

**T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç.Dr.Ferda ÖZDEMİR

132297

**GÜNLÜK KALSİYUM ALIMI,  
KAFFEİNLİ İÇECEK VE NİKOTİN KULLANIMININ  
POSTMENOPUZAL KEMİK MİNERAL  
YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

132296 -

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Derya DEMİRBAĞ**

EDİRNE-2003



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi, görgü ve güleryüzünü esirgemeyen, bana mesleğimin inceliklerini öğreten Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Siranuş Kokino'ya, yetişmemde emeği geçen hocalarım Doç.Dr. Murat Birtane, Yrd.Doç.Dr. H.Aral Hakgüder, Yrd.Doç.Dr. Hakan Tuna, Yrd.Doç.Dr.Kaan Uzunca ve Uz.Dr.Nurettin Taştekin'e; tezimin hazırlanmasında katkıları ve tüm desteklerinden dolayı tez danışman hocam Doç.Dr.Ferda Özdemir'e;

Tez çalışmalarımda yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç.Dr. Mevlüt Türe ve birimdeki asistan arkadaşlarıma ve

Asistanlık sürecimi güzel paylaşımlarla geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve FTR servis çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
OSTEOPOROZ PATOGENEZİ	4
OSTEOPOROZ SINIFLANDIRMASI	7
OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİ	8
OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR	12
OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	13
OSTEOPOROZDA LABORATUVAR	15
OSTEOPOROZDA AYIRICA TANI	17
OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ	18
OSTEOPOROZUN MEDİKAL TEDAVİSİ	18
OSTEOPOROZ REHABİLİTASYONU	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	29
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	62
TÜRKÇE ÖZET	64
İNGİLİZCE ÖZET	66
KAYNAKLAR	68

## KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen fosfataz
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
DEXA	:	Dual Eneji X-ışın Absorbsiometri
DKK	:	Doruk Kemik Kütlesi
DPD	:	Deoxipridinolin
FSH	:	Folikül Stimüle Edici hormon
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
KMY	:	Kemik Mineral Yoğunluğu
LH	:	Lüteinizan Hormon
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	:	Aktif vitamin D (Kalsitriol)
OP	:	Osteoporoz
PD	:	Pridinolin
PTH	:	Paratiroid Hormon
TSH	:	Tiroid Stimüle Edici Hormon
VDR	:	Vitamin D reseptör

## GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP); düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinde bozulma ve buna bağlı olarak, genellikle omurga, radius ve kalçada olmak üzere fraktür riskinin yükselmesi ile tanımlanan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. OP daha çok olgun yaştaki kadınları etkiler (1).

Yaşam süresi beklentisinin giderek arttığı günümüzde OP geniş halk kitlelerini ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. OP; iş gücü kaybı, hastane yataklarının işgal edilmesi, çok uzun süreli ve pahalı ilaçların kullanılması ile ortaya koyduğu ekonomik boyut itibarı ve mortalite-morbidite yönü ile kronik hastalıklar içerisinde neredeyse en önde gelen hastalıklar arasında yer almaktadır (2).

OP gelişiminde bir takım risk faktörleri etkindir. Etyolojik risk faktörlerinin ortadan kaldırılması için yapılacak girişimler, OP'un ve olumsuz sonuçlarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca bu risk faktörleri, yüksek risk grubunda olan kişilerin önceden tanınması ve fraktür oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebileceklerin saptanması için de kullanılabilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) oluşmasındaki risk faktörlerini genel olarak; yaşlanma, genetik ve ırksal faktörler, hormonal durum, beslenme şekli ve alışkanlıklar, yaşam stili, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar olarak sıralayabiliriz. Yaş, ırk ve genetik yapı değiştirilemez risk faktörleridir. Değiştirilebilen risk faktörleri ise özellikle beslenme, yaşam stili ve alışkanlıklardır. Beslenme; OP'un patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Diyetle yeterli kalsiyum alımı her yaş grubunda en önemli diyetel faktördür. Sağlıklı erişkinde kalsiyumdan fakir diyet, kemik döngüsünün hızını artırır. Bunun sonucunda yıkımın artması, beraberinde kemik kütlesinde azalmayı getirir. Alışkanlıklar içinde yoğun alkol tüketimi, sigara ve kahve içimine kısıtlamalar getirilmesi OP'un

önlenmesi açısından önemlidir. KMY üzerine etkili diğer faktörler içinde üreme ile ilgili (reproduktif) faktörlerden olan menarş durumu, menstrüel düzensizlikler, doğum sayısı ve erken menopoz sayılabilir (3).

OP günümüzde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hem tedavisi hem de komplikasyonlarının düzeltilmesi, önemli maddi ve manevi kayıplara neden olmakta ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle OP'da primer koruma ve erken tanı son derece önem taşır (4).

Bu çalışmada OP açısından risk faktörlerinin irdelenmesi amacı ile postmenopozal dönemdeki kadınlar değerlendirildi. Olguların premenopozal dönemlerindeki menstrüel bozukluk öyküleri, ailelerinde OP veya osteoporotik kırık hikayesi olması durumu, anne sütü alma süreleri, doğum sayıları, hormon replasman tedavisi kullanma öyküleri, diyetle kalsiyum alım düzeyleri, sigara alışkanlıkları ve kafeinli içecek tüketim durumlarının postmenopozal KMY'ları ile ilişkileri araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

OP, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ve kırıklara yatkınlık ile karakterize sık rastlanan bir iskelet sisteminin metabolik hastalığıdır. Kemik kütlesindeki kayıp ve kemik kalitesinin bozulması yaşlanmanın kaçınılmaz sonucudur. Yaşlanmaya bağlı kemik kaybı her iki cinsten 40 yaşından sonra başlar. Kadınlarda menopoza sonrasında daha çok trabeküler kemiklerde olmak üzere kemik kaybı hızlanır. OP'un en önemli sonucu kırıklardır. Omur ve kalça eklemine oluşan kırıklar, kişinin yaşam süresi ve kalitesini olumsuz yönde etkiler (5). Ölüm yaşının yükselmesi ile birlikte sıklığı gittikçe artan OP, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (6).

## EPİDEMİYOLOJİ

OP hakkında epidemiyolojik bilgiler yetersizdir. Bunun nedenleri; hastalığın tanı kriterlerinin olmayışı ve kemik dansitesi ölçülerinde tam bir standardizasyon gelişmemiş olmasıdır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için, epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (2).

OP'un en sık görülen formu olan primer OP, genellikle 45 yaşından sonra başlar ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Prevalans, 50-60 yaş arası kadınlarda %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 olarak bildirilmektedir. OP'u önemli bir toplum sağlığı sorunu haline getiren yönü kırıklarla olan bağlantısıdır. KMY azaldıkça kırık riski artar. Bu ilişki tüm bölgelerdeki kırıklar için gösterilmiştir. KMY'nun 1 standart deviasyon (SD)

azalması ile kırık riski 1,5-3 kat artar. Beyaz ırkta 50 yaşında kadınların %40, erkeklerin %13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir (6).

## **OSTEOPOROZ PATOGENEZİ**

### **Kemiğin Anatomi ve Biyolojisi**

Kemik ve kıkırdak, iskeleti oluşturan iki özel bağ dokusudur. Kemiğin; mekanik, koruyucu ve metabolik işlevleri vardır. Tüm bağ dokularını olduğu gibi kemik dokusunu da hücreler ve ekstraselüler matriks oluşturur.

Kemik minerali; kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Kimyasal olarak temeli hidroksi apatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) kristalidir. Ayrıca karbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, flor ve stronsium da bulunur.

Matriks, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur. %90'ı kollajen olup, bunun da büyük kısmı tip I kollajendir. Kollajeni, osteoblastlar sentezler. Matriksin %10-15'ini ise, kollajen dışı proteinler oluşturur. Kemik matriksinin en önemli özelliği, kalsifikasyon yeteneğidir (7).

Osteoblastlar, başta kollajen olmak üzere kemik matriksinin tüm elemanlarını sentez eden ve onun mineralizasyonunu sağlayan hücrelerdir. Bu sentez ve mineralizasyon olayına etki eden birçok lokal ve sistemik faktörler vardır. Bu faktörlerin başlıcaları; seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, D vitamini, paratiroid hormon (PTH), insülin, büyüme hormonu, interlökinler (IL-1,3,4,6,8,11), prostaglandin E, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF- I ve II) ve tiroid hormonlarıdır. Osteoblastların, kalsiyum ve siklik adenzin monofosfat (cAMP) gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiri ile ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresel açıklıkları (gap junction) vardır. Bu açıklıklar, mekanik uyarı ve prostaglandin veya PTH bağımlı cAMP veya kalsiyum artışının algılanmasına yol açarak osteoblastik aktivitenin etkilenmesini ve yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin koordine bir şekilde çalışmalarına da mediatördür. Osteositler, osteoblastlardan gelişen hücreler olup, mekanik yüklenme ile meydana gelen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini (strain) algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir. Osteoblastların dönüşümü ile oluşan bir diğer hücre, yüzey hücreleri (lining cell) olup, bu hücreler ince, yassı-uzun şekillidir. Osteoklastlar, hematopoetik kökenli



hücreler olup, asıl işlevleri kemik yıkımıdır. Bu işlevi, çeşitli sistemik hormonlar ve lokal sitokinlerin kontrolü ile yaparlar (8,9).

PTH; kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. Kan kalsiyumunu yükseltir. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte, aralıklı ve düşük doz verilen PTH ise, klasik etkisinin aksine trabeküler kemikte yapımı artırır.

Aktif vitamin D'nin ( $=1,25-(OH)_2D_3$ =kalsitriol) temel görevi barsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Hormonun kemiğe direkt etkisi olup olmadığı net değildir.

Kalsitoninin kemikteki esas hedefi osteokastlardır. Osteoklast oluşumunu ve aktivitesini baskılar.

Glukokortikoidler, fizyolojik şartlarda osteoblastik hücrelerin farklılaşması aşamasında rol alır. Glukokortikoid fazlalığında ise, kemik yapımı baskılanır ve kemik kütlesi azalır.

Seks steroidleri, kemik metabolizmasında önemli etkileri olan hormonlardır. Hem doruk kemik kütlesine (DKK) ulaşılmasını, hem de kemik kayıp hızını kontrol ederler.

Tiroid hormonları, kemik üzerine etkili diğer bir hormondur. Hipertiroidi durumunda kemik kaybı hızlanırken, hipotiroidide ise KMY artar.

Retinoidlerin iskelet gelişimindeki etkileri önemlidir. Vitamin A fazlalığı kraniyofasiyal kemiklerde anomaliye yol açar.

Kemik metabolizmasını etkileyen birçok lokal faktör vardır. Bunlardan bir grubu büyüme faktörleri adını alır. Bu faktörler; hücrelerde mitogenezisi artırır, gen ekspresyonunda, morfolojide, hücre polarizasyonu ve salgı işlevinde değişikliklere yol açarlar. Enflamasyon ve immün yanıtta rol alan pek çok sitokin, kemik metabolizmasına da etki eder. Doğrudan veya osteoklast migrasyonu oluşturarak kemik yıkımını artırır ve kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemli görev alırlar. Bir diğer lokal faktör prostaglandinler olup, olasılıkla mekanik uyarıya yanıt, kırık iyileşmesi, enflamasyon ve yeniden yapılanma sürecinde diğer faktörlerin varlığında kemik yıkım ve yapımını modüle ettikleri düşünülür (9).

## **Yeniden Yapılanma**

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) denilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) halindedir. Büyüme döneminde kemik döngüsünün büyük kısmı yapılanma yönünde olsa da belli ölçüde yeniden yapılanma da vardır. İskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra ise döngü esas olarak yeniden yapılanma yönündedir.

Yeniden yapılanma, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp, yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Yeniden yapılanma; kemikte şekil değişikliği ve büyümeye yol açmayan, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir.

Yeniden yapılanma hızı; PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu ve 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından artırılırken, kalsitonin östrojen ve glukokortikoidler tarafından azaltılır. Ayrıca iskelette oluşan mikrofraktürler de yeniden yapılanmayı uyarır. Trabeküler kemik, iskeletin %20'sini oluşturmasına rağmen, kemik döngüsünün %80'inden sorumludur. İskeletin %80'ini oluşturan kortikal kemiğin ise kemik döngüsüne katkısı %20'dir. Bu oranlar, kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen OP'un ilk önce ve yoğun olarak neden trabeküler kemikte ortaya çıktığını açıklar (10).

### **Osteoporoz Patofizyolojisi**

OP, birçok farklı nedenle oluşabilen bir durumdur. Primer OP'un patogenezi tam olarak bilinmemektedir. OP'un en önemli klinik sonucu kemik kırığı olduğuna göre, OP'da kırık riskini oluşturan faktörler bilinmelidir. Bunlar; kemiğe ait nedenler (kemik kütlelerinde azalma, mikroyapısal değişiklikler, geometrik özellikler) ve kemik dışı nedenler (düşme sıklığının artması, koruyucu reflekslerin azalması, yetersiz yumuşak doku) olarak sınıflandırılabilir.

Kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesi olup, OP'u önlemenin en iyi yolu da ulaşılabilen en yüksek kemik kütlesi değerine sahip olmaktır. Hayatın herhangi bir dönemindeki kemik kütlesini iki faktör belirler. Bunlar:

1. İskelet gelişim döneminde ulaşılan DKK,
2. Daha sonraki dönemlerde yaş artışı, menopoz, ek hastalıklar ve ilaç etkileri ile gelişen kemik kayıp hızı ve miktarıdır.

KMY büyüme ile artar ve bu artış pubertede hızlanır. Genç erişkinlerin büyüme döneminde ulaştıkları en yüksek kemik kütlesi olan DKK'ne, kadın ve erkekler 18-35 yaş arasında ulaşır. Bu dönemden sonra ise yavaş kemik kaybı başlar. Kadınlarda erken postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır. DKK'nin düşüklüğü bireyin kırık riskini artırır ve kaçınılmaz olan yaşa bağlı yavaş kemik kaybına karşı kemiğin yedek gücünde azalma yapar.

Postmenopozal dönemde kemik kaybının mekanizması tüm yönleriyle bilinmemektedir. Ancak en önemli etkinin östrojen azalmasına bağlı olduğu bilinir. Östrojen hem osteoblast hem de osteoklasttaki östrojen reseptörleri aracılığı ile dolaylı veya dolaysız çeşitli yollarla kemik döngüsünü ve sonuçta kemik yıkımını azaltır. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlayan interlökin-1 ve interlökin-6, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi uyarıcı parakrin mediatörlerin osteoblasttaki sentezini azaltır. Ayrıca osteoklasta doğrudan etki ederek osteoklastın proteolitik enzim salgısını azaltır. Olasılıkla Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) salgısını artırarak osteoklast apoptozisini artırır. Östrojen yetersizliğinde ise, tam tersi etkilerin gelişimi söz konusudur.

Menopozda ayrıca kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olur. Bunlar:

1. İdrarla kalsiyum atılımının artışı,
2. Barsaktan kalsiyum emiliminin azalışı,
3. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> azalışı,
4. Kemikte PTH'a duyarlılığın artışı,
5. Böbrekte PTH'a duyarlılığın azalışı,
6. Barsağın 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e duyarlılığının azalışıdır.

Postmenopozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde oldukça az bir kısmında (yaklaşık %20) OP gelişir. Bu nedenle bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran, östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların varlığı gereklidir.

Kemik kaybında östrojen eksikliğinin temel neden olduğu postmenopozal (Tip I) OP'un aksine senil (Tip II) OP'da kemik kütle kaybına neden olan faktörler ise;

1. Kemik yapım yetersizliği,
2. Sekonder hiperparatiroidinin kemikte oluşturduğu etkilerdir (9).

## **OSTEOPOROZ SINIFLANDIRMASI**

Etyolojiye göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır (11):

1. Primer OP
  - A. Postmenopozal OP (Tip I)
  - B. Senil OP (Tip II)

## 2. Sekonder OP

- a. Endokrin nedenler: Hipogonadizm, Hipertiroidi, Hiperparatiroidi, Cushing Hastalığı, Diabetes Mellitus, Over Agenezisi
- b. Malign nedenler: Multipl Miyelom, Lösemi, Lenfoma, Mastositozis
- c. İlaçlar: Heparin, Etanol, Tiroid hormonu, Antikonvülsanlar, Kemoterapotikler
- d. Kollajen sentez bozuklukları: Homosistinüri, Ehler-Danlos Sendromu, Osteogenezis İmperfekta, Marphan Sendromu
- e. Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer Bilier Siroz, Hemokromatozis, Subtotal Gastrektomi
- f. Beslenme: Kalsiyumdan fakir, proteinden zengin diyet
- g. İmmobilizasyon

Glukokortikoidler; idrarla kalsiyum atılımını ve osteoblasttaki PTH reseptör sayısını artırırken, barsaktan kalsiyum emilimini, osteoblast sayı ve işlevini , iskelet büyüme faktörlerinin sentez ve aktivitesini ve seks steroidlerini azaltır. Tüm bunların sonucu kemik kütlesi azalır, OP riski artar.

Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeyleri kemiğin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Hipertiroidi durumunda ise kemik döngüsü hızlanır (12).

## **OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİ**

OP patogenezinde; genetik ve çevresel faktörler birlikte etkilidir. Kemik yapımı, DKK, kalsiyum homeostazi, kemik kaybı gibi parametrelerin düzenlenmesinde bu faktörler rol oynar.

### **İrk ve Genetik Etkisi**

Genetik faktörler, kemik döngüsünü ve dolayısıyla kemik kütlesini etkiler. Döngü hızı yüksek olanlarda kemik kütlesi azalır. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. DKK'nin kadınlarda önemli oranda kalıtıma bağlı olarak belirlendiği saptanmıştır. Kemik kaybı hızının ise genetik bağlantısı daha zayıftır. Kemiğin mikromimari özelliklerinde de genetik etkilerin rolü olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler, kemik fenotipindeki değişikliklerin %70-80'inden sorumludur (13).

En çok araştırılan gen Vitamin D reseptör (VDR) genidir. VDR genindeki polimorfizmin KMY'nun genetik değişkenliğinin %15-75'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. VDR geni polimorfizmini ayrıca, kalsiyum ve D vitamini tedavilerine verilen cevabı da etkiler (14).

Siyah ırkın KMY'ü, sarı ve beyaz ırka göre daha yüksektir. Ayrıca siyah ırkta PTH ve 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamininin rezorptif etkilerine karşı direnç daha yüksektir. Ek olarak kas kuvveti ve yağ kütlesi de siyahlarda yüksektir ve kırıklarda koruyucu rol oynamaktadır (15).

### **Beslenmenin Etkisi**

#### **Kalsiyum:**

Kemik yapısının 2/3'ünün mineral ve bu mineralin de %40'ının kalsiyum olduğu dikkate alındığında, diyetle alınan kalsiyumun kemik yapısındaki önemi açıkça görülür. Gerek DKK'nin oluşması ve gerekse OP tedavisi yönünden kalsiyum metabolizmasındaki en önemli faktörler, yeterli kalsiyum alımı ve barsaktan emilimidir. Kalsiyum alınması ile KMY arasında pozitif bir bağlantı bulunmaktadır. Özellikle çocuklukta ve gençlikte optimal bir DKK'ne ulaşılmasında kalsiyum mutlak gereklidir. Yeterli kalsiyum alımı postmenopozal dönemde de kemik kaybını azaltır. Bu nedenlerle hayatın her döneminde yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (16).

Kalsiyumun barsaktan emilimi başlıca 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e bağlı olarak aktif transportla gerçekleşir. Yüksek miktarda kalsiyum alındığında ise pasif emilim de olur. Yaşlı insanlarda kalsiyum absorpsiyonu daha azdır. 65 yaşındaki kadınlarda diyetle alınan kalsiyumun yarısından azı barsaktan emilir. Özellikle premenopozal dönemde diyetle yüksek kalsiyum alınması, kemik kütlelerinde az ve devamlı artışa yol açar. Kemik metabolizması açısından genç kadınlar 1000 mg/gün kalsiyum almalıdırlar. Postmenopozal dönemde, kalsiyum dengesini devam ettirmek ve iskeletten kalsiyum kaybını önlemek için 1500 mg/ gün kalsiyum alınmalıdır (17).

#### **D Vitamini:**

Kalsiyum homeostazının en önemli düzenleyicilerinden biri D vitamindir. İnsan organizması besinler ve cilt olmak üzere iki kaynaktan vitamin D'yi temin eder. Barsaktan D vitamini emilimi; yaşlandıkça %40 azalırken, deride üretimi de düşer. Yaşlıların yaklaşık %80'inde D vitamini yetersizliği bildirilmiştir. Bunun nedenleri alımın kısıtlanması, emilimin azalması ve güneşe daha az çıkma olarak düşünülmektedir. Postmenopozal osteoporotik

kadınlarda D vitamini eklenmesi barsaktan kalsiyum emilimini artırarak negatif kalsiyum dengesini düzeltir. Ancak yaşlandıkça barsaktaki D vitamini reseptörleri de azaldığından D vitaminine yanıt da azalır (16,18).

D vitamini eksikliği barsaklardan kalsiyum emilimini bozmakta, hafif bir sekonder hiperparatiroidiye neden olabilmekte ve kemik kaybı hızlanmaktadır. Diyetle kalsiyumun yanı sıra D vitaminine de önem verilmeli ve güneşe maruz kalma önerilmelidir (19).

#### Dengeli Olmayan Diyet:

Yetersiz alınan vitamin ve mineraller veya aşırı miktarda tüketilen protein, sodyum gibi maddeler OP yönünden oldukça önemli risk oluşturabilmektedir. Hastaların dengeli diyet yönünden bilgilendirilmesi özellikle OP'dan korunma açısından en önemli stratejiler arasındadır. Diyetle OP riskini etkileyebilecek durumlar şöyle özetlenebilir:

- K ve C vitaminlerinin ve lifli besinlerin kemik metabolizmasında OP'dan korunma ve tedavisinde rolü vardır.
- Çinko, magnezyum, bakır, demir gibi eser elementlerin KMY üzerinde olası etkileri bulunmaktadır.
- Aşırı protein ve sodyumlu beslenme idrarla kalsiyum kaybını artırabilir.
- Aşırı kahve ve kafein içeren içeceklerin tüketilmesi idrarla kalsiyum atılımını artırır (20).

#### Sigara Kullanımı:

Sigara kullanımı OP için bir risk faktörüdür. İskelet kütlelerini ve kırık riskini etkiler. Sigaranın KMY'nu azaltması değişik mekanizmalarla açıklanmıştır. Sigara içenlerde serum östrojen düzeylerinin normal olmasına karşılık östradiol metabolizması bozulmuştur. Biyolojik olarak 16(OH) östradiol üretimi azalırken daha az aktif 2(OH) östradiol yapılır. Ayrıca Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin artarak biyolojik aktif östrojenlerin serbest serum düzeyinin daha da azalmasına neden olur. Sigara kullananlarda kullanmayanlara göre menopoz yaşı 1-2 yıl daha erken olarak saptanmıştır. Östrojenlerin hepatik metabolizması artmış olduğu için östrojen replasman tedavisi de daha az etkili olarak bildirilmiştir (21).

Barsak kalsiyum emiliminin azalması da kısmen serum östradiol düzeyinin azalması ile açıklanmaktadır. Ayrıca sigara içenlerin vücut kitle indeksi daha küçük olma eğilimindedir. Sigara içenlerin bir kısmı kahve ve alkol de kullanan kişilerdir. Sigara içenlerde KMY'nun lomber bölgede %9.3 ve femur boynunda ise %5.8 kadar düşük olduğu bildirilmiştir. Kırık riski ise sigara içen kadınlarda 1.5-2.5 kat daha fazladır (22).

### Kafein Tüketimi:

Kanda kafein düzeylerinin yüksek oluşunun, idrar ve barsak kalsiyum atılımı üzerine etkili olduğu, ancak kalsiyum emilimini etkilemediği düşünülmektedir. Kafeinin idrar kalsiyum atılımını prostoglandin sentezine etki ederek artırdığı bilinmektedir. Bu etkisi bir prostoglandin sentez inhibitörü olan indometazin tarafından bloke edilebilir. Verilere göre, günlük 150 mg kafein alımında (bir bardak neskafe) idrar kalsiyum atılımı günde 5 mg artar. Kafeinin kemik üzerindeki etkisi, yeterli kalsiyum alımı ile elimine edilebilir (23).

### Alkol Kullanımı:

Aşırı miktarlarda alkol kullanımı OP risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Alkolün KMY azalmasına neden olan fizyolojik etkileri vardır. Bunlar:

#### 1. Kemik metabolizmasına etkileri:

- Etanolün osteoblast üzerine direkt etkisiyle kemik hücre proliferasyonu ve dolayısıyla formasyonu,
- Kemik hücrelerinin fonksiyonel aktiviteleri,
- Trabeküler volüm,
- Mineralizasyon,
- Serum osteokalsin düzeyi azalır.

#### 2. Kalsiyum metabolizmasına etkileri:

- Kronik alkoliklerde serum 25 (OH) ve 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri düşerken, PTH düzeyi artabilir.
- D vitamini düşüklüğü ise barsak emiliminin bozulması ve hepatik yıkılmanın artması ile açıklanmaktadır.
- Serum kortizol düzeyleri artabilir.
- Alkole bağlı hipogonadizm ve karaciğer bozukluğu (hepatik osteodistrofi), immobilité, metabolik asidoz, idrar kalsiyum artışı ve sigara tüketimi diğer olası etkenlerdir.

Alkol alımının günlük 50ml'den fazla oluşu OP yönünden risk faktörüdür (20,23).

### Fiziksel Aktivite Eksikliği:

Fiziksel aktivitenin eksikliği hangi yaşta olursa olsun kemik yapımını olumsuz yönde etkiler. Tekrarlanan mekanik yüklenmenin KMY' nu belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Diğer yandan immobilizasyonun 1 ay gibi kısa bir sürede anlamlı kemik kaybına neden olduğu saptanmıştır. Düzenli egzersizin KMY artışı ile birlikte kalça kırığı riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu etki hem KMY'na hem de nöromüsküler koordinasyona bağlıdır (20).

Vücut Ağırlığı:

Vücut ağırlığı ile KMY arasında tutarlı ve doğru bir bağlantı bulunmaktadır.

Mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

- Yağ dokusunda androstenedionun östrona dönüşmesi postmenopozal kadınlardaki etkisini açıklamaktadır.
- Mekanik yüklenmenin artışı.
- İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin etkisi.
- Yağ dokusunun şok abzorban bir yastık görevi yaparak düşmeye bağlı kırık riskini azaltmasıdır (24).

Boy:

Uzun boy, kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Bunda kalça aks uzunluğu da etkili bulunmuştur.

Yaş, Menopoz ve Reprodüktif faktörler:

DKK'ne 3. dekada ulaşılır. Menopoz sonrası dönemde yaklaşık ilk 5 yılda, yıllık %1-3 kadar hızlı bir kayıp oluşur. Bu kayıp genellikle premenopozal dönemde başlar. Omurgadaki kayıp ekstremitedekilere göre daha belirgindir. Daha sonraki yıllarda kemik kaybının hızı azalır, ancak yaşam boyu devam eder.

Erken menopoz (45 yaşın altında), hızlı kemik kaybına yol açar. KMY erken dönemde azalır, kırık riski artar. Az doğum yapmak, kısa süren laktasyon ve menstrüasyon düzensizliklerinin düşük KMY ve postmenopozal kırıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir(20).

## **OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR**

### **Osteoporozun Dönemleri**

1. Klinik Öncesi Dönem: Osteopeni dönemidir. Genellikle asemptomatik seyreder.
2. Klinik Dönem: OP ve yerleşmiş OP (kırık) dönemleridir.

### **Osteoporozun Klinik Manifestasyonları**

OP'un klinik seyrinde; kırıklar, deformiteler, ağrı, disabilite, vücut imajında bozulma, emosyonel bozukluklar, fonksiyonel kısıtlılık, yorgunluk görülebilir (20).



OP'da gelişen kırıklar, sıklıkla atravmatik veya frajilite kırıklarıdır. Lokalizasyon olarak vertebra dışı ve vertebral bölgede lokalize olan kırıklardan söz edilmektedir. Kırıklar genellikle vertebra kompresyon kırıklarıdır. En sık T11, T12, L1 ve L2 vertebralarda kompresyon ortaya çıkar. Osteoporotik kırık baş kemikleri dışında vücudun herhangi bir kemiğinde oluşabilir. En sık incelenen vertebra, kalça ve ön kol kırıkları dışında, son yıllarda osteoporotik diz kırıklarında önemli bir artış gözlenmektedir. Diz kırıkları distal femur, patella ve proksimal tibia kırıklarını kapsamaktadır. Ayrıca proksimal humerus, kaburgalar, pelvis ve ayak da diğer kırık bölgeleri olarak sayılabilir (25,26).

Vertebralarda kompresyon kırıklarının oluşması ile vertebral kolon postürü bozulur, duruş bozuklukları ortaya çıkar. Dorsal kifoz ve lomber lordoz artar, omuzlar öne doğru çıkar. Bütün bunların sonucunda gelişen göğüs kafesi deformiteleri restriktif tipte solunum problemlerine yol açar. Hastalarda boy kısalıkları gelişebilir (27).

OP'un en sık klinik semptomu ağrıdır. Akut ağrı, kırık nedeniyle oluşur. Kronik ağrı; hafif, künt ve sızlama şeklindedir. Vertebra korpus kırıkları ve bunların sonucunda bozulan vertebral kolon statığı nedeni ile oluşur. Radiküler ağrı, OP'da nadirdir. Kompresyon kırığı sonucu kemik sinir köküne bası yaparsa oluşur (28,29).

## **OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **Direkt Radyografi**

Röntgenlerde kemik kaybının belirtileri genellikle dansitede azalma ve morfolojideki değişikliklerdir. Fakat iskelet kalsiyumunun %20-40 kadarı kaybedildikten sonra konvansiyonel radyografi ile OP tanınır hale gelmektedir. Ancak OP'un klinik göstergesi olan kırıklarda tanımlama radyografi ile yapılır. Spinal kolonu tümüyle incelemek için torakal ve lumbosakral vertebraların lateral ve anterioposterior grafiyelerinin mutlaka çekilmesi gerekir. T4-T12 arasındaki vertebralarda korpusun anterior ve posterior yükseklikleri ile orta kısmının yüksekliği (cm. olarak) ölçülmeli ve birbirine oranlanmalıdır. %15 oranında azalma kırık şeklinde yorumlanır (30).

## Radyoizotop Kemik Sintigrafisi

Önceden oluşmuş kırıkları göstermek dışında kemik sintigrafisinin OP'da fazla bir tanısal değeri yoktur. Ayırıcı tanıda faydalı olabilir (31).

## KMY Ölçüm Yöntemleri

Gerek OP'un tanısında, gerekse kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, invazif olmayan KMY ölçümleri (Tablo I) tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde en etkin ve güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. KMY kemik dokusunun kütlesi ile bağlantılıdır. Birim alana düşen doku kitlesi yansıtılır. Birim alandaki kemik mineral içeriği  $gr/cm^2$  olarak ifade edilir. Bu değer o hacim içindeki kemik, ilik gibi dokuların toplamını gösterir. Bilgisayarlı tomografide ise kemik mineral içeriği  $mgr/cm^3$  olarak tanımlanır.

**Tablo I. KMY değerlendirme yöntemleri**

TEK ENERJİ DANSİTOMETRİ (Single Foton Absorbsiometri, Single X-ray Absorbsiometri)
DUAL VEYA ÇİFT ENERJİ X-IŞIN ABSORBSİOMETRİ (Dual Foton Absorbsiometri, Dual Enerji X-ray Absorbsiometri (DEXA))
KANTİTATİF BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
KANTİTATİF ULTRASON
DEXA
KMY ölçümlerinde halen altın standart olarak kabul edilir.

Tek enerjili sistemlerde sadece periferik ölçüm (ön kol, parmak ve topuktan) yapılabilirken, dual enerjili sistemlerde kalça ve omurga ölçümleri de yapılabildiğinden günümüzde daha kullanılır ve geçerli hal almıştır. DEXA, OP tedavisinde en yaygın olarak kullanılan tanı ve takip yöntemidir. Ölçüm süresi kısadır. Bir akciğer grafisinin 1/10 u kadar radyasyon ışını içerir. Bu yöntem ile lomber omurga, kalça, önkol ve tüm vücuttan ölçümler yapılabilir. DEXA ile yapılan KMY değerlendirmesinin genç erişkin yaş grubu değerleri ile

karşılaştırmasıyla elde edilen T skoru, tanı açısından önemlidir. Z skoru ise, kişinin KMY değerlerinin kendi yaş grubu normalleri ile karşılaştırılmasıyla bulunur (20).

### **Osteoporoz Tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün Kriterleri**

Normal: T-skoru -1 SD'a kadar olan KMY (T-skor  $>-1$ )

Osteopeni: T-skoru -1 ve -2.50 SD arasında ( $-1 > T\text{-skor} > -2.5$ )

OP: T-skor -2.5 SD'un altında (T-skoru  $<-2.50$ )

Ciddi (yerleşmiş) OP: T-skoru -2.5 SD'un altında ve bir veya birden fazla osteoporotik fraktür mevcudiyeti (32).

### **OSTEOPOROZDA LABORATUVAR**

OP'un tanısı, tedavisi ve izlenmesi için kemik metabolizmasının çok yönlü değerlendirilmesi gerekir. Kemik metabolizması osteoblastlar aracılığı ile yeni kemik oluşumu ve osteoklastlar aracılığı ile eski kemik yıkımı olmak üzere iki karışık aktivite ile tanımlanır. Yeniden yapılanma (remodeling) olarak isimlendirilen bu durum hayat boyu bir denge içinde devam eder. Kemik döngüsü osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin veya yapım yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir (33).

### **Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

Alkalen Fosfataz (ALP):

Osteoblastlarca salgılanmaktadır. Ayrıca karaciğer, böbrek, barsak ve plasenta gibi çeşitli dokular da önemli miktarda ALP izoenzimi içerir. Bunlardan yalnızca kemik ve karaciğer normal erişkinlerdeki serum seviyelerine en fazla katkıda bulunan izoenzimlerdir (33).

Osteokalsin:

Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerden biridir. Biyosentezi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile uyarılır, glomerül filtrasyonu ile hızla temizlenir. Kemik yapımı için oldukça spesifik bir belirleyicidir (34).

Prokollajen peptidler:

Kemikte bulunan proteinlerin %90-95'ini kollajen oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), aminoterminal propeptid (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler (33).

### **Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

Tartarata dirençli asit fosfataz:

Asit fosfatazın osteoklastlar tarafından salgılanan bu formu, plazmada tayin edilir. Osteoklast fonksiyonlarını göstermede yardımcıdır (34).

Üriner hidroksiprolin:

İnsan vücudundaki kollajenin yarısı kemiklerde olduğundan idrardaki hidroksiprolin miktarı, kemik rezorpsiyonunun göstergesidir. Ancak hidroksiprolin karaciğerde aktif metabolik değişimlerden geçtiğinden, idrarda ölçülen miktarı, total miktarın sadece bir kısmıdır (35).

Üriner hidroksilizinler:

Hidroksilizin primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan bir aminoasittir. Kollajen yıkımı sonucu galaktozil hidroksilizin ve glukozil-galaktozil hidroksilizin halinde idrarla atılır. Galaktozil hidroksilizin kemik yıkımının sensitif bir göstergesi olmasına karşın hala kullanımı yaygınlaşmamıştır. Sadece araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadırlar (33).

Üriner pridinolin (PD) ve deoksidridinolin (DPD):

PD veya DPD, olgun kollajende bulunan ve indirgenmeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden salınırlar. Bu nedenle biyolojik sıvılardaki PD ve DPD'in önemli bir kısmı kemikten kaynaklanmaktadır. İdrar düzeyleri ile kemik yıkımı arasında pozitif korelasyon vardır (36).

Tip I kollajenin telopeptitleri:

Tip I kollajen molekülünün aminoterminal peptid ve karboksiterminal peptid bölgelerinde birer tane olmak üzere iki tane çapraz bağ oluşum bölgesi bulunduğu tespit edilmiştir. Aminoterminal peptid idrarda en fazla bulunan çapraz bağlı telopeptiddir. İdrarda bağlı bulunan DPD'in yaklaşık % 60'ının kaynağını oluşturur.

Serbest gama karboksiglutamik asit:

Gama karboksiglutamik asit, glutamik asidin K vitaminine bağımlı olarak karboksilasyonu ile oluşur. Serum ve idrarda serbest gama karboksiglutamik asit kemik yıkımının göstergesi olduğu ileri sürülmektedir. Ancak diğer kemik yıkımı göstergeleri ile karşılaştırıldığında kullanılışlı bir yöntem değildir (33).

### **Rutin Laboratuvar İncelemeleri**

Primer OP'lu hastaların rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak sekonder OP'da belirgin değişiklikler görülür. Bu nedenle ayırıcı tanı için; eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum, fosfor, total ALP, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı, kreatin klirensi, serum ve/veya idrar elektroforezi, PTH, serum D vitamini düzeyi, Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), tiroid hormonları, lüteinizan hormon (LH), Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), prolaktin, serum kortizol düzeyi ve Bence Jones proteini bakılabilir. İdrarda kalsiyum atılımı 24 saatte 4mg/kg' ı geçmemelidir. Kadınlarda günlük 250 mg, erkeklerde ise 300 mg üzeri kalsiyum genellikle patolojik kabul edilir. İdrar kalsiyum değerleri primer OP'da normal sınırlardadır (33).

### **OSTEOPOROZDA AYIRICI TANI**

Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre yapılır (37). Osteodansitometride KMY'nda azalma saptanır. Kemik sintigrafisi yol gösterici olabilir. İnvazif bir yöntem olan histomorfometrik değerlendirme (kemik biyopsisi) bazı olgularda gerekli olabilir (38).

Yetişkinde kemik kütlelerinde azalma ile seyreden durumlar; OP, Osteomalazi, Hiperparatiroidi (primer ve sekonder), Hipertiroidi, glukokortikoidlerin oluşturduğu osteopeni, maligniteler (kemik tümörleri), genetik defektler (Osteogenesis İmperfekta, Orak Hücre Hastalığı, Lipid Depo Hastalığı) olarak sayılabilir (39,40).

## **OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ**

OP'un önlenmesinde amaç, DKK'ni maksimum düzeylere çıkarmak ve korumak, ileri yaşlarda meydana gelecek olan kemik kaybını geciktirmek ve kayıp hızını yavaşlatmaktır (41).

OP'dan korunma planında; iyi beslenme, güneşlenme, egzersiz, risk faktörlerinden korunma, risk taşıyanların erken tanısı, medikal tedavi kullanımı, bilinçlendirme ve düşmelerin önlenmesi önem taşır (20).

## **OSTEOPOROZUN MEDİKAL TEDAVİSİ**

OP günümüzde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalıktan korunmak öncelikli amacı oluşturur. OP'da tedavi, OP'un sebebi ne olursa olsun (postmenopozal, senil ya da steroide bağlı) semptomatik veya sebebe yönelik tedavi olmak üzere iki şekilde düşünülebilir. Semptomatik tedavide; oluşmuş fraktürün ve ağrının tedavisi, aktivite kısıtlanması ve korseleme gibi yaklaşımlar söz konusudur.

Tedavide kullanılan ilaçlar; kemik yıkım hızını azaltanlar (antirezorptifler) ve kemik yapımını artıranlar (formasyon stimülanları) olarak iki grupta incelenir. Antirezorptif ilaçlar, önemli kemik kaybı oluşmadan önce koruma amaçlı verilmelidir. İdeal tedavi kaybı önlemek ve yerine koymak olarak özetlenirse; yerleşmiş OP'un tedavisinde pozitif kemik yapıcılar (formasyonu stimüle edenler) olarak bilinen sodyum florid, anabolik steroidler, paratiroid hormon ve growth faktörler ile ileri tedavi seçenekleri gündeme gelecektir (42).

### **Kemik Rezorpsiyon İnhibitörleri**

OP'da her bir remodeling siklusunda açılan kavitenin yetersiz formasyonu söz konusudur. Teorik olarak turnover azaltılırsa bu kavitelerin sayısı azalacaktır.

Antirezorptif ajanların kullanımı ile, yeni remodeling bölgelerinin aktivasyonunun önlenildiği ancak mevcut remodeling bölgelerinde formasyonun devam ettiği ve böylece kemik kütlelerinin arttığı varsayılmaktadır. Bu artış yeni bir denge kuruluncaya kadar sürmektedir.

Antirezorptif ajanların uzun dönemde etkileri iskelet kütlelerini onarmaktan çok hızlı kemik kaybını önlemeye yöneliktir. Yüksek kayıp hızı olan olgularda bu etki daha belirgindir.

Bazı yazarlar bu ilaçların erken dönem OP'da kullanımının daha uygun olduğunu ileri sürmektedir (42).

#### Kalsiyum:

Kalsiyum, kemikte paratiroid hormon sekresyonunu baskılayarak antirezorptif etki göstermektedir. OP tedavisinde en yaygın kullanım alışkanlığı olan preparattır. Günlük önerilen doz diyetle 1000 mg kalsiyum alımına ilaveten, östrojen kullananlara 1000 mg/gün, kullanmayanlara 1500 mg/gün şeklindedir. 500 mg'a kadar emilim en fazla olduğu için 500 mg'lık bölünmüş dozları önerenler vardır (42).

Kalsiyum takviyesinin hayat boyu önemini koruduğu açıktır. Doruk KMY oluşturulmasında ve yaşlılıkta kırıktan korunmada özellikle önemlidir (43).

#### D Vitamini ve Türevleri:

D vitamini, intestinal kalsiyum absorpsiyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır. Yaşlılarda, renal yetmezliği olanlarda ve yeterli güneş ışığı alamayanlarda yetersizliği söz konusu olabilir.

Kalsiferol (Vitamin D<sub>2</sub>), OP tedavisinde kullanılan ilk vitamin D bileşimidir. Önerilen haftalık doz en fazla 50.000 İÜ/hafta şeklindedir. Alfakalsidol (1-alfa hidrosikolekalsiferol) ile yapılan çalışmalarda 1mcg/gün dozda kullanımda KMY'nda belirgin artış saptanmıştır. Kalsitriol'ün klinik kullanım dozu 0.25-1 mcg arasında değişmektedir. Kalsiyum ile birlikte kullanımı önerilir.

D vitamini ve türevlerinin en önemli yan etkileri hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Nefrolitiazis ve ağır renal yetmezlik olgularında kullanılmaları sakıncalıdır (42,44).

#### Kalsitonin:

İnsanlarda tiroid bezi C hücrelerinden salgılanan bir hormon olan kalsitonin, plazma kalsiyum konsantrasyonunu azaltıcı etki gösterir.

Osteoklastik aktiviteyi durdurarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden etkisinin gösterilmesinden sonra OP tedavisinde yerini almıştır. Enjektabl ve intranasal formları mevcuttur.

Analjezik etkisi özellikle vertebral fraktürü olan hastalarda belirgindir. Bu etki tedavi başlangıcından hemen bir iki gün sonra görülmektedir. Ağrı üzerine etkisi; agresif osteoklastik kemik rezorpsiyonunun lokal inhibisyonu, santral serotonerjik yol ve sekonder olarak da beta endorfin ve adrenokortikotropik hormon salınımı ile oluşmaktadır (45).

Bifosfonatlar:

Hidroksiapatit kristallerine sıkıca bağlanma ve çözünmelerini inhibe etme özellikleri vardır. Osteoklast ana hücrelerinin dağılım ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmasını baskırlar. Ayrıca osteoklastların olgunlaşmalarını ve fonksiyonlarını engellerler (46).

Tüm bifosfonatlar yüksek dozda verildiklerinde mineralizasyonu bozarlar. Ancak bu etki etidronatta daha belirgindir. Sonradan geliştirilen bifosfonatlarda antirezorptif etki düşük dozlarda sağlanabilirken, antimineralizasyon etkisi için yüksek dozlar gerekmektedir (42).

### **Formasyonu Stimüle Eden İlaçlar (Yapım Artırıcılar)**

Osteoblastik aktiviteyi uyararak etkili olurlar. Bu ilaçlar arasında en fazla klinik deneyim florid, PTH ve growth hormonlar ile olmuştur.

Florid:

Florid, osteoblastlar için güçlü mitojenik olup, osteoblastlarda ve aktivitelerinde artış yapar. Bu sayede kemik formasyonunu artırır. Yüksek dozlarda kalsiyum ilave edilmeksizin verildiğinde mineralizasyon belirgin şekilde bozularak osteomalasi gelişir. Florid tedavisinin en önemli yan etkileri; yaygın periferik eklem ağrısı, gastrointestinal iritasyon, kalsiyum eksikliği, kalça kemiği kırıkları, florozis, osteomalasi ve stres kırıklarıdır. OP için floridin terapötik penceresi dardır (47,48).

Androjenler ve Anabolik Steroidler:

Anabolik steroidler androjenik etkisi azaltılmış yapay testosteron bileşikleridir. Bu ilaçların maskulinizan etkileri nedeniyle OP tedavisindeki yeri oldukça tartışmalıdır (42).

PTH:

PTH, hem osteoklastlar hem de osteoblastlar üzerine etki eder. Bu etki doza bağımlı olup; yüksek dozlarda verildiğinde osteoklastlar üzerinde, düşük dozda verildiğinde ise osteoblastlar üzerindeki etki daha belirgindir (49).

Growth Hormon:

İnvitro çalışmalarda growth hormon eklenmesi ile osteoblastlarda proliferasyon, farklılaşma ve matriks mineralizasyonunda artma görülmektedir. Hem rezorpsiyon hem de formasyonun aynı dönemde hızlanması nedeniyle, antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmektedir. Hipoglisemi, ortostatik hipotansiyon, kilo artışı, sıvı retansiyonu, taşikardi gibi yan etkiler bildirilmiştir (42).



İpriflavon:

Osteoblast kültürüne eklenmesi sonucu osteoblastlarda proliferasyon, osteoprogenitör hücrelerde farklılaşma ve matriks mineralizasyonunda artma olmaktadır. Erişkin osteoklast fonksiyonunu ve proosteoklastik hücre proliferasyonunu azaltarak antirezorptif etki göstermektedir (42).

### **Hormon Replasman Tedavisi (HRT)**

Postmenopozal OP, östrojen eksikliği ile yakından ilgilidir. Östrojenler hem kemik kütleleri üzerine direkt etkilidir, hem de kalsiyum dengesi ve regülasyonu üzerinden indirekt katkı sağlarlar.

Uygun dozlarda kullanılan östrojen replasmanı ile kemik dokudaki yapım yıkım dengesizliği önlenir ve KMY’nda yılda %5 oranında artış sağlanır. Östrojenin kemik üzerindeki olumlu etkilerini alabilmek için HRT ortalama 7-10 yıl devam etmelidir (50).

### **OSTEOPOROZ REHABİLİTASYONU**

OP’da rehabilitasyon yaklaşımı; hastanın fonksiyonlarını en iyi düzeye getirmeyi, sakatlığı önlemeyi ve düzeltmeyi, yaşam kalitesini arttırmayı amaçlar. Bu amaçla; kemik kuvvetini arttırmak, düzgün postür sağlamak, kas kuvvetini, denge ve koordinasyonu geliştirmek, düşme ve kırıklardan korumak, akut ve kronik ağrıyı önlemek, hareket ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmak hedeflenir (20).

### **Rehabilitasyon Programının Düzenlenmesi ve Hasta Değerlendirme Yöntemleri**

OP rehabilitasyonunda takip edilmesi gereken en uygun yöntem; OP’u olan bir hastanın şikayetleriyle bir OP servisine başvurması ardından hastanın değerlendirilmesi ve sonucunda rehabilitasyon programının bir ekip tarafından multidisipliner olarak belirlenmesi ve daha sonra izlenmesidir.

OP servislerinde; OP hakkında eğitim programları ve genel sağlık programları düzenlenerek halkın eğitimi yapılır. Yüksek risk grupları ve yerleşmiş OP’lu hastalar ayrılarak uygun tedavi programları verilip hastalar izlenir. Bu servislerde OP ekibi; fizik

tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, romatolog, endokrinolog, geriatrist, ortopedist, jinekolog, radyolog, kemik dansitometrist, biyokimya uzmanları, uzman hemşire, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti, sosyal yardımcı, diyetisyen ve psikologlardan oluşur.

OP servisinde hastanın değerlendirilmesi; öncelikle sorgulama ile başlar, daha sonra fizik muayene ve diğer rehabilitasyon değerlendirilmelerine geçilir.

OP hastalarında sorgulama, ağrı ile başlar. Ağrının tipi, özellikleri, şiddeti, lokalizasyonu, yayılımı, zaman içinde arttıran ve azaltan faktörleri ile hareketle ilgisi hakkında bilgi edinilir. Risk faktörlerinin de sorgulanmasından sonra fizik muayeneye geçilir. Vital belirtiler, genel durum değerlendirilmesi, rutin sistem muayeneleri ve ayrıntılı bir lokomotor sistem muayenesi yapılır.

OP'lu hastalarda spinal deformite gibi bir semptom olduğu için postür analizi önemli bir değerlendirmedir. Adale testi ve eklem hareket açıklığı değerlendirmesi, sonraki cihazlama işlemi için önemli testlerdir. Daha sonra hastanın emniyeti, fonksiyonel yürümesi ve destek kullanımı yönünden yürüme analizi yapılır. OP'lu hastanın fonksiyonel değerlendirilmesi için Katz'ın sosyal uyum skalası ve Barthel indeksi gibi ölçümler kullanılır. Rehabilitasyon değerlendirilmeleri kapsamında hastanın ailesi, sosyal çevresi, meslek ve ekonomik durumu, psikolojik yapısı, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilir.

OP'da rehabilitasyon amacına uygun olarak uygulanan bazı yöntemler; egzersiz ve fiziksel aktivite, korse ve cihazlar, eğitim, düşme ve kıraktan koruyucu önlemler ağrı kontrolüne yönelik ilaçlar ve fizik tedavi uygulamalarıdır (51).

### **Osteoporoz Rehabilitasyonunda Egzersiz ve Fiziksel Aktivite**

Egzersiz fizyolojik ve terapötik etkilerinden hem OP'dan korunma ve hem de tedavide yararlanır. OP'da egzersizin etkileri:

1. Kemikler üzerine dinamik stres yaparak kemik kütlesini artırır ve kuvvetlenmesini sağlar.
2. Oluşturduğu impulslar ile kemikte elektriksel değişimler yaratarak osteoblastları stimüle eder, kollajen sentezini artırır ve kalsiyumun kemikte yerleşmesine yardımcı olur.
3. Kemiğin gücünü sağlayan yapıları stimüle ederek kırılma noktasını yükseltir,

4. Çevredeki yumuşak dokuları ve kasları güçlendirir.
5. Östrojen seviyesini artırır.
6.  $\beta$  endorfinleri arttırarak ağrıyı azaltır.
7. Postürün korunmasının sağlar, deformitelerin oluşmasını ve obesiteyi engeller.

OP'da egzersizin amaçları:

1. Kemik kaybını azaltarak kemik kütleini arttırmak.
2. Kas gücü ve kütleini arttırmak.
3. Denge ve koordinasyonu arttırmak.
4. Fiziksel aktivite düzeyini arttırmak ve fleksibilitiyi sağlamak.
5. Kardiorespiratuar dayanıklılığı arttırmak.
6. Eklem stabilitesini geliştirmek.
7. Postürü korumak ve deformiteleri engellemek.
8. Ağrıyı azaltmak.
9. Emosyonel stabiliteyi sağlayarak kişinin kendine güvenini arttırmaktır (51).

OP tedavisinde uygulanan egzersiz programları; kas gücünü artırıcı egzersizler, postür, koordinasyon, germe egzersizleri, relaksasyon ve germe teknikleri ile solunum egzersizleri olarak sınıflanabilir. Ayrıca bu programa OP'lu hastaların yapacağı sportif faaliyetler eklenebilir. En yararlı sonuçlar veren aktiviteler; yürüme, koşma, bisiklet, dans ve yüzmedir. Golf, tenis, basketbol, kayak gibi sert yapılan ve düşme tehlikesi içeren sporlardan kaçınılmalıdır.

Postür egzersizleri kifozun gelişmesini engellerken, denge-koordinasyon ve kuadriseps kuvvetlendirici egzersizler düşmeden korur. Egzersizler kişiye özel olarak planlanmalı, dinamik, tekrarlı ve düzenli uygulanmalıdır. KMY'nu arttırmak için yerçekimine karşı ağırlık taşıyıcı egzersizler verilmelidir.

Egzersiz programının ve sportif aktivitenin tipi, süresi, sıklık ve ağırlığı; kırık riski düzeyi ve yaş gibi faktörler gözönüne alınarak düzenlenmeli ve çok uzun süreyi kapsamamalıdır. Egzersizlerin haftada üç gün olması, yapılan çalışmalarda yeterli bulunmuştur. Günlük egzersiz programlarına germe ve relaksasyon egzersizleri ile başlanır. Kuvvet ve ağırlık ya da dirence karşı yapılan egzersizlerle devam edilir. Daha sonra germe ve gevşeme hareketleri ile dinlenmeye geçilir. Fleksiyon egzersizlerinden daima kaçınılır (51,52).

## **Korse ve Cihazlama**

Spinal desteklerin osteoporotik hastada kullanım amaçları: kifoza azaltmak, vertebralarda kompresyon zorlanmalarını ve anterior kamalaşmayı azaltmak, sırt ve bel ağrısını azaltmak ve omurganın anatomik dış desteği olan erektör spinal kasların zayıflığını kompanse etmektir.

OP'lu hastalara yürüme emniyetlerini sağlamak için yürüteç ve bastonlar, günlük yaşam aktiviteleri sırasında düşmeleri önlemek için tuvalet kenarlarına tutamaçlar, geniş tabanlı ayakkabılar, eğilmeyi önlemek için ayakkabı ve çorap giymeye yardımcı uzun saplı çekekler önerilebilir (20).

## **Düşme ve Düşmenin Önlenmesi**

Düşmenin epidemiyolojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen her yıl 65 yaşın üzerindeki yaşlıların 1/3'ünün düştüğü görülmüştür. Düşmelerin %5'inde kırık olur, kırıkların %1'i kalçadadır. Düşme riskinin azalmasının kırık riskinin azalmasıyla doğrudan bağlantısı bulunmaktadır.

Fraktür riski düşme sırasındaki çarpma gücü ve kemiğin kuvvetine bağlıdır. Çarpma gücü ise düşme risk faktörleri ile ilgili olup; düşmenin tipine, düşme sırasında osteoporotik yaşlıların göstereceği koruyucu reaksiyona ve çarpma sırasında vücudun enerji absorpsiyon gücüne bağlıdır.

Düşmede kalça kırıklarını azaltıcı önlemlerden biri, koruyucu trokanterik yastıklardır. Bu yastıkçıklar, enerji absorblanması yoluyla kırıktan koruyucu etki sağlarlar.

Düşmenin önlenmesi için; alt ekstremitede kas kuvvetini ve postural stabiliteyi artırıcı egzersiz programları ile yürüme ve denge eğitimi planlanır. Ayrıca hastanın yaşadığı çevre daha emniyetli bir hale getirilerek düzenlenir. Yaşlıların hastalıkları ve kullandıkları ilaçları konusunda eğitilmeleri gerekir. Özellikle görme muayeneleri bu hastalarda ihmal edilmemelidir (20,51,52).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına bağlı OP polikliniğine başvuran 200 postmenopozal kadın olgu alındı.

Tüm olguların demografik özellikleri ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların hepsi en az okuryazar düzeyde eğitilmiş idi. Olguların tümü, 40 yaşın üzerinde menopoza girmiş olup, erken menopoz veya sekonder menopoz durumları dışlama kriteri olarak alındı.

Tüm olguların serum kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALP, kreatinin, idrar kalsiyum, kreatinin, kreatinin klirensi analizlerinde herhangi bir patoloji olmamasına dikkat edildi. Hormon düzeyleri ( östradiol, FSH, LH, prolaktin, PTH, tiroid hormonları, TSH ) yaşlarına göre belirlenen normal sınırlarda idi.

Olguların daha önce veya uzun süredir HRT dışında herhangi bir tedavi almamış olmasına, kalsiyum homeostazını etkileyen ilaçları kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Metabolik hastalıklar (Diabetes Mellitus gibi), anemi (kronik hastalık anemisi hariç), kronik parankimal hastalıklar (kronik karaciğer yetmezliği, kronik renal yetmezlik gibi), konjenital veya edinsel romatizmal hastalıklar ve serebrovasküler hastalıkların, hastanın KMY'nu etkileyeceği düşünülerek, bu tip hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgular ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirildi.

Olguların menopoza girme yaşları ve menopoz süreleri kaydedildi. HRT alıp almadıkları öğrenilerek, alanlar birinci grup ve almayanlar ikinci grup olarak ikiye bölündü.

Olgulara doğum yapıp yapmadıkları ve yapmışlarsa doğum sayıları sorularak kaydedildi.

OP etyopatogenezinde genetik faktörlerin rolünü araştırmak amacı ile tüm olguların aile hikayesi ayrıntılı olarak sorgulandı. Buna göre olgular iki gruba ayrıldı. Birinci gruba ailesinde OP veya OP'a bağlı kırık hikayesi olan olgular, ikinci gruba aile öyküsü negatif olan olgular dahil edildi.

Tüm olguların menstruel siklusları sorgulanarak menstruel bozukluk öyküsü olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruba menstruel bozukluk hikayesi olanlar ve ikinci gruba menstruel siklusları düzenli olan olgular alındı.

Anne sütü alma sürelerine göre olgular iki gruba ayrıldı. Birinci gruba üç ayın üzerinde anne sütü alan olgular ve ikinci gruba üç aydan daha kısa süreli anne sütü alan veya hiç anne sütü almayan olgular dahil edildi.

Olguların premenopozal dönemleri de göz önüne alınarak genel diyet alışkanlıkları sorgulandı ve buna göre gıdalarla günlük kalsiyum alım miktarları hesaplanarak üç gruba ayrıldı. Birinci gruba günde 600 mg'dan daha az, ikinci gruba günde 600-1000 mg ve üçüncü gruba günde 1000 mg'ın üzerinde kalsiyum alan olgular dahil edildi. İlave kalsiyum desteği alanlar da üçüncü gruba alındı. Bu hesaplama Tablo II'de belirtilen, gıdaların kalsiyum içerme oranları göz önüne alınarak yapıldı.

Tüm olguların kafeinli içecek tüketim miktarlarını belirlemek üzere, günlük çay ve kahve ieme alışkanlıkları (kaç bardak çay ve kaç fincan kahve) öğrenildi ve her ikisinin toplam sayısı dikkate alındı. Bu durum değerlendirilirken, yine aynı şekilde kişilerin premenopozal dönemlerini de içecek şekilde sorgulama yapıldı.

Sigara alışkanlıklarına göre olgular üç gruba ayrıldı. Birinci gruba; premenopozal dönemlerinden beri sigara içen ve halen sigara içmeye devam etmekte olan olgular, ikinci gruba hayatının hiçbir döneminde sigara içmemiş olan olgular ve üçüncü gruba premenopozal dönemlerinde en az 3 yıl süre ile sigara içmiş ve sonrasında sigarayı bırakmış ve halen sigara içmiyor olan olgular alındı. Sigara içiyor olma kriteri olarak günde en az yarım paket sigara kullanmış olma baz olarak belirlendi.

Tüm olguların alkol kullanma alışkanlığı olup olmadığı sorgulandı. Alkol alışkanlığı olarak günlük 50ml ve daha fazla alkol kullanıyor olma kriteri arandı.

Tüm olguların KMY ölçümleri Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Bölümünde, Norland cihazı kullanılarak, DEXA ile değerlendirildi. Ölçümler lomber 2, 3, ve 4. omurgadan ve femur boyun, trokanter ve ward's alanından yapılarak T skorları belirlendi.

Tüm parametreler kaydedildikten sonra, OP risk faktörlerinin irdelenmesi amacı ile bu parametrelerin KMY ölçümünde elde edilen T skorları ile ilişkisi ve gruplar arası farklar

araştırıldı.

İstatistiksel analizde, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Mann-Whitney U testi ile incelendi. Tüm değişkenlerin normal dağıldığı bulundu. İki grup ortalaması arasındaki farkın karşılaştırılması için Student's t testi, üç ve daha fazla grubun ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılması için ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Verilerin analizinde, MINITAB paket programı (S0064 Minitab Release13)(Lisans no:wcp:1331.00197) kullanıldı.

**Tablo II. Türk Diyetisyenler Birliği tarafından belirlenmiş, gıdaların kalsiyum içerme oranları (53)**

Yiyecek	Miktar	Kalsiyum (mg)
Süt (1/2 yağlı)	1 su bardağı	240
Yoğurt (yağsız)	1 kase	452
Yoğurt (az yağlı)	1 kase	415
Meyveli yoğurt	1 kase	314
Beyaz peynir	1 kibrit kutusu	131
Kaşar peynir	1 kibrit kutusu	210
Tulum peyniri	3 kibrit kutusu	250
Çökelek (taze)	1 küçük su bardağı	150
Lor peyniri	Yarım kase	77
Dondurma	2 top	74
Muhallebi, sütlaç	Yarım kase	128
Sütlü puding	Yarım kase	146
Yayık ayranı	1 kase	285
Tereyağı	1 kase	301
Pekmez	2 yemek kaşığı	70
Siyah zeytin	40-50 adet	77
Yeşil zeytin	35-40 adet	90
Bal	4-5 yemek kaşığı	15
Et (dana, koyun, tavuk)	100gr	10
Ekmek	1 orta dilim	10
Ekmek (bazlama)	1/3 bazlama	57

**Tablo II (Devam)**

Yiyecek	Miktar	Kalsiyum (mg)
Pirinç, bulgur	1 porsiyon	15
Makarna	1 porsiyon	10
Kuru baklagiller	1 tabak	75
Yumurta	1 adet	26
Çorbalar	1 porsiyon	18
Ispanak	1 tabak	122
Karnabahar, bamya	1 tabak	88
Taze bezelye	100gr	26
Taze fasulye	100gr	56
Ev kurabiyesi	1 adet	179
Pizza	1 orta boy	520
Hamburger	1 tane	250
Marul salatası	1 porsiyon	75
Kaşarlı köfte	1 tabak	182
Çikolatalı pasta	1 porsiyon	122
Portakal	1 orta boy	72
Muz	1 adet	100
Elma	100gr	7
Havuç	1 orta boy	35
Salatalık	1 küçük boy	16
Enginar	1 adet	50
Çilek	1 / 2 su bardağı	29
Kuru incir	100mg	126



## BULGULAR

Olguların yaşları 42-83 arasında ( $58.89 \pm 8.51$ ) değişmekte idi. Menopoz girme yaşları ortalaması  $46.16 \pm 4.53$  olarak hesaplandı. Menopoz süreleri  $12.78 \pm 8.15$  arasındaydı. KMY ölçümlerindeki ortalama T skoru değerleri L2-4 için  $-1.67 \pm 1.39$ , L2 için  $-1.89 \pm 1.36$ , L3 için  $-1.60 \pm 1.30$ , L4 için  $-1.46 \pm 1.41$ , femur boynu için  $-1.11 \pm 1.00$ , femur trokanter için  $-1.14 \pm 0.96$  ve ward's alanı için  $-1.92 \pm 1.02$  olarak saptandı. Tablo III'de olguların tanımlayıcı istatistikleri belirtilmiştir.

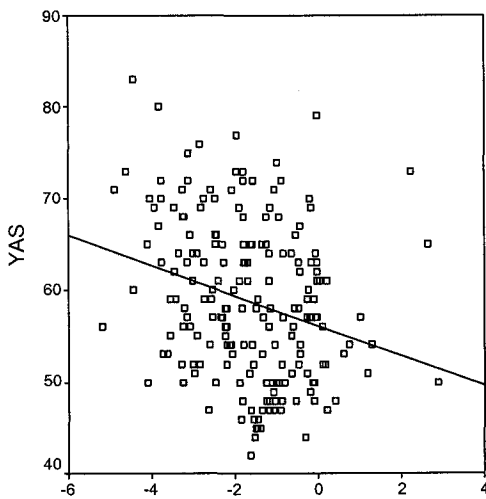
**Tablo III. Olguların; yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi, doğum sayısı ve KMY değerleri ortalamaları tanımlayıcı istatistikleri**

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Yaş	200	42.00	83.00	58.89	8.51
Menopoz yaşı	200	40.0	69.00	46.16	4.53
Menopoz süresi	200	1.00	38.00	12.79	8.15
Doğum sayısı	200	0.00	13.00	2.83	1.98
L2-4 KMY	200	-5.17	2.87	-1.67	1.39
L2 KMY	200	-5.35	3.02	-1.89	1.36
L3 KMY	200	-4.86	3.33	-1.60	1.30
L4 KMY	200	-4.79	3.25	-1.47	1.41
Femur boynu KMY	200	-4.41	1.65	-1.11	1.00
Femur trokanter KMY	200	-4.27	1.78	-1.14	0.96
Ward's alanı KMY	200	-4.95	2.21	-1.92	1.02

Olguların yaşları ile KMY değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo IV). L4 dışındaki tüm bölgelerin T skorları ile kişilerin yaşları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı (L2-4 için  $r=-0.269$ ,  $p<0.001$ ; L2 için  $r=-0.302$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $r=-0.256$ ,  $p<0.001$ ; L4 için  $p>0.05$ , femur boynu için  $r=-0.313$ ,  $p<0.001$ ; femur trokanter için  $r=-0.165$ ,  $p<0.05$  ve femur ward's alanı için  $r=-0.391$ ,  $p<0.001$ ). Yaş ile KMY değerlerinin korelasyonları Grafik 1a, 1b, 1c ve 1d'de gösterildi.

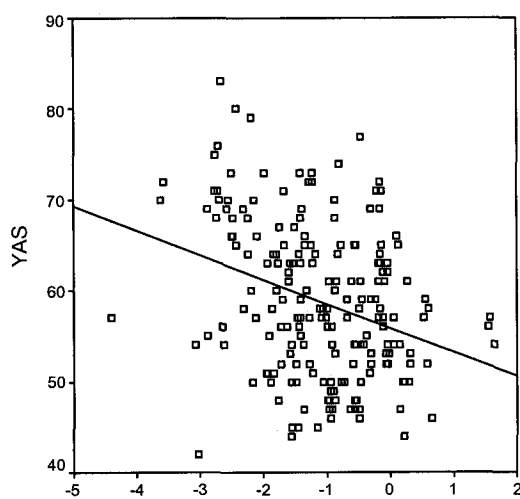
**Tablo IV. Olguların yaşları ile KMY değerleri arasındaki korelasyon**

Yaş ile Korelasyon		
KMY ölçüm bölgeleri	r	p
L2- 4	-0.269	0.000
L2	-0.302	0.000
L3	-0.256	0.000
L4	-0.133	0.060
Femur boynu	-0.313	0.000
Femur trokanter	-0.165	0.019
Ward's alanı	-0.391	0.000



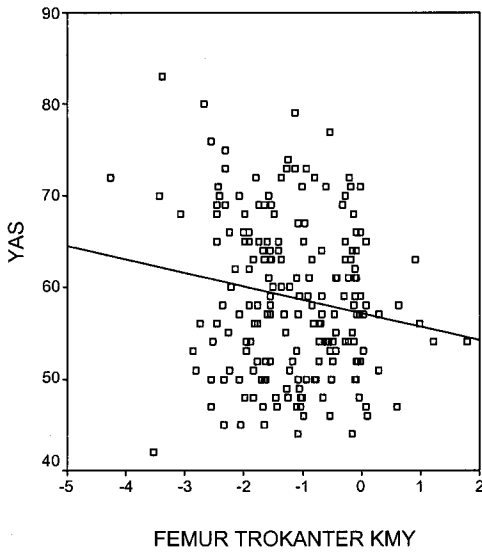
L2-4 KMY

**Grafik 1a. Yaş ile L2-4 KMY'nun korelasyonu**

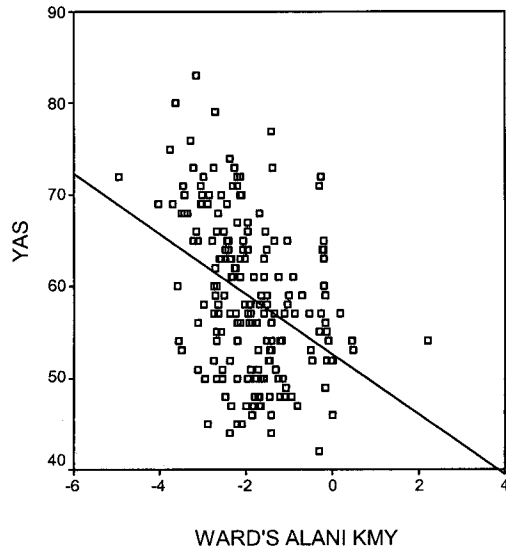


FEMUR BOYNU KMY

**Grafik 1b. Yaş ile femur boynu KMY'nun korelasyonu**



FEMUR TROKANTER KMY



WARD'S ALANI KMY

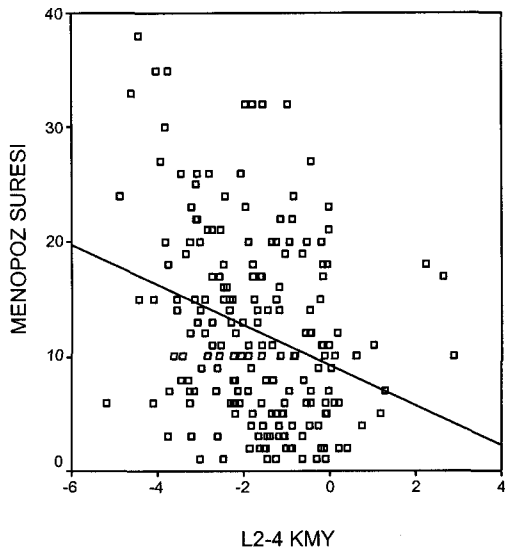
**Grafik 1c. Yaş ile femur trokanter KMY'nun korelasyonu**

**Grafik 1d. Yaş ile ward's alanı KMY'nun korelasyonu**

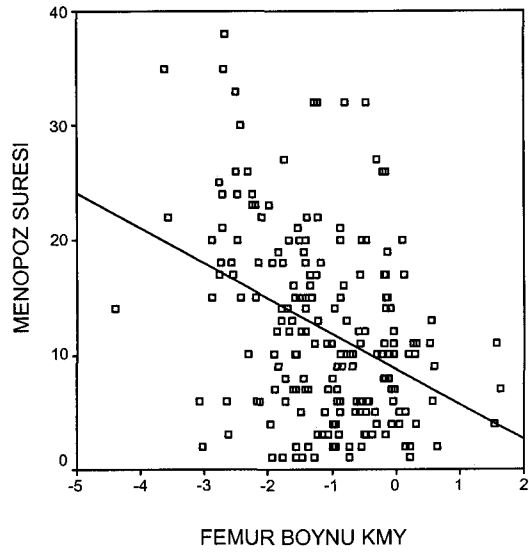
Menopoza girme yaşı ile KMY değerleri arasında hiçbir bölgede korelasyon saptanmadı (tüm alanlarda  $p>0.05$ ). Kişilerin menopoz süreleri ile KMY değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Tüm bölgelerden yapılan KMY ölçüm sonuçlarıyla, menopoz süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde negatif korelasyon saptandı (L2-4 için  $r=-0.293$ ,  $p<0.001$ ; L2 için  $r=-0.284$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $r=-0.288$ ,  $p<0.001$ ; L4 için  $r=-0.171$ ,  $p<0.05$ ; femur boynu için  $r=-0.338$ ,  $p<0.001$ ; femur trokanter için  $r=-0.159$ ,  $p<0.05$  ve femur ward's alanı için  $r=-0.376$ ,  $p<0.001$ )(Tablo V). Menopoz süreleri ile KMY değerlerinin korelasyonları Grafik 2a, 2b, 2c ve 2d'de gösterildi.

**Tablo V. Olguların menopoza girme yaşları ve menopoz sürelerinin KMY değerleri ile korelasyonu**

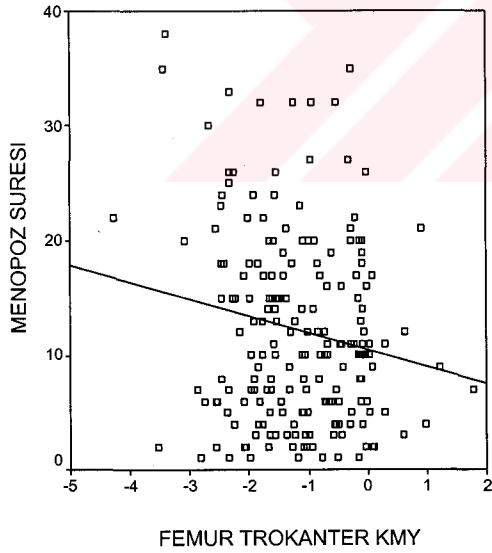
KMY ölçüm bölgeleri	Korelasyonlar			
	Menopoza girme yaşı ile		Menopoz süresi ile	
	r	p	r	p
L2- 4	0.008	0.911	-0.293	0.000
L2	-0.075	0.290	-0.284	0.000
L3	0.021	0.765	-0.288	0.000
L4	0.054	0.446	-0.171	0.015
Femur boynu	0.052	0.463	-0.338	0.000
Femur trokanter	-0.025	0.723	-0.159	0.025
Ward's alanı	-0.069	0.330	-0.376	0.000



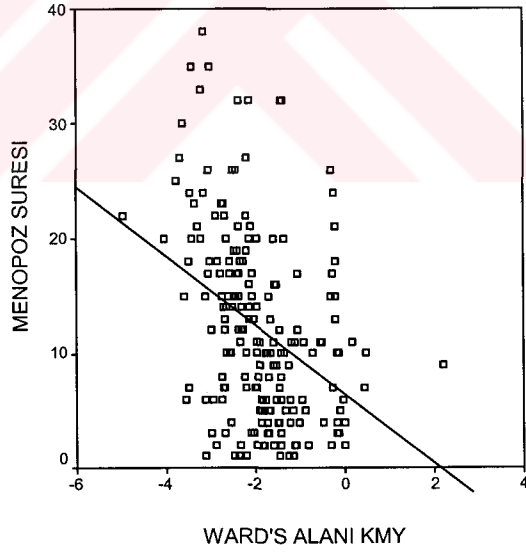
**Grafik 2a. Menopoz süresi ile L2-4 KMY'nun korelasyonu**



**Grafik 2b. Menopoz süresi ile femur boynu KMY'nun korelasyonu**



**Grafik 2c. Menopoz süresi ile femur trokanter KMY'nun korelasyonu**

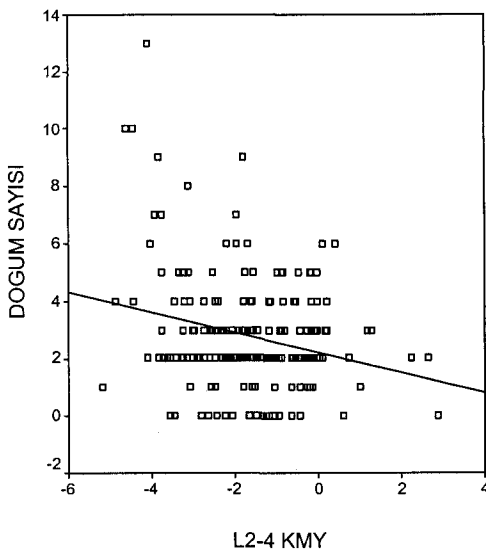


**Grafik 2d. Menopoz süresi ile ward's alanı KMY'nun korelasyonu**

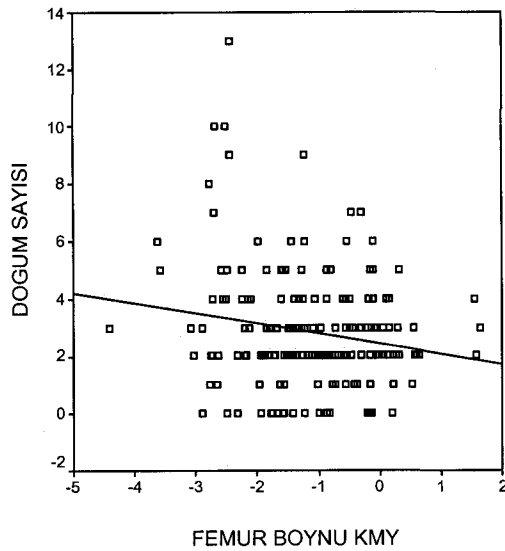
Olguların doğum yapıp yapmadıkları ve yapmış olanların doğum sayıları öğrenildi. Doğum sayısının, KMY değerleri ile ilişkisi araştırıldı (Tablo VI). Doğum sayısı, tüm ölçüm bölgelerinde KMY değerleri ile istatistiksel anlamlı derecede negatif korelasyon göstermekteydi (L2-4 için  $r=-0.244$ ,  $p<0.01$ ; L2 için  $r=-0,274$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $r=-0.242$ ,  $p<0.01$ ; L4 için  $r=-0.156$ ,  $p<0.05$ ; femur boynu için  $r=-0.177$ ,  $p<0.05$ ; femur trokanter için  $r=-0.186$ ,  $p<0.05$  ve femur ward's alanı için  $r=-0.214$ ,  $p<0.05$ ). Doğum sayısı ile KMY değerleri arasındaki korelasyon Grafik 3a, 3b, 3c ve 3d'de gösterildi.

**Tablo VI. Olguların doğum sayısı ile KMY değerleri arasındaki korelasyon**

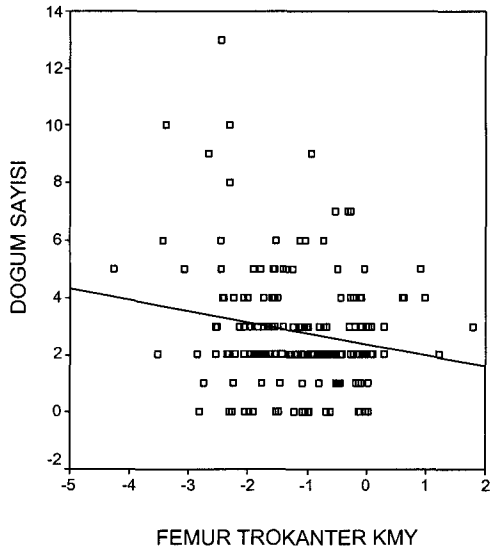
Doğum sayısı ile korelasyon		
KMY ölçüm bölgeleri	r	p
L2- 4	-0.244	0.001
L2	-0.274	0.000
L3	-0.242	0.001
L4	-0.156	0.027
Femur boynu	-0.177	0.012
Femur trokanter	-0.186	0.008
Ward's alanı	-0.214	0.002



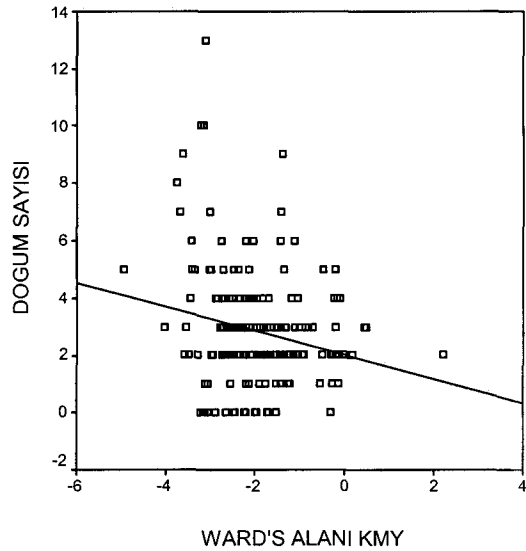
**Grafik 3a. Doğum sayısı ile L2-4 KMY'nun korelasyonu**



**Grafik 3b. Doğum sayısı ile femur boynu KMY'nun korelasyonu**



**Grafik 3c. Doğum sayısı ile femur trokanter KMY'nun korelasyonu**

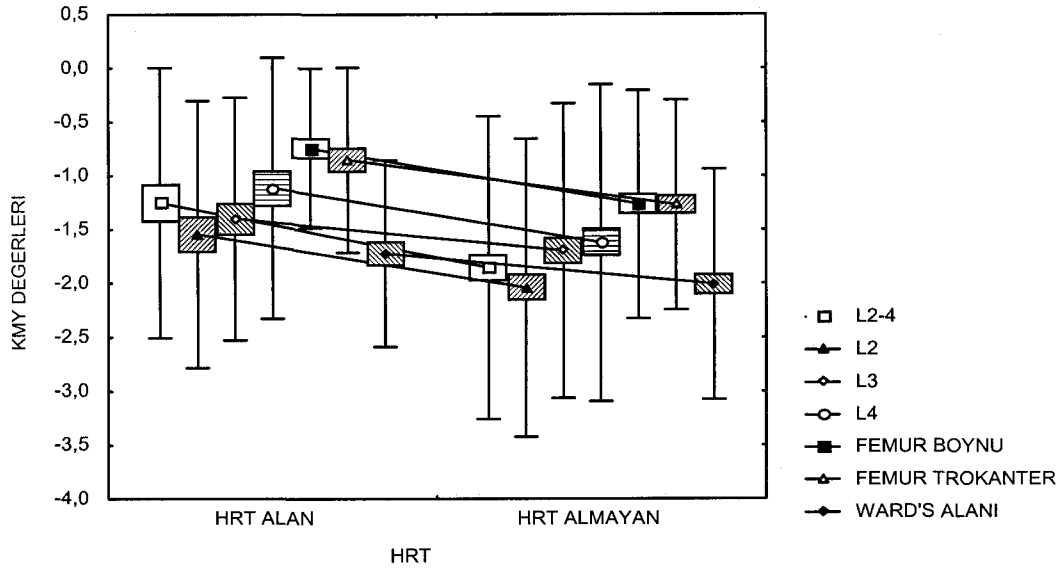


**Grafik 3d. Doğum sayısı ile ward's alanı KMY'nun korelasyonu**

Kişilerin HRT kullanıp kullanmama durumlarının KMY değerlerine etkisi araştırıldı. HRT alan toplam 61 olgu ve almayan toplam 139 olgu arasındaki KMY değerleri farkı incelendiğinde L3 ve femur ward's alanı dışındaki tüm bölgelerde istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptandı (L2-4 için  $t=2.869$ ,  $p<0.01$ ; L2 için  $t=2.407$ ,  $p<0.05$ ; L3 için  $p>0.05$ ; L4 için  $t=2.358$ ,  $p<0.05$ ; femur boynu için  $t=3.977$ ,  $p<0.001$ ; femur trokanter için  $t=2.874$ ,  $p<0.01$  ve femur ward's alanı için  $p>0.05$ ) ( Tablo VII ). İki grubun farkı Grafik 4'de gösterildi.

**Tablo VII. HRT kullanan ve kullanmayan olguların KMY değerleri arasındaki farklar**

KMY Ölçüm Bölgeleri	HRT alan grup (ort±SD) n=61	HRT almayan grup (ort±SD) n=139	Gruplar arası fark	
			t	p
L2- 4	-1.25±1.25	-1.85±1.41	2.869	0.005
L2	-1.54±1.24	-2.04±1.39	2.407	0.017
L3	-1.40±1.13	-1.69±1.37	1.603	0.111
L4	-1.11±1.21	-1.62±1.47	2.358	0.019
Femur boynu	-0.74±0.74	-1.26±1.06	3.475	0.001
Femur trokanter	-0.85±0.86	-1.27±0.97	2.874	0.004
Ward's alanı	-1.72±0.87	-2.00±1.07	1.833	0.068

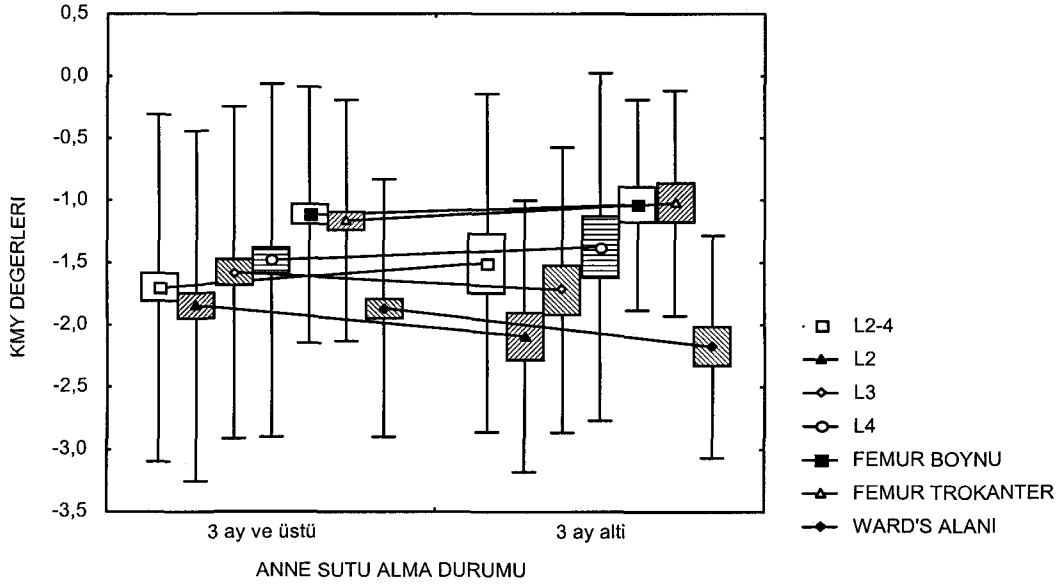


**Grafik 4. HRT alan ve almayan grup arasında KMY değerleri farklarının karşılaştırılması**

Olgular anne sütü alma durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki üç aydan uzun süreli anne sütü alan olguların sayısı 167 ve ikinci gruptaki üç aydan kısa süreli anne sütü alanların sayısı 33 idi. İki grubun KMY değerleri arasındaki fark araştırıldı. Hiçbir bölgeden yapılan ölçümde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ )(Tablo VIII). Gruplar arasındaki fark Grafik 5’de gösterildi.

**Tablo VIII: Anne sütü alma sürelerine göre KMY farkları**

KMY ölçüm bölgeleri	3 aydan uzun süre anne sütü alan grup (ort±SD) n=167	3 aydan kısa süre anne sütü alan grup (ort±SD) n=33	Gruplar arası fark	
			t	p
L2- 4	-1.70±1.39	-1.50±1.36	-0.754	0.452
L2	-1.85±1.41	-2.09±1.09	0.946	0.345
L3	-1.58±1.33	-1.72±1.15	0.558	0.577
L4	-1.48±1.42	-1.37±1.40	-0.404	0.687
Femur boynu	-1.12±1.03	-1.04±0.85	-0.430	0.668
Femur trokanter	-1.16±0.97	-1.02±0.91	-0.773	0.440
Ward’s alanı	-1.87±1.03	-2.18±0.89	1.599	0.112



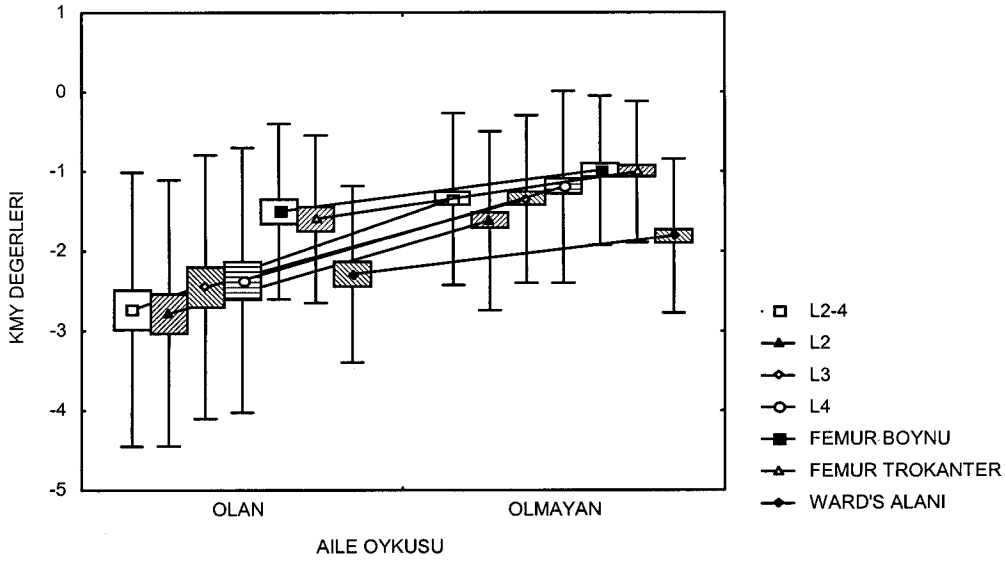
**Grafik 5: Anne sütü alma süresine göre iki grubun KMY'lerinin karşılaştırılması**

Ailesinde OP veya OP'a bağlı fraktür öyküsü olup olmamasına göre olgular iki gruba ayrıldı. Aile öyküsü pozitif olan birinci grupta 47 olgu, aile öyküsü negatif olan ikinci grupta ise 153 olgu mevcuttu. İki grup arasındaki KMY değerleri karşılaştırıldığında; tüm ölçüm bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup, ailesinde OP öyküsü olmayan grubun KMY değerleri daha yüksekti (L2-4 için  $t=-5.223$ ,  $p<0.001$ ; L2 için  $t=-4.479$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $t=-4.312$ ,  $p<0.001$ ; L4 için  $t=-5.302$ ,  $p<0.001$ ; femur boynu için  $t=-3.151$ ,  $p<0.01$ ; femur trokanter için  $t=-3.812$ ,  $p<0.001$  ve femur ward's alanı için  $t=-2.889$ ,  $p<0.01$ ) (Tablo IX). İki grubun KMY değerleri farkları Grafik 6'da gösterildi.

**Tablo IX. Ailesinde OP öyküsü olan grubun, olmayan gruptan KMY farkları**

KMY ölçüm bölgeleri	Ailesinde OP öyküsü olan grup (ort±SD) n=47	Ailesinde OP öyküsü olmayan grup (ort±SD) n=153	Gruplar arası fark	
			t	p
L2- 4	-2.73±1.72	-1.34±1.08	-5.223	0.000
L2	-2.78±1.67	-1.61±1.12	-4.479	0.000
L3	-2.45±1.66	-1.34±1.05	-4.312	0.000
L4	-2.36±1.66	-1.19±1.20	-5.302	0.000
Femur boynu	-1.50±1.10	-0.98±0.94	-3.151	0.002
Femur trokanter	-1.59±1.05	-1.00±0.89	-3.812	0.000
Ward's alanı	-2.29±1.11	-1.80±0.96	-2.889	0.004



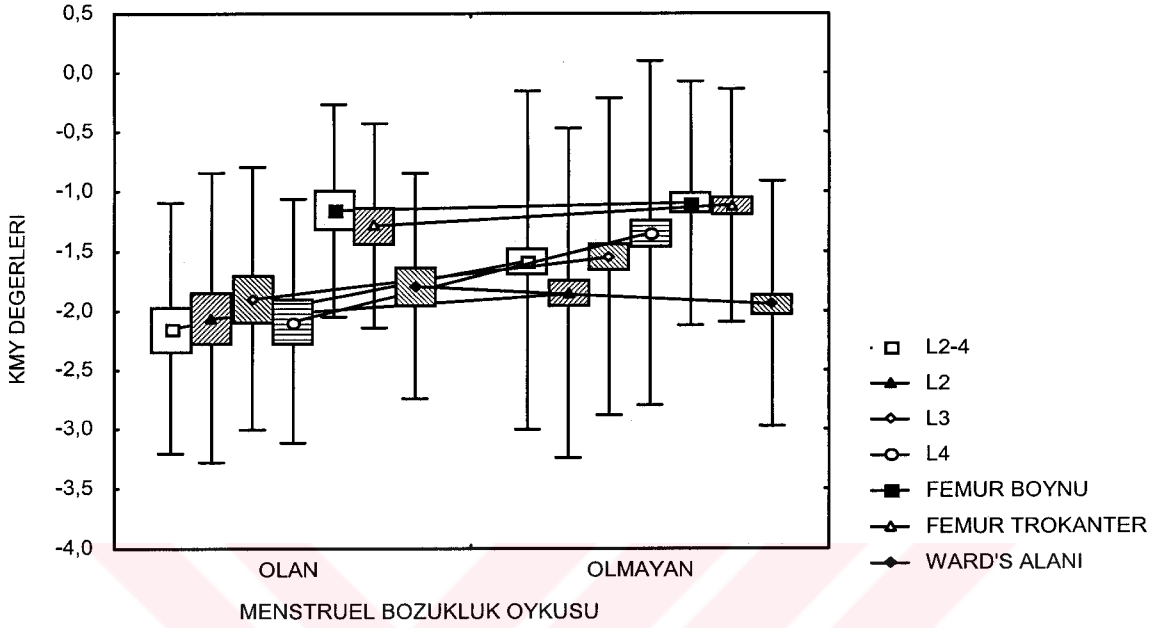


**Grafik 6. Ailesinde OP öyküsü olan ve olmayan iki grubun KMY farklarının karşılaştırılması**

Olguların menstruel siklus düzenleri sorgulandı ve KMY değerleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. L2-4'den ve L4'den yapılan KMY ölçüm değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olup, menstruel siklus bozukluğu olan grupta T skorları daha düşüktü ( L2-4 için  $t=-2.165$ ,  $p<0.05$ ; L4 için  $t=-3.477$ ,  $p<0.01$ ). Diğer bölgelerden yapılan KMY değerlendirme sonuçları, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermiyordu ( $p>0.05$ )(Tablo X). Grafik 7'de bu farklar şematize edildi.

**Tablo X. Menstrüel siklus düzensizliği olan grubun, olmayan gruptan KMY farkları**

KMY ölçüm bölgeleri	KMY değerleri (ort±SD)		Gruplar arası fark	
	Menstrüel düzensizlik öyküsü olan grup n=32	Menstrüel düzensizlik öyküsü olmayan grup n=168	t	p
L2- 4	-2.15±1.06	-1.58±1.42	-2.165	0.032
L2	-2.06±1.22	-1.86±1.38	-0.856	0.396
L3	-1.90±1.10	-1.55±1.33	-1.408	0.161
L4	-2.09±1.03	-1.35±1.45	-3.477	0.001
Femur boynu	-1.16±0.89	-0.10±1.02	-0.323	0.747
Femur trokanter	-0.28± 0.85	-0.11±0.98	-0.923	0.357
Ward's alanı	-0.79±0.95	-0.94±1.03	0.755	0.451

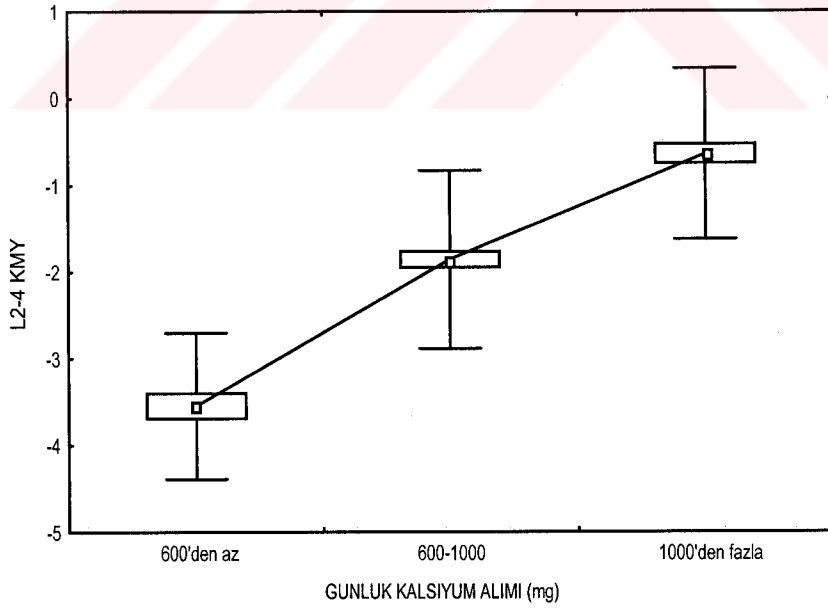


**Grafik 7. Menstrüel bozukluk öyküsü olan ve olmayan grupların KMY farkları**

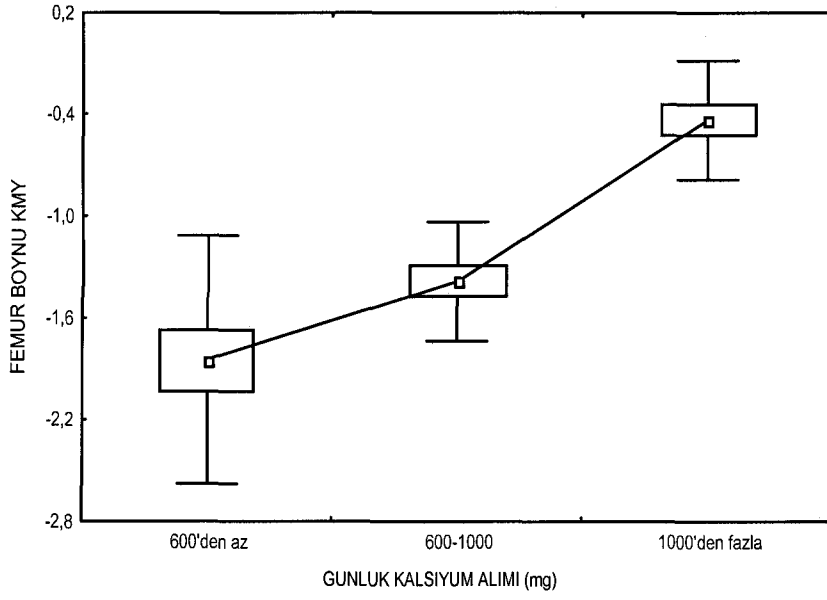
Tüm olgular, gıdalarla günlük kalsiyum alım düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup olgular, günde 600mg'dan daha az kalsiyum almakta olup, toplam 31 kişiydi. İkinci grup, günde 600-1000mg kalsiyum alan olguları kapsıyordu ve toplam 95 kişiydi. Üçüncü grup olgular ise, günde 1000mg'dan daha fazla kalsiyum alıyordu ve toplam 74 kişiydi. Üç grubun KMY değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMY farkı mevcuttu (L2-4 için  $F=98.145$ ,  $p<0.001$ ; L2 için  $F=53.868$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $F=69.055$ ,  $p<0.001$ ; L4 için  $F=57.714$ ,  $p<0.001$ ; femur boynu için  $F=40.100$ ,  $p<0.001$ ; femur trokanter için  $F=30.488$ ,  $p<0.001$  ve femur ward's alanı için  $F=25.107$ ,  $p<0.001$ ). Tüm ölçüm bölgelerinde; üçüncü grubun KMY değerleri ikinci ve birinci gruptan ve ikinci grubun KMY değerleri de birinci gruptan daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel derecede anlamlı düzeyde idi ( $p<0.05$ )(Tablo XI). Üç grup arasındaki KMY farkları; Grafik 8a, 8b, 8c ve 8d'de gösterildi.

**Tablo XI. Günlük kalsiyum alım oranlarına göre 3 grubun KMY ortalamaları ve gruplar arası farklar**

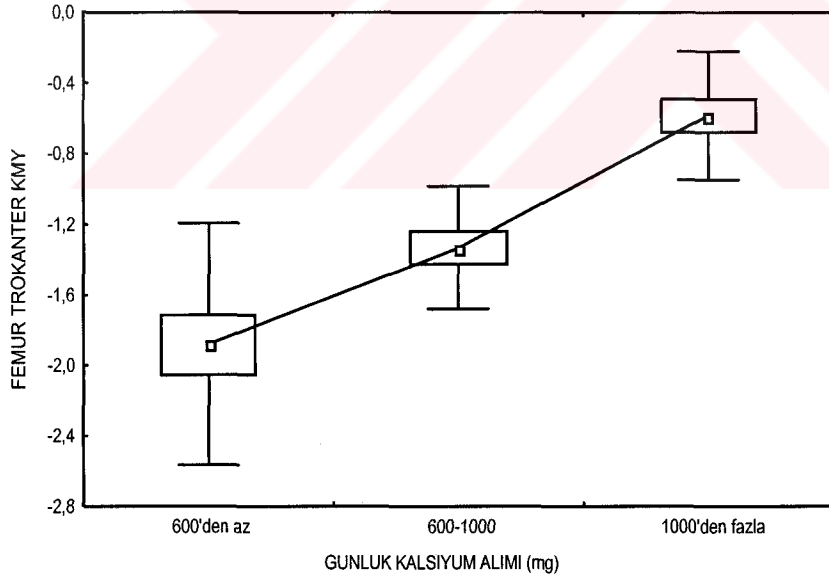
KMY ölçüm bölgeleri	KMY değerleri (ort±SD)			Gruplar arası farklar			
	1. grup n=31	2. grup n=95	3. grup n=74	p			
				Grup			
			1-2	1-3	2-3		
L2-4	-3.55±0.84	-1.86±1.03	-0.64±0.99	0.000	0.000	0.000	
L2	-3.48±1.36	-2.01±1.13	-1.06±0.93	0.000	0.000	0.000	
L3	-3.07±1.22	-1.86±0.94	-0.66±0.99	0.000	0.000	0.000	
L4	-2.93±1.22	-1.76±1.09	-0.48±1.14	0.000	0.000	0.000	
Femur boynu	-1.85±1.02	-1.38±0.86	-0.44±0.76	0.027	0.000	0.000	
Femur trokanter	-1.88±0.96	-1.33±0.87	-0.59±0.91	0.006	0.000	0.000	
Ward's alanı	-2.80±0.97	-2.00±0.96	-1.44±0.82	0.000	0.000	0.000	



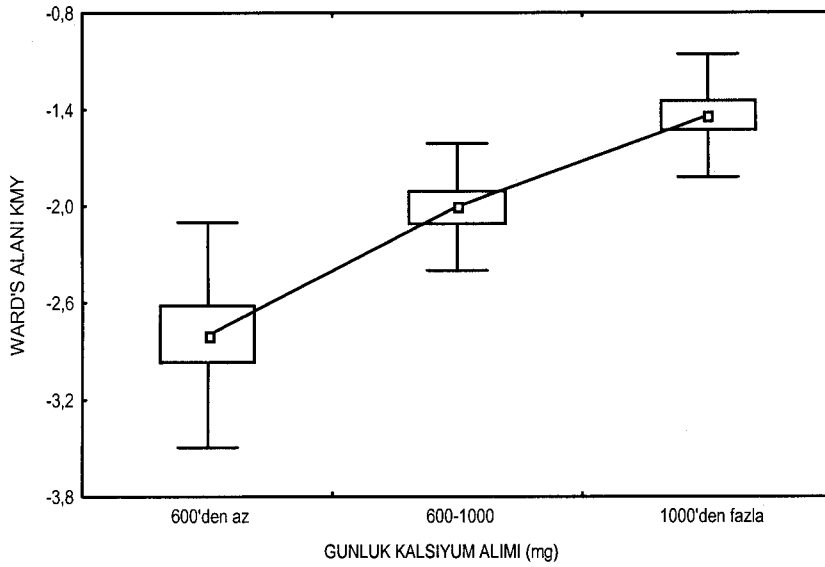
**Grafik 8a. Günlük kalsiyum alım oranına göre grupların L2-4 KMY farkları**



**Grafik 8b. Günlük kalsiyum alım oranına göre grupların femur boynu KMY farkları**



**Grafik 8c: Günlük kalsiyum alım oranına göre grupların femur trokanter KMY farkları**



**Grafik 8d. Günlük kalsiyum alm oranına göre grupların ward's alanı KMY farkları**

Günlük kafein alm miktarı ile KMY değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere, olguların gün içinde içtiği çay (bardak/gün) ve kahve (fincan/gün) miktarı sorgulanarak toplam sayı kaydedildi. Bu miktar ile KMY değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Günlük kafein tüketimi miktarı ile, KMY değerleri arasında hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ), (Tablo XII).

**Tablo XII. Olguların günlük kafeinli içecek tüketimi ile KMY değerleri arasındaki korelasyon**

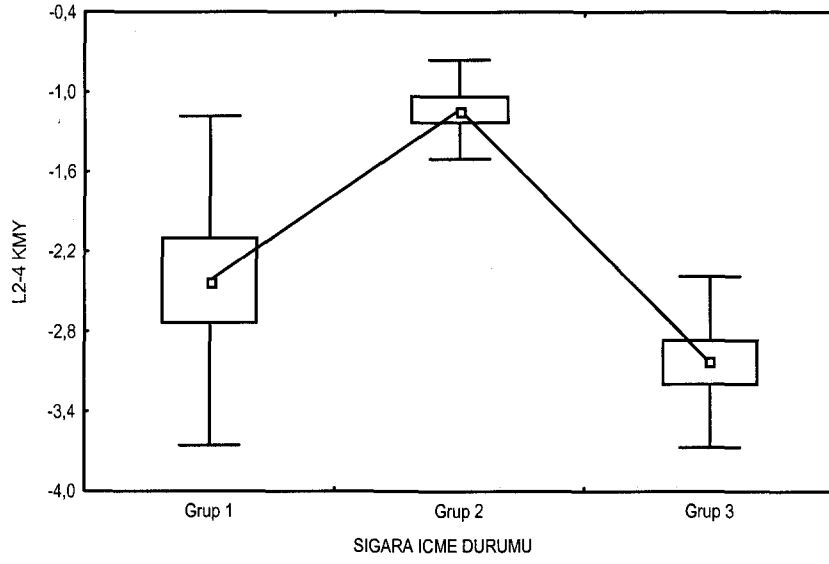
KMY ölçüm bölgeleri	Kafeinli içecek tüketimi ile korelasyon	
	r	p
L2- 4	0.024	0.733
L2	0.014	0.843
L3	-0.010	0.889
L4	0.043	0.542
Femur boynu	0.012	0.869
Femur trokanter	0.039	0.585
Ward's alanı	-0.004	0.957

Sigara içme alışkanlığına göre birinci grupta 26, ikinci grupta 135 ve üçüncü grupta ise 39 olgu yer alıyordu. Grupların KMY değerleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

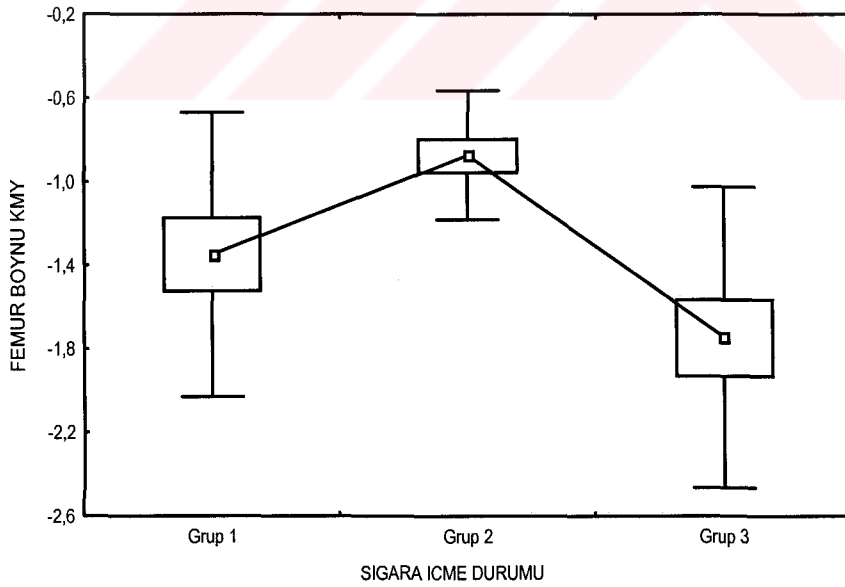
Tüm bölgelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı (L2-4 için  $F=48.298$ ,  $p<0.001$ ; L2 için  $F=23.794$ ,  $p<0.001$ ; L3 için  $F=25.594$ ,  $p<0.001$ ; L4 için  $F=38.512$ ,  $p<0.001$ ; femur boynu için  $F=13.973$ ,  $p<0.001$ ; femur trokanter için  $F=12.381$ ,  $p<0.001$  ve femur ward's alanı için  $F=10.132$ ,  $p<0.001$ ). L2-4'den ve L4'den yapılan ölçümde birinci grup ikinci gruptan, ikinci grup da üçüncü gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ( $p<0.001$ ). Aynı bölgede birinci ve üçüncü grup arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). L2 ve femur trokanterden yapılan ölçümlerde birinci grup ikinci gruptan ( $p<0.05$ ) ve ikinci grup da üçüncü gruptan ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Bu bölgelerde birinci ve üçüncü grup değerler arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). L3'ten yapılan ölçümde birinci grup ikinci gruptan ( $p<0.01$ ) ve ikinci grup üçüncü gruptan ( $p<0.001$ ) farklı bulundu. Bu bölgede birinci ve üçüncü grup değerler arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Femur boynundan yapılan değerlendirmede; ikinci ve üçüncü grup arasında fark varken ( $p<0.001$ ), birinci grup ikinci ve üçüncü gruptan fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Femur ward's alanından yapılan ölçümlerde; birinci grup üçüncü gruptan ( $p<0.05$ ) ve ikinci grup üçüncü gruptan ( $p<0.001$ ) farklıydı. Bu bölgede birinci ve ikinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo XIII). Gruplar arası KMY farkları Grafik 9a, 9b, 9c ve 9d'de gösterildi.

**Tablo XIII. Sigara kullanma durumuna göre 3 grubun KMY ortalamaları ve gruplar arası farklar**

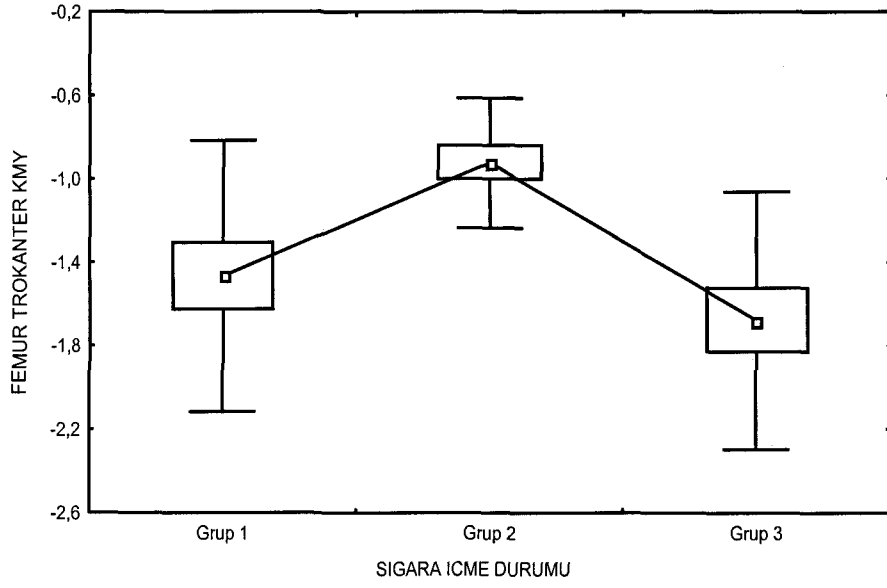
KMY ölçüm bölgeleri	KMY değerleri (ort±SD)			Gruplar arası farklar p		
	1.grup n=26	2.grup n=135	3.grup n=39	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
<b>L2-4</b>	-2.42±1.58	-1.13±1.08	-3.03±1.00	0.000	0.109	0.000
<b>L2</b>	-2.28±1.73	-1.50±1.05	-2.98±1.40	0.010	0.072	0.000
<b>L3</b>	-2.07±1.45	-1.21±1.06	-2.65±1.31	0.002	0.149	0.000
<b>L4</b>	-2.56±1.23	-0.95±1.19	-2.53±1.22	0.000	1.000	0.000
<b>Femur boynu</b>	-1.35±0.87	-0.87±0.90	-1.74±1.12	0.058	0.296	0.000
<b>Femur trokanter</b>	-1.47±0.83	-0.92±0.91	-1.68±0.96	0.017	1.000	0.000
<b>Ward's alanı</b>	-1.88±0.88	-1.74±0.98	-2.54±1.00	1.000	0.025	0.000



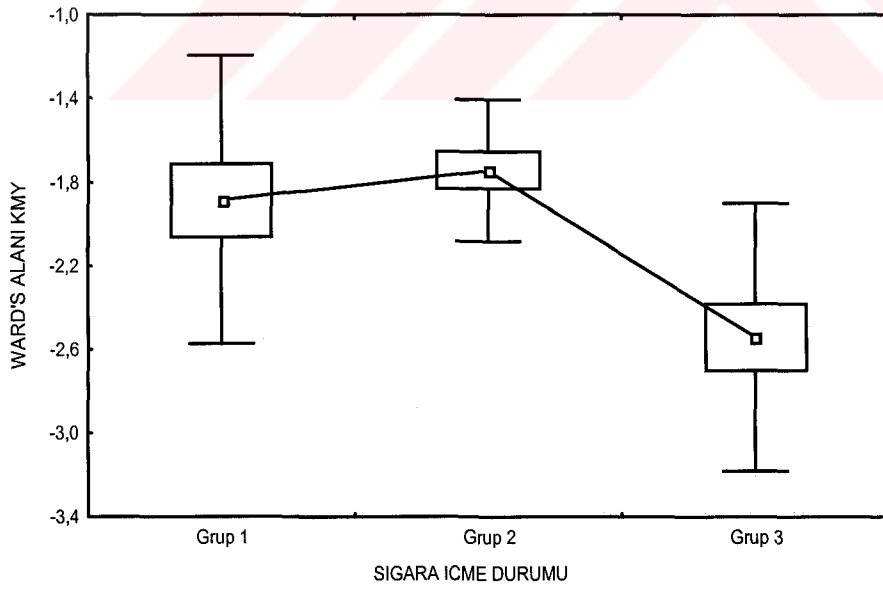
**Grafik 9a. Sigara içme durumuna göre grupların, L2-4 KMY farkları**



**Grafik 9b. Sigara içme durumuna göre grupların, femur boynu KMY farkları**



**Grafik 9c: Sigara içme durumuna göre grupların, femur trokanter KMY farkları**



**Grafik 9d: Sigara içme durumuna göre grupların, ward's alanı KMY farkları**

Olguların isim, yaş, protokol numarası, boy ve kilosu Tablo XIV'de belirtilmiştir.



**Tablo XIV. Olguların isim, yaş, protokol numarası, boy ve kilo özellikleri.**

Sıra no	Adı Soyadı	Başvuru yılı	Protokol no	Yaş	Boy	Kilo
1	AE	2002	2288	59	162	68
2	AA	2002	2383	50	150	80
3	EK	2001	3586	76	140	80
4	AV	2001	1709	64	155	60
5	AN	1999	3306	56	156	71
6	BK	1999	3354	71	158	65
7	FC	2003	3936	73	155	75
8	FNB	2001	3529	57	165	75
9	FÇ	2002	1942	63	155	67
10	FA	2002	3348	63	150	73
11	FG	2001	3288	53	162	90
12	FA	2001	2302	65	160	80
13	FB	2002	3522	57	152	69
14	FP	1999	2352	68	158	63
15	GT	2000	232	62	156	62
16	HY	2000	2422	54	158	85
17	HA	2002	3638	54	155	55
18	KH	2002	3084	58	159	80
19	NHL	2002	3490	49	162	65
20	KG	1999	3636	73	160	75
21	MT	2002	1004	65	165	65
22	ME	2002	3575	56	160	68
23	NA	2002	803	51	158	81
24	MU	2002	2994	48	161	79
25	NT	2002	3469	54	163	67
26	NT.	2002	1139	44	163	67
27	NG	2001	2369	72	145	60
28	MT	2002	1240	65	162	70
29	NI	2000	366	57	160	65
30	NE	2000	2854	50	146	52
31	NK	2001	312	56	150	76
32	NU	2000	1194	69	162	70
33	NÖ	2002	3362	59	156	75
34	NB	2002	1833	59	158	85
35	RG	2002	1797	56	164	75
36	RÜ	2001	2102	46	155	70
37	SO	2001	1854	72	155	58
38	SK	2000	986	58	148	80
39	ST	2001	2967	70	162	75
40	ST	1999	74	46	155	73
41	ŞB	2000	2940	59	150	57
42	ŞG	2001	2307	57	166	60

**Tablo XIV (Devam)**

Sıra no	Adı Soyadı	Başvuru yılı	Protokol no	Yaş	Boy	Kilo
43	YY	2001	1395	50	152	55
44	SO	2001	232	54	166	59
45	Sİ	2001	1922	69	149	71
46	SY	2001	243	60	162	80
47	SA	1999	307	65	165	74
48	SK	2000	1062	60	150	50
49	İS	2001	1445	48	148	46
50	NT	1997	4243	65	158	57
51	KÇ	2002	30	77	149	78
52	ŞK	1999	3467	57	150	70
53	SÜ	2002	3263	48	160	71
54	ZA	2001	2707	64	155	65
55	Aİ	1999	3248	51	158	62
56	GU	2002	1908	67	160	62
57	SÖ	2002	3712	50	156	59
58	FSY	2002	3710	70	152	65
59	ST	1998	3304	66	145	57
60	CK	2002	852	54	155	78
61	NG	2001	547	53	145	65
62	SA	2001	450	54	133	60
63	ÖG	2002	3197	64	167	60
64	HM	2001	2800	72	155	79
65	HT	2002	2794	60	165	78
66	AY	2002	3499	63	155	57
67	NK	2002	3730	50	147	55
68	AÇ	2002	977	61	158	80
69	GSA	1999	1168	56	144	76
70	NK	2002	3729	52	160	85
71	EF	2002	1225	64	162	63
72	FC	2000	2396	59	160	75
73	ÜÇ	2001	3287	63	155	58
74	EK	2000	1116	54	167	50
75	EG	2000	1084	69	154	53
76	EK	2002	3656	50	155	62
77	NA	2001	2958	72	156	72
78	NV	2002	3776	57	163	74
79	HG	2001	946	61	157	67
80	BÇ	2001	396	69	157	92
81	NÖ	2000	2728	70	155	55
82	HY	1999	196	64	158	85
83	HK	2001	1808	50	175	73
84	AY	2001	1121	68	164	72
85	SE	1998	4499	48	157	54
86	Hİ	2002	3652	68	152	71
87	HC	2000	3124	53	155	87
88	NS	2002	3786	71	154	60
89	HK	1999	1757	50	150	74
90	HD	2002	2207	53	158	61

Tablo X IV (Devam)

Sıra no	Adı Soyadı	Başvuru yılı	Protokol no	Yaş	Boy	Kilo
91	ZC	2000	1717	59	162	70
92	ŞÖ	2001	179	69	147	73
93	GE	2001	570	45	160	62
94	AB	2000	2727	61	155	82
95	SK	2002	982	52	156	89
96	HA	2001	211	71	160	75
97	YE	2002	1993	69	160	85
98	FS	1999	949	84	145	44
99	BÖ	2001	2088	45	160	60
100	KT	2001	2098	69	164	62
101	SE	1999	192	47	163	56
102	NA	2001	1702	57	155	65
103	GY	2002	2851	56	149	62
104	HK	2001	2960	48	154	65
105	İK	2000	1157	63	163	67
106	UÖ	2002	3380	51	150	45
107	HŞ	2002	3028	44	160	80
108	MY	2002	2	65	158	69
109	EA	2002	2544	52	160	100
110	SÖ	2000	2718	45	165	63
111	RK	2000	633	57	152	62
112	MB	2001	1866	47	155	63
113	EE	1999	3252	79	158	74
114	TA	2001	1705	55	154	73
115	HS	1999	3406	50	164	66
116	ZG	1998	338	55	162	65
117	SÇ	2002	3862	58	154	62
118	YY	1997	2182	58	152	54
119	MK	2002	3286	52	149	64
120	FÇ	2001	1455	62	162	80
121	ND	2000	585	63	149	93
122	MT	2001	1733	58	162	67
123	FÖ	2000	156	75	160	58
124	ZNB	2002	1726	48	155	68
125	ME	2001	3247	71	153	49
126	NÖ	2001	2446	68	149	49
127	NI	2000	2061	49	170	72
128	ŞÜ	2002	4447	60	151	67
129	NŞ	2001	810	57	163	85
130	CÇ	2002	3429	61	161	75
131	NG	2002	3299	48	153	66
132	NG	2000	3399	54	160	65
133	HF	1997	4206	55	157	58
134	ME	2002	2842	50	150	44
135	MB	2002	3406	52	158	63
136	PG	1998	3516	72	160	66
137	HV	2001	3165	68	150	63
138	ŞD	2002	1135	47	155	72

Tablo XIV (Devam)

Sıra no	Adı Soyadı	Başvuru yılı	Protokol no	Yaş	Boy	Kilo
139	FG	2001	1785	74	150	66
140	KG	2002	2043	54	160	75
141	SG	2002	2542	55	158	74
142	HB	2001	2316	61	164	78
143	AY	1999	1460	59	155	67
144	NG	2002	1344	52	153	64
145	SS	2002	2553	51	153	52
146	NK	2001	3338	47	167	74
147	HA	2001	1345	47	153	67
148	NK	2001	3310	57	158	67
149	ŞD	2000	598	58	164	75
150	SB	2001	2942	50	168	60
151	SB	2001	2941	47	170	55
153	NG	1997	4021	50	154	80
154	AS	2002	1745	48	155	62
155	SÖ	2000	2198	63	163	72
156	FK	2000	1748	64	155	56
157	ZÖ	2001	2979	73	162	65
158	SY	2000	1424	56	163	79
159	İS	2001	2791	52	160	75
160	MB	2000	4018	67	153	64
161	HK	2002	2073	52	155	65
162	MÖ	2000	2049	65	153	55
163	AT	2002	2148	51	150	68
164	EV	1997	4084	80	152	58
165	HC	2002	2107	73	160	65
166	MU	2001	3635	53	160	70
167	NAT	2001	2246	71	158	65
168	ZK	2001	1964	61	162	67
169	US	2000	54	54	165	85
170	MT	2003	2228	57	158	67
171	NO	2002	197	57	160	64
172	EB	2002	2278	61	155	68
173	AA	2001	826	66	158	63
174	BD	2000	840	70	158	65
175	PT	2002	2708	52	150	62
176	SB	2002	1684	63	153	73
177	MÜ	2000	3267	58	163	75
178	FK	1999	2739	61	165	78
179	HU	2000	3497	54	164	73
180	RA	1999	1905	66	150	73
181	FF	2002	4062	42	158	62
182	GT	1999	762	50	165	70
183	SK	2002	1074	66	156	85
184	HG	2001	2492	65	163	59
185	TY	2000	3298	70	150	46
186	HV	2002	3940	46	158	75
187	KK	2002	2917	66	155	77

**Tablo XIV (Devam)**

<b>Sıra no</b>	<b>Adı Soyadı</b>	<b>Başvuru yılı</b>	<b>Protokol no</b>	<b>Yaş</b>	<b>Boy</b>	<b>Kilo</b>
188	DS	2001	1434	62	154	70
189	AÖ	2000	2025	54	160	90
190	YK	2000	2806	53	163	60
191	FG	2000	990	56	156	67
192	ÜÖ	2001	1784	63	148	58
193	HK	1999	2278	65	168	68
194	NI	1998	3708	54	163	71
195	GT	2003	154	50	168	69
196	GI	2001	3073	58	160	74
197	NÖ	1999	2567	70	153	83
198	MA	1999	2473	63	160	80
199	BK	2000	1486	64	158	82
200	MY	2003	81	47	158	68

## TARTIŞMA

OP yaşı popülasyonda en sık rastlanılan kronik sağlık problemlerinden biridir. Risk grubu olgular daha sıklıkla postmenopozal dönemdeki kadınlardır. Asemptomatik şekilde başlayıp ilerleyen bu klinik sendrom, kırık gibi önemli bir problemle kendini gösterene kadar sessiz seyredebilir. Erken dönemde risk faktörlerinin aranması ve uygun zamanda yapılan KMY değerlendirmeleri ile komplikasyonların önüne geçmek mümkün olabilmektedir (6,54).

OP multifaktöriyel olarak oluşan bir klinik tablodur. Genetik potansiyel ile belirlenen DKK, çeşitli çevresel faktörlerle modifiye edilebilmektedir. Bu çevresel faktörler içerisinde en önemli olanları; beslenme (özellikle gıdalarla yeterli kalsiyum alımı), egzersiz alışkanlığı, hormonal durum olarak sayılabilir. Ayrıca aşırı alkol kullanımı, aşırı kafein ve nikotin tüketimi gibi pek çok faktör kalsiyum metabolizmasını değiştirerek kemik döngüsünü etkileyebilmektedir. Kemik döngüsü ve kemik yoğunluğunu belirleyen mekanizmaların ve faktörlerin saptanması, OP'un patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde oldukça önemlidir (55).

Pek çok kronik hastalık gibi OP'un da insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşlanma kemik yapıda önemli değişikliklerle birlikte. Yaşlanma ile kemik turnover hızı ve kemik remodeling ünitelerinin sayısı artmıştır. Bu formasyonun (yapılanma) azalması, rezorpsiyonun (yıkılım) artması kemik kaybı ile sonuçlanır. Ayrıca yaşlanma ile birlikte gerek kalsiyum metabolizması ve gerekse hormonal aktivitelerdeki değişiklikler de kemik kaybına katkıda bulunur. Böylece kemikte bozulan yapım-yıkım dengesi beraberinde OP'u getirir (56). Bizim çalışma sonuçlarımızda da literatürle uyumlu

şekilde yaş ile KMY arasında istatistiksel anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı (57-59).

Greenspan ve arkadaşlarının (60) postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları bir çalışmada yaş ile birlikte femoral kemik kaybı değişiklikleri araştırılmıştır. Çalışmaya sağlıklı ve ambulator durumda olan, 65 yaşın üzerinde (66-93 yaş arası) 85 kadın olgu alınarak femur ve omurga KMY değerlendirmeleri bir yıl ara ile iki kez yapılmış ve bazal değerler ile bir yıl sonraki değerler karşılaştırılarak kemik kaybı olup olmadığı ve kemik kaybı oranı araştırılmıştır. Sonuçta yıllık kemik kaybı oranı; femur boynunda %0.76, total kalça değerlerinde %0.70, intertrokanterik alanda %0.88, ward's alanında % 0.86 ve trokanterde %0.71 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerin hepsi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur. Ancak bu çalışma sonuçlarında lomber omurgadan yapılan ölçümlerde, bazal değerler ile bir yıl sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Menopoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybindan sorumludur. Menopoz döneminde azalan östrojen düzeylerine bağlı olarak kemik yıkımı hızlanır. Tedavi edilmeyen postmenopozal kadınlarda KMY'nda ortalama azalma oranı, menopozdan sonraki ilk beş yılda en yüksek düzeydedir (yaklaşık yıllık %2- 4). Menopoz sonrası on yıllık dönemde kemik kaybı oranı yıllık yaklaşık %1-1,5 dolaylarına iner. 70 yaşından sonra ise artarak belirsiz bir persistans gösterir (61,60). Çalışma sonuçlarımızda menopoz süresi uzunluğu ile KMY değerleri arasında saptanan negatif korelasyon literatür bilgileri ile uyumludur.

Olgularımızın menopoza girme yaşı ile KMY değerleri arasında ilişki saptanmadı. Bunun, KMY değerlerini önemli ölçüde etkileyen erken menopoz durumunun dışlama kriteri olarak belirlenmesi ve hiçbir olgumuzda erken menopoz öyküsü olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Erken menopoz, OP riskini belirgin ölçüde artırır (3).

Pre ve postmenopozal dönem, kadın vücudunda hormonal dengenin bozulduğu, özellikle östrojen hormonunun kaybolması ile birçok problemin ortaya çıktığı bir dönemdir. Fizyolojik bir olay olan menopoz her kadın için kaçınılmazdır. Fakat, fizyolojik olduğu düşünülerek menopoz sonrasında oluşabilecek diğer hastalıklardan korunmak için HRT'den kaçınmak yanlıştır. Normal premenopozal döneme göre postmenopozal dönemde on kat artan kardiyovasküler hastalık riski ve OP, kadın yaşamını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, postmenopozal döneme giren kadın multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlanarak kadının yaşam standardının artırılması hedeflenmelidir. Çalışma sonuçlarımızda, postmenopozal dönemde HRT alan grupta, almayan gruba oranla KMY değerleri farklı

bulunmuştur. Bu fark L2-4, L2, L4, femur boynu ve trokanterde istatistiksel anlamlı derecede daha iyi düzeyde saptandı. Bu durum literatür ile uyumluluk göstermekte olup, HRT'nin KMY üzerine olumlu etkileri olduğunu belirten birçok çalışma daha mevcuttur.

Levine'in bir çalışmasında (62), postmenopozal dönemde verilen HRT'nin OP'u önleyici ve kırık riskini azaltıcı etkisinden bahsedilmiştir. Başka bir çalışmada Burkman (63), HRT'nin osteopeni, OP ve osteoporotik fraktür riskini azaltıcı etkisini belirtmiştir.

Horsman ve arkadaşlarının (64) 72 postmenopozal kadın üzerinde östrojen tedavisinin etkinliğini araştırdığı bir çalışmada kemik yapının değerlendirilmesi, morfometrik ve dansitometrik olarak yapılmıştır. Bir gruba kalsiyum ve diğer gruba östrojen tedavisi verilerek iki yıl izlenen vakaların bu süre sonunda yapılan değerlendirmeleri sonucunda; kalsiyum alan gruba oranla östrojen alan grupta kemik kaybı daha az ve kemik morfometrisi daha iyi olarak bulunmuştur.

Eichner ve arkadaşları (65) yaptıkları literatür bazlı bir araştırmada postmenopozal OP'un önlenmesi ve tedavisinde, tedavi seçeneklerini karşılaştırmışlardır. Bu seçenekler; kalsiyum, HRT, bifosfonatlar, raloksifen ve kalsitonin olup, araştırma sonucunda hepsinin KMY'nun gelişmesi ve stabilizasyonunda etkin olduğu, fakat en fazla etkiyi bifosfonatların gösterdiği ifade edilmiştir.

Horsman ve arkadaşları (66), postmenopozal kemik kaybında östrojenin doza bağlı etkinliğini araştırmıştır. Çalışma 120 sağlıklı postmenopozal kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Değerlendirmede, radyografik olarak metakarpların kortikal çaplarındaki değişimler ölçülmüştür. Sonuçta; verilen günlük etinil östradiol dozunun 15 mikrogramın altında olduğu olgularda net kemik kaybı varken, 25 mikrogramın üzerinde olduğu olgularda net kemik kazancı saptanmıştır. Günlük 15-25 mikrogram dozda verilen olgularda ise, ne kazanç ne de kayıp gözlenmemiştir. Düşük dozda östradiol kullanımında kemik kaybı meduller kavitenin genişlemesi şeklinde olup, buna total kemik hacminde azalma eşlik etmemektedir.

Parite ile kemik kütlesi arasındaki ilişki kompleks olup, tam olarak tanımlanamamıştır. Teorik olarak gebelikte kalsiyum ihtiyacı arttığından dolayı, maternal kemik kütlesi bu dönemde azalabilir. Bununla birlikte gebeliğin son üç ayındaki yüksek östrojen düzeyleri ve ağırlık artışına bağlı kemik yüklenmesinden dolayı kemik kütlesi artabilir. Bazı çalışmalar, parite ile kemik kütlesinde bir artış olduğunu bildirirken (67-69), bazıları ise parite ile kemik kütlesi arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (70,71). Bizim çalışma sonuçlarımızda parite ile KMY arasında negatif korelasyon saptanmış olup, doğum sayısı arttıkça, KMY



değerleri azalma göstermektedir. Bu durum, gebelik ve laktasyon sırasında yeterli kalsiyum desteği alınmamış olabileceğini düşündürmektedir.

Fox ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada 65 yaş üzerindeki 2230 beyaz kadın olgu değerlendirilmiş ve reproduktif faktörlerin (parite, laktasyon, menstruasyon) radial kemik dansitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Kemik dansitesinin değerlendirilmesinde single photon absorpsiometri kullanılmıştır. Sonuçlarda, ilave her bir doğum sayısında distal radius kemik dansitesinde % 1.4 artış gözlemlenmiştir.

Drinkwater ve Chesnut (72) yaptıkları bir çalışmada gebelik sırasında total vücut kalsiyumunda bir değişiklik olmadığı, fakat kalça ve ön kol kemik dansitesinde azalma, tibial kemik dansitesinde ise artma olduğunu göstermiştir.

Hoffman ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada paritenin fraktür riskiyle olan ilişkisi değerlendirilmiş ve çalışma sonuçlarına göre üç veya daha fazla çocuğu olan kadınların, nullipar kadınlara göre %35-40 oranla daha düşük fraktür riskine sahip oldukları bildirilmiştir.

Ribot ve arkadaşlarının (74) kalça fraktür risklerini araştırdıkları bir çalışmada parite ile fraktür riski arasında bir ilişki saptamamışlardır. Cumming ve Klineberg'in (75) yaşlı kadınlarda kalça fraktürü riskinde reproduktif faktörlerin etkisini araştırdıkları bir çalışmada parite ile fraktür riski arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Matsushita ve arkadaşları (76) Japon kadınlarda lomber KMY üzerine çok sayıdaki gebeliğin etkisini araştırmışlardır. 113 sağlıklı kadında yapılan bu çalışma sonuçlarına göre çok sayıdaki gebeliğin maternal lomber KMY'nu azaltmadığı saptanmıştır.

Kojima ve arkadaşlarının (77) postmenopozal dönemdeki KMY üzerine parite ve laktasyonun etkilerini araştırdıkları bir çalışmada yaşları 40-69 olan 456 premenopozal ve 713 postmenopozal Japon kadın değerlendirilmiş ve sonuçta laktasyon ve parite gibi reproduktif faktörlerin, postmenopozal dönemdeki KMY'nun major belirleyicisi olmadığı saptanmıştır.

Yaşamın ilk aylarındaki vazgeçilmez besin kaynağı olan anne sütü, bebeğin kemik yapısının gelişmesi için de gerekli kalsiyum ve mineral ihtiyacını karşılar. Anne sütüyle beslenme ve bunun süresinin erişkin hayattaki KMY üzerine etkileri konusunda literatürde yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, üç aydan uzun süreli anne sütü alan 167 olgu ile üç ayın altında anne sütü alan 33 olgu, KMY değerleri açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Jones ve arkadaşları (78), anne sütüyle beslenmenin, prepubertal çocuklardaki kemik kütlelerine etkisini araştırmıştır. 330 tane 8 yaşındaki kız ve erkek çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Anne sütü ile beslenenlerde KMY

ölçümleri termde doğanlarda daha yüksek iken, preterm doğanlarda bu yükseklik gözlenmemiştir. Sadece biberonla beslenenlerle karşılaştırıldığında, üç aydan kısa süreli anne sütü alanlarda da KMY değerleri yüksek olarak bulunmamıştır.

DKK'nin belirlenmesinde genetik faktörlerin rolü büyüktür. Yapılan ikiz çalışmalarında, genetiğin KMY üzerine etkileri gösterilmiştir (79-82). Bu nedenle, OP riski açısından aile öyküsünün pozitif olması, kişinin genetik zemininin olduğunun bir göstergesi olabilir. Çalışma sonuçlarımızda, KMY değerleri ailesinde OP öyküsü olan grupta, aile öyküsü negatif olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak bulundu. Bu durum literatür ile uyumluluk göstermektedir (83-85).

Peris ve arkadaşları (86) yaptıkları bir çalışmada; yaşları 20-51 arasında olan 52 osteoporotik kadını değerlendirmişlerdir. Bu hastaların %56'sında idiopatik OP, %44'ünde sekonder OP saptamışlardır. İdiopatik OP'lu gruptaki olguların %48 gibi önemli bir bölümünde aile hikayesinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Aragones ve Orozco (87) İspanya'daki primer sağlık hizmeti veren birimlerde yaptıkları bir araştırmada, 414 olgunun %32.3'ünün OP tedavisi aldığını, ve bu olguların da %35.5'inde aile öyküsünün pozitif olduğunu rapor etmişlerdir.

Kanis (88) bir yayınında OP açısından klinik risk faktörleri arasında; ileri yaş, daha önce geçirilmiş kırık hikayesi, prematür menopo ve ailede kalça fraktürü öyküsünün pozitif olmasını saymıştır.

Van Der Voort ve arkadaşlarının (89) fraktür riski ile ilişkili faktörleri araştırmak amacı ile yaptıkları bir çalışmada yaşları 50-80 arasındaki 4725 postmenopozal kadın değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre OP ve fraktür riski ile bağlantılı risk faktörleri; vücut kitle indeksindeki değişiklikler, ileri yaş, ailede fraktür hikayesinin olması ve osteoporotik KMY ölçümü olarak belirtilmiştir.

Keen ve arkadaşlarının (90) yaptıkları bir çalışmada; yaşları 45-64 arasında olan 1003 kadın olgu incelenmiştir. Bu olguların 138'inde anne ve/veya kız kardeşte osteoporotik fraktür ( kalça ve/veya el bileğinde ) öyküsünün mevcut olduğu ve aile hikayesi pozitif olan bu grubun KMY değerlerinin, aile öyküsü negatif olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Danielson ve arkadaşları (91), KMY'nun ailesel faktörlerle ilişkisini araştırmak için 207 anne-kız olguyu değerlendirmiş ve maternal KMY'nun kızlardaki KMY için önemli bir bağımsız prediktör olduğunu bildirerek, OP'un erken tanısı ve önlenmesinde pozitif aile öyküsünün önemini vurgulamışlardır.

Premenopozal dönemdeki menstrüel bozuklukların düşük KMY ile ilişkili olabileceğini bildiren birçok yayın mevcuttur (92-98). Amenoreik premenopozal kadınlarda, düşük östradiol düzeyleri KMY'nda azalmaya neden olabilir (99-101). Kısa luteal faz ve anovulasyon durumları düşük progesteron yapımı ile birlikte, omurgada kemik dansitesi kaybıyla bağlantılıdır (92,102). Bizim çalışma sonuçlarımızda da menstrüel siklus bozukluğu olan olguların lomber omurgalarında KMY değerleri, menstrüel siklusları düzenli olan olgulara oranla daha düşüktü. Bazı araştırmacılar ise, luteal faz uzunluğunun KMY değişimi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (103). Amenorenin katabolik etkileri, tüm iskelet bölgelerinde görülür (104-107). KMY'ndaki azalma miktarı, amenorenin süresi ve östrojen eksikliğinin ciddiyetine bağlıdır. Ayrıca bu durum menstrüel düzensizliğin altta yatan nedenine de bağlıdır (95). Menstrüel düzensizlikle birlikte azalma gösteren KMY, düzenli siklusun tekrar başlamasıyla yeniden artış gösterir (96,108,109).

Premenopozal kadınlarda altta yatan nedeni ne olursa olsun menstrüel düzensizlik varlığı, artmış fraktür riski ile birliktedir (110-112).

Fox ve arkadaşlarının (67) 65 yaş üzerindeki kadınlarda yaptıkları çalışmada jinekolojik faktörlerle radial kemik dansitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve menstrüel siklusun uzunluğu, menstrüel kanama miktarı ve menstrüel siklus düzensizlikleri ile radial KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağlantı bulunmamıştır.

Kalsiyumdan zengin beslenme, özellikle büyüme ve gelişme dönemlerinde DKK'ne ulaşmada çok önemlidir. İleri yaşlarda ise kemik kütlelerinin korunmasında önem taşımaktadır (113). Hem genç popülasyonda hem de postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan çalışmalarda diyet kalsiyumu ile KMY arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Çocukluk çağı ve adolesan dönemdeki olgularda yapılan çalışmalarda diyetle alınan kalsiyum ile KMY arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmişken (114,115) bazı araştırmacılar da böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (116-119).

Postmenopozal dönemde yapılan çalışmalarda da aynı çelişki sözkonusudur ve diyet kalsiyumu ile KMY ve fraktür riski arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar kalsiyumun KMY üzerindeki koruyucu etkisinden bahsederken (120,121) bazıları da kalsiyum alımı ile kırık riski arasında bir ilişki saptamamışlardır (122,123). Bizim çalışma sonuçlarımızda diyetle kalsiyum alım düzeyi ile KMY arasında tüm ölçüm bölgelerinde (femur ve lomber) pozitif korelasyon mevcut olup, kalsiyum alım miktarı fazla olan olgularda KMY değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur.

Andon ve arkadaşları (124), 131 sağlıklı postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada diyetle kalsiyum alımı ile lomber omurga KMY ölçümlerini değerlendirmişlerdir. Günlük kalsiyum tüketimi 606mg'dan daha az olan olguların KMY değerleri, bu değerlerin üstünde kalsiyum tüketenlere göre daha düşük bulunmuştur. Diyetle alınan kalsiyumun omurganın kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkisi beklenen bir bulgudur. Çünkü omurga kemikleri metabolik olarak aktif trabeküler kemik yapısında olup, kortikal kemiklere kıyasla yüksek kemik döngüsüne sahiptirler (125).

Michaelsson ve arkadaşları (126) İsveç'li sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaptıkları bir çalışmada diyetle yüksek, orta ve düşük kalsiyum alanları üç gruba ayırmışlar ve yüksek kalsiyum alan grubun KMY değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Orta ve düşük kalsiyum alanlara göre femur boynunda ortalama %11, lomber omurgada %8-11 ve tüm vücut ölçümünde %5-6 oranında farklılık bulmuşlardır. Yine Suleiman ve arkadaşları (127) kalsiyum alımı ile tüm bölgelerdeki KMY arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. van Beresteijn ve arkadaşları (128) 60 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada kalsiyum alım alışkanlığı ile omurga, femoral boyun ve radius KMY değerleri arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır. Riggs ve arkadaşları (129) yaptıkları bir çalışmada kadınlarda diyetle kalsiyum alım düzeyi ile kemik kaybı oranı arasında korelasyon bulamamışlardır. Rodriguez ve arkadaşları da (130) benzer şekilde diyet kalsiyumu ile KMY arasında korelasyon saptamamışlardır.

Spector ve arkadaşlarının (131) yaptığı bir çalışmada menopoz dönemindeki düşük KMY ya da hızlı kemik kaybı olan kadınların belirlenmesinde diyetdeki kalsiyum alımının basit bir şekilde sorgulanmasının yol gösterici olamayacağı sonucuna varılmıştır.

del Puente ve arkadaşları (132) yaşları 45-79 arasında olan 139 kadın olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada olguların diyetle aldıkları kalsiyum miktarlarını sorgulamış ve ayrıca serum kalsiyum ve D vitamini düzeyini ölçmüşlerdir. KMY değerlendirmesini lomber omurga ve femurdan DEXA ile yapmışlardır. İki yıllık takip sonucunda aynı değerlendirmeler tekrar yapılmıştır. Sonuçta; diyetle kalsiyum alımı miktarı ve serum kalsiyum ve D vitamini düzeyinin lomber ve femur KMY değişimleri için bağımsız belirleyiciler olduğu ifade edilmiştir.

OP'un önlenmesinde olduğu kadar tedavisinde de kalsiyum alımının rolü büyüktür. Birçok çalışmada OP tedavisinde diyet kalsiyumunun öneminden bahsedilmiştir (133).

Feskanich ve arkadaşları (134), kalça fraktürü riski ile günlük kalsiyum ve D vitamini alımı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları bir çalışmada 72337 postmenopozal kadını

18 yıl süresince izlemişlerdir. Bu süre sonunda 603 kadında düşük veya orta şiddetteki travmaya bağlı fraktür tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarında günlük kalsiyum alımı miktarı ile kalça fraktür riski arasında ilişki saptamamışlardır. Aynı çalışma sonuçlarına göre günlük D vitamini alımı; 12.5mcg'dan fazla olanlarda, 3.5mcg olanlara oranla kalça fraktürü riski daha düşük bulunmuştur.

Videman ve arkadaşlarının (135) KMY'nun belirlenmesinde genetik zemin üzerine çevresel faktörlerin etkisini araştırdıkları bir çalışmada 35-69 yaş arasında 105 monozigotik ikiz erkek değerlendirilmiştir. Olguların adult dönemlerindeki diyetle kalsiyum alım düzeyleri, sigara ve egzersiz alışkanlıkları kaydedilerek, bu değişkenlerin KMY ile ilişkisi ve kardeşler arasındaki farklar araştırılmıştır. Sonuçta; diyetle alınan kalsiyum düzeyi femur boynu KMY ile ilişkili, vücut ağırlığı ve egzersizler femur boynu ve lomber omurga KMY ile ilişkili saptanırken, sigara içimi ile KMY arasında bağlantı bulunmamıştır. Böylece; genetik yapının etkisi altında çevresel faktörlerin KMY'nu etkileyebileceği ifade edilmiştir.

Kalkwarf ve arkadaşları (136) bir çalışmada kadınların çocukluk ve adolesan dönemlerindeki süt içme alışkanlıklarının, adult kemik dansitesine ve osteoporotik fraktür riskine etkisini araştırmışlardır. 3251 beyaz kadının değerlendirildiği bu çalışmada süt alımı düşük miktarda olanların, fazla süt içenlere oranla KMY değerleri daha düşük ve fraktür riski daha yüksek ( yaklaşık iki kat ) olarak bulunmuştur.

Mendez ve arkadaşları (137) bir çalışmada 45-63 yaş arası kadınlarda diyetle kalsiyum ve fosfor alımının KMY ile ilişkisini araştırmış ve aralarında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptamamıştır.

Wallace ve Ballard (138) bir çalışmalarında genç kadınlarda yaşam süresince yapılan fiziksel aktivite ve diyetle alınan kalsiyum miktarının KMY ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu amaçla 42 kadın olgu çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların menstruel sikluslarının düzenli olmasına dikkat edilmiştir. KMY değerlendirmeleri DEXA ile lomber omurga ve femurdan yapılmış ve çalışma sonunda diyetle kalsiyum alım miktarı ve fiziksel aktivite düzeyleri ile KMY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Stear ve arkadaşları (139) yaptıkları bir çalışmada 16-18 yaşındaki kızlarda kalsiyum desteği ve egzersizin KMY'na etkisini araştırmışlardır. Çalışma için, yaş ortalaması 17,3 olan 144 kız olgunun bir grubuna günlük 1000mg kalsiyum desteği verilmiş, diğer gruba haftada üç kez 45 dakika süreyle egzersiz yaptırılmıştır. Çalışma sonunda hem egzersiz yapan grupta hem de kalsiyum desteği verilen grupta KMY'nda anlamlı şekilde artış gözlenmiştir.

OP riskinin azaltılmasında DKK'nin mümkün olabilen en üst düzeyde oluşturulması önem taşır. DKK'nin belirlenmesinde genetik faktörlerin önemli rolü olsa da, kişinin yaşam stili faktörleri de sonucu etkiler. Sigara kullanım alışkanlığı ve kafein tüketiminin bu faktörlerden birkaçı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (140-144).

Liu ve arkadaşları (145) yaptıkları bir çalışmada sigara içmenin insan kemik iliği osteoprogenitör hücreleri ve osteoblastlara etkisini araştırmıştır. Sigara içenlerde her iki hücre tipinin içmeyenlere oranla inhibe olmuş durumda olduğunu saptamışlardır. Bu durumun kemik remodelingini etkilediğinden ve OP gelişimine katkıda bulunabileceğinden bahsetmişlerdir.

Sigara kullanımı, OP tedavisi gören hastalarda tedaviye cevabı etkileyebilir. Mueck ve Seeger (146), postmenopozal dönemde HRT alan 8500 kadın olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sigara kullanan grupta (tüm olguların %50'si) kullanmayan gruba oranla tedavinin etkinliğini daha düşük olarak bulmuşlardır. Chapurlat ve arkadaşlarının (147) bir çalışmasında ise raloksifen tedavisi alan hastalarda sigara kullanımının tedaviye etkisi araştırılmıştır. Tedavi başlanmadan önce yapılan bazal KMY ölçümlerinde sigara kullanan grubun değerleri kullanmayanlara oranla daha düşük bulunmuştur. 4 yıllık raloksifen tedavisi sonunda her iki grupta da KMY ölçümleri bazale göre daha yüksek saptanmış ve iki grup arasında KMY değerleri açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre sigara kullanımının raloksifen tedavisini etkilemediği bildirilmiştir.

Yano ve arkadaşları (148), sıçanlarda yaptığı bir çalışmada, sigara kullanımının paratiroid bez ve femur üzerine etkisini araştırmışlardır. Sigara dumanına maruz bırakılan grubun ( haftada dört gün, günde dört kez, beş dakika süre ile, on iki hafta boyunca) paratiroid bezinde sekretuar granüller ve golgi kompleksinde artış saptamışlardır. Yine bu grubun femur morfolojileri incelendiğinde, kontrol grubuna oranla daha geniş rezorpsiyon alanları görülmüştür. Bu durum, sigaranın osteoporotik etkisi ile ilişkilidir.

Godfrey ve arkadaşları (149), 145 infanti değerlendirdikleri bir çalışmada KMY'nu DEXA ile belirlemişlerdir. Gebeliği döneminde sigara kullanan kadınların bebeklerindeki KMY değerlerini kullanmayanlara oranla daha düşük olarak bulmuşlardır.

Ceinos ve arkadaşlarının (150) genel popülasyonda menopoz başlangıç yaşı ve OP ile bağlantılı risk faktörlerini araştırdığı 2 yıllık prospektif bir çalışmada uzun süreli amenorenin OP açısından büyük risk yarattığını ve sigara kullanımının erken menopoza neden olduğunu saptamışlardır. Bilindiği üzere, erken menopoz da OP risk faktörleri arasında yer alır. Spangler (151) de bir yayınında sigaranın antiöstrojenik etki ile erken menopoz ve OP'a

neden olabileceğini vurgulamıştır. Meek ve Finch(152) bir yayınlarında sigara kullanımının moleküler mekanizması tam bilinmemekle birlikte azalmış serum östrojen düzeyi ve artmış 2-hidroksiöstrojen seviyesi ile ilişkili olduğunu ve böylece sigaranın antiöstrojenik etki gösterdiğini belirtmiştir.

Albrand ve arkadaşlarının (153) yaptığı çalışmada sağlıklı postmenopozal kadınlarda osteoporozla bağlı kırıkların bağımsız prediktörlerinin saptanması amaçlanmıştır. Yaşları  $59.1 \pm 9.8$  olan 672 sağlıklı postmenopozal kadın çalışmaya alınmıştır. Başlangıç incelemelerinde; olguların demografik özellikleri, ilaç kullanım öyküleri, fraktür hikayeleri, özgeçmişlerinde hastalık hikayeleri, alkol kullanım alışkanlığı, kafein tüketim miktarı, günlük kalsiyum alımı, sigara alışkanlığı, ailesindeki fraktür hikayesi ve egzersiz alışkanlıkları kaydedilmiş ve KMY ölçümleri yapılmıştır. Olgular  $5.3 \pm 1.1$  yıl izlenmiştir. Bu süre içinde 81 osteoporotik fraktür meydana gelmiştir. Çalışma sonuçlarına göre osteoporotik fraktür riskini artırmayan faktörler; vücut ağırlığı, ağırlık kaybı, boy kısalması, sigara içimi, HRT olarak belirlenmiştir. Kırık riski ile ilişkili faktörler olarak; kemik yapısı, fiziksel aktivite eksikliği, kas fonksiyonlarında yetersizlikler, annede kırık hikayesinin olması, düşmeler ve ileri yaş bildirilmiştir.

Szulc ve arkadaşlarının (154) bir çalışmasında sigaranın kemik metabolizmasına etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 51-85 olan 719 erkek olgu dahil edilmiştir. Bu olgular sigara içme durumlarına göre üç gruba ayrılmıştır. 83 olgunun yeni içici, 405 olgunun eski içici ve 231 olgunun hiç sigara içmediği belirlenmiştir. Sigara içme miktarının hem eski hem de yeni içicilerde orta düzeyde (günde ortalama 10 sigara) olmasına dikkat edilmiştir. Üç grubun da kemik formasyon markerlerinin birbirinden farksız olduğu ve idrarda bakılan kemik rezorpsiyon markerlerinin son günlerde sigara içmeye başlayanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. KMY ölçüm sonuçları yeni ve eski içicilerde benzer bulunurken; eski içicilerin KMY'lerinin hiç sigara içmeyenlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

Guthrie ve arkadaşlarının (155) OP risk faktörlerini belirlemek amacı ile premenopozal ve erken perimenopozal kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada yaşları 46-56 olan 224 kadın olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların KMY değerlendirmesi lomber omurga ve femur boynundan DEXA ile yapılmıştır. Dört yıllık izlem sonunda hastalar tekrar değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre vücut ağırlığındaki artış ve diyetle kalsiyum alım düzeyi KMY ile pozitif korelasyon gösterirken; kafein alımı, egzersiz alışkanlığı, eski veya yeni sigara içiciliği ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır.

Hannan ve arkadaşlarının (156) yaptığı Framingham OP çalışmasında yaşlı erkek ve kadınlarda uzun kemik kaybı için risk faktörleri araştırılmıştır. Yaşları 67-90 arasında olan 800 olgu dört yıl süre ile izlenmiştir. Çalışma sonucunda yaşlılarda kemik kaybı ile bağlantılı risk faktörleri; kadın cinsiyet, zayıf vücut yapısı, ağırlık kaybı ve sigara kullanımı olarak belirtilmiştir. Yine kadınlarda son zamanlarda kullandığı östrojen tedavisinin kemik yapının korunmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Kafein tüketimi, fiziksel aktivite ve D vitamini veya kalsiyum alımının KMY ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

Hegarty ve arkadaşları (157) yaşlı kadınlarda çay içimi ile KMY'nun ilişkisini araştırmıştır. Yaşları 65-76 arasında olan 1256 kadın olgu değerlendirilmiştir. KMY ölçümleri lomber omurga ve femurdan yapılmıştır. 1134 olgunun çay içen ve 122 olgunun çay içmeyen kadınlar olduğu belirlenmiştir. Çay içenlerin KMY değerlerinin içmeyenlere oranla önemli ölçüde daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu durumun çayın içerdiği flavonoidlere bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Swaminathan (158), OP patogeneğinde nutrisyonel faktörlerin öneminin büyük olduğunu belirterek yaşlılarda kemik kaybı oranının azaltılması ve gençlerde DKK'nin maksimum oluşturulabilmesinin diyet değişiklikleri ile mümkün olabileceğini ve böylece fraktür riskinin azaltılabileceğini bildirmiştir. Yapılabilecek faydalı diyet değişiklikleri; diyetle kalsiyum ve D vitamini alımının artırılması, tuz, protein, kafein ve fosfat alımının orta derecede azaltılması ve potasyum ve magnezyum alımının artırılmasıdır.

Tudor Locke ve McColl (159) bir yayınlarında; amenore, düşük kilo, düzensiz beslenme ve sigara içiminin değiştirilebilir risk faktörleri olduğunu ve parite, laktasyon, orta düzeyde alkol ve kafein alımının premenopozal dönemde kemik üzerine etkisi olmadığını ifade etmişlerdir.

Heaney (160), bir çalışmasında kafeinin kalsiyum metabolizması ve kemik üzerine etkilerini araştırmıştır. Kafeinin, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya neden olduğunu fakat idrarla kalsiyum atılım miktarını etkilemediğini bildirmiştir. Çalışma sonunda, fazla kafein tüketenlerde diyetle kalsiyum alımının az olması halinde kemik fraktür riskinin artabileceğini ifade etmiştir.

Bizim çalışma sonuçlarımızda da bir çok literatür ile uyumlu şekilde kafeinli içecek tüketim miktarı ile KMY arasında bağlantı bulunmadı. Sigara kullanımı ile KMY değerleri arasında ise güçlü bir ilişki görüldü. Hemen hemen tüm ölçüm bölgelerinde KMY değerleri sigara kullanım öyküsü olanlarda, hiç sigara kullanmayanlara oranla belirgin ölçüde düşüktü. Eskiden sigara kullanıp bırakmış olan eski içiciler ile, halen sigaraya devam eden grup



arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, DKK'nin oluştuğu yıllarda çevresel faktörlerin önemli olabileceğini ve postmenopozal KMY'nu değiştirebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma sonuçlarımız; kişilerin genetik faktörle belirlenen KMY'larının çevresel faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir.



## SONUÇLAR

Çalışmamızda OP açısından risk faktörlerinin irdelenmesi amacı ile postmenopozal dönemdeki kadınlar değerlendirildi. Olguların; menstrüel bozukluk öyküleri, ailelerinde OP veya osteoporotik kırık hikayesi olması durumu, anne sütü alma süreleri, doğum sayıları, HRT öyküleri, premenopozal dönemde diyetle kalsiyum alım düzeyleri, sigara içme alışkanlıkları ve kafeinli içecek tüketimlerinin postmenopozal KMY'ları ile ilişkileri araştırıldı. Çalışma sonuçlarımıza göre:

1. Olguların yaşları ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon,
2. Olguların menopoza girme süreleri ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon,
3. Doğum sayısı ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.
4. Olguların menopoza girme yaşları ile KMY değerleri arasında ilişki bulunmadı.
5. HRT kullanan olguların L2-4, L2, L4, femur boynu ve femur trokanter KMY değerleri, kullanmayan gruptan daha yüksek bulundu.
6. Anne sütü alma süresi ile KMY değerleri arasında ilişki yoktu.
7. Ailesinde OP yada osteoporotik kırık öyküsü olanların KMY değerleri aile hikayesi negatif olanlardan daha düşük olarak tespit edildi.
8. Menstrüel bozukluk öyküsü olanların L2-4 ve L4 KMY değerleri menstrüel siklusları düzenli olan gruptan daha düşüktü.
9. Günlük kalsiyum alımı 600 mg'dan daha az olan grupta KMY değerlerinin en düşük, 600-1000 mg olan grupta orta ve 1000 mg'dan fazla olan grupta en yüksek olduğu görüldü.

10. Sigara kullanan olguların KMY değerleri, kullanmayan gruptan daha dūřuk olarak bulundu. Sigarayı bırakan olgularla halen sigara içen olan olguların KMY değerleri farksızdı.

11. Olguların kafeinli içecek tūketim miktarları ile KMY deęerleri arasında iliřki bulunmadı.

Sonuçta; kiřilerin postmenopozal dōnemdeki KMY'ları ūzerine genetik faktōrlerin yanısıra; beslenme ve sigara alışkanlıęı gibi çevresel faktōrler, HRT, menstrüel siklus dūzeni ve paritenin de etki edebileceęi dūřünōldū.



## ÖZET

OP; kompleks multifaktöriyel durumlarla karakterize, kemik kütlesinde azalma ve mikromimarisinde bozulma ile seyredip, fraktür riskinde artışa yol açan bir hastalıktır. Kemik gücünün göstergesi olan kemik kütlesi ve kalitesinin belirlenmesindeki en önemli faktör genetik yapı olmakla birlikte; beslenme, çevresel faktörler, alışkanlıklar ve yaşam stili gibi diğer birçok faktör bu durumu etkileyebilir. Bu çevresel faktörler kemik kütlesinin oluşturulması OP'un önlenmesi ve tedavisinde önemli değiştirilebilir durumlardır.

Bu çalışmada OP risk faktörlerinin araştırılması amacı ile yaşları 42-84 olan 200 postmenopozal kadın olgu retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların demografik özellikleri, menopoza girme yaşları ve menopoz süreleri, anne sütü alma süreleri, menstrüel siklus düzenleri, ailelerinde OP veya osteoporotik fraktür öyküsü olup olmadığı, HRT alıp almadıkları, doğum sayıları, premenopozal dönemlerindeki gıdalarla günlük kalsiyum alım miktarı, günlük kafeinli içecek tüketim miktarı, sigara ve alkol alışkanlıkları belirlendi. Tüm olguların DEXA ile lomber omurga ve femurdan yapılmış olan KMY değerlendirmeleri kaydedildi. Sorgulanan risk faktörlerinin KMY değerleri ile ilişkisi ve gruplar arası farklar incelendi. Çalışma bulgularında yaş, menopoz süresi ve doğum sayısı ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Anne sütü alma süresi ve kafeinli içecek tüketim miktarı ile KMY arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Menstrüel siklus bozukluğu olanlarda olmayanlara göre, ailesinde OP veya osteoporotik fraktür hikayesi olanlarda aile hikayesi negatif olanlara göre ve HRT almayanlarda alan gruba göre KMY değerleri daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Günlük kalsiyum alım miktarı fazla olanlarda KMY değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Sigara kullananlarda KMY değerleri kullanmayan gruba oranla daha düşüktü ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; ileri yaş, menoz süresi, menstrüel siklus bozuklukları, ailede OP öyküsünün olması, doğum sayısı, HRT kullanımı, gıdalarla günlük kalsiyum alımı ve sigara kullanma alışkanlığının OP ile ilişkili risk faktörleri olduğu tespit edildi. Kafeinli içecek tüketimi ve anne st alma süresi ile KMY arasında ilişkinin olmadığı görüldü.



# **INFLUENCE OF DAILY INTAKE OF CALCIUM, CAFFEINE DRINKS AND NICOTINE HABITS ON POSTMENOPAUSAL BONE MINERAL DENSITY**

## **SUMMARY**

Osteoporosis (OP) is a complex and multifactorial disease which is characterized by the decrease of bone mass and deteriorations in microstructure causing higher fracture risk. Although genetic structure is the most important factor determining bone mass and quality are influenced by many factors such as eating, environment, habits and life style. These enviromental factors are changeble conditions in formation of bone mass, prevention and treatment of OP.

In this study, 200 postmenopausal women between ages 42-84 were examined retrospectively with an aim of searching for OP risk factors. The following parameters were evaluated on the demographic features of the women; the menopause age, duration of menopause period, duration of their breastfeeding in their childhood, regularity of menstrual periods, whether there is anyone who has OP or osteoporotic fracture among their family, whether they had hormon replacement therapy, their parities, the amount of calcium taken daily in premenopausal periods, the amount of having drinks with caffeine and whether they have any bad habits like smoking and alchol.

The evaluation of bone mineral density (BMD) of lumber spine and femur was performed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The relation of questioned risk factors with BMD values and differences in groups was investigated. A negative correlation

was revealed between age, menopause period and number of birth with BMD values ( $p < 0.05$ ). No relation was found between the duration of feeding with mother milk, drinking caffeine drinks with BMD values ( $p > 0.05$ ). The level of BMD was lower in the women who had menstrual period disorder, who had someone with OP or osteoporotic fracture in her family and who didn't get HRT ( $p < 0.05$ ). The women who had high daily calcium intake, BMD values were significantly higher ( $p < 0.05$ ). BMD values of smokers were lower than the nonsmokers ( $p < 0.05$ ).

To sum up; we have revealed that the following factors are the risk factors in relation with OP; old age, duration of menopause, disorders of menstrual periods, having someone who has OP in family, number of pregnancies, not having HRT, less amount of calcium taken daily and finally the smoking habit. No relation was found between BMD and consumption of drinks with caffeine and duration of feeding with mother milk.



## KAYNAKLAR

1. Göksoy T: Kemik yoğunluğu ölçüm yöntemleri. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2(8):477-483
2. Eryavuz M: Osteoporoz epidemiyolojisi. Kutsal YG. (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:8-32
3. Nas K, Çevik R: Osteoporozda risk faktörleri. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:69-94
4. Yılmaz C: Primer osteoporoz tedavisi. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:93-98
5. Tanakol R: Metabolik kemik hastalıkları. Sencer E (Editör). Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:75-91
6. Tüzün F: Osteoporozda genel bakış. Tüzün F (Editör). Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz ve Kemik Kalitesi'nde. İstanbul: And Yayınevi, 2003:1-12
7. Kutlu M: Kemik dokusu ve fizyolojisi. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:5-29
8. Kanis JA: Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: Kanis JA (Ed.). Osteoporosis. London: Blackwell Healthcare Communications Ltd., 1997:22-55
9. Biberoglu S: Osteoporoz patogenezi. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:33-55
10. Kutsal YG: Osteoporoz. Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1872-1893



11. Akarırmak Ü: Metabolik kemik hastalıkları. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü (Editörler). Hareket Sistemi Hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:127-148
12. Biberöglü S: Sekonder osteoporoz. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:56-72
13. Gençosmanoğlu BE, Eryavuz M: Osteoporozda genetik yaklaşım. Osteoporoz Dünyasından 2001;7(3):101-105
14. Deviren A: Osteoporoz genetiği. Tüzün F (Editör). Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz ve Kemik Kalitesi'nde. İstanbul: And Yayınevi, 2003:35-50
15. Wolker-Bone K, Dennison E, Cooper C: Epidemiology of osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001;27(1):1-18
16. Dinç A, Eryavuz M: Osteoporoz ve diyet. Osteoporoz Dünyasından 2002;8(2):89-93
17. Aksoy H: Beslenme ve kemik dansitesi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:199-204
18. Tanakol R: Osteoporozda kalsiyum, D Vitamini, Kalsitonin Tedavisi. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:107-119
19. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM et al.: Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcified Tissue Int 1992;51(2):105-110
20. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A: Osteoporoz risk faktörleri. Tüzün F, Akarırmak Ü (Editörler). Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz'da. İstanbul: Kansu Kitabevi, 2002:37-45
21. Slemenda CW: Cigarettes and the skeleton. N Engl J Med 1994;330(6):430-431
22. Eryavuz M: Osteoporoz epidemiyolojisi. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:6-21
23. Önelge S: Osteoporoz ve diyet. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:137-145
24. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G: Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. Calcified Tissue Int 1987;40(6):310-314
25. Öncel S: Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:73-80

26. Cantürk F: Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:93-98
27. Bayraktar M: Osteoporoz; epidemiyoloji ve klinik. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:51-66
28. Akyüz G: Osteoporozda ağrı mekanizması ve ağrının yaşam kalitesi üzerine etkisi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:239-242
29. Öncel S: Osteoporozda klinik bulgular. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:243-253
30. Kutsal YG: Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:81-103
31. Bayraktar F: Osteoporozda tanı yöntemleri. Candegir Y (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:67-92
32. Göksoy T: Osteoporotik kemiğin görüntülenmesi ve mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:269-285
33. Sepici V: Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemler. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:104-118
34. Tüzün Ş: Osteoporozun tanısında biyokimyasal belirteçlerin yeri. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:263-268
35. Ataman Ş: Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:57-65
36. Swaminathan R: Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta 2001;313(1-2):95-105
37. Kenny AM, Prestwood KM: Osteoporosis; pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. Rheum Dis Clin N Am 2000;26(3):569-591
38. Göksoy T: Osteoporoz tanısında kemik histomorfometrisi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:301-306
39. Sarı H: Osteoporozda ayırıcı teşhis ve osteomalasi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:225-238
40. Süldür N: Osteoporozda ayırıcı tanı. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:124-135

41. Atalay F: Osteoporozun önlenmesi. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: 1998:171-194
42. Dinçer G: Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları; alternatif ilaçlar. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:207-233
43. Morgan SL: Calcium and vitamin D in osteoporosis. Rheum Dis Clin N Am 2001;27(1):101-130
44. Arasıl T, Yavuzer G: Osteoporozda aktif vitamin D metabolitleri. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:319-323
45. Tetik S: Osteoporoz tedavisinde kalsitonin. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:353-362
46. Cerrahoğlu L: Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:329-335
47. Arasıl T: Osteoporozda medikal tedavi, yeni tedavi stratejileri, kombine tedaviler. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:172-187
48. Göksoy T: Florid tedavisi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:341-352
49. Göksoy T: Osteoporoz tedavisinde PTH'nın yeri. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:377-382
50. Ertüngealp E: Postmenopozal osteoporozda hormon replasman tedavisi. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:363-372
51. Eskiuyurt N: Osteoporoz rehabilitasyonu. Kutsal YG (Editör). Osteoporoz'da. İstanbul: Sürat Matbaacılık, 1998:234-274
52. Akşit R: Osteoporozda fizik tedavi ve rehabilitasyon. Göksoy T (Editör). Osteoporozda Tanı ve Tedavi'de. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:411-420
53. Cerrahoğlu L, Duruöz MT, Tıkız C, Ölçenler S, Tulukoğlu N, Süsin A: Postmenopozal kadınlarda diyetle kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. Osteoporoz Dünyasından 2002;8(4):173-177
54. Peker Ö, El Ö, Gülbahar S, Akalın E, Öncel S, Kutsal YG: Farklı sosyoekonomik düzeydeki postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2001;7:105-112

55. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, Eisman JA: Genetics of osteoporosis. *Brit J Rheumatol* 1994;33(11):1007-1011
56. Yılmaz C: Osteoporozun etyopatogenezi. Yılmaz C (Editör). Tüm Yönleriyle Osteoporoz'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:30-50
57. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R: Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999;21(6):1025-1044
58. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7(4):390-406
59. Compston JE: Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1992;36(3):223-224
60. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH: Femoral bone loss progresses with age; a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994;9(12):1959-1965
61. Ensrud KE, Palermo L, Black DM, Cauley J, Jergas M, Orwoll ES et al.: Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age; longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1778-1787
62. Levine JP: Long-term estrogen and hormone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Womens Health Rep* 2003;3(3):181-186
63. Burkman RT: Hormone replacement therapy. *Minerva Ginecol* 2003;55(2):107-116
64. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BE: Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal women. *Brit Med J* 1977;2(6090):789-792
65. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM: Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):711-724
66. Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C: The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *New Engl J Med* 1983;309(23):1405-1407
67. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M et al.: Reproductive correlates of bone mass in elderly women. *J Bone Miner Res* 1993;8(8):901-908
68. Melton III LJ, Bryant SC, Wahner HW, O'Fallon WM, Malkasian GD, Judd HL et al: Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporosis Int* 1993;3(2):76-83
69. Laitinen K, Valimaki M, Keto P: Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcified Tissue Int* 1991;48(4):224-231

70. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Hollenbach KA: Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992;136(9):1052-1059
71. Hreshchyshyn MM, Hopkins A, Zylstra S, Anbar M: Associations of parity, breastfeeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):318-322
72. Drinkwater BL, Chesnut III CH: Bone density changes during pregnancy and lactation in active women; a longitudinal study. *Bone Miner* 1991;14(2):153-160
73. Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL, Gammon MD, O'Brien LA: Parity, lactation and hip fracture. *Osteoporosis Int* 1993;3(4):171-176
74. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Albarede JL, Mansat M, Utheza G et al.; Risk factors for hip fracture. *Bone* 1993;14(1):77-80
75. Cumming RG, Klineberg RJ: Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):684-691
76. Matsushita H, Kurabayashi T, Tomita M, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K: The effect of multiple pregnancies on lumbar bone mineral density in Japanese women. *Calcified Tissue Int* 2002;71(1):10-13
77. Kojima N, Douchi T, Kosha S, Nagata Y: Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life. *Maturitas* 2002;41(3):203-209
78. Jones G, Riley M, Dwyer T: Breastfeeding in early life and bone mass in prepubertal children: a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2000;11(2):146-52
79. Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R: Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest* 1992;90(6):2464-2471
80. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S: Genetic determinants of bone mass in adults; a twin study. *J Clin Invest* 1987;80(3):706-710
81. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC: Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6(6):561-567
82. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G: Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone* 1987;8(4):207-209

83. Messinger-Rapport BJ, Thacker HL: Prevention for the older woman. A practical guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Geriatrics* 2002;57(4):16-18
84. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE: Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 1999;14(4):633-643
85. Turner LW, Taylor JE, Hunt S: Predictors for osteoporosis diagnosis among postmenopausal women: results from a national survey. *J Women Aging* 1998;10(3):79-96
86. Peris P, Guanabens N, 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 Rheu* 2002;32(1):64-70
87. Aragonés Fores R, Orozco Lopez P: Diagnosing osteoporosis in primary care in Spain. *Aten Primaria* 2002;30(6):350-356
88. Kanis JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929-1936
89. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ: Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporosis Int* 2001;12(8):630-638
90. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD: Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporosis Int* 1999;10(2):161-166
91. Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD et al.: Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res* 1999;14(1):102-110
92. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Rexworthy C, Lentle BC: Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. *Am J Med*;96(6):521-530
93. Drinkwater BL, Bruemner B, Chesnut III CH: Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990;263(4):545-548
94. Micklesfield LK, Lambert EV, Fataar AB, Noakes TD, Myburgh KH: Bone mineral density in mature, premenopausal ultramarathon runners. *Med Sci Sport Exer* 1995;27(5):688-696

95. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS: Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *Brit Med J* 1990;301(6755):790-793
96. Jonnavithula S, Warren MP, Fox RP, Lazaro MI: Bone density is compromised in amenorrhoeic women despite return of menses: a 2-year study. *Obstet Gynecol* 1993;81(5):669-674
97. Keen AD, Drinkwater BL: Irreversible bone loss in former amenorrhoeic athletes. *Osteoporosis Int* 1997;7(4):311-315
98. Salamone LM, Gregg E, Wolf RL, Epstein RS, Black D, Palermo L et al.: Are menopausal symptoms associated with bone mineral density and changes in bone mineral density in premenopausal women? *Maturitas* 1998;29(2):179-187
99. Sowers MR, Shapiro B, Gilbraith MA, Jannausch M: Health and hormonal characteristics of premenopausal women with lower bone mass. *Calcified Tissue Int* 1990;47(3):130-135
100. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG, Miller DT, Sgoutas DS, Coralli CH et al.: Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1989;69(3):533-539
101. Sowers M, Randolph JF Jr, Crutchfield M, Jannausch ML, Shapiro B, Zhang B et al.: Urinary ovarian and gonadotropin hormone levels in premenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 1998;13(7):1191-1202
102. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE: Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990;323(18):1221-1227
103. De Souza MJ, Miller BE, Sequenzia LC, Luciano AA, Ulreich S, Stier S et al.: Bone health is not affected by luteal phase abnormalities and decreased ovarian progesterone production in female runners. *J Clin Endocr Metab* 1997;82(9):2867-2876
104. Myerson M, Gutin B, Warren MP, Wang J, Lichtman S, Pierson RN Jr: Total body bone density in amenorrhoeic runners. *Obstet Gynecol.* 1992;79(6):973-978
105. Myburgh KH, Hutchins J, Fataar AB, Hough SF, Noakes TD: Low bone density is an etiologic factor for stress fractures in athletes. *Ann Intern Med* 1990;113(10):754-759
106. Myburgh KH, Bachrach LK, Lewis B, Kent K, Marcus R: Low bone mineral density at axial and appendicular sites in amenorrhoeic athletes. *Med Sci Sport Exer* 1993;25(11):1197-1202

107. Rencken ML, Chesnut III CH, Drinkwater BL: Bone density at multiple skeletal sites in amenorrheic athletes. *JAMA* 1996;276(3):238-240
108. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chesnut III CH: Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. *JAMA* 1986;256(3):380-382
109. Lindberg JS, Powell MR, Hunt MM, Ducey DE, Wade CE: Increased vertebral bone mineral in response to reduced exercise in amenorrheic runners. *Western J Med* 1987;146(1):39-42
110. Marcus R, Cann C, Madvig P, Minkoff J, Goddard M, Bayer M et al.: Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. *Ann Intern Med* 1985;102(2):158-163
111. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR: The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991;265(9):1133-1138
112. Barrow GW, Saha S: Menstrual irregularity and stress fractures in collegiate female distance runners. *Am J Sport Med* 1988;16(3):209-216
113. Recker RR: Prevention of osteoporosis: calcium nutrition. *Osteoporosis Int* 1993;3(1):163-165
114. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G: Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in the forearms of girls aged 13 and 15. *J Intern Med* 1994;236(4):385-390
115. Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger Bjet al.: Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995;62(2):417-425
116. Lotborn M, Bratteby LE, Samuelson G, Ljunghall S, Sjostrom L: Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents. *Osteoporosis Int* 1999;9(2):106-114
117. Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, Pasanen M, Sievanen H, Oja P et al.: Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(1):54-59
118. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM: Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocr Metab* 1997;82(1):57-62



119. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocr Metab* 1991;73(6):1332-1339
120. Kreiger N, Gross A, Hunter G: Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21(5):953-958
121. Cooper C, Barker DJ, Wickham C: Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *Brit Med J* 1988;297(6661):1443-1446
122. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL: A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporosis Int* 1992;2(3):122-127
123. Cumming RG, Klineberg RJ: Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139(5):493-503
124. Andon MB, Smith KT, Bracker M, Sartoris D, Saltman P, Strause L: Spinal bone density and calcium intake in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991;54(5):927-929
125. Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, McCabe LD, Proulx WR, Michon K et al.: Dietary calcium, protein, and phosphorus are related to bone mineral density and content in young women. *Am J Clin Nutr* 1998;68(3):749-754
126. Michaelsson K, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S: A high dietary calcium intake is needed for a positive effect on bone density in Swedish postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997;7(2):155-161
127. Suleiman S, Nelson M, Li F, Buxton-Thomas M, Moniz C: Effect of calcium intake and physical activity level on bone mass and turnover in healthy, white, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;66(4):937-943
128. van Beresteijn EC, van't Hof MA, de Waard H, Raymakers JA, Duursma SA: Relation of axial bone mass to habitual calcium intake and to cortical bone loss in healthy early postmenopausal women. *Bone* 1990;11(1):7-13
129. Riggs BL, Wahner HW, Melton III LJ, Richelson LS, Judd HL, O'Fallon WM: Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J Clin Invest* 1987;80(4):979-982

130. Rodriguez JA, Novik V: Calcium intake and bone density in menopause. Data of a sample of Chilean women followed-up for 5 years with calcium supplementation *Rev Med Chile* 1998;126(2):145-150
131. Spector TD, Edwards AC, Thompson PW: Use of a risk factor and dietary calcium questionnaire in predicting bone density and subsequent bone loss at the menopause. *Ann Rheum Dis* 1992;51(11):1252-1253
132. del Puente A, Esposito A, Savastano S, Carpinelli A, Postiglione L, Oriente P: Dietary calcium intake and serum vitamin D are major determinants of bone mass variations in women. A longitudinal study. *Aging-Clin Exp Res* 2002;14(5):382-388
133. Moyad MA: Osteoporosis—Part II: Dietary and/or supplemental calcium and vitamin D. *Urol Nurs* 2002;22(6):405-409
134. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Feb;77(2):504-11
135. Videman T, Batti MC, Gibbons LE, Vanninen E, Kaprio J, Koskenvuo M: The roles of adulthood behavioural factors and familial influences in bone density among men. *Ann Med* 2002;34(6):434-443
136. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP: Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):257-265
137. Mendez RO, Gomez MA, Lopez AM, Gonzalez H, Wyatt CJ: Effects of calcium and phosphorus intake and excretion on bone density in postmenopausal women in Hermosillo, Mexico. *Ann Nutr Metab* 2002;46(6):249-253
138. Wallace LS, Ballard JE: Lifetime physical activity and calcium intake related to bone density in young women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11(4):389-398
139. Stear SJ, Prentice A, Jones SC, Cole TJ: Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18-y-old adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):985-992
140. Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA: Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1999;14(12):2143-2149

141. Hata M, Miyao M, Mizuno Y: Osteoporosis as a lifestyle-related disease *Nippon Rinsho* 2003;61(2):305-313
142. Ilich JZ, Kerstetter JE: Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19(6):715-737
143. Cohen AJ, Roe FJ: Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol* 2000;38(2-3):237-253
144. Ullom-Minnich P: Prevention of osteoporosis and fractures. *Am Fam Physician* 1999;60(1):194-202
145. Liu X, Kohyama T, Kobayashi T, Abe S, Kim HJ, Reed EC et al.: Cigarette smoke extract inhibits chemotaxis and collagen gel contraction mediated by human bone marrow osteoprogenitor cells and osteoblast-like cells. *Osteoporosis Int* 2003;14(3):235-242
146. Mueck AO, Seeger H: Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Arzneimittel-Forsch* 2003;53(1):1-11
147. Chapurlat RD, Ewing SK, Bauer DC, Cummings SR: Influence of smoking on the antiosteoporotic efficacy of raloxifene. *J Clin Endocr Metab* 2001;86(9):4178-4182
148. Yano R, Hayakawa D, Emura S, Chen H, Ozawa Y, Taguchi H et al.: Effects of cigarette smoke exposure on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland. *Histol Histopathol* 2002;17(2):375-381
149. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T et al.: Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res* 2001;16(9):1694-1703
150. Ceinos Arcones M, Acosta Estevez E, Martin Perpignan C, Yeves Yeves L, Atienza Lopez JM, Gonzalez Galan MA: Risk factors related to osteoporosis and age of onset of menopause in the general population. *Aten Primaria* 1999;24(3):140-144
151. Spangler JG: Smoking and hormone-related disorders. *Prim Care* 1999;26(3):499-511
152. Meek MD, Finch GL: Diluted mainstream cigarette smoke condensates activate estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor-mediated gene transcription. *Environ Res* 1999;80(1):9-17
153. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD: Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone* 2003;32(1):78-85

154. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD: Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocr Metab* 2002;87(2):666-674
155. Guthrie JR, Ebeling PR, Dennerstein L, Wark JD: Risk factors for osteoporosis: prevalence, change, and association with bone density. *Medscape Womens Health* 2000;5(5):150-153
156. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW et al.: Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):710-720
157. Hegarty VM, May HM, Khaw KT: Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):1003-1007
158. Swaminathan R: Nutritional factors in osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1999;53(7):540-548
159. Tudor-Locke C, McColl RS: Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporosis Int* 2000;11(1):1-24
160. Heaney RP: Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol* 2002;40(9):1263-1270