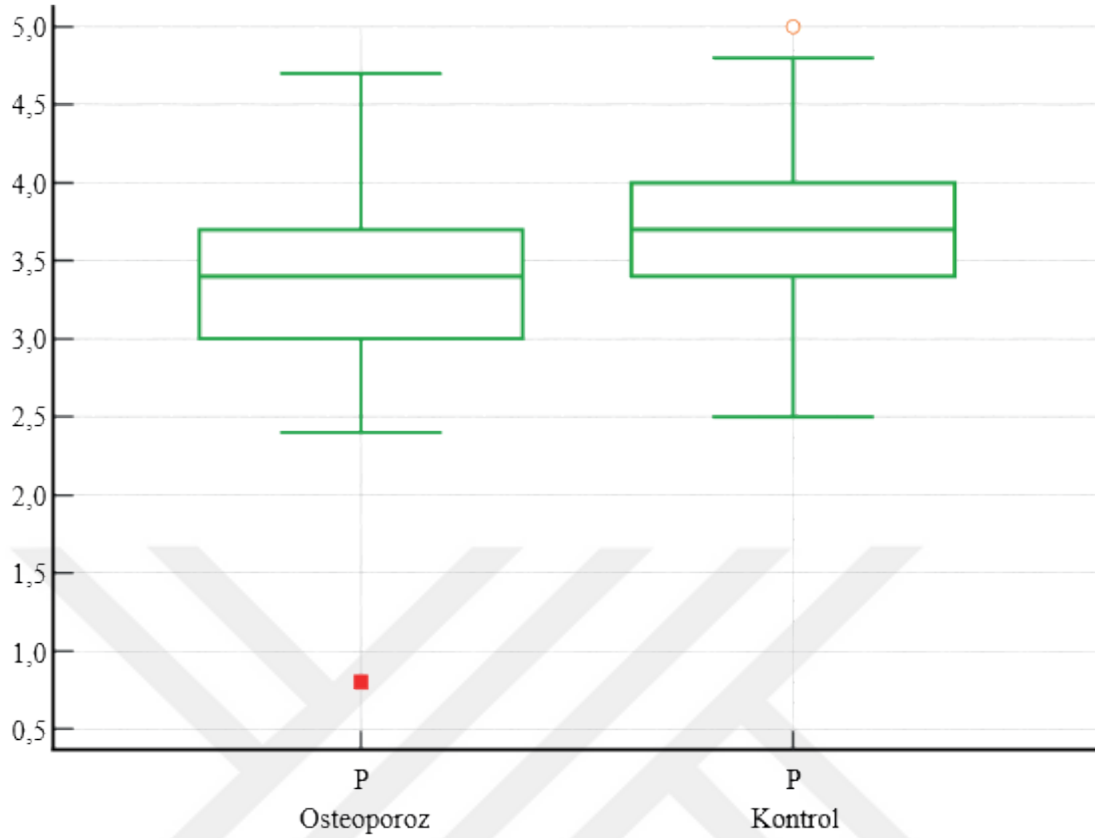


Şekil 4.2. Gruplara Göre BMI Dağılımları

Tablo 4.2. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
Ca (mg/dL)	9,7±0,5	9,8±0,4	0,126
P (mg/dL)	3,3±0,5	3,7±0,4	<0,001
D Vit (ng/mL)	16,1±9,3	17,2±11,9	0,781
Mg (mg/dL)	2,13±0,2	2,12±0,19	0,730

Osteoporoz grubunun ortalama kalsiyum düzeyi $9,7 \pm 0,5$ mg/dL, kontrol grubunda ise $9,8 \pm 0,4$ mg/dL ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,126$).



Şekil 4.3. Gruplara Göre Fosfor Dağılımları

Fosfor düzeyleri incelendiğinde osteoporoz grubunda ortalama değer $3,3 \pm 0,5$ mg/dL, kontrol grubunda ise $3,7 \pm 0,4$ mg/dL olduğu görüldü. Kontrol grubunun fosfor düzeyi, osteoporoz grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).

Osteoporoz grubunun ortalama D vitamini seviyesi $16,1 \pm 9,3$ ng/mL, kontrol grubunun ise $17,2 \pm 11,9$ ng/mL olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0,781$).

Osteoporoz grubunun magnezyum düzeyi $2,13 \pm 0,2$ mg/dL, kontrol grubunun ise $2,12 \pm 0,19$ mg/dL idi. Gruplar arasında ortalama magnezyum düzeyleri benzer olup anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,730$) (Tablo 4.2).

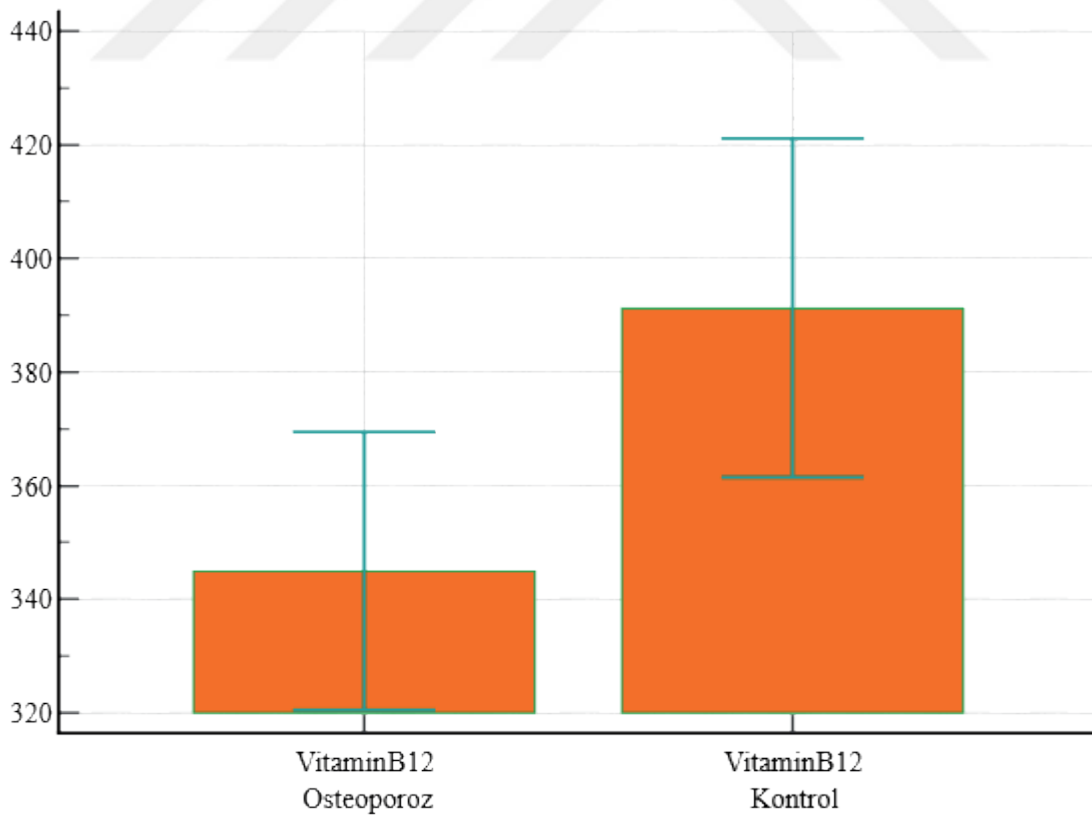
Tablo 4.3. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Vitamin ve Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
Demir (µg/dL)	79,7±28,8	81,7±31,6	0,762
Ferritin (ng/mL)	32,5±21,1	39,0±27,6	0,133
Vitamin B12 (pg/mL)	345±129	391,0±144,2	0,036
Folat (ng/mL)	10,9±3,9	10,3±4,0	0,306

Osteoporoz grubunun ortalama demir düzeyi $79,7 \pm 28,8$ µg/dL, kontrol grubunun ise $81,7 \pm 31,6$ µg/dL olduğu bulundu. Gruplar arasında demir düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,762$).

Ferritin düzeyi osteoporoz grubunda $32,5 \pm 21,1$ ng/mL, kontrol grubunda ise $39,0 \pm 27,6$ ng/mL idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,133$).

Folat düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Osteoporoz grubunun ortalama folat düzeyi $10,9 \pm 3,9$ ng/mL, kontrol grubunun ise $10,3 \pm 4,0$ ng/mL idi ($p=0,306$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.4. Gruplara Göre Vitamin B12 Dağılımları

Osteoporoz grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi 345 ± 129 pg/mL iken kontrol grubunun $391,0 \pm 144,2$ pg/mL olarak bulundu. Kontrol grubunda saptanan vitamin B12 düzeyleri, osteoporoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,036$) (Şekil 4.4).

Tablo 4.4. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Lipid Profili Karşılaştırması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
Trigliserit (mg/dL)	147,8±66,0	146,5±76,3	0,483
LDL (mg/dL)	134,0±36,5	133,6±39,9	0,940
HDL (mg/dL)	61,1±14,6	60,8±16,0	0,754

Osteoporoz grubunun ortalama trigliserit düzeyi $147,8 \pm 66,0$ mg/dL, kontrol grubunun ise $146,5 \pm 76,3$ mg/dL olarak ölçüldü. Trigliserit düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,483$).

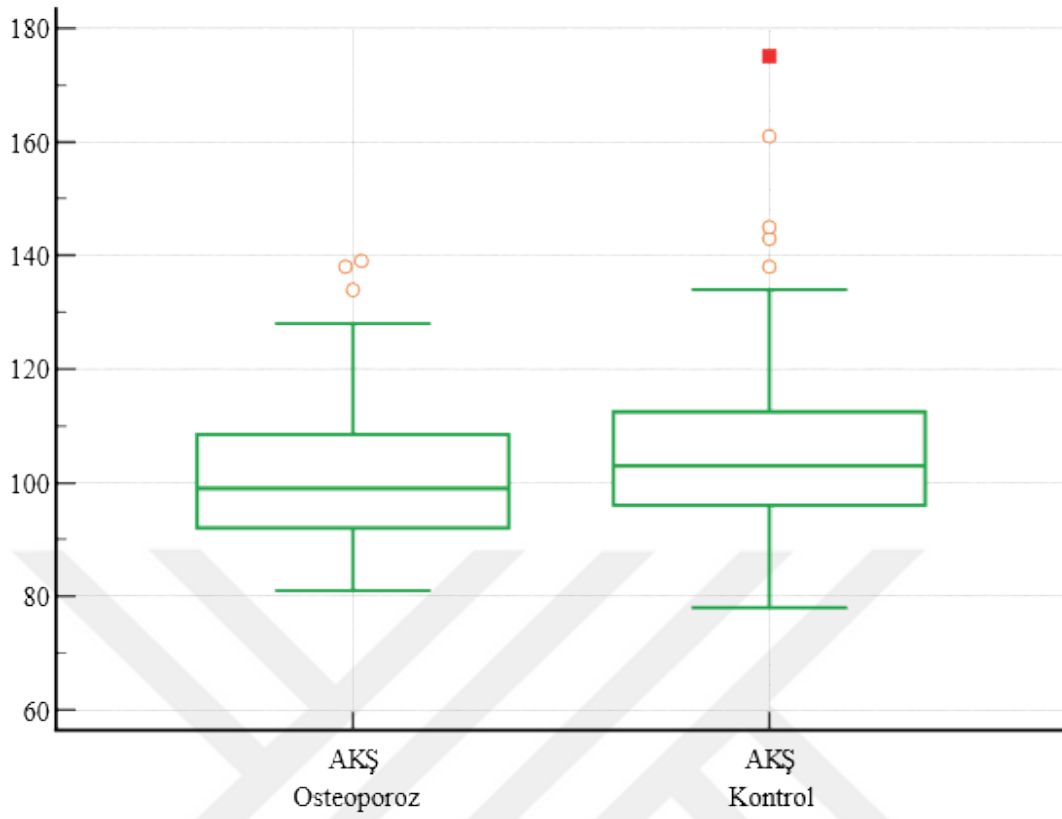
LDL değerleri osteoporoz grubunda $134,0 \pm 36,5$ mg/dL, kontrol grubunda $133,6 \pm 39,9$ mg/dL olarak ölçüldü. Gruplar arasında LDL düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,940$).

Osteoporoz grubunda ortalama HDL değeri $61,1 \pm 14,6$ mg/dL, kontrol grubunda ise $60,8 \pm 16,0$ mg/dL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,754$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Glisemik Parametreler ve Diyabet Oranlarının Karşılaştırılması

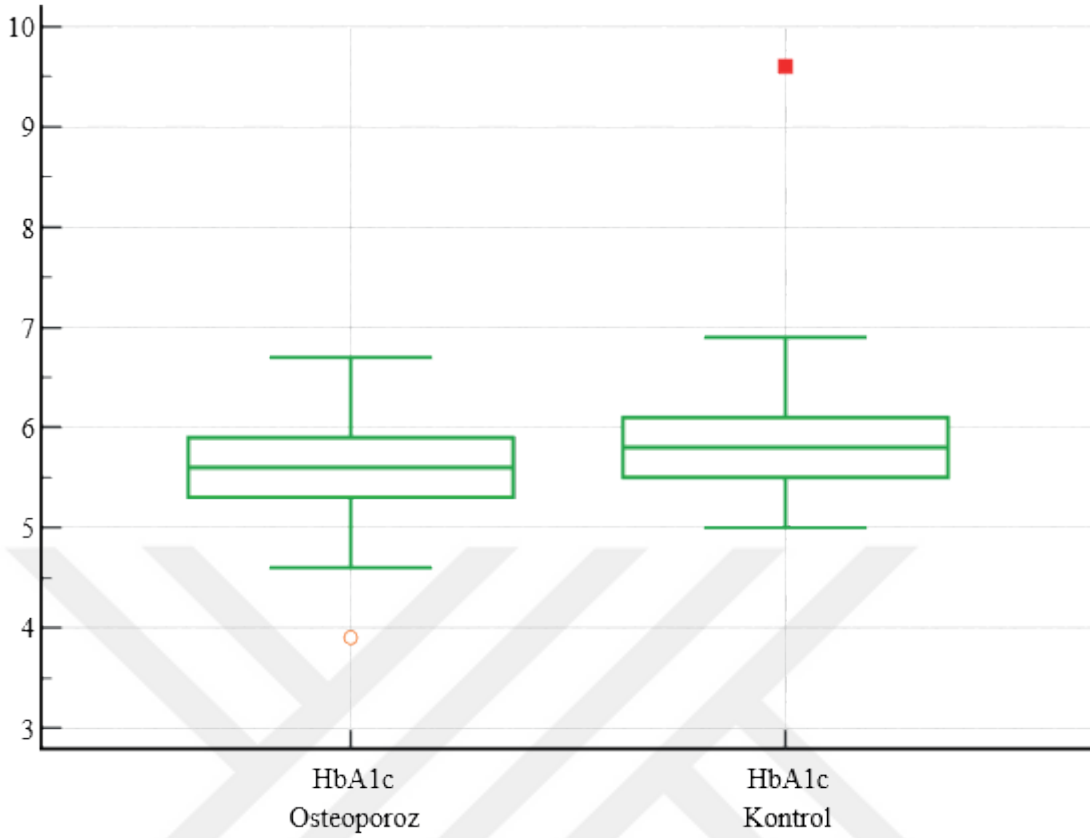
Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
AKŞ (mg/dL)	101,2±12,3	106,2±16,3	0,020
HbA _{1c} (%)	5,6±0,4	5,8±0,5	0,001
DM n (%)	12 (%11)	8 (%8,7)	0,620

Osteoporoz grubunun ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi $101,2 \pm 12,3$ mg/dL, kontrol grubunun ise $106,2 \pm 16,3$ mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun AKŞ değeri, osteoporoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,020$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Gruplara Göre Açlık Kan Şekeri Dağılımları

HbA1c ortalaması osteoporoz grubunda $5,6 \pm 0,4$, kontrol grubunda $5,8 \pm 0,5$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunun HbA1c değeri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Gruplara Göre HbA1c Dağılımları

DM görülme oranı osteoporoz grubunda %11, kontrol grubunda %8,7 bulundu. Gruplar arasında diyabet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,620$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında Kronik Hastalık ve Obezite Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
HT n(%)	47 (%43,1)	41 (%44,6)	0,890
HPL n(%)	18 (%16,9)	23 (%25)	0,220
KAH n(%)	7 (%6,4)	2 (%2,2)	0,160
O b e z i t e n(%)	65 (%59,6)	54 (%58,7)	0,940

Osteoporoz grubunda hipertansiyon (HT) oranı %43,1, kontrol grubunda ise %44,6 saptandı. Gruplar arasında hipertansiyon dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,890$).

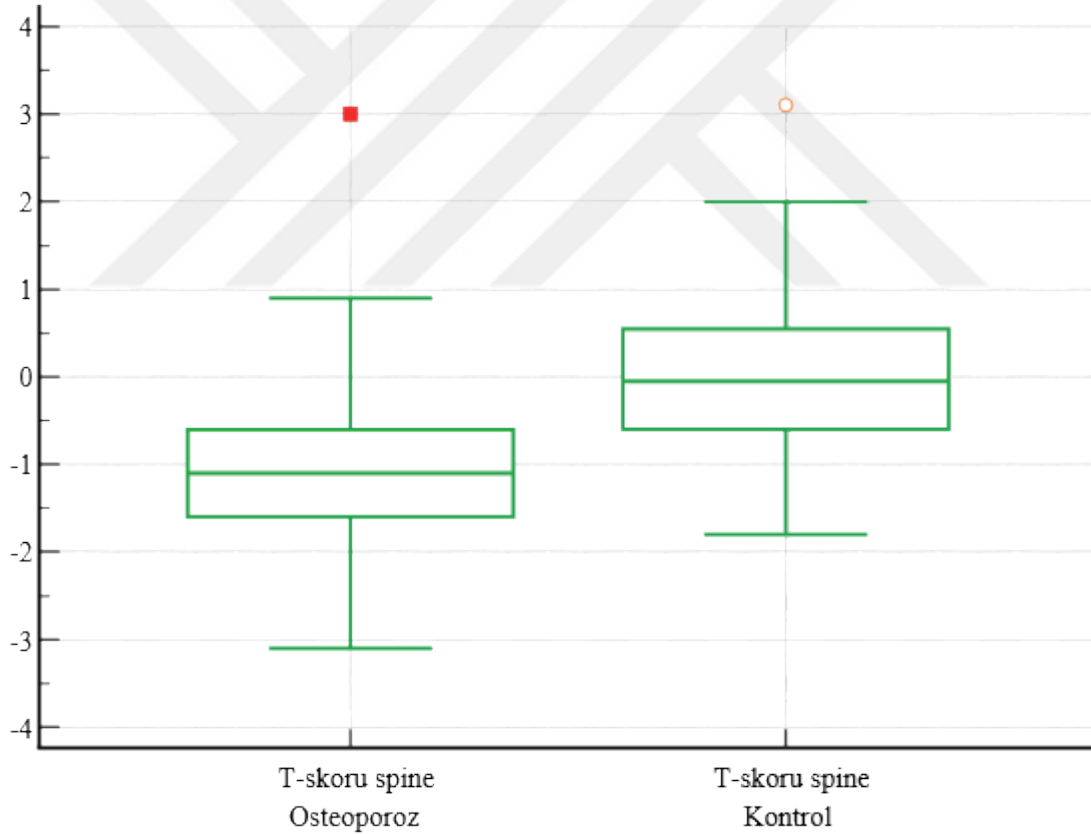
Hiperlipidemi (HPL) osteoporoz grubunda %16,9, kontrol grubunda %25 oranında görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,220$).

Koroner arter hastalığı (KAH) osteoporoz grubunda %6,4, kontrol grubunda ise %2,2 oranında görüldü. KAH açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,160$).

Osteoporoz (%59,6) ve kontrol (%58,7) grubunda obezite oranları istatistiksel olarak benzer saptandı ($p=0,940$) (Tablo 4.6).

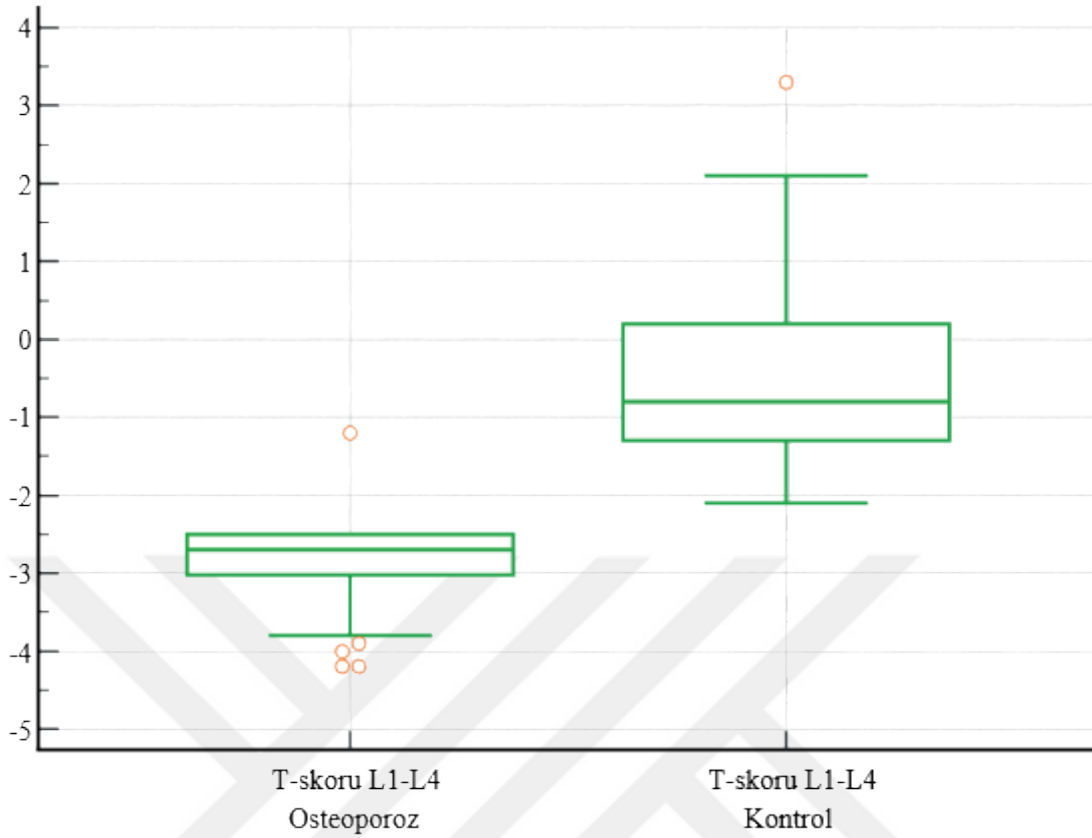
Tablo 4.7. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında T-Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
T-Skoru Spine	-1,04±0,88	-0,03±0,85	<0,001
T-Skoru L1-L4	-2,83±0,43	-0,53±1,03	<0,001



Şekil 4.7. Gruplara Göre DEXA T-Skoru (Spine) Dağılımları

Osteoporoz grubunun ortalama spine T-skoru değeri $-1,04 \pm 0,88$ iken kontrol grubunun $-0,03 \pm 0,85$ olarak belirlendi. Osteoporoz grubunun spine T-skoru değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük görüldü ($p<0,001$) (Şekil 4.7).

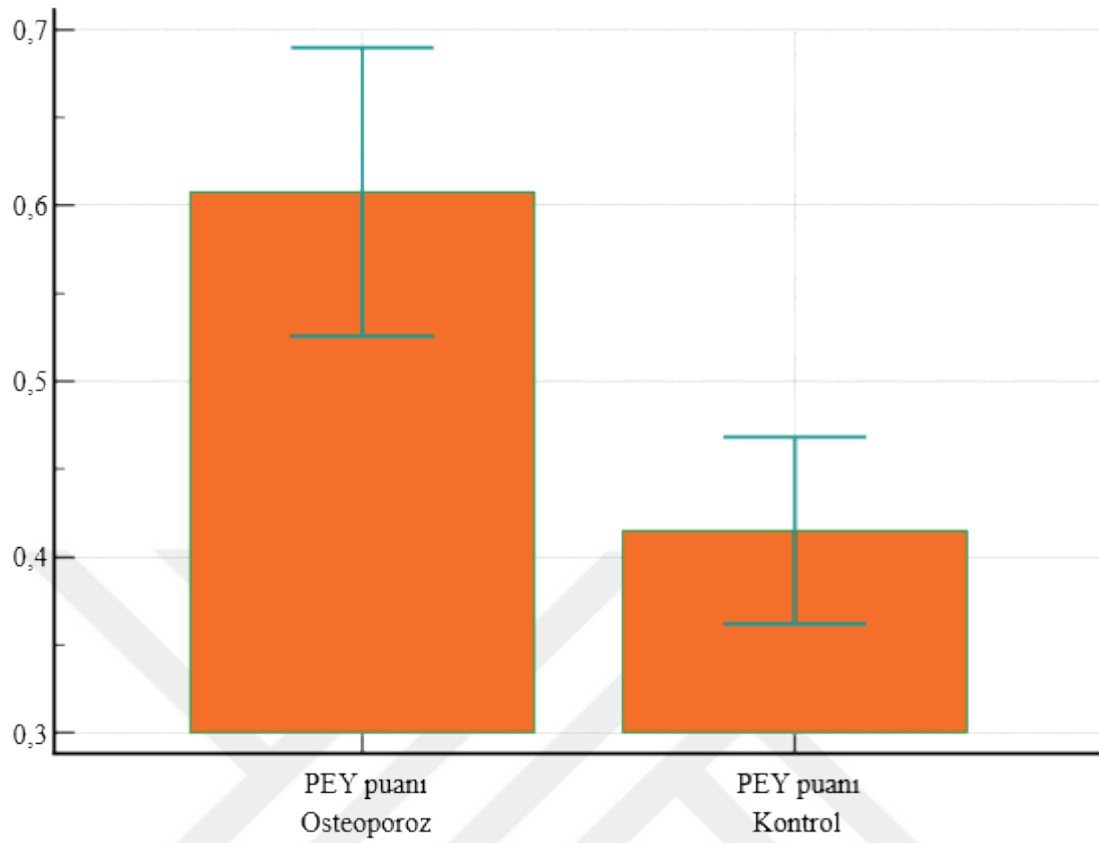


Şekil 4.8. Gruplara Göre DEXA T-Skoru (L1-L4) Dağılımları

Aynı şekilde, osteoporoz grubunun ortalama T-skoru L1-L4 değeri $-2,83 \pm 0,43$ iken kontrol grubunun $-0,53 \pm 1,03$ idi. Osteoporoz grubunun T-skoru L1-L4 değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.8).

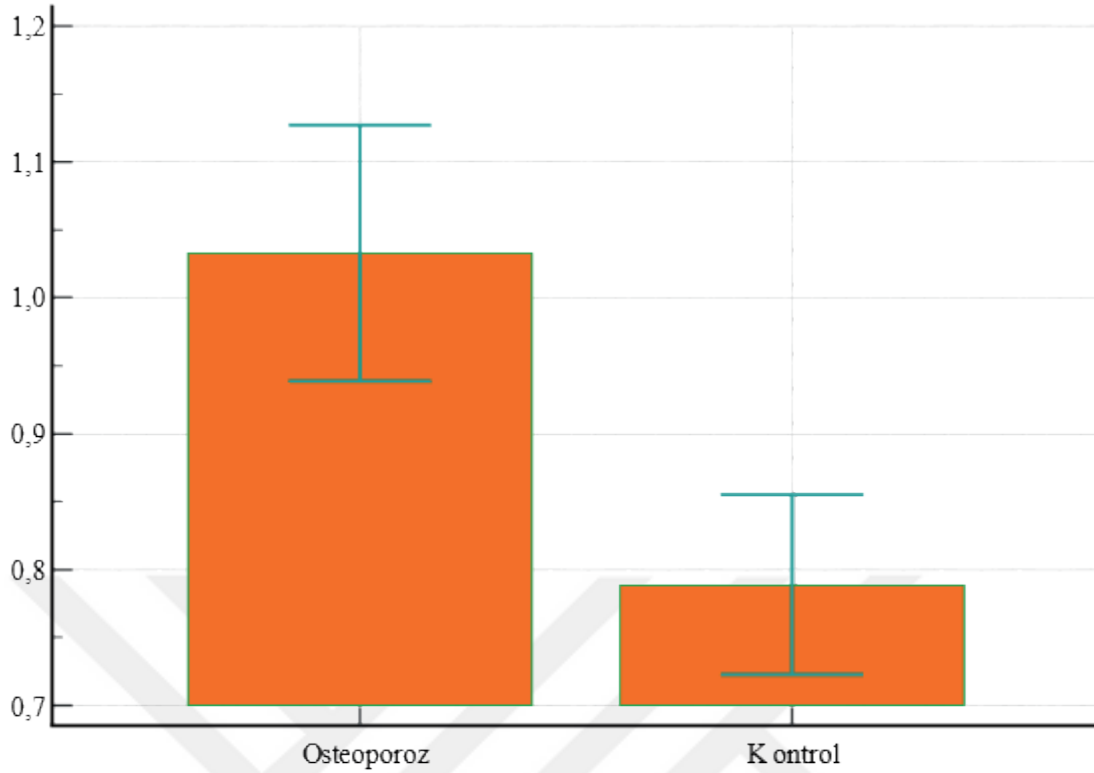
Tablo 4.8. Osteoporoz ve Kontrol Gruplarında PEY Skoru ve Pozitiflik Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Osteoporoz (n=109)	Kontrol (n=92)	p
PEY Skoru	$0,60 \pm 0,43$	$0,41 \pm 0,25$	0,003
PEY (+) *	$1,03 \pm 0,31$	$0,78 \pm 0,14$	0,001
PEY %	45 (%41,3)	21 (%22,8)	0,046
*PEY tespit edilen hastalardaki ortalama PEY skorlarının karşılaştırılması			



Şekil 4.9. Gruplara Göre PEY Skoru Dağılımları

Osteoporoz grubunun ortalama PEY skoru $0,60 \pm 0,43$ iken kontrol grubunun $0,41 \pm 0,25$ olarak belirlendi. Osteoporoz grubunun PEY skoru, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,003$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.10. PEY (+) Olanlarda Gruplara Göre PEY Skoru Dağılımları

PEY (+) olanlarda osteoporoz grubunun skor değeri $1,03 \pm 0,31$, kontrol grubunda ise $0,78 \pm 0,14$ idi. PEY (+) olanlarda Osteoporoz grubunun skor değeri, kontrol grubunun değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Şekil 4.10).

PEY pozitiflik oranı osteoporoz grubunda %41,3, kontrol grubunda %22,8 olarak belirlendi. Osteoporoz grubunda PEY pozitiflik oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p=0,046$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. PEY Skoru ile İlişkili Değişkenlerin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

Bağımsız Değişkenler	Beta	Std. Hata	t	r_partial	r_semipartial	95% GA	p
BMI	0,0248	0,0130	1,9029	0,2849	0,2501	-0,0015-0,0511	0,064
Vitamin B12	-0,0005	0,0003	-1,9075	-0,2855	0,2507	-0,0012-0,00003	0,063
T-skoru Spine	0,1624	0,0531	3,0566	0,4308	0,4017	0,0550-0,2696	0,004

Çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda, PEY skorunu anlamlı düzeyde etkileyen tek değişkenin T-skoru Spine olduğu belirlendi. T-skoru Spine değişkeninin PEY skorunu pozitif yönde etkilediği bulundu (Beta = 0,1624, p = 0,004).

BMI (p = 0,064) ve vitamin B12 (p = 0,063) değişkenlerinin PEY skoru ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.9).

Yapılan odds ratio analizinde PEY skoru ile osteoporoz arasında güçlü bir ilişki vardı (OR: 2,37; CI %95: 2,7-12,6; p<0,006).



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, osteoporozu olan bireylerde pankreas ekzokrin yetersizliği araştırıldı. PEY sıklığı, osteoporozu olan hasta grubunda anlamlı derecede daha fazla bulundu. Ayrıca PEY saptanan bu hastalardaki PEI-Q skoru daha yüksek olarak hesaplandı. Elde ettiğimiz bulgular osteoporoz ve PEY'in ilişkili iki hastalık olabileceğini düşündürmekteydi.

Osteoporoz; etyolojisinde genetik, hormonal, çevresel faktörler, yaşam tarzı gibi birçok etkenin olduğu sistemik bir kemik hastalığıdır (1). Bir gastrointestinal sistem hastalığı olan PEY de etyolojide düşünülmektedir (5). PEY'in meydana getirdiği sindirim ve emilim bozuklukları yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K), fosfor, kalsiyum, vitamin B12 gibi temel mikronütrisyon ve makronütrisyonlarda eksiklikle sonuçlanmaktadır (74). Bu durumun da kemik mineral yoğunluğunu azaltarak osteopeni ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (82,83). Pankreas hastalığı ile osteoporoz ilişkisi literatürde yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir. Kronik pankreatitli hastaların önemli bir kısmında PEY olduğu bilinmektedir (77). Amanda Koh ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, tüm katılımcılar arasında osteoporoz prevalansı %19, kronik pankreatitli bireylerde %37 olarak rapor edilmiştir (107). Duggan ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede kronik pankreatitli kronik pankreatitli bireylerde toplam osteopeni ve osteoporoz prevalansının %65'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte, osteoporoz ile PEY arasında yakın ve güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki dikkat çekici bir diğer bulgu osteoporozlu bireylerde vücut kitle indeksinin anlamlı şekilde daha düşük olmasıydı. Artmış vücut ağırlığının kemik üzerinde oluşturduğu mekanik stres, osteoblast aktivitesini artırıp kemik formasyonunu uyarmaktadır (108). Düşük BMI'lı kişilerde yağ doku kaynaklı üretilen östrojen miktarının azlığı da osteoporoz gelişiminde etkilidir (36). Saarelainen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda 10 yıllık kemik kütlesi kaybı, BMI düşük hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (109). Evans ve ark. BMI ve KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında obez bireylerin normal bireylere göre daha yüksek KMY'ye, daha yoğun ve kalın trabeküler kemiğe sahip olduğunu saptamışlardır (110). PEY hastalarında sık karşılaşılan semptomlardan birisi de istenmeyen kilo kaybı olmasıdır (75). Çalışmamızda osteoporoz grubundaki bireylerde BMI düzeylerinin düşük olması PEY ile gelişen malabsorbsiyon ile açıklanabilir (111).

Bulgularımızda diyabetik hasta oranı gruplar arasında benzer saptanmıştır. Ancak osteoporoz grubunda HbA1c ve açlık glukoz değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olması dikkat çekmektedir. Bu durum aynı grupta PEY'in daha sık görülmesi ve düşük BMI saptanmasını destekler niteliktedir. PEY'in meydana getirdiği emilim bozukluğu

ve malnütrisyon tablosu ile hastalarda glisemik kontrol farklılıkları oluşmaktadır (112). Lewis ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PEY'in hastalarda glisemik kontrolü etkileyerek glukoz düzeylerinde dalgalanmalar oluşturabileceği, pankreas enzim replasman tedavisi ile hipoglisemi gibi atakların ve glisemik dalgalanmaların önlenebileceği belirtilmiştir (113).

Çalışmamızda serum fosfor düzeyi osteoporoz grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Fosfor, vücutta en fazla bulunan minerallerden biri olup %80'i kemik dokudaki hidroksiapatit kristallerinde depolanmaktadır. Düşük serum fosfor düzeylerinde kemik mineralizasyonu bozulmaktadır (114). Ayrıca hipofosfatemide durumunda fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) düzeyleri artmasıyla aktif D vitamini düzeyi düşmekte, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalmaktadır (115). PEY'in yol açtığı malabsorbsiyon ve D vitamini eksikliğine sekonder de fosfor düzeylerinde eksiklik gelişebilmektedir (116). Christensen ve ark. düşük fosfor ve D vitamini düzeylerine sahip, yürüme bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada eksikliğin sebebinin PEY olduğunu saptamışlardır (117). Çalışmamızda osteoporozlu hasta grubunda fosforun düşük saptanmış olması literatürde yer alan hipofosfateminin klinik ve patofizyolojik mekanizmaları ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında benzer saptanan D vitamini düzeylerinin güneş maruziyeti, diyet veya dışarıdan suplementer takviye kullanımı gibi bireysel farklılıklarla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda osteoporoz grubunun vitamin B12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. B12 vitamini eksikliğinde homosistein düzeyinde artış meydana gelmekte, bu da osteoblast aktivitesini baskılayarak kırık riskini arttırmaktadır (118). Dhonukshe-Rutten ve ark. yaptığı çalışmada homosistein yüksekliği ile kemik kalitesinin negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (119). Vitamin B12, ağızda tükürükte bulunan R-faktöre bağlanarak mideye taşındıktan sonra duodenuma geçip, buradaki asit ortam ve pankreastan salgılanan tripsin etkisi ile R-faktörden ayrılmaktadır. Duodenumda intrensek faktör (IF) ile bağlandıktan sonra ileumdan endositoz ile hücre içine alınmaktadır (120). PEY olan hastalarda tripsin ve diğer pankreatik sıvıların azalması nedeniyle B12 vitamininin R-faktörden ayrılması yavaşlayarak emilimi azalmaktadır. Ayrıca PEY hastalarında steatore, mikrobiyota değişiklikleri nedeni ile bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelmektedir. Bazı bakteriler vitamin B12'yi metabolize edip tüketerek yararlanımını azaltmaktadır. Guéant ve ark. yaptıkları bir çalışmada PEY olan hastalarda yaklaşık %30 oranında vitamin B12 malabsorbsiyonu saptamışlardır (121).

Çalışmamızda yaptığımız multiple regresyon analizinde, PEY semptom skorunu anlamlı düzeyde etkileyen bağımsız değişkenin spine T-skoru olduğu bulunmuştur. Spine T-skoru, L1-L4 de dahil olmak üzere artefaktsız olan vertebraların toplam skoru hakkında bilgi veren bir ölçüttür (122). Postmenopozal osteoporozda östrojen eksikliği

nedeniyle özellikle trabeküler kemikler etkilenir (123). Vücutta trabeküler kemik içeriği en fazla olan yerlerin başında torakal ve lomber vertebralar gelmektedir (19). Çalışmamız postmenopozal kadınlar üzerinde yapılmış olup, bulduğumuz sonuç literatür tarafından desteklenmektedir.

Çalışmamızın gücünü etkileyen birtakım kısıtlılıklar da vardı. Bunlardan ilki; PEY tanısı için PEI-Q test tercih edilmesiydi. Ek olarak FE-1'e de bakılsaydı daha farklı sonuçlar alınabilirdi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin diyet, suplement kullanımı, güneş maruziyeti gibi osteoporozu etkileyebilecek etmenler açısından standardizasyonu sağlansaydı sonuçlar daha güvenilir olabilirdi. Diğer taraftan çalışmamızın literatürde postmenopozal kadınlarda osteoporoz ile PEY ilişkisini araştıran ilk çalışma olması sebebiyle önemli olduğu düşünülmektedir.



SONUÇLAR

Gastrointestinal sistemin farkındalığı düşük ancak yaşam kalitesini yüksek düzeyde etkileyen bir hastalığı olan PEY, osteoporozlu hastalarda daha sık görülebilmektedir. Osteoporozlu hastaların PEY yönünden taranması, etyolojisinin saptanması açısından önemlidir. PEY'in erken tanısı ve tedavi edilmesi, osteoporozun kontrolünde tamamlayıcı bir etki yaratarak hayat kalitesini arttırabilir.



KAYNAKLAR

1. Harvey NC, Cooper C. Osteoporosis: A Lifecourse Epidemiology Approach to Skeletal Health. CRC Press; 2018. 370 s.
2. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, vd. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ekim 2022;33(10):2049-102.
3. Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. Mol Aspects Med. Haziran 2005;26(3):145-67.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ekim 2014;25(10):2359-81.
5. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. J Clin Densitom. 01 Nisan 2020;23(2):237-43.
6. Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, Yoon BH. Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Gastrointestinal Disease. J Bone Metab. Kasım 2018;25(4):213-7.
7. Sangnes DA, Sandvik Bergmann E, Moss RM, Engjom T, Søfteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. Scand J Gastroenterol. Ekim 2021;56(10):1222-8.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ocak 2019;30(1):3-44.
9. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 04 Şubat 2009;301(5):513-21.
10. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. EXCLI J. 2020;19:1017-37.
11. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 14 Şubat 2001;285(6):785-95.
12. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, vd.

Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2000;11(8):669-74.

13. Ferreira TLDS, Costa IDCC, De Andrade FB. Assessment of the Accessibility of Users in Primary Health Care. Open J Epidemiol. 2016;06(04):183-90.

14. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, vd. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Mart 2012;23(3):949-55.

15. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, vd. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Eylül 2012;23(9):2239-56.

16. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ekim 2009;20(10):1633-50.

17. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. Mart 2011;26(3):441-51.

18. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. Şubat 1986;1(1):15-21.

19. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. Chronic Dis Transl Med. Mart 2015;1(1):9-13.

20. Melikoğlu MA. Osteoporoz Tanımlama ve Sınıflaması. Türkiye Klin Fiz Tıp Ve Rehabil - Özel Konular. 2012;5(3):1-5.

21. Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Ekim 2008;22(5):869-83.

22. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU-2025. TEMD; 2025.

23. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, vd. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2010;16 Suppl 3(Suppl 3):1-37.

24. Özbaş H, Tutgun Onrat S, Özdamar K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis. *Mol Biol Rep.* Aralık 2012;39(12):11289-96.
25. Marini F, Brandi ML. Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? *Int J Hypertens.* 25 Mart 2010;2010:394579.
26. Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone.* Eylül 2019;126:2-10.
27. Öksüz S, Öngel K. Birinci Basamakta Osteoporoz Risk Ölçeği Kullanımı. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* 11 Mart 2021;28(1):93-8.
28. Pinar G, Kaplan S, Pinar T, Akalin A, Abay H, Akyol M, vd. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18- to 49-year-old Turkish women. *Women Health.* Ekim 2017;57(9):1080-97.
29. Stride PJO, Patel N, Kingston D. The history of osteoporosis: why do Egyptian mummies have porotic bones? *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(3):254-61.
30. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, vd. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 01 Temmuz 2005;16(7):799-804.
31. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, vd. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 01 Temmuz 2005;16(7):737-42.
32. Lee HJ, Kim SY, Kim GS, Hwang JY, Kim YJ, Jeong B, vd. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* Ağustos 2010;21(8):1351-60.
33. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol.* 2000;13(3):169-77.
34. Amamra N, Berr C, Clavel-Chapelon F, Delcourt C, Delmas PD, Derriennic F, vd. Estimated number of women likely to benefit from bone mineral density measurement in France. *Joint Bone Spine.* Eylül 2004;71(5):409-18.
35. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* Mart 2017;4(1):46-56.
36. Sınar DS, Acar NE, Yıldırım İ. Enerji Metabolizması, Obezite ve Hormonlar. *Türkiye Spor Bilim Derg.* 25 Haziran 2020;4(1):30-60.
37. Gökkaya NKO, Kutsal YG, Gökkaya NKO, Kutsal YG. İlaça Bağlı

Osteoporoz. Turk J Osteoporos [Internet]. [a.yer 17 Haziran 2025]; Erişim adresi: <https://www.turkosteoporozdergisi.org/tr/makaleler/ilaca-bagli-osteoporoz/doi/5765>

38. Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, Perla A, Katyal A, Aurora R. T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis. *Front Immunol*. 2021;12:687551.

39. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 01 Eylül 2021;28(9):973-97.

40. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, vd. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 23 Kasım 2010;182(17):1864-73.

41. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Mayıs 2013;24(5):1689-96.

42. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Şubat 2006;17(2):290-6.

43. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, vd. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Mart 2012;27(3):645-53.

44. J K, M S, E M, S D, M LJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess [Internet]*. 06 Mart 2007 [a.yer 06 Temmuz 2025];11(7). Erişim adresi: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/HTA11070>

45. Kwon CI, Cho JH, Choi SH, Ko KH, Tirkes T, Gromski MA, vd. Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Korean J Intern Med*. Mart 2019;34(2):242-60.

46. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Kasım 1994;4(6):368-81.

47. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, vd.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. Mayıs 2020;26(Suppl 1):1-46.

48. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, vd. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess Winch Engl*. Şubat 2014;18(11):1-180.

49. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, vd. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 02 Eylül 2003;100(18):10405-10.

50. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Haziran 2009;24(6):975-9.

51. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, vd. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Ekim 2008;19(10):1395-408.

52. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Mayıs 2019;104(5):1595-622.

53. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Gerontol Ser A*. 01 Eylül 2002;57(9):M599-604.

54. Meeta null, Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *J -Life Health*. Nisan 2013;4(2):107-26.

55. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/ British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):148-57.

56. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJC, Walrand S, Kanis JA, vd. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in

postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. Eylül 2014;79(1):122-32.

57. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Intimate Partner Violence and Abuse of Elderly and Vulnerable Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 19 Mart 2013;158(6):478-86.

58. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editörler. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [a.yer 06 Temmuz 2025]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>

59. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 01 Temmuz 2006;17(7):1055-64.

60. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, vd. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. Ağustos 2013;75(4):392-6.

61. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, vd. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 18 Kasım 2014;161(10):711-23.

62. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, vd. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Kasım 2013;98(11):4483-92.

63. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, vd. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Temmuz 2017;5(7):513-23.

64. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, vd. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. Eylül 2000;109(4):267-76.

65. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, Fleg JL, Fozard JL, Tobin J, vd. Age and

gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Kasım 1997;83(5):1581-7.

66. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging anabolic treatments for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* Şubat 2001;27(1):215-33, viii.

67. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, vd. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 10 Mayıs 2001;344(19):1434-41.

68. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, vd. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* Haziran 2008;23(6):860-9.

69. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, vd. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 12 Ekim 2017;377(15):1417-27.

70. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia.* Ekim 2020;63(10):1966-73.

71. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 17 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/>

72. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. *Surg Oxf.* 01 Haziran 2019;37(6):297-301.

73. Hall, J.E. H ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier Health Sciences; 2020.

74. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 14 Kasım 2013;19(42):7258-66.

75. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology.* Kasım 2023;165(5):1292-301.

76. Lewis D. An Updated Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence finds EPI to be More Common in General Population than Rates of Co-Conditions. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 29 Mart 2024;33(1):123-30.

77. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 21 Mart 2019;12:129-39.

78. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med. 10 Şubat 2017;15(1):29.
79. Petrov MS, Basina M. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. Eur J Endocrinol. Nisan 2021;184(4):R151-63.
80. Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, Connett G, Dominguez-Munoz E, Levy P, vd. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. The Patient. Ekim 2017;10(5):615-28.
81. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med. 19 Nisan 1973;288(16):813-5.
82. Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, vd. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. Haziran 2019;34(3):387-99.
83. Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, vd. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 01 Mayıs 2013;13(3):238-42.
84. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. Ağustos 2010;25(4):362-70.
85. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, MacNaughton D, O'Keefe SJD, Conlon KC. High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 01 Şubat 2014;12(2):219-28.
86. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. Dig Dis Sci. Haziran 1983;28(6):490-3.
87. Hansky J, Tiscornia OM, Dreiling DA, Janowitz HD. RELATIONSHIP BETWEEN MAXIMAL SECRETORY OUTPUT AND WEIGHT OF THE PANCREAS IN THE DOG. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. Aralık 1963;114:654-6.
88. Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 25 Ekim 2018;9(5):39-46.
89. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. Aliment Pharmacol Ther. 15 Mart 2003;17(6):733-50.

90. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem. Şubat 1996*;42(2):222-6.
91. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut. Ekim 1996*;39(4):580-6.
92. Domínguez-Muñoz JE, Alvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas. Temmuz 2012*;41(5):724-8.
93. Domínguez-Muñoz JE, Manes G, Pieramico O, Büchler M, Malfertheiner P. Effect of pancreatic ductal and parenchymal changes on exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas. Ocak 1995*;10(1):31-5.
94. Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep. Nisan 2001*;3(2):101-8.
95. Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci. Mayıs 1994*;39(5):993-8.
96. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci. Haziran 1996*;41(6):1225-31.
97. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. 2012*;12(4):305-10.
98. Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, Arbuckle R, Johnson C, Simpson S, vd. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. Ocak 2019*;19(1):182-90.
99. Oğuz D, Kalkan İH, Soytürk M, Demir K, Oruç N, Bengi G, vd. Validity and Diagnostic Ability of Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire in Turkish Patients. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol. 12 Ağustos 2024*;35(9):735-42.
100. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, vd. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. 2016*;16(2):164-80.

101. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, vd. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. Haziran 2021;8(1):e000643.
102. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. Mart 2018;47(1):95-106.
103. Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr*. Mart 1985;41(3):517-25.
104. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, vd. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. Şubat 2015;110(2):336-45.
105. Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep*. Haziran 2012;10(2):151-9.
106. Morán CE, Sosa EG, Martinez SM, Geldern P, Messina D, Russo A, vd. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol*. Mayıs 1997;92(5):867-71.
107. Koh A, Oyende O, Humes DJ, Lobo DN. Risk of osteopaenia, osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Temmuz 2023;42(7):1086-94.
108. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6 Suppl):42-7.
109. Saarelainen J, Kiviniemi V, Kröger H, Tuppurainen M, Niskanen L, Jurvelin J, vd. Body mass index and bone loss among postmenopausal women: the 10-year follow-up of the OSTPRE cohort. *J Bone Miner Metab*. Mart 2012;30(2):208-16.
110. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Mayıs 2015;30(5):920-8.
111. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. Şubat 2000;27(1):21-7.
112. Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 01 Nisan 2020;20(6):18.
113. Lewis DM, Shahid A. Glycemic Variability Assessment in Newly Treated Exocrine Pancreatic Insufficiency With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. Mart

2024;18(2):430-7.

114. Michigami T. Skeletal mineralization: mechanisms and diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Aralık 2019;24(4):213-9.

115. Saito T, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Disorders of Phosphate Metabolism. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:496514.

116. Alexandre-Heymann L, Lemoine AY, Nakib S, Kapel N, Ledoux S, Larger E. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. *Acta Diabetol.* Haziran 2019;56(6):651-8.

117. Christensen AT, Østergård T, Andersen V. Severe impaired deambulation in a patient with vitamin D and mineral deficiency due to exocrine pancreatic insufficiency. *JOP J Pancreas.* 09 Eylül 2011;12(5):482-4.

118. Vaes BLT, Lute C, Blom HJ, Bravenboer N, de Vries TJ, Everts V, vd. Vitamin B(12) deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid. *Calcif Tissue Int.* Mayıs 2009;84(5):413-22.

119. Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, de Groot LCPGM, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* Haziran 2005;20(6):921-9.

120. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Chapter Nine - Vitamin B12 absorption and malabsorption. İçinde: Litwack G, editör. *Vitamins and Hormones* [İnternet]. Academic Press; 2022 [a.yer 23 Temmuz 2025]. s. 241-74. (Vitamin B12; c. 119).

121. Guéant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas.* Eylül 1990;5(5):559-67.

122. Morgan SL, Lopez-Ben R, Nunnally N, Burroughs L, Desmond R. Nonprogression of vertebral area or bone mineral content on DXA does not predict compression fractures. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2006;9(3):261-4.

123. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Aralık 2017;24(6):402-10.

EKLER

Ek 1: Pankreas Ekzokrin Yetersizliği Anketi Türkçe Versiyonu (PEY Test)

Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik (PEY) Anketi Türkçe Versiyonu

A) KARIN BÖLGESİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER (SON 7 GÜN İÇİNDE)

Soru	Hayır, Hiç Olmadı 0 Puan	Evet, Ama Az 1 Puan	Evet, Orta Düzeyde 2 Puan	Evet, Fazlaca 3 Puan	Evet, Çok Fazla 4 Puan	Puan
1. Mide ağrınız oldu mu?						
2. Şişkinlik hissettiğiniz oldu mu?						
3. Karnınızda gurultu (ses) oldu mu?						
4. Gaz çıkardınız mı? (yellenmeniz)						
5. Gaz çıkardığınızda çok kötü kokuyor muydu?						
6. Mideniz bulandı mı? (Ancak kusmadan/istifra etmeden)						
7. İştahınız azaldı mı?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (A)*

B) BAĞIRSAK HAREKETLERİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER (SON 7 GÜN İÇİNDE)

8. İshal oldunuz mu?						
9. Dışkılama (büyük abdest için) acilen tuvalete gitme ihtiyacı hissettiniz mi?						
10. Daha açık renkli veya turuncu dışkıladınız mı?						
11. Çok kötü kokulu dışkıladığınız oldu mu?						
12. Dışkıınızda yağ gördünüz mü? (Tuvalet kağıdında yağlı olması, taharete yağ hissi veya sifona gitmeyen kirli görüntü)						
13. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) nedeniyle tuvalete yakın olma ihtiyacı hissettiniz mi?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (B)*

C) YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ (SON 7 GÜN İÇİNDE)

14. Yağlı yiyeceklerden kaçındınız mı?						
--	--	--	--	--	--	--

15. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) nedeniyle dikkatinizi toplamakta zorlanıyor musunuz?						
16. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) nedeniyle tualete çıkarken utandınız mı?						
17. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) nedeniyle kendinizi tedirgin veya stresli hissettiniz mi?						
18. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) sosyal faaliyetlerinizi etkiledi mi?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (C)*

1. DAHA ÖNCE PEY TANISI ALMAMIŞ HASTALAR:

Ortalama Özet Puan = (Ortalama Puan A + Ortalama Puan B) / 2

Ortalama Puan A	+	Ortalama Puan B	) / 2 =	Ortalama Özet Puan
-----------------	---	-----------------	---------	--------------------

2. DAHA ÖNCE PEY TANISI ALMIŞ HASTALAR:

Ortalama Özet Puan = (Ortalama Puan A + B + C) / 3

Ortalama Puan A	+	Ortalama Puan B	+	Ortalama Puan C	) / 3 =	Ortalama Özet Puan
-----------------	---	-----------------	---	-----------------	---------	--------------------

3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

- 0.60 – 1.40 : Hafif Düzeyde PEY semptomları
- 1.40 – 1.80 : Orta Düzeyde PEY semptomları
- > 1.80 : Şiddetli Düzeyde PEY semptomları

* Ortalama Puan = TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI

Ek 2: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Ayşe HACIÇAVUŞOĞLU

Uyruğu: T.C.

Eğitim Bilgileri

Lise: Alanya Hasan Çolak Anadolu Lisesi

Lisans: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

İş Deneyimi

2020- 2021: Konya Seydişehir Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim

2021- 2025: Alanya ALKÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Araştırma görevlisi

Yabancı Dilleri

İngilizce

Bildiriler:

Nisan 2021 / İç Hastalıkları Akademisi Kongresi / Sözlü Sunum

Mart 2022 / Akademik İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi / Sözlü Sunum

Haziran 2023 / Akademik İç Hastalıkları Kongresi / Sözlü Sunum