



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

UZUN DÖNEM ANTİREZORPTİF İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI OLUŞAN
FEMUR DİAFİZ KIRIKLARINDA KAYNAMA PROBLEMİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurettin ULAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Ebubekir ŞERAMET

ADYAMAN – 2024



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

UZUN DÖNEM ANTİREZORPTİF İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI OLUŞAN
FEMUR DİAFİZ KIRIKLARINDA KAYNAMA PROBLEMİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurettin ULAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Ebubekir ŞERAMET

ADYAMAN - 2024

ÖNSÖZ

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde almış olduğum uzmanlık eğitimi boyunca bilgi birikimlerini, tecrübe ve öngörülerini, anlayış ve sabır içinde benden esirgemeyen, uzman olarak yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm, beni her zaman destekleyen Dr. Öğretim Üyesi Ebubekir ŞERAMET'e, asistanlığım sürecinde desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr İsmail AĞIR, Doç. Dr Abuzer ULUDAĞ'a çok derin saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli uzman ağabeylerime ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her koşulda destekleyen ve bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, bu zorlu süreçte motivasyon ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Sevim Betül ULAŞ ve aileme sonsuz teşekkür eder, sevgilerimi sunarım

Dr. Nurettin ULAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik Dokusu: Kemik Hücrelerini Etkileyen Yapı, Fonksiyon ve Faktörler	2
2.2. Kemik Hücreleri	3
2.2.1. Osteoblastlar	3
2.1.2. Kemik Örtü Hücreleri	5
2.1.3. Osteositler	5
2.1.4. Osteoklastlar	6
2.3. Ekstrasellüler Matriks	7
2.4. Kemik Yeniden Yapılanma Süreci (Remodeling)	7
2.4.1. Kemik Homeostazisini Düzenleyen Lokal ve Sistemik Faktörler.....	9
2.4.2. Osteoporoz	10
2.4.2.1. Klinik Belirtiler ve Semptomlar	12
2.4.2.2. Osteoporozda Laboratuvar Bulguları.....	12
2.4.2.3. Osteoporozda Tedavi	13
2.4.2.4. Nonfarmakolojik Tedavi	13
2.4.2.5. Farmakolojik Tedavi	13

2.4.2.6. Stronsiyum Renelat.....	16
2.4.2.7. Hormon Replasman Tedavisi.....	17
2.4.2.8. Östrojen Agonistleri/Antagonistleri.....	17
2.4.2.9. Kalsitonin.....	18
2.4.2.10. Denosumab	19
2.5. Femur Atipik Kırıkları	20
2.6. Kaynamama	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Tezin Amacı	23
3.2. Yöntem ve Cerrahi Teknik.....	23
3.3. İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Olgu Örnekleri	28
4.1.1. Olgu 1 1. Hasta 5	28
4.1.2. Olgu 2 2. Hasta 9	29
4.1.3. Olgu 3 3. Hasta 8	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
AKF	: Atipik Femur Kırığı
ASBMR	: Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Cemiyeti
BGLAP	: Bone Gamma-carboxyglutamate Protein
BSP	: Kemik Sialoprotein
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMU	: Kemik Çok Hücreli Birimleri
DKK1	: Dickkopf-related Protein 1
Dlx5	: Distal-Less Homebox 5
DMP1	: Dentin Matriks Proteini 1
ECM	: Hücre Dışı Matriks
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
LH	: Luteinizan Hormon
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSC	: Mezenkimal Kök Hücre
OCN	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
OPG	: Osteoprotegerin
OSX	: Osterix
PE	: Pulmoner Emboli
PGI2	: Prostatiklin
PTH	: Paratiroid Hormonu
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
SD	: Standart Deviasyon
TSH	: Tiroid Bezini Uyarıcı Hormon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya sağlık örgütünün osteoporoz sınıflaması.....	11
Tablo 2. ASBMR göre femur atipik kırıkları tanımlama kriterleri (1)	21
Tablo 3. Tanıtıcı bulgular	25
Tablo 4. Hasta listesi	26
Tablo 5. Tanıtıcı bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar	27
Tablo 6. Cerrahi sonrası açılanma varlığının kaynama grupları üzerine etkisi.....	27



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kemik dokusu hücre tipleri	2
Şekil 2. Kemiğin yeniden şekillenme döngüsü.....	8
Şekil 3. Normal kemik ve Osteoporozun görünümü	10
Şekil 4. Bifosfonatların yapısı	14
Şekil 5. Denosumab etki mekanizması	19
Şekil 6. Atipik femur kırığının diğer karakteristik radyografik özellikleri.....	20
Şekil 7. Preop grafi	27
Şekil 8. Postop 3. ayda ap ve lateral grafilerde tam kaynama mevcut	28
Şekil 9. Preop ap ve lateral grafi.....	28
Şekil 10. Postop 2. ayda ap ve lateral grafilere tam kaynama elde edilmiş.....	29
Şekil 11. Preop ap ve lateral grafi.....	30
Şekil 12. İlk postop 9. Ayda ap lateral grafi kaynamada gecikme mevcut revüzyon kararı alındı	30
Şekil 13. Revizyon sonrası ap ve lateral grafi revizyon sonrası 3. Ayda kaynama mevcut.....	31

ÖZET

Uzun Dönem Antirezorptif İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan Femur Diafiz Kırıklarında Kaynama Probleminin İncelenmesi

Amaç: Amacımız uzun dönem antirezorptif ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmiş femur atipik diafiz kırığı olup cerrahi uygulananan hastalarda kaynamaya etki edebilecek sebeplerin araştırılmasıdır.

Metod: Çalışmamızda Ocak 2017 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında atipik femur diafiz kırığı nedeni ile intramedüller çivi ile cerrahi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bir yıldan daha uzun süreli antirezorptif ilaç kullanımı olan, 60 yaş üstü ve ASBMR (Amerikan Kemik ve Mineralizasyon Çalışma Cemiyeti) tarafından atipik femur tanı kriterlerine uyan 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda atipik femur kırığı olup anatomik olarak femur diafizinde kırığı olan hastalar dahil edilmiş olup bu bölgeye uymayan kırıklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kadın cinsiyetteydi. Çalışmaya alınan 20 hastadan 11'inde kaynama görüldü 9 hastada kaynamada gecikme görüldü. Kaynama görülen ve görülmeyen şeklinde 2 grup oluşturularak, iki grup arasındaki serum Ca, Lomber T skoru, yaş, antirezorptif ilaç kullanım süreleri ve cerrahi sonrası redüksiyonun atipik femur kırıklarında kaynama üzerine prediktif etkileri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 20 hasta yaş, ilaç kullanım süresi T-skoru ve düzeltilmiş ca düzeyi parametreleri açısından değerlendirildiğinde ortalama yaş 75,5 yıl olarak tespit edildi. İlaç kullanım süresi ortalama 68 ay, ortalama T-skoru - 3.7, Düzeltilmiş serum Ca düzeyi ortalama 8,6 olarak görüldü. 11 hastada cerrahi sonrası ile 6 ayda kaynama görüldü (%55), 9 hastada ilk 6 ayda kaynama görülmedi (%45).

Sonuç: Kaynama görülen ve kaynama görülmeyen hastalarda t skoru, yaş, ilaç kullanım süresi ve serum ca değerleri açısından değerlendirildiğinde femur atipik kırıklarında kaynama üzerine bu değerlerin prediktif bir etkisi görülmemiştir. Cerrahi sonrası redüksiyon kalitesi ise kaynama üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Femur atipik diafiz kırıkları, osteoporoz, antirezorptif ilaç

ABSTRACT

Investigation of Nonunion Problems in Femoral Diaphyseal Fractures Caused by Long-Term Antiresorptive Drug Use

Purpose: Our aim is to investigate the reasons that may affect union in patients with atypical diaphyseal fractures of the femur due to long-term antiresorptive drug use and who are undergoing surgery.

Method: In our study, patients who underwent surgery with intramedullary nailing due to atypical femoral diaphyseal fractures between January 2017 and August 2023 were retrospectively examined. 20 patients who had used antiresorptive drugs for more than one year, were over 60 years of age, and met the atypical femur diagnosis criteria by ASBMR (American Society for the Study of Bone and Mineralization) were included in the study. In our study, patients with atypical femur fractures and fractures in the femoral diaphysis anatomically were included, and fractures that did not fit into this region were excluded from the study. All patients included in the study were female. Union was observed in 11 of the 20 patients included in the study, and a delay in union was observed in 9 patients. Two groups were created, those with and without union, and serum Ca, Lumbar T score, age, duration of antiresorptive drug use and post-surgical reduction were compared between the two groups in terms of their predictive effects on union in atypical femur fractures.

Results: When the 20 patients included in the study were evaluated in terms of age, duration of drug use, T-score and corrected blood sugar level parameters, the average age was found to be 75.5 years. The average duration of drug use was 68 months, the average T-score was - 3.7, and the average Corrected serum Ca level was 8.6. Union was observed in 6 months after surgery in 11 patients (55%), and no union was observed in 9 patients in the first 6 months (45%).

Conclusion: When patients with and without union were evaluated in terms of t score, age, duration of drug use and serum Ca values, these values did not have a predictive effect on union in atypical femur fractures. The quality of reduction after surgery has been found to have a positive effect on union.

Keywords: Femur atypical diaphyseal fractures, osteoporosis, antiresorptive drug



1. GİRİŞ

Femur atipik kırıkları (AFK), ostoporoz tedavisinde kullanılan uzun süreli antirezorptif (bifosfanat, denosumab) ilaç kullanımı ile ilişkisi olduğu gösterilmiş, düşük enerjili travma ile oluşabilen ve spesifik kırık paterni ile karakterize nadir görülen kırıklardır. AFK tanısı ile ilişkili olarak; 2013 yılında Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Cemiyeti (ASBMR) atipik femur kırığına yönelik olarak 5 major 4 minör kriterleri içeren bir tanımlama yayınladı. AFK tanımlamasını karşılamak için, kırık trokanter minörün hemen distali ile suprakondiler bölgenin hemen üzeri arasında femur boyunca yerleşimli olmalıdır. Ek olarak, 5 majör özellikten 4'ünün varlığı tanımlama için gereklidir. Minör özelliklerin hiçbirinin varlığı tanımlama için gerekli değildir, ancak bazen bu kırıklarla ilişkilendirilmiştir (1).

Cerrahi tedavisinde intramedüller çivileme ve plak-vida osteosentez seçenekleri kullanılabilir. Ancak plak-vida seçeneğinde komplikasyon sıklığının arttığı görüşü yaygın olduğu için intramedüller çivileme tedavisi ön plana çıkmaktadır (2). Atipik femur kırıklarında yüksek oranda kaynamada gecikme ve revizyon oranları görülür. Komplikasyon oranının yüksek oluşu bu kırıklarda kaynama gecikmesine sebep olan nedenlerin araştırılması gereği oluşturmuştur. Bu kırıklarda intraop redüksüyon kalitesinin revizyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir (3). Aynı zamanda yapılan bazı çalışmalarda postop, hastanın kullandığı antirezorptif ilacın kesilip rekombinant insan paratiroid hormonu olan teriparatide tedavisinin başlanmasıyla revizyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir (4). Bazı çalışmalar nonunion (kemik kaynamama) risk faktörü olarak T skoru (kemik mineral yoğunluğu (BMD)) ölçümlerinin önceden kullanılmasının klinik bir değeri olmadığını göstermektedir (5). Hasta yaşının, bazı kemiklerde nonunion (kemik kaynamama) için güçlü bir risk faktörü olduğu görünmektedir (6). Ancak serum kalsiyum skorlarını doğrudan kaynamama riskine bağlayan spesifik çalışmalar sınırlıdır.

Amacımız uzun dönem antirezorptif ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmiş femur atipik diafiz kırığı olup cerrahi uygulananan hastalarda; yaş, ilaç kullanım süresi, T skoru, serum düzeltilmiş Ca skoru ve cerrahi sonrası redüksüyona bakılarak bu parametrelerin kaynama üzerindeki prediktif etkisini araştırmaktır.

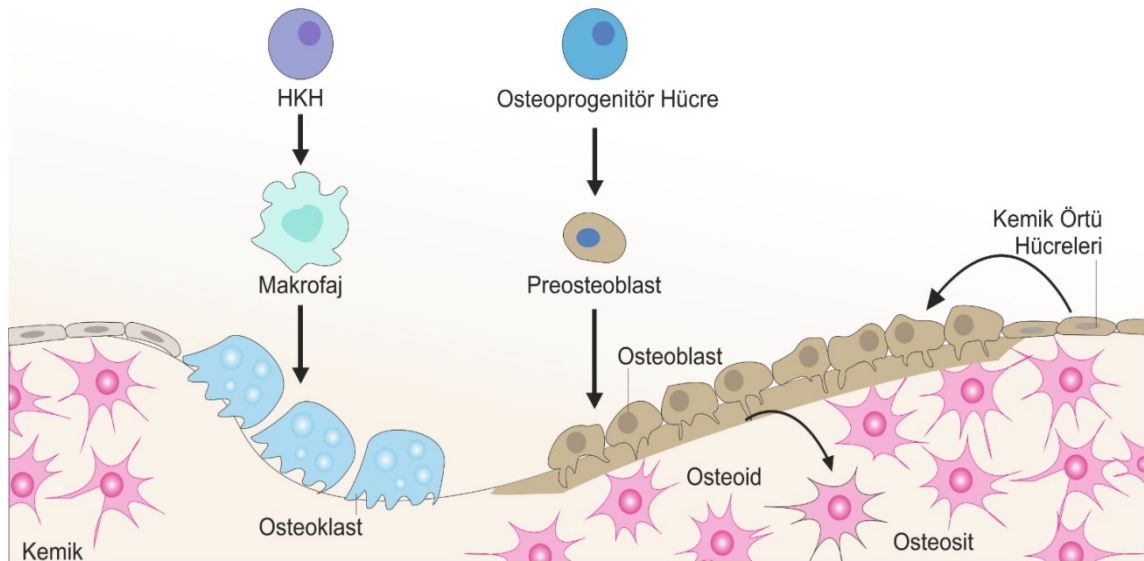
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu: Kemik Hücrelerini Etkileyen Yapı, Fonksiyon ve Faktörler

Kemik dört tür hücre içeren mineralize bir bağ dokusudur. Bu dört hücre tipi osteoblast, osteoklast, osteosit ve kemik örtü hücreleridir (7,8) (Şekil 1).

Kemik dokunun, yumuşak dokuların destek ve korunması, kalsiyum- fosfor depolanması ve regülasyonu aynı zamanda kemik iliğine ev sahipliği gibi önemli görevleri vardır (9,10).

Kemik dokusu, kemik doku hücreleri ve hücre dışı matriks (ECM) den oluşur. ECM organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Organik matrikste yüksek oranda tip 1 kollajen bulunur. Kollajen olmayan diğer önemli organik maddeler arasında kondrotin sülfat, keratin sülfat, hiyalüronik asit, glikozaminoglikanlar, oksteonektin, osteokalsin, osteopentin, glikoproteinler ve bazı büyüme faktörleri bulunur (12). Kemiğin inorganik bileşenleri hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfatların yanı sıra sitrat ve magnezyum gibi bileşenlerden oluşur (13).



Şekil 1. Kemik dokusu hücre tipleri (HKH: Hematopoetik kök hücre)

Durağan görünümüne rağmen kemik son derece dinamik bir organdır. Kemik sürekli olarak osteoklastlarca yıkılıp osteoblastlar tarafından yeniden bir turnover sürecine sahiptir. Osteositlerin bu turnover süreci için mekanosensör ve orkestratör olarak görev yaptığına dair kanıtlar mevcuttur (11,14).

Kemik remodelizasyonu üç aşamada gerçekleşen bir döngüde eski kemiğin yeni kemik dokusu ile değiştirildiği oldukça karmaşık bir süreçtir.

- Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonun başlatılması
- Rezorpsiyondan yeni kemik oluşumuna geçiş (veya tersine dönme süresi)
- Osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumu (15,16)

Bu süreç kemik hücrelerinin koordineli eylemleri sayesinde oluşur (17,18). Kemiğin yeniden yapılanması; kırık iyileşmesi, kemiğin mekanik kullanıma adaptasyonu ve ayrıca kalsiyum homeostazı için gereklidir (19). Öte yandan kemik rezorpsiyonu ve oluşumundaki dengesizlik birçok kemik hastalığına neden olur. Örneğin osteoklastlar tarafından oluşturulan yıkımın osteoblastlar tarafından yönetilen yeni kemik oluşum miktarından fazla olması kemik kaybına ve bu süreç osteoporozu neden olur (20). Bu nedenle, kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki denge gereklidir ve bu denge hormonlar, sitokinler, kemokinler ve biyomekanik uyarım gibi çeşitli lokal ve sistemik faktörlerin etkisi altındadır (21).

2.2. Kemik Hücreleri

2.2.1. Osteoblastlar

Kemik yüzeyi boyunca yer alan, tüm kemik hücrelerinin yaklaşık %4-6'sını oluşturan küboidal şekilli hücrelerdir. Kemik oluşturan hücreler olarak bilinir (22). Bu hücreler bol miktarda endoplazmik retikulum ve belirgin golgi aparatının yanı sıra çeşitli salgı kesecikleri de dahil olmak üzere protein sentezleyen hücrelerin morfolojik özelliklerini gösterir. Osteoblastlar organik kemik matriksi(osteoid) sentezleyip salgırlar (23). Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden (MSC) köken alırlar. MSC'nin osteoprogenitör yolaktaki süreci bazı spesifik genlerin programlanmış bir süreç ile ekspresyonlarını gerektirir (24). Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörleri 2, Distal-less homeobox 5 (Dlx5) ve osterix (OSX) osteoblast farklılaşması için önemlidir ancak RunX2 geni osteoblast farklılaşmasının ana genidir (25). RunX2 nin CollA1,

BSP (kemik sialoprotein), BGLAP (bone gamma-carboxyglutamate protein) ve OCN (osteokalsin) gibi genleri yukarı yönde regüle ettiği gösterilmiştir (26).

Osteoblast oluşumunun proliferasyon fazında osteoblast progenitörleri alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi gösterir ve bu aşamada preosteoblast olarak kabul edilir. ALP kemik yapımını gösteren bir parametredir (27). Preosteoblastlar osteoblastlara dönüşümü sırasında hücreler büyüyerek kuboidal hücrelere dönüşür aynı zamanda OSX ekspresyonunda ve OCN, BSP I,II ve tip 1 kollajen gibi matriks proteinlerin artışı meydana gelir (28).

Kemik matriksinin osteoblastlar tarafından sentezi iki basamakta gerçekleşir; organik matriksin birikmesi ve bunu takip eden mineralizasyon. İlk aşamada osteoblastlar, başta tip I kollajen olmak üzere kollajen proteinleri, kollajen olmayan proteinler (OCN, osteonektin, BSP II ve osteopontin) ve organik matriksi oluşturan dekorin ve biglikan içeren proteoglikan salgılar. Daha sonra kemik matriksinin mineralizasyonu iki fazda gerçekleşir: veziküler ve fibriler faz (29). Veziküler faz, matriks kesecikleri olarak adlandırılan, çapı 30 ila 200 nm arasında değişen değişken çaplara sahip kısımların, osteoblastların apikal membran alanından, proteoglikanlara ve diğer organik bileşenlere bağlandıkları yeni oluşan kemik matrisine salınmasıyla meydana gelir. Negatif yükü nedeniyle sülfatlanmış proteoglikanlar, matris keseciklerinde depolanan kalsiyum iyonlarını hareketsiz hale getirir (30). Osteoblastlar proteoglikanları parçalayan enzimler salgıladığında, kalsiyum iyonları proteoglikanlardan salınır ve matris keseciklerinin zarında bulunan kalsiyum kanallarını geçer. Bu kanallar anneksin adı verilen proteinler tarafından oluşturulur (31). Öte yandan, fosfat içeren bileşikler, osteoblastlar tarafından salgılanan ALP tarafından parçalanır ve matris keseciklerinin içindeki fosfat iyonlarını serbest bırakır. Daha sonra veziküllerin içindeki fosfat ve kalsiyum iyonları çekirdekleşerek hidroksiapatit kristallerini oluşturur (32). Fibriler faz, matris kesecikleri içindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarının aşırı doyması, bu yapıların yırtılmasına ve hidroksiapatit kristallerinin çevredeki matrise yayılmasına yol açtığında meydana gelir (33).

Olgun osteoblastlar, bol miktarda kaba endoplazmik retikulum ve büyük Golgi kompleksi içeren tek bir kübik hücre tabakası olarak görünür. Bu osteoblastların bir kısmı kemik matriksine doğru sitoplazmik süreçler göstererek osteosit süreçlerine ulaşır.

Bu aşamada olgun osteoblastlar apoptoza uğrayabilir veya osteositlere veya kemik örtü hücrelerine dönüşebilir (34).

2.1.2. Kemik Örtü Hücreleri

Kemik örtü hücreleri, kemik yıkımının ve kemik oluşumunun meydana gelmediği kemik yüzeylerini kaplayan sakin, düz şekilli osteoblastlardır. Bu hücreler ince ve düz bir nükleer profil sergiler; sitoplazması kemik yüzeyi boyunca uzanır. Bu hücrelerin bazıları kanaliküllere uzanan çıkıntılar gösterir, kemik örtü hücreler arası ve bu hücrelerle osteositler arası gap junctionlar gözlenir (35). Kemik örtü hücrelerinin salgılama aktivitesi, kemiğin fizyolojik durumuna bağlıdır; bu hücreler, salgılama aktivitelerini yeniden kazanarak boyutlarını artırabilir ve küboidal bir görünüm kazanabilirler.

Kemik örtü hücrelerinin fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır ancak bu hücrelerin osteoklastlar ile kemik matriksi arasındaki doğrudan etkileşimi önlediği gösterilmiştir. Kemik erimesinin meydana gelmemesi ve aynı zamanda osteoklast farklılaşması sırasında, Osteoprotegerin (OPG) ve nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü üretir. Ayrıca, kemik örtü hücreleri, diğer kemik hücreleriyle birlikte, kemiğin yeniden şekillenme döngüsü sırasında mevcut olan anatomik bir yapı olan kemik çok hücreli birimleri (BMU)'nun önemli bir bileşenidir (36).

2.1.3. Osteositler

Toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturan osteositler en bol bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir ve 25 yıla kadar ömürleri vardır (37). Uzun yıllar, osteositlerin kemik matriksinden izole edilmesindeki zorluklar nedeniyle, bu hücrelerin pasif hücreler olduğu yönündeki yanlış düşünceye yol açmış ve fonksiyonları yanlış yorumlanmıştır. Osteosite özgü belirteçlerin tanımlanması, yeni hayvan modelleri, kemik hücresi izolasyonu ve kültürü için tekniklerin geliştirilmesi ve fenotipik olarak stabil hücre hatlarının oluşturulması gibi yeni teknolojilerin geliştirilmesi, osteosit biyolojisinin anlaşılmasının gelişmesine yol açmıştır. Aslında bu hücrelerin kemikte çok sayıda önemli fonksiyona sahip olduğu kabul edilmiştir (14). Osteositler, mineralize kemik matriksi ile çevrelenmiş lakunaların içinde yer alır ve dendritik bir morfoloji

gösterirler (19). Gömülü osteositlerin morfolojisi kemik tipine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, trabeküler kemikten elde edilen osteositler, kortikal kemikten elde edilen osteositlerden daha yuvarlaktır ve uzun bir morfoloji sergiler (38).

Kemik oluşum döngüsünün sonunda, osteoblastlar, kemik matrisi içinde gömülü kalan osteositler haline gelir. Bu dönüşüm sürecinde osteoblastlar küçülür endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı gibi organellerin sayısı azalır, protein sentez yeteneği düşer, çekirdek sitoplazma oranı artar (39). Mineralize kemik matriksi içinde tamamen hapsedilmiş olgun osteosit aşaması tamamlandığında, OCN, BSPİİ, kollajen tip I ve ALP gibi önceden eksprese edilen osteoblast belirteçlerinin birçoğu aşağı doğru düzenlenir. Öte yandan dentin matriks proteini 1 (DMP1) ve sklerostini içeren osteosit belirteçleri yüksek oranda eksprese edilir (14).

Osteosit hücre gövdesi lakunanın içinde yer alırken, sitoplazmik uzantıları (her hücre başına 50'ye kadar) kanalikül adı verilen lakuna alanından kaynaklanan küçük tünelleri geçerek osteosit lakunokanaliküler sistemini oluşturur. Bu sitoplazmik uzantılar, diğer komşu osteosit uzantılarına ve ayrıca osteoblastların ve kemik yüzeyindeki kemik örtü hücrelerinin sitoplazmik uzantılarına gap junctionlar ile bağlanır ve bu hücreler arasında prostaglandinler ve nitrik oksit gibi küçük sinyal moleküllerinin hücreler arası taşınmasını kolaylaştırır. Ek olarak, osteosit lakunokanaliküler sistemi, oksijen ve besinlerin osteositlere ulaştığı vasküler beslemeye çok yakındır (19). Osteositler, birbirine bağlı ağları mekanik basınçları ve yükleri tespit etme kapasitesine sahip olduğundan, mekanosensör görevi görür ve böylece kemiğin günlük mekanik kuvvetlere uyum sağlamasına yardımcı olur. Bu şekilde osteositler, osteoblast ve osteoklast aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesinde orkestratör görevi görüyor gibi görünmektedir (19).

2.1.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar, çeşitli faktörlerin etkisi ile hematopoietik kök hücrelerin mononükleer hücrelerinden köken alan, terminal olarak farklılaşmış çok çekirdekli hücrelerdir. Bu faktörler arasında, osteoprogenitör mezenkimal hücreler ve osteoblastlar tarafından salgılanan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) (40) ve osteoblastlar, osteositler ve stromal hücreler tarafından salgılanan RANK ligandı (41) yer almaktadır. RANKL, osteoklastogenez için çok önemli bir faktördür Osteoklast öncüllerindeki

RANK reseptörüne bağlandığında osteoklast oluşumu indüklenir. Öte yandan, osteoblastlar, stromal hücreler, diş eti ve periodontal fibroblastlar dahil olmak üzere geniş bir hücre yelpazesi tarafından üretilen, osteoprotegerin (OPG) adı verilen başka bir faktör, RANKL'a bağlanarak RANK/RANKL etkileşimini engeller ve sonuç olarak osteoklastogenezi inhibe eder. Bu nedenle RANKL/RANK/OPG sistemi osteoklastogenezin ana mediatörüdür (42). Osteoklast oluşumunda ve aktivitesinde anormal artış, osteoporoz gibi bazı kemik hastalıklarına yol açar; burada rezorpsiyon oluşumu aşarak kemik yoğunluğunun azalmasına ve kemik kırıklarının artmasına neden olur (20).

2.3. Ekstrasellüler Matriks (ECM)

ECM organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Organik matrikste yüksek oranda tip 1 kollajen bulunur. Kollajen olmayan diğer önemli organik maddeler arasında kondrotin sülfat, keratin sülfat, hiyalüronik asit glikozaminoglikanlar, oksteonektin, osteokalsin, osteopontin, glikoproteinler ve bazı büyüme faktörleri bulunur (12). Kemiğin inorganik bileşenleri hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfatların yanı sıra sitrat ve magnezyum gibi bileşenlerden oluşur (13).

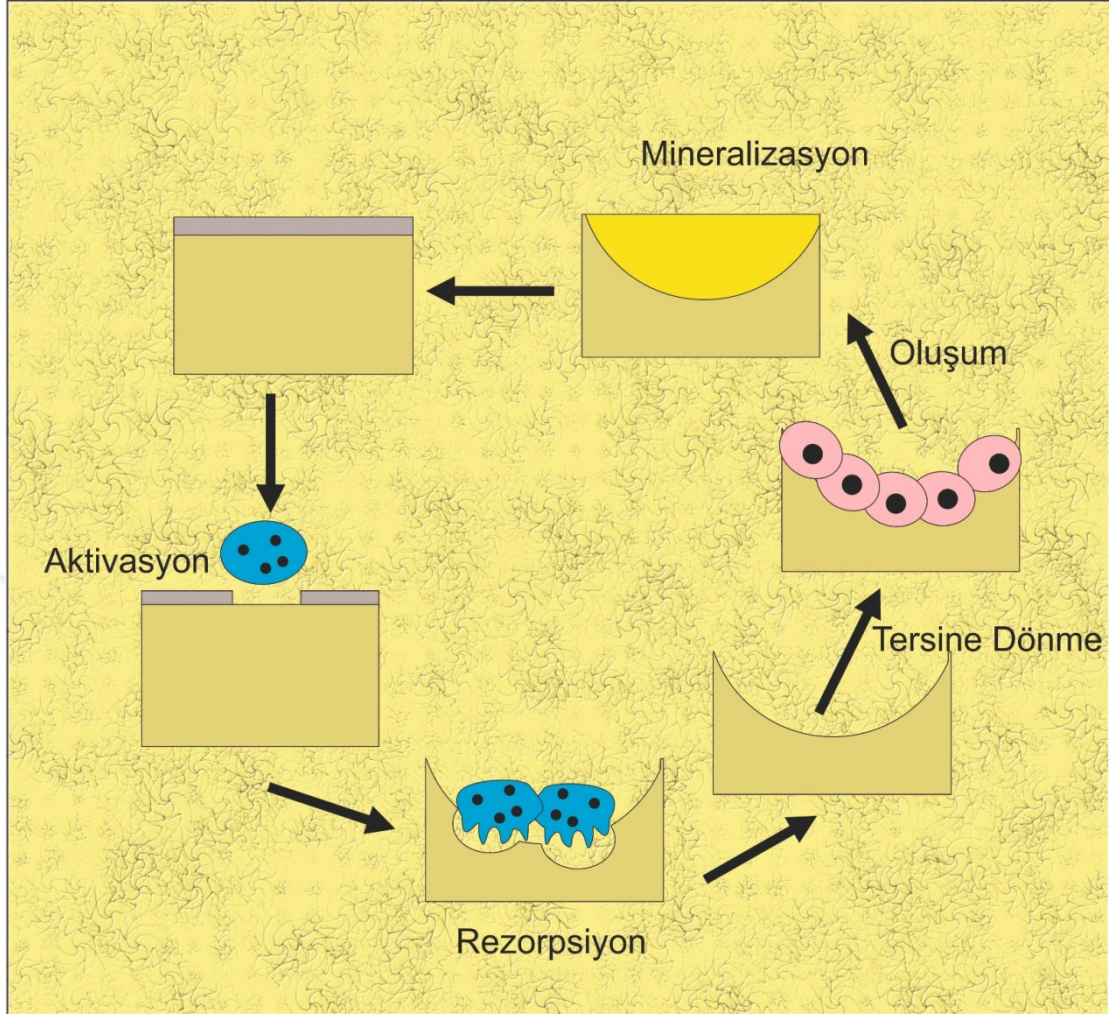
Kolajen ile birlikte, kolajen olmayan matriks proteinleri, hidroksiapatit birikimi için bir yapı iskelesi oluşturur ve bu birleşme kemik dokusunun tipik sertliği ve direncinden sorumludur.

Kemik matriksi, mekanik destek sağlayan ve kemik homeostazisinde önemli rol oynayan karmaşık ve organize bir yapı oluşturur. Kemik matriksi, kemik hücrelerinin aktivitesine müdahale eden çeşitli molekülleri serbest bırakabilir ve sonuç olarak kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynar (43). Yaş, beslenme, hastalık ve antiosteoporotik tedavilere bağlı olarak kemik matriks proteinlerinin konsantrasyonunda değişiklik olduğu gösterilmiştir. Bu da travma sonrası deformasyona ve kemiğin kırılmasına katkıda bulunabilir (44)

2.4. Kemik Yeniden Yapılanma Süreci (Remodeling)

Kemiğin yeniden şekillenme döngüsü, yeniden şekillenmesi gereken kemik boşlukları içinde gerçekleşir. Bu boşluklarda, önde kesici koniyi oluşturan bir grup osteoklast ve arkada kapatma konisini oluşturan bir grup osteoblasttan oluşan, kan

damarları ve kemiklerle ilişkili, kemik çok hücreli birimler (BMU'lar) adı verilen geçici anatomik yapılar oluşur. Kemiğin yeniden şekillenme döngüsü, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonundan oluşan bir başlangıç aşamasıyla başlar ve ardından osteoblastlar tarafından kemik oluşumu aşaması gelir, ancak bu iki aşama arasında bir geçiş (veya tersine dönme) aşaması vardır (Şekil 2). Döngü, osteositlerin ve kemik örtü hücrelerinin koordineli eylemleriyle tamamlanır (16). Başlangıç aşamasında, RANKL ve M-CSF gibi osteoklastojenik faktörlerin etkisi altında hematopoietik kök hücreler belirli kemik yüzey alanlarına toplanır ve kemik rezorpsiyonunu başlatan olgun osteoklastlara farklılaşır. Osteoklastlar ve osteoblastların yanı sıra osteositlerin de kemiğin yeniden şekillenme döngüsünde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, mekanik yükleme osteositleri PGE2, prostasiklin (PGI2), NO ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi kemik üzerinde anabolik etki uygulayan faktörleri üretmesi için uyarır. Öte yandan, mekanik yüklenmeme, anabolik faktörleri azaltır ve osteositleri, osteoblast aktivitesinin inhibitörleri olan sklerostin ve dickkopf-related protein-1 (DKK-1) üretmeleri için uyarır (45).



Şekil 2. Kemğin yeniden şekillenme döngüsü

2.4.1. Kemik Homeostazisini Düzenleyen Lokal ve Sistemik Faktörler

Kemğin yeniden şekillenmesi, osteoblastların, osteositlerin, osteoklastların ve kemik örtü hücrelerinin uyumlu eylemleriyle elde edilen oldukça karmaşık bir döngüdür (3,11,12). Bu hücrelerin oluşumu, çoğalması, farklılaşması ve aktivitesi lokal ve sistemik faktörler tarafından kontrol edilir (21). Lokal faktörler arasında kemik hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleri, sitokinler ve prostaglandinler gibi otokrin ve parakrin moleküllerinin yanı sıra kemik erimesi sırasında salınan kemik matriks faktörleri de yer alır. Kemik homeostazisinin korunmasında önemli olan sistemik faktörler arasında paratiroid hormonu (PTH), kalsitonin, 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol), glukokortikoidler, androjenler ve östrojenler bulunur (20).

Östrojen, kemik dokusu homeostazisinde çok önemli roller oynar; Menopozda östrojen seviyesindeki azalma kemik kaybının ve osteoporozun ana nedenidir (20). Östrojenin kemik dokusu üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar östrojenin osteoblast ve osteosit apoptozunu inhibe ederek kemik homeostazisini koruduğunu göstermiştir (46). Östrojen, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini baskılayanın yanı sıra osteoklast apoptozunu da indükler. Ayrıca östrojen, IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , TNF- β ve M-CSF gibi diğer osteoklastojenik sitokinlerin düzeylerini azaltarak osteoklast oluşumunu inhibe eder (42).

2.4.2. Osteoporoz

Osteoporoz, normal minerali kemiğin yoğunluğunun (kütle/hacim) azalmasıyla karakterize edilen bir iskelet durumudur (Şekil 3). Kemik yoğunluğunun azalması mekanik gücün azalmasına neden olur, dolayısıyla iskeletin kırılma olasılığı artar.



Normal kemik

Osteoporoz

Şekil 3. Normal kemik ve Osteoporozun görünümü

Postmenopozal osteoporoz (Tip I) ve yaşa bağlı osteoporoz (Tip II), klinik pratikte görülen en yaygın birincil kemik kaybı formlarıdır. Osteoporozun ikincil nedenleri arasında hiperkortizolizm, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, alkol kullanımı ve hareketsizlik yer alır. Osteoporozun gelişiminde, ana klinik bulgu olan patolojik

kırıkların ortaya çıkmasından önce genellikle uzun bir latent dönem vardır. Osteoporozun en erken belirtisi sıklıkla patolojik vertebral kompresyon kırığının neden olduğu akut sırt ağrısı veya patolojik kalça kırığının neden olduğu kasık veya uyluk ağrısıdır. Tanı sürecinde kemik kaybının kapsamı ve şiddeti değerlendirilir ve ikincil kemik kaybı biçimleri dışlanır. Klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirmesi, kemik dansitometrisi ve radyografik görüntülemeyi içeren dikkatli bir tanısal çalışma, klinisyenin osteoporozun nedenini belirlemesine ve bu sıklıkla önlenabilir durumu stabilize edecek ve hatta tersine çevirecek tıbbi müdahaleler başlatmasına olanak sağlayacaktır (47).

Dünya Sağlık Örgütü, osteoporoz için çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile belirlenen kemik yoğunluğu ölçümlerine dayanan tanı kriterleri oluşturmuştur.

WHO, kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu aşağıdaki şekilde tanımlamıştır:

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

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun 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 genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması (T skoru $< -2,5$),

Şiddetli osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olmasıdır.

Tablo 1. Dünya sağlık örgütünün osteoporoz sınıflaması

Tanımsal kategori	Tanım
Normal	T skoru > -1 SD
Osteopeni	T skoru -1 ile $-2,5$ arası
Osteoporoz	T skoru $< -2,5$ SD
Şiddetli osteoporoz	T skoru $< -2,5$ SD ve eşlik eden kırık

(SD: Standart deviasyon)

Bu tanımda kemik mineral yoğunluğu ile kırık olasılığı arasında güçlü bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (48).

Tanım, osteoporozun prevalansını belirlemek için yararlı olmasına rağmen, tedavi için bir rehber olarak yetersizdir çünkü başka faktörler de kemik kalitesini ve kırık

riskini etkiler. Tedavi her hasta için kemik yoğunluğunun yanı sıra diğer faktörler de dikkate alınarak belirlenmelidir.

Osteoporoz erkeklerde kadınlara göre daha az görülür; bu da muhtemelen erkeklerin her yaşta kadınlardan daha fazla kemik kütlesine sahip olduğunu ve menopozun fizyolojik eşdeğerini yaşamadıklarını yansıtır (47).

2.4.2.1. Klinik Belirtiler ve Semptomlar

Osteoporozda, klinik semptomların veya komplikasyonların gelişmesinden önce genellikle uzun bir latent dönem vardır. En sık görülen osteoporotik kırıklar vertebra gövdelerindeki kompresyon kırıkları ve kaburga, proksimal femur, humerus ve distal radius kırıklarıdır. Patolojik kırıklar ve buna bağlı ağrılar genellikle osteoporozun ilk klinik belirtisi olarak karşımıza gelir. Ayrıca sekonder osteoporoz nedenlerine bağlı olan hastalıklardaki bulgularla karşılaşıldığında osteoporozun varlığı araştırılmalıdır (49).

2.4.2.2. Osteoporozda Laboratuvar Bulguları

Osteoporozda yapılacak laboratuvar testleri hastalığın şiddeti, hastanın tanı sırasındaki yaşı ve kırık bulunup bulunmamasına göre değişebilir. İlk incelemelerde tam kan sayımı, kalsiyum, parathormon, D vitamini, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin ölçülmesi uygun olur.

Primer OP'li hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlarda görülmesine rağmen sekonder OP'de belirgin değişiklikler görülmektedir. Sekonder OP olasılığını dışlamak için hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum, fosfor, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri mutlaka yapılması gereklidir. Bu testler yapılarak sekonder OP nedenlerinden diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler dışlanabilmektedir. Ayrıca kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve/veya idrar elektroforezi, tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, parathormon, luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, serum kortizol düzeyi incelendiğinde de hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar da dışlanabilmektedir (50).

2.4.2.3. Osteoporozda Tedavi

Osteoporozun tedavisi, kırıkların tedavi edilmesini ve önlenmesini ve kemikleri güçlendirecek tedavilerin kullanılmasını içerir. Osteoporozda nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavileri mevcuttur. Nonfarmakolojik tedaviler; egzersiz, düzenli beslenme, sigarayı bırakmak gibi modifikasyonları içerirken farmakolojik tedaviler; bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelat, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen reseptör modölatörleri gibi seçeneklerden oluşur (51).

2.4.2.4. Nonfarmakolojik Tedavi

Osteoporozun farmakolojik olmayan tedavisi, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımını, ağırlık kaldırma egzersizini, sigarayı bırakmayı, alkol/kafein tüketiminin sınırlandırılmasını ve düşmeyi önleme tekniklerini içerir. Diyetle kalsiyum alımının 50 ila 70 yaş arası erkekler için günlük 1000 mg, 51 yaş ve üzeri kadınlar ve 71 yaş ve üzeri erkekler için günde 1200 mg ile sınırlandırılması gerektiğini önerilmektedir. D vitamini kalsiyum emilimi ve kemik sağlığında önemli bir bileşendir. 51 ila 70 yaş arası erkek ve kadınlar için günde 600 IU ve 70 yaş üstü erkek ve kadınlar için günde 800 IU önerilmektedir (52).

2.4.2.5. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin amacı kırık riskini azaltmaktır. Osteoporozu tedavi etmeye yönelik ilaçlar, antirezorptif (yani bifosfonatlar, östrojen agonisti/antagonistleri, östrojenler, kalsitonin ve denosumab) veya anabolik (yani teriparatid) olarak kategorize edilir. Antirezorptif ilaçlar öncelikle kemik erimesini azaltırken, anabolik ilaçlar kemik oluşumunu kemik yıkımından daha fazla artırır.

Ulusal Osteoporoz Vakfı'na (The National Osteoporosis Foundation-NOF) göre;

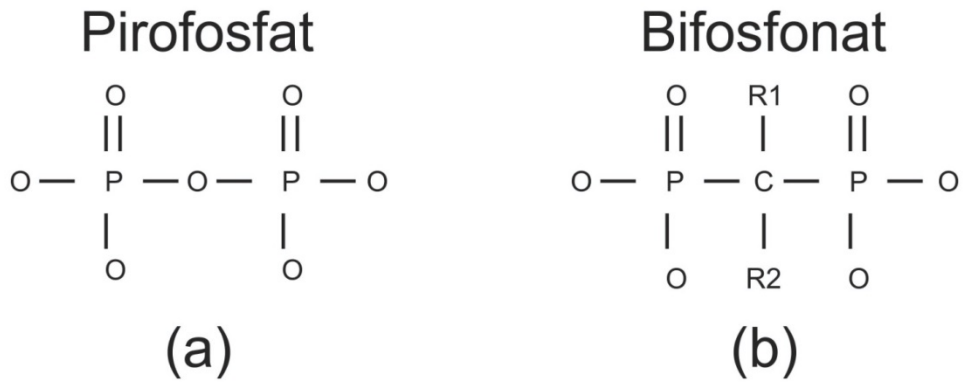
- DXA'ya göre femur boynu, toplam kalça veya lomber omurgada T skoru $\leq -2,5$ olanlarda
- DXA'ya göre femur boynu, total kalça veya lomber omurgada düşük kemik kütlesi (T-skoru -1,0 ile -2,5 arasında, osteopeni) olan ve 10 yıllık kalça kırığı

olasılığı $\geq 3\%$ olan 50 yaş ve üzeri postmenopozal kadın ve erkeklerde veya ABD'ye uyarlanmış WHO mutlak kırık riski modeline (Kırık Riski Algoritması (FRAX®)) göre 10 yıllık majör osteoporozla ilişkili kırık olasılığı $\geq 20\%$ olanlara farmakolojik tedavi başlanır (53).

i. Bifosfonatlar

Menopoz sonrası kadınlarda, erkeklerde, osteoporozun önlenmesi ve/veya tedavisinde birinci basamak seçenek olarak bifosfonatları önermektedir. Bifosfonatlar kemiğin mineral matriksine yüksek afiniteyle bağlanır ve kemiğin osteoklast rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik döngüsünde azalmaya ve kemik kütlesinde net artışa yol açar (54).

Bifosfonatların tümü, doğal pirofosfatın P-O-P yapısına benzeyen ortak P-C-P yapısına sahiptir (Şekil 4). Fosfat bağları arasındaki oksijen (O) köprüsü karbon (C) ile değiştirilmiştir. İki gruba ayrılır: nitrojen içeren ve nitrojen içermeyen bifosfonatlar. Azot içeren bisfosfonatlar arasında alendronat, rosedronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronik asit bulunur. Azot içermeyen bisfosfonatlar arasında etidronat, klodronat ve tiludronat bulunur.



Şekil 4. Bifosfonatların yapısı

Tüm bifosfonatlar, özellikle aktif rezorpsiyonun olduğu bölgelerde, kemikteki hidroksiapatit bağlanma bölgelerine bağlanarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Osteoklastlar kemiği emdikçe, kemiğe gömülü bifosfonat salınır ve osteoklastın kemik emilimini sürdürme yeteneğini bozar. Rezorpsiyon sırasında salınan bifosfonat, osteoklastların kıvrımlı kenar oluşturma, kemik yüzeyine yapışma ve devam eden kemik rezorpsiyon için gerekli protonları üretme yeteneğini bozar. Bifosfonatlar ayrıca osteoklast progenitör gelişimini ve alımını azaltarak ve osteoklast apoptozunu teşvik ederek osteoklast aktivitesini azaltır. Bifosfanatlar yan etki olarak üst gastrointestinal sistem iritasyonu, hipokalsemi ve buna sekonder hiperparatiroidizm, kas-iskelet sistemi ağrısı, çene osteonekrozu, oküler inflamasyon ve atipik femur kırığı ile ilişkilendirilmiştir (55).

ii. Alendronat

Alendronat, menopoş sonrası osteoporoz, steroid kaynaklı osteoporoz ve erkek osteoporozunun yanı sıra Paget kemik hastalığının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Alendronatın biyoyararlanımı aç karna alındığında kadınlarda %0,64, erkeklerde ise %0,59 ile sınırlıdır. Ancak ilacın gıdayla birlikte alınması durumunda bu biyoyararlanım %60'a kadar azalır. Alendronatın kemik dokusunda yaklaşık 10 yıl gibi oldukça uzun bir terminal yarı ömrü vardır. Alendronat esas olarak idrar yoluyla atılır ve eliminasyonun %50'sini oluşturur ve emilmemiş ilaçlar dışkıda görülür. Omurga kırığı riskini yaklaşık %50, kalça kırıkları ve diğer omurga dışı kırık riskini yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir (56).

iii. Risedronat

Risedronat sodyum, menopoş sonrası ve glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde etkili bir piridinil bifosfonattır. Vertebra ve vertebra dışı kırıkları yaklaşık %40 oranında azaltır (57). Risedronat haftada bir kez 35 mg, ya da ayda bir 150 mg olarak verilir.

iv. İbandronat

Aralıklı uygulama için ayda bir oral ve üç ayda bir intravenöz formülasyonlarda bulunan nitrojen içeren bir bifosfonat olan ibandronat (ibandronik asit) AB, ABD ve

dünyanın diğer birçok ülkede postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisi için onaylanmıştır. İbandronat ayda bir kez ağızdan 150 mg veya her ay damardan 3 mg olarak verilir. Bir çalışmada omurga kırıklarını yaklaşık %50 oranında azalttığı, omurga dışı kırık riskinde azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir (57).

v. Zolendronat

Zoledronik asit, nitrojen içeren üçüncü nesil, primer veya sekonder osteoporozlu hastalarda kullanım için intravenöz, oldukça güçlü bir aminobisfosfonattır. Omurga kırığı riskini yaklaşık %70, kalça kırıkları ve diğer omurga dışı kırık riskini yaklaşık %35 azaltır (58).

2.4.2.6. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat, menopoz sonrası osteoporozun tedavisinde kullanılan, kırık önleyici etkinliği kanıtlanmış birinci basamak ajanlardan biridir. Ancak etki mekanizması onu diğer ilaçlardan farklı kılar çünkü aynı anda iki ters süreci uyarır: kemik oluşumu ve kemik erimesi. Ajanın etkisi, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde lokalize olan kalsiyum reseptörlerinin aktivasyonu ve OPG/RANKL sistemi üzerindeki etkisi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalara bağlıdır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta dönüşümünü artırır. Osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini artırarak osteoklast inhibisyonu yaparlar. Stronsiyum ranelat lomber omurga ve kalçadaki kemik mineral yoğunluğunu artırır, kemik erimesi belirteçlerinin konsantrasyonlarını azaltır ve kemik oluşumu belirteçlerinin konsantrasyonlarını artırır. İlaç günlük 2.0 g oral dozda uygulanır. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, diyare ve daha nadir olarak deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu belirtilmiştir (59).

Stronsiyum ve kalsiyumun fiziksel ve kimyasal benzerdir. Her iki element de plazmada, hücre dışı sıvılarda, yumuşak dokularda ve iskelette birikir. Stronsiyumun kemiğe dahil edilme hızı, kalsiyumun dahil edilme hızına çok benzer. Öte yandan postmenopozal osteoporozlu hastalara stronsiyum ranelatın uygulandığı çalışmaların sonuçları bu elementin kemik dokusundaki dağılımının heterojen olduğunu göstermektedir. Trabeküler kemikte kortikal kemiğe kıyasla daha yüksek stronsiyum

içeriği bulunur. Bunun nedeni daha yüksek yüzey alanı/hacim oranı veya artan trabeküler yeniden şekillenme oranı olabilir (60).

2.4.2.7. Hormon Replasman Tedavisi

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin ve hormon tedavisinin gen ve proteinlerin aktivasyonu veya osteoklast fonksiyonunu uyaran sitokinlerde azalma yoluyla kemik kaybını önlediği ve kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı iyi bilinmektedir.

Hormon tedavisinin klinik omurga kırığı riskinde %34'lük bir azalmaya yol açtığını gösterilmiştir. Ancak riskler (meme kanseri, koroner kalp hastalığı (KKH), pulmoner emboli (PE) ve felçteki artışlar) faydalardan daha ağır bastığı görülmüştür. Veriler erken menopoza hormon tedavisi kullanımının potansiyel kardiyovasküler güvenlik sağladığını gösterse de bu tartışmalı olmaya devam etmektedir ("kritik pencere" hipotezi). Oral östrojenlerin aksine postmenopozal kadınlarda transdermal östrojenler pıhtılaşma faktörlerini olumsuz etkilemez ve bu nedenle tercih edilir. Transdermal östrojenler kemik kaybını önler ve düşük dozlarda preparatları mevcuttur. Erken menopoza giren kadınlarda, doğal menopoza yaşına kadar hormon replasmanı düşünülebilir. Östrojen reçete edilmeden önce, kardiyovasküler hastalık, felç ve meme kanseri risklerine karşı yararları gözden geçirilmelidir. FDA östrojen reçetesi verirken; osteoporozun önlenmesi için öncelikle östrojen olmayan tüm preparatları düşün; terapötik hedeflere ulaşmak için en kısa zaman aralığında en düşük dozunu kullanın ve hastada, yararların risklerden daha ağır basması durumunda reçete edilmesini önermektedir (61).

2.4.2.8. Östrojen Agonistleri/Antagonistleri

Daha önce seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) olarak sınıflandırılan östrojen seçici agonistler/antagonistler, östrojen reseptörlerine bağlanan ve farklı dokularda seçici olarak agonistler veya antagonistler olarak işlev görebilen bir ilaç sınıfıdır. Alfa ve beta reseptörleri olmak üzere iki adet östrojen reseptörü bulunmaktadır. SSS (Santral Sinir Sistemi) ve overlerde her iki reseptörde olmakla beraber kemik, damarlar, akciğerler ve ürogenital sistemde beta reseptör hakimiyeti, meme, uterus ve karaciğerde ise alfa reseptör hakimiyeti bulunmaktadır. Bu ilaçlar etkilerini bu

reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Raloksifen, osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (55). Günümüzde östrojen agonistleri/antagonistleri malignensiye neden olmadan osteoporotik kırık insidansını azalttığı için hormon replasman tedavisinin yerini almaktadır.

i. Raloksifen

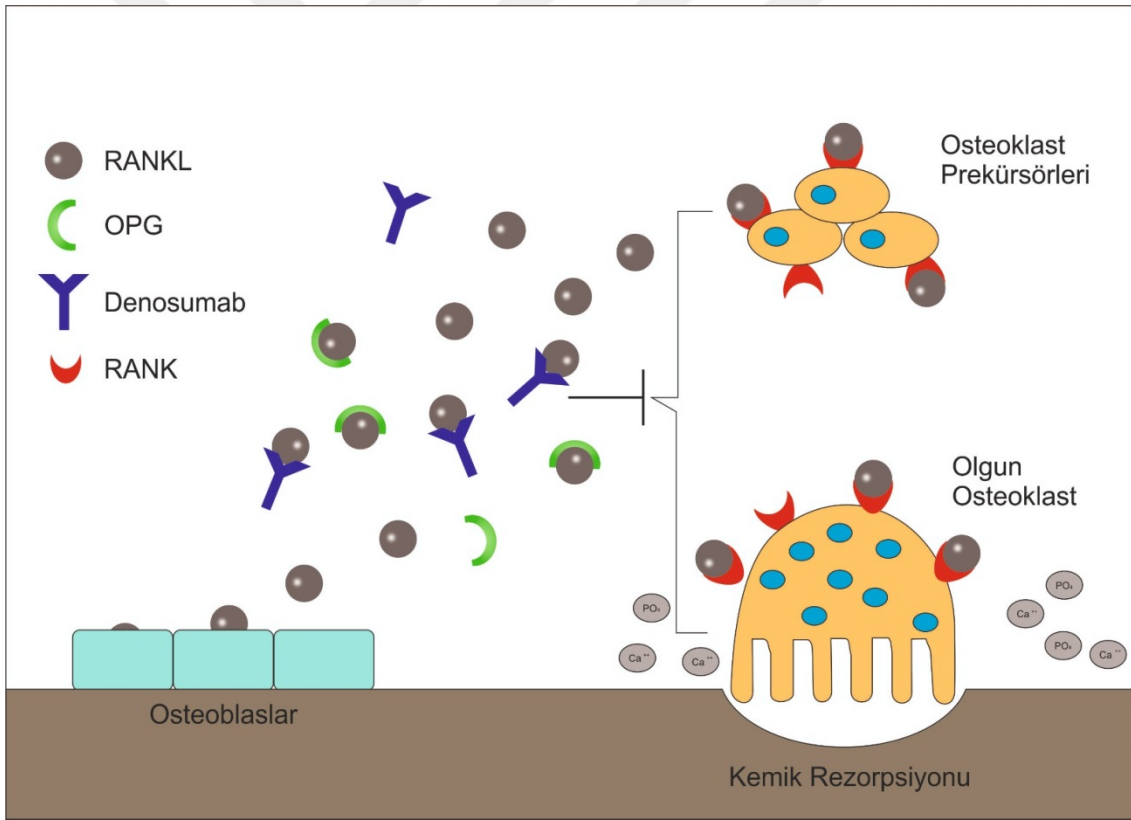
Raloksifen, kemikler ve kan lipit seviyelerinde, meme dokusu ve uterusu uyarmaksızın östrojen etkilerini taklit eden bir ilaçtır. Tamoksifen ve raloksifen aynı gruba dahil olan bileşikler olmakla birlikte iki bileşiği birbirlerinden ayıran en önemli fark, raloksifenin östrojen etkilerini taklit ederken endometriumu uyarmamasıdır. Tamoksifen meme tümörleri ve endometrium üzerinde östrojen antagonisti olarak etki göstermektedir. Raloksifenin meme dokusu üzerindeki etkisi tamoksifen gibidir. Yani meme tümörlerini küçültmektedir. Tamoksifen endometriyum da uyarır ve uterus hiperplazisi veya malignite ile sonuçlanabilir. Yan etki olarak en çok ateş basması görülmüştür. Bacak krampları, ayak ve eklem şişmeleri, terleme raloksifen kullanıcıları tarafından en çok iletilen yan etkilerdendir. Raloksifenin FDA hamilelik kategorisi X'tir (62).

2.4.2.9. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen ve osteoklastlar üzerindeki doğrudan etki yoluyla kemik yıkımını engelleyen 32 amino asitli bir peptiddir. Enjekte edilebilir somon kalsitonini, osteoporoz tedavisi için 1984 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak osteoporoz tedavisi için daha etkili diğer ilaçların mevcut olması nedeniyle mevcut kullanım sınırlıdır. Aynı zamanda nazal sprey olarakta kullanılan preparatları vardır. Çalışmalar kalsitonin burun spreyinin omurga kırıklarını azalttığını gösterse de kalça ve diğer omurga dışı kırıkları önlemede etkisi yoktur. Kalsitonin'in osteoporoz için mevcut ve gelecekteki kullanımı sınırlıdır; ancak veri analizleri, kalsitonin kullanımıyla birlikte özellikle karaciğer kanseri olmak üzere kanser riskinin potansiyel olarak arttığını göstermesi nedeniyle sınırlıdır; ancak bu durum tartışmalı olmaya devam etmektedir (63).

2.4.2.10. Denosumab

Denosumab, “Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)” karşı oluşturulmuş insan monoklonal (IgG2) antikorudur (Şekil 5). Kemik mikromimarisinde öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini azaltarak kırık riskini azaltır. Denosumab; kemik mineral dansitometresini, lomber bölgede, kalçada, femur boynunda artırır, kemik yıkım belirteçlerini azaltır. Denosumab tedavisi, postmenopozal kadınlarda vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıklarının azaltır. Denosumab hipokalsemiye yol açabilir. Denosumab tedavisi öncesi hipokalsemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Deri döküntüsü ve cilt enfeksiyonlarına yol açması dezavantajlarındandır. Nadiren atipik femur kırığı ve çene osteonekrozuna yol açmaktadır (64).



Şekil 5. Denosumab etki mekanizması

2.5. Femur Atipik Kırıkları

Bifosfonatlar, osteoporozu olan menopoz sonrası kadınlarda, osteoporozu olan erkeklerde ve glukokortikoid tedavisi alan hastalarda kemik kaybını azaltır ve kırıkları önler. Ancak son on yılda çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları, bifosfanatlar ve denosumab tedavisinin potansiyel komplikasyonları olarak ortaya çıkmıştır (65).

Alendronat alan hastalarda düşük enerjili femur kırıkları ilk olarak 2005'te tanımlanmıştır (66). O günden bu yana atipik femur kırıkları ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup 2013 yılında Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Cemiyeti (ASBMR) atipik femur kırığına yönelik olarak 5 major 4 minör kriterleri içeren bir tanımlama yayınladı (Tablo 2) bu tanımlamaya göre; kırığın konumu femur trokanter minörün hemen distali ile suprakondiler bölgenin hemen üzeri arasında yerleşimli olmalıdır. Ek olarak, 5 majör özellikten 4'ünün varlığı tanımlama için gereklidir. Minör özelliklerin hiçbirinin varlığı tanımlama için gerekli değildir, ancak bazen bu kırıklarla ilişkilendirilmiştir (1).

Atipik femur kırığı tanısı özellikle yüksek travmalı kırıkları, femur boynu kırıklarını, spiral subtrokanterik uzanımlı intertrokanterik kırıkları, primer veya metastatik kemik tümörleriyle ilişkili patolojik kırıkları ve periprostetik kırıkları dışlar. Kırıklar genellikle parçalanmaz.

Atipik femur kırığının diğer karakteristik radyografik özellikleri, lateral kortekste başlangıç noktasında enine bir kırılma hattını içerir (Şekil 6). Kırık diyafiz boyunca medial kortekse doğru ilerledikçe yönelim daha eğik hale gelebilir ve tamamlandığında belirgin bir medial sivri uç (spike) mevcut olabilir. Kırığın başladığı bölgeyi çevreleyen lateral korteksin fokal veya yaygın periosteal reaksiyonu olabilir. Bu reaksiyon, ayrı bir enine şeffaf kırılma hattına bitişik kortikal gaganma veya genişleme veya lateral korteksin fokal kalınlaşması olarak görünebilir (67).



Şekil 6. Atipik femur kırığının diğer karakteristik radyografik özellikleri

Tablo 2. ASBMR göre femur atipik kırıkları tanımlama kriterleri (1)

MAJOR KRİTERLER
1. Travma yok veya minimal travma var (örneğin, ayakta durma yüksekliğinden veya daha az yükseklikten düşme) 2. Enine veya kısa oblik kırık konfigürasyonu 3. parçalanma olmaması 4. Tam kırıklar her iki korteks boyunca uzanır ve medial kortekste spike ; tamamlanmamış kırıklar yalnızca lateral korteksi içerir 5. Kırığın konumu femur trokanter minörün hemen distali ile suprakondiler bölgenin hemen üzeri arasında yerleşimli olmalıdır
MİNÖR KRİTERLER
1. Lateral korteksin lokalize periost reaksiyonu 2. Diyafiz kortikal kalınlığında yaygın artış 3. Kasık veya uylukta künt veya sızı şeklinde ağrı gibi prodromal semptomlar 4. Gecikmiş kaynama

Bifosfonatların hangi yolla atipik femur kırıklarına yol açtığı net olarak bilinmemekle birlikte, kemik yapım- yıkım döngüsü aşırı baskılanarak mikro-hasarların

zamanla kemik içerinde birikmesi ve kemik mineralizasyonunda artışın sebep olduğu kırılgnlık etyopatogeneizde suçlanan mekanizmalardır (65).

Atipik femur kırıkları nadir görülür ve insidansı çeşitli çalışmalarda 1/100.000 ile 5/10.000 arasında bildirilmiş, ancak bifosfonat kullanım süresi uzadıkça femur atipik kırıkların görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (68).

Komplet atipik femur kırıkları için intramedüller çivileme ile internal fiksasyon gold standart cerrahi tedavidir. İnkomplet atipik femur kırıklarında, klinik olarak ağrısı olan, manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) geniş kortikal defektler ve/veya kemik iliği ödemi olan, gecikmiş veya kaynamamaya veya cerrahi müdahale olmadan tam atipik femur kırıklarına ilerlemeye yatkın olan hastalar için profilaktik cerrahi müdahale de önerilir (1,69).

Antirezorptif tedavi, komplet atipik femur kırığı tanısı konulduktan hemen sonra kesilmelidir (1).

2.6. Kaynamama

Hastanın 6-9 aylık klinik ve radyolojik takiplerde veya art arda 3 ay boyunca kırıkta radyolojik olarak herhangi bir iyileşme belirtisinin görülmemesi durumu kaynamama olarak tanımlanır (70). Kaynamama klinik olarak hastada devam eden ağrı, radyolojik olarak da çekilen grafilerde en az üç kortekte kaynama dokusunun görülmemesi ile belirlenir. Radyolojik olarak arada kalınan vakalarda bilgisayarlı tomografiye başvurulmalıdır. Atipik femur kırıklarında kaynama gecikmesinin (altı ay kaynamama) daha sık görüldüğünü göstermiştir (71).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Tezin Amacı

Amacımız uzun dönem antirezorptif ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmiş femur atipik diafiz kırığı olup cerrahi uygulananan hastalarda kaynamaya etki edebilecek sebeplerin araştırılmasıdır.

3.2. Yöntem ve Cerrahi Teknik

Çalışmamızda Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2017 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında atipik femur diyafiz kırığı nedeni ile intramedüller kilitlemeli çivi ile cerrahi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bir yıldan daha uzun süreli antirezorptif ilaç kullanımı olan, 60 yaş üstü ve ASBMR (Amerikan Kemik ve Mineralizasyon Çalışma Cemiyeti) tarafından atipik femur kırığı tanı kriterlerine uyan 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda atipik femur kırığı olup anatomik olarak femur diyafizinde kırığı olan hastalar dahil edilmiş olup bu bölgeye uymayan kırıklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kadın cinsiyetteydi, tüm hastalara tip girişli kilitlemeli femur çivi ile cerrahi yapıldı. Cerrahi sonrası enfeksiyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi sonrası hastaların hiçbirine herhangi bir anabolik(teriparatide) ilaç başlanmadı. Hastaların 2'sinde denosumab kullanımı 18'inde bifosfanat kullanımı mevcuttu. Hastaların yaş aralığı 64-93 yıl olup ortalama yaş 76,5 yıl olarak tespit edildi. Hastaların ilaç kullanım süre aralığı 16-135 ay olup ortalama ilaç kullanım süresi 68 ay olarak tespit edildi.

20 hastanın 11'inde kaynama elde edildi 9'unda kaynamada gecikme görüldü. Kaynamanın varlığına, 6 ay boyunca düzenli klinik kontroller sonrasında radyolojik olarak 3 korteks kallus dokusunun direkt grafide görülmesi ve hastanın ağrısız yük verebilmesi değerlendirilerek karar verildi. Kaynama görülen ve kaynama görülmeyen şeklinde iki grup oluşturularak iki grup; yaş, ilaç kullanım süresi, t skoru, serum düzeltilmiş ca değerleri ve cerrahi sonrası redüksüyon karşılaştırılarak bu parametrelerin femur atipik diyafiz kırıklarının cerrahi sonrası kaynaması ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Cerrahi teknik olarak tüm hastalara operasyondan 30 dk önce profilaktik iv antibiyotik verildi. Hastalar supin pozisyonda ameliyat masasına alındı. Hastalara rejiyonal ya da genel anestezi uygulandıktan sonra ameliyata başlandı. Femur tipinden giriş yapılarak guide teli gönderildi tüm hastalarda kapalı redüksiyon iki kez denendi ancak hiçbir hastada kapalı redüksiyon sağlanamadı tüm hastalarda kırık hattı seviyesinden femur lateralinden mini insizyon ile girilerek açık redüksiyon sağlandıktan sonra guide teli kırık distaline yönlendirildi ardından intramedüller reamerizasyon yapılarak uygun kalınlıkta intramedüller çivi gönderildi. Gönderilen çivi distal ve proksimalden iki adet kilitleme vidası ile kilitlendi. Bol yıkama yapılarak katlar usulüne uygun kapatılıp cerrahi sonlandırıldı. Cerrahi sonrası tüm hastalara kuadriseps kas güçlendirici egzersizler ve diz ve kalça eklem açıklıklarını sağlayacak egzersizler yaptırıldı. Postop tüm hastalara 1 ay subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin, dvt profilaksisi açısından reçete edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta yaş, ilaç kullanım süresi, T-skoru ve düzeltilmiş Ca düzeyi parametreleri açısından değerlendirildiğinde ortalama yaş 75,5 yıl olarak tespit edildi. İlaç kullanım süresi ortalama 68 ay, ortalama T-skoru - 3.7, Düzeltilmiş Ca düzeyi ortalama 8,6 olarak görüldü (Tablo 3). 9 hastada sol taraf, 11 hastada sağ taraf femur atipik kırığı görüldü.

Tablo 3. Tanıtıcı bulgular

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	64.0 - 93.0	75.5	76.6 ± 7.6
İlaç Kullanım Süresi	16.0 - 135.0	68.0	73.1 ± 38.1
T-Skoru	-4.0 - -2.2	-3.7	-3.4 ± 0.6
D. CA Düzeyi	8.0 - 9.7	8.6	8.7 ± 0.5
Kaynama	(+)		11 55.0%
	(-)		9 45.0%

Kaynama görülen grup 11 kişi olup toplam 20 kişilik çalışma grubunun %55'ini, kaynama görülmeyen grup ise toplam çalışma grubunun %45'ini oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kadın cinsiyette olup cinsiyet faktörü bu çalışma için yoktu. Tüm hastalarda femur kırığı basit travma sonrası oluşmuştu. Ayrıca cerrahi yaptığımız tüm hastalarda kırık redüksiyonu açık olarak sağlandığı için çalışmamızda açık ile kapalı cerrahinin kaynama üzerine etkisi faktörü yoktu. Kaynayan hasta grubunda ortalama kaynama süresi 3,5 ay (2-5 ay) iken kaynamada gecikme görülen grupta ortalama kaynama süresi 10,8 ay (7- 18 ay) olarak tespit edildi

Cerrahi sonrası ilk 6 ay içinde düzenli takiplerde kaynamanın görüldüğü hastalar kaynama görülen grup olarak ele alındı. Altı ay geçtikten sonra halen kaynama görülmeyen grup ise kaynama görülmeyen grup olarak ele alındı.

Kaynamanın görülmediği 9 hastanın 5'inde ameliyat sonrası takiplerde ilk 9 ayda kaynamanın sağlandığı görüldü ve ek bir cerrahi girişim düşünülmeyince ancak 4 hastada 9 ay geçmesine rağmen kaynamanın sağlanamadığı hastalara revizyon cerrahisi uygulandı. 4 hastaya uyguladığımız revizyon cerrahisi sonrası tüm hastalarda kaynama elde edildi. Revizyon cerrahisi uygulanan 4 hasta toplam çalışmaya dahil hasta grubunun %20 sini oluşturdu.

Tablo 4. Hasta listesi

Olgu	Yaş	Cinsiyet	İlaç	İlaç kullanım süresi	Kaynama Süresi	T-skoru	D. CA değeri	Açılanma
1	93	K	ALENDRONAT	44 AY	8 AY	-3,5	8,5	HAFİF AÇILANMA
2	75	K	ALENDRONAT	16 AY	14 AY	-3,1	8,8	AÇILANMA
3	74	K	İBANDRONAT	135 AY	3 AY	-2,5	8	YOK
4	70	K	İBANDRONAT	120 AY	12 AY	-2,2	8,6	HAFİF AÇILANMA
5	68	K	RİSEDRONAT	132 AY	3 AY	-3,9	8,4	YOK
6	64	K	ALENDRONAT	132 AY	3 AY	-3,7	9,7	YOK
7	88	K	ALENDRONAT	62 AY	4 AY	-3,2	8,6	YOK
8	83	K	İBANDRONAT	24 AY	12 AY	-2,9	9,5	AÇILANMA
9	76	K	DENOSUMAB	22 AY	2 AY	-3,3	8,5	HAFİF AÇILANMA
10	70	K	ALENDRONAT	43 AY	5 AY	-3,7	8,3	YOK
11	86	K	ALENDRONAT	102 AY	4 AY	-4	8,4	YOK
12	68	K	DENOSUMAB	37 AY	7 AY	-2,2	8,5	YOK
13	77	K	İBANDRONAT	57 AY	3 AY	-3,7	8,5	YOK
14	78	K	İBANDRONAT	64 AY	4 AY	-3,7	9,2	YOK
15	73	K	ALENDRONAT	84 AY	9 AY	-4	8,4	YOK
16	74	K	ALENDRONAT	103 AY	9 AY	-4	8,6	HAFİF AÇILANMA
17	72	K	ALENDRONAT	84 AY	5 AY	-3,9	8,3	YOK
18	79	K	ALENDRONAT	45 AY	9 AY	-4	9,6	YOK
19	76	K	ALENDRONAT	84 AY	3 AY	-3,6	9	YOK
20	87	K	RİSEDRONAT	72 AY	18 AY	-3,2	9	YOK

*Açılanma değeri 0 ile 10 derece arası olanlar hafif açılanma

*Açılanma değeri 10 ve daha fazla olanlar açılanma

Revizyon uygulanan hastaların 1'ine femur anataomik plak uygulanırken diğer 3 hastaya daha kalın intramedüller çivi kullanıldı. Revizyon cerrahisinde greft kullanılmadı. Revizyon cerrahisi yapılan hastalarda, revizyon cerrahisi sonrası hastaların hiçbirinde kırık hattında açılanma yoktu ve bu hastaların tamamında kaynama sağlandı. Revizyon yapılan hastalarda toplam kaynama süreleri; hasta 2'de 14 ay, hasta 4'te 12 ay, hasta 8'de 12 ay ve hasta 20'de 18 ay olarak tespit edildi.

Kaynama olan ve olmayan gruplar arasında *hastaların yaşı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kaynama olan ve olmayan gruplar arasında *ilaç kullanım süresi* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Kaynama olan ve olmayan gruplar arasında *T-skoru* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kaynama olan ve olmayan gruplar arasında *D.CA düzeyi* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Düzeltilmiş Ca değeri serum albümin değerleri baz alınarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Tanıtıcı bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Kaynama (-)		Kaynama (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş	75.4 ± 7.1	76.0	78.0 ± 8.3	75.0	0.453 ^t
İlaç Kullanım Süresi	83.4 ± 38.3	84.0	60.6 ± 36.1	45.0	0.191 ^t
T-Skoru	-3.6 ± 0.4	-3.7	-3.2 ± 0.7	-3.2	0.378 ^m
D. CA Düzeyi	8.6 ± 0.5	8.5	8.8 ± 0.4	8.6	0.340 ^t

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

Hastaların ameliyat sonrası grafilerinde anterior-posterior planda açılanmasının olup olmadığına bakıldı. 20 kişilik hasta grubunun 2'sinde 10 ve daha fazla derecede açılanma, 4'ünde 0 ile 10 derece arasında açılanma görüldü. 14 hastada ise ameliyat sonrası tam anatomik redüksüyon sağlanmıştı. Açılanma görülen hastaların 5'i kaynama gecikmesi olan grupta iken kaynama görülen hasta grubunda ise sadece 1 hastada açılanma görüldü. Ameliyat sonrası redüksüyon kalitesinin kaynamaya olan etkisi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu.

Kaynama olan grupta açılanma oranı kaynama olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (tablo 6).

Tablo 6. Cerrahi sonrası açılanma varlığının kaynama grupları üzerine etkisi

		Kaynama (-)		Kaynama (+)		p
		n	%	n	%	
Açılanma	(+)	5	55.6%	1	9.1%	0.024 ^{X²}
	(-)	4	44.4%	10	90.9%	

Ki-kare test

4.1. Olgu Örnekleri

4.1.1. Olgu 1 (Hasta 5)

68 y k hasta basit düşme sonrası sağ atipik femur diafiz kırığı olan hasta postop 3'üncü ayda kaynama görüldü

İlaç kullanım süresi 132 ay

Lomber T skoru -3,9

Düzeltilmiş serum Ca değeri 8,4



Şekil 7. Preop grafi



Şekil 8. Postop 3. ayda ap ve lateral grafiplerde tam kaynama mevcut

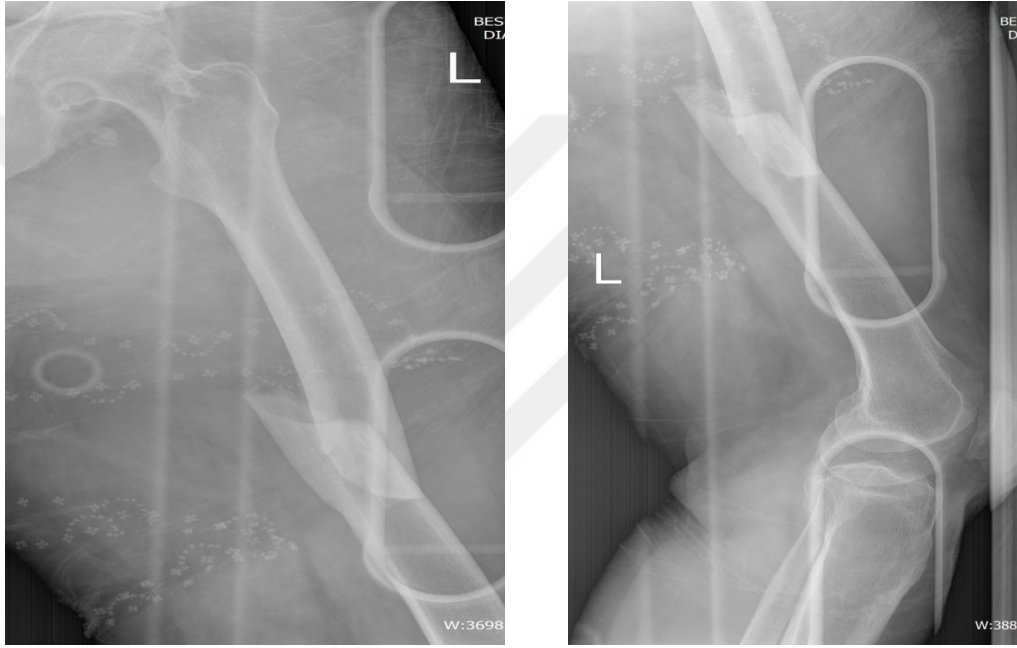
4.1.2. Olgu 2 (Hasta 9)

68 y k hasta basit düşme sonrası sağ atipik femur diafiz kırığı olan hasta postop
2'nci ayda kaynama mevcut

İlaç kullanım süresi 22 ay

Lomber T skoru -3,3

Düzeltilmiş serum Ca değeri 8,5



Şekil 9. Preop ap ve lateral grafi



Şekil 10. Postop 2. ayda ap ve lateral grafiler tam kaynama elde edilmiş

4.1.3. Olgu 3 (Hasta 8)

83 y k hasta basit düşme sonrası sağ atipik femur diafiz kırığı olup hastaya intramedüller çivi yapılmış hastada 9 ayda kaynama görülmediği için hastaya revizyon çivi cerrahisi uygulandı daha kalın çivi ile revizyon yapıldı revizyon sonrası 3'üncü ayda kaynama görüldü toplam geçen süre 12 ay

İlaç kullanım süresi 24 ay

Lomber T skoru -2,9

Düzeltilmiş Ca değeri -9,5



Şekil 11. Preop ap ve lateral grafi



Şekil 12. İlk postop 9. Ayda ap lateral grafi kaynamada gecikme mevcut revizyon kararı alındı



Şekil 13. Revizyon sonrası ap ve lateral grafi revizyon sonrası 3. Ayda kaynama mevcut

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 20 hastanın tamamı kadındı ve yaş ortalaması 75,5 yıl olarak bulundu. Atipik femur kırıklarının literatürde genellikle postmenapozal osteoporotik kadınlarda görüldüğü ve hastaların yaş ortalamasının 71,5 ile 78 yaş arasında olduğu gösterilmiştir (72). Bu açıdan hasta grubumuzun genel literatürle yaş ve cinsiyet açısından benzer olduğu görülmüştür. Kaynama görülen ve kaynama görülmeyen hasta gruplarında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızda vaka sayılarının az oluşu, AFK ların nadir görülmesi ve aynı zamanda çalışmamızın izole middiafizer kırıklar ile sınırlandırılmış olmasıdır.

Atipik femur kırıklarının insidansı bifosfonat kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir. ASBMR 2 yıllık bifosfonat kullanımından sonra yılda 2/100.000 ve 8 yıllık kullanımdan sonra yılda 78/100.000 vaka görüldüğünü bildirmiştir (1). Ayrıca AFK olgularında bifosfanat kullanım süresi ile kaynama süresi arsında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (78). Çalışmamızda atipik femur diafiz kırıkları olan hastaların tamamı bir yıldan daha uzun süre antirezorptif ilaç kullanımı mevcuttu ve ortalama ilaç kullanım süresi 68 ay olarak bulundu. Kaynama görülen ve kaynama görülmeyen hasta gruplarında ilaç kullanım süreleri benzerdir.

Atipik femur kırıklarında, özellikle de subtrokanterik bölgeyi ilgilendiren kırıklarda yüksek komplikasyon riski gösterilmiştir. Çalışmalarda atipik femur kırıklarının normal femur kırıklarına göre daha yüksek oranda kaynamada gecikme, nonunion ve implant yetmezliğine gittiği tespit edilmiştir (73,74). Ancak bu komplikasyonların gelişmesi için risk faktörleri iyi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda toplamda 9 hastada (%45) kaynamada gecikme, nonunion ve implant yetmezliği tespit edilmiş olup bu oranların yüksek oluşu cerrahi yapılan hastaların 6'sında (%30) cerrahi sonrası açılanmanın var oluşu olabilir.

Weil ve arkadaşları bir çalışmasında AFK ında revizyon oranlarını %46 (73), Teo ve arkadaşları ise %33 olduğunu göstermişlerdir (74). Bizim çalışmamızda revizyon oranları %20 olarak tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda subtrokanterik bölge kırıklarının da çalışmalarına dahil etmiş olmaları revizyon oranlarını arttırıyor olabilir.

Bazı çalışmalarda AFK için cerrahi tedavide plak kullanımının majör komplikasyon görülme sıklığını arttırdığına yönelik bulgular elde edilmiştir. Koh ve

arkadaşları AFK larının cerrahi tedavisinde plak ve intramedüller çivilemeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında; plak yapılan hastalarda revizyon oranını %31,3, intramedüller çivi yapılan hastalarda ise %12,9 olarak buldular (2). Bizim çalışmamızda tüm hastalarımıza intramedüller çivileme yapıldı.

AFK larının komplikasyonsuz kaynamasının önemli etkenlerinden birinin de intraop redüksiyon kalitesi ile alakalı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Egol ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intraop kırık hattının varus pozisyonunda fiks edilmesinin kaynamanın 3,7 ay uzamasına neden olduğunu göstermişlerdir (3). Lim ve arkadaşları cerrahi sırasında kırık hatları arasındaki boşluğun da kaynama ile ilişkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada kırık hatları arasındaki boşluğun kortikal kalınlığa olan oranının 0.2'den büyük ya da eşit olması yüksek kaynama problemlerine neden olduğu görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda da kaynama olan grup ile kaynamada gecikme olan grup arasında açılanma değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmuş olup kaynama gecikmesi olan grupta intraop kırık hattında açılanma görülen hastalar daha fazlaydı (tablo 6). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki bulgular genel literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Teriparatide bir rekombinant insan paratiroid hormonudur. Kemik kalitesi ve yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Kemik mineral dansitesinin düşük veya kemik kitlesinin kalitesiz olduğu durumlarda kemik yıkımını engelleyen bu ajanın diğer antirezorptif ajanlardan farklı olarak kemik üzerindeki anabolik etkisi belirtilmiştir (73,4). Bazı çalışmalarda AFK gelişen hastalarda teriparatide başlanmasının kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (75,76). Teriparatide tedavisinin yanı sıra AFK sonrası hastaların mevcut antirezorptif ilaçlarının kesilmesi, D vitamini ve Ca verilmesi de önerilmektedir (77). Çalışmamızda cerrahi sonrası hastalara teriparatide başlanmamıştı.

Bazı çalışmalar nonunion (kemik kaynamama) risk faktörü olarak T skoru (BMD) ölçümlerinin önceden kullanılmasının klinik bir değeri olmadığını göstermektedir (5). Hasta yaşının, bazı kemiklerde nonunion (kemik kaynamama) için güçlü bir risk faktörü olduğu görülmektedir (6). Ancak serum kalsiyum skorlarını doğrudan kaynamama riskine bağlayan spesifik çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızda oluşturulan gruplar arasında lomber T skoru ve düzeltilmiş serum Ca değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Literatüre bakıldığında kaynama

açısından lomber T skoru ve düzeltilmiş Ca değerini değerlendiren çalışma sayısı son derece azdır.

Serum vitD değerleri, serum PTH ve serum ALP değerlerinin de kaynamayı tahmin etme açısından bakılabilecek parametreler olduğunu düşünüyoruz. Bu parametrelerin çalışmamızdaki tüm hastalar için elde edilememiş olması nedeniyle çalışmamızda bu parametrelerin değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Çalışmanın retrospektif olması ve sayıca az hastada gerçekleştirilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Çalışmamızdaki verilerin tek bir merkezden ve sadece belirli bir bölgedeki hastalardan elde edilmesi bir başka kısıtlılıktır.



6. SONUÇ

Femur atipik kırıkları cerrahi sonuçları açısından kaynamada gecikme önemli bir problemdir. Atipik femur diafiz kırıklarında kaynamayı etkileyebilecek parametrelerin tespiti konusunda bakılabilecek olan hastaya ait yaş, lomber t skoru, ilaç kullanım süresi ve serum düzeltilmiş Ca değerlerinin kaynama üzerinde prediktif bir değerinin olmadığı sonucuna varılmıştır. İntraop redüksüyon kalitesinin ise kaynama üzerine olumlu etki gösterdiği çalışmamızda belirlenmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. **Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al.** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* **2014**; 29(1):1-23.
2. **Koh A, Guerado E, Giannoudis PV.** Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Jt J.* **2017**;99(3):295-302.
3. **Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, Peck Vm Tejwani NC.** Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated complete femur fractures treated with IM nails. *Clin Orthop Relat Res.* **2014**; 472(9):2728-2734.
4. **Pietrogrande L, Raimondo E.** Teriparatide in the treatment of non-unions: scientific and clinical evidences. *Injury*, **2013**; 44(1):54-7.
5. **van Wunnik BP, Weijers PH, van Helden SH, Brink PR, Poeze M.** Osteoporosis is not a risk factor for the development of nonunion: A cohort nested case-control study. *Injury*, **2011**; 42(12):1491-4.
6. **Zura R, Mehta S, Della R, Gregory J, Steen R.** Grant PhD4,a. Biological Risk Factors for Nonunion of Bone Fracture. *JBJS Reviews*, 4(1):5,
7. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.** Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instructional Course Lectures.* **1996**; 45:371-386.
8. **Downey PA, Siegel MI.** Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical Therapy.* **2006**; 86(1):77-91.
9. **Robling AG, Castillo AB, Turner CH.** Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annual Review of Biomedical Engineering*, **2006**; 8:455-498.
10. **Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS.** The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology*, **2008**; 61(5):577-587.
11. **Clarke B.** Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2008**; 3(3):131-139.
12. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.** Bone biology. *J Bone Joint Surg Am*, **2010**; 77:1256-1275.
13. **Barrère F, van Blitterswijk CA, de Groot K.** Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine*, **2006**; 1(3):317-32.

14. **Bonewald LF.** The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*, **2011**; 26(2):229-238.
15. **Sims NA, Gooi JH.** Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **2008**; 19(5):444-451.
16. **Matsuo K, Irie N.** Osteoclast-osteoblast communication. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2008**; 473(2):201-209.
17. **Frost HM.** Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcified Tissue Research*, **1969**; 3(1):211-237.
18. **Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, et al.** A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *American Journal of Pathology*, **2009**; 174(1):239-247.
19. **Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF.** The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocrine Reviews*, **2013**; 34(5):658-690.
20. **Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG.** Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. **2012**; 23(11):576-581.
21. **Raisz LG, Rodan GA.** Embryology and cellular biology of bone. In: Avioli L. V., Krane S. M., editors. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. 3rd. New York, NY, USA: Academic Press, **1998**:1-22.
22. **Capulli M, Paone R, Rucci N.** Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2014**; 561:3-12.
23. **Marks SC, Popoff SN.** Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *American Journal of Anatomy*. **1988**; 183(1):1-44.
24. **Grigoriadis AE, Heersche JNM, Aubin JE.** Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone. *Journal of Cell Biology*, **1988**; 106(6):2139-2151.
25. **Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G.** Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, **1997**; 89(5):747-754.
26. **Fakhry M, Hamade E, Badran B, Buchet R, Magne D.** Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation towards osteoblasts. *World Journal of Stem Cells*, **2013**; 5(4):136-148.
27. **Capulli M, Paone R, Rucci N.** Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2014**; 561:3-12.

28. **Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G.** Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, **1997**; 89(5):747-754.
29. **Anderson HC.** Matrix vesicles and calcification. *Current Rheumatology Reports*, **2003**; 5(3):222-226.
30. **Yoshiko Y, Candelieri GA, Maeda N, Aubin JE.** Osteoblast autonomous Pi regulation via Pit1 plays a role in bone mineralization. *Molecular and Cellular Biology*, **2007**; 27(12):4465-4474.
31. **Anderson HC.** Matrix vesicles and calcification. *Current Rheumatology Reports*, **2003**; 5(3):222-226.
32. **Glimcher MJ.** The nature of the mineral phase in bone. In: Glimcher M. J., editor. *Metabolic Bone Disease*. San Diego, Calif, USA: Academic Press; **1998**:23-50.
33. **Boivin G, Meunier PJ.** The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography. *Calcified Tissue International*, **2002**; 70(6):503-511.
34. **Parfitt AM.** Bone-forming cells in clinical conditions. In: Hall B. K., editor. *Bone, Vol 1: The Osteoblast and Osteocyte*. Boca Raton, Fla, USA: Telford Press, CRC Press, **1990**:351-429.
35. **Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WSS.** Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microscopy*, **1989**; 3(3):953-961.
36. **Everts V, Delaissié JM, Korper W.** The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, **2002**; 17(1):77-90.
37. **Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE.** Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*, **2006**; 235(1):176-190.
38. **Currey JD.** The many adaptations of bone. *Journal of Biomechanics*, **2003**; 36(10):1487-1495.
39. **Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O.** Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcified Tissue International*, **2014**; 94(1):5-24.
40. **Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A.** Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Laboratory Investigation*, **1999**; 79(2):83-94.
41. **Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH.** New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporosis International*, **2011**; 22(1):1-20.
42. **Phan TCA, Xu J, Zheng MH.** Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histology and Histopathology*, **2004**; 19(4):1325-1344.

43. **Green J, Schotland S, Stauber DJ, Kleeman CR, Clemens TL.** Cell-matrix interaction in bone: type I collagen modulates signal transduction in osteoblast-like cells. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **1995**; 268(5):1090-1103.
44. **Vashishth D.** Collagen glycation and its role in fracture properties of bone. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, **2005**; 5:316.
45. **Robling AG, Bellido T, Turner CH.** Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, **2006**; 6(4):354.
46. **Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS.** The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *Endocrine Society Journals and Publications*, **1997**; 82:3128-3135.
47. **Glaser D, Kaplan F.** Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation. *Spine*, **1997**; 22:12-16.
48. **Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC.** Age-related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration, *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **1995**; 77(3):387-395.
49. **Kaplan FS.** Prevention and management of osteoporosis. *CIBA Clin Symp*, **1995**; 47:1-32.
50. **Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Russo L.** Differential effects of dietary calcium augmentation and hormone replacement therapy on bone turnover and serum levels of calcitropic hormones. *Osteoporos Int*, **1996**; 6:55-62.
51. **Swedish Council on Health Technology Assessment.** Osteoporosis - Prevention, Diagnosis and Treatment: A Systematic Review [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), **2003**.
52. **Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, et al.** *Institute of Medicine committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, **2011**.
53. **Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R.** National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2014**; 25(10):2359-81.
54. **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. *Endocr Pract*. **2016**; 22(4):1-42.
55. **Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF.** Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*. **1995**; 10(10):1478-87.

56. **Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, **1998**; 280(24):2077-82.
57. **Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al.** Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **2004**; 19(8):1241-9.
58. **Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al.** HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, **2007**; 356(18):1809-22.
59. **Przedlacki J.** Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol*, **2011 Jan**; 62(1):65-72.
60. **Doublier A, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Meunier PJ, Boivin G.** Distribution of Strontium and Mineralization in Iliac Bone Biopsies from Osteoporotic Women Treated Long-Term with Strontium Ranelate. *Eur. J. Endocrinol.* **2011**; 165:469.
61. **Zaheer S, LeBoff MS.** Osteoporosis: Prevention and Treatment. [Updated 2022 Dec 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; **2000**.
62. **Ağardan Mutlu NB.** SERM (Selective estrogen receptor modulators) Grubu Raloksifen ve Tamoksifen İçeren Yeni İlaç Şekilleri Üzerine Çalışmalar. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, **2013**:18.
63. **Sun LM, Lin MC, Muo CH, Liang JA, Kao CH.** Calcitonin nasal spray and increased cancer risk: a population-based nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, **2014**; 99:4259-4264.
64. **Ünal M, Aksoy Yazan A, Güler S.** Osteoporozda Güncel Tedavi. *ACU Sağlık Bilim Dergisi*, **2016**; 1:20-27.
65. **Starr J, Tay YKD, Shane E.** Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep*, **2018**; 16(4):519-529.
66. **Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC.** Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. **2005**; 90(3):1294-1301.
67. **Mohan PC, Howe TS, Koh JS, Png MA.** Radiographic features of multifocal endosteal thickening of the femur in patients on long-term bisphosphonate therapy. *Eur Radiol*. **2013**; 23:222-7.
68. **Dell RM, Adams AL, Greene DE, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al.** Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*, **2012**; 27(12):2544.

69. **Ha YC, Cho MR, Park KH, Kim SY, Koo KH.** Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy? *Clin Orthop Relat Res.* **2010**; 468(12):3393-3398.
70. **Palaniappan P, Baalann KP.** Fracture nonunion. *Pan Afr Med J,* **2021**; 40:93.
71. **Canbek U, Akgun U, Aydogan NH.** Efficacy of bone-end intervention on fracture healing in bisphosphonate-related atypical femoral fractures. *Orthop Traumatol Surg Res.* **2020**; 106(1):77-83.
72. **Beaudouin-Bazire C, Dalmas N, Bourgeois J, Babinet A, Anract P, Chantelot C, et al.** Real frequency of ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone Spine,* **2013**; 80(2):201-5.
73. **Weil YA, Rivkin G, Safran O, Liebergall M, Foldes AJ.** The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. *J Trauma,* **2011**; 71(1):186-190.
74. **Teo BJ, Koh JS, Goh SK, Png MA, Chua DT, Howe TS.** Postoperative outcomes of atypical femoral subtrochanteric fracture in patients on bisphosphonate therapy. *Bone Jt J,* **2014**; 96(5):658-664.
75. **Chiang CY.** Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone,* **2013**; 52(1):360-5.
76. **Saleh A, Hegde VV, Potty AG, Schneider R, Cornell CN, Lane JM.** Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures. *HSS J,* **2012**; 8(2):103-10.
77. **Schneider PS, Wall M, Brown JP, Cheung AM, Harvey EJ, Morin SN.** Atypical femur fractures: a survey of current practices in orthopedic surgery. *Osteoporos Int,* **2017**; 28(11):3271-3276.
78. **Shin JS, Kim NC, Moon KH.** Clinical features of atypical femur fracture. *Osteoporos Sarcopenia.* 2016 Dec;2(4):244-249. doi: 10.1016/j.afos.2016.08.001. Epub **2016** Sep 27. PMID: 30775493; PMCID: PMC6372747.