



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEKONDER OSTEOPOROZ NEDENLERİ: ÜÇÜNCÜ BASAMAK ENDOKRİN MERKEZ DENEYİMİ

Dr. ÖMER FARUK İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEKONDER OSTEOPOROZ NEDENLERİ: ÜÇÜNCÜ BASAMAK ENDOKRİN MERKEZ DENEYİMİ

Dr. ÖMER FARUK İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ZAFER PEKKOLAY

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. . Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Hasan İNCE, Arş.Görevlisi, Mehmet Sıddık DİLEK 'e teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vakitlerini ayıran sayın hocam Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY hocama ayrıyeten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiç esirgemeyen, babam Bengin İNCE , eşim Betül İSMAİLOĞLU İNCE'ye teşekkürlerimi sunuyorum. Kasım 2009 da vefat eden, bu günlere gelmemde emeği çok olan maalesef bu günlerimi göremeyen annem Hazal İNCE'yi minnetle ve rahmetle anıyorum .

DR. ÖMER FARUK İNCE

DIYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada üçüncü basamak bir merkezde herhangi bir nedenle kemik mineral yoğunluğu bakılan erişkin hastalar arasından sekonder osteoporoz nedenlerini araştırmak hedeflenmiştir.

Metod: Bu retrospektif çalışma 1 Ocak 2019- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanelerinin tüm ünitelerine başvurmuş ve herhangi bir nedenle kemik mineral yoğunluğu bakılmış hasta popülasyonu arasından yaşları 18-50 yaş olan ve Z skor $< -2,0$ SD altında olan sekonder osteoporoz tanımına uyan hastalarla yapılacaktır. Hasta dosyalarından sekonder osteoporoz nedenleri tam olarak irdelenmiş hastalar çalışmaya alınacaktır. Verilerin istatistiksel analizleri yapılacaktır.

Bulgular: Toplam 5688 DEXA raporu incelenmiş olup 1686 hastanın yaşı 18-50 arasında saptandı. 245 hasta sekonder osteoporoz tanımına uymaktaydı. Verileri tam olan 184 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 184 hastanın 77'si(%41,8) erkek, 107 hasta %58,2'i kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 31,4 iken; kadın hastaların yaş ortalaması 30,6 yıl olarak tespit edilmiştir. Kadın erkek arasında yapılan Z skoru ile bakılan istatistiksel analizde erkeklerin Z skoru daha düşük bulunmuş olup ($p<0.01$) anlamlı tespit edilmiştir. Erkeklerin Z skoru ortalaması- 3,4 iken, kadınlarda bu değer -2,98 olarak saptandı. İlaçlara bağlı osteoporozda en sık neden steroid olarak saptandı. Sekonder osteopozlu hastaların %73,9'unda D vitamini düzeyi <30 ng/ml idi.

Çalışma hastaları sekonder etyolojiler açısından değerlendirildiğinde hipogonadizm %12, talasemi %10,9, gluten enteropatisi %9,8, steroid kullanımı %8, bağ dokusu hastalıkları %7,6, hiperkalsiüri %7,1, idiopatik %7,1, D vitamini eksikliği %4,9, malabsorbsiyon %3,8, paratiroid adenomu %2,7 ile etyoloji olarak bulunmuştur. Sık görülen sekonder osteoporoz nedenleri ortalama Z skorları incelendiğinde Z Skoru: -4,0 ile paratiroid adenomu olan hastalar en düşük, en yüksek Z skoru -2,8 ile D vitamini eksikliği, hipofizer yetmezlik ve idiyopatik osteoporoz tanılı hastaların olduğu saptandı.

Sonuç: Erişkin osteoporozlu popölasyonda yedi hastadan birinde sekonder osteoporoz mevcuttur. Sekonder osteoporoz kadınlarda daha sıktır. Erkeklerin kemik mineral yoğunluğu kadınlardan daha kötüdür. Etyolojik nedenler sıklık sırasına göre sırasıyla hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi, çölyak hastalığı ve steroid kullanımı olarak saptanmıştır. Z skor paratiroid adenomlu hastalarda ve osteogenesis imperfecta da en düşüktür.

Anahtar kelimeler: Sekonder osteoporoz; Erişkin, Kemik mineral yoğunluğu



ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to investigate the causes of secondary osteoporosis among adult patients whose bone mineral density was evaluated for any reason in a tertiary center.

Methods: This retrospective study was conducted among the patient population who applied to all units of Dicle University Hospitals between January 1, 2019 and December 31, 2021 and whose bone mineral density was checked for any reason, and those aged between 18-50 years and those who met the definition of secondary osteoporosis with a Z score < -2.0 SD. will be made with patients. Patients whose secondary osteoporosis causes were fully examined from the patient files will be included in the study. Statistical analyzes of the data were performed.

Result: A total of 5688 DEXA reports were reviewed, and the age of 1686 patients was found to be between 18-50. 245 patients met the definition of secondary osteoporosis. 184 patients with complete data were included in the study. Of 184 patients included in the study, 77 (41.8%) were male, and 58.2% of 107 patients were female. While the mean age of male patients was 31.4; The mean age of female patients was 30.6 years. In the statistical analysis performed with the Z score between men and women, the Z score of men was found to be lower ($p < 0.01$). While the mean Z score of men was 3.4, this value was -2.98 in women. Steroid was the most common cause of drug-induced osteoporosis. Vitamin D level was < 30 ng/ml in 73.9% of patients with secondary osteoporosis.

When the study patients were evaluated in terms of secondary etiologies, hypogonadism 12%, thalassemia 10.9%, gluten enteropathy 9.8%, steroid use 8%, 7.6% connective tissue diseases, 7.1% hypercalciuria, 7.1% idiopathic, 4% .9 vitamin D deficiency, 3.8% malabsorption, 2.7% parathyroid adenoma were found as etiology in the patient. When the mean Z scores of common causes of secondary osteoporosis were

examined, it was found that patients with parathyroid adenoma with a Z Score of -4.0 had the lowest, and patients with a diagnosis of vitamin D deficiency, pituitary insufficiency and idiopathic osteoporosis with the highest Z score of -2.8.

Conclusion: In the adult population with osteoporosis, one in seven patients has secondary osteoporosis. Secondary osteoporosis is more common in women. Men's bone mineral density is worse than women's. Etiological causes were determined as hypogonadotropic hypogonadism, thalassemia, celiac disease and steroid use, respectively, in order of frequency. Z score is lowest in patients with parathyroid adenoma and osteogenesis imperfecta.

Key words: Secondary osteoporosis; Adult, Bone mineral density

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	İ
ÖZET.....	İİ
ABSTRACT.....	İV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Osteoporoz Sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Osteoporoz Patogenezi.....	6
2.1.4. Osteoporoz Risk Faktörleri	7
2.2.1. Primer Osteoporoz.....	9
2.3.1. Sekonder Osteoporoz	10
2.3.2. Sekonder Osteoporoz Tanı Ölçütleri	12
2.3.3. Sekonder Osteoporozda Kemik Dansimometresinin Değerlendirilmesi	12
2.3.4. Sekonder Osteoporoz Laboratuvar Değerlendirmesi.....	12
2.3.5. Sekonder Osteoporoz Etiyolojik Nedenlerden Sık Görülenlerin Değerlendirilmesi	13
2.4.1. Osteoporozda Tedavi Yönetimi ve Sekonder Osteoporozda Tedaviye Yaklaşım	26
MATERYAL VE METOT	34
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi.....	34
2.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	34
2.3 Dışlama kriterleri	34
2.4 İstatistiksel Analiz	35
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

OP	Osteoporoz
SEC. OP	Sekonder Osteoporoz
DEXA	Dual Enerjili X-Ray Absorbsiyometri
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
SD	Standart Sapma
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IGA	İmmünglobin A
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
LH	Lüteinleştirici Hormon
PTH	Parathormon
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
DKK	Doruk Kemik Kitlesi
ANA	Anti Nükleer Antikor
PTHrP	Parathormon İlişkili Peptit
IBH	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
MM	Multiple Myelom
OI	Osteogenesiz Imperfecta
HPP	Hipofosfotazya
AS	Ankilozan Spondilit
SLE	Sistemik Lupus Eritematous
IV	İntravenöz
SC	Subkutan
RANKL	Nükleer Faktör Kappa-B Ligandı
SERM	Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü
DTMA	Depo Medroksiprogesteron Asetat
MG	Miligram
MCG	Mikrogram

TABLÖLAR

Tablo 1: Osteoporoz Sınıflandırılması	5
Tablo 3: Sekonder Osteoporozun Sık Görülen Nedenleri (25,26)	11
Tablo 4: Osteoporoz tedavisine kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri	27
Tablo 5: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyon ve dozları	29
Tablo 6: Sekonder osteoporoz hastaların Demografik özellikleri	36
Tablo 7: Sekonder osteoporoz hastalarında osteoporoz yapabilecek ilaç kullanımının cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 8: Hastaların D Vitamin Düzeyleri (ng/ml)	38
Tablo 9: Hastaların Biyokimyasal Belirteçleri	39
Tablo10: Sekonder Osteoporoz Hastalarının Etiyolojik Dağılımı ve Yüzdesi.....	40
Tablo11: Sık görülen Sekonder osteoporoz nedenleri ile Z skoru ilişkisi	43
Tablo 12: Sekonder Osteoporoz Gruplara Dağılımı	44

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, mikromimaride bozulma ve iskelet kırılabilirliği ile düşük kemik kütlesi ile karakterize, kırık riskinde artışa neden olan yaygın bir hastalıktır. Yaşlılarda morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. Erkeklerde kadınlara göre daha az yaygın olmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üstü yaklaşık 1,5 milyon erkekte osteoporoz vardır ve 3,5 milyon erkek daha risk altındadır(1). Dünya genelinde insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun artmasıyla giderek önem arz eden bir sağlık problemi halini almıştır. Güncel olarak 200 milyondan fazla kişinin osteoporotik olduğu varsayılmaktadır(2).

Osteoporoz, genelde kırık oluşana kadar klinik bulgu vermez. Bundan dolayı osteoporoz tanısı konulan hastaların sayısı buz dağının görünen kısmıdır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşur. Özellikle yaşlılarda sıktır, tedavi ve bakım için bireye olduğu kadar milletlerin sosyal güvenlik kurumlarına ve ekonomisine de aşırı yük getirmektedir. Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önlenemediği bir hastalıktır(2).

Osteoporoz birden fazla sınıflaması olmakla beraber en sık kullanılan etyolojik sınıflama olup iki kısımda incelenir. Primer osteoporoz daha çok insanların yaşlanma süreci sırasında meydana gelen bir kemik kaybıdır. Senil ve de postmenopazal olup yaşlanma sürecinde olan kemik kaybının ve östrojen eksikliğinin bir sonucudur. Sekonder osteoporoz ise çoğu zaman geri çevrilebilir sekonder nedenlere bağlı spesifik iyi tanımlanmış kemik kaybı olarak tanımlanır(3).

Osteoporoz tedavisi etyolojisine göre değişim göstermekle beraber ortak tedavi protokolleri de mevcuttur. Primer osteoporozda verilen tedaviler KMY(Kemik mineral yoğunluğu) artıracak tedavileri içermesine rağmen sekonder osteoporozda altta yatan nedene yönelik spesifik tedavinin yetmediği durumda KMY artıracak tedaviler verilir.

Sekonder osteoporozda değişik etiyolojik nedenlerin etkilemesiyle kemik yapısında osteoporotik kırıklara neden olan değişiklikler meydana gelir. Bu faktörler arasında azalmış mobilite, inflamatuvar sitokinler, sistemik glukokortikoid kullanımı, puberte gelişim bozuklukları ve düşük vücut kitlesi, endokrin nedenlere bağlı olanlar, maligniteler, kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar, karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar, romatolojik hastalıklar, İmmobilizasyon vb birçok neden sayılabilir.

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Hastaneleri kliniklerine ve polikliniklerine başvuran 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında kronik böbrek hastalığı, diyabet ve malignite olmayan DEXA çekilen hastalar arasında sekonder osteoporoz tanısı konulan hastaların demografik özellikleri, prognostik faktörleri ve etyolojisinde rol oynayan sekonder nedenlerin retrospektif şekilde incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Osteoporoz (OP),kemik kütlesinin azalması ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulmanın eşlik etmesi sonrası , kemiğin kırılabilirliğe yatkınlığının arttığı genelde sessiz seyreden sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir(4). Türkiye’de yaşanan toplum nüfusunun artması ile osteoporoz; önemli bir sağlık problemi olarak önümüze çıkmaktadır. Türkiye’de 2010 yılında yapılan FRAKTÜRK araştırmasına (5) göre toplumumuzda 50 yaş üzeri bireylerin %50’sinde osteopeni %25’ inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üzerinde kadınlarda %12,9 ve erkeklerin %7,5 ‘unda tespit edilmiş. Yine aynı çalışmada toplumumuzun 50-64 yaşları arasındaki popülasyonda 24.000/yıl oranında kalça kırığı saptanmış ve bunların dörtte üçünün kadın ve çoğunun 75 yaş civarında olduğu tespit edilmiş (5). Premenopozal kadınlardaki osteopeni ve osteoporoz, hastalarda düşük doruk kemik kütlesi nedeniyle ve doruk kemik kütlesine(DKK) ulaştıktan sonra gelen kayıpların sonucunda ya da her ikisinin bir arada olmasıyla meydana gelmektedir. DKK on sekiz yaşında %90 ‘a varan seviyelere ulaşırken genelde 30 yaş civarında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Kadınların çoğunda bu kemik kütlesi menopoza kadar çok az azalır genelde sabit kalırken, menopozdan sonra yaşlanma ve östrojen miktarının azalmasına bağlı kemik mineral yapısı bozulmaya başlar ve kemik kütlesi azalır. DKK %70 ‘e varan yüksek bir oranda genetik cinsiyet ve ırka bağlı değiştiremeyen faktörlerin etkisinde olup %25-30 oranında diyet ve egzersiz sorumlu bulunmuştur(6).

Sekonder osteoporoz tanısı için kemik mineral yoğunluğunun eşlik ettiği fragilite kırığı ya da buna eşlik eden sekonder nedenin tespitinin yapılmış olması gerekir. Premenopozal kadınlar menopozdaki kadınlarla kıyaslandığında yüksek doruk kemik kütlesi ve yüksek östrojen seviyesi olması bununla beraber daha büyük kas kütlesi ve kemik yapısının daha sağlam olması nedeniyle herhangi bir travma durumunda veya spontan gelişebilecek kırık riski daha düşüktür. Bunlar göz önüne alındığında premenopozal kadınlar, postmenopozal kadınlarla aynı z skoru yada daha düşük z skoruna sahip olsalar bile kırık riski daha düşük bulunmuştur(7).

Erkeklerde osteoporoz kadınlara nazaran az olmakla beraber yine de sık görülen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde osteoporoz daha az görülmesine rağmen dünyada gelişen kırıkların %39'u erkeklerde görülmektedir. ABD'de 8 milyondan fazla osteoporozlu ve osteopenili erkek bulunur. Erkeklerin kalça kırıklarına bağlı ölüm oranları kadınlardan 2 kat fazla oranda tespit edilmiştir (8). Her iki cinsten de yaşın artmasıyla beraber kırık görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 10 yıl sonra osteoporoz ortaya çıkar(9). Altmış yaşında bir erkeğin yaşadığı süre içerisinde osteoporotik kırık geçirme olasılığı %25'tir. Yaşlı erkeklerde vertebra ve kalça kırığı sıklığı kadınların üçte biri, colles kırığı sıklığı altıda biri oranında olmasına rağmen kalça kırığı dahil olmak üzere vertebra ve büyük kemik kırıklarında erkeklerin mortalite oranları kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur(10).

OP Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) Göre kabul edilen görüş hastanın Kemik Mineral Yoğunluk (KMY)'nin aynı cins ve ırktaki sağlıklı genç ve yetişkin hastaların bakılan KMY 'nin ortalamasının dual enerjili X-ray absorbsiyometri (DEXA) tekniğiyle hesaplanması ve karşılaştırılmasıyla tespit edilir. T Ve Z Skoru olarak isimlendirilir(11).

T skoru ,hastanın kemik mineral yoğunluğunun normal genç erişkin insanların ortalama mineral yoğunluğu ile kıyaslanıp hesaplanan standart sapmayı gösterir. Bu hesaplamada aynı cinsiyette ve etnik kökenden gelenlerle kıyaslanıp arasındaki farklılık tespit edilir. Standart sapmadan fazla olan kayıp osteoporozu gösterir (11).

Z skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesinin aynı yaş ve cinsten bakılan sağlıklı bireylerin referans değerleriyle kıyaslanmasıyla bulunan standart sapmayı gösterir(11).

WHO, kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu aşağıdaki şekilde tanımlamıştır:

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı genç erişkin referans ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olmaması (T skoru $> -1,0$),

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı genç erişkin referans ortalamasından 1 ile 2,5 standart sapma arasında düşük olması (T skoru $-1,0$ ile $-2,5$ arasında),

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması (T skor $< -2,5$)(11).

Yerleşmiş Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma altında olması ve fragilite kemik tespit edilmiş olması (T skor < -2,5)

Sekonder Osteoporoz : Kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı aynı yaş ve cinse göre referans gösterilen değerlerler kıyaslanarak -2,0 standart sapma veya daha fazla düşük olması olarak tanımlanmasıdır. (Z skor < -2,0) (11).

Dünyada yaşlanan nüfusun artması, insanların ömrünün uzaması nedeniyle osteoporoz toplumlar için daha fazla önem arz eden bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Dünyada 200 milyondan fazla osteoporotik hastanın olduğu düşünülmektedir (2).

2.1.2 Osteoporoz Sınıflandırılması

Osteoporoz için birden fazla sınıflama yapılmış olup cinsiyete , yayılımına, yaşa, histolojiye, etyolojiye, tutulan kemik yapısına göre yapılan sınıflandırmalar daha çok kabul görmektedir.

Tablo 1: Osteoporoz Sınıflandırılması

Yaşa Göre	Tutulan Kemik Yapısına Göre
Juvenil OP	Kortikal
Erişkin OP	Trabeküler
Senil OP	Etyolojiye Göre
Lokalizasyona Göre	Primer
Genel OP	Sekonder
Bölgesel OP	Histolojik Görünüme Göre
	Yavaş Döngülü OP
	Hızlı Döngülü OP

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen çeşitli faktörler göz önüne alındığında, etyolojiye göre primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır.(2)

Primer osteoporoz erkeklerde yaşlanma, kadınlarda postmenopozal azalan östrojen seviyesinin etkisiyle meydana gelen kemik kaybı ile oluşurken; sekonder osteoporoz genelde altta yatan ikincil nedenlerin bir sonucu olarak meydana gelir. Spesifik bir etyolojiye bağlı gelişen kemik kaybı olarak tanımlanır(3).

2.1.3 Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz patogenezinde rol oynayan önemli iki faktör mevcuttur; kişilerin ortalama otuz yaşında ulaştığı doruk kemik kütlesi ve meydana gelen kemik kayıp hızıdır(6). Doruk kemik kütlesi (DKK), kemiklerin sağlıklı gelişim sürecinde elde edilen ve bu sürecin bozulmaya başlamadan önceki sahip olduğumuz en yüksek kemik kütlesini ifade eder. Kemik gelişimi genelde 20 yaşlarına kadar yüksek bir hızla olurken , 20-35 yaş aralığında gelişim hızı azalmakla beraber DKK'ne bu yaşlarda genelde ulaşılır. Genelde 40 yaşına kadar dengede olan kemiğin gelişimi bu yaştan sonra yavaş kemik kaybı ile değişime uğrar. Bu kayıp miktarı kişilerin yapısal değişikliği ve cinsiyetine göre değişiklik gösterebilmektedir. Erkekler kadınlara göre genelde daha yüksek kemik kütlesine sahiptir. Bu oran %25-30 civarında seyretmektedir. Bundan dolayı yaşlanma ile oluşan osteoporozun varlığı kadınlarda daha fazla seyretmektedir. Bu durum kadınlar ve erkekler arasında oluşan kırık görülme oranlarının farklı olmasını da açıklamaktadır(12).

Sekonder osteoporoz için altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan erkek ve premenopozal kadınlarda kemik kayıp hızı, kemik kütlesinin ortalama %0,25-1 oranındadır. Menopoza yakın ve menopoza sonrası hormonal tedavi almayan kadınlarda bu oran %3-5'e kadar çıkar. Postmenopozal kadınlar, menopoza sonrası ilk on yılda mevcut kemik kütlesinin %15'ini kaybederler. İlk beş yıl içinde bu oranın yarısını kaybetmiş olurlar. Erkekler herhangi bir sekonder neden olmaması halinde tüm yaşamlarında kemik kütlelerinin %20-30 kadarını kaybederler. Kemik kütlesinin azalmış olması kırık gelişimi için en önemli risktir. Kemik kütlesi azaldıkça kemik mimarisi bozulur, zayıflar ve kırıkların artmasına neden olur. Kemikte meydana gelen her %10'luk kayıp 2 kat oranında kırık ihtimalini artırmaktadır(13).

DKK gelişiminde genetik faktörler, cinsiyet ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Sekonder osteoporoz nedenleri (hematolojik nedenler , endokrinolojik nedenler , kronik hastalıklar, romatolojik nedenler ,beslenme bozuklukları, immobilizasyon, emilim

bozukluğu yapan gastrointestinal nedenler vb.) doruk kemik kütlesine ulaşılmasını engelleyerek daha genç yaşta osteoporoza neden olurlar(14).

2.1.4. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz gelişimine neden olan başlıca faktörler değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olmak üzere iki grupta ele alınır. Bu risklerin bilinmesi ile bu riske sahip kişilerin tespitinde ve sonrasında oluşabilecek morbidite, mortalitenin önüne geçilmesi ve toplumlara büyük yük olacak sağlık giderlerin azaltılabilmesi açısından çok önemlidir(15).

Değiştirelemeyen Risk Faktörleri

Genetik ; Osteoporoz, genetik zemini yüksek olup, ailesinde osteoporoz öyküsü olan ve beyaz tenli bireylerde risk artar.

İrk; Beyaz ırktaki insanlar, siyah ırka göre düşük kemik kütlesine sahip olmaları nedeniyle osteoporoz riski daha yüksek olup kalça kırıkları daha çok görülür. Siyah ırk kadınlarının osteoporoz riski en düşüktür(16).

Yaş ve Cinsiyet; 18 yaşında doruk kemik kütlesi %90'ına varan oranda meydana gelmesine rağmen 30 yaşlarında doruk kemik kütlesine ulaşılır. Otuz-kırk yaşları arasında kemikte yapım yıkım dengededir. Bu yaştan sonra doruk kemik kütlesi azalmaya başlar ve kemik kaybı kadınlarda, erkeklerden daha fazla olur. Her yıl kemik kaybı %0.25-1 oranında olur. Postmenopozol kadınlarda östrojenin azalması ile osteoporoz ve buna bağlı kırık riski daha erken yaşlarda başlarken, erkeklerde bu risk daha geç başlar ve 70 yaşından sonra kırık riski %30'a kadar ulaşabilir (8).

Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Yetersiz Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivitenin yetersizliği osteoporoz için çok ciddi bir risk teşkil eder. Kemik yapısının nicelik ve nitelik olarak devamlılığı için kemiğe binen mekanik yüklenmeye sekonder gelişen osteojenik aktivite gereklidir. Egzersiz ile kemik gelişimi ve kemik kütlesindeki artış orta derece etkili olup; kalıcı olabilmesi için egzersizde devamlılık olması önemlidir (8).

İmmobilite: Yatalak olan genç hastalar, birkaç ay içinde kemik kütlesinin önemli bir kısmını kaybederler ve eski kemik kütlesine ulaşmaları uzun yıllar alabilir. Yapılan bir çalışmada Radius distal kırık sonrası 3 hafta alçı ile tespiti sonucunda hareketsiz kalması kemik kütlesinin %6 oranında kaybı ile sonuçlandığı tespit edilmiştir(17).

Düşük Vücut Ağırlığı: Yüksek kilolu kadınlar osteoporozdan daha az etkilenirken, düşük ağırlıklı kadınlarda kırık insidansı daha yüksek tespit edilmiştir. Artan ağırlığın mekanik yüklenmeyi artırıp kemikte osteojenik aktiviteyi uyarması kemiklerin güçlenmesini sağlar. Kilolu insanların yağ dokusunun fazlalığı ve içinde üretilen östrojen öncülleriyle osteoporozu karşı koruyuculuk sağlar (18).

Beslenme: Osteoporozun değiştirilebilen en önemli risk faktörü beslenmedir. Beslenmede en önemli faktör kemik kütlesini koruyan, kırık riskini azaltan kalsiyum ve D vitaminin yeterli alınmasıdır. Bütün yaş gruplarında özellikle 50 yaş ve üzeri popülasyonda her iki cinste yeterli kalsiyum içeren besinlere öncelik verilmelidir. D vitamini günlük yeterli dozlarda farmakolojik ya da doğal yollardan alınmalıdır. Doğumda iskelette 25 gram gibi düşük miktarlarda kalsiyum bulunurken, erişkin insanların iskeletinde bunun 40 katı kadar kalsiyum bulunur. Aradaki bu yüksek fark diyetle alınır. Yaklaşık olarak yetişkinlerde günlük kalsiyum ihtiyacı 1000 mg kadardır(19). Kalsiyum dengesini bozacak kadar uzun süre kalsiyumdan fakir diyetle beslenme, PTH seviyesinde yükselmeye bunun bir sonucu olarak kemikten kana kalsiyum salınımına ve kemik mineral yapısının bozulmasına bağlı olarak osteoporoz gelişimine yol açar. Kemik gelişiminin olduğu 30'lu yaşlara kadar diyetle alınan kalsiyum miktarı arttıkça ortaya çıkan doruk kemik kütlesi de o kadar yüksek olur. Ve bu durum menopozda da kemik kütlesinin yeterli ve yüksek olmasını sağlar. Sonuç olarak yaşlanma ile meydana gelen osteoporoz ve kırık riski de aynı oranda azalmış olur (20).

Sigara; Sigara içerdiği birçok zararlı madde ile vücudumuzun birçok sistemini etkilediği gibi kemik üzerinde de olumsuz etkisi mevcuttur. İçerdiği nikotin ile östrojenin salınımını azaltır. Karaciğerde östrojenin yıkımını artırarak erken menopoza girilmesine neden olur. Ayrıca kemik yapımı üzerinde pozitif etkisi olan C vitamini gibi birçok

etkenin eksikliğine neden olur. Bununla beraber kemik yapım hücrelerinin inhibisyonuna ve kemiğin yeterince beslenmesinin bozulmasından sorumludur. Yapılan bir çalışmada günde 20 adet sigara içen menopozdaki bir kadının içmeyen ile kıyaslandığında kemik kütlesinin %5-10 arasında daha az olduğu tespit edilmiştir(8).

Alkol: Alkol birçok yolla osteoporoza neden olur. Bunlar; kalsiyum dengesini koruyan hormonları olumsuz etkileyerek ve kalsiyumun emilimin azaltılması, atılımının artırılması yolu ile olur. Bu durum kemik yapım yıkım dengesini bozup, trabeküler kemik kütlesini azaltarak kemik yapısını bozulması ile olur (21). Sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek, karaciğerde 25 OH vitamin D yıkımını artırır. Alkol kullanımına sekonder gelişen çeşitli durumlar osteopeni gelişmesini kolaylaştırır(22).

Diyetle aşırı yağ alımı kalsiyum emilimini, yağ asidi metabolizmasını ve osteoblast gelişimini bozmaktadır.

Etyolojik sınıflandırılmada OP iki başlık altında sınıflandırılmıştır. Primer osteoporoz, daha çok insanların yaşlanma süreci sırasında meydana gelen bir kemik kaybıdır. Sekonder osteoporoz ise çoğu zaman geri çevrilebilir sekonder nedenlere bağlı spesifik iyi tanımlanmış kemik kaybı olarak tanımlanır (3).

2.2.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporoz iki sınıfa ayrılmıştır;

Tip 1 Osteoporoz: Menopozun ardından, endojen östrojen eksikliği nedeniyle, başlıca trabeküler kemik kaybını işaret eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da ifade edilir. Tip 1 osteoporoz en çok 50-75 yaş arası kadınlarda görülmekte ve bu kişilerde artmış osteoklastik aktivite ve artmış kemik rezorpsiyonu mevcuttur. Kemik kaybı hızlı ve kısa süredir. Ayrıca vertebra ve distal radius kırıklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Tip 1 osteoporozda östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik yıkımı artmakta, kalsitonin salınımında, PTH (Parathormon) fonksiyonunda ve D vitamini metabolizmasında azalma gözlenmektedir (5).

Tip 2 Osteoporoz: Senil veya yaşa bağlı osteoporoz ifadeleri de kullanılır. Senil Osteoporoz 75 yaş üzeri kişilerde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hem kadın hem de erkekte azalmış osteoklastik aktivite ile kortikal ve trabeküler kemik kaybı mevcuttur. Tip 2

Osteoporozun başlıca nedeni yaşlanma olup femur boynu, humerus ve kalça kırıkları sıklıkla görülmektedir (23).

2.3.1. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporozda değişik etiyolojik nedenlerin etkilemesiyle kemik yapısında osteoporotik kırıklara neden olan değişiklikler meydana gelir. Bu faktörler arasında azalmış mobilité, inflamatuvar sitokinler, sistemik glukokortikoid kullanımı, puberte gelişim bozuklukları ve düşük vücut kitlesi, endokrin nedenlere bağlı olanlar (glukokortikoidler, tiroid hormon, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, hiperparatiroidizm), maligniteler (múltipl myelom, lösemi, lenfoma, mastositozis ve meme, akciğer ,paratiroid adenomu, prostat metastazları) ilaçlar (heparin,steroidler, proton pompa inh, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, anti depresanlar kemoterapotikler), kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar (homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta), karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar (primer bilier siroz, hemakromatozis, glüten eneteropatisi, subtotal gastrektomi), romatoid artrit, immobilizasyon vb birçok neden sayılabilir (2). Sekonder etiyolojiler tabloda sunulmaktadır (tablo 3). Bu durumların çoğu dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile dışlanabilir.

Osteoporozun tanısai yaklaşımında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte biyokimyasal incelemeler, görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi çok önemlidir. Osteoporozun araştırılmasında önerilen rutin prosedür öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ve torasik omurganın konvansiyonel radyografisi ve Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) kullanarak kalça veya lomber omurganın kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesidir. OP’de kullanılan tanısai yöntemlerin amacı, OP’yi taklit eden hastalıkları dışlamak, OP’nin nedenlerini ve katkıda bulunan faktörleri aydınlatmak, hastalığın şiddetini de değerlendirmek, prognozunu ve daha sonraki kırık riskini belirlemek, en uygun tedaviyi seçmek ve tedavinin sonraki monitorizasyonu için bazal ölçümleri sağlamaktır.(24)

Tablo 3: Sekonder Osteoporozun Sık Görülen Nedenleri (25,26)

Endokrin Hastalıklar	Gastrointestinal Hastalıklar	Romatolojik Hastalıklar
Hipogonadizm	Malabsorpsiyon sendromları	Romatoid artrit
Gecikmiş ergenlik	Enflamatuar barsak hastalığı	Ankilozan spondilit
Östrojen eksikliği	Siroz	Sistemik lupus
Hiperkortizolizm	Gluten enteropatisi	Vaskülitler
Hipertiroidizm	Kısa barsak sendromu	Genetik Hastalıklar
Hiperparatiroidizm	Hematolojik Hastalıklar	Ehlers-Danlos sendromu
D vitamini eksikliği	Talasemi majör	Homosistinüri
Hipofizer yetmezlik	Sistemik mastositoz	Turner sendromu
Büyüme hormonu eksikliği	Multipl myelom	Osteogenesis imperfecta
Diabetes mellitus	Hemokromatozis	Marfan sendromu vb..
İlaçlar	Bazı Lösemiler, lenfomalar	
Heparin	Diğer nedenler	Diğer nedenler
Proton pompa inhibitörü	Yeme bozuklukları (ör: anoreksiya nervoza)	hipofosfatazi (osteomalazi ile ilişkili)
Glukokortikoidler Yüksek doz tiroit hormonu	Hiperkalsiüri	Yaygın kemik metastazı yapan maligniteler
Anti-epileptikler	İmmobilizasyon	Böbrek hastalığı
Antiviraller	Karaciğer hastalığı	Tütün ürünleri
Bazı kemoterapik ilaçlar İmmün süpresanlar	İdiyopatik OP	Human immunodeficiency virüs

2.3.2. Sekonder Osteoporoz Tanı Ölçütleri

50 yaşından küçük erkeklerde ve menopoza girmemiş kadınlarda osteoporoz teşhisi için tek başına KMY ölçümlerinin kullanılmasını önerilmemektedir. Düşük KMY (Z-skoru ≤ -2.0) kırık öyküsü varsa ve muhtemelen osteoporoz için diğer risk faktörleri (glukokortikoid tedavisi, hipogonadizm veya hiperparatiroidizm gibi) mevcut olan hastalarda osteoporoz tanısı koyarız (27).

2.3.3. Sekonder Osteoporozda Kemik Dansimometresinin Değerlendirilmesi

Ölçülecek iskelet bölgesini taramak için kalça ve omurganın DEXA'sını elde ederiz. Spinal osteofitler, bu bölgede KMY'nun değerlendirilmesine müdahale eden yaşlanan erişkinlerde yaygındır. Bu durumda, tek başına kalça KMY ölçümü yeterli olabilir. Bazı uzmanların, yaşa bakılmaksızın KMY 'yi ölçmek için tercih edilen bölge olarak kalçayı kullanarak biraz farklı bir yaklaşımı vardır (28).

Genel kırık riski, birçok iskelet bölgesinde KMY'nin ölçümü veya tahmini ile tahmin edilebilmesine rağmen belirli bir iskelet bölgesindeki kırık riski en iyi o iskelet bölgesindeki KMY'nin ölçülmesiyle tahmin edilebilir. Örnek olarak kalça KMY, kalça kırığını öngörmede diğer iskelet bölgelerinde ölçülen KMY'den üstündür. Bu nedenle, kalça kırığı diğer kırıklara kıyasla sıklıkla önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, kalçanın DEXA'sı genellikle osteoporoz tanısı için en iyi bölge olarak kabul edilir (29). Ancak erken menopozda omurgada kalçadan daha fazla KMY kaybı vardır ve bu nedenle lomber omurga ölçümü bu durumda yardımcı olabilir. Farmakolojik tedavi planlanıyorsa lomber omurga KMY ölçümü de yararlıdır çünkü lomber omurga genellikle tedaviye yanıtı izlemek için en iyi iskelet bölgesi olarak kabul edilir. Lomber omurganın hassasiyeti gelişmiştir ve tedaviye verilen yanıtları kalça KMY'sinden daha erken algılayabilir (30).

2.3.4. Sekonder Osteoporoz Laboratuvar Değerlendirmesi

Sekonder osteoporoz düşünülen bir hastada ilk yapılacak biyokimyasal tetkikler ve de ileri tetkikler diye ikiye ayırabiliriz. Sekonder osteoporoz düşünülen bir hastada polikliniğe başvuru anında Sekonder OP olasılığını dışlamak için hemoglobin, lökosit , eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum, fosfor, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ,25-hidroksivitamin

D, parathormon mutlaka yapılması gereklidir. Bu testler yapılarak sekonder OP nedenlerinden diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler kısmen dışlanabilmektedir (31).

Ayrıca 24 saatlik kalsiyum/ kreatinin oranı, serum ve/veya idrar elektroforezi, hemoglobin elektroforezi, romatoid faktör, ANA, homosistein düzeyi, transglutaminaz IgA, Endomisyum IgA, luteinizan hormon (LH), Demir/Demir bağlama kapasitesi ,ferritin, folikül uyarıcı hormon (FSH), prolaktin, plazma testesteron veya östradiol düzeyleri, serum kortizol düzeyi incelendiğinde de hipertiroidi, talasemi majör, sekonder hemokromatosiz , hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi, gluten enteropatisi, sistemik lupus, romatoid artrit homosisteinemi gibi birçok diğer hastalıklar da kolayca dışlanabilmektedir. Aile öyküsü olan patolojik dış görünüşü ve kemik kırıkları olan hastalarda genetik testler ile ileri inceleme yapılmalıdır (32).

2.3.5. Sekonder Osteoporoz Etiyolojik Nedenlerden Sık Görülenlerin Değerlendirilmesi

Hipogonadizm, glukokortikoid tedavisi, gastrointestinal hastalık, D vitamini eksikliği, düşük vücut kitle indeksi (BMI), anti-epileptik ilaç tedavisi, hiperkalsiüri, diabetes mellitus, mevcut sigara ve alkol kullanım bozukluğu yapılan araştırmalarda osteoporozun en yaygın tanımlanabilir nedenleri arasında sayılabilir(33–35). Osteoporotik kırıkların en çok öngörülen risk faktörleri arasında düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY), ilerleyen yaş, önceki kemik kırık öyküsü, kronik glukokortikoid kullanımı ve ebeveynde kalça kırığı öyküsü bulunmasıdır (35,36).

ENDOKRİNOLOJİK NEDENLER :

Hipogonadizm ve hiperprolaktinemi : Gonadal steroidler KMY'nun elde edilmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Serum testosteron düzeyleri yaklaşık 200 ng/dL'nin altında olan erkeklerde kemik döngüsü artar ve KMY azalır,

bunun nedeni muhtemelen serum estradiol düzeylerinin 10 ila 15 pg/mL'nin altına düşmesidir (37).

Hiperprolaktinemi gebelik ve emzirme gibi fizyolojik durumlarda ortaya çıktığı gibi hipofiz veya hipotalamik hastalıklara da sekonder olarak ortaya çıkar. Yüksek prolaktin seviyeleri gonadotropik salgılatıcı hormonu inhibe ederek hipogonadotropik hipogonadizme neden olur. Amenoreli premenopozal kadınların %25-30 kadarında hiperprolaktinemi olabileceği tahmin edilmektedir. Hiperprolaktinemi, azalmış kemik kütlesi ile ilişkilidir. 10 yıldan uzun süredir prolaktinemi ve hipogonadizm öyküsü olan hem erkek hem de kadınların KMY değerleri, bu koşullara sahip olduğu yakın zamanda teşhis edilen hastalara göre daha düşüktür. Bu bulgu hipoprolaktinemili hastalarda kemik kaybının ciddiyetinin hipogonadizm varlığı ve süresi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir(38,39). Sorumlu olabilecek faktör, güçlü bir kemik rezorpsiyon uyarıcısı, PTH ile ilişkili peptittir (PTHrP). Hiperprolaktinemili hastalarda, cinsiyet ve yaş uyumlu kontrollere kıyasla daha yüksek PTHrP seviyeleri kaydedilmiştir.(40)

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları : Hem tiroid yetmezliği hem de fazlalığı kemik kütlesinde değişikliklere yol açar. Tiroid hormonu, kemik yapım aktivitesinin artışıyla kemiğin yeniden oluşumunu artırır. Tiroid hormonları doğrudan osteokalsin, alkalın fosfataz ve IGF-1 üretimini uyarır. Tirotoksikozlu hastalarda serum osteokalsin ve alkalın fosfataz düzeylerinde yükselme görülebilir. Osteoblast aktivitesindeki artışa rağmen, kemik erimesinde tiroid hormonunun neden olduğu artışlar da vardır. Tirotoksik hastalarda kemik rezorpsiyonu, artan hidroksprolin ve kollajen çapraz bağ seviyeleri ile ilişkilidir. Aşırı tiroid hormonu seviyelerinin varlığında kemik döngüsündeki genel artış, osteoklastların sayısında, emilim bölgelerinin sayısında bir artış ile karakterize edilir. Tirotoksik hastada, kemik oluşumunun döngüsü kısalmış ve genel olarak, rezorbe olan kemiğin tamamen yenilenememesi, kemik kaybına yol açar (41). Tiroid hastalığı ve kırıklar arasındaki ilişkiyi incenmiş. Bu çalışmada, hipertiroidi öyküsü olan postmenopozal kadınlarda, eşik eden kalça kırığı riskinde %80'lik bir artış tespit edilmiştir. Tiroid hormonu kullanımının kendisi, riskte %60'lık bir artışla ilişkilendirildi(42). Tiroid hormon eksikliği de yine birçok çalışmada KMY'nin düşük ölçülmesiyle sonuçlanmış(3).

Primer Hiperparatroidizm: Paratiroid hormonu, kemik ve böbrekteki hedef hücreler üzerindeki etkisiyle kalsiyum homeostazının korunmasından sorumludur. Primer

hiperparatiroidizm, insidansı 500'de 1 ile 1000'de 1 arasında değişen yaygın bir hastalıktır ve genellikle asemptomatiktir (43).

Primer hiperparatiroidizmin patofizyolojisi, hücre dışı kalsiyum tarafından PTH'nin normal geri besleme kontrolünün kaybı ile ilgilidir. Paratiroid hücresi kalsiyuma karşı normal duyarlılığını kaybeder ve bu paratiroid adenomlarındaki ana mekanizmadır. Hiperplaziye bağlı primer hiperparatiroidizmde, belirli bir paratiroid hücresi için kalsiyum ayar noktası değişmez, ancak artan hücre sayısı hiperkalsemiye yol açar. Primer hiperparatiroidizmde dolaşımdaki PTH seviyelerindeki artış, artmış kemik döngüsü ile ilişkilidir. Hem osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda hem de osteoblast aktivitesinde bir artış vardır. Genel olarak, hem kortikal hem de süngerimsi kemikte kayıp vardır. Bu anabolik etki, osteoporoz tedavisi için terapötik bir madde olarak PTH'nin aralıklı olarak uygulanmasının temelidir, çünkü kemik oluşumu kemik kaybından daha hızlı gerçekleşir (44).

Akromegali: Artan büyüme hormonu konsantrasyonu, osteoblast ve osteoklast aktivitesinde bir artış ile kemik döngüsünün hızlanmasına neden olur. Akromegalide osteoporoz meydana geldiğinde, bu durumdaki kemikler alışılmadık bir mimariye ve bileşime sahiptir. Büyüme hormonu, mononükleer hücreler tarafından tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interleukin 1 (IL-1) salgılanmasını artırabilir ve bu sitokinler, menopoz sonrası osteoporozdaki gibi rol oynar. Akromegalide hipofiz hastalığına yönelik cerrahi sonrası veya tedavisi ile hipogonadizme neden olarak da kemik kaybına neden olabilir (45). Akromegalik hastalarda DEXA normalken vertebral kırıklar gözlenebilir. Bir çalışmada aktif akromegalik hastalarda sklerostin düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. (46)

Cushing Sendromu veya Hastalığı (Glukokortikoid fazlalığı): Glukokortikoid fazlalığının kemik üzerindeki zararlı etkileri, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar üzerindeki doğrudan etkilerden kaynaklanır. Glukokortikoidler kemik rezorpsiyonunu artırır ve kemik oluşumunu azaltır. Kemik kaybı riski en çok kullanımın ilk birkaç ayında belirgindir, bunu sürekli kullanımla daha yavaş fakat sabit kemik kaybı izler. Kemik kaybı, osteoblast fonksiyonunun baskılanmasının yanında, sekonder hiperparatiroidizme yol açan intestinal kalsiyum absorpsiyonunun inhibisyonundan ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun artmasından kaynaklanır (47). Kemik kaybı ayrıca glukokortikoidler tarafından kalsiyumun renal atılımının doğrudan uyarılmasıyla

da artar. Glukokortikoidlerin hipotalamus-hipofiz eksenindeki baskılayıcı etkileri ile hipogonadizm oluşabilir. Endojen glukokortikoid fazlalığı olan hastaların %40 ila %60'ında kemik yoğunluğu azalır ve %16 ila %67'sinde patolojik kırıklar gözlenir. Kaburga ve vertebra kırıkları en yaygın olanlarıdır, bununla beraber glukokortikoid ile tedavi edilen hastalarda kalça kırığı riski de iki katına çıkar(47)

Diabetes Mellitus: Düşük KMY, özellikle tip 1 diabetes mellitus ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetik olmayan bir popülasyona kıyasla diyabetik hastalarda kırık insidansında bir artış kaydedilmemiştir, ancak diyabetik hastalarda ayak kemiklerinde stres kırıklarının insidansı diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabetli hastalarda kemik oluşum hızları düşüktür ve kemik dönüşüm hızlarındaki azalma, kemiğin daha kırılgan olmasına neden olabilir ve bu da diyabetik hasta alt grubunda kırık riskine neden olabilir. Bu anormallikler oldukça iyi belgelenmiş olmasına rağmen, diyabetik hastalarda kemik kaybının mekanizması tartışmalıdır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetli hastaların omurga ve kalçada daha düşük KMY 'na sahip olduğu ve kadın alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Tip 1 diyabetli hastalarda daha düşük IGF-1 ve IGF-bağlayıcı protein 3 seviyeleri saptanmıştır. Araştırmacılar, diyabetli hastalarda IGF-1 sistemindeki anormalliklerin ve endojen proinsülin eksikliğinin daha düşük KMY seviyelerine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir (48).

Hemokromatosiz: Hemokromatoz, aşırı bağırsak demir emiliminin ve ardından hücre içi demir birikiminin olduğu genetik bir hastalıktır. Bozukluğun edinilmiş bir formu, talasemi, sideroblastik anemi veya çoklu kan nakli gerektiren herhangi bir durumu olan hastalarda bulunur. Aşırı demir birikiminin bir sonucu olarak organ disfonksiyonu ve çoklu endokrinopatiler ortaya çıkabilir. Hemokromatozda hipogonadizm, diyabet ve ön hipofiz disfonksiyonu görülür ve kemik kaybına katkıda bulunabilir. Ek olarak, hepatik fibrozis yaygın olarak gelişir ve D vitamininin hidroksilasyonunu engelleyebilir (49).

GASTROİNTESTİNAL NEDENLER

Malabsorbsiyon sendromları: Metabolik kemik hastalığı çölyak hastalığı başta olmak üzere malabsorbsiyon sendromu hastalıklarında yaygındır ve gastrointestinal semptomları olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir. Çölyak hastalığı olan hastalarda D vitamini eksikliğinden kaynaklanan sekonder hiperparatiroidizme bağlı kemik kaybı olabilir (50). Prevalansı bilinmemekle birlikte, D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi de bazen görülür. Erişkinlerde, periferik iskeletteki kemik yoğunluğu kaybı, hastalar glütensiz bir diyet uyguladıktan sonra iskelet bölgelerinde belirgin normalleşme görülür (51).

Karaciğer hastalıkları: Protein enerji malnütrisyon (PEM), dekompanse sirozlu hastaların yüzde 50 ila 100'ünde ve kompanse sirozlu hastaların en az yüzde 20'sinde tanımlanmıştır. PEM, varis kanaması ve asit gelişimi, artan cerrahi morbidite ve mortalite, azalmış sağkalım ve (bazı çalışmalarda) kötüleşen karaciğer fonksiyonu gibi bir dizi komplikasyonla ilişkilidir. Sirozlu hastalarda (özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda) mikro besin eksiklikleri de olabilir (52,53).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Osteoporoz, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) olan hastalarda yaygındır. İBH'lı hastaların kesitsel çalışmalarında, osteoporoz prevalansı yüzde 18 ila 42 arasında değişmektedir. İBH tanısı yeni konan hastalarda prevalans çok daha düşüktür (yüzde 0 ila 5). Düşük kemik kütlesinin etiyolojisi çok faktörlüdür ve kortikosteroid tedavisi, hastalıkla ilişkili inflamatuvar aktivite, diyet kısıtlamaları, malabsorbsiyon ve hipogonadizmi içerir (54,55).

Pankreas Hastalıkları: Kistik fibroz veya total pankreatektomiye bağlı pankreas yetmezliği olan hastalarda klinik olarak anlamlı kemik hastalığı görülmektedir. Kistik fibrozlu çocuklarda veya genç erişkinlerde, azalmış kemik yoğunluğu bulunmuştur. Klinik özellikler diyabetes mellitus ve steatoreidir. Steatore muhtemelen D vitamini ve kalsiyum emilim bozukluğu üzerinde en fazla etkiye sahiptir. Pankreas yetmezliğine bağlı kemik hastalığı olan bir hastada alkol kötüye kullanımı, kolestaz, siroz veya intrinsik ince bağırsak tutulumu gibi diğer komplike özellikler değerlendirilmelidir (56).

HEMATOLOJİK NEDENLER

Multiple myelom benzeri gammopatiler : Yaşlı kişilerde, multipl miyelom (MM) primer osteoporoza benzer bir klinik tabloya neden olur. Bu nedenle fragilite kırığı olan ve hızlı klinik seyri olan hastalarda bu durum ekarte edilmelidir. MM'de osteoklastik aktivite artar çünkü miyelom hücreleri bir kemik mikroçevresinde osteoklastojenik faktörlerin üretimine neden olarak bunu indükler ve osteoblastik hücreler tarafından RANK ligandının (RANKL) bir tuzak reseptörü olan osteoprotegerin üretimini azaltır. RANKL artışı, osteoklastların oluşumunu ve hayatta kalmasını artırır ve makrofaj inflamatuvar protein-1, osteoklast öncülleri için kemotaktik bir faktör olarak görev yapar ve ayrıca MM hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını destekler. Öte yandan, kemik yıkım süreci, MM hücre proliferasyonunu artıran büyüme faktörlerini serbest bırakır, böylece osteolitik süreci şiddetlendirir. RANKL'ın kemik rezorpsiyon artışıdaki rolüne ek olarak miyelomda kemik oluşumu inhibisyonu da meydana gelir (57).

Lösemi, Lenfoma gibi hematolojik maligniteler: Yetişkin T hücreli lösemi ve malign lenfoma gibi hematolojik maligniteler genellikle kemik lezyonları ve/veya hiperkalsemi ile karşımıza çıkar. Bu hastalıklarda anormal kemik metabolizması; kaşeksi, yetersiz beslenme, seks hormonu eksikliği ve anormal paratiroid fonksiyonu ve verilen kemoterapi ilaçların komplikasyonları vardır (58).

Talasemi: Talasemi intermedia ve talasemi majörünün başlıca kemik komplikasyonları, ekstramedüller hematopoez ve eritroid kemik iliğinin genişlemesi ile ilgilidir. Bu, osteopeni/osteoporoz, erken uzuv kısalması, gecikmiş iskelet olgunlaşması ve yüz ve diğer kemiklerin yapısında değişikliklere yol açarak kozmetik ve diş anormalliklerine ve patolojik kırıklara yol açabilir. Bu komplikasyonların şiddeti, genel hastalık şiddeti ile korelasyon gösterme eğilimindedir; Talasemi majörlü bireylerin, talasemi intermedialı bireylere göre çok daha yüksek kemik devir hızına sahip olduğu öne sürülmüştür. Artan yaşam beklentisiyle birlikte, osteopeni osteoporoz sendromu dahil olmak üzere talasemik kemik hastalığı, dünya çapında beta-talasemili erişkin hastalarda %70-80 oranında bulunabilen, özellikle lomber omurganın kemik ağrısı ve kırıklarının başlıca nedenidir. Önemli kemik morbiditesine neden olan Talasemi sendromlarında osteoporozun nedenleri çok faktörlüdür.(59)

Talasemi hastalarında sekonder osteoporozun nedenleri göz önüne alınınca alınması gereken önlemler :

- Orta ila yüksek etkili fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi
- Sigaradan kaçınma
- Yeterli kalsiyum, çinko ve D vitamini alımı (serum düzeylerinin ölçülmesini içerebilir)
- Sekonder Hipogonadizmin önlenmesi ve/veya düzeltilmesi
- Uygun olduğunda yeterli demir şelasyonu
- Aşırı kemik iliği genişlemesini engellemek için kan transfüzyonlarının yapılması gerekir(59).

GENETİK HASTALIKLAR

Turner sendromu: Turner sendromu, insanlarda sık görülen kromozom anomalilerinden biridir ve kadınlarda boy kısalığı ve yumurtalık yetmezliğinin önemli bir nedenini temsil eder. Turner sendromlu kızlarda ve kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve artmış kırık riski mevcuttur. Bu bulgulara birkaç faktör katkıda bulunabilir. Bunlar: hastalarda yetersiz östrojen tedavisi ve intrinsik kemik anormallikleridir. Osteoporoz riskini daha da artırabilecek komorbiditeler arasında D vitamini eksikliği, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) yer alır. Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile KMY testi yapılan Turner sendromlu 70 yetişkin kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, altısı 45 yaşın üzerinde olan toplam yedisinde (yüzde 10) osteoporoz teşhisi kondu. Osteoporozlu kadınların hiçbiri uzun süreli östrojen replasmanı almamıştı. Östrojen tedavisi alan hastalardaki kırık oranları, aynı yaştaki kontrollerden farklı değildi.(60) Bu nedenle, anormal KMY, Turner sendromuna özgü gibi görünmektedir, ancak optimal östrojen replasmanı, hedeflenen kalsiyum ve D vitamini alımları ve belki de büyüme hormonu tedavisi ile en aza indirilebilir.(61)

Osteogenesis imperfecta: Osteogenesis imperfekta (OI), birçok fenotipik sunumu olan kalıtsal bir bağ dokusu (kollajen bozukluğu) hastalığıdır. Genellikle "kırılgan kemik hastalığı" olarak adlandırılır. Ağır şekilde etkilenen hastalar, minimal travma ile veya hiç travma olmaksızın çoklu kırıklara maruz kalırlar ve en kötü OI formuna sahip bebekler

perinatal dönemde ölürlür. Hafif OI formları, yalnızca erken osteoporoz veya şiddetli postmenopozal kemik mineral kaybı ile kendini gösterirler (62). En sık görülen tipler, tip I kollajen geninin alfa zincirlerindeki (alfa 1 ve alfa 2) heterozigot mutasyonlarla ilişkili olan I ila IV'tür (63).

Hipofosfatazya (HPP): Perinatal, infantil, çocukluk ve yetişkin sunumları olan klinik olarak değişken bir hastalıktır. Düşük alkalın fosfataz aktivitesine yol açan dokuya spesifik olmayan alkalın fosfataz (TNSALP) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. İki formu vardır. HPP'nin en şiddetli formları otozomal çekinik mutasyonlardan kaynaklanırken, daha hafif ve sıklıkla geç ortaya çıkan formlara TNSALP geninin otozomal dominant mutasyonları neden olur (64).

Bu bozukluğu olan hastalarda anormal derecede düşük alkalın fosfataz, kemik mineralizasyonunu engelleyen inorganik pirofosfat birikimi, yüksek piridoksal-5'-fosfat (PLP; B6'nın aktif formu) ve yüksek idrar fosfoetanolamin vardır. HPP'li hastalar, zayıf kemik mineralizasyonu ve tekrarlayan kırıklara, kemik ağrısına ve boy kısalığına yol açan ilerleyici kemik demineralizasyonu ile başvururlar (64,65).

Ehlers-Danlos sendromu: Aşırı esnek cilt , eklem hipermobilitesi ve doku kırılabilirliği dahil olmak üzere çeşitli özelliklerden biri veya birkaçı ile karakterize edilen, nispeten nadir görülen bir grup bağ dokusu(kollajen sentez bozukluğu) genetik bozukluğu için kullanılan terimdir (66).

ROMATOLOJİK NEDENLER

Ankilozan spondilit : Aksiyal spondiloartrit , genellikle 45 yaşından önce, genellikle kronik sırt ağrısı olarak ortaya çıkan, omurgada potansiyel olarak morbidite bırakan inflamatuvar bir artritdir. Genellikle sinovit, daktilit entezit dahil olmak üzere çeşitli eklem ve periartiküler ekstrapinal özelliklerden bir veya daha fazlası ile ilişkilidir. Ayrıca birkaç eklem dışı özellik ile ilişkili olabilir; bunlar üveit, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığını (IBH) içerir. Hastalar sıklıkla insan lökosit antijeni (HLA) B27 genini taşır (67). Travma kaynaklı vertebral frajilite kırıkları, önkol veya kalça kırığı riskleri olmasa da, ankilozan spondilitte (AS) ; AS olmayan kontrollere kıyasla en az iki kat daha yaygındır (68). AS'li hastalarda yaşam boyu klinik vertebra kırığı insidansı tahminleri yüzde 4 ila 18 arasında değişmektedir(69). Ankiloze omurgaları olan hastalarda minimal travma ile vertebra kırıkları gelişebilir. Artan vertebra kırığı riskinin,

düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve spinal sertliğin bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (70).

Romatoid artrit: Romatoid artrit (RA), popülasyonun yaklaşık yüzde 1'ini etkileyen, inflamatuvar artrit en yaygın kronik formudur. Genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır ve karakteristik simetrik bir modelde immün toleransın bozulmasına ve sinovyal inflamasyona yol açar. Belirgin mekanizmalar, kemik ve kıkırdak hasarı da dahil olmak üzere inflamasyonu ve matriks yıkımını teşvik eder ve düzenler (71). Romatoid artritte kemik kaybı sistemik, periartiküler veya fokal olabilir. Genel kemik kaybı, sistemik kemik rezorpsiyonu kemik oluşumunu aştığında meydana gelir ve hareketsizlik, sitokinlerin aracılık ettiği sistemik inflamasyon (örn., tümör nekroz faktörü [TNF] ve interleükin [IL] 1) ve glukokortikoid tedavisinin etkilerinden kaynaklanır. Hastalığın kendisine ikincil kemik yoğunluğundaki azalma, glukokortikoid kaynaklı osteopeniden ayrıdır; ancak bazı hastalarda hastalık ve glukokortikoid tedavisi ilavedir ve önemli morbiditeye neden olur(72). RA'lı hastalar, RA'lı olmayan kişilere kıyasla %60-100 daha fazla osteoporotik kırık riskine sahiptir. Bu kişiler, özellikle boy kaybına, semptomatik vertebral kompresyon kırıklarına ve metatarsallarda veya bacakta uzun kemiklerde stres kırıklarına eğilimli kişilerdir. Kırık gelişen hastalar genellikle önemli süreler boyunca hareketsiz kalırlar; normal yük taşımadaki bu eksiklik, yeni kemik oluşumunu azaltarak kemik kaybını artırırken, kemik rezorpsiyonun hızlanması devam eder (73).

Sistemik Lupus Eritematozus: Sistemik lupus eritematozus (SLE), vücudun hemen hemen her organını etkileyebilen, nedeni bilinmeyen kronik bir otoimmün hastalıktır. İmmünolojik anormallikler, özellikle bir dizi antinükleer antikorun (ANA) üretimi, hastalığın belirgin bir özelliğidir. Hastalar hafif eklem ve cilt tutulumundan hayatı tehdit eden böbrek, hematolojik veya merkezi sinir sistemi tutulumuna kadar değişen klinik özelliklerle başvururlar (74).

Birkaç popülasyona dayalı çalışma, genel popülasyona kıyasla SLE'li hastalarda osteoporoz prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (75). Kalça ve vertebra kırığı riski, genel popülasyonla karşılaştırıldığında sırasıyla neredeyse iki ve üç kat daha yüksektir (76). Osteoporoz için geleneksel risk faktörlerine (örn., yaş, postmenopozal durum) ek olarak, SLE'li hastalardaki diğer risk faktörleri arasında glukokortikoid kullanımı, yüksek hastalık aktivitesi ve böbrek yetmezliği yer alır (77). Azalmış serum

25-hidroksivitamin D seviyeleri, sağlıklı deneklere kıyasla SLE'li hastalarda daha yaygın tespit edilmiştir (78).

SEKONDER OSTEOPOROZDA EN SIK SUÇLANAN İLAÇLAR

Glukokortikoidler: Glukokortikoid tedavisi, kullanımın ilk birkaç ayında en belirgin olan, kayda değer bir kemik kaybı riski ile ilişkilidir. Ek olarak, glukokortikoidler kırık riskini artırır ve postmenopozal osteoporoza göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinde kırıklar meydana gelir. Prednizon veya eşdeğeri günlük 2,5 ila 7,5 mg kadar düşük dozlarda kırık riskinin arttığı bildirilmiştir (79).

Heparin: Heparin, kemik oluşumunu azaltarak kemik kaybına neden olur. Kemik kaybının mekanizmasına ilişkin az sayıda çalışma ile azalmış kemik oluşumunu, artan kemik rezorbsiyonunu veya her ikisini ortaya koymuştur (80).

Heparin genellikle kısa süreli verildiğinde iskelet üzerindeki olumsuz etkisi önemsiz olmaktadır. Bununla birlikte, teratojenik etkileri nedeniyle varfarin ilk trimesterde nispeten kontrendike olduğundan hamilelik sırasında uzun süre verilmektedir. Sonuç olarak, heparinin kemik üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin bilgilerin çoğu, antikoagülasyon gerektiren hamile kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan gelmektedir (81). Kronik heparin tedavisi kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azaltır. Heparinle tedavi edilen ve edilmeyen 14'er hamile kadınla yapılan bir çalışmada , heparin alan kadınlarda ortalama kalça yoğunluğu yaklaşık yüzde 5 oranında düşük tespit edildi. Kontrol grubunda hiçbir değişiklik olmadı(82).

Warfarin:Varfarin , pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'in K vitaminine bağlı gama-karboksilasyonunu inhibe ederek kanın pıhtılaşma eğilimini azaltır. Karboksilatlanmamış pıhtılaşma faktörleri kalsiyuma bağlanmazlar ve bu nedenle pıhtılaşma kademesine katılamazlar. Benzer şekilde, varfarin osteokalsinin (kemiğin önemli bir proteini) gama-karboksilasyonunu inhibe eder; karboksilatlanmamış osteokalsin, kalsiyumu etkili bir şekilde bağlayamaz. Bu da kemik mineral yapımının bozulmasına neden olur (83).

Siklosporin: Çok sayıda hayvan verisi, siklosporinin kemiği olumsuz etkilediğini göstermektedir. Örneğin, siklosporinin sıçanlara uygulanması, hem kemik emiliminde hem de kemik kaybında bir artışa veya yüksek döngülü osteoporoza neden olur (84). Siklosporinin, sıçanlarda olduğu gibi insanlarda da kemik döngüsünü artırabileceğine dair

bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte; siklosporinin insanlarda kemik metabolizması üzerindeki etkisi daha az belirgindir, diğer hastalıkların veya kemiği etkileyen ilaçların, özellikle glukokortikoidlerin varlığı ile karıştırılmaktadır (85).

Depo Medroksiprogesteron Asetat (DMPA): Kemik yoğunluğu üzerindeki etki DMPA'nın kemik yoğunluğu üzerindeki etkisiyle ilgili endişeler önemli tartışmalara yol açmıştır. DMPA'nın kontraseptif etkilerinden biri gonadotropin sekresyonunun baskılanmasından kaynaklanır, bu da yumurtalık estradiol üretimini baskılar (86). Hipoöstrojenik durumlarda, kemik rezorpsiyonu kemik oluşumunu aşarak, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) bir düşüşe neden olur. Kemik kaybı oranı lineer değildir; en büyük kayıp, ilk bir ila iki yıllık kullanım sırasında, bundan sonra KMY platoya ulaşır (85, 86).

A Vitamini ve sentetik retinoidler: A Vitamini normal büyüme, görme, üreme, hücre çoğalması ve hücre farklılaşması için gereklidir. Bununla birlikte, aşırı alım, kadınlarda kalça kırığı riskini artırıyor gibi görünmektedir. Bunun meydana gelebileceği mekanizma, A vitamininin osteoblast aktivitesini inhibe ettiği, osteoklast oluşumunu uyardığı (89) ve vitamin D'nin normal serum kalsiyum konsantrasyonlarını koruma kabiliyetini engellediği , böylece hızlanmış kemik oluşumuna yol açtığı hayvanlarda kırıklara neden olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (90).

Tiroid İlaçları: Tiroid ilaçların azlığı ya da fazlalığı hipo-hipertroidi tablosuna yol açtığından dolayı her iki durumda da kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur.

Loop diüretikleri : Loop diüretikleri, Henle kulpunda yeniden emilimini bozarak kalsiyum kaybını arttırır.Yapılan birçok çalışmalarda KMY'de bir azalma ve kalça kırığı riskinde bir miktar artış ile ilişkilendirilmiştir (91).

Proton pompa inhibitörleri: Kalsiyum karbonat gibi çözünmeyen kalsiyum, optimum absorpsiyon için asit ortamı gerektirir. Sonuç olarak, mide asidi salgısını azaltan ilaçlar (proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri) kalsiyum emilimini azaltabilir. Kalsiyum emilimi yaşlanma ile azaldığından, bu tür ilaçların eklenmesiyle kalsiyum emiliminin daha da azalması, özellikle yaşlı bireylerde iskelet sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizlerinde, proton pompa inhibitörleri alan hastalarda kalça, omurga ve herhangi bir yerdeki kırık riski orta düzeyde ancak önemli ölçüde artmıştır (92–94).

Kemoterapötik ilaçlar : Kanser tedavisi gören hastalardaki osteoporoz vakalarının çoğu, ya kemoterapi ve radyasyon tedavisinden (östrojen sentezinin aromataz inhibitörleriyle bloke edilmesinden) ya da glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan hipogonadizmden kaynaklanır (95).

Bununla birlikte, bazı kemoterapötik ilaçlar için doğrudan olumsuz iskelet etkileri tanımlanmıştır:

Metotreksat: Yüksek doz metotreksat rejimleri (osteosarkom veya akut lenfoblastik lösemi için kullanılanlar gibi), kemik rezorbsiyonunda bir artış ve kemik oluşumunun inhibisyonu ile ilişkilidir; bu da hem osteoporoz hem de kırıklarla sonuçlanır (96). Ancak bu, romatizmal hastalık için kullanılan doz aralığında metotreksat ile nadiren gözlenmiştir (97).

İfosfamid: İfosfamid , proksimal tübüllere zarar vererek metabolik asidoza, renal fosfat kaybına, hiperkalsiüriye ve ciddi vakalarda hipofosfatemik osteomalaziye neden olabilir (98).

İmatinib: Kronik miyeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümörler ve diğer malignitelerin tedavisinde kullanılan bir ilaç olan imatinib mesilat, kemik döngüsündeki değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Bu döngülerde KMY'de azalma osteoporoz sıklığı artmış bulunmuştur(99).

Anti-konvülzan ilaçlar: Birçok nöbet önleyici ilaç (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) P450 enzimlerinin aktivitesini artırır. Sitokrom P450 sisteminin indüksiyonu, D vitamininin inaktif metabolitlere katabolizmasının artmasına ve ardından kemik kalsiyum depolarının mobilizasyonunu ve ardından kemik döngüsünü artıran PTH'da bir artışa yol açar. Ayaktan hastalarda, uzun süreli anti-nöbet tedavisi, düşük kemik yoğunluğu ve kırıklarda artış ile ilişkilendirilmiştir. Kırık oranındaki artış hem nöbete bağlı yaralanmalardan hem de antikonvülzan ilaçların kemik gücü üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır (100).

Antidepresanlar: Hem trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) hem de seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), gözlemsel çalışmalarda artan kırılabilirlik kırığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizlerinde, SSRI almış hastalarda kırık (ağırlıklı olarak kalça ve vertebra dışı kırık) riskinde artış tespit edilmiştir (101).

Tiazolidindionlar: Tiazolidindionların kemik yoğunluğunu azalttığını ve özellikle kadınlarda kırık riskini artırdığını gösteren artan sayıda kanıt vardır. Tiazolidindion tedavisi ile ilişkili kırık riskindeki mutlak artış küçük görünmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar muhtemelen düşük kemik yoğunluğu veya kırık için diğer risk faktörleri olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu ilaçlardan pioglitazonda, rosiglitazondan daha fazla osteoporoz vakası tespit edilmiştir (102).

DİĞER SIK GÖRÜLEN SEKONDER OSTEOPOROZ NEDENLERİ

İdiyopatik osteoporoz: Kalsiyum metabolizmasında ikincil nedenler ve rahatsızlıklardan yoksun, kemik kırılabilirliği olan genç hastalarda “idiyopatik osteoporoz” olduğu söylenir. Önerilen mekanizmalar arasında osteoblast disfonksiyonu ve diğer primer osteoporoz formları, büyüme hormonu /insülin benzeri büyüme faktörü 1 anormallikleri, subklinik östrojen eksikliği, artmış kemik döngüsü ve hiperkalsiüri yer alır (26,31).

İdiyopatik Hiperkalsiüri: Yüksek idrar kalsiyumu; idiyopatik kalsiyum taşı oluşturunucuların yarısı kadarında, diğer risk faktörleri olsun ya da olmasın, idrarda yüksek kalsiyum atılımı gözlenir. Hiperkalsiüri çeşitli şekillerde tanımlanmıştır ve her tanımın sınırlamaları vardır (103). Kadınlarda 250 mg/gün üzerinde ve erkeklerde 300 mg/gün üzerinde idrar kalsiyum atılımı hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Günde 4 mg/kg'dan fazla idrarla kalsiyum atılımı başka bir tanımdır. İdiyopatik hiperkalsiüri , değerler nadiren referans aralığının üst sınırının üzerinde olmakla birlikte, kalsitriolün (1,25-dihidroksivitamin D3) biraz daha yüksek plazma konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Daha yüksek kalsitriol seviyeleri, hem intestinal kalsiyum emilimini artırarak (absorbtif hiperkalsiüri) hem de kemik rezorpsiyonunu (rezorptif hiperkalsiüri) teşvik ederek kalsiyum atılımını artırabilir (104). Kalsiyum alımını azaltmak, idrarda kalsiyum atılımını önemli ölçüde azaltmayabileceğinden ve kemikten gelen kalsiyum kaybıyla birlikte negatif kalsiyum dengesiyle sonuçlanabileceğinden, ikincil etkinin önemli klinik etkileri vardır. Uzatılırsa negatif kalsiyum dengesi osteopeniye ve osteoproza yol açabilir.(105)

Kronik Böbrek Hastalığı : Kronik böbrek hastalığı (KBH), genellikle aşağıdaki üç bileşenin biri veya birden fazla kombinasyon ile kendini gösteren mineral ve kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir:

- Kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve D vitamini metabolizması anormallikleri

- Kemik döngüsünde, mineralizasyonda, hacimsel doğrusal büyümede veya kuvvette anormallikler

- İskelet dışı kalsifikasyon

Beslenme, D vitamin eksikliği, sigara, alkol, immobilité, malnütrisyon, düşük vücut ağırlığı, yetersiz fiziksel aktivite sekonder osteoporoz nedenleri arasında sayılmaktadır(106).

2.4.1. Osteoporozda Tedavi Yönetimi ve Sekonder Osteoporozda Tedaviye

Yaklaşım

Osteoporozda tedaviye yaklaşımımız; premenopozal osteoporozu olan çoğu kadın ve osteoporozu olan erkekler için kalsiyum, D vitamini ve ağırlık kaldırma egzersizi önerilir. Yaşam tarzı değişikliği genel olarak, dördüncü dekatta doruk kemik kütlesi oluşamayabileceğinden, düşük kemik kütlesi olan tüm hastalar için yaşam tarzı değişiklikleri teşvik edilmelidir (107). Hastaya olumlu yaşam tarzı değişiklikleri, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımını (diyet ve takviyelerden 1000 mg kalsiyum ve günlük 600 IU D3 vitamini), düzenli ağırlık kaldırma egzersizi ve fiziksel aktivite, sigarayı bırakma, normal vücut ağırlığına ulaşma, aşırı diyetten ve aşırı kilo dalgalanmalarından kaçınma ve alkol tüketiminde azaltılması ya da bırakılması önerilir(108,109).

Tedavi edilmesi gereken hastalar şöyle tanımlanabilir:

1. Frajilite kırığı olması.

2. Femur boynu, total kalça ya da lumbal vertebralardaki T skorun ≤ -2.5 olması.

- 3.T skorun -1 ile -2,5 arasında olduğu düşük kemik kütlesi durumunda, FRAX skorlamasıyla 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ 'ten, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise farmakoterapi düşünülmelidir.

FDA ONAYLI OSTEOPOROZ İLAÇLARI :

1. Bisfosfonatlar (alendronat, alendronat ve vit D3 kombinasyonu, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit)

2. Östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi)

3. Kalsitonin
4. Raloksifen (östrojen agonist/antagonisti)
5. Doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene)
6. Paratiroid hormonu (1-34) (teriparatid) ve Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)
7. Denosumab (RANKL inhibitörü)
8. Romosozumab (Monoklonal anti-sclerostin analogu) (110).

Tablo 4: Osteoporoz tedavisine kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri

İlaç	Vertebral kırık	Nonvertebral kırık	Kalça kırığı
Alendronat	+	+	+
Zolendronik asit	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Denosumab	+	+	+
PTH analogu	+	+	-
İbandronat	+	-	-
Raloksifen	+	-	-
Kalsitonin	+	-	-
Östrojen	+	+	+
Romosozumab	+	+	+

Bifosfonatlar : Bifosfonatlar, kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanmaktadır. Yan zincirlerinde değişiklik yaparlar. Bu etki kemik rezorbsiyonunun önlenmesinde önemlidir. Özellikle mineralizasyon bölgesinde yoğun birikirler. Bu sebeple etki yeni kemikte daha fazladır. Osteoklastlar aracılığıyla da kemik rezorbsiyonunu azaltırlar. Osteoporoz, kemik oluşumundan fazla olan kemik rezorbsiyonunun kümülatif etkisinden kaynaklanır. Bisfosfonatlar, nispeten az yan etki ile kemik yıkımını inhibe

eder. Sonuç olarak, osteoporotik kırıkları önlemek için yaygın olarak kullanılırlar. Bifosfonatlar osteoporozun tedavisi dışında ayrıca hiperkalsemi, Paget hastalığı ve multipl miyelom, meme kanseri ve prostat kanseri dahil olmak üzere bir çok malignitenin tedavisinde de kullanılırlar.(111)

Spesifik kontrendikasyonların yokluğunda, yüksek kırık riski taşıyan çoğu hasta için oral bifosfonatlar başlangıç farmakolojik tedavisi olarak kabul edilir. Etkinliği, uygun maliyeti ve uzun vadeli güvenlik verilerinin mevcudiyeti nedeniyle başlangıç tedavisi olarak oral bifosfonatları tercih ediyoruz(112).

Bifosfonatlarda kontrendikasyonlar :

- Özofagus bozuklukları (örn., akalazya, özofagus darlığı, özofagus varisleri, Barrett özofagusu),gastrointestinal (GI) kanalda cerrahi anastomozların bulunduğu belirli bariatrik cerrahi tiplerinden sonra (örn. Roux-en-Y gastrik bypass).

- Oral ve IV bifosfonatlar, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 ila 35 mL/dk olan hastalarda rutin olarak kullanılmamalıdır(113).

İlk oral bifosfonat seçimi olarak alendronat veya risedronatı öneriyoruz. Kısmen beş yıllık tedaviyi tamamladıktan sonra seçilmiş hastalarda rezidüel kırık yararı gösteren doğrudan kanıtlar nedeniyle alendronat daha çok öneriliyor(114). Kontrendikasyon olduğunda veya oral bifosfonatlara karşı intoleransı olan hastalar için , klinik çalışmalarda kırıkları önlediği gösterildiğinden i.v. zoledronik asit önerilir(115). Alendronat , risedronat , ibandronat ve zoledronik asidin hepsinin postmenopozal kadınlarda ve osteoporozlu erkeklerde kemik mineral yoğunluğunu (KMY) iyileştirdiği gösterilmiştir (116). Ek olarak, 2005 ve 2019 arasında yayınlanan çalışmaların sistematik bir incelemesi, alendronat, risedronat, zoledronik asit ve ibandronat dahil olmak üzere çeşitli bifosfonatların vertebral kırık önleme etkinliğini plaseboya kıyasla anlamlı olduğu kanıtlanmıştır(117).

Bifosfonat tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler :

Hem oral hem de IV bifosfonatlar geçici hipokalsemiye neden olabilir, ancak intravenözden sonra oral uygulamaya göre daha sıktır. Çene osteonekrozu, osteoporoz tedavisi için bifosfonat tedavisinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Çene nekrozu için risk faktörleri arasında kanser ve antikanser tedavisi, invaziv diş prosedürleri ,uygun

olmayan protezler, glukokortikoidler, sigara, diyabet ve önceden var olan diş hastalığı yer alır. Atipik femur kırıkları, kronik bifosfonat tedavisinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Atipik kırık riski, daha uzun bifosfonat kullanım süresi ile artar. Oral bifosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal tahrişe neden olarak reflü, özofajit ve/veya özofagus ülseri ile sonuçlanabilir(118,119).

Tablo 5: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyon ve dozları

İlaç	Postmenopozal OP tedavi	Glukokortikoid OP tedavi	Erkek OP tedavi
Alendronat	10 mg tab/gün 70 mg tab/ haftada bir 70 mg+d vit tab/haftada bir	5 mg tab/gün 10 mg tab/gün	10 mg tab/gün 70 mg tab/haftada bir
Zolendronik asit	5 mg iv /yıl	5 mg iv /yıl	5 mg iv /yıl
Risedronat	5 mg tab/gün 35 mg tab/haftada bir 150 mg tab/ayda bir	5 mg tab/gün	35 mg tab/haftada bir 150 mg tab/ayda bir
Denosumab	60 mg s.c./6 ayda bir	-	60 mg s.c./6 ayda bir
PTH analogu	20 mcg /s.c./gün	20 mcg /s.c./gün	20 mcg /s.c./gün
İbandronat	2,5 mg tab/ gün 150 mg tab /ayda bir 3 mg iv/3 ayda bir	-	-
Raloksifen	60 mg tab /gün	-	-
Kalsitonin	200 IU, intranasal/ Günde bir 100 IU s.c /günde bir	-	-
Östrojen	değişik dozlarda preparatlar mevcut	-	-
Romosozumab	210 mg/s.c./ay		210 mg/s.c./ay

Denosumab : Denosumab , bir osteoklast farklılaştırıcı faktör olan nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne karşı tamamen insan monoklonal bir antikordur. Osteoklast oluşumunu engeller, osteoporozu azaltır, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırır ve kırık riskini azaltır.

Osteoporozlu çoğu hasta için başlangıç tedavisi, yaşam tarzı ölçümlerini ve oral bifosfonatları içerir. Denosumab çoğu hasta için başlangıç tedavisi olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, denosumab, oral bifosfonatların dozlama gerekliliklerini yerine getirmekte güçlük çeken, diğer tedavilere (intravenöz bifosfonatlar dahil) karşı toleransı olmayan veya yanıt vermeyen yaşlı hastalar gibi yüksek kırık riski taşıyan belirli hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir(120).

Denosumab kesildikten sonra vertebra kırığı, özellikle çoklu vertebra kırığı riskinde artış vardır. Denosumab kesilirse, hızlı kemik kaybını ve vertebra kırığını önlemek için alternatif bir tedavi (tipik olarak bir bifosfonat) uygulanması tavsiye edilir(121). Hipokalsemi olan hastalar, hipokalsemi düzeltilene kadar denosumab almamalıdır . D vitamini eksikliği olan hastalar, denosumab uygulanmadan önce D vitamini ile desteklenmelidir. Ek olarak, tüm hastalar denosumab alırken kalsiyum ve D vitamini ile yeterince desteklenmelidir. Denosumab kemiğin yeniden şekillenmesini baskılar ve bu nedenle çene osteonekrozu gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir(122). Denosumab (60 mg), altı ayda bir deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanır. Üst kol, uyluk veya karın bölgesine uygulanabilir. Denosumab , bifosfonatların aksine böbrek tarafından atılmaz ve sonuç olarak, kreatinin klerensi 35 mL/dk'nın altında olan ve bifosfonatların kontrendike olduğu düşünülen hastalarda kullanımında herhangi bir kısıtlama yoktur(123).

Raloksifen : Seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler) östrojen reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve bireysel hedef organa bağlı olarak değişen östrojen agonisti ve antagonist özelliklerine sahiptir. Raloksifen ve bazedoksifen gibi bazı SERM'ler kemikte östrojen aktivitesine sahiptir ve bu nedenle kemik kaybını önler, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) iyileştirir ve vertebra kırığı riskini azaltır (124). Meme kanseri riskinde azalmaya neden olması , bununla beraber tromboembolik olaylarda ve sıcak basmalarda artış ve kalp hastalığı veya endometrium üzerinde belirgin bir etki olmaması nedeniyle Raloksifen; kemik yıkımını inhibe eder ve vertebra kırığı

riskini azaltır ve sekiz yıllık güvenlik ve etkinlik verilerine sahip olduğu için seçici östrojen reseptör modölatör olarak ilk (SERM) tercihtir(125).

Hormon replasman tedavisi (östrojen veya konjuge hormon tedavisi): Normal kadınlar ortalama 51 yaşında menopoza girerler. Ortaya çıkan östrojen eksikliği, artan kemik rezorpsiyonu ve sıklıkla bunun sonucunda osteoporoz nedeniyle hızlı kemik kaybı ile ilişkilidir. Geçmişte, menopozal hormon tedavisi , östrojenin kalp ve kemik üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu gösteren epidemiyolojik verilere dayanarak osteoporoz ve koroner kalp hastalığının önlenmesi için sıklıkla reçete edilirdi. Bununla birlikte, postmenopozal kadınlarda (çalışmanın başlangıcında ortalama yaş 63 ila 64 yıl) medroksiprogesteron asetat (2.5 mg/ gün) ile birlikte veya medroksiprogesteron asetat olmadan oral konjuge östrojenini (0,625 mg/gün) değerlendiren Kadın Sağlığı Girişimi'nden elde edilen veriler ve düşük kemik mineral yoğunluğu [KMY] , koroner kalp hastalığı , felç, venöz tromboemboli ve meme kanseri riski de dahil olmak üzere bir dizi olumsuz sonuç gösterilmiştir(126). Bu yan etkilerinden dolayı menopozal semptomların giderilmesi için düşük doz östrojen tedavisi kullanılmaya devam edilmiş olup osteoporoz için tercih edilen bir ilaç olmaktan çıkmıştır(127).

Kalsitonin : Osteoklastlara bağlanan ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden 32 amino asitten oluşan bir peptittir. Birçok türden kalsitoninler insanlarda etkilidir, ancak en yaygın olarak kullanılanı somon kalsitoninidir. İnsan kalsitonin reseptörüne yüksek afinitesi (insan kalsitonininkinin 40 katı) ve yavaş klirens hızı nedeniyle oldukça güçlüdür(128). Klinik olarak kullanılan diğer kalsitonin, somon kalsitonininden daha az etkili ama aynı zamanda daha az antijenik olan insan kalsitoninidir. Kalsitoninin klinik deneylerinin çoğunda somon kalsitonini kullanılmıştır, ancak insan kalsitonini de aynı derecede etkilidir(129). Kemik kaybını önlemek ve kırık riskini azaltmak için daha etkili ilaçlar mevcut. Akut bir osteoporotik kırıktan kaynaklanan ağrı belirgin bir sorunsa, bazen kalsitonin kullanılır ve ağrı azaldıktan sonra bifosfonatlar gibi diğer ajanlara geçilir. Hem osteoporozdaki etkisinin sınırlı olması hem de osteoporoz için uzun süreli kalsitonin kullanımının kanser oranlarında bir artış ile ilişkili olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (130).

Osteoporoz için paratiroid hormonu/paratiroid hormonu ile ilgili protein analogu: Osteoporoz ilaçlarının çoğu (örneğin, bifosfonatlar, denosumab , raloksifen ve östrojen), eski yeniden yapılanma birimlerinde kademeli olarak daha fazla mineral biriktiğinden, kemik döngüsünü yavaşlatan, kemik erimesini azaltan ve kemik mineral

yoğunluğunu (KMY) artıran antirezorptif ajanlardır. Buna karşılık, paratiroid hormonu (PTH) ve paratiroid hormonu ile ilgili protein (PTHrP) analogu, kemik oluşumunu arttırdıkları için "anabolik" ajanlar olarak adlandırılan farklı bir osteoporoz ilacı sınıfına aittir(131).

Teriparatid (PTH 1-34), 1-34 amino asitlerinden oluşan paratiroid hormonunun rekombinant bir şeklidir. Bozulmamış peptidin (1-84) tüm biyolojik aktivitesini korur.

Abaloparatid (PTHrP 1-34), PTH tip 1 reseptörünün (PTH1R) teriparatidden daha seçici olarak bağlanan yüzde 76 homolojiye sahip sentetik bir PTHrP analogudur. Bu seçici bağlanma , daha uzun süreli aktivasyonun etkilerini en aza indirirken (örneğin, kemik rezorpsiyonu, hiperkalsemi) kemik oluşumunda ise daha geçici bir yanıt verir(132).

PTHrP çok çeşitli dokularda üretilir ve çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunun ve kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu dahil olmak üzere PTH'nin bazı eylemlerini paylaşır, ancak bağırsak kalsiyum Emilimi üzerinde minimal etkiye sahiptir. Ayrıca 1,25 dihidroksivitamin D üretiminin zayıf stimülasyonunda etkilidir. PTHrP ayrıca hücrel proliferasyonu da düzenler ve fetal kalsiyum regülasyonu, plasental kalsiyum transferi ve laktasyonun önemli bir bileşenidir(133).

PTH/PTHrP analog tedavisi için potansiyel adaylar, şiddetli osteoporozu (kırık yokluğunda bile T-skoru -3,5 veya altı veya T-skoru -2.5 veya altında artı fragil kırığı) olan erkek veya postmenopozal kadınları içerir ve diğer osteoporoz tedavilerine uyum sağlamasına rağmen bifosfonatları tolere edemeyen veya kontrendikasyonları olan veya kırık ve/veya KMY kaybı olan hastalara önerilir (134).

Kontrendikasyonlar/Önlemler:

- Primer veya sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalar
- Diğer bozukluklara (örneğin, kronik granümatöz bozukluklar, malignite hiperkalsemisi) bağlı hiperkalsemisi olan hastalar
- Paget kemik hastalığı veya açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliğinde
- Kemik metastazları veya iskelet malignitelerinde
- İskeleti içeren önceki radyasyon tedavisi öyküsü olan hastalarda

- Epifizleri açık olan pediatrik/genç yetişkin osteosarkom hastaları gibi, başlangıç riski yüksek olan hastalarda kontrendikedir.

Önceden malignitesi, böbrek taşı, kalıcı hiperkalsiüri veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, diğer ilaçlar başarısız olmadıkça ve yararları potansiyel risklerden fazla olmadıkça PTH/PTHrP analogları düşünülmemelidir(134).

Romosozumab: Monoklonal bir anti-sklerostin antikorudur. Sklerostin, osteositler tarafından üretilir ve kemik oluşumunu engeller. Sklerostin farelerde artmış kemik oluşumuna ve yüksek kemik kütlesine sahip bulunmuş. Bundan dolayı sklerostinin inhibisyonunun osteoblast fonksiyonunu arttırması ve kemik kütlesini iyileştirmesi ve kırıkları azaltması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Romosozumab, plasebo veya alendronat ile karşılaştırıldığında vertebral ve vertebral olmayan kırıklarda azalma olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan bir anabolik ajandır(135).

Romosozumab , osteoporozlu çoğu hasta için başlangıç tedavisi olarak kabul edilmez. Muhtemel adaylar, çoklu fragil kırığı olan hastalar, diğer herhangi bir osteoporoz tedavisini tolere edemeyen yüksek kırık riski taşıyanlar veya diğer osteoporoz tedavilerini (tedaviye uyuma rağmen KMY kaybı olan kırık) başarısız olanları içerir. Tedavi süresi Romosozumab ile (subkutan enjeksiyonla aylık 210 mg) 12 aylık dozlarla sınırlıdır(136).

MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Bu çalışmada Ocak 2019- Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi klinik ve polikliniklerine başvurmuş çekilen 5688 DEXA sonucunun 18-50 yaş arasında olan 2248 hastanın seçilip, bu hastalar arasında kronik böbrek yetmezliği, malignite ve diyabete sekonder olmayan, DEXA sonucu Z skor $< -2,0$ altında olan hastalara tespit edildi. DEXA çekilen toplam hasta sayısı 5688 kişiydi. Dexa çekilen 5688 hastanın 1686 tanesi yani %29 (29,5) 18-50 yaş arasındaydı. Bakılan hastanın 245 tanesi % 14,5 sekonder osteoporoz tanımına uyan hastalardı. Bu hastalar arasında sekonder osteoporoz açısından tetkik edilen 184 hastada sekonder osteoporoz etyolojisi açısından kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Tanı aşamasında ve tedavi öncesinde hastalara ait klinik bilgiler, kullandığı ilaçlar, rutin tetkikleri (hemogram, üre, kreatinin, glukoz, albümin, ALT, AST, ALP, GGT, demir, demirbağlamakapasitesi, kalsiyum, fosfor, DVİT, PTH, TSH, serbestT3, SerbestT4, FS H, LH, östradiol, testosteron, prolaktin, IGF-1, kortizol, ACTH, ferritin, deksametazon süpresyon testi sonrası kortizol düzeyi, 24 saatlik idrarda kalsiyum, idrar volümü ve 24 saatlik idrarda fosfor düzeyi, transglutaminaz IgA ve endomisyum IgA, romatoid faktör, HLAB27, ANA, AntidsDNA, Anticcp, HbA1c hastane kayıt sistemi ve e nabızına izin veren hastaların e nabızına bakılarak veriler elde edilmiştir.

2.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18-50 yaş arası sekonder osteoporoz tanısına uyan ve sekonder osteoporoz etyolojileri açısından değerlendirilmiş, tetkik edilmiş hastalar seçildi.

2.3 Dışlama kriterleri

- I. 18 yaşından küçük olanlar ve 50 yaşından büyük hastalar
- II. 50 yaş altında olup menopoza girmiş hastalar
- III. Bilinen malignite öyküsü olan hastalar

IV. Diyabetes mellitus hastaları

V. Etiyoloji açısından araştırılmamış veya eksik araştırılmış sekonder osteoporoz hastaları çalışmanın dışında bırakıldı.

2.4 İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada 1 Ocak 2019-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi klinik ve polikliniklerine başvurmuş çekilen 5688 DEXA sonucunun 18-50 yaş arasında olan 2248 hastanın seçilip kriterlerimize uyan DEXA sonucu Z skor $< -2,0$ altında olan hastalar tespit edildi. DEXA çekilen 5688 hastanın 1686 tanesi %29 (29,5) 18-50 yaş arasındaydı. Bakılan hastanın 245 tanesi %14,5 sekonder osteoporoz tanımına uyan hastalardı. Bu hastalar arasında sekonder osteoporoz açısından tetkik edilen 184 hastada sekonder osteoporoz etyolojisi açısından kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma diyagramı şekil 1 de verilmiştir.

Çalışma hastaları arasında 184 hastanın 77 hasta %41,8'i erkek ,107 hasta %58,2'i kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 31,4 iken, kadın hastaların yaş ortalaması 30,6 olarak tespit edilmiştir. Kadın erkek arasında yapılan Z skoru ile bakılan istatistiksel analizde erkeklerin z skoru daha düşük bulunulmuş olup ($p<0.01$) anlamlı tespit edilmiştir. Erkeklerin Z skoru ortalaması - 3,4 iken, kadınlarda bu değer -2,98 olarak saptandı.

Tablo 6: Sekonder osteoporoz hastaların Demografik özellikleri

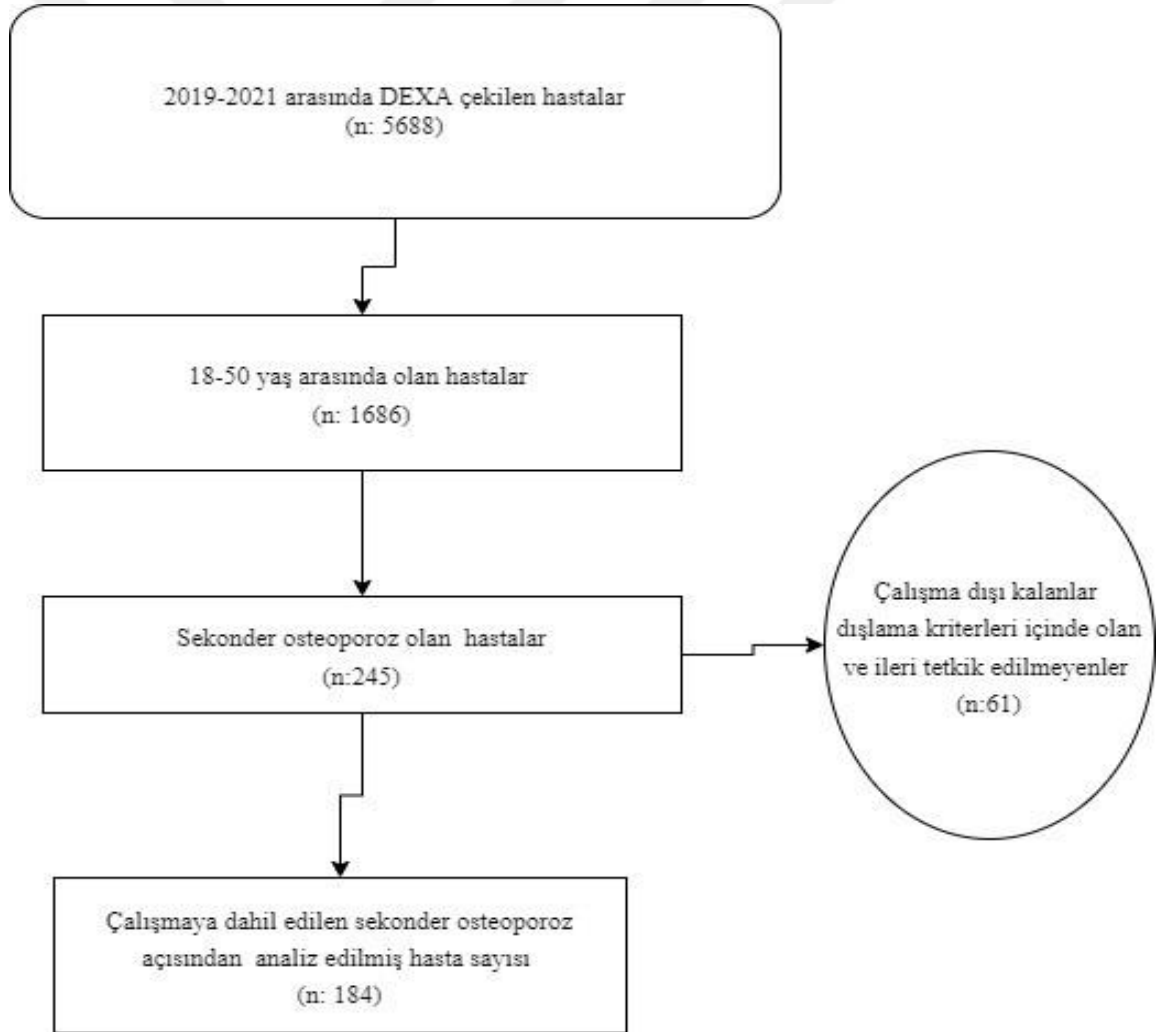
Hasta sayısı (184), Kadın (107), Erkek (77)					
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Genel
Yaş(ortalama/min-max)	31,4	30,6	18 —49	18 — 50	30,97
Z skoru (ortalama/min-max)	-2,98	-3,4	-6,9 — -2,0	-8,6 — -2,0	-3,16

Bakılan hastalardan 75 hastada sekonder osteoporoz yapabilecek ilaç kullanım öyküsü tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların steroid kullanım öyküsü olan 33 hasta %17,9'u, antiviral kullanım öyküsü olan 4 hasta, Antikoagülan kullanım öyküsü olan 3 hasta, Antidepresan kullanan 10 hasta %5.4 ü ve anti konvülzan, aromataoz inh kemoterapikler immünsüpresifler vb osteoporoz etiyolojisinde rol alabilecek diğer ilaçları kullanan 25 hasta çalışmaya dahil edilen hastaların %13 olarak tespit edilmiştir. Bu ilaçlardan hastaların sekonder osteoporoz etyolojisinde ön planda düşünülen hasta sayısı 22 olarak tespit edilmiştir. Geriye kalan 50 hastanın osteoporoz yapan mevcut primer hastalıkları osteoporoz

etyolojisinde daha ağır basmıştır. Bakılan hastaların cinsiyete göre ilaç kullanımları tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7: Sekonder osteoporoz hastalarında osteoporoz yapabilecek ilaç kullanımının cinsiyete göre dağılımı

İlaç kullanımı	Erkek	Kadın	Toplam
Steroid	13	20	33
Antidepresan	6	4	10
Antikoagülan	0	3	3
Antiviral	2	2	4
Diğer ilaçlar	9	16	25



Şekil 1. Çalışma akış şeması

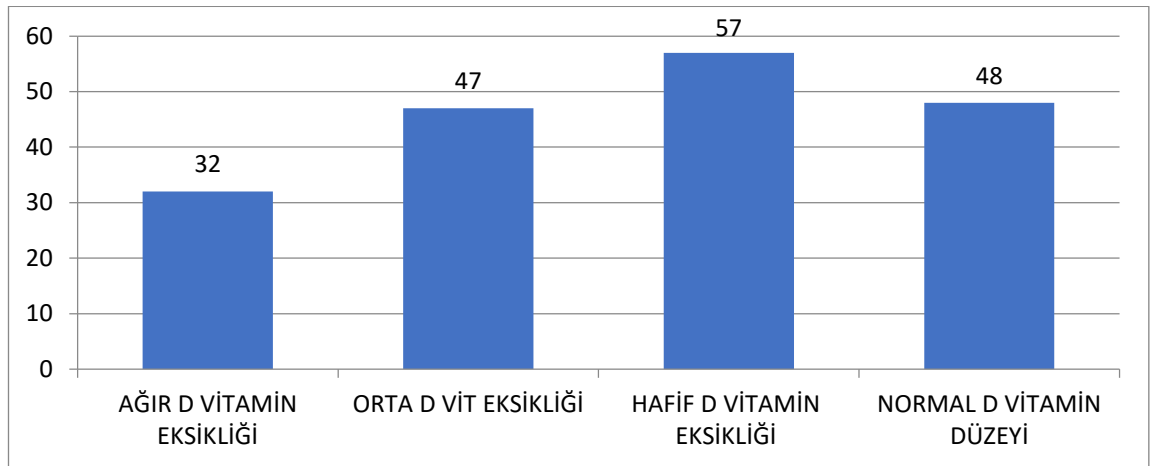
HASTALARIN D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Çalışmaya katılan hastalarda bakılan D vitamin düzeylerinde erkeklerde ortalama 22.1 ng/ml standart sapması 12 geldi. Kadınlarda D vit ortalaması 22 ng/ml standart sapması 13,56 olarak tespit edildi. Erkeklerde en düşük değer 2.4 ng/ml, en yüksek değer 62.8 ng/ml iken, kadınlarda 2.3 ng/ml, en yüksek değer 95,3 ng/ml olarak bulundu. Yapılan Kruskal Wallis analizlerinde Ağır-Orta-Hafif D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olmayanlar kendi aralarında ve birbirleriyle Z skoru açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p skoru >0.05)

Tablo 8: Hastaların D Vitamin Düzeyleri (ng/ml)

Vitamin D Düzeyleri	Nicel aralık	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Ağır D vit eksikliği	0-10 arası	32	%17,4
Orta D vit eksikliği	10-20 arası	47	%25,5
Hafif D vit eksikliği	20-30 arası	57	%31
Normal D vit düzeyi	30 üstü	48	%26,1

Bakılan hastalarda d vitamin düzeyi 20 ng/ml altında olan 79 hasta tespit edilmiş olup bütün hastalara oranlandığında %43'e denk geldiği saptandı. D vitamini yeterli olan 30ng/ml üstü olan hasta sayısı 48 olup %26,1 olarak saptandı.



Şekil 2: D vitamini düzeylerine göre hastalar

Tablo 9: Hastaların Biyokimyasal Belirteçleri

Lab.	Mean	Median	SD	Min.	Max
Glukoz	94,7	92	14.8	70	150
Üre	26,7	25	9,1	10	74
Kreatin	0,65	0,64	0,15	0,33	1,17
Albümin	4,3	4,3	0,5	2,4	5,3
Ast	24,8	21,5	11,9	9	84
Alt	21,2	17	14,3	5	95
Alp	105,1	80	106,4	22	1156
Ggt	22,7	16	24,3	5	188
Demir	102,9	78	86,6	5,5	433
Febk	261	268	110	16	500
Kalsiyum	9,4	9,4	0,68	5,5	12,3
Fosfor	3,6	3,6	0,96	0,8	9,5

Hastaların hemogram özellikleri incelendiğinde erkeklerin hemoglobin ortalaması 13,7 gr/dl ortanca değer :14,7 gr/dl minimum değer 6,6 gr/dl maksimum değer : 18.3 gr/dl saptanırken kadın hastaların hemoglobin ortalaması 12,5 gr/dl ortanca değeri 13 gr/dl minimum değer :6,9 gr/dl maksimum değer: 16,8 gr/dl olarak saptandı. Cinsiyet ve hemogram arasında yapılan istatistiksel analizde hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı farklılık saptandı.($p<0.05$)

Tablo10: Sekonder Osteoporoz Hastalarının Etiyolojik Dağılımı ve Yüzdesi

Hastalıklar	Hasta Sayısı	Yüzde
Hipogonadizm	22	%12
Talasemi	20	%10,9
Gluten enteropatisi	18	%9,8
Steroid kullanımı	15	%8
İdiyopatik osteoporoz	13	%7,1
İdiyopatik Hiperkalsüri	13	%7,1
Hipofizer yetmezlik	12	%6,5
Osteogenesis imperfecta	9	%4,9
D vitamini eksikliği	9	%4,9
Kaşeksi	7	%3,8
Az görülen diğer nedenler	7	%3,4
Paratiroid adenomu	5	%2,7
Romatoid artrit	4	%2,2
Hipotroidi	4	%2,2
Myopatiler (konjenital)	3	%1,6
Lösemiler	3	%1,6
Antikoagülan kullanımı	3	%1,6
Ankilozan spondilit	3	%1,6
Turner sendromu	2	%1,1
Prolaktinoma	2	%1,1
İnflamatuvar barsak hastalığı	2	%1,1
Graves hastalığı	2	%1,1
FMF amiloidozu	2	%1,1
Antiviral kullanımı	2	%1,1
Antidepresan kullanımı	2	%1,1
Toplam	184	%100

Hastaların tanımlayıcı istatistik sonucunda bakılan analizlerde hastaların 22'si %12'i hipogonadizm, bunlardan 20 tanesi hipogonadotropik hipogonadim iken 2 tanesi hipergonadotropik hipogonadizm nedeniyle takip edilen hastalar olduğu saptandı.

Talasemi major hastaların sayısı 20, hastaların % 10.9 una denk geldiği saptandı. Bu hastaların takiplerinde 3 tanesinde hipogonadizm, 1 hastamızda da hipogonadizm ve sekonder hemokromatosiz geliştiği saptandı. Bu hastalar primer etyolojiye sekonder etyolojiler geliştiğinden dolayı sekonder osteoporoz nedeni olarak sadece talasemi alınmıştır.

Gluten enteropatisine sekonder gelişen osteoporoz 18 hastamızda tespit edildi. Bu hastaların %9,8'ine denk gelmektedir. 18 hastanın 8'i erkek 10'un kadın olduğu saptandı. Hastaların 9 tanesi yani %50'sinde d vitamin eksikliği saptandı.

Steroid kullanımı olan hastaların sayısı 33, bütün hastaların %18 ine denk gelmekte iken ön planda steroid kullanıma bağlı geliştiği düşünülen sekonder osteoporoz hastalarımızın sayısı 15 olup hastaların %8'ine denk geldiği saptandı. Steroid kullanan hastaların kullanım nedenleri arasında hipofizer yetmezlik, nefrotik sendrom , renal transplantasyon , fasial paralizi, adrenal yetmezlik ,romatolojik hastalıklar vb durumlarda uzun süre kullanımı mevcut .

Hipofizer yetmezliğe sekonder gelişen osteoporoz hastalarının 12'sine %6,5'una denk geldiği saptandı. Bu hastaların hipogonadizm dışında hipofizer hormonların eksikliği tespit edildiğinden farklı bir kategoride alınmıştır. Tamamında steroid kullanımı öncesi çekilen dexalarında osteoporozu mevcut. Bu hastalardan 2 tanesinde sheehan sendromu saptandı.

Hastaların 13'ünde hastalarımızın %7,1'ine denk gelen oranda idiyopatik Hiperkalsiüri sekonder osteoproz etyolojisi olarak kabul edildiği ve bu hastalara tarafımızca tedavi başlandığı saptandı.

Hastaların 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum fosfor ile cinsiyet, Z skoru arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmadı . (p skoru >0.05)

13 hastamızda herhangi bir neden bulunamamış olup bu hastaların %7,1 ine denk gelmektedir. Bu hastalar incelendiğinde hastaların etyolojik açısından geniş bir şekilde tarandığı saptandı. Bu hastaların 5 tanesinde 24 saatlik idrarda kalsiyum değerinin görülmediği ve romatolojik açıdan hastanın anamnezine dayanılarak otoimmün panelleri istenmediği saptandı.

Bakılan hastaların 7'si % 3,8'inde çeşitli nedenlere bağlı olarak kaşektik hastalar mevcut. Paratiroid adenomu olan 5 hasta %2,8 'e denk gelirken, D vit eksikliğine sekonder düşünülen hasta sayısı 9 olup % 4,9 a denk geldiği saptandı. Bakılan hastalardan lupus ,ankilozan spondilit , romatoid artrit, vaskülitler ,behçet hastalığı ve diğer romatolojik hastalıklar toplamda 14 hasta olup, %7,6 hastaya denk geldiği saptandı.

Diğer az görülen nedenler arasında 4 hastamızda hipotroidi ,2 hastada graves hastalığı ,2 hastamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı ,2 hastamızda antiviral kullanımı ,2 hastada hipofiz adenomu (prolaktinoma) ,3 hastamızda konjenital myopati ,2 hastamızda antidepresan ilaçların uzun süre kullanımı, 3 hastamızda da antikoagülan ilaç kullanımı ,2 hastamızda izole büyüme hormonu eksikliği, 1 hastamızda psödohipoparatiroidi, 3 hastamızda lösemi ve kullandığı kemoterapilerin etkisiyle geliştiği saptandı.

Sık görülen sekonder osteoporoz nedenleri ortalama z skorları incelendiğinde Z Skoru : -4,0 ile paratiroid adenomu olan hastalar en düşük , osteogenesis imperfecta tanılı hastaların ortalama z skoru en düşük ikinci olarak saptandı. Hastaların karşılaştırılmasında en yüksek z skoru -2,8 ile d vitamini eksikliği, hipofizer yetmezlik ve idiyopatik osteoporoz tanılı hastaların olduğu saptandı. Hastalar kendi aralarında ve sık görülen nedenleri toplu olarak analiz edildiğinde z skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (p skoru: 0.385)En sık görülen hastalıkların Z Skoru ilişkisi tablo11 de belirtilmiştir.

Tablo11: Sık görülen Sekonder osteoporoz nedenleri ile Z skoru ilişkisi

Hastalık	Hasta Sayısı/yüzdesi	Mean Z skoru	Max - Min Değer
Talasemi	20/10,9	-3,4±1,16	-2,0 -6,9
Osteogenesis imperfecta	9/4,9	-3,84±1,64	-2,0 - 7,6
Gluten enteropatisi	18/9,8	-3,0±0,77	-2,1 -5,1
Hipogonadizm	22/12	-3,4±0,92	-2,0 -5,1
Steroid kullanımı	15/8	-3,0±0,72	-2,1 -4,6
Hipofizer yetmezlik	12/6,5	-2,85±0,57	-2,0 -3,7
İdiyopatik osteoporoz	13/7,1	-2,82±0,44	-2,0 -3,5
İdiyopatik Hiperkalsiüri	13/7,1	-3,3±1,77	-2,1 -8,6
Kaşeksi	7/3,8	-2,9±0,84	-2,1 -4,6
D vitamini eksikliği	9/4,9	-2,8±0,42	-2,2 -3,2
Paratiroid adenomu	5/2,7	-4,0±1,2	-2,2 -5,3

Tablo 12: Sekonder Osteoporoz Gruplara Dağılımı

Hastalık Tipi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdeliği
Endokrin Hastalıklar	47	%25,5
Hematolojik Hastalıklar	25	%13,6
İlaçlar	22	%12
Gastrointestinal Hastalıklar	20	%10,8
Kaşeksi+Beslenme + D Vit Eksikliği	16	%8,7
Bağ Doku Hastalıkları	14	%7,6
Genetik Hastalıklar	14	%7,6
İdiyopatik Nedenler	13	%7
Hiperkalsiüri	13	%7
Toplam	184	%100

Yaptığımız çalışmada sekonder osteoporoz hastalıkları gruplara göre hesaplandığında endokrin hastalıklar 47 hasta (%25) ile en yüksek oranda iken, hematolojik hastalıklar 25(%13,6) hasta ile ikinci , ilaçlar 22(%12) hasta ile üçüncü sırada saptandı. Diğer hastalıklar yüzdeleriyle tablo 12 de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Sekonder osteoporoz nedenlerini araştırdığımız bu çalışmamızda osteoporozlu yedi hastadan birinde sekonder osteoporoz tespit ettik. En sık etyolojik nedenler olarak sırasıyla hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi, çölyak hastalığı ve steroid kullanımıydı.

Osteoporoz klinik olarak sessiz seyreden, etyolojisinde birçok nedenin olduğu önemli bir hastalıktır. Osteoporoz etyolojik olarak iki farklı gruba ayrılmaktadır. Primer osteoporoz daha çok senil ve postmenopozal seyrederken, sekonder osteoporoz her yaş grubunda görülebilmektedir(31).

Çalışmamızda sekonder osteoporoz tanımına uyan hasta sayısı %14,5 olarak tespit edildi. Umay ve arkadaşlarının sekonder osteoporoz nedenleri ve kırık ilişkisinin literatür ile gözden geçirilmesi ile ilgili çalışmasında sekonder osteoporoz %16,6 oranında tespit edilmiş olup sekonder osteoproz oranı bizim çalışmayla benzerlik göstermektedir (137).

Çalışmamızda sekonder osteoporoz tanılı hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşuyordu. Ancak çalışmada erkeklerin ortalama Z skoru daha düşük bulundu. Center JR ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada erkeklerin osteoporozdan daha çok etkilendiğini göstermiştir(138). Yapılan diğer birçok çalışmada osteoporozdan kadınların sayısı olarak daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan biri Sucuoğlu ve arkadaşlarının 2017’de yapılan çalışmasında erkeklerdeki osteoporozda hastaların yarısından fazlasında sekonder nedenler eşlik etmiştir(139). Bizim çalışmamızda da erkeklerde Z skor daha düşük saptandı.

Sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırıldığı çalışmamızda sekonder osteoporoza en sık neden olan ilaç steroid olarak tespit edildi. On iki hastanın birisinde sekonder osteoporoz nedeni steroid kullanımıydı. Altaş ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık ilaç steroid olarak tespit edilmiştir (137).

Çalışmamızda hastaların yaklaşık dörtte üçünde D vitamin düzeyi yeterlilik sınırının altında tespit edildi. Kurt ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı 3 yıllık D vitamin düzeyleri ilgili daha kapsamlı bir çalışmada D vitamin düzeyleri normalin altında olan hasta sayısı

yaklaşık %70 olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile bizim çalışma arasında D vitamin düzeyleri ve yüzdesi ile benzerlik göstermektedir (140).

Çalışmamızda erkeklerin hemoglobin ortalaması 13,7 gr/dl saptanırken kadın hastaların hemoglobin ortalaması 12,5 gr/dl olarak saptandı. Z skorları ile ilişkisi incelendiğinde anlamlılık göstermediği görülmüştür. Çaycı ve arkadaşları hemoglobin parametresi için erkeklere ait referans aralığını 12.9-16.6 (g/dL), kadınlara ait referans aralığını ise 11.3-14.7 (g/dL) olarak belirlemiştir(141). Bizim indirekt nonparametrik yöntemle bulduğumuz referans aralığa ait alt ve üst sınırlarımız Çaycı ve ark. nın bulduğu değerlerden erkekler için alt değerimiz düşük hem üst sınırlarımız biraz yüksek, kadınlar için alt sınır biraz düşük üst sınırlarımız yüksek bulunmuştur. Naus ve arkadaşları tarafından Bhattacharya metoduyla bulunan hemoglobin değerleri erkekler için 13.69-18.05 (g/dL), kadınlar için 11.92-16.27 (g/dL)'dir. Bizim bulduğumuz referans aralığa ait sınırlarımız Naus ve ark. (142)'nin bulduğu değerlerden erkekler için alt sınırlarımız düşük ve üst sınırlarımız biraz yüksek bulunurken, kadınlar için alt sınırlarımız düşük, üst sınırlarımız neredeyse aynı olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar normal popülasyonu yansıttığından bizim talasemi hastalarımızın varlığı nedeniyle alt sınırlarımız farklı çıkmıştır. Ortalama ve ortanca değerlerimiz yapılan çalışmalarla benzer çıkmıştır.

Çalışma hastaları sekonder etyolojiler açısından değerlendirildiğinde hipogonadizm %12, talasemi %10,9, gluten enteropatisi %9,8 steroid kullanımı %8 hasta ile dördüncü en sık etyoloji olarak bulunmuştur. Bu çalışmamız Umay ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmadan farklı bulunmuştur. O çalışmada Sekonder osteoporoz nedenleri incelendiğinde hastaların %38,4 malignite, %24,6 ilaç kullanımı, %17,3 romatolojik bir hastalık, %7,9 çölyak hastalığı tespit edilmiştir (137). Bizim çalışmamızda malignite hastaları çalışmaya dahil edilmediğinden ve hastanemizin bölgede hematoloji hastalarının en sık başvurduğu hastane olmasından dolayı talasemi hastaları yüzdelik olarak ikinci sırada çıkmıştır. Yine hastanemizde iç hastalıklarına bağlı romatoloji bölümü olmadığından, romatolojik nedenlere bağlı hastalar diğer çalışmaya nazaran farklı çıktığı düşünülmüştür.

En sık tespit edilen osteoporoz nedeni olan hipogonadizm, 2009'da yapılan Tuck ve Francis'in yaptığı çalışmada erkeklerde osteoporozun en yaygın nedeni olarak tespit edilmiş ve semptomatik vertebra kırığı olan erkeklerin %20'sinde ve kalça kırığı olan yaşlı erkeklerin %50'sinde bulunduğu iddia edilmiştir(143). Altta yatan neden olarak hastaların serum testosteron düzeyleri yaklaşık 200 ng/dL'nin altında olan erkeklerde kemik döngüsü artışı ve

BMD azaldığı, bunun muhtemelen nedeni serum estradiol düzeylerinin 10 ila 15 pg/mL'nin altına düşmesi olarak düşünülmektedir(144). Ve yine Hamza Sucuoğlu ve arkadaşlarının 2017 yılında Erkek Osteoporoz Hastalarının Yaş, Sınıflandırma ve Kırık Varlığına Göre Dağılımı çalışmasında erkekler de, osteoporozun spesifik en sık hastalık olarak nedeni olarak hipogonadizm tespit edilmiştir. Gloria ve arkadaşlarının 2017 de yayınlanan 270 erkek hasta ile yapılan çalışmada da hipogonadizm steroid kullanımı sonrası en sık ikinci neden olarak bulunmuştur (145).

Hamarat ve arkadaşlarının talasemi hastalarında osteoporoz sıklığını araştırdığı 2013 yılındaki çalışmada 25 hastanın 16'sında osteoporoz saptanmış ve bakılan birçok çalışmada talasemi hastalarında osteoporoz görülme sıklığı %40 üzerinde tespit edilmiştir (146). Merkezimizde Dr. Ümit dere ve arkadaşlarının yaptığı 43 beta talasemi majör tanılı hastanın incelendiği çalışmada %70,8 hastada osteoporoz tespit edilmiştir(147).

Çalışmamızda sekonder osteoporoz etyolojisi olarak üçüncü sık neden olarak gluten enteropatisi saptanmıştır. Kaya ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı 80 hasta ile yapılan Çölyak Hastalarında D Vitamini Eksikliği ve Osteoporoz Sıklığı çalışmasında tüm çölyak hastalarının %73,1'inde kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmış, %17,9'unda ise osteoporoz saptanmıştır.Yine aynı çalışmada demir eksikliği anemisi %54,3, D vit eksikliği %74 bulunmuştur (148). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %62' sinde D vit eksikliği, %44,4 hastada demir eksikliği anemisi mevcut. Çalışma bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Umay ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada gluten enteropatisine bağlı yüzde %7,9 saptanırken biizm çalışmamızda %9,8 olarak saptandı. Benzer olmakla beraber bizim çalışmamızda dışlanma kriterleri mevcut olmasından dolayı bizim bulduğumuz değerin tüm hastalara yüzdesi daha yüksek çıktığı düşünülmüştür (137).

Yaptığımız çalışmada erişkin osteoporozlu popülasyonda yedi hastadan birinde sekonder osteoporoz mevcuttur. Sekonder osteoporoz kadınlarda daha sıktır. Erkeklerin kemik mineral yoğunluğu kadınlardan daha kötüdür. Etiyolojik nedenler sıklık sırasına göre sırasıyla hipogonadotropik hipogonadizm, talasemi, çölyak hastalığı ve steroid kullanımı olarak saptanmıştır. Z skor paratiroid adenomlu hastalarda ve osteogenesis imperfecta da en düşüktür.

18-50 yaş arasında sekonder osteoporoz etyolojisinin prevelansının ve özelliklerinin cinsiyet ayrımı yapılmadan araştırıldığı nadir araştırma olduğunu tespit ettik. Bu

araştırmalardan bizim dışlanma kriterleri ile değerlendirildiği çalışma olmadığından yaptığımız çalışmanın örnek olacak bir araştırma özelliği taşıdığını dışunmektayız. Çalışmamızın sınırlamalarını; çalışmamızın az sayıda hasta içermesi, tek merkezli bir çalışma olması oluşturmaktadır.

Literatürde cinsiyet ayırımı yapılmadan sekonder osteoporozun değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu durum çalışmamızı önemli kılmaktadır. Sekonder OP etyolojilerin sıklığı ve etyolojiler ile Z skoru arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı göstermek için çok merkezli ve daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



SONUÇLAR

- Sekonder osteoporoz nedenlerini araştırdığımız bu çalışmamızda osteoporozlu yedi hastadan birisinde sekonder osteoporoz tespit ettik.
- Sekonder osteoporoz kadınlarda daha sıktır.
- Erkeklerin kemik mineral yoğunluğu kadınlarınkinden daha kötüdür.
- Çalışma hastaları sekonder etyolojiler açısından değerlendirildiğinde hipogonadizm %12, talasemi %10,9, gluten enteropatisi %9,8, steroid kullanımı %8, %7,1 hiperkalsiüri, %7,1 idiopatik, %4,9 D vitamini eksikliği, %3,8 malabsorbsiyon, %2,7 paratiroid adenomu hasta ile etyoloji olarak bulunmuştur.
- Sık görülen sekonder osteoporoz nedenleri ortalama Z skorları incelendiğinde Z Skoru: -4,0 ile paratiroid adenomu olan hastalar en düşük, osteogenesis imperfecta tanılı hastaların ortalama Z skoru ikinci en düşük olarak saptandı. Hastaların karşılaştırılmasında en yüksek z skoru -2,8 ile D vitamini eksikliği, hipofizer yetmezlik ve idiyopatik osteoporoz tanılı hastaların olduğu saptandı.
- Yaptığımız çalışmada sekonder osteoporoz hastalıkları gruplara göre hesaplandığında endokrin hastalıklar %25 ile en yüksek oranda iken, hematolojik hastalıklar %13,6 hasta ile ikinci, ilaçlar %12 hasta ile üçüncü sırada saptandı.

KAYNAKLAR

1. Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics*. 1999 Sep;54(9):20–2, 27–8, 30 passim.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1992 Nov;2(6):285–9.
3. Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002 May;77(5):453–68.
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646–50.
5. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Mar;23(3):949–55.
6. McLendon AN, Woodis CB. A review of osteoporosis management in younger premenopausal women. *Womens Health Lond Engl*. 2014 Jan;10(1):59–77.
7. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, Schmeer P, Prince RL, El-Hajj Fuleihan G, et al. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2004 Oct;15(10):779–84.
8. Bartl R, Frisch B. Epidemiology of Osteoporosis. In: Bartl R, Frisch B, editors. *Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, Therapy* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [cited 2022 Mar 23]. p. 1–6. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79527-8_1
9. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992 Sep;7(9):1005–10.
10. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2217–22.
11. Kışlak P, Genç F. OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ. :18.
12. Gölge UH, Kömürcü E, Kaymaz B, Göksel F, Güzel Y, Adam G, et al. Türkiye'nin İki Farklı Bölgesindeki Osteoporozun Karşılaştırılması. *Türk Osteoporoz Derg* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 22];20(2). Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.4274%2Ftod.62681>

13. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1989 Aug;4(4):639–42.
14. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med*. 1984 Nov 15;311(20):1273–5.
15. World Health Organization, editor. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1998. 68 p.
16. Delmas PD, Anderson M. Launch of the bone and joint decade 2000-2010. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(2):95–7.
17. Yahata Y, Aoyagi K, Okano K, Yoshimi I, Kusano Y, Kobayashi M, et al. Metacarpal bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: the Hizen-Oshima study. *Tohoku J Exp Med*. 2002 Mar;196(3):123–9.
18. Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1996;6(2):120–6.
19. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2507S–2512S.
20. Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. *Curr Pharm Des*. 2003;9(32):2687–704.
21. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ*. 1993 Jun 5;306(6891):1506–9.
22. Hemenway D, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Speizer FE. Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women. *Am J Public Health*. 1988 Dec;78(12):1554–8.
23. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
24. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnerio P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Feb;22(2):391–420.
25. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*. 1995 Sep 15;123(6):452–60.

26. Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):64–70.
27. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 Jan;67(1):152–5.
28. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Apr;19(4):399–428.
29. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med*. 1995 Feb 27;98(2A):24S–28S.
30. Davis JW, Ross PD, Wasnich RD. Evidence for both generalized and regional low bone mass among elderly women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1994 Mar;9(3):305–9.
31. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994 Oct;15(5):551–5.
32. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994 Oct;15(5):551–5.
33. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1999;9(1):91–7.
34. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*. 1995 Sep 15;123(6):452–60.
35. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 May;44(5):734–43.
36. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2007 Feb;22(2):211–9.
37. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, Burnett-Bowie SAM, Goldstein DW, Hahn CW, et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1114–25.
38. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*. 1999 Dec;44(12 Suppl):1085–90.
39. Crosignani PG, Vegetti W. A practical guide to the diagnosis and management of amenorrhoea. *Drugs*. 1996 Nov;52(5):671–81.

40. Kovacs CS, Chik CL. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Oct;80(10):3036–42.
41. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Mar;19(1):35–63.
42. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):767–73.
43. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000 Nov;1(4):237–45.
44. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang XG, Schnitzer M, Shen V, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 May;84(5):1562–6.
45. Jockenhövel F, Rohrbach S, Deggerich S, Reinwein D, Reiners C. Differential presentation of cortical and trabecular peripheral bone mineral density in acromegaly. *Eur J Med Res*. 1996 May 24;1(8):377–82.
46. Pekkolay Z, Kılınc F, Gozel N, Önalın E, Tuzcu AK. Increased Serum Sclerostin Levels in Patients With Active Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgz254.
47. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Oct;18(10):1319–28.
48. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol*. 1998 Nov;159(2):297–306.
49. Stein E, Shane E. Secondary Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Mar;32(1):115–34.
50. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999 Apr;14(4):652–7.
51. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 1993 Feb;57(2):224–8.
52. Siriboonkoom W, Gramlich L. Nutrition and chronic liver disease. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 1998 Apr;12(3):201–7.
53. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1992 Jun;70(6):478–86.

54. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009 Jul;122(7):599–604.
55. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003 Jan;52(1):63–4.
56. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Adams JE. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1998;91 Suppl 34:14–8.
57. Maruyama K, Takada Y, Ray N, Kishimoto Y, Penninger JM, Yasuda H, et al. Receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin regulate proinflammatory cytokine production in mice. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2006 Sep 15;177(6):3799–805.
58. Hashimoto T, Abe M, Inoue D. [Clinical application of metabolic bone markers in hematologic malignancies]. *Clin Calcium.* 2001 Jul;11(7):873–8.
59. Chatterjee R, Bajoria R. Osteopenia-osteoporosis syndrome in patients with thalassemia: understanding of type of bone disease and response to treatment. *Hemoglobin.* 2009;33 Suppl 1:S136-138.
60. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Oct;51(4):497–502.
61. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009 Aug;161(2):251–7.
62. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Adv Pediatr.* 1988;35:391–426.
63. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med.* 1992;43:269–82.
64. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1979 Sep;58(5):329–47.
65. Taillandier A, Lia-Baldini AS, Mouchard M, Robin B, Muller F, Simon-Bouy B, et al. Twelve novel mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene (ALPL) in patients with various forms of hypophosphatasia. *Hum Mutat.* 2001;18(1):83–4.
66. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):31–7.
67. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):324–31.

68. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1839–42.
69. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E6.
70. Geusens P, De Winter L, Quaden D, Vanhoof J, Vosse D, van den Bergh J, et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 22;17:294.
71. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 15;358(9285):903–11.
72. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Jun;14(3):231–7.
73. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018 Jun;29(6):1263–75.
74. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=sle&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
75. Jung JY, Choi ST, Park SH, Kwon SR, Kim HA, Kim SS, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter comparative study of the World Health Organization and fracture risk assessment tool criteria. *Osteoporos Sarcopenia*. 2020 Dec;6(4):173–8.
76. Li L, Xie H, Lu N, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Risk of Newly Diagnosed Hip Fracture: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res*. 2021 Feb;73(2):259–65.
77. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*. 2004;13(6):436–41.
78. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparrós MG, et al. Vitamin D Levels are Associated with Disease Activity and Damage Accrual in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Biol Res Nurs*. 2021 Jul;23(3):455–63.

79. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002 Oct;13(10):777–87.
80. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*. 1996 Aug 15;88(4):1314–20.
81. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 1991 Jun 27;324(26):1865–75.
82. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Mar;170(3):862–9.
83. Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop*. 1988 Jan;(226):267–91.
84. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology*. 1988 Nov;123(5):2571–7.
85. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Aug 22;325(8):544–50.
86. Clark MK, Sowers M, Levy BT, Tenhundfeld P. Magnitude and variability of sequential estradiol and progesterone concentrations in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Fertil Steril*. 2001 May;75(5):871–7.
87. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiol Camb Mass*. 2002 Sep;13(5):581–7.
88. Gbolade BA. Depo-Provera and bone density. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Jan;28(1):7–11; quiz 11, 50.
89. Togari A, Kondo M, Arai M, Matsumoto S. Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Gen Pharmacol*. 1991;22(2):287–92.
90. Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M, DeLuca HF. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr*. 1999 Dec;129(12):2246–50.
91. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, Robbins J, Larson JC, Thomas A, et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):132–40.
92. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1209–18; quiz 1219.

93. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011 Jun;124(6):519–26.
94. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Jan 30;344:e372.
95. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Apr;18(7):1570–93.
96. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol.* 1984;11(1):13–6.
97. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1993 Aug;52(8):582–5.
98. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2000 May;82(10):1636–45.
99. Grey A, O'Sullivan S, Reid IR, Browett P. Imatinib mesylate, increased bone formation, and secondary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2494–5.
100. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002 May;59(5):781–6.
101. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):188–94.
102. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 28;168(8):820–5.
103. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008 Feb;73(4):489–96.
104. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991 Jun;39(6):1193–205.
105. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1992 Dec;7(12):1383–8.
106. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011 Apr;6(4):913–21.
107. Gourlay ML, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):603–14.

108. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257–64.
109. Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005119.
110. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
111. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1623–30.
112. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927–38.
113. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Mar;3(1):5–12.
114. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927–38.
115. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799–809.
116. Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Jan;24(1):253–62.
117. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 18;161(10):711–23.
118. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16–35.
119. Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med*. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):329.

120. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):821–31.
121. Leder BZ. An Essential Warning. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):188–9.
122. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3–23.
123. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):818–20.
124. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):618–29.
125. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):618–29.
126. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
127. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353–68.
128. Carstens JH, Feinblatt JD. Future horizons for calcitonin: a U.S. perspective. *Calcif Tissue Int*. 1991;49 Suppl 2:S2–6.
129. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet Lond Engl*. 1988 Apr 23;1(8591):900–2.
130. Lufkin EG, Wahner HW, O’Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 1;117(1):1–9.
131. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):957–64.
132. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*. 2016 Jan;157(1):141–9.
133. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2947–56.

134. Hodsmen AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):688–703.
135. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D’Agostin D, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):860–9.
136. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
137. Umay Altaş vd. - 2020 - Review of Causes of Secondary Osteoporosis and Its.pdf [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_42963/TOD-26-180.pdf
138. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 1999 Mar 13;353(9156):878–82.
139. Sucuoğlu H, Koyuncu H. Erkek Osteoporoz Hastalarının Yaş, Sınıflandırma ve Kırık Varlığına Göre Dağılımı. *İstanbul Med J.* 2017;18(1):13–7.
140. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Dinçer G. Osteoporozlu Hastalarda D Vitamini Düzeyleri. *Turk J Osteoporos* 2011;17. Osteoporozlu Hastalarda D Vitamini Düzeyleri [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <http://www.turkosteoporozdergisi.org/archives/archive-detail/article-preview/vitamin-d-levels-in-patients-with-osteoporosis/5776>
141. Çaycı vd. - Hastane bilgi sistemindeki kayıtlı hasta sonuçları.pdf [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_32739/GMJ-57-111-En.pdf
142. Naus vd. - 1980 - The Use of Patient Data for the Calculation of Ref.pdf [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://d-nb.info/1207667773/34>
143. Tuck S, Francis R. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res.* 2009;37:123–32.
144. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, Burnett-Bowie SAM, Goldstein DW, Hahn CW, et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest.* 2016 Mar 1;126(3):1114–25.
145. Tsvetov G, Shraga-Slutsky I, Hirsch D, Masri H, Shohat T, Gorshtein A, et al. [CLINICAL CHARACTERISTICS OF MALE PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS REFERRED TO THE ENDOCRINE CLINIC OF A TERTIARY HOSPITAL]. *Harefuah.* 2017 Apr;156(4):226–9.
146. Hamarat H, Yorulmaz G, Bilge U, Demirpençe Ö. Talasemi majör tanısı olan hastalarda osteoporoz sıklığının değerlendirilmesi: Determination of osteoporosis

frequency among the thalassemia major patients. Turk J Fam Pract Türkiye Aile Hekim Derg. 2013 Oct;17(4):153–6.

147. DERE Ü. BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA VÜCUTTAKİ DEMİR BİRİKİMİNİN KARDİYAK, KARACİĞER, ENDOKRİN VE İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ. [ULUSAL TEZ MERKEZİ];
148. Kaya vd. - 2019 - Frequency of Vitamin D Deficiency and Osteoporosis.pdf [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: https://www.journalagent.com/kocaelitip/pdfs/KTD-48379-ORIGINAL_ARTICLE-KAYA.pdf



ÖZGEÇMİŞ

1991 Yılında Hakkari’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Hakkari’de Sermaye Piyasası Kurulu İlköğretim Okulu ve Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okullarında tamamladım. Lise öğrenimimi 2005-2009 yıllarında Diyarbakır Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesinde tamamladım. Tıp fakültesi eğitimimi 2010-2016 arasında Harran Tıp Fakültesi’nde aldım. 2016 eylül ayından itibaren 1.5 yıl Hakkari /Şemdinli’ de Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Temmuz 2018’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde Dahiliye Anabilim Dalı altında Araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.