

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE EGZERSİZİN ETKİNLİĞİ

Uzmanlık tezi

Dr. Bilge BELENOĞLU

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa GÜLER

Trabzon-1995

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz, Terminoloji	3
2.2. İnsidans	4
2.3. Kemik Biyolojisi	5
2.4. Yapısal Olarak Kemik Çeşitleri	8
2.5. Remodeling (Kemiğin Yeniden Şekillenmesi)	9
2.6. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	11
2.7. Patogenez	13
2.8. Klasifikasyon	15
2.8.1. I. Primer Osteoporoz	16
2.8.2. II. Sekonder Osteoporoz	18
2.9. Osteoporoz Risk Faktörleri	19
2.10. Tanı Metotları	20
2.11. Osteoporozun Engellenmesi	28
2.12. Genel Tedavi Yöntemleri	31
2.13. Egzersiz	37
2.13.1. Egzersizin Kemikteki Etkileri	38
3. MATERYAL ve METOT	40
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	52

6.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	65
7.	ÖZET.....	66
8.	SUMMARY	67
9.	KAYNAKLAR	68
EKLER		78

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimim suresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime her zaman katkıları olan; Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa GÜLER'e, Yard.Doç.Dr. Mehmet TOSUN'a, Yard.Doç.Dr. Turan USLU'ya , ayrıca tezimin uygulama doneminde buyk özverili çalışmalarıyla bana yardımcı olan; A.Ercan EKİNCİ'ye, Gamze AN'a, tüm asistan ve fizyoterapist arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Osteoporoz, azalan kemik kitlesi ve başlıca omurga, kalça ve ön kol fraktürlerine eğilimin artmasıyla karakterize ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle 50 yaşın üzerindeki kişilerde ağrı ve sakatlık nedeni olan hastalıklardan en sık görülenidir. Ortalama yaşam süresinin uzaması son yıllarda osteoporozu ön plana çıkarmıştır. Bu nedenle osteoporoz, 2000'li yıllarda halk sağlığı sorunu olmaya adaylığını dünya tıbbına kabul ettirmiş bulunmaktadır⁽¹⁾.

Osteoporoza bağlı olarak gelişen komplikasyonlar özellikle yaşlılarda yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Osteoporozun toplumdaki maliyeti sadece gerektirdiği medikal ve rehabilitasyon tedavileri ile ilgili olmayıp, ayrıca ortaya çıkardığı kronik ağrı, fiziksel bağımlılık ve yaşam kalitesinin bozulması nedeni ile ortaya çıkan sorunlarla da ilgilidir. Bu nedenle osteoporozun tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Ancak osteoporoz geliştikten sonra tedavi kısmen sınırlı olduğundan korunma ve hastalık gelişimini önleme ayrıca önem arzeder.

Yaşlanma hadisesi kadınlarda menapozla daha da hızlanır. İlerleyen yaşla birlikte kas kitlesi, kemik kitlesi ve fiziksel aktivite azalmaktadır. Yaşlanma ve yaşlanmanın getirdiği hareketsizliğe bağlı kemik kaybı menapozla daha da hızlanır. Son yıllarda osteoporoz tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş, özellikle egzersizin hem hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde hem de kemik kitlesini arttırmada önemli bir rolü olduğu ortaya konmuştur.

Postmenapozal vertebral osteoporozu olan hastalara önerilecek egzersizler içinde sırt bölgesine yönelik postural düzeltme ve kuvvetlendirme egzersizlerinin önemli bir yeri vardır. Özellikle ağırlık taşıyan kemikler immobilizasyondan en çabuk etkilenen bölgeler olup egzersiz tedavisine iyi cevap verirler. Lanyon ve Rubin fiziksel aktivitenin kemik kitlesini ve iskelet sisteminin kuvvetliliğini sağlayan en önemli faktör olduğunu vurgulamışlardır⁽²⁾. Özellikle erken yaşlarda

başlayan fiziksel aktivite ve egzersizin kemik minerali seviyesinde ve kemik yapımında artışa neden olduğu görüşü artık açıklık kazanmıştır.

Fiziksel aktivitenin kemik kitle kaybını yavaşlatması nedeniyle kemik kitlesini koruyucu özelliği vardır . Bu nedenle egzersiz ve fiziksel aktivite konusunda toplumu bilinçlendirmek gereklidir. Bu araştırma postmenapozal kadınlarda egzersizin kemik kaybına olan etkisini araştırmak üzere planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ, TERMİNOLOJİ

Osteoporoz, minör travmalara karşı koymada yetersizlik ile sonuçlanan kemiğin rezidüel yapısını oluşturan, matrix ve mineralizasyonundaki eşit kaybıdır. Terim, orta yaşın sonundaki erkeklerde ve erken postmenapozal veya menapozdaki kadınlardaki inaktivite ile birlikte görülen osteoporozu ve sekonder osteoporoz sebeplerini içerir. Bazı anlam karışıklıkları ile beraber idiopatik osteoporoz, postmenapozal osteoporoz, involüsyonel osteoporoz, senil osteoporoz, kullanılmama osteoporozu ve osteopeni başlığı altında ifade edilmiştir.

Riggs ve arkadaşlarının ⁽³⁾ ifade ettiği eşit kortikal ve trabeküler kemik kaybının fizyolojik olduğu ve ileri yaşlarda kemik mineralizasyonundaki yeterli kaybın kişilerde fraktüre zemin hazırladığı fikrinde uzmanlar mutabıktır. Bu fenomen senil veya "involüsyonel osteoporoz" veya "osteopeni" olarak adlandırılmalıdır. Buna karşılık osteoporozun diğer formlarında kemik kitlesinde hızlı kayıp görülür. Perimenapozal periyotta hızlı kayıp sonucu kadınlarda trabeküler kemikteki hızlı kayıp, kolles fraktürleri veya vertebral fraktür için gelişmesine neden olur.

Bazı uzmanlar "osteopeni" ve "osteoporoz" terimini farklı anlamlarda kullanmışlardır.

Osteopeni; kemik kitlesinin vücut ağırlığına, yaşa, cinse ırka göre olması gereken normal değerlerin altına düşmesi ile belirgin, birim hacme düşen, kemik ağırlığının azalması demektir. Ancak kemik kitlesi değeri, klinik bulgu verecek ve en önemlisi kırık oluşturacak seviyeye inmemiştir.

Osteoporoz, birim hacme düşen kemik ağırlığının azalmasının klinik bulgu verecek, kırık oluşturacak seviyede olması olarak da tarif edilmektedir. Daha geniş anlamda;

Fiziksel olarak, birim hacme düşen kemik kitlesi azlığı,
 Kimyasal olarak, genellikle normal mineral yapısı,
 Histolojik olarak, trabekül kaybı,
 Biokimyasal olarak, Serum Ca^{++} ve P^{++} değerlerinin normal olması,

Anatomik olarak, kemikte güç ve dayanıklılığın azalması demektir ⁽⁴⁾.

Klinikte genellikle hekimler hastaları klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra gördükleri için osteoporoz terimi daha sık kullanılmaktadır.

2.2. İNSİDANS

Osteoporoz, en sık postmenopozal kadınları ve yaşlıları etkileyen kemik hastalığıdır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (oran yaklaşık 1/8'dir).

Kemik kaybının dereceleri yaş, ırk ve cinsiyet ile etkilenmekle birlikte ölçüm yapılan iskelet bölgelerine göre de değişir. Erkekler kadınlardan daha büyük bir kemik kitlesine sahiptirler. Her iki cinsiyette de 40-50 yaşından sonra apendiküler kemikten yıllık ortalama kayıp derecesi %5'tir. Kadınlarda menapozu izleyen dekad süresince kayıp derecesi her yıl %1 artmakla beraber, 60-65 yaşından sonra derece yavaşlayarak azalır. Bu hızlanmış postmenopozal apendiküler kemik kaybına paralel olarak 40 yaşından sonra ve daima menapozdan sonra negatif kalsiyum balansında artış görülür. Aksiyel iskeletten kemik kaybı apendiküler iskeletten farklı bir derecede görülebilir ⁽⁴⁾.

Vertebrada kemik kaybı 20 yaş kadar erken başlayabilir ve kadınlarda yüksek bir hızda (yaklaşık her dekada yıllık %7), erkeklerde ise daha yavaş (her dekad için yıllık %2) olarak ilerler ⁽¹⁾.

Vertebra, kalça ve distal radius fraktürlerin insidansı şüphesiz yaşla birlikte artar. Araştırmacılar 24 milyon Amerikalının

osteoporozdan etkilendiğini belirtmektedirler. Bunların çoğunluğunu 45 yaşın üzerindeki kadınlar oluşturmaktadır. Yılda 1.5 milyon civarında osteoporoza bağlı kırık görüldüğü bildirilmektedir. Bunların %45'i vertebra, %20 kalça, %15'i Colles ve %20'si diğer kırıklardır.

Yaşlılarda kalça fraktürleri 6 ayda %12-20'lik bir mortalite derecesi ile birliktedir. ABD'de yıllık kırık maliyeti 10 milyar dolar civarındadır. Kırık nedeniyle yıllık iş gücü kaybı ise 5 milyon gündür.

Genel olarak kırıkların %20'si erkeklerde görülmekte olup, kadınlarda vertebra kırığı, erkeklere kıyasla 4-10 kat daha sıktır. 65 yaş üzerindeki kadınlarda vertebra kırığı görülme oranı %20 olup, kadınların 1/3'ünde görülmektedir. 65 yaşın üzerindeki kadınlarda kalça kırığı oranları ise kadınlarda 1/3, erkeklerde 1/6 oranında görülür⁽¹⁾.

80 yaşın üzerindeki kadınların yaklaşık tamamında en az bir vertebrada ezilme kırığı vardır. Avrupa'da yapılan bir çalışmada kolles kırığı riski %15 bulunmuştur. Benzer şekilde osteoporozun Türkiye'deki durumu rakamlarla ifade imkanı olmamakla birlikte mevcut bilgilerle yapılan tahminler olayın ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Son yıllarda yaygınlaşan kitle iletişim araçları sayesinde toplum içerisinde osteoporoz konusunda gelişen hassasiyet nedeniyle özellikle menapoz dönemindeki kadınlar konu ile ilgilenmektedir.

2.3. KEMİK BİYOLOJİSİ

Kemikler mineralize kollojenli çatısı olan sert, esnek, gerilme ve çekilmeye dayanıklı, hafif yapılardır. Kemiklerin oluşturduğu iskeletin; sinir sistemini ve iç organları korumak, eklem ve kaslara destek olmak, kaslara mekanik işlevlerini yaptırmak ve homeostoziste rol oynayan Ca^{++} , P^{++} , Mg^{++} , Na^{+} gibi mineraller için rezervuar olmak gibi görevleri vardır. Kemikler ayrıca hemopoezin geçtiği yapılardır^(5,7).

Kemik yapısında temel olarak iki grup yapı vardır.

I- Extrasellüler matrix (%98);

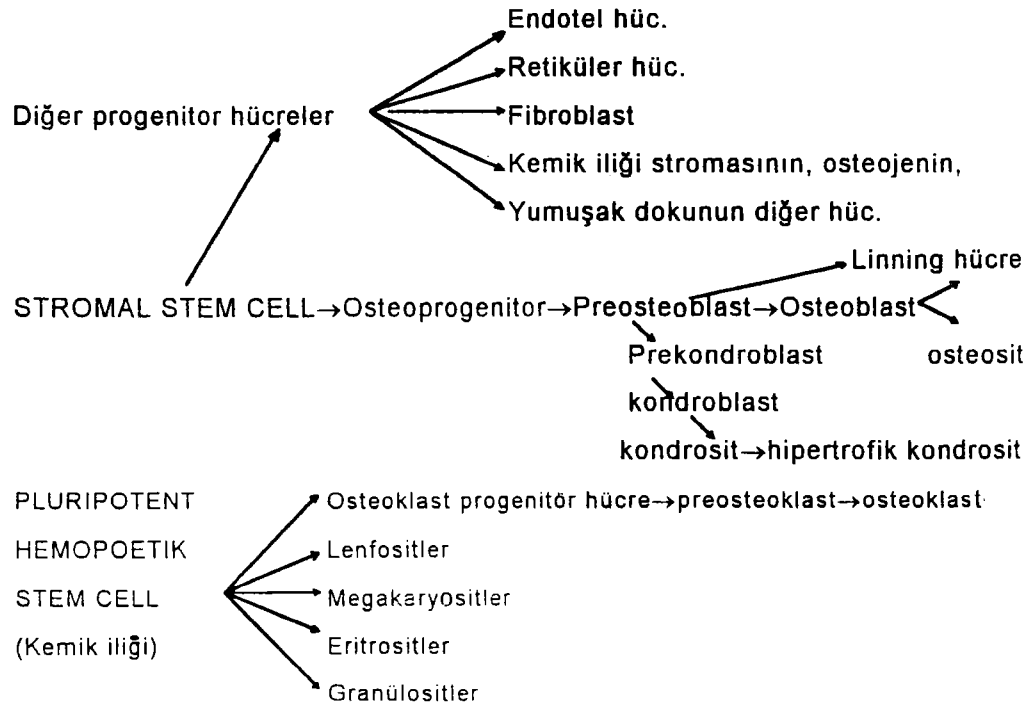
A- İnorganik (%65-70): $1-Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ =Hidroksiapatit kristali

B- Organik (%30-35) :

- 2- Amorf Kalsiyum fosfat
- 1- Tip I kollojen %90-95 (Tip II,III,V,X)
- 2- Proteoglikan I ve II
- 3- Osteonektin
- 4- Kemik Gla proteini (osteokalsin)
- 5- Matrix Gla proteini
- 6- Kemik sialoprotein I (=osteopontin), II
- 7 -Dolaşım kaynaklı proteinler (α -2 HS glikoprotein, α -1 asit glikoprotein, serum albumini IgA, E, G, lizozim, transferrin)
- 8 -Diğer proteinler (Kollogenaz,lizozomal enzimler,alkalen fosfataz, kalmodulin, ferritin, actin, Vit. D'ye bağımlı Ca bağlayıcı protein
- 9 - Tanımlanmamış peptid ve proteinler
- 10- Kemik morfogenetik proteini (BMP)
- 11- Glikoproteinler, fosfoproteinler
- 12- Lipitler, fosfolipitler
- 13- Kemik kaynaklı büyüme faktörleri (BDGF)

C-Su

II- Hücreler;



A- Osteoblast: Osteoprogenitör hücrelerden gelişir. Organik matrix komponentlerini (osteoid doku) sentez ederler ve mineralizasyondan sorumludur. Osteoblastlar, Ca regulating hormon, PTH ve $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ reseptörlerine sahiptir. Osteoklastlarda bu

reseptörler yoktur. Alkalen fosfataz, kemik Gla protein (=BGP=osteokalsin), büyük miktarda Tip I kollojen ve diğer matrix proteinlerini üretirler⁽⁶⁾.

Osteoblastların stromal hücrelerden farklılaşması tiroid hormonları, PTH, growth hormon, prostoglandinler, TGF β ve diğer growth faktörler tarafından stimule edilir. Östrojen ve kortikosteroidler ise osteoblast oluşumunu inhibe ederler. Osteoblastlarda sex steroid reseptörleri bulunur, fakat östrojenlerin ve androjenlerin osteoblastlar üzerindeki etkileri zayıf olarak tanımlanmıştır^(6,11).

B-Osteoklast: Osteoklastlar kemiği rezorbe edebilen, kemik iliği stem hücrelerinden oluşan hücrelerdir. 20-50 μ m çapındadırlar. Kalsitonin ve östrojen tarafından inhibe edilir. Tartarata rezistant asit fosfataz ve diğer lizozomal enzimleri üretirler^(8,9).

Osteoklastik rezorbsiyonun başlangıcı, muhtemelen kemikteki mikrofraktürlere veya lining hücreler vasıtasıyla growth faktörlerin salınımına bağlıdır.

Osteoklastların gelişimi, sitokin kaynağı olan stromal osteoblast hücrelere bağlıdır. Osteoklastların gelişiminde IL-6 ve IL-11'in etkisi büyüktür.

Matür osteoklast stimüle edici faktörler (CSF), PTH, PTH'a bağlı peptit, transforming growth faktör α (TGF- α), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL) 1,6,3,11, Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GN-CSF) lenfotoksin (LT) dir⁽⁹⁾.

Farklılaşmamış prekürsörler $1,25(\text{OH})_2\text{O}_3$ tarafından farklılaşmak için stimüle edilirler. Osteoklast oluşumu TGF- β , γ interferon ve östrojen tarafından inhibe edilir^(8,9).

C- Osteosit: Osteositler kemik lakünlerinde yerleşmiş kemik oluşumu sırasında kemikte içerik oluşturan son dönem osteoblastlardır. Lakünler içinde olup, sitoplazmik süreçler vasıtasıyla birbirleriyle ve lining hücreler ile bağlantılıdırlar.

Matrix bütünlüğünün korunmasına, mikrofraktürlerin onarımı ve kemik rezorbsiyonunun başlangıcına katkıda bulundukları

düşünülmektedir. Kalsiyumun ve diğer ionların kolay ve hızlı bir şekilde transportunu sağlar. Osteosit ağı endostal hücre tabakasına tutturulmuştur. Başlıca fonksiyonu bir kalsiyum rezervuarı olarak mineral fazın kullanımındadır ⁽⁸⁾.

D- Lining Hücreler: Rollerini tam bilinmemektedir. Trabeküler kemik yüzeyinin yaklaşık %80'i, intrakortikal kemik yüzeyinin %95'i bu hücrelerle kaplıdır. Bazı osteoblastlar inaktiftir. Aktif osteoblastların bir kısmı lining hücrelere, bir kısmı da osteositlere dönüşmektedir.

1- Osteoblast

} Kemik yüzeyinde bulunur.

2- Lining cell

3- Osteoklast

} Osteoid ile sarılı olarak kemik dokusu içinde bulunur.

4- Osteosit

2.4. YAPISAL OLARAK KEMİK ÇEŞİTLERİ

2.4.1. Kompakt Kemik (Kortikal Kemik): İskeletin %80'ini oluşturur. Uzun kemiklerin ekseninde ve kafa kemiklerinde bulunur. Sert, beyaza yakın sarı renkli olup, birbirine sement ile yapışmış osseöz lamellerden oluşur. Lameller, eksene paralel seyreden Havers kanalları etrafına dizilmiştir. Havers kanalı ve etrafındaki lamellerden oluşan sisteme osteon denir. Havers kanallarını dik olarak birleştiren Volkman kanalları mevcuttur. Kompakt kemiğin destek görevi vardır.

2.4.2. Spongioz Kemik (Trabeküler Kemik): İskeletin %20'sini oluşturur. Vertebra, kosta, pelvis, uzun kemiklerin ucu, yassı ve küçük kemiklerin korteks haricindeki kısımları spongioz kemiktir. Bu kemikler çeşitli kalınlık ve şekilde birbirleriyle çaprazlaşan trabeküllerden oluşur. Trabeküller ise besleyici damarlar ve osteosit içeren lamellerden oluşmuştur. Ancak osteonlar ve havers kanalı bulunmaz. Bu yapı kemiğe stabilite ve yük taşıma kapasitesi kazandırır. Ayrıca Ca için yedek depodur ⁽⁸⁾.

2.5. REMODELING (Kemiğin yeniden şekillenmesi)

Kemik dokusu dinamik bir dokudur. Bu dokuda formasyon ve rezorbsion olayları yaşam boyu devam eder. Bu şekilde dengeli gelişen olaylar nedeniyle total kemik kitlesi değişmez. Yapım yıkım arası dengesizlik sonucu kemik kitlesinde azalma olur. Bu duruma yol açan iki önemli neden, gonad fonksiyon kaybı ve yaşlanmadır.

Remodeling trabeküler kemikte 8 kat daha fazladır. Çocuklarda ve infantlarda da daha hızlı seyreder. Yaşla birlikte hız azalır.

Kortexde remodeling havers kanalları içinde meydana gelir. İnternal kemik remodelingi ise endosteal ve spongioz kemik yüzeylerinde meydana gelir. Tendon yapışma yerleri hariç, periostta remodeling yoktur. Remodeling kemikten kemiğe, kortikal kemikten trabeküler kemiğe, bir trabeküler kemikten diğerine farklılık gösterir. Erişkin insanda remodeling ile her yıl iskeletin %5-10'u değişmektedir.

Her iki cinstede yaş artıkça her bir remodeling siklusunda oluşan yeni kemik miktarı azalmaktadır. Bu olasılıkla gereksinime oranla osteoblast azalmasına bağlıdır⁽³⁾.

Remodeling olayı osteoklast aktivasyonu ile başlar. Osteoklast aktivasyonu için önce yüzeysel linning hücreler bir araya toplanır, sıkışır ve alttaki kemiği etkiler, bu bölge osteoklastlar için kemotaktik hale gelir. Bundan sonra remodeling olayı başlar. Bu olayın 4 fazı vardır.

Faz I (Aktivasyon fazı): Birkaç tane preosteoklast hücre bu bölgeye gelir, bu hücreler füzyona uğrar ve çok çekirdekli osteoklastları oluşturur.

Faz II (Rezorbsion fazı): Bu fazda osteoklastlar özel organelleri veya büzümlü membranları ile kemik bölgesine tutunur ve salgıladıkları asit veya proteolitik enzimlerle kemiği rezorbe ederler. Bu dönemde mononükleer fagositer hücrelerde olay karışır.

Faz III (Dönüş fazı): Mononükleer fagositer hücreler ve diğerleri rezorbe olan yüzeyi değiştirir ve morfolojik olarak çimento hattı şeklinde bir yapı oluşturur.

Faz IV (Formasyon fazı): Preosteoblastlar bu bölgeye gelir, farklılaşır ve osteoblasta döner. Osteoblastlar matrixdeki bu yıkımı tamire başlar. Tamir ile oluşan osteoid yapı (matrix) eskisi ile aynıdır. Osteoblastların bir kısmı tamir süreci ile o bölgede gömülü kalır ve osteositleri oluşturur. Görüldüğü şekilde rezorptif hücrelerle, formatif hücreler arasında anatomik ve fonksiyonel bir ilişki vardır ve bir denge içinde devam eder gider^(9,10).

Beyaz ırkta remodeling siklusu yaklaşık 100 gün sürer. Siyahlarda bu sürenin 400 gün kadar yavaş olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁾. Remodeling olayını etkileyen stimuluslar yük binen ve binmeyen kemiklerde farklıdır.

Kemik hücreleri ve remodeling bazı faktörler ile etkilenir. Bu faktörler ya membranları üzerindeki reseptörler aracılığı ya da hücre membranını geçerek, nükleus üzerindeki reseptörler aracılığı ile etki ederler.

Hücre zarı reseptörleri ile etkili olanlar: PTH, kalsitonin ve prostoglandinler,

Çekirdek üzeri reseptörler ile etkili olanlar: Steroidler, tiroid hormonu östrojen, androjen, D vit.

Yapımla İlgili Faktörler⁽¹¹⁾

	<u>Sistemik</u>	<u>Lokal</u>
Uyarıcı	PTH Kalsitriol İnsulin Troid hormonu Androjen Östrojen	SGF PG TGF- β BMP
Baskılayıcı	Glukokortikoid	α - interferon IL-1

Rezorbsiyonla İlgili Faktörler⁽¹¹⁾

	<u>Sistemik</u>	<u>Lokal</u>
Uyarıcı	PTH Kalsitriol Troid hormonu	PGE ₂ IL-1 TGF- α

Baskılayıcı

Kalsitonin
Östrojen
Androjen

EGF
VIP
 γ interferon
TGF- β
IL-6

2.6. KEMİK METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1-Kalsitonin: 33 aminoasitten oluşur. Tiroidin C parafoliküler hücrelerinden salgılanır. Kemik rezorpsionu inhibitörüdür. Osteoklast aktivitesini önlerler. Salmon balığı, yılan balığı, domuz ve insan kalsitonini tedavide kullanılan kalsitoninlerdir.

2-Parathormon (PTH): Kemikten kalsiyum mobilize eder. Böbrekte direkt kalsiyum rezorpsionunu ve fosfat atılımını artırır.

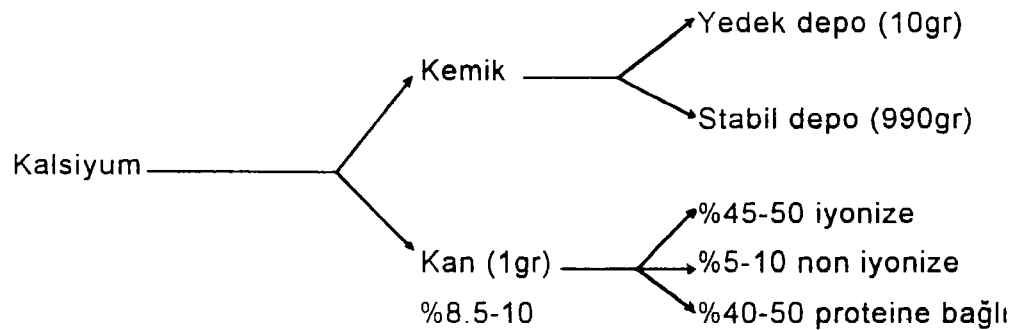
3-Growth hormon ve insulin: Osteoblastların çoğalması üzerine etkilidirler. Kalsiyum ve fosforun idrarla atılmasını azaltırlar.

4-Glukokortikoidler: Kemik protein sentezini doza bağlı olarak azaltır veya artırır.

5-Cinsiyet hormonları: Östrojen ve androjenler protein sentezini ve osteoblastik aktiviteyi hızlandırır.

6-Tiroksin: Kemikte protein sentezini azaltır. Kalsiyum ve fosforun idrarla atılmasını artırır.

7-Kalsiyum: Yetişkinlerde vücut ağırlığının %1.5'i kadar (1 kg) kalsiyum vardır. Kalsiyum kemikte iki şekilde bulunur.



Günlük kalsiyum ihtiyacı 1 gr'dır. Günde 400 mg idrarla atılır. Kalsiyumun barsaktan emilimi üzerine mide asitidesi ve D vitamini etkilidir.

8-Fosfor: Serum değeri %3-4 mg, %2-3 μ g dır. Günlük ihtiyaç 0.88 gr, günlük atılımı 340-380 mg'dır. Kanda iyonize fosfor, fosfolipidler, fosfat esterleri olarak bulunur. Barsaktan emilimi üzerine PTH, D vit., mide asidi, steroidler, östrojen ve bazı ilaçlar etkilidir.

9-D vitamini: Barsaktan Ca ve P emilimi için gereklidir. Normalde insanların derisinde bulunan provitamin D (7-dihidrokoolesterol) güneş ışığı etkisiyle bazı değişikliklere uğrayarak etkili D vitamini haline gelir.

7-dihidrokoolesterol
 ↓ UVL(güneş)
 Kolekalsiferol (D_3)
 ↓ Karaciğerde
 25 hidroksi D_3
 ↓ Böbrekte
 1.25 dihidroksi D_3

1.25 dihidrokol D_3 barsağa taşınır.
 Kalsiyum metabolizmasını etkiler.
 Ağızdan alınan D_2 ve D_3 vitaminlerde
 karaciğere taşınarak hidroksilasyonları
 tamamlanır.

10-A ve C vitamini: Günlük ihtiyaç A vitamini için (1500-2500 IÜ), C vitamini için 100 mg/gün'dür. Osteoblastların fonksiyonları üzerine olumlu etkisi vardır. A vitamini iskeletin büyüme ve gelişmesinde, C vitamini ise matrix olgunlaşmasında etkilidir.

11-Prostoglandinler: PGE_2 'nin kemikte protein sentezi üzerine olumlu etkisi vardır.

12-Peptid büyüme faktörleri (PGF):

Epidermal growth faktör (EGF), Platelet derived growth faktör (PDGF), İnsülin-like growth faktör II (somatomedin) ve I, Kemik derived growth faktör II (BDGF II), Kemik derived growth faktör I (BDGFI)=Transforming growth faktör β , Fibroblast growth faktör (FGF)

13-Lenfosit growth büyüme faktörleri (Lenfokin ve monokinler): IL-6 hematopoesizin erken evrelerini ve osteoklastogenesi stimule eder. Osteoklast gelişimi ve kemik

rezorbsiyonunun artırır. Osteoklast gelişiminde rol oynayan diğer sitokinler ve koloni stimule edici faktörler (CSF) IL-1, IL-3, IL-11, TNF, GM-CSF, M-CSF, leukemia inhibitory faktör ve stem cell faktördür.

14-Mide asiditesi: Kemik metabolizmasında önemli yerleri olan kalsiyum ve fosforun eriyebilmesi için mide asidine ihtiyaç vardır ⁽⁵⁾.

2.7. PATOGENEZ

Kemik turnover derecesi yaşla birlikte tedrici olarak azalır. Kemik rezorbsiyon derecesi artar. Sonuçta tedrici olarak net bir kayıp gelişir⁽¹²⁾. Bunun nedenleri hakkında nisbi osteoblast yetersizliği, diet değişikliğine bağlı D vitamini ve kalsiyum yetersizliği, intestinal kalsiyum absorpsiyon ve renal kalsiyum retansiyonunda azalma ve PTH düzeyinin artmasına rağmen östrojen ve kalsitonin seviyelerinin düşmesi gibi değişik hipotezler mevcuttur. Böylece fizyolojik involüsyonel osteopeni çok sayıda etiyolojik faktörlere sahiptir ⁽¹³⁾.

Kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunun azalma sebebi bilinmemekle beraber, yaşın fizyolojik bir sonucu olabilir. Menapozdan sonraki östrojen eksikliği de muhtemelen kemik rezorbsiyonunu arttırmaktadır. Androjenik hormonlar ve bazı progestinlerin seviyelerinin de yaşlılıkla azalması, kemik kitlesinde negatif bir etkiye sahip olurlar ⁽¹⁴⁾.

Değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilecek erken menapoz 45 yaşından önce görülür ve hızlı kemik kaybı ile birlikte dir. Fiziki aktivitenin azlığı, güneş ışığına az maruz kalma ve diette kalsiyum ile D vitamininin azalması osteopenide rol oynar ⁽¹⁾.

İrksal ve genetik faktörler semptomatik osteoporozda kişisel predispozan faktörlerdir. Farklı ırksal gruplarda Kalifornia'da yapılan bir çalışmada kalça ve vertebra fraktür insidansı beyazlarda, diğer gruplardan önemli derecede daha yüksek bulunmuştur ⁽¹⁴⁾.

İskandinav ve Eskimolar gibi bazı toplumlarda, osteoporoz daha yüksek bir insidansa sahiptir ⁽¹⁵⁾.

Semptomatik postmenapozal osteoporozlu kadınların kızlarında, osteoporozu olmayan postmenapozal kadınların kızlarına kıyasla lomber kemik yoğunluğu önemli derecede düşük bulunmuştur ⁽¹⁶⁾.

Maksimum kemik kitlesi, ileri yaştaki osteoporoz için oldukça önemli bir faktördür. Bazı faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte maksimum kemik kitlesine 20-35 yaşlarında ulaşılır. Maksimum kemik kitlesi üzerine genetik, ırk ve beslenme, egzersiz gibi çevresel faktörler etkilidir. İnvolüsyonel ve postmenapozal osteoporozu önlemede en etkili strateji, mümkün olduğunca genç insanlardaki maksimum kemik kitle pikini korumaya yönelik olmalıdır. Kemik kitlesi kilo ile de ilgili olup şişmanlıkla pozitif, zayıflıkla negatif ilişkilidir ⁽¹⁷⁾.

Dört ayın üzerindeki total immobilizasyon, %20 gibi ciddi bir kemik kaybı ile sonuçlanır ⁽¹⁸⁾. Alkol alımı, sigara ve kahvenin de muhtemelen kemik kitlesine olumsuz etkisi vardır. Birçok ilaç tedavisi, prostoglandin inhibitörleri, glukokortikoidler ve metotreksat kemik turnoverini azaltır ve kemik kitlesini azaltabilir ⁽¹⁾.

Normal kemiğin Şekil 2.1.(a)'da, osteoporotik kemiğin Şekil 2.1.(b)'de mikroskopik görünümü verilmiştir.



Şekil 2.1. (a)Normal Kemiğin, (b) Osteoporotik Kemiğin, Mikroskopik görünümü

2.8. KLASİFİKASYON

I- Primer osteoporoz⁽²¹⁾

- A) Tip I (Postmenapozal osteoporoz)
- B) Tip II (senil osteoporoz)
- C) İdiopatik (genç ve erişkin tip)

II- Sekonder osteoporoz⁽²¹⁾

A- Hormonal bozukluklar

- Hipogonadizm
- Over agenezi, amenore
- Ooferektomi
- Hiperadrenokortisizm
- Cushing sendromu
- Büyüme hormonu eksikliği
- Akromegali
- Hipertroidi
- Hiperparatroidi
- Diabetes mellitus
- Juvenil diabet
- Prolaktinoma

B- Gastrointestinal hastalıklar

- Subtotal gastrektomi
- İntestinal rezeksiyon
- İntestinal bypass
- Malabsorbsion sendromu
- Spru, steatore
- Kronik hepatik hastalıklar
- Kronik obstrüktif sarılık
- Primer bilier siroz
- Karaciğer yetmezliği
- Alaktazy

C- Malign Hastalıklar

- Lösemi
- Lenfoma
- Karsinomalar
- Metastatik tümörler
- Multipl myeloma
- Sistemik mastoidoz

D- Kalıtsal Hastalıklar

- Osteogenezis imperfekta
- Homosistinüri
- Ehlers-Danlos send.
- Marfan send.
- Menkes send.

- Turner send.
- Klinefelter send.
- Hipofosfatazya
- Talasemia
- Hemolitik anemi

E- Renal nedenler

- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Böbrek yetmezliği
- Ca ve fosfat kaybına bağlı
- Tübüler bozukluklar

F- Kullanılan ilaçlara bağlı

- Kronik heparin kullanımı
- Kronik antikonvülsan (Lityum vs.)
- Uzun süreli kortikosteroidler
- Aşırı doz tiroid hormonu
- Alüminyum içeren antiasidler
- Tetrasiklin, izoniazid, gluthetimide
- Kanseri kemoterapisi

G- Diğer nedenler

- KOAH
- Radyoterapi
- Uzay uçuşları
- Anorexia nervosa .

2.8.1. I-PRİMER OSTEOPOROZ:

A- Tip (postmenapozal) osteoporoz: Albright ve arkadaşları tarafından 1941 yılında tarif edilmiştir ⁽¹⁹⁾. Menapozdan sonra kadınlar, östrojen eksikliğine bağlı olarak hızlı bir şekilde trabeküler kemik kaybına uğrarlar. Kortikal kemik kaybı ise, bu dönemde çok daha azdır. Menapozdan sonraki 5 yıl içinde, ortalama yıllık %3 oranında kemik kaybı olduğu kabul edilmektedir. Postmenapozal kadınlarda, menapoza girmemiş yaşlılarına göre 3 kat daha hızlı kemik kaybı görülmektedir. Kemik kaybının hızı, menopoz dönemindeki zirve kemik yoğunluğu ve risk faktörlerine göre değişmektedir. Postmenapozal artmış kemik kaybı, sırasıyla PTH sekresyonunun ve 1,25(OH)₂D₃'ün yapımının azalmasına neden olur. Azalmış 1,25(OH)₂D₃, kalsiyum absorpsiyonunun bozulmasına, dolayısıyla da kemik kaybının artmasına neden olur. En önemli klinik bulgular, omurga ve radius distal uç

kırıklarıdır. Ayrıca, perialveoller kemik kaybının artışına bağlı diş kaybı da oldukça sık görülür.

Tüm postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliği olmasına karşın, kemik kaybı aynı oranda değildir. Bu da östrojen eksikliği yanında bazı faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Bunlar; postmenapozal kalsitonin seviyesinin düşmesi, osteoklastik aktivitenin artıp, osteoblastik aktivitenin azalması, beslenmenin bozulması ve fiziksel aktivitenin azalması olabilir.

B- Tip II (Senil) osteoporoz: Kadın ve erkeklerde 70 yaş üzerinde görülür. Her iki cinsten 40 yaşından sonra yıkım yapımından daha fazla olmaya başlar ve yaş ilerledikçe yıkımı artar. İleri yaşlarda kalsiyum absorpsiyonunun azalması PTH fonksiyonunun artmasına neden olur. Serumda 25(OH)D₃ seviyesinin genellikle normal olmasına karşın, hidroksilasyonundaki bozulmaya bağlı olarak 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri düşer. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşit orandadır. Bu tipte sırasıyla; kalça kırıkları, omurgaların kama şeklinde kırıkları, proksimal tibia, pelvis, proksimal humerus kırıkları sıktır.

Tip I ve Tip II Osteoporozun Karşılaştırılması⁽²⁰⁾

Yaş	51-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik kaybı	Trabeküler	Kortikal
Kemik kaybı hızı	Artmış	Yavaş
Yapım/Yıkım durumu	Osteoklast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kırıklar	Vertebra (ezilme şeklinde)	Vertebra (Çok sayıda kama şeklinde)
	Distal radius	Kalça
Serum Ca, P	Normal	Normal
Alkalen fosfataz	Normal (Kırık varsa artar)	Normal (kırık varsa artar)
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
Vit.D'nin böbrekteki dönüşümü	Sekonder azalma	Primer azalma
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca absorpsiyonu	Azalır	Azalır
Nedenler	Menapoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler

2.8.2. II SEKONDER OSTEOPOROZ:

A- Hormonal bozukluklar: Organizmada, değişik nedenlerle oluşan hormon dengesizlikleri osteoporoza yol açmaktadır.

1) Glikokortikoidler: Gerek bazı hastalıklar sonucu artan, gerekse dışarıdan aşırı miktarlarda ve uzun süre alınan glikokortikoidler osteoporoza yol açarlar.

2) Östrojen hormonu: Kemik yapımını uyarır. Östrojen eksikliğine yol açan hormonal rahatsızlıklar osteoporoza neden olurlar.

Östrojen tedavisinden sonra gerek idrar, gerekse fekal kalsiyum atılımı azalmaktadır. Ayrıca kırık riskini %60 azalttığı belirtilmektedir.

3- Diabetes Mellitus: Önemli bir sekonder osteoporoz nedeni ve risk faktörüdür. Çalışmalar, diabetes mellituslu hastaların önemli bir kısmında osteoporoz geliştiğini göstermiştir.

4- Hipotroidi: Hipotroidili hastalarda, kemik yenilenmesi ve yapımı yavaştır.

5- Hiperparatroidi: Prevalansın, yaşlılarda %1.5 olduğu ve bu kişilerde osteoporoz geliştiği bildirilmiştir.

6- Büyüme hormonu: Büyüme hormonu düzensizlikleri de, kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek osteoporoza neden olur.

B- Gastrointestinal Hastalıklar: Gastrointestinal hastalıklarda barsaktan kalsiyum emiliminin yetersizliği veya karaciğerde D vit. hidroksilasyonundaki bozukluk nedeniyle osteoporoz gelişebilir.

C- Maliğn Hastalıklar: Gerek beslenme bozukluğu ve kemik metabolizmasının olumsuz etkilenmesi, gerekse kemiklerin direk etkilenmesine bağlı olarak maliğn hastalıklarda osteoporoz gelişmektedir.

D- Kalıtsal Hastalıklar: Kemik metabolizması konjenital veya sonradan bozulmuştur.

E- Renal nedenler: Böbrek hastalıklarında, kalsiyum reabsorbsiyonunun bozulması veya D vit. metabolizmasının etkilenmesine bağlı olarak osteoporoz gelişir. Kronik böbrek yetmezliklerinin %40'ında osteomalazi veya fibrokistik osteit geliştiği bildirilmiştir.

F- Kullanılan ilaçlar: Uzun süreli kullanılan bazı ilaçlar, kalsiyum metabolizmasını karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozarak osteoporoz nedeni olabilir.

G- Diğer nedenler: Uzay uçuşlarında, astronotlarda reversibl kemik kaybı vardır.

2.9. OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİ

I- Demografik (genetik) faktörler:

-Kadınlarda, erişkin yaş kemik kitlesi, erkeklere kıyasla daha azdır, dolayısıyla kemik kaybı daha erken ve kolay gelişir.

-Siyah ırkın kemik kitlesi, beyazlara göre %6 fazla, sarı ırkın ise beyazlara kıyasla %5-10 daha azdır.

- Küçük beden yapısına sahip olanlar ve zayıflarda, erişkin kemik kitlesi daha azdır ve osteoporoz gelişme riski fazladır. Kilolu kişilerde, adele ve kemik ağırlığı fazladır. Obesitenin, kemik kaybına karşı koruyucu görevi vardır.

- Erken menapoz ve cerrahi menapoz; Erken menapoza girenlerde kemik kaybı daha hızlı seyreder.

- Ailede osteoporoz hikayesi mevcutsa, çocuklarda osteoporoz görülme ihtimali yüksektir.

II- Nutrisyonel faktörler:

- Vücut kalsiyum yetersizliği; diet ile kalsiyumunun yetersiz alımı, emilim bozukluğu ve D vit. metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olabilir. Kalsiyum azlığı osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür.

- Fosfatların aşırı tüketilmesi: Tahıl, et ve benzeri gıdaların fazla tüketilmesi Ca/P oranını düşürerek sekonder hiperparatroidiye yol açar. Ve kemik kaybı ortaya çıkar.

- Aşırı protein alımı: Glomeruler filtrasyon hızını artırır ve kalsiyumun renal tübüler reabsorbsionunu azaltır.

- Aşırı sodyum alımı,

- Yetersiz D ve C vitamini alımı,

- Yüksek doz A ve D vitamini alımı,

- Laktoz intoleransı da, osteoporoz'un risk faktörleridir.

III- Yaşam tarzı ile ilgili faktörler:

- Gebelik, çok doğum,

- Nulliparite,

- Sigara,

- Alkol,

-Aşırı kafein ve kola,

- Sedanter hayat, hareketsizlik,

- Güneş ışığı ile az temas,

- Amenoreye sebep olacak dozda egzersiz, osteoporoza risk oluşturan nedenlerdir ⁽²²⁾.

2.10. TANI METOTLARI

I- Anamnez

II- Klinik Bulgular

III- Laboratuvar Bulguları

IV- X-Ray bulguları

V- Yeni tanı yöntemleri

I- ANAMNEZ: Özellikle sorulması gereken sorular vardır.

- 1- Menstrüel anamnez: Menapoz başlangıcı, gebelik sayısı, laktasyon süresi,
- 2- Geçirilmiş operasyonlar: Ooferektomi, histerektomi, gastrektomi, intestinal rezeksion tiroidektomi, hipofiz cerrahisi, geçirilmiş kırıklar, kanser cerrahisi, spinal ameliyat durumu öğrenilir.
- 3- Kullandığı ilaçlar: Aluminyum içeren antiasidler, antikonvülsan, oral kontraseptifler, kortikosteroidler, tiroid hormonu, gonadal hormonlar, vitamin ve mineraller kullanıp kullanmadığı öğrenilir.
- 4- Diyet alışkanlıkları: Protein, kalsiyum, D vitamini alımı, alkol, sigara, kafeinli ve kola benzeri içecekler, aktivite derecesi, güneş ile temas.
- 5- Boy, kilo, boy kaybı, osteoporoz yönünden soygeçmişi araştırılır.
- 6- Muayenede sistemik hastalık, adenopati, çomak parmak, akciğer hastalığı, yağ dağılımı dengesizliği, tiromegali durumlarına bakılır.

II- KLİNİK BULGULAR

Osteoporoz başlangıçta uzun süre sessiz seyreder. Çoğu zaman ani bir fraktür ile farkedilir.

En sık görülen belirti, sırt ve bel ağrılarıdır. Başlangıçta ağrı hareketle gelir ve istirahat kaybolur. Sonraları devamlı ve kronik bir hal alır. Kronik ağrı, ligamentlerin uygunsuz gerilimi ve kifoza, skolyoza bağlı değişiklikler sonucu gelişir. Ani ve şiddetli ağrılar günlük faaliyetler sırasında oluşan vertebra fraktürleri sebebiyle oluşabilir. Ağrılar günlerce devam edebilir ve tekrarlayabilir.

Bel, sırt ve boyunda paravertebral adalelerde spazm, hassasiyet, atrofi, değişik derecelerde sınırlılık ve hareketlerde ağrı vardır. Boyun ve belde lordoz azalır. Kifoz gelişebilir. Asemptomatik progressif

kifozda (Dowager's hump) dorsal kifoz, servikal lordoz oluşur. Skolyoz gelişebilir. İleri dönemlerde alt kaburga uçları krista iliakaya temas edene kadar omurga eğilir.

Boy kısalığı olur. Toplam 10-20 cm'e kadar boy kısalabilir. Kollar uzamış gibi durur. Kifoz nedeniyle göğüs kafesi ve abdomen küçülür. Solunum güçlüğü ve erken doyma ortaya çıkar.

Senil osteoporozda, vertebra ve collum femoris kırıkları, postmenapozal osteoporozda vertebra ve colles kırığı daha sık görülür.

Vertebra kırıkları çökme kırığı (küneiform veya kama) şeklindedir. Nadiren kaburga kırığı olabilir. Kırık için kemik dansitesinin 1 gr/cm^2 'nin altına inmesi gereklidir. Ancak dansite azalması kırık için yeterli değildir. Ayrıca kırıklar sonucu sinir kökü basıları gelişebilir ⁽²²⁾.

III- BİOKİMYASAL BULGULAR ⁽²³⁾:

Osteoporozlu hastalarda, serum Ca^{++} , P^{++} ve alkalen fosfataz değerleri genellikle normaldir. Hızlı osteoporoz gelişenlerde serum Ca^{++} ve idrarla atılan Ca^{++} artabilir. Kemik yıkımlarında ise alkalen fosfataz artabilir. Bazen de, kullanılan ilaçların karaciğeri etkilemesi sonucu alkalen fosfataz artabilir.

*Kemik formasyonu markırları

Serum;

- **Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BAP) aktivitesi:** Kemik formasyonunun sonucu olarak osteoblastlarla dolaşıma atılır.

- **Osteokalsin (Kemik Gla proteini=BGP):** Osteoblast aktivitesinin spesifik biokimyasal göstergesidir. Osteokalsin, mineralizasyonda önemli rol oynayan, iskeletin predominant, nonkollojen osteoblastlar tarafından sentez edilen markırdır.

- **Prokollogen tip 1 peptid:** Kollajen I'in ekstrasellüler olarak işlenmesi sırasında, fibril formasyonundan önce amino asit ve karbon içeren ekstansiyon peptidleri oluşur. Bu peptidler kanda dolanırlar ve

kemik formasyonu markırı olarak vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler.

- Diğer non-kollogen kemik proteinleri (osteonektin ve kemik sialoprotein II=BSP): Osteoblastlar tarafından salgılanan, iki major kemik proteindir ve potansiyel olarak kemik formasyonu markırıdır.

***Kemik rezorbsiyonu markırları**

Plazma;

- **Tartrata rezistan asit fosfataz (TRAP):** TRAP, osteoklastlarda bol miktarda bulunur ve dolaşıma katılır. Plazma TRAP'ı, vertebral osteoporoz gibi kemik turnoverinin arttığı metabolik kemik hastalıklarında yükselir. Total enzimatik yöntemle ölçülen plazma TRAP , kemik rezorbsiyonu için hassas ve güvenilir bir markırdır.

- **Serbest gamma karboksiglutamik asit (GCA):** GCA, enaz iki kemik proteinindeki bazı glutamik kalıntıların K vitaminine bağımlı postranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur.

- Non kollojen protein fragmanları

İdrar;

- Kalsiyum/Kreatinin (sabah idrarı)

- **Hidroksiprolin / Kreatinin (sabah idrarı):** Kollojen degradasyonu sırasında serbestlenen serbest hidroksiprolin kollojen sentezinde tekrar kullanılmadığı için, üriner hidroksiprolin eksresyonu kemik matriksinin rezorbsiyonunu yansıtır.

- **Hidroksilizin glikozidleri:** Hidroksiprolin gibi, hidroksilizin de yeniden kullanılamaz. Üriner eksresyonu üriner hidroksiprolinden duyarlı bir kemik rezorbsiyon markırdır.

- **Pridinolin ve Deoksiptidinolin çapraz zincirleri:** Pridinolin ve deoksiptidinolin kemik için spesifik olan kollajenin iki çapraz halkasından derive olur. Osteoporozda kemik rezorbsiyonunun değerlendirilmesinde önemli markırlardır. Osteoporotik kadınlarda yüksektir, hızlı kemik kaybının göstergesidir.

* Kalsiyum/Kreatinin > 0.16 ve Hidroksiprol/Kreatinin > 0.012 olması aşırı osteoblastik aktivite ile hızlı kemik turnoverini gösterir.

DİĞER BİOKİMYASAL PARAMETRELER

- Plazma 25-hidroksivitamin-D tayini
- İdrar östrojen ölçümü
- Serum östrojen seviyeleri
- PTH
- Kalsitonin testi
- Vaginal hücre sitolojisi
- Serum progesteron seviyeleri
- Gonodotropin serbestleştirilen hormon antagonist testi
- Bifosfonatların tüm vücut retansiyonu (WBR)

IV- OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ⁽²³⁾

1- RADYOGRAFİ

a) Standart röntgen grafileri: Direkt radyografi osteoporoz tanısında en sık kullanılan ilk basamak incelemidir. Kemiklerin anatomik yapısı, trabeküler kemikte lamellerin sayısı ve kalınlığı, kortikal kemik kalınlığı ve kırıklar tespit edilir. Ancak röntgen bulguları kemik kitlesi %25-30 azaldıktan sonra ortaya çıktığından, erken tanıda geçersizdir. Klasik bulgular;

- Kemik dansitesinde azalma
- Vertikal trabeküllerde belirginleşme, spongiöz kemikte horizontal trabekül kaybı
- Schmorl nodülleri (Diskler vertebra içine doğru ilerler)
- Balık omuru (cod fish)=Bikonkavlaşma, lumbal bölgede sıktır.

- Kama vertebra (torakal bölgede) ve kuneiform vertebra şeklinde çökmeler

- Endplatlerin belirginleşmesi
- Kafatası kemiklerinde benekli osteoporoz
- Mastoid ve diğer yüz sinüslerinde genişleme
- Periferik kırıklar (femur boynu, colles kırığı)

Radyolojik indeksler:

- Meunier indeksi
- Spinal fraktür indeksi, Eastel indeksi, Mc Closkey indeksi
- Singh indeksi
- Metakarpal indeks

b) Fotodansitometri (=Radyografik absorbsiyometri)-Standart X Ray üzerinde, kemik mineral içeriğinin indirekt ölçümüdür.

c) Radyogrametri: Kortikal kemik kitlesinin göstergesi olarak, korteks kalınlığının metakarp ve radius kemiğinde ölçülmesi esasına dayanır.

2- FOTON ABSORBSİYOMETRİSİ:

a) Tek foton enerji absorbsiyometrisi (SPA): Iyot 125 kaynağı kullanılarak, önkol distal radiusta ve kalkaneusta ölçüm yapılmaktadır. Hassasiyet (%3-5) ve kesinliği (%1-4) yüksektir.

b) Dual foton absorbsiyometri (DPA): Radyoaktif kaynak olarak Gadolinium kullanılır. Vertebra,, kalça ve tüm vücut çekimi yapılır. Hassasiyeti %1-3 kesinliği %4-6, çekim süresi 20-40 dk.dır.

c- Single enerji X Ray absorbsiyometrisi (SXA): Radyoaktif iyot yerine X Ray kaynağı kullanan, bir teknolojidir. Ön kol veya kalkaneustan ölçüm yapılır.

d- Dual enerji X Ray absorbsiyometrisi (DEXA): Bu teknikte, DPA ve SPA'da kullanılan radyoizotop kaynaklarına alternatif olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. X ışınının küçük çapı ve yüksek yoğunluğu radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede hassasiyet (%61) ve kesinlik (%1) sağlar. Omurga, kalça ve tüm vücut ölçümü yapılabilir. Çekim süresi, ölçülen bölgeye ve aletin özelliğine göre 2-10 dk. arasında değişir. Radyasyon dozu düşüktür.

Aortik kalsifikasyonlar, skolyoz, vertebra torsiyonu end-plate hipertrofisi, sklerotik fasetler ve osteofitik oluşumlar, çökme kırıkları, kemik yoğunluğunu hatalı olarak artırırlar ve yanlış sonuç verebilirler.

3- Kantitatif Komputere Tomografi (QCT): Bu teknik ile kortikal kemikten ayrı olarak, vertebra korpuslarının santralindeki trabeküler kemik ölçülmektedir. Pahalı bir yöntem olup, alınan radyasyon dozu ve yanılma payı (%6-8) yüksektir.

4- Magnetik rezonans (MRI): Maliyeti yüksektir. Vertebral çökmelerin şeklini ve yaygınlığını tanımlamada, çökme nedenlerini ayırmada faydalıdır.

5- Ultrasonografi (US)

6- Nötron aktivasyon analizi (NAA)

7- Proton aktivasyon analizi

8- Scanning slit fluografi (SSF)

9- Compton scattering (CS)

10- Radyografik absorbsiyometri

11- Digital Image Processing

12- Kemik sintigrafisi

V- KEMİK BİOPSİSİ

KEMİK DENSİTE ÖLÇÜM ENDİKASYONLARI⁽⁶⁾

1.Yüksek riskli premenapozal kadınlar

- Cerrahi menapoz
 - Anoreksia nervoza
 - Amenore, hipomenore
2. Bir veya daha fazla risk faktörü taşıyan erkekler
 - Hipogonadizm
 - Minör travma ile fraktür görülmesi
 3. 1 aydan fazla süren immobilizasyon
 4. Kalsiyum alımının bozulduğu durumlar (10 yıldan uzun)
 - Hiperkalsüri (4 mg/kg/gün)
 - Malabsorbsion veya hemigastrektomi (operasyondan 10 yıl sonra)
 5. Romatizmal hastalıklar (5 yıldan uzun süren RA, Ankilozan spondilit)
 6. Kortikosteroid ve metotreksat kullananlarda (2 yılda bir)
 7. Antikonvülsan ilaç kullananlarda (5 yıldan uzun süre fenobarbital vb. kullananlar)
 8. Böbrek hastalığı (5 ml/dk altında kreatinin klerensi)
 9. Serum kalsiyum, fosfor düşüklüğü, alkalen fosfataz yüksekliği (osteomalazi)
 10. Kalsiyum yüksekliği, fosfor düşüklüğü, parathormon artışı (hiperparatroidi düşündüren) (10 yıldan uzun süre)
 11. Uzun süreli tiroid replasman tedavisi
 12. Osteoporoz tedavi süresince (hormon, kalsitonin, vb. kullananlarda)

13. Ortopedik vakalarda (protezlerde periprostetik kemik yoğunluğu değerlendirmede)

14. Majör risk faktörlerinden 3 veya fazlasını taşıyan postmenopozal kadınlar

- Pozitif aile anamnezi
- 155 cm.den kısa boy
- 2.5 cm.den fazla boy kısalması
- 65 yaş üzerinde olmak
- Yaşam boyu düşük Ca alımı
- Minimal travma ile fraktür
- Normal X Ray'da osteoporoz
- Aşırı alkol alımı
- Östrojen tedavi intolerans veya kontrendikasyonunda

15. Diğerleri

- Kronik karaciğer hastalığı (Bilier siroz)
- Alüminyum içeren antiasit kullananlarda
- Diyabet ve sürrenal yetersizliği

2.11. OSTEOPOROZUN ENGELLENMESİ

Osteoporozun önlenmesi, en ekonomik çözümdür. Bundan dolayı, osteoporozu önleyici bir program semptomatik hastalığı tedavi etmekten daha caziptir. Bu programlar fiziksel egzersizi, diette yeterli kalsiyum alımını ve perimenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisini içerir. Osteoporozun oluşumunda önemli olan, kemik kitle piki, çocukluk ve adölesan döneminde alınan yeterli kalsiyum ve egzersiz programları ile arttırılmalıdır. Bütün yaşlardaki bayanlarda osteoporoz riskleri araştırmalı ve koruma programları öğretilmelidir.

Özellikle premenopozal yıllarda, osteoporozdan korunma yolları daha başarılıdır ⁽²⁴⁾.

Adultlerde çeşitli tip egzersizlerin, kemik kitlesine yardım ettiği belirtilmiştir ⁽¹⁸⁾. Birçok çalışma düzenli egzersiz yapan genç kadın ve adölesanların kemik kitlesinin egzersiz yapmayanlara göre yüksek olduğunu göstermiştir. Haftada 3 saat President council on Fitness egzersizleri yapan perimenapozal kadınların, total vücut kalsiyumlarında bir artış olduğu saptanmıştır ^(25, 26). Optimal sonuçlar iskelete yükveren ve kas aktivitesi gerektiren egzersizlerle alınmıştır. Bunlar; yürüyüş, jogging ve ayakta yapılan egzersizleri içerir. Diğer yandan bazı egzersizler arzu edilmez. Bir prospektif çalışma omurgaya yüklenen ağırlık kaldırma egzersizlerinin, PTH seviyesinde yükselmeye ve lumbar omur kitlesinde kayba neden olduğunu göstermiştir ⁽²⁷⁾.

Egzersizler, kas iskelet sistemine olabilecek yan etkilerden dolayı iyi seçilmelidir. Osteoporoz için yüksek risk taşıyan kadınlarda (50-70) yaşlarındaki) haftada 3-4 defa 30-60 dk.lık yürüyüş kemik kitlesini korumada etkilidir.

Bazı beslenme şekilleri de, kemik kitlesini etkileyebilir. Yüksek sodyum, fosfat protein, kafein, alkol, sigara alımı negatif, yüksek kalsiyum alımı ise pozitif etkilidir ^(28, 29, 30).

Günlük ortalama kalsiyum alımı, Kuzey Amerika dietinde günlük 500-700 mg.dır. Pozitif kalsiyum balansı, çoğu erkek ve premenapozal beyaz kadınlarda günlük 800-1000 mg. elementer kalsiyum; postmenapozal ve yaşı 55 yaşın üzerindeki erkeklerde ise 1500 mg. kalsiyumla sağlanır ⁽³¹⁾. Hayat boyunca yüksek kalsiyum alımı fraktür riskini önemli oranda azaltır. Düşük ve yüksek alım arasındaki farklılıklar, yaklaşık 40 yaşlarında ortaya çıkmaya başlar ⁽²⁸⁾. Perimenapozal kadınlardaki suplemental kalsiyum tabletlerinin değeri tartışmalıdır, çünkü bazı çalışmalar, suplementasyondan 2 yıl kadar sonra aksial ve apendiküler kemik kitlesi arasında önemli bir farklılık gösterememişlerdir ^(32, 33). Bununla birlikte 49 çalışmada; 1- Özellikle premenapozal dönemdeki kadınlarda, kemik kitlesi ve kalsiyum alımı arasında pozitif bir korelasyon varlığı 2- Erken postmenapozal

kadınlarda 1000 mg/gün kalsiyum alımının, vertebra hariç tüm kemik bölgelerinde, her yıl yaklaşık %1'lik bir kaybı önleyebildiği, fraktür riskini azalttığı ortaya konmuştur ^(28, 34). Kalsiyum alımının kemik kitlesini korumadaki etkisi bilinmekle beraber, cinsiyet hormonu replasmanı kadar kuvvetli olmadığı açıktır.

Doğal bir menapozdan sonra, özellikle adet kesilmesinin 5 yılı içinde olanlarda östrojen verilmesi ile kemik kitlesinde küçük bir artışla (%2-5) beraber kemik kitlesi stabilizasyonu sağlanır. Böyle tedavi ile kalça fraktürü önemli ölçüde azalır ⁽³⁵⁾.

Ettinger, Genant, Cann ve Riis çalışmalarında, menapozdan sonraki 3 yıl içinde 2 yıl süreyle östrojen verilen kadınların, omurga ve radiuslarında stabil kemik kitlesinin korunduğunu, oysa yalnızca kalsiyum alanlarda böyle bir durum olmadığını ortaya koymuşlardır. Ettinger çalışmasında etkili östrojen dozunun 0.3 mg/gün oral konjuge östrojen (1000 mg. kalsiyum karbonat ile) 25 gün ve buna ilaveten 16-25. günlerde bir progesteron kullanmıştır ^(32, 36). Çoğu otörler premature menapoz gelişen kadınlarda, spesifik bir kontrendikasyon olmadıkça 1 aylık sürenin 25 gününde sıklık olarak 625 mg. konjuge östrojen tavsiye ederler. Östrojen oral veya perkutan verilebilir. Östrojenin sebep olduğu endometrial hiperplazi, düşük doz progesteron verilerek önlenir ⁽³²⁾.

Riis'in çalışmasında, günlük 3 mg 17 β estradiol ve ilaveten 2000 mg kalsiyum karbonat 24 gün, bazı hastalarda 13-24 günler progesteron eklenerek verilmiştir ⁽³⁶⁾.

Özet olarak, sıklık östrojen-progesteron tedavisi osteoporoz riski taşıyan postmenapozal kadınlarda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa düşünülmelidir.

Androjenler ve bazı progestogenler de, kemik kitlesini korumada östrojenler ile aynı etkiye sahiptir ^(37, 38, 39). Androjenler erkeklerin osteoporozunda, östrojenler tercihen kadınların osteoporozunda kullanılır.

Kronik tiazid diüretiklerinin de, kadın ve erkeklerde yüksek kemik kitlesine yolaçtığı bildirilmiştir ⁽⁴⁰⁾. Ancak osteoporozu engellemedeki etkisi tartışmalıdır.

2.12. GENEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1) Hastanın eğitimi: Hastalığın geleceği, tedavisinin uzun süreceği ve tedavi sonucu hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Kontrollerin ve hekim tavsiyelerinin önemi vurgulanmalıdır.

2) Diyet ayarlaması: Kalsiyum, D vit.den zengin proteini dengeli bir diyet önerilir. Örneğin süt, süt ürünleri, yeşil sebze önerilir. Günde en az 1 su bardağı süt veya yoğurt tavsiye edilmelidir.

3) İstirahat: Özellikle ağrılı dönemde, kesin yatak istirahati gerekir. Çünkü osteoporozlu komşu adelerde spazm ve ağrı ortaya çıkar. İstirahat ile adale, ligament ve kemikler dinlendirilir. Ancak istirahat süresi çok uzun olmamalı, istirahat süresince de hasta bazı egzersizlerle aktive edilmelidir.

4) Akut Ağrı tedavisi: Akut ağrının nedeni, genellikle yeni oluşan fraktürlerdir. Hastaların bu dönemde 2-3 haftalık istirahati gereklidir. Hasta orta sert yatakta supin pozisyonunda, dizler hafif semifleksiyonda yatırılır ^(41, 42, 43, 60). Yan yatış pozisyonunda dizler arasına ince bir yastık konarak, üst kalçanın adduksionu ile sırtta oluşan gerilme azaltılır. İstirahatle azalmayan inatçı ağrılarda, sert sırt cihazları kullanılabilir. Sert cihazı tolere edemeyen yaşlı hastalarda, omuz kayışı olan yarı sert cihazlar kullanılabilir. Ağrılı tarafın karşı tarafında baston kullanmasına izin verilerek, ağırlık taşımakla oluşan ağrı azaltılır ^(42, 44).

Osteoporozda kemik yapı zayıf olduğundan, vücut ağırlığını kas dokusu ve ligamentler destekler. Zorlanmalar sonucu, adale spazmı ve ağrı ortaya çıkar. Bu nedenle, antiinflamatuvar, analjezik myeloreksan ilaçlar gerekli olur. Sedatif grubu ilaçların da, endişe giderici, ağrı eşliğini yükseltici, kas spazmını giderici etkileri vardır.

5) Kronik ağrı tedavisi: Ligamentlerdeki aşırı gerilmeler dolayısıyla, hastada oluşan postür değişiklikleri (kifoz, skolyoz) ve

eski kompresyon fraktürleri sebebiyle, ağrı oluşabilir. Bu hastalara postür düzeltici sırt ekstansiyon egzersizleri ve düzeltici sırt cihazları verilir. Göğüs ekspansiyonunu düzenlemek için, interkostal ve pektoral kaslar için solunum egzersizleri verilir. Günlük yaşam için koruyucu tedbirler öğretilir ^(42, 43).

6) Medikal Tedavi^(45, 46):

a) Kemik rezorbsiyonunu inhibe eden ilaçlar:

- Kalsiyum, östrojen ve androjenler. Kalsitonin, Bifosfanatlar, İpriflavon, D vitamini

b) Kemik formasyonunu stimule eden ilaçlar:

- Anabolik steroidler, Floridler, Parathormon (PHT), Growth hormon.

c) Kombine tedavi:

- A ve B grubundan birer ilaç seçilerek aynı anda kullanılır.

d) Siklik tedavi:

- Birkaç ay A grubundan, daha sonra B grubundan ilaç verilir ve bir süre ara verilir.

e) Kalsiyum absorpsiyonunu stimule ediciler

- Ergokalsiferol, 1.25 (OH)₂D, 25(OH)D, 1-(OH)D gibi vitamin D

Kalsiyum: Çocukluk ve adölesan çağda yüksek kalsiyum alımı muhtemelen kemik kitle pikini artırır ^(17, 28). Daha sonra verilen kalsiyum tabletleri de az da olsa, ölçülebilen derecede, kemik kitlesini artırır ⁽²⁹⁾. Alınması gereken günlük kalsiyum miktarı, 500-1500 mg'dır. Premenapozal dönemde 1000 mg., postmenapozal dönemde 1500 mg. kalsiyum verilir. Oral kalsiyum bileşiklerinin hepsinin içindeki elementer kalsiyum oranı değişiktir. En sık kullanılan kalsiyum karbonatta %40'dır. Ca fosfat %31, Ca laktat %13, Ca sitrat %21, Ca glukonat %9 elementer kalsiyum içerir. Ca/P oranı yaklaşık 1/1

olmalıdır. Fosforun aşırı tüketiminin, kemik rezorpsiyonundaki artışı sonucu orta derecede hiperparatroidiye sebep olduğu bildirilmektedir (5).

Riggs ve arkadaşları, bir yıldan fazla (günlük 1500-2500 mg) kalsiyum karbonat alan postmenapozal osteoporotik kadınların yaklaşık %50 oranında vertebral fraktür epizodlarında azalma olduğunu vurgulamışlardır (34).

Kalsiyum bileşikleri ile birlikte kalsiyumdan zengin gıdalarla da, beslenme ihmal edilmemelidir. Bunlar süt ve süt ürünleridir. Pekmez, tarhana, kuru maydanoz, badem, fındık, soya fasulyesi, roka gibi gıdalarda yüksek oranda kalsiyum bulunmasına rağmen, vücutta kullanılabilirliği süt ürünlerinden azdır (11).

Kalsiyumun kemik kitlesine olan olumlu etkisi diğer ilaç tedavileri ile birlikte daha fazla iken, tek başına kullanımının semptomatik osteoporoz tedavisindeki etkisi nispeten daha azdır.

Östrojen ve androjenler: Kemik kaybını önlemede, oldukça etkilidirler. Postmenapozal dönemde ilk 3-5 yılda (özellikle ilk 2 yılda) kemik kaybı hızlıdır. Doğal menapozda yıllık kemik kaybı %1-2 iken, erken menapozda bu oran ilk 6 yılda %4 daha sonra %1 dir. Menapozdan sonra her yıl trabeküler kemiğin %5'i, total kemik kitlesinin %1-1.5'u kaybolur.

Tedaviye, menapozdan sonraki ilk 5 yıl içinde ve mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Tedaviye 5-15 yıl devam edilmelidir. Tedavinin ilk birkaç ayında, üriner Ca ve hidroksiprolin atılımı azalır. Östrojenlerin koruyucu etkisi, verildikleri süre içinde (en az 70 yaşına kadar) devam etmekte, tedavi kesildiğinde, kemik kaybı tekrar başlamaktadır. 75 yaşın üzerindeki hastalara östrojen verilmesinin bir yararı yoktur. Östrojen oluşturduğu endometrium kanseri riski, tedaviye siklik progesteron eklenmesiyle azaltılmıştır. Progesteron en az 10 gün süre ile, günde 10 mg. medroksiprogesteron asetatı eşdeğer olarak verilmelidir. Genelde kabul edilen tedavi şekli; 1-25. günler 0.625 mg. konjuge östrojen veya 1.0 mg. mikronize estradiol son 10 gün 10 mg. medroksiprogesteron asetatıdır.

Ancak östrojene progesteron eklenmesinin meme kanseri riskinde azalma yapacağını destekleyen kanıt henüz yoktur. 10 yıldan daha kısa süreli hormon replasman tedavisi verilenlerde meme kanseri riskinin artmadığı bildirilmektedir ^(47, 48).

Endometrial ve meme kanseri riski yanında, glikoz tolerans bozukluğu, serum trigliserid artışı, ödem, hipertansiyon, depresyon, vazomotor bulgular, terleme baş ağrısı, bulantı, safra kesesi taşı ve tromboz gibi yan etkileri bulunur.

Androjenler de, kemik rezorbsionunu suprese eden, kemik formasyonunu ilerleten anabolik etkiye sahiptirler ^(37, 38, 39).

Kalsitonin: Kalsitonin, osteoklastlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır ve bu rezorptif hücrelerin aktivitesini azaltır ^(49, 50). Dolayısı ile menapoz sonrası kemik kaybının önlenmesinde, referans tedavidir. Kalsitonin enjeksiyonlarının menapoz sonrası osteoporozun tedavisinde daha fazla kemik kaybını önlemede, kırık oranlarını azaltmada ve analjezi açısından etkili olduğu bildirilmiştir. Kalsitonin tedavisi, özellikle hızlı seyreden osteoporozu olan hastalar için endikedir. Bu hastalarda elde edilen sonuçlar, aksial iskelette net bir kemik minerali artışı ve apendiküler kemiklerde kemik kaybında bir azalma göstermiştir ^(51,52). Nazal kalsitoninin doza bağlı koruyucu etkisi vardır. Kemik rezorbsionunu ve kemik yapımını yansıtan biyokimyasal parametreleri düşürerek, hem trabeküler (omurga) hem de kortikal (radius) bölgelerde daha fazla kemik kaybını önler. Kalsitonin ile uzun süreli intranazal bir tedavi özellikle omurgada etkilidir; burada kemikte net bir artış sağlarken önkolda optimum cevap, süresiz tedavi ile elde edilir ⁽⁵²⁾.

Günlük doz 50-100 IU'dir. Toplam kullanım süresi 6 ay-2 yıldır. Genellikle Ca ve D vit. ile birlikte kullanılır. Sıcaklık, ateş basma hissi, yüzde kızarma, bulantı ve kusma gibi yan etkileri vardır.

Bifosfonatlar: Pirofosfatların aktif analoglarıdır. Kemiğin hidrokksiapatit kristallerine güçlü bir şekilde bağlanarak, osteoklasta bağlı kemik rezorbsionunu inhibe ederler. Kemik kristallerini adsorbe etme özellikleriyle pirofosfatlara benzerken, enzimatik hidralize rezistan

olma özellikleri ile onlardan ayrılır. Bundan dolayı, bifosfonatlar uzun bir iskelet yarı ömrüne sahiptirler ⁽⁵³⁾.

Bifosfonat türevi olan etidronatın, siklik olarak verilmesinin osteoporozlu kadınlarda fraktür derecesini azaltmada ve kemik kitlesini korumada çok etkili olduğu vurgulanmıştır ^(53, 54).

Önerilen günlük doz, 400 mg'dır. Genellikle 2 haftalık tedavi sonucunda 2.5 aylık ara verilir. Ara verilen sürede kalsitriol 0,5 µg/gün + kalsiyum ve D vitamini (400 İÜ/gün)+kalsiyum veya tek başına kalsiyum kullanılır. Siklik etidronat tedavisi, özellikle yüksek turnover'lu osteoporoz tedavisinde olması gereken güvenli bir girişim gibi görünmektedir ⁽⁵⁴⁾.

İpriflavon: Kemik metabolizmasında etkili sentetik bir isoflavone türevidir. Kemik rezorbsiyonunu inhibe etmesi yanında, kemik formasyonunu stimüle ettiği ileri sürülmektedir. Ayrıca düşük dozlardaki östrojenin etkisini de arttırmaktadır. Kemik turnover'ını yavaşlatır. Trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu arttırdığı iddia edilmektedir. Bu alanda kullanılan en yeni ilaçtır ⁽⁵⁵⁾. Osteoporozda 500 mg kalsiyumla beraber günlük 600 mg. dozlarda önerilir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, 600 mg/gün ipriflavon +1 gr./gün kalsiyum alan kadınlarda distal radiustan yapılan ölçümlerde 1 yıllık %6 artış saptanmıştır ⁽⁵⁴⁾.

D vitamini: D vitamini ve metabolitleri, pozitif kalsiyum balansını sağladığı ve diyet kalsiyumunun maksimal absorpsiyonunu sağladığı düşüncesi ile, çoğu otörler tarafından osteoporoz tedavisinde savunulmaktadır. Birkaç çalışma osteoporozda D vitaminin kemik kitlesini arttırdığını ve fraktür derecesini azalttığını göstermiştir. Aşırı dozda hiperkalsiüriye (300 mg/24 saat den fazla idrar kalsiyumu) yolaçtığından, sadece idrar kalsiyumu 100 mg/24 saat den az olan osteoporotik hastalarda kullanılmalıdır. Çoğu hastalar için günlük 400-800 İÜ yeterlidir ⁽⁵⁴⁾.

Anabolik steroidler: Testesteronun sentetik derivativesidirler. Osteoblastik kemik formasyonunu stimüle etmeleri yanında, indirekt olarak rezorpsiyonu engellerler. Osteoporozlu hastalarda kortikal kemik kitlesini ve kas kitlesini arttıırırlar. Nandrolon dekonat, ayda bir 50 mg

intramuskuler uygulanır. Kalsiyum ve D vitamini ile verilmesi uygundur. Ortalama 6 ay tedavi önerilir. Postmenapozal hastalarda uzun süreli kullanılmamalı, yaşlı osteoporotiklerle tercih edilmelidir.

Fluoridler: Fluorid, osteoblast proliferasyonu ve sentezini anlamlı derecede uyarabilen, şu an kullanımda olan tek ajandır ⁽⁵⁶⁾. Fluorid tedavisi, kortikal kemik üzerinde herhangi bir olumlu etki yaratmaksızın, trabeküler kemik kitlesini artırır. Fluorid uygulanmasının, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, kortikal kemik kitlesini azaltabileceği açıklanmıştır ⁽⁵⁷⁾.

Fluorid bileşikleri; sodyum fluorid ve sodyum monofluorofosfattır. Mutlaka kalsiyum ve D vitamini ile birlikte verilmelidirler. Eğer birlikte kullanılmazsa, osteomalaziye benzer tablo oluşturur. Günlük doz 25-50 mg'dır. Devamlı veya 3 ay kullanıp 1 ay ara vermek suretiyle intermittant kullanılır. 3 yıldan fazla kullanılmamalıdır ⁽⁵⁷⁾.

Vitamin D metabolitleri: Son dönemlerde üzerinde en çok çalışılan aktif D vitamini metaboliti, kalsitrioldür. Kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda en önemli hormon olan kalsitriolün, osteoporoz tedavisindeki etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar rapor edilmektedir. Bazı araştırmacılar, kalsitriol tedavisi ile osteoporotik hastalarda serum kalsitriol düzeyi ve Ca absorpsiyonunda artma olduğunu bildirmekte, bazıları ise serum kalsitriol düzeyinin değişmediğini, kalsitriolün barsakta lokal etki ile Ca absorpsiyonunu arttırdığını bildirmektedirler. Osteoblastlarda ve osteoklast prekürsörü olan hücrelerde kalsitriol reseptörlerinin varlığı, kemik yapımını stimüle edici etkisi olduğu düşünülmektedir ^(58, 59).

Kalsitriolün vücutta hidrosilasyona uğraması gerekmez. Etkisi kolekalsiferolün 1000 katıdır. Etkisi verildikten 1-2 gün sonra başlar ve kesildikten 3-7 gün sonra sona erer. Doğrudan etkili tek D vitamini preparatıdır. 0,25- 0,50 µgr lık kapsülleri bulunmaktadır. Günlük doz 0,5-1 µgr 'dır.

Alfakalsidiol (1-alfa-hidroksi-kolekalsiferol) de, osteoporozda kullanılan, böbrekten geçmeden, sadece karaciğerde 25 hidrosilasyona uğrayan, diğer metabolittir. Etkisi verildikten sonra 1-2 gün sonra başlar ve kesildikten 3-7 gün sonra kaybolur. Böbrekten

geçmeden etkin olması, yarı ömrünün kısa olması avantajdır. 0,25-1 µgr lık kapsülleri ve 0,2 µgr /ml içeren solüsyonu mevcuttur ^(58, 59).

PTH, Growth hormon ve tiroksin: Hormon yetersizlik ve dengesizliklerinde kullanılmaları gerekebilir.

PTH, kalsiyumu regüle eden hormonlardan biridir. İntermittent düşük dozda kullanılırsa, kemik yapımını stimüle ederler. Kalsiyum retansiyonunu arttırarak, trabeküler yapıyı geliştirir. Günlük 50-100 µgr subkutan enjeksiyon şeklinde olup, tedavideki yeri halen deneysel düzeydedir.

Tiazid grubu diüretikler: Böbrekten Ca reabsorbisonuna etkili oldukları sanılan bu grup ilaçlar, halen deneme aşamasındadır.

Diğer kemik rezorbsiyon inhibitörleri: Heparin antagonistleri, PTH analogları, osteoklast enzim inhibitörleri, anti-osteoklast monoklonal antikorlar, radioprotektif ajanlar, altın ve galium gibi elementler, nonsteroid prostoglandin sentez inhibitörleri, halen invitro aşamada araştırılmaktadırlar.

2.13. EGZERSİZ

Fiziksel aktivitenin, kemik kitlesinde olan olumlu etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Kas kontraksiyonları ve yerçekimine karşı oluşturulan yükün osteoporozu engelleyebilecek stresi yarattığı gösterilmiştir ^(60, 61, 63, 65, 66, 67, 70, 74).

Kemik kitle piki, 35 yaşına kadar en yüksek seviyede tutulan kadınlarda, menapozda daha geç osteoporoz gelişir. Osteoporozu geciktirmenin en önemli yolları kalsiyumdan zengin diet ve düzenli egzersizdir. İmmobilizasyona bağlı kemik kaybının 1 ayda yaklaşık % 4 oranında kaybolduğu belirtilmektedir, bu da fiziksel aktivitenin önemini göstermektedir ^(18, 24, 25, 26, 28, 30, 31).

Kemik kitlesinde muskuler aktivitenin rol oynadığı görüşü 1892'de Wolf tarafından ortaya atılmıştır. Wolf kanunu olarak bilinen bu görüşte; "Kemik, kendi üzerinde hareket eden güçlere adapte olur" denir. Bassett, Wolf'un kanununu modifiye etmiştir. Bassett'e göre ;

"Kemik elemanları fonksiyonel güçler doğrultusunda yer değiştirirler ve fonksiyonel kuvvetin miktarını yansıtacak şekilde kitlelerini azaltır veya çoğaltırlar". Oluşan mekanik streslerin, piezoelektriksité vasıtasıyla osteogenetik hücreleri stimule ettiğine ve osteoblastların aktive olduğuna inanılmaktadır. Bu tahminen nöral ve endokrin kontrol sistemleriyle dolaylı olarak ilgili olabilir. Uzayan egzersiz, plazma insülin seviyesini düşürür, fakat growth hormon, glukagon, katekolaminler ve TSH'ı artırır. Hayvan çalışmalarında egzersizle, parathormon sekresyonunda artış olduğu ileri sürülmüştür^(25, 60, 69).

Fiziksel aktivitenin sadece osteoporoz riskini değil, koroner kalp hastalığı, insüliniden bağımsız diabetes, kanser riskini de azalttığı bildirilmektedir⁽⁶¹⁾.

2.13.1. Egzersizin Kemikteki Etkileri

1- Egzersiz, kemikler üzerine stres yapmaktadır. Kemikler fiziksel olarak strese tabi tutulursa daha kalın ve kuvvetli olurlar, bu yalnız strese maruz bırakılan kemiklerde lokalize olmuş bir cevaptır.

2-Egzersiz, kemiğe gelen kan akımını artırır ve kan akımı yoluyla da kemiği geliştiren ve besleyen maddeler bu bölgeye gelirler.

3- Egzersiz, küçük elektriksel değişimler yaratarak kemik hücrelerini stimule eder. bu da kemiğin en büyük yapılarından olan kollojeni sentez eder. Kalsiyum kristalleri bu bölgeye daha fazla birikir ve yeni kemik dokusunun üzerine yerleşir.

4- Egzersiz, kemiğin gücünü sağlayan yapılara direk etkilidir. Bir çalışmada aktif ve sedanter hayvanların kemiklerinde görülmüştür ki, kemiğin mineral yapısı aynı olmasına rağmen mineraller ve kollojenlerin dizilişi her iki grupta çeşitli paternler göstermiştir.

5- Egzersiz, çevredeki yumuşak dokularıda güçlendirir. Notelowitz'e göre kırıklar yalnız kemik kitlesinin azalmasına neden olmaz, fiziksel streslerden kemiği koruyacak olan tendon ve kasların zayıflığı da oluşur.

6- Egzersiz, özellikle östrojen seviyesini artırır⁽⁶²⁾.

Egzersizlerin bütün tipleri, bu hastalar için uygun değildir., çünkü vertebraları kolayca kırılabilir. Vertebraları fleksiona zorlayan egzersizler, tek başına ya da ekstansiyonla birlikte germe egzersizleri bu

hastalarda vertebral fraktürlerin sayısını arttırmaya neden olurlar^(60,63).

Yaşlı bir osteoporotik hasta için ideal egzersiz programı, anlaşılması kolay, yapılması basit ve güvenli olmalıdır. Kemik kaybını önlemek ve rezerve kemik kitlesi meydana getirmek için ideal olanı, egzersize menapozdan önce başlanmasıdır. Omurga extansionu için postür düzeltilmeli, güçlendirici egzersiz programı tavsiye edilmelidir. Egzersizin amacı iyi postür, düz omurga ve güçlü kas desteği sağlamaktır^(60, 64, 65).

Tedavi edici egzersiz programı uygulanacaksa, extansion ve izometrik sırt ve abdominal germe egzersizleri yapılan çalışmalar sonucu daha uygun bulunmuştur. Ana program tayin edildiğinde, kol ve bacak güçlendirilmesi için küçük ağırlıklar kaldırma ve diğer egzersiz araçlarını kullanmak ilave edilebilir^(60, 63, 65).

Ağırlık verme egzersizlerinin en kolayı yürüme egzersizleridir. Daha genç kadınlar koşma, jogging yapabilirler, voleybol, basketbol gibi daha sert sporlarda kemik depoları için faydalı olabilir. Eğer osteoporoz çok daha ileri değilse yüzme çok mükemmel bir egzersizdir. Golf, standart bisiklet binme gibi aktivitelerden 3 tekerlekli bisiklet veya egzersiz bisikletleri çok daha emindir. Ev işleri, bahçe işleri egzersizlere ilave yapılabilir. Hastalar sırt zorlanmasından kaçınmalıdır. Hastaların yaş grupları uygunsa ve iyi idare altında iseler grup egzersizleri uygun olabilir. Jazz, dans egzersizleri ve aerobik hala tartışmalıdır^(60, 64, 65).

Huddleston, aynı yaş grubunda yaptığı araştırmada yaşam boyu tenis oynayanlarda, oynayan kolun, oynamayan kola göre kemik mineral içeriğinin fazla olduğunu göstermiştir⁽⁶⁶⁾.

Yapılan birçok çalışmada, haftada 2-3 kez 1'er saat yapılan fiziksel aktivitenin kemik mineral içeriğini arttırdığı ispatlanmıştır^(24, 60).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya alınan vakalar, 1994-1995 yıllarında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, yaşları 40-69 arasında değişen , klinik ve DEXA ile primer osteoporoz tanısı alan kadınlar arasından seçildi. Bu çalışmada kullanılan DEXA cihazının genel görüntüsü Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Bu çalışmada kullanılan DEXA cihazının genel görüntüsü.

Çalışmaya alınan her hastanın anamnezi, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları dikkatli bir şekilde incelendi. Bunlara göre; kronik hepatiti, renal hastalığı, malignensisi, enflamatuvar barsak hastalığı, paratiroid disfonksiyonu, kronik sindirim ve yeme bozukluğu, adrenal ve solunum yolu hastalığı, hipertroidisi, diabetes mellitusu olan, uzun süre immobilize olan, antiasit, antikonvülsan, kortikosteroid, tiroid hormonu ve heparin tedavisi alan, daha önceden kalsitonin, etidronat disodyum, kalsitriol, sodyum florid, östrojen-progesteron, kalsiyum kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara anamnezlerinde yaşı, kilosu, boyu, mesleği, menapoz yaşı, menapoz süresi, geçirdiği operasyonlar, günlük yaşamdaki aktivite derecesi, beslenme durumu, güneşle temas durumu, geçirdiği veya geçirmekte olduğu hastalıklar, kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçlar, alışkanlıkları, doğum sayısı, geçirdiği fraktürler, soruldu.

Hastalara rutin olarak CBC, sedimentasyon, BUN, AKŞ, kreatinin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, Ca, P, idrar hidroksiprolini tayinleri yapıldı.

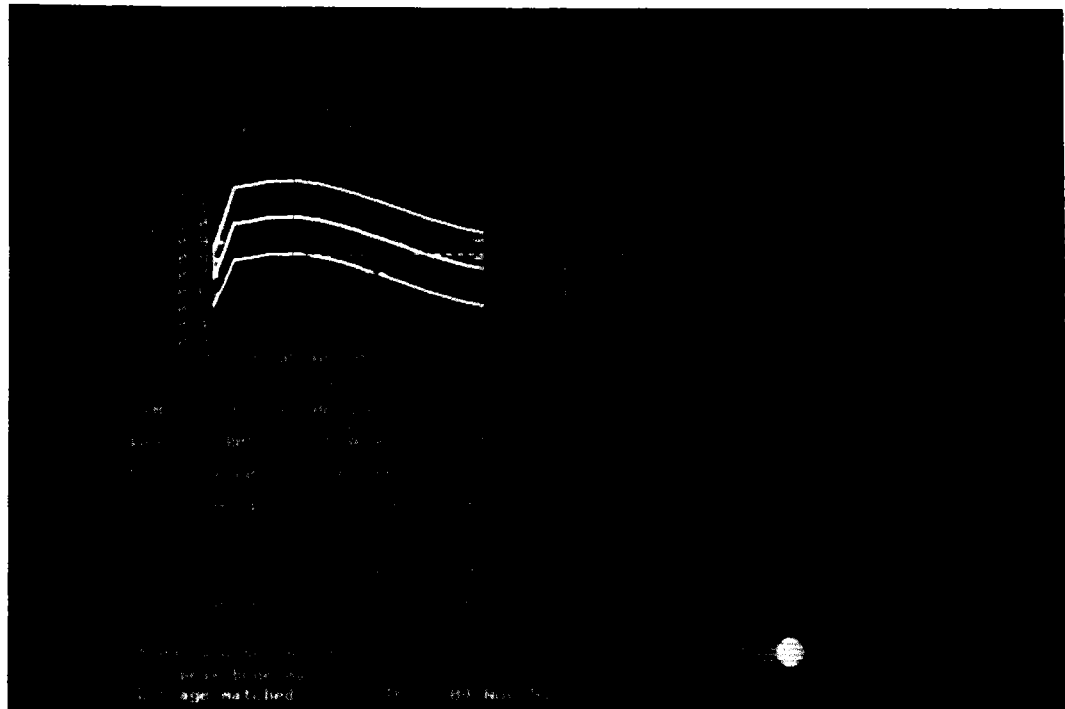
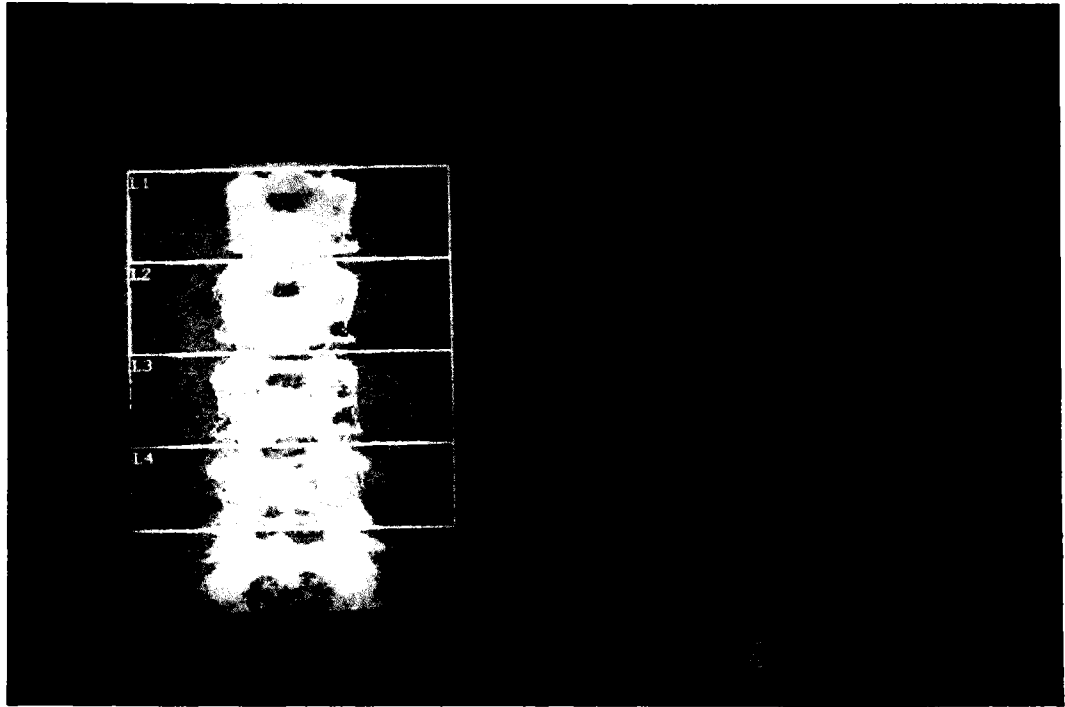
Tüm vakaların lumbar vertebraları, anterior- posterior olarak Hologic 2000 DEXA cihazı ile ölçüldü. Hasta masada sırtüstü olarak yatırıldı. Cihazın laser gayd ışığı krista iliaka hizasına getirildi. Bu suretle L₅ civarından çekime başlandı. Çekime serbest kotlar görüntüye girene kadar, L₁ -L₂ -L₃ -L₄ ' ü içine alacak şekilde devam edildi. Değerler gr/cm² olarak elde edildi. Hastanın kemik yoğunluğu T skor (30 yaş) ve Z skor (kendi yaş grubu) ile karşılaştırıldı. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 6 ay arayla iki defa çekim yapıldı. Çekim süresi yaklaşık olarak 2 dakika idi. Alınan radyasyon dozu 3 mrem'den azdı. Çekimi yapılmış bilgisayar ekran görüntüleri Şekil 3.2. (a) ve (b)'de örnek olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan kadınların günlük yaşam ve fiziksel aktiviteleri tedavi öncesi ve sonrası 20 sorudan oluşan ve her soruya 0-3 puan verilen HAQ (Health Assesment Questionnaire) skoru ile değerlendirildi. Kullanılan HAQ skoru Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Toplam 60 kişiden oluşan postmenapozal osteoporozlu kadınlar; 20'si egzersiz 40'ı kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Her iki gruba da 6 ay süre ile siklik olarak 15 gün 400 mg/gün etidronat disodyum , bunu takip eden 2,5 ay süreyle 0,5 µg/gün kalsitriol ve 1000 mg/gün elementer kalsiyum toplam 2 kür olarak verildi.

Kontrol grubunu oluşturan 40 postmenapozal osteoporozlu hastalara hiç bir egzersiz programı verilmezken, egzersiz grubunu oluşturan 20 postmenapozal osteoporozlu hastalar düzenli olarak

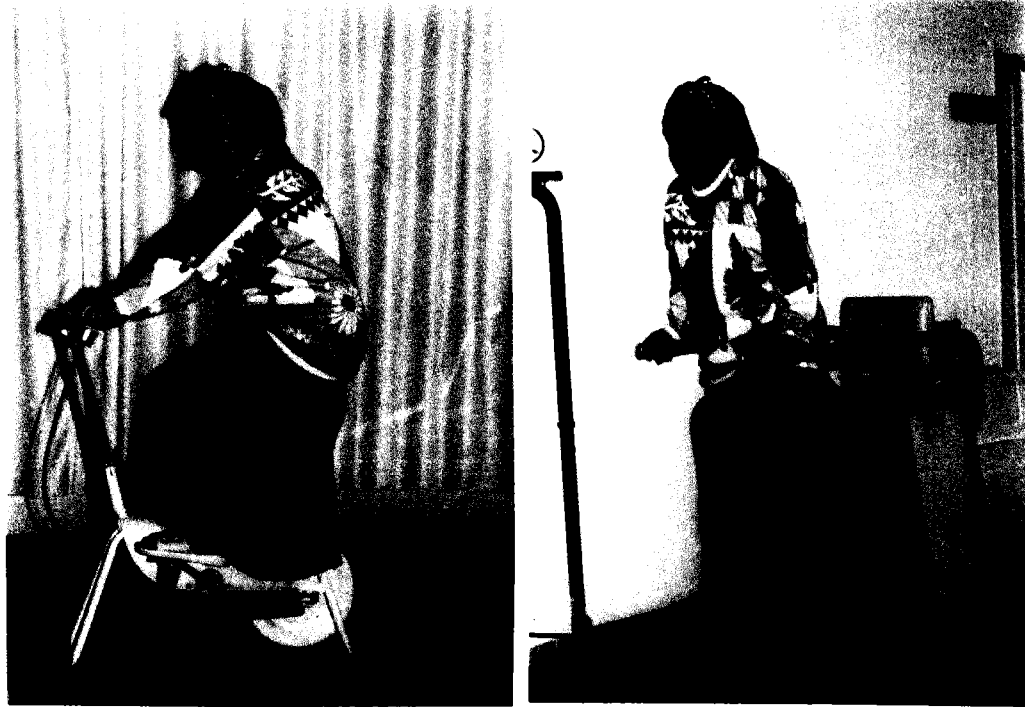


Şekil 3.2. (a) ve (b) Hologic QDR-2000'den alınmış, örnek bilgisayar ekran görüntüleri.

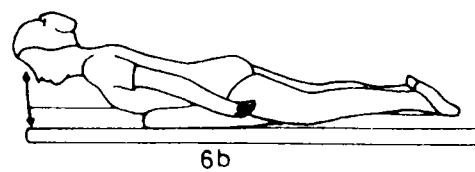
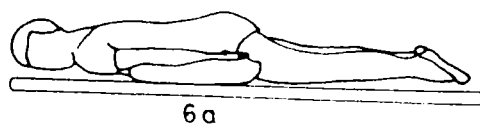
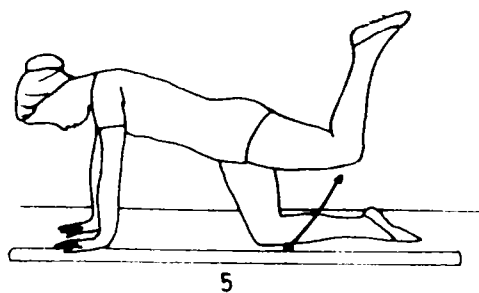
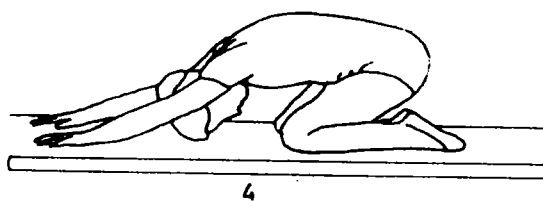
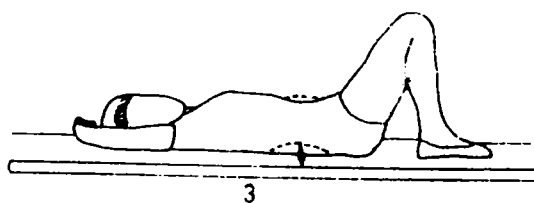
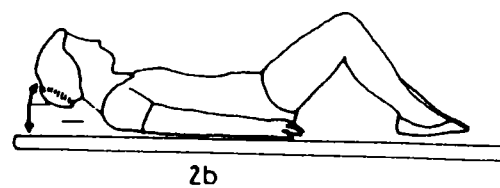
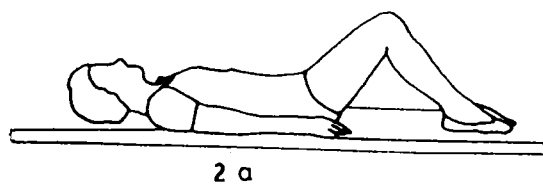
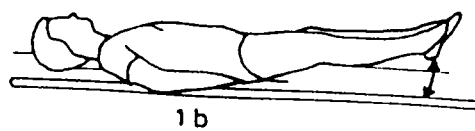
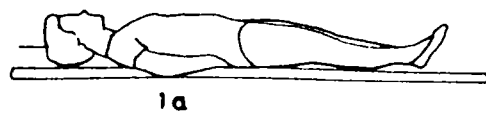
egzersiz programına alındı. Bu hastalar 6 ay süre ile, haftada 2 gün kliniğimiz egzersiz salonunda 30 dakika sırt extension ve postür egzersizleri, 15'şer dakika bisiklet ve kinetron egzersizleri olmak üzere toplam 1 saat çalıştırıldılar. Bisiklet ve kinetron egzersizleri Şekil 3.3.'de örnek olarak verilmiştir. Ayrıca haftada 3 saat hızlı adımlarla yürüyüş yaptırıldı. Verilen egzersizler Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.

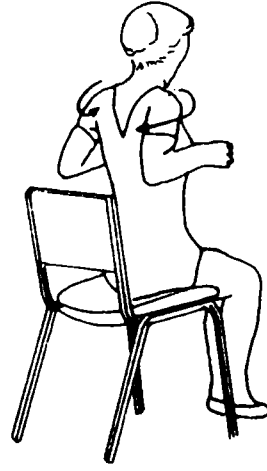
Her iki grup hasta 6 ayın sonunda tekrar kemik yoğunluğu HAQ, kan Ca, P, alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolini yönünden istatistiksel olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiki analizinde STATGRAF 5.0 versiyon paket programı ve 386 DX Bilgisayar kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t-test), bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edilmiştir.

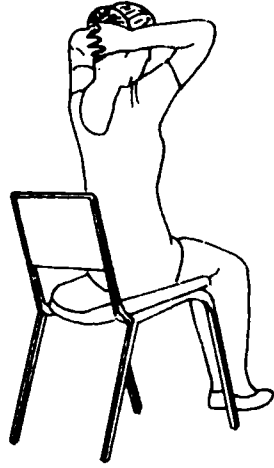


Şekil 3.3. Bisiklet ve kinetronda verilen örnek egzersizler.

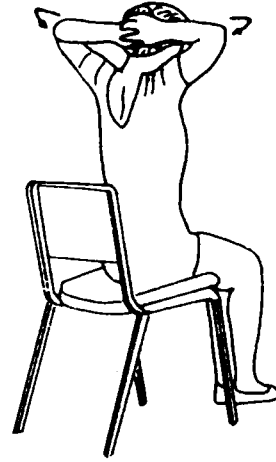




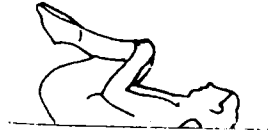
7



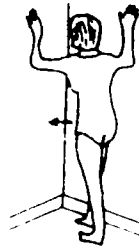
8a



8b



9



10

Şekil 3.4. Verilen egzersizler

Tablo 3.1. HAQ (Health Assesment Questionnaire) Skor
 HAQ Skorunda 8 kategoride toplam 20 soru sorulur. Her soruya 0-3 arası puan verilir. Elde edilen ortalama değer bize hastanın günlük yaşam aktivitesinde 0-3 arasındaki yerini belirtir.

Aktivite	HiçZorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyor
Puanlama	0	1	2	3

	AKTİVİTE	PUAN
Giyinme/ Genel Bakım	1-Ayakkabı bağ.ve düğme ilik., giyinmek 2- Saç yıkamak	
Oturup/ Kalkmak	1- Kolluğu olmayan dik bir sandly. kalkmak 2- Yatağa yatıp kalkmak	
Yemek yeme	1- Bıçakla et kesmek 2- Dolu bir bardağı ağıza götürmek 3- Açılmamış karton süt kutusunu açmak	
Yürüyüş	1- Düz yolda yürümek 2- Beş basamak inip çıkmak	
Hijyen	1- Tüm vücudu yıkayıp kurulamak 2- Banyo yapmak 3- Tuvalete gidip gelmek	
Uzanma	1- Başının üstündeki seviyede bulunan bir rafdan 2-3 kg. kadar bir ağırlık alabilmek 2- Yerde bulunan bir objeyi uzanıp alabilmek	
Kavrama	1- Kapıları açabilmek 2- Daha önce açılmamış bir kavanoz kap. aç. 3- Muslukları açıp kapatabilmek	
Diğer Aktiviteler	1-Evin dışındaki işleri yapmak örn. alışveriş 2- Arabaya inip binmek 3- Elekt. süpürg. kull., bahçe işleri yapmak	

4. BULGULAR

Bu çalışma; primer osteoporoz tanısı almış, 60 hasta ile yapıldı. 20 hasta egzersiz, 40 hasta kontrol grubu olarak takip edildi. Her iki grupta yaş dağılımı benzerdi ($p=0.16$, $p>0.05$). Egzersiz grubunda yaş 40-68 (ortalama 53 ± 1.58), kontrol grubunda 40-69 (ortalama 55.8 ± 1.16) idi. Menapoz yaşı egzersiz grubunda 37-50 (ortalama 44.5 ± 0.77), kontrol grubunda 38-50 (ortalama 46.1 ± 0.50) idi. Menapoz süresi egzersiz grubunda 3-20 (ortalama 8.8 ± 0.93), kontrol grubunda 2-20 (ortalama 9.6 ± 0.77) idi. Menapoz yaşı ve menopoz süresi her iki grupta birbirine benzerdi ve istatistiksel yönden fark yoktu ($p>0.05$). Vaka ve kontrol grubundaki yaş,menapoz yaşı ve menopoz süresi dağılımı Tablo 4.1.(a) ve (b)'de gösterilmektedir.

TABLO 4.1. (a). VAKA GRUBU

	Ortalama	SD	Min-Max
Yaş	53 ± 1.58	7.11	40-68
Menapoz Yaşı	44.5 ± 0.77	3.49	37-50
Menapoz Süresi	8.8 ± 0.93	4.16	3-20

TABLO 4.1. (b). KONTROL GRUBU

	Ortalama	SD	Min-Max
Yaş	55.8 ± 1.16	7.37	40-69
Menapoz Yaşı	46.1 ± 0.50	3.22	38-50
Menapoz Süresi	9.6 ± 0.77	4.92	2-20

Tedavi öncesi her iki grupta DEXA ile değerlendirilen kemik yoğunluğu birbirine benziyordu ve ortalama değerler egzersiz grubunda 0.653 ± 0.01 , kontrol grubunda ise 0.665 ± 0.008 olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Hastaların hiç birinde kompresyon fraktürü yoktu. Tedavi sonrası, kemik yoğunluğu egzersiz grubunda 0.683 ± 0.01 , kontrol grubunda ise 0.676 ± 0.009 olarak tesbit edilmiştir ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Her iki gruptan elde edilen fark anlamlı olarak bulunmuştur. Fark kontrol grubunda 0.009 ± 0.02 iken egzersiz grubunda 0.0433 ± 0.01 'dir.

Yine hastaların günlük yaşam aktiviteleri, HAQ skoru ile değerlendirildiğinde, egzersiz ve kontrol grubu arasındaki fark tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.96$, $p > 0.05$). Ancak tedavi sonrası her iki grupta anlamlı olarak şikayetlerde azalma görüldü ($p < 0.0001$). Egzersiz grubunda tedavi öncesi değer 0.86 ± 0.01 , tedavi sonrası 0.43 ± 0.02 , kontrol grubunda tedavi öncesi 0.87 ± 0.01 , tedavi sonrası 0.66 ± 0.02 olarak elde edildi.

Egzersiz ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan Ca, P ile alkalen fosfataz normal sınırlarda idi ve istatistiksel olarak her iki grup arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi idrar hidroksiprolini vaka ve kontrol grubunda benzerdi, istatistiksel olarak aradaki fark önemli değildi ($p > 0.05$). Tedavi sonrası ise, egzersiz grubunda idrar hidroksiprolini istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.01$), kontrol grubunda anlamsızdı ($p > 0.05$). Egzersiz grubunda ortalama değer tedavi öncesi 29.65 ± 14.4 , tedavi sonrası 24.24 ± 11.4 , kontrol grubunda ortalama değer tedavi öncesi 24.99 ± 9.66 , tedavi sonrası 24 ± 11.1 olarak elde edildi.

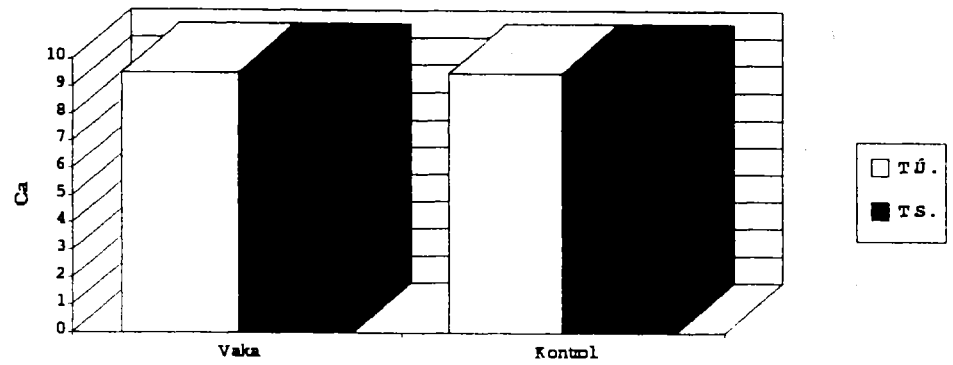
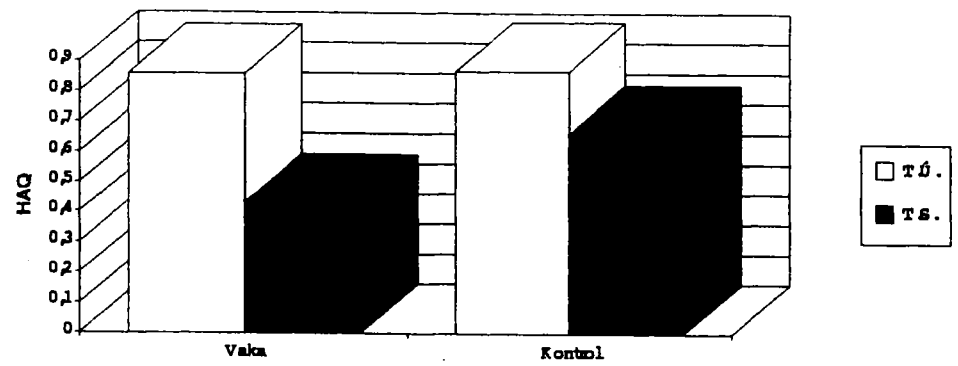
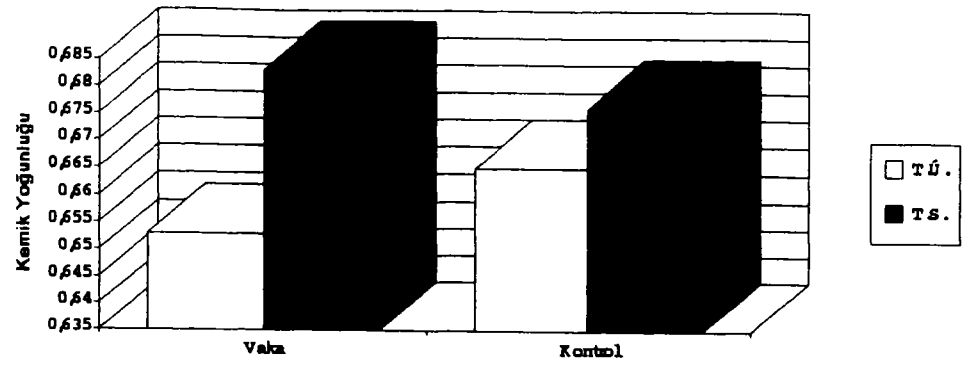
Elde edilen vaka ve kontrol grubu ortalama kemik yoğunluğu, HAQ, kan Ca, P, alkalen fosfataz, idrar hidroksiprolin değerleri Tablo 4.2. (a) ve (b)'de gösterilmiş

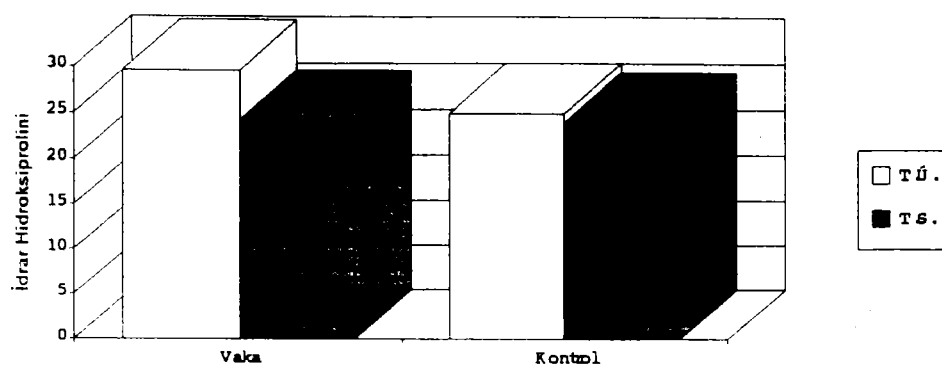
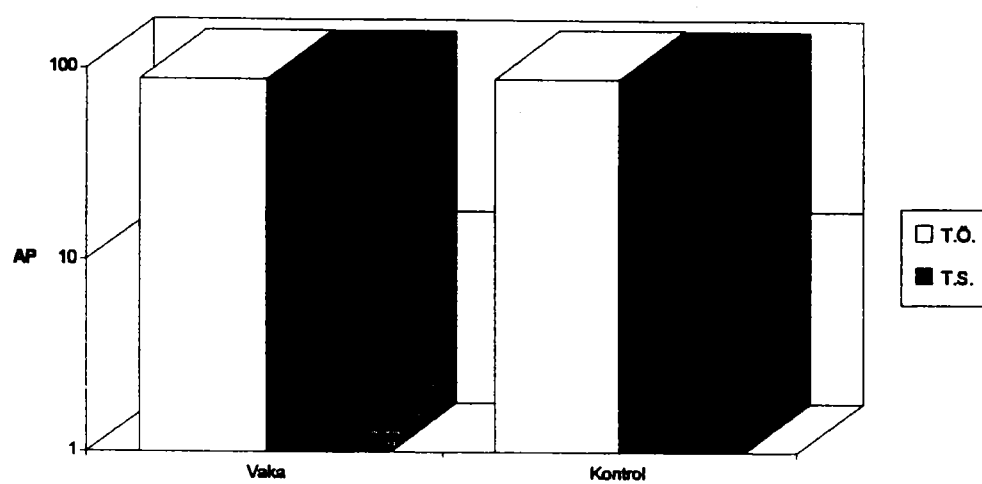
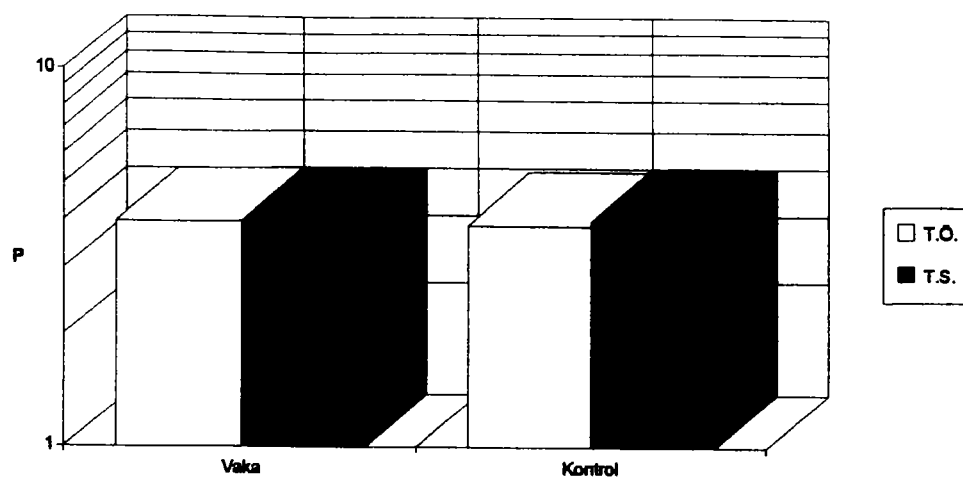
TABLO 4.2. (a).

VAKA GRUBU					
	ORTALAMA		SD		P
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
Kem.Yoğun.	0.653 ± 0.01	0.683 ± 0.01	0.062	0.066	<0.0001
HAQ	0.86 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.083	0.103	<0.001
Ca	9.5 ± 0.05	9.5 ± 0.09	0.26	0.44	>0.05
P	4.0 ± 0.12	4.0 ± 0.10	0.56	0.45	>0.05
AP	88.1 ± 6.3	86.9 ± 5.7	28.50	25.85	>0.05
Id.Hidroksi.	29.65 ± 3.23	24.24 ± 2.55	14.47	11.43	<0.01

TABLO4.2. (b)

KONTROL GRUBU					
	ORTALAMA		SD		P
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
Kem.Yoğun.	0.665 ± 0.008	0.676 ± 0.009	0.053	0.057	<0.05
HAQ	0.87 ± 0.01	0.66 ± 0.02	0.088	0.184	<0.0001
Ca	9.5 ± 0.05	9.5 ± 0.06	0.32	0.40	>0.05
P	3.9 ± 0.06	4.0 ± 0.05	0.41	0.35	>0.05
AP	88.47 ± 4.0	86.55 ± 4.1	25.35	25.81	>0.05
Id.Hidroksi.	24.99 ± 1.52	24.0 ± 1.75	9.66	11.10	>0.01





5. TARTIŞMA

Osteoporozun, önlenmesinde ve tedavisinde egzersizin etkinliği konusunda birçok çalışma yapılmış ve kemik mineral içeriğinde artışa yol açtığı konusunda fikirler ileri sürülmüştür. Yapılan bu çalışmada DEXA ile tanı konulan 60 postmenapozal osteoporozlu kadının 20'sine 6 ay süreyle egzersiz programı uygulanırken, kontrol grubunu oluşturan 40 kişiye egzersiz verilmemiştir.

Çalışmamızda, egzersiz grubu yaş ortalaması 53 ± 1.58 ve kontrol grubu yaş ortalaması 55.8 ± 1.16 olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Menapoz yaş ortalamaları egzersiz grubunda 44.5 ± 0.77 , kontrol grubunda 46.1 ± 0.50 olarak bulunmuş, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar diğer literatürlerle karşılaştırıldığında, daha erken olduğu tesbit edilmiştir. Berker ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, bu durum ülkemizin coğrafi yapısına bağlanmıştır⁽⁶⁷⁾.

Menapoz süreleri ortalamaları, egzersiz grubunda 8.8 ± 0.93 , kontrol grubunda 9.6 ± 0.77 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p>0.05$). Bu sonuçlar literatürler ile paralellik göstermektedir.

Mekanik faktörlerin, sağlıklı kemiğe olan etkisi önemlidir. Kas kontraksiyonu ve yerçekimi bu mekanik faktörlerin başlıcalarıdır. Kemikte çekme ve yerçekimi kuvveti, kemik formasyonunun stimülasyonu ile sonuçlanır ve kemik dokuda elektriksel değişiklikler yaratır. Uzun süreli yatak istirahati veya immobilizasyonun, üriner kalsiyum ve kemik proteinlerinin artmasına bağlı olarak kemik kaybı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Yerçekiminin kaldırılması sonucu oluşan

kemik değişiklikleri astronotlarda denenmiş ve bu sağlıklı kişilerde osteoporoz gelişmiştir. Diğer taraftan, fiziksel aktivitenin kemik kitlesini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin, atletlerin sedanter yaşayan kişilerden daha fazla kemik kitlesine sahip olduğu biliniyor. Profesyonel tenis oyuncularının tenis oynayan kolun humerusunun kemik kitlesinin oynamayan, koldan daha fazla kemik kitlesine sahip olduğu gösterilmiştir. Yüzmenin ise kemik kitlesini etkilemediği konusunda çalışmalar varsa da konu tartışmalıdır⁽⁶⁸⁾.

İmmobilizasyondan sonra oluşan kemik kaybı hakkında değişik fikirler ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi Geusens ve Dequeker tarafından ortaya atılan immobilizasyondan sonra osteoklastik aktivitenin değişmeden sürekli kaldığı, osteoblastik aktivitenin ise azaldığı görüşüdür⁽⁶⁹⁾.

Fiziksel aktivite veya artmış yk, osteositler ve periosteal hücrelerin osteoblastik aktivitelerini stimule eder . Serum osteokalsin seviyelerinde egzersiz sonrası artış görülmüştür⁽⁶⁹⁾.

Çalışmamızda uyguladığımız egzersiz programı, literatürlerdeki egzersiz programları ile benzerdi^(70,94,67). Vaka grubunu oluşturan hastalarımızı, toplam 6 ay suresince haftada 2 gün 1 saatten oluşan egzersiz ve haftada, 3 saat hızlı adımlarla yürüyüş programı verdik. Hastaların bu programa uyumları tamdı. Egzersiz sırasında oluşan yan etkilerden dolayı, programı bırakan olmadı. Bu hastalarda HAQ skoruna göre günlük yaşam aktivitelerinde, kontrol grubuna göre önemli düzelme oldu ($0.001 < p < 0.0001$). Hastaların günlük işleri yaparken kendilerine olan güvenleri arttı.

Abramson ve Delagi, kemik kaybını önlemede kas kontraksiyonları ve ağırlık taşımanın gerekliliğini gstermişleridir⁽⁷¹⁾.

Chow ve arkadaşlarının, 1986 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, menapoz sonrası sağlıklı kadınlarda, fiziksel uygunluk ve kemik mineral içeriği arasında bir ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar, aktif olgular ile sedanter olguları karşılaştırdıklarında kemik kitle kaybının aktif olgularda daha az olduğunu gözlemlemişlerdir⁽⁷²⁾.

Eğer fiziksel aktivite çok yoğunsa yan etkiler ortaya çıkabilir⁽⁷³⁾. Çok hafifse kemik metabolizmasını değiştirmek için gerekli eşik seviyeye ulaşmayabilir.

Smith ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 69-95 yaşları arasındaki postmenapozal osteoporozlu kadınları 3 yıllık bir süreyle izlemişler, haftada 3 gün 30 dakika egzersiz vermişler ve 12 kişilik egzersiz grubunda kemik mineral içeriği % 2.3 artarken, kontrol grubunda % 3.3'lük bir azalma saptamışlardır⁽⁷⁴⁾.

Huijsman ve arkadaşları, 1988-1993 yılları arasında Hollandalı yaşlı kadınlarda yaptıkları çalışmada egzersizin, kadınlarda osteoporozu geciktirdiğini belirtmişlerdir⁽⁷⁵⁾.

Ruegsegger ve Dambacher yaptıkları bir araştırmada, 2 yıllık aralıklarla kadınlarda trabeküler kemik değişikliklerinin izlenmesiyle postmenapozal normal kadınların her yıl trabeküler kemiklerin % 0.95'ini kaybettiğini, buna karşılık postmenapozal osteoporozlu kadınlarda kemik kaybının yılda % 2.7 olduğunu bildirmişlerdir⁽⁷⁶⁾.

Yapılan daha önceki çalışmalarda, kemik mineral değişik bölgelerden ve değişik cihazlarla yapılmıştır. Bu bölgeler lomber omurga, radius, femur boynu ve kalkaneusu içermekteydi. Biz çalışmamızda hastalarımızda lomber trabeküler kemik yoğunluğunu DEXA cihazı ile değerlendirdik.

Sinaki ve arkadaşları, sırt extansör kasları ve DPA ile ölçtükleri lomber vertebra kemik kitlesi arasında önemli bir pozitif ilişki bulmuşlardır⁽⁷⁷⁾. Diğer çalışmalardan bazıları da yine aerobik kapasite ile aksial kemik kitlesi arasında önemli pozitif bir ilişki göstermişlerdir.

Krolner ve arkadaşları, 50-73 yaşlarındaki kadınlara (osteoporotik), haftada 2 kez ROM egzersizleri ve 1 saat yürüyüş vermişlerdir. 8 ay sonra bu hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırdığında, kontrollerin distal kolunda % 3.7, lomber vertebrada % 2.7 oranında kemik mineral yoğunluğunda azalma, egzersiz yapan grupta ise lomber vertebralarda kemik mineral içeriğinde % 3.5 artış saptanırken, distal ön kolda değişiklik önemli değildi⁽⁷⁸⁾.

Shimegi S. ve arkadaşları, Japonyada yaptıkları bir araştırmada postmenapozal osteoporozda fiziksel egzersizin etkinliklerini araştırmışlardır. Yaşları 49-61 olan 3 farklı grup; 11 voleybol (V), 5 jogging (J), 9 kişilik kontrol grubu (düzenli egzersiz yapmayan) sağlıklı postmenapozal kadınlarda lumbar bölge ve proksimal femurda DEXA ile, radiusta single X-Ray foton absorpsiometri kullanarak ölçüm yapılmıştır. Serum estradiol, parathormon ve kalsitonin radyoimmunoassay kullanılarak ölçülmüş ve osteokalsin belirlenmiştir. Lumbar omur BMD'si (Bone mineral density) V ve J grubunda daha fazla idi. J. grubu kontrol grubunda önemli derecede düşük bir PTH seviyesine sahipti. Ağırlık taşıyan kemiklerin tersine radiusta 3 grup arasında BMD de önemli bir farklılık yoktu. Distal radiusta BMD hem J. hemde V. grubunda, menapozdan sonraki yıllarda negatif olarak ilişkilidir. Bu sonuçlar, düzenli fiziksel egzersizin postmenapozal kadınlarda kemik mineralinin korunmasında pozitif bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir⁽⁷⁹⁾.

Dalen ve Jacobsen, kemik mineral içeriğindeki değişimleri ilk kez topuk kemiğinde, daha sonra diğer kemiklerde bulmuşlardır⁽⁸⁰⁾.

Vagel ve arkadaşları spinal BMD ölçümleri kadar, kalkaneus BMD ölçümlerinin spinal osteoporozu yansıttığını belirtmişlerdir⁽⁸¹⁾.

Simkin ve Ayalon, 14 kişilik egzersiz, 26 kişilik kontrol olmak üzere postmenapozal kadınlarda, distal ön kol kemik dansitesini araştırmışlardır. Hastalar, haftada 3 kez 50 dk. 5 ay süresince egzersiz programına alınmışlar ve daha sonra ön-kol kemik dansitesini değerlendirmişlerdir. Kemik hacim yoğunluğu (gr/cm^3) Compton yayılma tekniği ile, kemik mineral hacmi (gr/cm^2) tek foton absorpsiometri ile ölçülmüştür. Her iki ölçüm distal radiusun aynı yerinden yapılmıştır. Ortalama kemik yoğunluğu, kontrol grubunda %1.9 düşmesine rağmen, egzersiz grubunda %3.8'e kadar artmıştır. Bu çalışma sonucunda, çeşitli stres egzersizlerinin postmenapozal osteoporozlu kadınların distal radiuslarında, trabeküler kemik kitlesini arttırdığı ileri sürülmüştür⁽⁸²⁾.

Tsukahara ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, günlük fiziksel egzersizlerin bir formu olarak su içi egzersizlerinin etkilerini, sağlıklı postmenapozal Japon kadınlarda, osteoporozu önleme açısından araştırmışlardır. Ortalama 35,2 ay egzersiz yapan gruba, egzersiz yapmayan grubu lumbal omurga BMD'sini ölçerek karşılaştırmışlar ve egzersiz grubunda yıllık % + 1.55'lik artış saptanırken, egzersiz yapmayan grupta yıllık % - 0.92'lik bir azalma saptamışlardır. Sonuç olarak, su içi egzersizlerin osteoporozu önlemede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır⁽⁸³⁾.

Bloomfield ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 7 postmenapozal kadın orta derecede (maksimum kalp hızının % 60-80'i) düzenli egzersizlerle bisiklet ergonometresinde 8 ay çalışmışlardır. Kemik mineral içeriği, dual foton absorpsiyometresi ile ölçülmüş ve önemli bir % $+3.55 \pm 1.43$ 'lük lumbal omurga dansitesinde artış, 7 sedanter kontrol grubunda % $+2.44 \pm 0.81$ 'lik bir azalma saptamışlardır. Femur boyun dansitesinde iki grup arasında önemli bir fark yoktu⁽⁸⁴⁾.

Grove K.A. ve Londeree B.R. yaptıkları 1 yıllık bir çalışmada, erken postmenapozal, sedanter ve sağlıklı kişilerin lumbal vertebralarında, kemik BMD'sinde fazla ve az aktivitelerin etkisini araştırmışlardır. Postmenapozal durumda olan 15 hastada kan FSH östrodiol seviyesi tesbit edildi.

BMD, DPA, kalp hızı, Balke treadmill testi, yağ dal kalınlığı ve diet analizi yapıldı. Kişiler randomize olarak 3 gruba ayrıldı. a) Kontrol grubu olarak nonegzersiz grubu, b) Düşük (az) etkili egzersiz grubu, c) Fazla etkili egzersiz grubu.

Çalışma süresince, nonegzersiz grupta BMD'de lineer bir azalma saptandı. Hem düşük hemde yüksek etkili egzersiz grubunda, BMD korundu. İkisi arasında BMD farkı önemli değildi. Sonuçta orta yoğunluktaki düşük veya yüksek egzersizin, haftada 3 gün 1 yıl süreyle erken postmenapozal kadınlarda, kemik BMD'sinin korunmasında etkili olduğu belirtildi⁽⁸⁵⁾.

Daha önceki çalışmalarda araştırmacılar, kemik dansitesini artırmada, egzersizle kombine ya da tek başına ilaç tedavileri denemişlerdir. Bu ilaç tedavileri, kalsiyum, D vitamini, sodyum florid, kalsitonin, kalsitriol, etidronat sodyum ve östrojen-progesteron gibi ilaçları içeriyordu. Bizde çalışmamızda hem kontrol hem de egzersiz grubu hastalarımıza siklik etidronat disodyum, kalsitriol ve kalsiyum verdik.

Smith ve arkadaşları, yaptıkları başka bir çalışmada, 3 yıl süresince izledikleri postmenapozal osteoporozlu hastaların kemik mineral içeriği kontrol grubunda % 3.29 azalırken, egzersiz grubunda % 2.29 olduğunu ve Ca, D vitamini verilen grupta % 1.58 artış olduğunu bulmuşlardır⁽⁷³⁾.

Dawson - Hughes ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kalsiyum suplementasyonunun postmenapozal osteoporozlu kadınlardaki etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmaya aldıkları 301 sağlıklı postmenapozal kadınlarda, kalsiyumun lomber vertebra, femur boynu ve radiusa olan etkilerini araştırmışlardır. Ve sonuçta, 2 yıl boyunca 800 mg/gün kalsiyumun kemik kaybını her üç bölgede de plasebodan farklı olarak önlediğini belirtmişlerdir⁽⁸⁶⁾.

Metz J.A. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 24-28 yaşlarında 38 asyalı kadında kemik dansitesi, diet ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, hastalarda radial kemik mineral dansitesini ölçmüşlerdir. Orta derece egzersiz ve kalsiyum alımının kemik dansitesinde olumlu etkilere sahip olduğunu, tavsiye edilenden daha fazla protein ve fosforun oluşum etkileri olduğunu vurgulamışlardır⁽⁸⁷⁾.

Horowitz ve arkadaşları, 14 postmenapozal osteoporozlu kadında kalsiyum suplementasyonunun etkilerini araştırmışlardır (1 gr/gün, 8 gün). Üriner hidroksiprolin/kreatinin oranı 0.022 ± 0.001 'den, 0.017 ± 0.001 'e, düşmüştür ($p < 0.005$). Bu da, kemik rezorbsiyonunda önemli bir azalmayı işaret eder. Hem fosfat reabsiyonu için tübüler maksimum (1.12 ± 0.66 den 1.34 ± 0.07 'ye, $p < 0.005$) hemde plazma

fosfat konsantrasyonu (1.04 ± 0.04 den, 1.14 ± 0.04 'e, $p < 0.01$) artmış, PTH aktivitesi baskılanmıştır. Bu sonuçlar, kalsiyum suplementasyonunun postmenapozal osteoporoz tedavisinde yararlı olduğu fikrini vermiştir⁽⁸⁸⁾.

Dalsky ve arkadaşlarının yaptıkları nonrandomize kontrollü bir çalışmada, kısa süreli (9 ay), uzun süreli (22 ay) ve 9 ay egzersizden sonra 22 aya kadar egzersiz yaptırılmadan izlenen gruplar ele alındı.

Toplam 35 hasta çalışmaya alındı (yaşları 55-70). Bunlar postmenapozal osteoporozlu kadınlardı. Bütün vakalara 1500 mg/gün kalsiyum verildi. Egzersiz grubundaki vakalar yürüme, jogging, merdiven tırmanma egzersizlerin (maksimal oksijen yakalama kapasitesinin %70-90'ında) haftada 3 kez 50-60 dk. yaptılar. Kemik mineral içeriği, kısa süreli grupta %5.2 artarken, kontrol grubunda değişmedi (%-1.4). Uzun süreli egzersiz grubunda BMD %6.1 arttı. Üçüncü grubu oluşturan 9 ay sonra egzersiz eğitimini bırakan grupta 22 ay sonra başlangıç değerine göre %1.1'lik artış vardı. Bu çalışmada, vücuda yük veren egzersizlerin, devamlı egzersiz yapan kadınlarda BMD'de önemli bir artışa yol açarken, egzersizlerin azaltılmasıyla aynı değerlere geri döneceği sonucuna varılmıştır⁽⁸⁹⁾.

Lau ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada da, yaşlılarda kemik kitlesini korumak için egzersizlerin ve kalsiyum suplementasyonun rolü araştırıldı. Hong Kong yakınlarında yaşayan 50 çinli (yaşları 62-92) postmenapozal kadın 4 tedavi grubuna ayrıldı. 1) Günlük 800 mg. kalsiyum suplementasyonu (kalsiyum laktat glukonat olarak), 2) Haftada 4 kez egzersiz programı ve günlük plasebo tablet, 3) Günlük suplementasyonu ve günde 4 kez, ağırlık taşıyıcı egzersiz, 4) Günlük bir plasebo tablet. Hastalar 10 ay izlendi. Kemik mineral dansitesi kalçanın 3 bölgesinden (Femur boynu, Ward's üçgeni ve intertorakantenik bölge) ve L₂ ve L₄ omurgadan ölçüldü. Ward's üçgeni ve intertorakantenik bölge BMD'sinde, kalsiyum suplementi alan kişilerde önemli bir artış vardı, fakat femur boynu ve omurgada önemli bir artış yoktu. Egzersiz her bölgede etkili değildi.

Bununla beraber sonuçlar iki yolla analiz edilmiş, kalsiyum ve egzersizin femur boynunda önemli bir etkisi görüldü, PTH kalsiyum alanlarda düştü. Kalsiyum suplementi kalsiyum laktat glukonatın formunda yaşlı kadınlarda günde 300 mg.dan daha az absorbe edildi. Kalçadan kemik kaybı azaldı.Bu çalışmada kemik dansitesinin korunmasında egzersizin etkili olduğu vurgulandı⁽⁹⁰⁾.

Chow ve arkadaşları, 1989 yılında başka bir çalışma başlatmışlardır. Osteoporotik hastaların rehabilitasyonu ve osteoporozun önlenmesi için Toronto Queen Elizabeth hastanesinde kendi kendine bakım ve ambulasyon programını uygulamaya koymuşlardır. Başvuran hastaların kemik dansiteleri tesbit edilmiş, egzersizi tolere edebilmeleri için treadmill test egzersizleri yaptırılmıştır. Kemik kitle ölçüm tekniği olarak dual foton absorbsiometri ve nötron aktivasyon analizi kullanmışlardır. Hastalar treadmill egzersizinde her 3 dakikada % 4 hız artırmak şartıyla saatte 2-5 km. yürütölmüşler. Bu sırada semptom geçiren hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

Egzersiz protokolu, haftada 3 kez 30 dakikalık bir submaksimal kas kuvvetlendirme ve 30 dakikalık rutin aerobik egzersizleri içermekte, izometrik ve izotonik egzersizler çok tekrarlı düşük yükler kullanılarak yapılmıştır. En azından 20 dakika için kalp hızını korumak ve aerobik egzersiz sırasında nabızlarını 2 katına çıkarmak hedeflenmiştir. Programa giren hasta sayısı her yıl 100 kişi, mevcut hasta sayısı toplam 300 kişiden oluşuyordu. Programa alınan hastaların % 20'si her yıl programdan çıkıyordu. Hastaların büyük kısmını beyaz asya kökenli ve yaşları 47-87 (ort. 66.8) olan kadınlar oluşturuyordu. Günlük 1 gr. kalsiyum ve hastaların üçte ikisi sodyum florid alıyorlardı. Hastaların sırt ağrısı en subjektif şikayetti. Egzersiz grubunda 1 yıllık tedavi sonucu sırt ağrısı 2-3 kat düzelirken, egzersiz yapmayan grupta hastaların üçte ikisinde ciddi ve orta derecede artmıştır. Bu çalışmada egzersizin, kemik kitlesinde iyi bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Florid tedavisi alan 38 osteoporotik hastaların

kemik kitlelerinde egzersizin etkisi araştırılmış ve egzersizden 1 yıl sonra, egzersiz grubunda % 17'lik bir artış tesbit edilmiştir. Bu yüksek artışın sebebi, egzersizin floridin osteoblastik aktivitesini artırmasına bağlandı. VO_2 maximumda da % 10-20 lik bir düzelme gösterildi. Egzersiz yapan hastaların genel iyilik halinde, dayanıklılık, kuvvet ve kendine güveninde artma olmuştur⁽⁶⁸⁾

Prince ve arkadaşları, 120 postmenapozal kadında (ortalama yaş 56.4), çift körleme, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bunların ön kol kemik dansiteleri düşüktü. Bu hastalarda; egzersiz (I), egzersiz + kalsiyum (II), egzersiz + östrojen - progesteron (III) tedavisi kıyaslandı. Egzersiz grubu 41, egzersiz + kalsiyum tedavisini alanlar 39, egzersiz + HRT tedavisini alanlar 40 hastadan oluşuyordu. Hastalar, yaş ortalaması 55.5 olan 42 kişiden oluşan kontrol gruba karşılaştırılmıştır. Periyodik olarak, 2 yıllık sürede ön kol kemik dansitesi ölçülmüştür. Sonuç olarak; distal ön kolda önemli kemik kaybı, kontrol ve egzersiz grubunda benzerdi (% -2.7 - 2.6 /yıl). Egzersiz ve kalsiyum alan grupta, kemik kaybı daha düşüktü (%-0.5/yıl). Egzersiz + HRT alan grupta ise, kemik yoğunluğu önemli oranda artmıştır (%+2.7). Orta ön kolda 1. yılın sonundaki değerler, I. grupta %-1.3, II. grupta %-2.4, III. grupta %+0.8 olmuştur.

Düşük kemik yoğunluğuna sahip postmenapozal kadınlarda, kemik kaybının egzersiz + Ca veya egzersiz + HRT tedavisi ile yavaşlatılabileceği ileri sürülmüştür. Egz + HRT tedavisinin kemik kitlesini arttırmada, Egz + Ca tedavisinden daha etkin olmasına rağmen, daha fazla yan etkiye yol açmıştır⁽⁹¹⁾.

J.C. Gallagher ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, postmenapozal osteoporozlu kadınlarda, kalsitriol'ün etkinliğini araştırmışlardır. Hastalara kalsitriol veya plasebo ile birlikte günde 1 gr. kalsiyum verilmiştir. Kalsitriolün dozu, hiperkalsemi ve hiperkalsuri gelişene kadar arttırılmış, 8-10 hafta sonra elde edilen doz 0.675 µg/dl ve 600 mg/gün kalsiyum şeklinde olmuştur. Çalışmanın sonucunda, kalsitriolün kemik formasyonunu stimüle ettiği belirtilmiştir⁽⁹²⁾.

Caniggia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 270 postmenapozal kadına, 1 µg/gün kalsitriolü 1-8 yıl ikiye bölünmüş dozlarda vermişlerdir. Bu tedaviye kalsiyum ilave edilmemiştir. Klinik olarak ağrıda ve ambulasyonda düzelme, intestinal ve tübüler kalsiyum absorpsiyonunda artma, birkaç hastada geçici hiperkalsemi görülmüştür. Tedavinin 18. ve 24. aylarında, 56 hastada yapılan total vücut kemik dansitesinde artma görülmüştür. Hastalarda fraktür derecesi azalmış, renal fonksiyon kaybı ve taş oluşumu gözlenmiştir. Sonuç olarak, kalsitriolün postmenapozal osteoporoz tedavisinde güvenilir bir ilaç olduğu vurgulanmıştır⁽⁹⁴⁾.

Aloia ve arkadaşları, günlük ortalama 0.8 µg. kalsitriolün total vücut kalsiyumunu ve omurga dansitesini arttırdığını⁽⁹⁴⁾, Ott ve Chesnut⁽⁹⁵⁾ 0.4 µg dozun kemik dansitesinde artma yada azalma oluşturmadiğini belirtmişlerdir.

Gallagher ve arkadaşları başka bir çalışmada, 12 postmenapozal osteoporozlu hastaya 0.5 µg/gün kalsitriol vermişler, trabeküler kemik yoğunluğunda ve kalsiyum absorpsiyonunda artış elde etmişlerdir⁽⁹⁶⁾.

Riggs ve Nelson, 48 postmenapozal osteoporozlu hastaya 6-12 ay, 29 hastaya 24 ay kalsitriol tedavisi vermişlerdir. Tedavi sonucunda kalsiyum absorpsiyonunda ve kemik dansitesinde artış, üriner hidroksiprolin atılımı ve serum PTH da azalma saptamışlardır⁽⁹⁷⁾.

Storm ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 66 postmenapozal osteoporozlu kadında osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek, kemik rezorpsiyonunu azaltan, etidronat disodyum kullanmışlardır. Hastalara 2 hafta günde 400 mg. etidronat veya plasebo verildikten sonra, 13 hafta ilaç vermemişlerdir. Tedavi toplam 150 hafta devam etmiştir. Tedavi boyunca her iki gruba oral kalsiyum ve D vitamini verilmiştir. Daha sonra kemik mineral içeriği Dual foton absorpsiyometri ile ölçülmüştür.

Vertebra kemik mineral içeriği etidronat disodyum alan grupta önemli derecede arttı (%5.3), plasebo grupta ise azaldı (%-2.7). Fraktür oranı her iki grupta 60. haftadan itibaren önemli derecede azaldı.

Sonuç olarak, yaklaşık olarak 3 yılın sonunda postmenapozal osteoporozlu kadınlarda kemik mineral içeriği önemli oranda artmıştır. Vertebra fraktür oranında da, bir yıl sonra önemli oranda azalma olmuştur⁽⁹⁸⁾.

Watts ve arkadaşları, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü 429 postmenapozal osteoporozlu ve vertebral fraktürlü kadınlara verdikleri siklik etidronat tedavisinin etkilerini araştırmışlardır. Siklik tedavinin ilk 14 gününde etidronat, bunu izleyen 3 gün fosfat ve daha sonraki 73 gün 500 mg/gün kalsiyum vermişlerdir. Bu siklus, 8 kez tekrarlanmıştır. Toplam 2 yılın üzerinde yapılan kemik dansite ölçümlerinde, lomber vertebra kemik dansitesinde %4.2 - 5.2 lik bir artış saptanmıştır. Etidronat alan grupta, vertebral fraktür derecesinde de önemli azalma olmuştur. Vertebral kemik kitlesinde yıllık kazanç %2-3 olarak hesaplanırken, apendiküler kemik kitlesinde artış olmamıştır⁽⁹⁹⁾.

Chappard ve arkadaşları, 120 gün yatak istirahati alan, 15 hastanın bir kısmına günde 900 mg. etidronat disodyum, bir kısmına plasebo vermişlerdir. Histokimyasal metotlarla osteoklastları araştırmışlar ve etidronat disodyum alan grupta kortikal kemik parametrelerinde bir değişiklik olmazken, trabeküler osteoklastların sayısında %78'lik bir azalma olmuştur. Tedavi edilmemiş grupta, kortikal osteoklastların sayısında önemli bir değişiklik olmazken, trabeküler osteoklastlarda %95.2 artış saptamışlardır⁽¹⁰⁰⁾.

Etidronat disodyum kemik hücrelerin aktivasyonunu azaltmaksızın, osteoklast fonksiyonu inhibe eden, postmenapozal osteoporoz tedavisinde önerilen, yeni bir antirezorbtif ajandır. Uyguladığımız siklik etidronat disodyum tedavi programı literatür ile benzerdir^(98, 99). Hastalarımıza 14 günlük 400 mg/gün etidronat

tedavisinden sonra, 2.5 ay süreyle kalsitriolü 0.50 µg/gün günde ikiye bölünmüş dozlarda ve 1000 mg/gün kalsiyum verdik.

Malabsorbsiyon, postmenapozal osteoporozlu hastalarda sık rastlanan bir bulgudur^(101, 102). Osteoporotik hastalarda çok sayıda serum çalışmalarında, kalsiyum absorpsion defektini izah edecek şekilde 1.25 (OH)₂O₃ seviyesinde önemli azalma bulunmuştur. Gallagher ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir kaç çalışmada osteoporozlu kadınlarda sentetik kalsitriolün etkisi araştırılmıştır⁽⁹²⁾. Günde 2 kez 0.25 µg kalsitriol tüm hastalarda kalsiyum absorpsionunu düzeltmiş ve kalsiyum balansını normale getirmiştir. Kemik rezorpsionunun bir belirtisi olan idrar hidroksiprolini de, 2 yıl sonra normale dönmüştür. Tilyard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bu çalışmaya benzerdi⁽¹⁰³⁾. Heriki çalışmada da 2-3 yıl sonra yeni vertebral fraktür insidansının azaldığı belirtilmiştir.

Bizde çalışmamızda kalsitriolü, siklik etidronat disodyum ve kalsiyum ile kombine ettik. Verilen dozlar ve uygulanış şekli literatür ile benzerdi. Toplam 6 aylık sürenin sonunda DEXA ile elde ettiğimiz kemik yoğunluğunun hem vaka hem de kontrol grubuna aynı medikal tedaviyi uygulamamıza rağmen, egzersiz verilen vaka grubunda daha fazla olduğunu saptadık. Kontrol grubunda kemik yoğunluğu 0.665 ± 0.05' den 0.676 ± 0.05 'e vaka grubunda 0.653 ± 0.06'dan 0.683 ± 0.06'ya çıktı (p < 0.05 < p < 0.0001).

Literatürlerde verilen örneklerde, egzersiz verilen grupta kemik yoğunluğunda artışlar saptanırken, genellikle kontrol gruplarında azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda saptadığımız artış, uyguladığımız ilaç kombinasyon tedavisine bağlıdır.

Etidronat disodyum, kalsitriol ve kalsiyumla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda yine kemik yoğunluğuna olan olumlu etkilerinden söz edilmiştir. Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha uzun sürede (~2-3 yıl) toplanmıştır. Biz de, ilaç tedavisinin etkinliği

konusunda 6 aylık tedavi süresinin kısa olduğu ve daha uzun süreli çalışmalar gerektiği düşüncesindeyiz. Ancak sadece ilaç tedavisi verdiğimiz kontrol grubundan elde ettiğimiz yaklaşık %1'lik artış, 6 aylık bir süre için literatürler ile paralellik göstermektedir.

Egzersiz verdiğimiz grupta elde ettiğimiz vertebral kemik yoğunluğundaki %4.3 lük artış, postmenapozal osteoporozlu kadınlarda egzersizin önemini bir kez daha kanıtlamıştır. Bu sonucumuz şimdiye kadar bu konuda araştırma yapmış araştırmacıları ile uyumluluk göstermektedir.

Araştırmamızın sonucu olarak, osteoporozda uygulanan her medikal tedavinin yanında egzersizin mutlaka yer alması gerektiğini belirtiyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, postmenapozal osteoporozlu hastalarda kemik kaybının önlenmesi ve kemik mineral yoğunluğunun arttırılmasında egzersizin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada şu sonuçlar elde edildi;

1- Toplam 6 aylık süre içinde egzersiz verdiğimiz grupta, DEXA ile değerlendirdiğimiz kemik yoğunluğunda % 4.3, kontrol grubunda ise %0.9 artış sağlamıştır.

2- Her iki gruba verilen Etidronat disodyum, kalsitriol ve kalsiyum tedavisinin etkinliğini değerlendirmenin 6 aylık bir süre için yetersiz olduğu ve en az 2-3 yıllık bir çalışmanın gerektiği sonucuna vardık.

3- HAQ skoruna göre, egzersiz yapan grupta daha fazla olmak üzere, her iki grupta hastaların günlük yaşam aktivitelerinde anlamlı düzelme saptandı ve hastaların günlük yaşamada kendilerine olan güvenleri arttı.

4- Egzersiz yapan grupta idrar hidroksiprolini, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azaldı.

5- Her iki grupta hastaların diğer laboratuvar bulguları tedavi öncesi ve sonrası normaldi. İki grup arasında ve tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde anlamlı fark bulunmadı.

6- Postmenapozal osteoporoz tedavisinde, hangi medikal tedavi kullanılırsa kullanılsın mutlaka egzersiz ile kombine edilmelidir.

Çalışmamızda, egzersizin osteoporozdan korunmada ve osteoporozun tedavisinde önemli olduğu ve tedavi programında mutlaka yer alması gerektiği kanıtlanmıştır.

7. ÖZET

Bu çalışma, egzersizin osteoporoz tedavisindeki etkinliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla, klinik muayene ve DEXA (Dual foton X absorpsiometri) yöntemiyle postmenapozal osteoporoz tanısı konulan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Egzersiz grubunda yeralan 20 hastaya medikal tedaviye ilave olarak, haftada 2 gün birer saat süre ile sırt extension ve postür egzersizleri ile, haftada 3 gün birer saatlik hızlı yürüme egzersiz programı uygulandı. Kontrol grubundaki 40 hastaya ise sadece medikal tedavi verildi. Medikal tedavide her iki gruba 2 hafta etidronat disodyum 400 mg/gün; takiben 10 hafta 0.5 µg/gün ve elementer kalsiyum 1000 mg/gün verildi. Tedavi 6 ay sürdürüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası DEXA yöntemi ile, L₁-L₄ vertebralarda trabeküler kemik yoğunluğu ölçüldü. 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeylerine bakıldı, HAQ (Health Assessment Questionnaire) yöntemi ile günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ile değerlendirildi.

Tedavi sonunda, egzersiz grubunda kemik dansitesinde % 4.3, kontrol grubunda yaklaşık % 1.0'lik artış görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yine egzersiz grubunda 24 saatlik üriner hidroksiprolin düzeylerinde anlamlı azalma görüldü ($p<0.01$).

Egzersiz grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta GYA'lerinde anlamlı düzelmeler görüldü ($p<0.001$).

8. SUMMARY

This study was performed to evaluate the effectiveness of the exercise for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Patients who were diagnosed as osteoporotic by clinical findings and DEXA (Dual photon X absorpsiometry) were randomly divided into two groups.

Both back extantion and posture exercises lasting for one hour were applied for twice a week and fast walking exercises lasting for one hour was applied for three times a week in addition to the medical treatment in group I (exercises group), while in group II (control group) only medical treatment was given.

Medical treatment consisted of etidronat disodium 400 mg/day for 2 weeks followed by calcitriol 0.5 µg/day and elementary calcium 1000 mg/day for 10 weeks. Treatment lasted for 6 monts.

At the beginning and at end of the study bone mineral density was examined at L₁-L₄ vertebrae by using DEXA, urinary hydroxyproline levels were measured in 24 hour collected urinary samples and daily living activites were assesed by using Health Assesment Questionnaire (HAQ).

At the end of the treatment BMD in group I and II increased to 4.3 % and 1.0 %, respectively.

This differences was statistically significant ($p < 0.01$). Urinary hydroxyproline levels in group I patients was significantly decreased ($p < 0.01$). Daily living activites were improved in both groups but more prominently in group I.

9. KAYNAKLAR

- 1- Hahn, H.B. : Osteopenic Bone Diseases. Arthritis, 113 : pp 1935-1942, 1993.
- 2- Lanyon, L.E., Rubin, C.T. : Static vs, dinamic loads as a stimulus for bone remodeling. J. Biomech 15 : 767-781, 1984.
- 3- Riggs, B.L., Wahner, H.W., Dunn, W.L. : Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging : Relationship to spinal osteoporosis. J. Clin. Invest., 67 : 328-335, 1981.
- 4- Güler, M. : Osteoporoz, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon el kitabı, Türkiye Klinikleri Yayınevi : pp 167-172, 1991.
- 5- Güler, M. : Osteoporoz; Karadeniz Tıp Günleri, KTÜ FTR anabilim dalı, Trabzon, 1995.
- 6- Heaney, R.P., Recker, R.R. and Saville, P.D. : Menopausal changes in calcium balance performance. J. Lab. Clin. Med., 92 : 953-963, 1978.
- 7- Puzas, J.E. : Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. William Byrd Press, Richmond, pp 11-15, 1990.
- 8- Mundy, G.R., Roodman, G.D. : Bone and mineral research. V. Ed. W.A. Peck, pp 209-280, Amsterdam 1987.
- 9- Eriksen, E.F., Kassem, M. : The cellular basis of bone remodeling. Triangle, 31 :45-56, 1992.
- 10- Eriksen, E.F., Hodgson, S.F., Eastell, R. : Bone remodeling in osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 5 :311, 1990.
- 11- Biberoglu, S. : Kemik Biyolojisi, Karadeniz Tıp Günleri, Trabzon, 1995.
- 12- Whyte, M.P., Bergfeld, M.A., Murphy, W.A. : Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated

- patients. *Am. J. Med.*, 72 :193-201, 1982.
- 13- Avioli, L.V., Mc Donald, J.E. Lee, S.W. : The influence of age on the intestinal absorption of calcium in women and its relation to calcium absorption in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin Invest.* 44 : 1960-1967, 1965.
 - 14- Silverman, A.L., Madison, R.E. : Decreased incidence of hip fracture in hispanics, blacks and asians. *Am. J. Puplic Health*, 78: 1482-1483, 1988.
 - 15- Mazess, R.B., Mather, W.E. : Bone mineral content in Canadian, Eskimos. *Hum. Biol.*, 47 :45-63, 1975.
 - 16- Seeman, E., Hopper, J.L., Bach, L.A. : Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 320 : 554-558, 1989.
 - 17- Ott, S.M. : Editorial : Attainment of peak bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,71 : 1082A-1082C, 1990.
 - 18- Birge, S.J. and Dalsky, G. : The role exercise in preventing osteoporosis. *Puplic Healt Rep.* , 104 (Suppl.) : 54-58, 1989.
 - 19- Albright, F., Smith, P.H., Richardson, A.M. : Postmenopausal osteoporosis. *Jama.*, 116 : 2465-2474, 1941.
 - 20- Gallagher, J.C. : The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Mineral* 9 : 215-227, 1990.
 - 21- Sinaki, M. Spinal osteoporosis. In : Sinaki M. ed. *Basic clinical rehabilitation medicine*. Toronto : BC. Decker, 215-224, 1987.
 - 22- Hahn, T.J. Metabolic Bone Disease. In : *Textbook of Rheumatology*. Kelley WN, Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B.(eds.) , W.B. Saunders Company, pp 1593-1622, Philadelphia, 1993.
 - 23- Sindel, D. : Osteoporozda tanı yöntemleri. *Karadeniz Tıp Günleri, Trabzon* ,1995.
 - 24- Larson, K.A., Shannon, S.C. : Decreasing the incidence of osteoporosis related. *Injuries Through Diet and Exercise*. *Public Healthy Rep.*, 99(6) : 609-613, 1984.

- 25- Aloia, J., Cohn, S.H., Ostuni, J.A. : Prevention of Involutional bone loss by exercise. *Ann. Intern. Med.*, 89 : 356-358, 1978.
- 26- President's Council on Physical Fitness : A program for Men and Women. Washington, D.C., United States Government Printing Office, 1965.
- 27- Prior, J.C., Vigna, Y.M., Schechter, M.T., Burgess, A.E. : Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N. Engl. J. Med.*, 323 : 1221-1227, 1990.
- 28- Matkovic, V., Fontana, D., Tominac, C. : Factors that influence peak bone mass formation : a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52 : 878-888, 1990.
- 29- Cumming, R.G. : Calcium intake and bone mass : A quantitative review of the evidence. *Calcif. Tissue Int.*, 47 : 194-201, 1990.
- 30- Dawson-Hughes, B., Dalial, G.E., Krall, E.A. : A contorolled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 323 : 878-883, 1990.
- 31- Heaney, R.P., Recker, R.R., Saville, P.D. : Menopausal changes in calcium balance performance . *J. Lab. Clin. Med.*, 92 : 953-963, 1978.
- 32- Ettinger, B., Genant, H.K., Cann, C.E. : Postmenopausal bone loss is prevent by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann. Intern. Med.*, 106 : 40-45, 1987.
- 33- Van Beresteijn, E.C.H., Van't Hof, M., Schaafsma, G. : Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women : A longitudinal study. *Calcif. Tissue Int.*, 47 : 338-344, 1990.
- 34- Riggs, B.L., Seeman, E., Hodgson, J.F. : Effect on the fluoride calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis : Comparison with conventional therapy. *N. Engl. J. Med.*, 107 : 923-925, 1982.
- 35- Paganini-Hill, A., Ross, R.K., Gerkins, Y.R. : Menopausal

- estrogen therapy and hip fractures. *Ann. Intern. Med.* 95 : 28-31, 1981.
- 36- Riis, B.J., Thomsen, K., Strom, V., Christiansen, C. : The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156 : 61-65, 1987.
 - 37- Prior, J.C. : Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr. Rev.*, 1 : 386-398, 1990.
 - 38- Need, A.G., Horowitz, M., Walker, C.J. : Cross-over study of fat-corrected forearm mineral content during nandrolone decanoate therapy for osteoporosis. *Bone*, 10 : 3-6, 1989.
 - 39- Need, A.G., Horowitz, M., Bridges, A. : Effect of nandrolone decanoate and antiresorptive therapy on vertebral density in osteoporotic postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 149 : 57-60, 1989.
 - 40- Wasnich, R.D., Benfante, J., Yano, K. : Thiazide effect on the mineral content of bone. *N.Engl. J. Med.*, 309 : 344-347, 1983.
 - 41- Krane, S.M., Holick, M.F. : Metabolic elevent Edition Mc Graw-Hill Book Company, New York, 337 : 1889-1994, 1987.
 - 42- Riggs, L.B. : Osteoporosis, *Cecil Textbook of Medicine* Wyngaarden and Smith part XVIII, pp 1456-1460, 1985.
 - 43- Sinaki, M., Mikkelsen, B.A. : Postmenopausal spinal osteoporosis. Flexion versus Extansion Exercises. *Arch. Phys. Med. Rehab.*, 86 : 593-596, 1984.
 - 44- Saxson, R.R., Basset, L.W.M.D. : Osteoporosis Current Concepts *Hospimedica*, 5(6) : 53-58, 1987.
 - 45- Dambacher, M.A., Ruegsegger, P. : Osteoporozun ilaçla tedavisi "Genel Görünüş" *Sandoz Bülteni*, 1 : 22-25, 1988.
 - 46- Dilşen, G. : Osteoporoz, *Klinik Araştırmalar Bülteni*, Sandoz, Ocak, 1988.
 - 47- Christiansen, C., Riis, B.J. : 17-beta-estradiol and continious norethisterone : A unique treatment of established osteoporosis

- in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71 : 836-841, 1990.
- 48- Lindsay, R., Tahme, J. F. : Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet. Gynecol.*, 72 : 290-295, 1990.
 - 49- Azria, M. : *The Calcitonins*. New York, NY, Karger, 1989.
 - 50- Chambers, T.J., Moore, A. : *The Calcitonins*. *J. Clin. Endo. Metab.*, 57 : 819, 1983.
 - 51- Civitelli, R., Gonellis, S., Zacchei, F. : Treatment of osteoporosis, 82 : 1268-1274, 1988.
 - 52- Overgaard, K., Christiansen, C., Riis, B.J. In : "Osteoporosis 1990", Christiansen, C., Overgaard, K. Eds. *Osteoporosis Publ.*, 1888-1891, Copenhagen 1990.
 - 53- Fleisch, H. : Diphosphonates; history and mechanism of action. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 3 : 279-287, 1981.
 - 54- Sepici, V. : Romatizmal Hastalıklar " Osteoporoz" pp 464-482, 1994.
 - 55- Brandi, M.L. : Ipriflavone influences the osteoblastic phenotypes in vitro. *Osteoporosis Int.*, 3(Suppl 1) : 226-229, 1993.
 - 56- Riggs, L. : Treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 91(S5B) : 37-41, 1991.
 - 57- Riggs, L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M. : Osteoporosis. *J. N. Engl. J. Med.*, 322 : 802-809, 1990.
 - 58- Arnaud, C.D., Kolb, F.O. : The calcitrophic hormones and metabolic bone diseases. "Basic and clinical Endocrinology, Editör : Greenspan F., Lange, Connecticut 1991.
 - 59- Krone, SM, Holick MF. : Metabolic bone disease "Harrison's principles of internal Medicine, 1991.
 - 60- Berker, C. : Osteoporozda egzersizin rolü (Uzmanlık Tezi) İstanbul, 1987.
 - 61- Kriska, A.M., Sandler, B.R., Cauley A.J. : The assesment of

historical physical activity and its relation to adult bone parameters. Am. Jour. of Epidemiology, 127(5) : 1053-1061, 1988.

- 62- Tobis, J.S. : Physical Medicine for the Osteoporotic Patient. Edi. Barzel, S.V.; Osteoporosis, New-York, 133-139, 1970.
- 63- Sinaki, M., Mikkelsen, B.A. : Postmenopausal spinal Osteoporosis. Flexion versus Extension Exercises. Arc. Phy. Med. Rehab., 86 : 593-596, 1984.
- 64- Siscovick, D.S., Laporte, R.E., Newman, J.M. : The disease spesific benefits and risks of Physical Activity and Exercise, Public Health Rep., 100(2) : 180-185, 1985.
- 65- Goodman, C.E., M.D. : Osteoporosis : Protective measures of nutrition and exercise Geriatrics, 40(4) : 59-60, 65-77, 1985.
- 66- Huddleston, L.A., et al. : Bone Mass in Life Time Tennis Athletes. Jama, 244(10) : 1107-1109, 1980.
- 67- Hollo, I., Gergely, I. : Exercise and Osteoporosis; Br. Med. J., 290(22) : 1902, 1985.
- 68- Chow, R., Harrison, J., Dornan, J. : The prevention and rehabilitation of osteoporosis program : exercise and osteoporosis. Int. J. Rehab. Research., 12(1) : 49-56, 1989.
- 69- Geusens, P., Dequeker, J. : Influence of Exercise on Bone Mineral Content and Density. Bone and Mineral, 14 : 61-70, 1991.
- 70- Nelson, E.M., Fisher, E.C., Dilmanian, F.A., Dallal, E.G. : A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effects on bone. Am. J. Clin. Nutr., 53 : 1304-1311, 1991.
- 71- Abramson, A.S., Delagi, E.F. : "Influence of Weight Bearing and Muscle Contraction on Disuse Osteoporosis, Arch. of Phys. Med. Reh., 147-151, 1961.
- 72- Chow, R., Harrison, J., Notarius, C. : Effect of two randomised exercise programmes on bone mass of healty postmenopausal

- women. *British med. journal.*, 295 : 1441-1446, 1986.
- 73- Smith, E.L.Jr., Reddon, W., Smith, P.E. : Physical activity and calcium modalites for bone mineral increase in aged women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 13 : 60-64, 1981.
 - 74- Smith, E.L., Reab, D.M. : Osteoporosis and Physical Activity. *Acta Med. Scand.*, 711 : 149-156, 1986.
 - 75- Huijsman, R. Wielink, G. : Effect of physical activity in the elderly : a review of current literature and the possibility of economic evaluation. *Tijdschrift Voor Gerontologie en Geriatric.*, 26(6) : 237-249, 1994.
 - 76- Ruegsegger, P., Dambacher, M.A. : Bone loss in Premenopausal and postmenopausal women. *The journal of Bone and joint Surgery*, 66A(7) : 1015-1023, 1984.
 - 77- Sinaki, M., Offard, K.D. : Physical activitiy in postmenopausal women. Effect on back muscle strength and bone mineral density of the spine. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 69(4) : 277-280, 1988.
 - 78- Krolner, B. : Physical Exercise as Prophylaxis Against Involutinal Vertebral Bone Loss: A controlled Trial. *Clinical Science*, 64 : 541-546, 1983.
 - 79- Shimegi, S., Yanagita, M., Okano, H., Yamada, M. : Physical exercise increases bone mineral density in postmenopausal women. *Endocrine Journal*, 41(1) : 49-56, 1994.
 - 80- Dalen, N., Jacobson, B. : Bone mineral assay choice of measuring sites. *Invest. Radiol.*, 9 : 174-185, 1974.
 - 81- Vogel, J.M., Wasnich, R.D., Ross, P.D. : The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements : a review. *Bone Mineral*, 5 : 35-58, 1988.
 - 82- Simkin, A., Ayalon, J., Leichter, I. : Increased Trabecular Bone Density Due to Bone-Loading Exercises in Postmenopausal Osteoporotic Women. *Calcif. Tissue Int.*, 40 : 59-63, 1987.
 - 83- Tsukahara, N., Toda, A., Goto, J., Ezawa, I. : Cross-sectional

and longitudinal studies on the effect of water exercise in controlling bone loss in japanese postmenopausal women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminalogy*, 40(1) : 37-47, 1994.

- 84- Bloomfield, S.A., Williams, N.I., Lamb, D.R., Jackson, R.D. : Non-weight bearing exercise may increase lumbar spine bone mineral density in healthy postmenopausal women. *American Journal of Physical Med. and Reh.*, 72(4) : 204-209, 1993.
- 85- Grove, K.A., Londeree, B.R. : Bone density in postmenopausal women : high impact vs. low impact exercise : *Medicine Science in Sports and Exercise*, 24(11) : 1190-1194, 1992.
- 86- Dawson-Hughes, B., Dallal, G.E., Krall, E.A. : A controlled Trial of the effect of calcium supplementation on Bone Density in Postmenopausal women. *The New Eng. Jour. of Med.*, 323 : 878-883, 1990.
- 87- Metz, J.A., Anderson, J.J., Gallagher, P.N.Jr. : Intakes of calcium, phosphorus and protein and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58(4) : 537-542, 1993.
- 88- Horowitz, M., Need, G.A., Philcox, J., Nordin, C. : Effect of calcium supplementation on urinary hydroxproline in osteoporotic postmenopausal women. *The Ame. Jour. of Clin. Nutrition.*, 39 : 857-859, 1984.
- 89- Dalsky, G.P., Stocke, K.S., Ehsani, A.A. : Weight-Bearing Exercise Training and Lumbar Bone Mineral Content in Postmenopausal Women. *Annals of Internal Medicine*, 108 : 824-828, 1988.
- 90- Lau, E.M., Woo, J., Leung, P.C. : The effect of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporosis International*, 2(4) : 168-173, 1992.
- 91- Prince, R.L., Smith, M., Dick, M.I. : A comparative Study of

- Exercise, Calcium Supplementation and Hormone-Replacement Therapy. The New Eng. Journal of Medicine, 325 : 1184-1195, 1991.
- 92- Gallagher, J.C. : Metabolic Effects of Synthetic Calcitriol in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Metabolism*, 39(4): 27-29, 1990.
- 93- Caniggia, A., Nuti, R., Lore, F., Martini, G. : Long-Term Treatment with Calcitriol in Postmenopausal Osteoporosis. *Metabolism*, 39(4): 43-49, 1990.
- 94- Aloia, F., Vaswani, A., Yeh, K. : Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am. J. of Med.*, 84 : 401-408, 1988.
- 95- Ott, S.M., Chesnut, C.H. : Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann. Intern. Med.*, 110 : 267-274, 1989.
- 96- Gallagher, J.C., Jerpback, C.M., Jee, W.S.S. : 1.25-Dihydroxy vitamin D₃ ; Short and long-term effects on bone and calcium metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 79 : 3325-3329, 1982.
- 97- Riggs, B.L., Nelson, K.I. : Effect of long-term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61 : 457-461, 1985.
- 98- Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H.K., Sorensen, O.H. : Effect of intermittent cyclical Etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Eng. J. Med.*, 322 : 1265-1271, 1990.
- 99- Watts, N.B., Harris, S.T., Genant, H.K. : Intermittent cyclical Etidronate Treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New Eng. Journal of Medicine*, 323 : 71-79, 1990.
- 100- Charppard, D., Petitjean, M., Alexandere, C., Vico, L. : Cortical

Osteoclasts are Less Sensitive to Etidronate than Trabecular Osteoclasts. *Journal of Bone and Min. Research.*, 6(7) : 673-679, 1991.

- 101- Caniggia, A., Gennari, C., Bianchi, V., Guideri, R. : Intestinal absorption of Ca in senile osteoporosis. *Acta Med. Scand.*, 173 : 613, 1963
- 102- Gallagher, J.C., Aaron, J., Horsman, A., Marshall, D.H., Nordin, B.C. : The crush fracture syndrome in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2 : 293-315, 1973.
- 103- Tilyard, M.W. : Low dose calcitriol versus calcium in established postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 39(1) : 50-52, 1990.

EKLER

EK-TABLO 1. KEMİK YOĞUNLUĞU

VAKA				KONTROL							
NO	T.Ö	T.S.	FARK	NO	T.Ö	T.S.	FARK	NO	T.Ö	T.S.	FARK
1	0.639	0.678	% 6	1	0.670	0.677	%-1.1	21	0.693	0.706	% 1.7
2	0.641	0.686	% 4.8	2	0.715	0.698	%-2.3	22	0.619	0.638	% 2.6
3	0.683	0.719	%5.2	3	0.619	0.638	%2.6	23	0.641	0.630	% -1.7
4	0.558	0.576	%3.2	4	0.658	0.666	%1.3	24	0.720	0.712	% -1.0
5	0.704	0.716	%1.3	5	0.743	0.735	%-1.0	25	0.617	0.626	% 1.4
6	0.646	0.697	%6.8	6	0.686	0.690	% 0.4	26	0.738	0.759	% 2.5
7	0.670	0.704	%4.4	7	0.624	0.633	%1.2	27	0.653	0.646	% -1.0
8	0.736	0.774	%5.2	8	0.734	0.776	%5.1	28	0.609	0.610	% 0.1
9	0.671	0.696	%3.2	9	0.494	0.520	%5.4	29	0.644	0.671	% 2.9
10	0.697	0.716	%2.8	10	0.703	0.706	%0.2	30	0.681	0.684	% 0.3
11	0.715	0.757	%5.9	11	0.726	0.704	%-2.1	31	0.650	0.633	% -2.0
12	0.675	0.691	%2.4	12	0.735	0.713	%-3.1	32	0.694	0.731	% 4.6
13	0.678	0.724	%6.8	13	0.698	0.697	%-0.1	33	0.634	0.661	% 3.7
14	0.643	0.679	%4.2	14	0.733	0.738	%0.5	34	0.624	0.657	% 4.6
15	0.508	0.535	%5.4	15	0.688	0.697	%1.2	35	0.686	0.720	% 4.9
16	0.614	0.646	%4.5	16	0.617	0.612	%-0.6	36	0.694	0.712	% 2.3
17	0.684	0.720	%5.2	17	0.643	0.631	%-1.6	37	0.697	0.700	% 0.3
18	0.726	0.756	%4.1	18	0.707	0.717	%1.1	38	0.713	0.734	% 2.5
19	0.522	0.533	%2.2	19	0.625	0.656	%3.1	39	0.621	0.631	% 1.1
20	0.652	0.676	%3.1	20	0.559	0.564	%0.9	40	0.611	0.612	% 0.1
ort.	0.653	0.683	0.043					ort.	0.665	0.676	0.009
	±	±	±						±	±	±
	0.01	0.01	0.01						0.008	0.009	0.02

EK- TABLO 2. HAQ

VAKA			KONTROL					
NO	T.Ö.	T.S.	NO	T.Ö.	T.S.	NO	T.Ö.	T.S.
1	0.95	0.55	1	1.05	1.00	21	0.80	0.50
2	0.85	0.45	2	1.00	1.10	22	0.75	0.45
3	0.90	0.40	3	0.90	0.80	23	0.85	0.90
4	1.00	0.60	4	0.95	0.85	24	0.90	0.50
5	0.70	0.35	5	0.85	0.85	25	0.90	0.60
6	0.80	0.25	6	0.90	0.80	26	0.80	0.50
7	0.85	0.50	7	0.80	0.65	27	0.85	0.60
8	0.75	0.30	8	0.75	0.55	28	0.95	0.55
9	0.95	0.50	9	1.05	0.95	29	0.85	0.50
10	0.90	0.50	10	0.80	0.70	30	0.70	0.30
11	0.90	0.55	11	0.85	0.75	31	0.95	0.85
12	0.80	0.45	12	0.90	0.85	32	0.90	0.40
13	0.85	0.45	13	0.95	0.90	33	0.95	0.60
14	0.90	0.45	14	0.75	0.65	34	0.90	0.50
15	1.00	0.55	15	0.85	0.65	35	0.85	0.50
16	0.75	0.25	16	0.80	0.65	36	0.80	0.50
17	0.80	0.45	17	0.90	0.75	37	0.90	0.55
18	0.85	0.35	18	0.95	0.60	38	0.85	0.65
19	0.95	0.50	19	0.85	0.55	39	0.80	0.45
20	0.90	0.30	20	1.10	0.95	40	0.75	0.60
ORT.	0.86	0.43				ORT.	0.87	0.66
	±	±					±	±
	0.01	0.02					0.01	0.02

EK- TABLO 3. (a).

VAKA GRUBU

No	Ca		P		Alkalen Fosfataz		Id.Hidroksiprolin	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
1	10.0	9.8	4.5	3.8	62	68	35	26
2	9.3	9.1	4.6	3.9	112	92	18	12
3	9.7	9.6	4.6	3.7	47	49	16	15
4	9.7	9.2	3.7	4.6	116	120	27	18
5	9.3	10.2	4.7	3.8	100	77	10.1	9.8
6	9.7	9.8	3.6	3.9	96	90	23	21
7	9.1	9.3	4.0	3.8	58	63	18	12
8	9.8	9.2	4.3	3.2	72	79	9	11
9	9.7	9.4	4.6	4.7	94	82	58	32
10	9.1	9.6	3.8	4.2	118	125	55	48
11	9.7	9.2	4.1	3.9	48	56	15	10
12	9.2	9.6	3.7	4.2	108	119	24	21
13	9.7	9.2	3.1	3.5	93	96	52	45
14	9.8	10.1	4.1	4.6	55	63	38	26
15	9.4	9.1	3.0	3.8	117	124	29	21
16	9.7	9.2	2.8	3.4	138	136	32	28
17	9.5	9.8	4.5	3.9	62	57	23	35
18	9.3	9.6	4.2	4.7	127	87	28	32
19	9.4	9.2	4.3	3.8	76	82	46	38
20	9.2	10.5	4.3	3.9	63	72	37	24
ORT.	9.5	9.5	4.0	4.0	88.1	86.9	29.65	24.24
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.05	0.09	0.12	0.10	6.3	5.7	3.23	2.55

EK-TABLO 3. (b).
KONTROL GRUBU

No	Ca		P		Alkalen Fosfataz		İd.Hidroksiprolin	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
1	9.2	9.0	4.2	3.9	65	61	27.3	32
2	8.9	9.2	3.7	3.9	129	118	44	45
3	9.7	9.1	4.0	3.7	126	124	28	25
4	9.7	9.3	3.6	3.8	51	46	27	23
5	9.3	10.3	4.1	4.2	130	126	17	21
6	9.4	9.1	2.8	3.1	72	71	31	33
7	9.6	9.3	4.2	4.4	68	62	26	22
8	9.7	9.2	3.5	3.7	102	98	18	14
9	9.4	9.6	3.6	3.8	76	74	60	51
10	10.1	9.8	4.3	4.5	98	91	15	16
11	9.8	9.4	4.3	4.1	90	92	22	25
12	9.7	10.2	4.7	4.8	58	53	29	32
13	9.2	9.8	3.9	4.2	62	63	45	47
14	9.4	9.1	3.8	3.7	75	72	18	20.3
15	10.5	9.7	4.2	3.9	118	116	32	28
16	9.2	10.5	3.4	3.6	85	82	21	18
17	9.6	9.7	3.6	3.5	92	95	37	32
18	9.3	9.1	4.3	4.1	112	115	17	18
19	9.8	9.4	3.9	3.8	96	93	19	17
20	9.1	9.6	9.3	4.1	86	89	38	41
21	9.7	9.5	4.3	4.1	91	90	12	8.9
22	9.4	9.1	3.8	4.2	47	42	28	25
23	9.6	9.3	3.4	4.3	120	116	46	49
24	9.2	10.4	3.9	4.2	58	56	21	18
25	9.5	9.7	3.2	3.6	62	65	26	22
26	9.7	9.8	4.1	4.3	44	41	19	16
27	9.1	9.4	4.3	4.2	76	72	32	30
28	9.3	9.6	3.7	4.1	82	85	18	15
29	10.2	9.7	3.9	4.6	91	95	12	10
30	9.8	9.1	3.2	3.7	75	71	10.4	9
31	9.6	9.2	4.7	4.2	86	92	24	26
32	9.4	9.3	4.1	4.2	120	118	31	25
33	9.7	9.6	4.2	3.8	125	121	35	32
34	9.2	9.4	4.3	4.5	62	60	28	26
35	9.8	9.3	3.7	4.2	118	110	24	21
36	9.3	10.1	4.1	4.6	72	75	16	12
37	9.6	9.2	4.2	3.8	128	129	23	21
38	9.2	10.2	3.7	4.1	112	116	19	12
39	9.6	9.8	3.7	3.8	110	111	11	9.8
40	9.2	9.1	4.4	4.6	68	70	13	12
ORT.	9.5	9.5	3.9	4.0	88.47	86.55	24.99	24.0
	± 0.05	± 0.06	± 0.06	± 0.05	± 4.0	± 4.1	± 1.52	± 1.75