

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

50 YAŞ VE ÜZERİ HASTALARDA
PROKSİMAL FEMUR BÖLGE KIRIKLARININ
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Necip ÖZATEŞ

Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

50 YAŞ VE ÜZERİ HASTALARDA
PROKSİMAL FEMUR BÖLGE KIRIKLARININ
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Necip ÖZATEŞ

Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.Hakan ÖMEROĞLU

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Necip ÖZATEŞ'e ait '50 yaş ve üzeri hastalarda proksimal femur bölge kırıklarının risk faktörlerinin araştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 27.04.2011

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Sinan SEBER Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr. Hakan ÖMEROĞLU Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Yrd.Doç.Dr. Adnan SEVENCAN Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../..... Tarih ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimi sürem boyunca oluşturdukları hoşgörölü ortam yanında bana aktardıkları bilgi ve deneyimleri ile eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve ayrıca hazırlamış olduğum tez çalışmamın sonuçlarının değerlendirilmesi sürecinde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özateş, N. 50 yaş ve üzerindeki olgularda proksimal femur bölge kırıklarının risk faktörlerinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2011. Bu çalışmada, 50 yaş ve üzeri olgularda düşük enerjili travma sonucu oluşan femur üst uç bölge kırıkları ile kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ve hormonları arasındaki ilişki araştırılmış ve kırık ile ilişkili risk faktörleri belirlenmiştir. 50 yaş ve üzerindeki toplam 116 hasta çalışma ve kontrol grubu oluşturmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna kalça kırığı olan 67 hasta, kontrol grubuna da kalça kırığı olmayan 49 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki olguların 38'i kadın ve 29'u erkek olup ortalama yaşları 74.5 yıl (51-86) iken kontrol grubundaki 24 kadın ve 25 erkek olgunun ortalama yaşları ise 65.7 yıl (50-81) idi. Proksimal femur (boyun, trokanter, intertrokanterik, total, Ward üçgeni) KMY ölçümleri dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) kullanılarak değerlendirildi. Tüm olguların plazma kalsiyum, fosfat, magnezyum, alkalin fosfataz, paratroid hormon (PTH), 25(OH)D, albumin ve LDH düzeyleri ile kadın olguların östrojen düzeyleri ölçülüp çalışma ve kontrol grubu değerleri karşılaştırıldı. Çalışma grubunda ölçülen tüm bölgelerdeki t-skoru ile KMY değerleri, hem cinsiyetten bağımsız olarak hem de cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde belirgin düşük değerlerde bulundu ($p<0.001$). Plazma Ca, östrojen ve 25(OH)D düzeyleri çalışma grubunda istatistiksel olarak düşük bulunurken (sırasıyla $p=0.024$, $p<0.001$, $p<0.001$), PTH, LDH ve Mg düzeyleri yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.015$, $p<0.001$, $p<0.001$). Gruplar arasında ALP, albumin ve PO_4 düzeyleri arasında fark saptanmadı. Sonuç olarak, artan yaşla birlikte her iki cinsiyette KMY'undaki azalmanın yanısıra özellikle kadınlarda Ca düzeylerindeki düşüklük femur boyun kırığı açısından öncelikli risk faktörleridir. Yüksek plazma PTH düzeyinin ve düşük plazma E_2 ve vitamin D_3 düzeylerinin kalça kırığı riskine dolaylı katkısı bulunabilir. Plazma LDH düzeylerindeki artış ise kırığa ikincil olabilir.

Anahtar Kelimeler: osteoporoz, düşük enerjili travma, proksimal femur, kırık risk faktörü,

kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsü belirteçleri

ABSTRACT

Ozates, N. Risk factors for proximal femur fractures in the patients 50 years of age and older. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology. The thesis of specialist medicine, 2011. In the present study, we aimed to investigate the relationship between hip fracture due to simple fall and bone mineral density (BMD), biochemical markers of bone turnover and related hormones in patients 50 years of age and older. 116 patients were divided into two groups as control and study. Study group included 67 patients with hip fracture while on the contrary, control group included 49 adults without hip fracture older than 50 years of age. There were 38 females and 29 males with a mean age of 74.5 years (range, 51-86 years) in the study group and in the control group, there were 24 females and 25 males with a mean age of 65.7 years (range, 50-81 years). BMD measurements of proximal femur (neck, trochanter, intertrochanteric, total, Ward's triangle) were obtained using dual energy x-ray absorptiometry (DEXA). Plasma levels of calcium, phosphate, magnesium, alkaline phosphatase, parathormon, 25-hydroxivitamin D, albumin and LDH were analyzed. Estrogen levels were analyzed in women. T-score and BMD values that measured in all regions in the study group, were significantly lower ($p < 0.001$) when values were evaluated both dependent and independent of gender. Plasma estrogen, Ca and 25-hydroxivitamin D levels were significantly lower in the study group (respectively, $p = 0.024$, $p < 0.001$, $p < 0.001$), while parathormon, LDH and magnesium levels were higher (respectively, $p = 0.015$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). There were no significant differences between groups regarding alkaline phosphatase, phosphate and albumin levels. We conclude that, progressive decrease of BMD values with advancing age in both genders as well as low Ca levels especially in women, are primary risk factors for femoral neck fractures. High plasma parathormon as well as low plasma estrogen and 25-hydroxivitamin D levels can contribute to increased risk for hip fractures. High plasma LDH levels may be associated with fracture healing.

Key Words: Osteoporosis, low energy trauma, proximal femur, fracture, risk factor

bone mineral densitometry, bone turnover markers.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Kemik Dokusunun Yapısı	3
2.2. Kemik Metabolizması	8
2.3. Osteoporoz	13
2.4. Osteoporotik Kırıklar	18
2.5. Osteoporozun Tanısı	29
2.6. Osteoporozun Medikal Sağaltımı	40
2.7. Osteoporotik Kırıkların Ortopedik Sağaltımı	46
3. BİREYLER VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP:	Alkalen fosfataz
bFGF:	Basic fibroblast growth factor
BMP:	Bone morphogenetic protein
BUN:	Blood urine nitrogen
Ca:	Kalsiyum
CRE:	Kreatinin
CSGF:	Colony stimulating growth factor
CT:	Calcitonin
DHT:	Dihidrotestesteron
DM:	Diabetes Mellitus
E ₂ :	Östrojen
FGF:	Fibroblast growth factor
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
IGF-1:	Insulin-like growth factor-1
IL:	Interleukin
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
LDH:	Laktik dehidrogenaz
LH:	Lüteinleştirici hormon
Mg:	Magnezyum
NOF:	National Osteoporosis Foundation
OC:	Osteokalsin
P:	Fosfor
PG:	Prostaglandin
PRL:	Prolaktin
PTH:	Paratroid hormon

Rh-BMP:	Recombinant human BMP
SS:	Standart sapma
SHBG:	Sex hormone binding protein
T:	Testesteron
TGF- β :	Transforming growth factor β
TNF- α :	Tumor necrosis factor- α
VDR:	Vitamin D reseptörü
Vit.D ₃ :	Vitamin D ₃
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
WHO:	World Health Organization

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kırığın etyolojik nedenleri ve birbirleriyle olan ilişkileri	20
2.2. Singh İndeksi	34
2.3. Osteoporoz sağaltımında piramidal yaklaşım	41
4.1. Çalışma ve kontrol grubunda 25(OH)D düzeylerinin yüzdesel dağılımı	58

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Osteoporozun sınıflandırılması	14
2.2. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması	15
2.3. TipI ve TipII osteoporotik hastaların karşılaştırılması	16
2.4. İkincil osteoporoz nedenleri	17
2.5. Osteoporoz ve osteoporotik kırık risk faktörleri	19
2.6. Düşme için kişisel risk faktörleri	28
2.7. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri	30
2.8. KMY ölçümünde kullanılan yöntemler	33
2.9. Kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz risk faktörleri	38
2.10. Osteoporoz açısından değerlendirilmesi gereken hastalara ait major ve minör risk faktörleri	39
2.11. Düşme ile ilişkili kırıkların önlenmesinde alınacak tedbirler	42
2.12. Bifosfanatlar	43
2.13. Osteoporozdan korunmada ve tedavide kullanılan ilaçlar	45
4.1. Kadın olguların femur boyun t-skorlarına ve yaşlarına göre dağılımı	51
4.2. Erkek olguların femur boyun t-skorlarına ve yaşlarına göre dağılımı	51
4.3. DEXA ile ölçülen bölgelerin t-skorlarına göre gruplararası yüzdesel dağılımı	51
4.4. T-skoruna Göre Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analiz	52
4.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Açısından Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi	52
4.6. Cinsiyete göre, t-skoru ve kemik mineral yoğunluğu açısından çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi	53
4.7. Çalışma Grubundaki Olgularda Femur Üst Bölgesindeki Kemik Mineral Yoğunluğu ve T-skoru İle Diğer Parametreler Arası İlişki	54
4.8. Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve İki Grubun Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi	55

	Sayfa
4.9. Cinsiyete Göre alışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplararası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi	56
4.10. Çalışma Grubundaki Olgularda Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki	57
4.11. Kontrol Grubundaki Olgularda Yaş ile Diğer Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki	57

1.GİRİŞ

'Yıllar bizi buldukları gibi bırakmıyorlar'

Owen Meredith

Toplumun bir parçası olan yaşlı bireyin, yaşamın bu döneminde yaşam niteliğinin korunması ve aktif bir yaşam sürmesinin sağlanması hekimlerin ve toplumun bu konuya olan duyarlılığına ve odaklanmasına bağlıdır.

Günümüzde ortalama insan yaşamı giderek uzamaktadır. Bununla birlikte ileri yaş popülasyonu ve beraberinde ortaya çıkan sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Özellikle omurga ve kalça kırıklarının sıklığı, ilerleyen yaşla birlikte artar. Bu kırıklar fiziksel, sosyal ve ruhsal sorunları da beraberinde getirmektedir. Cerrahi girişimlerle karşılaşma, hareket kısıtlılığı, ağrı gibi fiziksel sorunlar ve düşme korkusu nedeniyle hastalar toplumdan soyutlanmaktadır. Hareketsizlik, sosyal soyutlanma ve beden görünümündeki bozulma ise hastanın ruhsal dengesini bozarak erken dönemde korku ve kaygının, ileri dönemlerde ise depresyonun yaşanmasına neden olmaktadır (73).

Yaşlılardaki kırık sağaltımındaki sorunlardan belki de en önemlisi yaşla birlikte artan kemik kaybıdır. Yaşlanma, kalsiyum metabolizması ile birlikte kemik fizyolojisini ve diğer organları da etkilemektedir. Bu nedenle yaşlı nüfusta kırık iyileşmesi olumsuz yönde belli bir düzeye kadar etkilenmektedir. Kemik niteliğinde ve kırık onarımı sürecindeki değişikliklerin bir kısmı parathormon, kalsitonin ve D vitamini metabolitlerinin durumuna bağlıdır (56, 189).

Yaşlı nüfusta kemik kaybının ve kemik kırılabilirliğinin artmasının en yaygın nedeni osteoporozdur (9). Osteoporoz, düşük kemik kitlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, niteliğinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücü azalması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (186). Osteoporotik kırıklar kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar ve yaşam niteliğinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır (9). Günümüzde osteoporoz, sıklığı ve önemi artan dünya çapında sosyoekonomik bir sorundur (68).

Bireyi çok yönlü sorunlarla yüzyüze getiren osteoporozun kontrolünde anahtar sözcük 'önlemedir'. Çünkü osteoporoz geliştikten sonra kemik kitlesini arttıran etkin ve güvenilir yöntemler bulunmamaktadır. Bu nedenle, risk gruplarının belirlenerek bu

kişilere, osteoporozdan korunma konusunda eğitim ve danışmanlık verilmesi çok önemlidir (73).

İleriye yönelik kontrol gruplu olan bu çalışmanın amacı, yaşlı nüfusta yaşam niteliğinde belirgin bozulmaya, artan mortalite ve morbiditeye neden olan kalça bölgesi kırıklarının risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik olarak, kemik metabolizmasını etkileyen biyokimyasal ve yapısal değişim süreçlerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla kliniğimize başvuran 50 yaş ve üzeri hastalarımızda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri olan Ca, P, Mg, PTH, vit.D₃, E₂, ALP, LDH ile kalça bölgesinin kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik Dokusunun Yapısı

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokudur. Bu aktif ve dinamik işleyiş, temel olarak kemik rezorpsiyonu yapan osteoklastlar ve kemik depolanmasını sağlayan osteoblastlar arasındaki düzgün dengeye dayanır (221). Kemik dokusu benzersiz yapısı sayesinde vücuda mekanik destek sağlar, başta Ca ve P olmak üzere mineral dengesini düzenler, yaşamsal organları korur, destekler ve hematopoez ve immün sistem işlevlerine ev sahipliği yapar (45).

Kemik yapısı genel olarak kortikal (kompakt) ve süngerimsi (kansellöz, spongioz) kemik olarak ikiye ayrılır. Bu sınıflamaya göre kortikal ve süngerimsi kemik örgümsü (birincil) ya da lamellar (ikincil) kemikten oluşabilir. Öncül kemik olan örgümsü kemik, osteositlerin, kollajen ve minerallerin düzensiz organizasyonu ile karakterizedir. İkincil kemik olan lamellar kemik ise örgümsü kemiğin yeniden şekillenmesi ile oluşan, birbirine paralel, yoğun ve sıkı biçimde paketlenmiş fibrillerin bulunduğu, hücrelerin aynı şekil ve büyüklükte olduğu, mineralizasyonun hemen hemen homojen olduğu daha düzenli bir kemik dokusudur (27, 45, 69). Örgümsü kemik, embriyonik kemik yapısında da izlenmekle birlikte kemik iyileşmesinin başlangıç dönemlerinde, kranial suturalarda, kulak kemikçiklerinde, bağ ve tendonların yapışma yerlerinde ve epifiz hatlarında bulunabilir (27, 69). Örgümsü kemik 4-5 yaşlarında rezorbe olarak yerini lamellar kemiğe bırakır (69).

Kortikal kemik makroskopik olarak daha az gözenekli ve daha yoğundur (45). Medullar boşluğu ve süngerimsi kemiğin trabeküler yapısını çevreler (69).

Normal süngerimsi kemik yatay ve dikey trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Trabeküller stres çizgileri boyunca yerleşirler. Bunun sonucu olarak omurga, kalça ve topukta karakteristik trabekül dizilimleri izlenir. Trabeküller kompresif güçlere karşı kemiğin direncini arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Postmenopozal dönemde süngerimsi kemik kaybı kortikal kemiğe göre daha hızlıdır, bu nedenle osteoporozla bağlı kırıklar genellikle omurga ve kalça gibi süngerimsi kemikten zengin bölgelerde meydana gelmektedirler (213).

Lamellar kemik kesitleri mikroskopik olarak incelendiğinde yoğun biçimde sıkıştırılmış kollajen fibrillerden oluşan tabakaların yerleşiminin birbirlerine paralel olduğu izlenir. Lamellaların konsantrik halkaları, cisim boyunca uzunlamasına seyreden

silindirik yapılar olan ‘Haversian sistemi’ olarak da adlandırılan osteonları oluşturur. Osteonlar *lacunae* adı verilen elipsoidal boşluklarda yerleşmiştir ve içinde kan ve lenf damarlarının, sinirlerin bulunduğu merkez kanalını (*haversian kanalı*) çevreler. Merkezi kanal ve çevresindeki osteositler hücresel çıkıntıları olan ve *canaliculi* adı verilen tünel benzeri yapılarla birbirine bağlantılıdır. Havers kanalları dallanarak oblik olarak yayılım gösteren ve *Volkmann kanalları* adı verilen vasküler yapılar sayesinde birbirleri ile anastomoz yaparlar. Volkmann kanalları aynı zamanda periosteum ve endosteum arasındaki bağlantıyı sağlarlar (27, 69).

Kemik dokunun dış yüzeyi eklem yüzeyleri ve tendon, bağ ve interosseöz membran sonlanım yerleri dışında periosteum ile kaplıdır. Periosteumun, kemik dokuya kan desteği sağlanmasında önemli katkıları vardır. Periosteal hücreler yerel ya da sistemik uyarılara yanıt olarak kemik rezorpsiyonuna ya da kemik yapımına katkıda bulunabilirler ve kemik metabolizmasında önemli bir işleve sahiptirler (27).

Periosteum, daha yoğun ve fibroz yapıda olan dış tabaka ile daha gevşek yapıda, vasküler ve hücresel açıdan daha zengin olan iç tabakadan oluşur. İç tabaka osteoblastlara dönüşme yeteneği olan hücreler içerir ve bu nedenle osteojenik tabaka ya da kambium olarak adlandırılır (27). Ayrıca kemik büyümesi süresince, kemik çapının artmasını sağlayan organik ara madde salgılar. Dıştaki fibröz tabaka ise daha az hücre ve damarsal yapı içerirken kollajen oranı yüksektir. Tendon ve bağlar bu tabaka ile periosteum ve kemiğe bağlanır. Yaşın artmasıyla birlikte periosteum daha ince hale gelir ve osteojenik kapasitesi azalır.

Kemik ara maddesi tüm kemik dokusunun %90’ını oluşturmaktadır. Ekstrasellüler ara madde organik ve inorganik kısımlardan oluşur. İnorganik kısım kemik ağırlığının yaklaşık %65’ini, organik kısım yaklaşık %20’sini oluştururken %10’nunu da su oluşturur. Organik kısmın ana bileşeni olan kollajen kemiğe şekli verir ve gerilmeye karşı direnç yeteneği sağlar. İnorganik kısımdaki mineralize yapı ise daha çok kemiğin kompresyona karşı direnç göstermesini sağlar.

Kemik doku aynı zamanda, ara maddenin organizasyonunu, mineralizasyonunu ve kemik hücrelerinin davranışlarını etkileyen, osteokalsin, osteonektin, fibronektin, kemik sialoproteini, kemik fosfoproteinleri ve küçük proteoglikanlar gibi çok çeşitli kollajen olmayan proteinler de içerir. Kemik ara maddesi ayrıca hücresel işlevleri etkileyen, TGF- β , IGF-1, BMP, IL-1, IL-6, CSGF, bFGF gibi büyüme faktörlerini de içerir (27,45).

Kemiğin inorganik ara maddesi 2 önemli işlev sağlar. Birincisi iyon deposu olarak işlev görür, ikincisi ise kemik dokuya sertliğini ve dayanıklılığını verir. Yaklaşık olarak toplam vücut kalsiyumunun %99'u, fosforun %85'i, sodyum ve magnezyumun yaklaşık %40-%60'ını içerir. Bu iyonların ana deposu olarak işlev gören inorganik ara madde, fizyolojik işlevlerin devamı için bu iyonların ekstraselüler sıvılarda uygun konsantrasyonlarda bulunmasına yardımcı olur(27, 69).

Kemik hücreleri, kemik yapım ve yıkımı, mineral düzenlenmesi ve kemik onarımı gibi değişik işlevleri gerçekleştirebilmek için, yapısal, işlevsel ve yerleşim yeri açısından özel hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler mezenşimal ve hematopoetik kök hücrelerden köken alırlar. Mezenşimal kök hücrelerden preosteoblastlar, osteoblastlar, kemik yüzey döşeyici hücreler ve osteositler gelişirken hematopoetik kök hücrelerden kemik iliği monositleri, preosteoklastlar ve osteoklastlar gelişir (27, 28, 221).

Osteoblastlar kemik yüzeyi boyunca uzanırlar ve birbirleri ile sıkıca bağlıdırlar. Osteoblastların en belirgin işlevi organik kemik ara maddesinin yapımı ve salınımıdır. Ayrıca ekstraselüler sıvı ile kemiksel sıvı arasındaki elektrolit akışının düzenlenmesinde ve organik ara maddenin mineralizasyonunda da bir rolü olabilir. PTH, 1,25 hidroksi vitamin D₃, PGE₂ ve IL-11 gibi sistemik hormonlar ve lokal sitokinler, osteoklastları aktive edici faktörlerin salgılanması için osteoblastları uyarabilir (221).

Kemik-yüzey hücreleri, olgun iskelette birçok kemiğin yüzeyini kaplayan uzamış ve düzleşmiş ince hücrelerdir. Metabolik olarak inaktiftirler bu nedenle daha az organel ve stoplazma içerirler. Yüzey osteositleri (*surface osteocytes*) ya da dinlenen osteoblastlar (*resting osteoblasts*) olarak da adlandırılırlar (27, 69).

Olgun insan iskeletindeki kemik hücrelerinin %90'ından fazlasını osteositler oluşturur. Kendi çevrelerini, mineralize olabilen organik ara madde ile çevrelerler, periosteum ve endosteum hücreleri ile birlikte tüm ara maddeyi kaplarlar. Kemiğin iç ve dış yüzeylerini kaplayan osteositlerin, bağlantılı olduğu osteoblastlar ve kemik-sıra hücreleri ile birlikte oluşturduğu bu geniş hücre ağı, kemik üzerinde oluşan deformasyonlara karşı çok hassastır ve elektriksel akımlar oluşturarak kemik yapım – yıkımını ve ekstraselüler sıvı ile kemik ara maddesi arasındaki iyon akışını düzenlerler (27).

Osteoklastlar genellikle kemiğin endosteal ve periosteal yüzeylerinde ve seyrek olarak Havers kanallarında bulunurlar. Süngerimsi yüzeylerde Howship lacuna'ları olarak adlandırılan karakteristik çukurları oluştururlar. IL-1 β , TNF α , 1,25(OH)₂ vitD₃,

PTH ve IL-6 osteoklast farklılaşması ve işlevlerini arttıran temel faktörlerdir (23). Aktive olduklarında en belirgin özellikleri, rezorbsiyon bölgesinde karmaşık katlantılar oluşturmasıdır. Bu kıvrımlı, fırçamsı kenar, ara maddenin yıkımında önemli bir role sahiptir (257).

Osteoklastların en erken gerçekleştirdiği aktivitelerden biri kemik dokunun inorganik kısmını çözmektir (8, 259).

Osteoklastlar kemik yüzey boyunca bir yıkım alanından diğerine hareket ederler. Hücrenin rezorbtif aktivitesi tamamlandığında, yeniden aktif osteoklastlar oluşturmak üzere mononükleer hücrelere dönüşebilir ya da programlı hücre ölümüne uğrayabilir (27).

Kemik dokunun mineralizasyonu, organik ara maddedeki çözünür kalsiyum ve fosfattan katı kalsiyumfosfatın oluşumu olarak tanımlanabilir. Kalsiyumfosfat öncelikle zayıf kristalize olmuş apatit yapıda meydana gelir. Zamanla apatitin kristalize yapısı artar fakat asla jeolojik doğal hidroksiapatit ya da in vitro koşullarda kalsiyumfosfattan hazırlanan sentetik hidroksiapatit kadar yüksek kristalize duruma ulaşmaz (27).

Kollajen fibrilleri ile mineralizasyon arasında çok yakın ilişki vardır (45). Kollajen fibrilleri içindeki artan sayıdaki boş alanlarda beliren mineraller, ara maddenin artarak ilerleyen mineralizasyonunu sağlar, fibriller arası küçük açıklıklarda genişleyen ve uzayan kristal yapılar oluşur ve sonuçta fibriller arası boşluklar mineraller ile depolanır. Mineralizasyon ilerlerken, mineral konsantrasyonları artar, su ve kollajen olmayan protein konsantrasyonları azalır fakat kollajen konsantrasyonu ve organizasyonu değişmeden kalır. Artan mineralizasyon ve ara madde organizasyonu ile birlikte kemik kristalleri olgunlaşır, örgümsü kemik lameller kemiğin yerini alır ve sonuç olarak kemik dokunun sertliği artar (27).

Kemik, yeniden şekillenme süreçleri ile yaşam boyu kendini yenileyebilen dinamik, aktif bir dokudur. Kemiğin yeniden şekillenmesi, dokunun iki temel hücresinin hem hücresel hem de hücreler arasındaki doğru etkışimine bağlıdır. Bilindiği üzere bu hücreler kemik ara maddesini harap eden, çok çekirdekli osteoklastlar ve osteojenik işlevlere sahip osteoblastlardır. Yeniden şekillenme sürecinde diğer önemli hücre grubu ise, mekano-sensoriyal işlevleri olan ve osteoblastlardan gelişen osteositlerdir (221).

Yeterli kemik kitlesinin sağlanmasında osteojenik ve rezorbtif işlevler arasında düzenli bir denge olması zorunludur (221).

BMP, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kondroblastlara ve osteoblastlara farklılaşmasını ve böylece önce kırıkta ve sonrasında kemik oluşumunu sağlayan bir kemik proteini grubudur. İlk olarak klonlandığı 1988'den bu yana en az 15 alt grubu belirlenmiştir. BMP'ler arasında BMP-1 hariç diğerlerinin hepsi TGF- β süperailisine aittir. BMP-1,4 ve 6 osteoblastlar tarafından en çok üretilen kemik proteinleridir. BMP-3 kemik yapımında negatif düzenleyicidir (211). BMP-2,4 ve 7'nin kırık çevresinde ve özellikle de periosteumda farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelerinde tespit edilmesi kemik oluşumunda kritik rolü olduğunu göstergesidir. RhBMP-2 ve RhBMP-7'nin çeşitli kemik defektlerinin dolmasında etkili olduğu bilinmektedir (188, 265).

2.2. Kemik Metabolizması

Hücrel farklılaşma, büyüme ve onarım süreçlerini içeren kemik gelişiminde en önemli sistemik etkenler PTH, vit.D₃ ve kalsitonin gibi hormonlardır. Lokal faktörler ise çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α), büyüme faktörleri ve PG'lerdir.

2.2.1. Paratroid Hormon (PTH)

Kemik ve Ca metabolizmasını düzenleyen temel hormonlardan biri PTH'dur. PTH, paratroid bezlerinde üretilen 84 aminoasitli bir polipeptiddir.

PTH salgılanması için temel uyaran plazmadaki iyonize Ca²⁺ düzeyindeki azalmadır. PTH, plazma Ca²⁺ konsantrasyonunda artışa ve aynı zamanda plazma fosfat konsantrasyonunda azalmaya sebep olur. Fosfat konsantrasyonundaki bu düşüşün Ca²⁺ düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. PTH hem Ca²⁺ hem de fosfat konsantrasyonlarını birlikte arttırmış olsaydı, bu iyonlar kemik veya yumuşak dokuda kolaylıkla kristalize olabilecekler ve istenen plazma Ca²⁺ düzeyine ulaşamayacaktı.

PTH'un böbrekler üzerinde önemli etkileri vardır. Henle'nin çıkan kalın kolunda ve distal tübüllerin sonunda Ca²⁺ geri emilimini artırır ve idrarda Ca²⁺ kaybını azaltır. Ayrıca, proksimal tübüllerde fosfat geri emilimini azaltarak idrarla fosfat atılımını artırır. Böbrekler üzerindeki diğer önemli etkisi de, vit.D'nin aktif yapısına dönüşmesini sağlayan 1 α -hidroksilaz enziminin aktivasyonunu arttırmasıdır. PTH ayrıca osteoblastların kollajen sentezini de inhibe ederek kemik ara madde yapımını azaltır ve sonuç olarak plazmadan kemik dokuya olan iyonize Ca akımı azalır (176, 200).

PTH, osteoklastik kemik yıkımının güçlü bir uyarıcısıdır. PTH, olgunlaşmamış osteoklastların olgunlaşarak aktif osteoklastlara dönüşümünü uyarır. Bu etkisini özellikle osteoblastlar üzerindeki reseptörlerini etkileyerek sağlar. Böylece, kemik yıkımı uyarılarak plazmaya Ca²⁺ akışı artar. PTH, kemik ara maddesi sentezini arttırır ancak mineralizasyon azalır. Bu etkisi sayesinde plazma Ca²⁺ düzeyi artarken, kemik ara maddesinin hacmi korunmuş olur. Yüksek dozlarda ise kemik ara maddesi yapımını inhibe eder (69, 176). PTH'un bağırsaklar üzerine doğrudan etkisi yoktur. Ancak, vit.D'nin aktivasyonunu arttırarak bağırsaklardan Ca²⁺ ve fosfat emiliminin dolaylı olarak arttırmış olur (200). Normal koşullar altında Mg²⁺ dengesinin düzenlenmesinde PTH'un etkisi yoktur. Düşük dozda ve aralıklı verilen PTH'un serum Ca düzeyleri üzerinde çok düşük etkisi vardır ve kemik yapımını arttırarak lomber ve kalça bölgesinde KMY'nu

arttırır. Bu anabolik etkisi, PTH'un olgun osteoblastların yaşam sürelerini arttırması ve yeni nesil osteoblastlarda apoptozis sıklığını azaltmasına ilişkin kanıtlarla açıklanabilir (175).

2.2.2. Vitamin D₃

Kemik metabolizmasında ve plazma mineral dengesinin düzenlenmesinde kilit rol alan diğer bir yapı vit.D₃'tür (*cholecalciferol*). D vitaminleri, kolestrolde elde edilen yağda eriyen bileşiklerdir. Vit.D₃'ten daha az etki gücü olan ancak benzer dönüşüm basamaklarına uğrayıp benzer biyolojik etki gösteren yapı vit.D₂'dir (*ergocalciferol*). Vit.D₂ daha çok bitkisel besinlerde ve mayada bulunur.

Vit.D₃ beslenme ile alınabilir ya da ciltte ultraviyole ışınlarının etkisi ile deride bol bulunan 7-dehidrokolestrol'den yapılır. Yapım süreci keratinositlerde gerçekleşir. Oluşan vitamin D₃ öncüsü kendiliğinden vit.D₃'e dönüşür. Oluşan vit.D₃ derinin bazal tabakasından dolaşıma katılır (105).

Vit.D₃'ün kendisi etkin değildir. Etkin olabilmesi için bir takım enzimatik süreçlerin gerçekleşmesi gerekir. İlk enzimatik işlem karaciğerde gerçekleşir ve 25.karbona bir adet hidroksil (OH⁻) grubu eklenir. Oluşan ürün 25-hidroksikolekalsiferol'dür (25-OH D₃). Sonrasında, 25-OH D₃ kan dolaşımına salınır ve böbreklerde, tübül hücrelerinde bulunan *1α-hidroksilaz* tarafından ikinci defa hidroksilasyona uğrayarak 1.karbonuna hidroksil grubu eklenir. Oluşan ürün 1,25-dihidroksikolekalsiferol'dür. Bu metabolit aynı zamanda 1,25-dihidroksi vit.D₃ ya da calcitriol olarak da isimlendirilir ve vit.D₃'ün aktif formudur. *1α-hidroksilaz* enzim aktivitesi özellikle PTH tarafından kontrol edilir. Plazma Ca²⁺ seviyesi düştüğünde PTH salınımı artar ve *1α-hidroksilaz* enzimini aktive ederek 1,25-dihidroksi vit.D₃ oluşumunu arttırır. Plazma fosfat düzeyindeki azalma da enzim aktivitesini arttırır. 1,25-dihidroksi vit.D₃'ün net etkisi plazma Ca²⁺ ve fosfat düzeylerini arttırmaktır. Böbreklerde Ca²⁺ ve fosfatın tübül geri emilimini arttırır. Aynı şekilde duodenum ve jejunum'da Ca²⁺ ve fosfat emilimini arttırır (105, 157). Kemik dokuda, PTH'un osteoklastlar üzerindeki etkisini arttırır ve ayrıca osteoblastlar üzerindeki reseptörleri (*VDR*) aracılığı ile osteoklastlar üzerinde parakrin uyarılar oluşturarak kemik yıkımını arttırır. Ca²⁺ ve fosfat metabolizmasındaki düzensizlikler oluşmadıkça vit.D₃'ün, Mg²⁺ metabolizması üzerindeki etkisi net olarak izlenmez. *VDR*'leri jejunum ve osteoblastlar dışında hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır (176, 200). Özellikle kas

dokusunda, kas hücrelerinin sayısında ve büyüklüğünde artış sağlayarak kas işlevlerinde iyileşmeye yol açar, dengenin sağlanmasına ve vücut postürünün düzeltilmesine katkıda bulunur, böylece düşme riskini azaltır (2, 12, 26, 31, 115, 203).

2.2.3. Kalsitonin (CT)

Kalsitonin 32 aminoasitli bir polipeptiddir. Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde üretilir. CT salınımı için temel uyarı plazma Ca^{2+} seviyelerindeki artıştır ve PTH'un fizyolojik antagonisti olarak çalışır. Hedef hücresi osteoklastlardır. CT, serum Ca^{2+} seviyelerini düşürerek osteoklastlar üzerinde belirgin inhibitör etki oluşturur. Osteoklastlar, çok düşük konsantrasyonlarında dahi CT için ana hedefdir. Farmakolojik dozda kullanılmasının ardından 30 dakika içinde osteoklastik kemik yıkımı inhibe olur, hücrelerin kıvrımlı kenarlarının ve çevresindeki rezorbtif sitoplazmanın yok olduğu, osteoklastların kemik yüzeyinden ayrıldığı izlenir. Gastrointestinal sistem hormonları özellikle de gastrin, CT salınımını artırır. CT özellikle Paget hastalığında ve osteoporoz sağaltımında kullanılmaktadır. CT Ca^{2+} metabolizmasından çok, bir olasılık kemik dokusunun yeniden şekillenmesinin kontrolünde daha önemli işleve sahiptir. Böbreklerde Ca^{2+} ve fosfatın tübüler geri emilimini azaltır (179, 200).

2.2.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler, kemik yapımı ve yıkımı üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkisi olan çok yönlü düzenleyicilerdir. Aynı şekilde kırık doku üzerindeki etkileri de bifaziktir. Uzun dönemdeki baskın etkileri osteoklast farklılaşmasını ve çoğalmasını arttırarak kemik yıkımını uyarma yönündedir. Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kemik kaybına neden olan PGE_2 , yüksek düzeylerde tespit edilebilir. IGF-1 ya da VEGF, BMP-2, BMP-7, FGF prostoglandinlerin anabolik etkilerine katkıda bulunabilir (28, 237).

2.2.5. Androjenler

Androjenlerin iskelet gelişiminde ve yeterli kemik kütlelerinin sağlanmasında önemli etkileri vardır. Androjenler, erken ergenlikte büyüme plağının olgunlaşmasını, geç ergenlikte ise kapanmasını arttırarak uzunlamasına kemik büyümesini sağlarlar, cinsiyet açısından iki yönlü iskelet gelişimini sağlayan kemik kütlesi artışı kontrolüne

katılırlar, yönlendirirler ve kemik kaybını önlerler. Periosteal appozisyonu arttırarak radial büyüme uyarırlar.

Kemik doku androjenler için hedef bir dokudur. Osteoblastlar üzerinde çoğalmayı, farklılaşmayı, mineralizasyonu ve gen ifadenmesini içeren süreçleri doğrudan etkiler. Androjenik uyarılar insan osteoblast hücrelerinde TGF- β , IGF aktivitesini ve kendine ait reseptörlerin etkinliğini arttırmaktadır. Ayrıca androjenler, kemik hücre yüzeyindeki reseptörleri aracılığıyla, hücre içi Ca seviyelerini arttırarak etkilerini gösterebilmektedir. Androjen reseptörleri özellikle kemik yapımının olduğu bölgelerdeki aktif osteoblastlarda ve kemik ara maddesi içine gömülmüş olan osteositlerde bulunmaktadır. T ve DHT özellikle osteoblast hücrelerinin PTH'a olan yanıtını inhibe eder. Ayrıca, T ve DHT kemik dokuda PTH ve IL-1 tarafından uyarılan PGE₂ üretimini de inhibe ederler. Androjenler osteoblast farklılaşmasını uyarır aynı zamanda osteoblast ve osteositlerin programlı hücre ölümünü azaltır. Androjen yetersizliğinde, osteoblast öncül hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve osteoklastların çoğalmasını, farklılaşması ve aktivasyonunu arttıran reseptörlerin ifadenmesi artar, buna bağlı olarak da kemik yıkımı hızlanır. Androjen ve östrojenin her ikisi de osteoblastik hücrelerde, kemik iliğindeki osteoklast öncül hücrelerini uyaran sitokin olan IL-6 üretimini inhibe ederler. Sonuç olarak androjenler, osteoklast oluşumunu, osteoklast yaşam süresini ve olgun osteoklast gelişimini düzenlerler (44, 277).

2.2.6. Östrojen

En önemli androjen metabolitlerinden biri de testesteronun aromatzasyonu ile oluşan östrojendir. Aromataz, güçlü östrojen olan östradiol'ü (E₂) üretebildiği gibi zayıf östrojen olan östron'u da öncül metabolitleri olan androstenedion ve dehidroandrosteron'dan üretebilir. Aromataz aktivitesi özellikle kemik-yüzey hücrelerinde, kondrositlerde ve adipositlerde bulunur. E₂, kemik dokuda büyüme, yeniden şekillenme ve düzenlenme etkileyen temel cinsiyet hormonudur. E₂, osteoblast ve osteoklastlarda çoğalma, farklılaşma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücrenel sürece etki ederek kemik yapım ve yıkımını düzenler (271, 281).

Östrojen reseptörleri kemik dokuda özellikle osteoblastlarda baskın olmak üzere, süngerimsi kemiğin yüzey hücrelerinde, osteositlerde ve çok az oranda osteoklastlarda bulunmaktadır. Ayrıca, kortikal kemiğe göre süngerimsi kemikte daha fazla oranda bulunurlar (212, 237).

Östrojen, tip I kollajen, TGF- β ve IGF-I üretimini artırır. Bu etkenler östrojenin kemik metabolizması üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir. TGF- β osteogenezis ve kondrogeneziste önemli rol oynamaktadır. TGF- β ve IGF-I her ikisi de osteoblast öncül hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eder. TGF- β osteoklast yapımını inhibe eder. IGF bağlayıcı proteinler olan IGFBP-2,3 ve 4 gibi proteinlerin üretimini düzenleyerek IGF biyoaktivitesini kontrol eder.

Östrojen, aktif Ca emiliminin yapıldığı duodenal hücrelerin vit.D metabolitlerine olan yanıtının devamını sağlar, direnç gelişimini önler (91), böbreklerde doğrudan 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak ya da PTH aracılığı ile $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını artırıp intestinal Ca emilimini düzenler ayrıca östrojenin doğrudan intestinal sistemdeki reseptörleri ile Ca emilimini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (18). İntestinal sistemdeki diğer bir etkisi de duodenumda VDR sayısını arttırmasıdır (39, 42). Böbreklerde bulunan reseptörleri ile distal tübüllerden Ca geri emilimini arttırırken, PO_4 geri emilimini azaltır (42, 66).

Östrojenin kemik yıkımını hızlandıran TNF α , IL-1, IL-6, PGE $_2$ gibi sitokinler üzerine baskılayıcı etkisi olduğuna dair birçok kanıtlar vardır (32, 142, 143, 144, 165, 194, 195, 205, 214).

Östrojenin osteoblast ve osteoklastların programlı hücre ölümü ile ilgili olarak büyük etkileri vardır (123, 262). Osteoklastlarda programlı hücre ölümü TGF- β 'nin aracılık ettiği mekanizmalarla olmaktadır. Osteosit ve osteoblastların programlı hücre ölüm süreçleri östrojen tarafından inhibe edilmektedir. Osteoklastlarda programlı hücre ölümünün arttırılması östrojenin antirezorbtif etkisine katkıda bulunurken, osteoblastların programlı hücre ölümlerinin önlenmesi ise iskelet sistemindeki anabolik etkilerine katkıda bulunmaktadır (55, 262).

İskelet sistemindeki yaralanmaların, hastalıkların ve deformatelerin sağaltımının doğru ve bilimsel olarak yapılabilmesi, dinamik bir yapı olan kemik dokusunun temel yapı ve fizyolojisinin anlaşılmasına, osteogenezisi içeren hücresel süreçlerin ve bu süreçleri etkileyen hormonal, moleküler ve genetik mekanizmaların iyi bilinmesine bağlıdır. Bu morfojenetik etmenlerin iskelet gelişimi ve kemik metabolizmasında nasıl bir görev üstlendiklerinin anlaşılması, kırığa neden olabilecek risk faktörlerinin bilinmesine ve osteoporoz gibi çok yönlü kemiksel bozuklukların sağaltımında yeni yaklaşımların gelişmesine yol açacaktır.

2.3. Osteoporoz

En sık görülen kemik hastalığı olan osteoporozun ilk olarak kesin tanımı gözenekli kemik anlamına gelen '*porous bone*' başlığı ile Jean Georges Lobstein tarafından 1829 tarihinde yapılmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948 tarihinde 'kemik içinde çok az kemik' olarak tanımlanmıştır (213). Günümüzde osteoporozun uluslararası kabul görmüş tanımı; düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, niteliğinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı şeklindedir. Kemik gücü iki temel özelliğin birlikteliğini yansıtır; kemik yoğunluğu ve kemik niteliği. Kemik yoğunluğu, gram olarak birim alandaki mineral miktarı olarak ifade edilirken, kemik niteliği ise kemiğin mimari yapısını, mineralizasyonunu, hasar derecesini ve metabolik döngüsünü ifade eder (186).

Doğumdan itibaren yaşam beklentisi gelişmiş ülkelerde 76-80 yıl arasında değişmektedir. 65 yaş ve üzeri nüfusun 2000-2030 yılları arasında tüm dünyada %6.9'dan %12'ye, Avrupa'da %15.5'den %24.3'e, Kuzey Amerika'da %12.6'dan %20.3'e, Asya'da %6'dan %12'ye ve Güney Amerika'da %5.5'den %11.6'ya yükselmesi beklenmektedir (145, 267). Bu veriler başarılı ve sağlıklı yaşlanma için önlemlerin öncelikli olarak ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. İnsan yaşamının uzaması ve dünya nüfusunun giderek yaşlanması ile osteoporoz ve osteoporozla bağlı gelişen kırıklar, morbidite ve yaşam niteliği üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu kırıklar kişide fiziksel yetersizliklere, yaşam niteliğinde bozulmaya, ölüm oranında artmaya ve dolayısıyla sağlığı korumak için gereken maliyette artışa yol açmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, tanı yöntemlerinden dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (280). Değerlendirmede hem kadın hem de erkek cinsiyette T skoru kullanılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzerindeki kişilerde Z skoru da önem kazanmaktadır (17, 52, 154).

T skoru: Kemik kütlesinin genç yetişkin kaynak populasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile kıyaslamasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

Z skoru: Kişinin ölçülen kemik kütlesinin, yaş ve cinse göre kaynak değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır (52, 151).

Osteoporoz tanısında kullanılan WHO kriterleri;

- *Normal*: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 standart sapma kadar olan kemik mineral yoğunluğu değerleri, (T skoru > -1)
- *Osteopeni*: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 standart sapma arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri, (-1 < T skoru < -2,5)
- *Osteoporoz*: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart sapmanın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri, (T skoru < -2,5)
- *Yerleşmiş osteoporoz*: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart sapmanın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir ya da daha fazla osteoporotik kırık varlığı, (T skoru < -2,5).

Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da farklı açılardan sınıflandırmalar yapılmıştır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Osteoporozun sınıflandırılması (213)

Yaşa göre	1. Juvenil 2. Yetişkin 3. Senil
Tutulum yerine göre	1. Genel 2. Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	1. Süngerimsi 2. Kortikal
Etyolojiye göre	1. Birincil (Primer) 2. İkincil (Sekonder)
Histolojik görünümüne göre	1. Hızlı kemik yapım yıkım döngülü 2. Yavaş döngülü

Bu sınıflandırma yöntemleri içinde yaygın olarak kullanılan sınıflamalar, etyolojiye ve tutulum yerine göre yapılan sınıflandırmalardır.

Etyolojisine göre birincil ve ikincil olarak sınıflandırılabilir. Birincil osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Kendi içinde iki grupta değerlendirilir. Bunlar, idyopatik ve yaşlılık osteoporozudur. İdyopatik osteoporoz bulguların başlangıç yaşına göre juvenil ve yetişkin olmak üzere iki grupta incelenir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması (213)

1. Birincil osteoporoz
A. İdyopatik osteoporoz
Juvenil
Yetişkin
B. Yaşlılık osteoporozu
Tip I- Post-menopozal osteoporoz
Tip II- Senil osteoporoz
2. İkincil osteoporoz

Yaygın kullanılan diğer bir sınıflama biçimi de tutulum yerine göre yapılan sınıflamadır. Bölgesel osteoporoz kemiğin bir bölümünü ya da birçok kemiğin farklı bölgelerini tutabilir. Genellikle etkilenen kemikte mekanik stresin azalmasına neden olan klinik patoloji ile birliktedir. Kemiğin metabolik aktivitesindeki ya da kan akımındaki değişiklikler ile kemiğe binen yükün azalması bölgesel osteoporozun patofizyolojisinde rol oynar. Özellikle süngerimsi kemik kaybı kortikal kemiğe göre daha belirgindir.

Bölgesel osteoporozu yol açan nedenler;

1. Kırıklar
2. Hareketsizlik
3. İnflamatuar ve enfeksiyöz artritler
4. Kalça cerrahileri
5. Kalçanın geçici osteoporozu
6. Kas felçleri
7. Tümörler
8. Metabolik hastalıklar

Riggs ve Melton, tip I ve tip II osteoporoz kavramlarını gündeme getirmiştir (216). Birbirleri arasında benzerlikler olmasına rağmen, farklı klinik görünümleri ve etyopatogenezi vardır (Tablo 2.3.).

Tip I osteoporoz 50-75 yaş post-menopozal kadınlarda izlenir ve östrojen yetersizliği ile karakterizedir. Kemik kaybı süngerimsi kemikte kortikal kemiğe göre daha belirgindir ve menopoz sonrası ilk 3-4 yılda daha fazladır. Kemik kaybı özellikle artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanır. Yapım ve yıkım arasındaki denge kaybolmuştur. Bunun nedenleri arasında azalmış östrojen düzeyi, osteoklastik aktiviteyi

arttıran sitokin düzeyleri ve artmış osteoblastik programlı hücre ölümüdür. Östrojen, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki reseptörleri ile doğrudan kemik doku üzerinde etki gösterebilir. Hücresel düzeyde sitokinler aracılığı ile osteoklastogenezisi inhibe edebilir. Dolaşımdaki östrojen, iskelet sisteminin yeniden şekillenmesini azaltarak, PTH'un kemik yıkıcı etkisini inhibe ederek, osteoblastların ömrünü uzatarak ve kemik yapımı için gerekli olan kalsiyumun gastrointestinal sistemden ve böbrekten geri emilimini arttırarak kemik üzerine koruyucu etki göstermektedir. Sonuç olarak süngerimsi kemikte rezorpsiyonun artması ile mikro kırıklar gelişmekte ve kemik yapısı bozulmaktadır. Kortikal kemikte ise ilk olarak endokortikal rezorpsiyon artmakta ve intrakortikal porozitede artış olmaktadır. Kadın erkek oranı 6/1'dir. Kırıklar daha çok omurga ve distal radiusta görülür (216).

Tip II osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür. Kadın erkek oranı 2/1'dir. Kalça ve omurgalar başta olmak üzere tüm iskelet bölgelerinde kırıklara sebep olabilir. Omurga kırıkları nedeniyle dorsal kifozda artış olur. Senil osteoporozun patogeneğinde yaşa bağlı olarak azalmış osteoblastik aktivite ve kalsiyum emilimindeki azalmaya bağlı ikincil hiperparatroidizm rol oynamaktadır. Ayrıca genel hücresel yaşlanma, GH, IGF ve diğer sitokinlere olan hücresel yanıtta azalma kemik kaybında etkili olabilir. Kortikal ve süngerimsi kemikler hemen hemen eşit oranda tutulur (216).

Tablo 2.3. Tip I ve Tip II osteoporotik hastaların karşılaştırılması

	Tip I	Tip II
Yaş	50-70	>70
Kadın/Erkek oranı	6/1	2/1
Kemik kaybı	Süngerimsi	Kortikal/Süngerimsi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
Yapım/Yıkım	Osteoklast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kırıklar	Omurga (Ezilme) Distal radius	Omurga (Kama) Kalça
Serum Ca ve P	Normal	Normal
Total ALP	Normal (Kırık varsa artar)	Normal(Kırık varsa artar)
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca absorpsiyonu	Azalır	Azalır
Nedenler	Menopoza bağlı	Yaşlanmaya bağlı

İkincil osteoporoz, kemik yıkımını arttıran metabolik hastalıklara ya da ilaçlara bağlı olarak kemik kitlesinin azalmasıdır (73) (Tablo 2.4.). Bir hastada DEXA ile

yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde z-skor değeri < -1 ise, o hastada ikincil osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, serum CRE, BUN, Ca, P, ALP ölçümleri, 24 saatlik idrarda Ca, CRE ve kortizol ölçümleri, erkek ve kadınlarda FSH, LH, PRL, PTH ve 25(OH)vit.D ölçümleri ilk basamakta yapılması gereken testlerdir (193).

Tablo 2.4. İkincil osteoporoz nedenleri (73,193,213,254)

1.Endokrin hastalıklar	Diabetes mellitus Hipertiroidi Hiperparatiroidi Hipogonadizm Cushing hastalığı
2.Gastrointestinal sistem hastalıkları	Gastrektomi Malabsorpsiyon Pr.Biliyer siroz Kronik aktif hepatit
3.Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Ehler Danlos Sendromu Osteogenezis Imperfecta Marfan Sendromu Homosistinüri
4.Maligniteler	Multiple Myeloma Lösemi Lenfoma Thalesemia
5.İlaçlar	Heparin Glukokortikoidler Antikonvülzanlar Methotrexat Uzun süre antiasit kullanımı
6.Diyet	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein alımı
7.Diğer nedenler	KOAH Alkolizm Sigara İmmobilizasyon Gebelik B ₆ ,K, E ve C vitamin eksiklikleri

2.4 Osteoporotik Kırıklar

Osteoporotik kırıklar, yaşlı nüfusta mortalitenin, morbiditenin ve sakatlığın temel nedenlerinden biridir. Dünya nüfusunun sürekli yaşlanmasına bağlı olarak sıklığı ve ciddiyeti artan osteoporoz, dünya çapında güncelliğini koruyan sosyoekonomik bir sorundur (68). Kalça, omurga ve önkol kırıkları, osteoporotik kırıklar için klasik kırık alanları olarak kabul edilmektedir. Hemen hemen tüm kırık tipleri kemiğin niteliğindeki ve niceliğindeki azalmaya bağlı olarak artar. Kemiğin travmaya karşı dayanıklılığını sağlayan bu özellikleri ile KMY arasında %75 ile %90'a varan ilişki vardır (121). Kemik geometrisi, mikromimari ve büyüklük gibi diğer etkenler de kemik dayanıklılığını etkiler. KMY ölçümünde kullanılan DEXA, az dozda radyasyon kullanması, tekrar kullanılabilir olması, tam, uygun ve güvenli olarak ölçüm değerleri sağlması nedeniyle sık kullanılan bir ölçüm yöntemidir. KMY'nde SS'daki her 1 değer düşüşünde kırık riski 1,5-3 kat artmaktadır (121, 131, 269). Osteoporotik kırıkların genel özelliği düşük enerjili travmalar, yani oturma yüksekliği ve daha az yükseklikten düşme sonrası ya da belirgin travma olmadan oluşmasıdır. 50 yaşındaki kadınlarda hayat boyu herhangi bir osteoporotik kırık görülme riski %40-%50 arasında iken bu oran erkeklerde %13-%22 arasındadır (68, 121, 269). Kuzey Amerika'da 50 yaşındaki beyaz kadınlarda yaşam boyu kalça kırığı riski %17.5, omurga kırığı riski %15.6 ve distal ön kol kırığı riski ise %16.0 bulunmuştur (269). Aynı yaş grubundaki erkeklerde ise yaşam boyu riskler sırası ile %6,%5 ve %3'tür (121, 269).

Ekonomik yönden incelendiğinde, 2000 yılında Avrupa'da osteoporoz için yapılan tıbbi harcamaların toplamı 36.3 milyar €'dur. Yapılan hesaplamalara göre 2050 yılında maliyetin 76.8 milyar €'yu bulması tahmin edilmektedir. Kalça kırığı sayısının 2050 yılında 7.3 milyondan 21.3 milyona çıkacağı ve toplam maliyetinin 100 milyar €'yu bulacağı hesaplanmaktadır (68). 50 yaş ve üzerindeki nüfusun %55'ini oluşturan yaklaşık olarak 44 milyon Amerikalı erkek ve kadının kırıklara sebep olabilecek osteoporozu ya da düşük kemik yoğunluğu vardır. 2005 yılında, osteoporoz ile ilgili kırıkların ABD'ne olan maliyeti 17 milyar \$ olarak hesaplanmıştır (150).

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki hastalar belirlenebilir ve kırıklar başta olmak üzere oluşacak diğer komplikasyonlar önlenebilir (Tablo 2.5.).

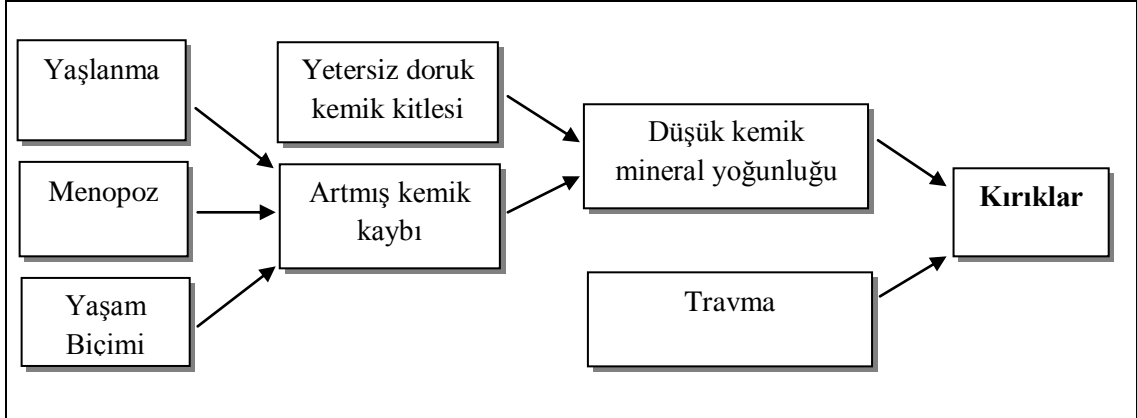
Kalça ve omurga kırıkları en önemli kırık tipleridir. Omurga kırıkları, kronik sırt ağrısına, şekil bozukluklarına, işlevsel kısıtlamalara, hastanede bakım gereksiniminde ve ölüm riskinde artışa sebep olur. Ciddi sırt ağrıları ve yükseklik kaybı görülür. Günlük normal aktivitelerde yetersizlik, kendine olan saygısında azalma, psikolojik durumda ve kişisel bakımda bozulmalar oluşur (89).

Tablo 2.5. Osteoporoz ve osteoporotik kırık risk faktörleri (10, 276)

1.İleri yaş	İntestinal Ca emiliminde azalma PTH'da yükselme Kemik yapım ve yıkımında değişiklikler
2.Genetik ve ırk	Ailede osteoporotik kırık öyküsü Düşük kemik doruk kitlesi Beyaz ırk Düşük beden-kitle endeksi Anne ve kızlarında uyumluluk Artmış vücut yüksekliği ve azalmış vücut ağırlığı Çocukluk çağında büyüme geriliği
3.Hormonal nedenler	Kadın cinsiyet Erken menapoz Geç menarş Hiç doğum yapmamış olmak Egzersize bağlı amenore
4.Beslenme	Düşük Ca ve vit D alımı Proteinden zengin diyet
5.Yaşam biçimi	Sedanter yaşam Sigara ve alkol kullanımı Fazla kafein tüketimi Güneş ışığına az çıkma Düşük sosyoekonomik durum
6. Hareketsizlik	Nörolojik hastalık ve sekeller
7.Tıbbi geçmiş	Romatoid artrit Kortikosteroid,antikonvülzan kullanımı Demans Depresyon Hipertiroidi Diabetes Mellitus

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 etken önemlidir (Şekil 2.1.);

1. Doruk kemik kitlesi
2. Kemik yapım-yıkım hızı
3. Kemikğin organik ara maddesindeki değişiklikler



Şekil 2.1. Kırığın etyolojik nedenleri ve birbirleriyle olan ilişkileri

Post-menopozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen eksikliği olduğu halde yalnızca bir kısmında osteoporoz ve buna bağlı kırık gelişir. Burada rol oynayan asıl etkenler düşük doruk kemik kitlesi ve kemik niteliğinde, mikromimari yapısında meydana gelen değişikliklerdir. Doruk kemik kitlesi büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kitlesi olarak tanımlanır. Artan yaşla birlikte kemik kaybı sonucunda oluşabilecek kırıklara karşı direnci belirleyen önemli etkindir. Doruk kemik kitlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir. Her iki cinsiyette de tüm kemik kitlesinin %85 ile %90'ı 20 yaşına kadar şekillenmektedir (17). Doruk kemik kitlesi, genetik, hormonlar, beslenme, normal pubertal gelişim, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenir.

Hayat boyu kemik kitlesindeki değişimler üç farklı dönemde meydana gelmektedir. Bunlardan ikisi her iki cinsiyette de izlenirken biri yalnızca kadınlarda izlenmektedir. İlk süreç doruk kemik kitlesine ulaşmayı sağlar. Doruk kemik kitlesi hem endokondral büyüme plaklarının mineralizasyonu ile sağlanan doğrusal büyüme hem de periosteal appozisyon ile sağlanan radial büyüme neticesinde artar. Yaklaşık 20 yaşında büyüme plaklarının kapanmasından sonra radial büyüme 10-15 yıl daha devam eder.

İkinci süreç yaşa bağlı olarak gelişen yavaş hızdaki kemik kaybını içerir. Bu süreç kortikal kemik dokusunda 40 yaş civarında başlarken süngerimsi kemikte 5-10 yıl daha erken başlamaktadır. Yavaş hızdaki kemik kaybı her iki cinsiyette de benzerdir. Üçüncü süreç ise kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı olarak gelişen post-menopozal dönemdeki artmış geçici kemik kaybıdır. Bu süreç aynı zamanda yavaş hızdaki kemik kaybı süreci ile çakışmakta ve süngerimsi kemikte daha belirgin kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır (213).

Kemik döngüsünün temel belirleyicisi, kemik yapım ve yıkımının beraber gerçekleştiği ve kemik yeniden yapılanma birimi adı verilen işlevsel yapılardır. Tüm yaşam boyunca kemikte sürekli bir yapım ve yıkım vardır. Yaşa bağlı yavaş kemik kaybı sürecinde osteoklastların normal işlevlerine karşın osteoblast aktivitesinde azalma izlenir. Oysa ki post-menopozal hızlanmış kemik kaybı döneminde osteoblast aktivitesindeki azalmaya ek olarak osteoklastların aktiviteleri, sayıları ve yaşam süreleri artar ve sonuçta kemik döngü hızı artar. Bu süreç süngerimsi kemikte belirgin yapısal bozulma ile sonuçlanır (213).

Bu dönemlerle ilişkili olarak iki farklı kırık tipi izlenir. İlk kırık tipi daha çok süngerimsi kemikten zengin distal ön kol ve omurgalarda izlenir. Bu kırıklar özellikle post-menopozal dönemdeki kadınlarda ve 65 yaşa kadar sıklığı artarak devam eder. İkinci kırık tipinde, süngerimsi ve kortikal kemik benzer oranda etkilenmekte ve özellikle kalça, proksimal humerus ve tibiada izlenmektedir. Bu tip kırıkların sıklığı yaşla birlikte yavaş oranda artış gösterir (213).

Kemik niteliği, niceliği ve geometrisi osteoporoz gelişimi ile kırık oluşumunda en önemli etkenlerdir. Kemik niteliği kavramı, kemiğin materyal özelliklerini ve yapısal gücünü tanımlar (154).

Kemik niceliği ise kemik mineral yoğunluğunu ifade eden kavramdır. Kemik dokusunun gücünün, %75-90'ını kemik mineral yoğunluğu, %10-15'ini ise kemik niteliği oluşturmaktadır (154).

Kemik geometrisi kollajen dizilimini ve hidroksiapatit kristal özelliklerini içeren moleküler geometri, süngerimsi yapının mikrojeometrisi ve kemiğin şekli ve büyüklüğüne bağlı olan makrojeometri kavramlarından oluşur (154).

Kalça kırığı osteoporozun en ciddi ve ekonomik olarak en önemli komplikasyonudur. Kalça kırığı geçirmiş olan hastaların %4'ü henüz hastanede iken,

%30'u ise 1 yıl içinde yaşamlarını kaybederler. Hayatta kalanların %10 kadarında ise kırktan sonraki 1 yıl içinde yatağa bağımlılık söz konusu olup, bağımsızlıklarında ve yaşam niteliklerinde bozulma olur (10, 67, 70, 85, 112). Her iki cinsiyette de yaşla birlikte kalça kırığı görülme sıklığı artar. 35 yaş altında kadınlarda 2/100000 kişi-yıl olan oran 85 yaş ve üzerinde 3032/100000 kişi-yıl'a yükselir. Benzer biçimde erkeklerdeki oranlar sırası ile 4/100000 ve 1909/100000'dir (121). Osteoporozla bağlı omurga kırığı geçiren kadınların yaklaşık %20'si 1 yıl içinde yeni bir omurga kırığı geçirir. Geçirilen herbir omurga kırığı ise kalça kırığı riskini 2.4 kat arttırmaktadır (70). Kalça kırığı sonrası 5 yıllık ölüm oranı %82'dir ve ölümlerin çoğu kırık sonrası ilk 6 ayda gerçekleşmektedir (112, 121, 150).

İlerlemiş yaş KMY'den bağımsız olarak her iki cinste kalça kırığı gelişme riskini arttırır. Kadınlarda kalça kırıklarının %80'i 70 yaşından sonra olurken, erkeklerde %50'si 70 yaşından sonra olur (10, 67). Kırık riskinin yaşla artmasının nedeni, proksimal femur bölgesindeki KMY'nun azalması ve yaşla birlikte düşme oranlarının ve eşlik eden diğer sistemlerdeki bozuklukların artmasıdır (68).

1990 yılında dünya çapında 1.66 milyon kalça kırığı meydana gelmiştir ve bunların %72'si kadınlarda izlenmiştir. 50 yaş ve üzerinde kalça kırığı görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre yaklaşık olarak 2 kat daha fazladır (10, 47, 70). Bu durum kadınların düşük kemik kitlesine sahip olmaları, menopoz nedeniyle kemik yoğunluklarının daha az olması, düşme sıklıklarının daha yüksek olması ve erkeklere oranla beklenen yaşam sürelerinin daha uzun olması ile açıklanabilir (10). Ancak ölüm oranları erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha yüksektir (24, 65, 68). Çünkü, erkeklerde ikincil osteoporoz daha sık izlenmekte, mevcut ek bozukluklara ve kırığa bağlı olarak daha ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (65, 186).

Beyaz ırkta, hem erkek hem de kadınlarda kalça kırığı görülme sıklığı beyaz olmayanlara göre daha yüksektir. Sarı ırkta, kalça kırığı görülme sıklığı siyah ırka göre daha düşüktür. 50 yaş üzerinde beyaz kadınlarda hayat boyu kalça kırığı görülme riski %17 iken siyah kadınlarda bu oran %6'dır. Bu oran beyaz erkekler %5-6 iken siyah erkeklerde %3'tür (10, 47, 68).

Kalça kırığı görülme sıklığı kırsal nüfusta kentsel nüfusa göre daha düşük izlenmektedir (230). Kentsel nüfustaki bu yüksek oranlar temelde, beslenme yetersizliğine bağlı düşük Ca ve vit D alımına, sedanter yaşam, daha fazla alkol ve

sigara kullanımına, eşlik eden tıbbi sorunların daha fazla oluşuna ve çevresel kirliliğin neden olduğu düşük kemik kütlesine bağlıdır (10).

Eğitim, barınma yeri, düzenli gelir ve meslek sahibi olma olarak tanımlanabilen sosyoekonomik düzey, hem erkekler hem de kadınlar için toplam yaşam süresinin belirlenmesinde önemlidir. Yapılan bir çalışmada, osteoporozla bağlı kalça kırığının her iki cinsiyette de genel olarak düşük sosyoekonomik düzeye sahip nüfusta daha sık olduğu bulunmuştur (122).

Yapılan çalışmalara göre eğitim düzeyi ile kalça kırığı riski arasındaki ilişki tartışmaya açıktır (10, 76, 173).

Evlenmemiş olmak yüksek kalça kırığı riski ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada boşanmış, dul ya da hiç evlenmemiş kadınların yüksek kalça kırığı riskine sahip oldukları rapor edilmiştir (76).

İnme, kalça kırıkları için önemli bir risk faktörüdür. İnme sonrası hemiplejinin neden olduğu hareketsizlik nedeniyle osteoporoz hızlı bir biçimde gelişir. Sonuç olarak, hareketsizlik ile ilişkili olarak kemik kitlesi, kas gücü ve postural stabilite azalır, düşme riski artar. Aslında inme sonrası hastaların yaklaşık olarak %40'ında ilk 1 yıl içinde düşme öyküsü mevcuttur. İnme nedeni olarak hastanede tedavi gören 50-54 yaş grubundaki erkek ve kadınlarda genel nüfusa oranla kalça kırığı gelişme riski 8-12 kat daha fazladır (10, 132).

Hipertiroidizm öyküsü bulunan kadınlarda kalça kırığı riski 2 kat daha fazladır. Ayrıca, 65 yaş ve üzeri kadınlarda TSH seviyesi düşük olanlarda kalça kırığı riski, TSH seviyesi normal olan kadınlara göre 3 kat daha fazladır (56).

DM, orta yaşlı kadınlarda kalça kırığı riskini 3 kat arttırırken erkeklerde 6 kat arttırır (107).Yapılan diğer bir çalışmada, tip I DM olan hastalarda kalça kırığı riski genel nüfusa göre 12 kat daha fazla iken, tip II DM olan hastalarda 1.7 kat daha fazladır. Ek olarak tip II diabette uzamış hastalık süresi artmış kalça kırığı riski ile ilişkilidir (181).

Yüksek diastolik kan basıncı ve istirahatteki yüksek nabız sayısı erkeklerde trokanterik kalça kırığı riskini arttırmaktadır (107). Aynı zamanda istirahatteki yüksek nabız sayısı, 65 yaş üzerindeki kadınlarda kalça kırığı riskini arttıran önemli bir risk faktörüdür (56, 107).

Yüksek serum lipid düzeyleri erkeklerde servikal kalça kırığı riskini arttırırken, yüksek serum kolesterol düzeyleri kadınlarda azalmış kalça kırığı riski ile ilişkilidir (107).

Çeşitli çalışmalarda menopoz sonrası başlanan uzun dönem hormon yerine koyma sağaltımının, osteoporotik kırıklara karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (56, 220). 50 ile 79 yaşları arasındaki 161,809 sağlıklı menopoz sonrası dönemdeki kadın ile yapılan yaklaşık 5 yıllık bir çalışmada, progesteron ile birlikte kullanılan östrojenin kalça kırığı insidansını %34 azalttığı gösterilmiştir (220). Diğer bir çalışmada da östrojen tedavisinin kalça kırığı riskini %30-%40 azalttığı rapor edilmiştir (247).

Antiepileptik ilaç kullanımı kalça kırığı riskini önemli derecede arttırır (56). Ancak yapılan çalışmalarda antiepileptik ilaç kullanımı ile düşük kemik kitlesi arasında doğrudan ilişki bulunamamış olup, artmış kalça kırığı riskinin bozulmuş nöromusküler işlevlere bağlı olduğu öngörülmüştür (56). Benzer biçimde uzun süre benzodiazepin kullanımının kalça kırığı riskini arttırmaktadır. Bu nedenle yaşlı kadınlarda bu ilaçların kullanımından kaçınılması önerilmiştir (56).

Birçok çalışma, osteoporoz ile ilişkili herhangi tip bir kırığın, sonraki kalça kırığı riskini arttıran bir uyarıcı olduğunu belirtmiştir. Artan risk doğrudan kemik kitlesi ile ilişkili değildir. Önceki kırık öyküsü, artmış düşme riskinden ya da dansitometre ile belirlenmemiş azalan kemik gücü ile ilişkili olabilir (56). Önceki omurga kırığı kalça kırığı riskini 2 kat arttırırken, ilk kalça kırığı sonraki kalça kırığı riskini 6 kat arttırır (147). Distal radial kırık sonrası göreceli kalça kırığı riski kadınlarda 1.2-1.8 kat artarken, erkeklerde 6 kat artar (149). Proksimal humeral kırık sonrası relatif kalça kırığı riski 1.5-2.5 kat artar (149). Hayatın erken dönemlerindeki kırık hikayesi, kırık riskinde yaklaşık olarak 5 kat artışa neden olur (107).

Kalça kırığı için aile öyküsünün varlığı temel risk faktörüdür. Özellikle 80 yaşından önce kalça kırığı geçirmiş annesi olan kadınlardaki kalça kırığı riski, aile öyküsü olmayan kadınlara göre 2 kat artmıştır (56). Diğer maternal kırık tipleri kalça kırığı riskini arttırmaz ve risk vücut ağırlığı, boy ve kemik kitlesinden bağımsızdır (56).

Az sayıdaki çalışma menstrual geçmiş ve kalça kırığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Yapılan bir çalışmada erken menopoz kalça kırığı için risk faktörü olarak kabul edilirken, diğer bir çalışmada geç menopoz ve artmış menstrual döngü uzunluğunun kalça kırığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (51, 56). Her zaman düzensiz

menstruel döngüleri olan kadınlarda kalça kırığı riski, ara sıra düzensiz olan ya da hep düzenli menstruel döngüleri olan kadınlara göre artmış bulunmuştur (51, 182).

Emzirme, annelerde orta derecede kemik kitlesinde azalmaya neden olmasına karşın, yapılan çalışmalar gelecekteki kalça kırığı riskini arttırmadığını göstermiştir (56, 247).

Kalça kırığı için yeni tanıtılan risk faktörü boy uzunluğudur (56, 119). Uzun boylu kadınlar, belki de daha fazla düşme eğiliminde olduklarından, artmış kalça kırığı riskine sahiptirler (56). Ayrıca, artmış kalça kırığı riski ile ilişkili olarak, uzun kalça-vücut eksenini uzunluğu (büyük trokanter ile iç pelvik halkanın kenarı arasındaki mesafe) mevcuttur (10). Ancak, boy uzunluğunun kalça kırığı riskini arttırmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (127).

Düşük vücut ağırlığı ve bununla ilişkili olarak düşük yağ deposu, kadınlar arasında kalça kırığı için temel risk faktörüdür (56, 127). Kilo alımı kadınlarda kalça kırığı riskini azaltırken, kilo kaybı bu riski artırır (56). Birçok çalışmada, kalça kırığı olan hastaların kontrol grubuna göre düşük ağırlıkları mevcuttur ve kalça kırığı ile beden-kitle indeksi arasında ters orantı vardır (10, 127). Ancak ortalamanın üzerindeki beden-kitle indeksinin, normal değerlerdeki beden-kitle indeksine göre kalça kırığı açısından daha fazla koruma sağlamadığı ve obesitenin kalça kırığı için koruyucu bir etken olarak düşünülmemesi gerekir. Nitekim, kilo kaybında olduğu kadar aşırı kilo alımında da kalça kırığı riskinin arttığı bildirilmiştir (172).

Çocukluk çağındaki vücut ağırlığının, yetişkin dönemdeki kemik kitlesi ile bağlantılı olduğuna dair kanıtlar vardır (50). Çocukluk çağı boyunca düşük ağırlık ve kısa boya sahip olan çocuklar, ileriki yaşamlarında artmış kalça kırığı riski altındadırlar (49).

Uzun bir yaşam süreci boyunca yüksek oranda alkol tüketimi, kalça kırığı riskini arttıran önemli bir etkidir (107, 121, 127). Az miktarda alınan alkolün kalça kırığı riskini arttırmadığı (56, 127) dahası kalça kırığı riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (7).

Sigara kullanımı hem kadınlarda hem de erkeklerde kalça kırığı riskini arttıran bir etkidir (56, 103, 107, 127, 135, 185). Sigarayı bırakmak ise kalça kırığı riskini azaltmaktadır (56).

Yüksek kafein alımı azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olsa da kalça kırığı üzerine olan etkisi kesin değildir (254). Bazı çalışmalar kalça kırığı riskini arttırdığını (171, 210) bazıları ise riskin artmadığını rapor etmişlerdir (127).

Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin kalça kırığı riskini azaltırken sedanter yaşamın bu riski arttırdığını göstermiştir (64, 75, 93, 104, 109). Femur boyun bölgesindeki düşük kemik dansitesine ek olarak azalmış kuadriseps gücünün ve yetersiz güçteki spinal kaslara bağlı olarak artmış vücut eğiminin düşmeye bağlı kalça kırığı gelişiminde temel etkenler olduğu belirtilmiştir (180). Yüksek düzeydeki fiziksel aktivite kalça kırığı riskinde daha fazla bir azalma sağlamamaktadır (107). Kalça kırığı riski ile fiziksel aktivite arasında ters orantılı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (64, 127).

Güneş ışığı ile karşılaşma kalça kırığına karşı önemli koruyucu etkiler sağlamaktadır. Bu etkiler temel olarak güneş ışığı ve D vitamininin kemik metabolizması üzerindeki olumlu etkilerine bağlanmaktadır (127). Kalça kırığı görülme sıklığı ile ilgili olarak bildirilen mevsimsel değişiklikler, aslında kış aylarında vit.D sentezindeki azalmaya bağlıdır (70).

Ca ve vit.D desteği, osteoporozu karşı besinsel bir müdahale sağlar. Klinik çalışmalar sonucunda varılan görüş birliğine göre, yaşlı kadınlar, kırık riskinin ve yaş ile ilişkili kemik kaybının azaltılmasında, Ca ve vit.D'nin birlikte kullanılmasından fayda görmektedirler (177, 275). Çoğu çalışma, özellikle Ca alımı azalmış yaşlı kadınlarda iskeletin çeşitli bölgelerindeki kemik kaybını azaltan, arttırılmış Ca alımı üzerinde durmaktadır (36, 59, 64, 71, 75).

Toksik düzeyde alınan vit.A, iskelet sisteminde yan etkilere sebep olmaktadır. Vit.A'nın kemik doku üzerindeki en önemli etkisi, yüksek dozlarda alındığında vit.D ile antagonist yönde rol oynayabilmesidir (77). Yapılan çalışmada günlük 1500 µg.'dan daha fazla retinol alan kadınlarda, kalça bölgesindeki KMY'nun %10 azaldığı ve kalça kırığı riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (168).

Kalça kırığı riski ile diyetle alınan protein arasındaki ilişki tam değildir. Hayvansal kaynaklı proteinlere dayalı gıda alımının kalça kırığı riskini azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (10, 108, 177, 275), aksine yüksek oranda hayvansal ve bitkisel protein alımının kalça kırığı riskini arttırdığını rapor eden çalışmalar da vardır (171, 238). Bitkisel kaynaklı protein alımının ise kalça kırığına karşı koruyucu bir etkisi yok gibi görünmektedir (10, 177).

Düşmeler, yaşlılarda ölüme neden olan en sık yaralanma biçimidir (12). Belirgin işlevsel azalmaya, yatağa bağımlılıkta %40 artmaya ve sosyal harcamalarda artışa sebep olmaktadır (12). Kalça kırıklarının yaklaşık olarak %90-%95'i düşme sonucu meydana gelmektedir (279). Özellikle kişisel etkenler ön plandadır (Tablo 2.6.). Ancak tüm düşmeler kalça kırığı ile sonuçlanmaz. Yaşlı kadınlarda tüm düşme olaylarının sadece %1'inde kalça kırığı görülür (68). Düşme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. 65 yaşındaki kadın ve erkeklerin yıllık düşme sıklığı %30 iken bu oran 80 yaş ve üzerinde %50'ye çıkmaktadır (279). Kemiğin niteliğinden başka, kırıklar, düşmenin enerjisine ve çarpma noktasının kalçanın üzerinde veya yakınında olup olmasına da bağlı olabilir. Yaşlı insanlarda kalça kırığı riskini arttıran düşmeler, genellikle düşük hızda ve alçak mesafeden kalça üzerine oturma ile oluşmaktadır (68, 213). Diğer taraftan çevrelerinde hızlı bir biçimde hareket edebilen orta yaştaki kişiler sıklıkla kolları üzerine düşerler ve humerus ya da distal önkol kırık riskini arttırmaları. Humerus kırıklarının yaklaşık %75'i ve distal önkol kırıklarının %95'i düşme sonucu oluşmaktadır. İlginç olarak omurga kırıklarının yalnızca %25'i düşme sonucu oluşmaktadır (68). Bu kırıklar genellikle yoğun abdominal ve spinal kas hareketlerinin sık olduğu eviçi aktiviteler sırasında, özellikle azalmış omurga kemik kitlesi ve oluşan kompresyon kuvvetleri sonucu meydana gelir. Ayrıca ilerlemiş yaşa bağlı olarak yetersiz vücut koordinasyonu ve yavaşlamış refleksler, yaşlılarda düşmeye olan eğilimi arttırır (213).

Tablo 2.6. Düşme için kişisel risk faktörleri (11, 68, 70, 89, 162, 190, 241, 276, 279)

- Yetersiz fiziksel aktivite
- İleri yaş
- Kas güçsüzlüğü
- Yürüme ve denge sorunları
- Önceki düşme hikayesi
- Yalnız yaşam
- Depresyon ve psikiyatrik bozukluklar
- Nöromusküler hastalıklar
- Alt ekstremitte deformiteleri
- Uygunsuz ayakkabı kullanılması
- Günlük aktivitelere ilişkin fonksiyonel kısıtlamalar
- Proprioseptif bozukluklar
- Baş dönmesi varlığı
- Bayılma veya bilinç kaybı varlığı
- Kardiyovasküler bozukluklar (aritmi, hipertansiyon, senkop)
- Görme bozuklukları
- Üriner inkontinans
- Kognitif bozukluklar
- Farmakolojik ajanlar (antidepresanlar, sedatifler, antihipertansif ve antiaritmik ilaçlar

Düşmeye neden olan kişisel etkenlerin yanısıra, düşme riskini arttıran ayağın takılmasına sebep olan ev içi engeller, zemindeki yükseklik farkları, yetersiz ışıklandırma, merdiven trabzanlarının ya da banyoda paspas ve kol demirlerinin olmaması gibi etkenler de gözönünde bulundurulmalıdır (11, 68).

2.5 Osteoporozun Tanısı

Osteoporozun tanısı, sağaltımı ve izleminde görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal testler ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır.

Birincil osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak birincil ve ikincil osteoporoz ayırıcı tanısında her hastada aşağıdaki laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır (193, 273).

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Açlık kan şekeri
- Total alkalen fosfataz
- Serum Ca ve P
- Karaciğer fonksiyon testleri
- CRE
- Tam idrar tahlili

Bu testlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise aşağıdaki testlerin de yapılması gereklidir.

- Serum PTH, 1,25(OH)₂ vit.D₃
- TSH, serbest T₃ ve T₄
- LH, FSH, prolaktin ve kortizol
- 24 saatlik idrarda Ca, CRE, kortizol
- Plazma E₂ ve testesteron düzeyleri
- Serum protein elektroforezi

Biyokimyasal incelemeler osteoporoz tanısında genellikle diğer radyolojik yöntemlere yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır.

Osteoporozda görülen kemik kaybı, kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengesizliğin sonucudur. Kemikte yeniden şekillenme döngüsü doğrudan histomorfometrik analizlerle ve/veya kalsiyum kinetik çalışmaları ile değerlendirilebildiği gibi dolaylı olarak biyokimyasal parametrelerle de belirlenebilmektedir. Serum ve/veya idrarda ölçülebilen biyokimyasal belirteçler

doğrudan osteoporoz tanısında ya da kemik kütlesinin ölçümünde kullanılmazlar. Bununla birlikte osteoporoz tedavisinin etkinliği, kemik yapım ve yıkım döngüsünün hızı ve kırık riski hakkında bilgi verirler (Tablo 2.7.) .

Tablo 2.7. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri (110, 236, 258)

	Yapım belirteçleri	Yıkım belirteçleri
Serum	Kemik alkale fosfat (B-ALP) Total ALP Osteokalsin (Bone Gla protein) Pro-kollajen Tip I peptidleri (PIP) <ul style="list-style-type: none"> • Prokollajen Tip I amino terminal peptid (PINP) • Prokollajen Tip I karboksil terminal peptid (PICP) 	Tartarat rezistan asit fosfat (TRAP) Serbest piridinolin/deoksipiridinolin Kemik sialoprotein (BSP) N-terminal telopeptid çapraz bağları (S-NTX) C-spesifik telopeptid çapraz bağları (S-CTX)
İdrar		Hidroksiprolin Hidroksilizin glikozidleri Kalsiyum Serbest piridinolin/deoksipiridinolin N-terminal telopeptid çapraz bağları (U-NTX) C-spesifik telopeptid çapraz bağları (U-CTX)

Kemik yapım belirteçleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından sentezlenir.

Total ALP ve kemiğe özgü ALP (B-ALP): ALP'nin kemik, karaciğer, böbrek ve plasenta kaynaklı izoenzimleri vardır. Karaciğer işlevleri normal olan sağlıklı kişilerde total ALP'nin yaklaşık %50'si kemik kökenlidir. Kemiğe özgü ALP, osteoblastların membranında yerleşiktir ve osteoblast işlevi, kemik yapımı ve mineralizasyonu gösterir. B-ALP ve PIP kemik yapımının erken belirteçleri, osteokalsin ise geç belirteçlerdir (166). B-ALP osteoblastik kemik yapımını gösteren en güvenilir belirteçlerden biridir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak serum ALP normalin 2 katına kadar yükselebilir (110, 258).

Osteokalsin (kemik Gla proteini): Baskın olarak osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajenöz proteindir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum

düzeyi yükselmektedir. Osteokalsin, osteoporozun tanısından çok sağaltım etkinliğinin izlenmesinde kullanılır (60, 243).

Prokollajen Tip I propeptidleri (PICP,PINP): Tip I kollajen kemik organik ara maddesinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşumundan önce prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri, yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler karboksiterminal (PICP) ve aminoterminal (PINP) olarak bilinir ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Kemik yapımı azaldığı zaman dolaşımdaki PIP oranı düşer (60, 110).

Kalsiyum: Kemik yıkımını gösteren en ekonomik yöntem açlık üriner kalsiyum düzeyidir.

Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP): Asit fosfataz kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Plazma TRAP düzeyi osteoklastik aktiviteyi yansıtır (97, 110). Duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir.

Hidroksiprolin (OHP): Organizmadaki tüm kollajen içeriğinde %12-%14 oranında bulunan hidroksiprolinin sadece %10'luk kısmı kemik rezorbsiyonu sırasında açığa çıkarak idrara karışmaktadır (60). Diyetteki hayvansal proteinlere ve akut enfeksiyonlara bağlı olarak idrar OHP düzeyleri artar. Duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Günümüzde daha özgü kemik kollajen bileşenleri olan hidroksilizin glikozidlerinin dolaşımdaki ve idrardaki ölçümleri potansiyel bir belirteç olarak görülmektedir (110, 243).

Tip I kollajen propeptidleri (NTx,CTx): Tip I kollajen yıkımı sırasında piridinolin bağlantıları ya serbest aminoasitler ya da amino ya da karboksi terminal telopeptidleri (NTx ve CTx) olarak salınır. CTx ve NTx hem idrarda hem de serumda ölçülebilir (60). Postmenopozal kadınlarda kemik yıkımı ile Tip I kollajen telopeptid seviyesinin yüksek korelasyonu saptanmıştır (219). NTx ve CTx günümüzde kemik yıkımı için en iyi belirteçler olarak görülmektedir.

Piridinolin (Prd) ve Deoksipiridinolin (Dpd): Prd ve Dpd kemikteki Tip I kollajenin yapısında bulunan çapraz bağları oluşturur ve kollajenin dayanıklılığını sağlarlar. Piridinolin kemik, kıkırdak, bağ ve damar kollajeninde bulunurken, Dpd ise yalnızca kemik ve dentin kollajeninde bulunur. Prd ve Dpd ölçümleri yeni oluşan

kollajenin yıkımından ve diyetten etkilenmez. İdrardaki yüksek düzeyleri artmış kemik yıkımını gösterir (60, 110).

Sonuç olarak, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri osteoporozun tanısında birincil önem taşımamakla birlikte, non-invaziv olmaları, kolay yenilenebilmeleri, tüm kemik döngüsü hakkında bilgi vermeleri, kemik metabolizmasındaki akut değişiklikleri hemen gösterebilmeleri, hızlı kemik kaybını belirleyebilmesi ve sağaltımın prognozu hakkında erken bilgi vermeleri, diğer risk etkenleri ile birlikte kırık riski öngörüsünde kullanılmaları gibi avantajlarının yanında, yalnızca kemik yapım ve yıkımındaki net değişiklikleri yansıtmamaları, süngerimsi ve kortikal kemik gibi özel iskelet bölgelerindeki döngü değişikliklerini ayırt edememeleri ve dolaşımdaki belirteçlerin başka metabolik işlevlerden de etkilenebilmeleri gibi önemli dezavantajları da vardır (255).

İskelet sistemindeki kemik kütlelerinin, yoğunluğunun ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında bilgi vermektedir. Bundan dolayı KMY'nun kırık riski belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik kütlesi ve kemik direnci arasındaki yüksek ilişki birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır.

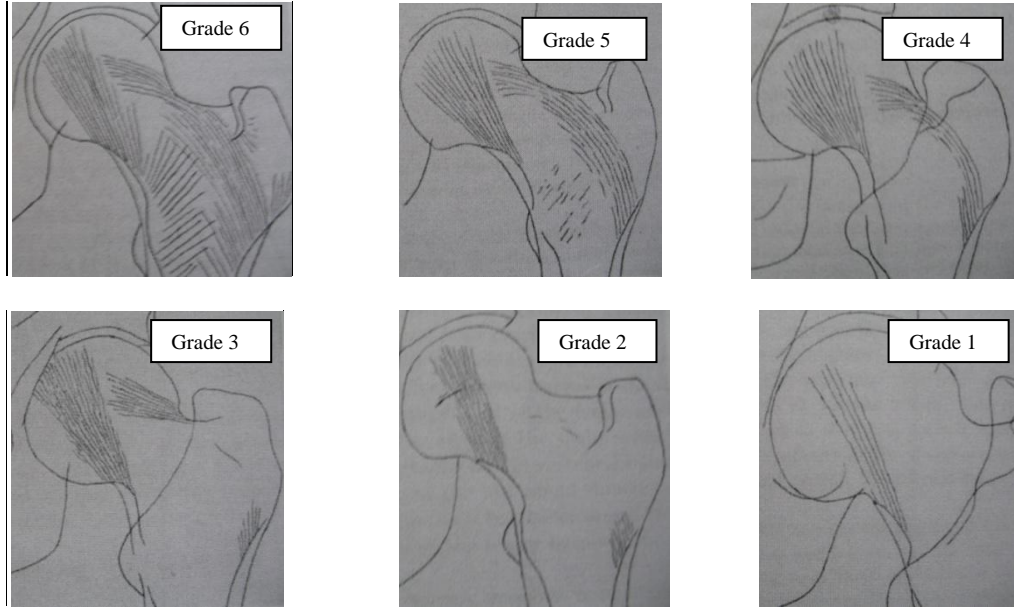
KMY'nun ölçümünde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında radyografik yöntemler, dansitometrik foton absorpsiyon yöntemleri ve histomorfometri gibi metodlar yer almaktadır (Tablo 2.8.).

Tablo 2.8. KMY ölçümünde kullanılan yöntemler (90, 138, 244, 263).

1. Radyografik yöntemler	2. Dansitometrik yöntemler	3. Diğer tam yöntemleri
<p>A. Standart röntgen grafileri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meunier indeksi • Spinal kırık indeksi • Omurga deformasyon indeksi • Omurga korpus indeksi • Singh indeksi <p>B. Kemiksel radyometri</p> <p>C. Radyografik fotodansitometri</p> <p>D. Dijital görüntü işleme</p> <p>E. Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT)</p>	<p>A. Tek foton absorbsiyometri (SPA)</p> <p>B. Dual foton absorbsiyometri (DPA)</p> <p>C. Tek enerji X ışını absorbsiyometri (SXA)</p> <p>D. Dual enerji X ışını absorbsiyometri (DEXA)</p>	<p>A. Kantitatif ultrasonografi (QUS)</p> <p>B. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)</p> <p>C. Kemik sintigrafisi</p> <p>D. Kemik biyopsisi</p>

Radyografik yöntemler arasında yer alan standart röntgen grafilerinin değerlendirilmesi geçmişte yaygın olarak kullanılmakta iken günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile gerçek kemik mineral dansitesini ölçüm yöntemleri ortaya çıkmış ve standart radyografinin güvenilirliği sorgulanmaya başlamıştır.

Özellikle kalça bölgesinin değerlendirilmesinde kullanılan Singh İndeksi, 1970 yılında Singh ve arkadaşlarının geliştirdikleri osteoporoz tanısında ve sınıflamasında kullanılan ucuz, pratik ve geniş kitle taraması için uygun bir yöntemdir (244). PA pelvis grafisinde proksimal femurdaki trabeküler rezorbsiyonunu 6 derecede değerlendiren bir indekstir. Singh indeksi 1 ve 2 ise belirgin osteoporoz mevcuttur (244) (Şekil 2.2.). Ancak değerlendirme aşamasında, kişiler arası uyum oranları düşük olabilmektedir (256).



Şekil 2.2. Singh İndeksi. Singh ve ark. (244)'nden alınmıştır.

6. Birincil ve ikincil kompresyon ve gerilim trabekülleri mevcuttur. Ward üçgeni doludur. Normal kalça olarak değerlendirilir.
5. Ward üçgeni boş, aksesuar trabeküller bazı yerlerde kaybolmuştur.
4. İkincil gerilim ve kompresyon trabekülleri kaybolmuştur.
3. Büyük trokanter bölgesinde birincil gerilim trabekülleri kaybolmuştur.
2. Birincil gerilim kuvvetleri tamamen kaybolmuştur.
1. Birincil gerilim trabeküllerinin kaybına ek olarak birincil kompresyon trabeküllerinin kısmi kaybı vardır.

Radyometri:

Kemiksel radyometri yöntemi kortikal kemik kalınlığının metakarplar ve radius üzerinden ölçülmesine dayanır. Radyometri ile intrakortikal rezorbsiyon ve trabeküler kemik rezorbsiyonu değerlendirilebilir (4).

Fotodansitometri:

Referans alüminyum kamalar kullanılarak falanks veya metakarpal kemiklerden apendiküler iskeletin radyografisi alınıp kortikal ve süngerimsi kemik değerlendirilir (4).

Tek foton absorpsiyometri (Single Photon Absorptiometri, SPA)

Çoğu dansitometri cihazı gibi kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır. Radyasyon kaynağı olarak I^{125} kullanmakta olup, kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle de kemik-yumuşak doku ayrımı sağlıklı olarak yapılamaz. SPA cihazları ile yumuşak dokuların kısmen az olduğu kalkaneus gibi periferik bölgelerden ölçüm yapılabilir (137).

Dual foton absorpsiyometri (Dual Photon Absorptiometry, DPA) :

DPA'de radyasyon kaynağı olarak Gd^{155} kullanılmaktadır. Kaynaktan çıkan ışın, SPA'den farklı olarak gamma radyasyonun iki ayrı enerji seviyesindeki fotonlardan meydana gelmiştir. Düşük enerjili fotonlar yumuşak dokudan geçebilirken, yüksek enerjili fotonlar hem kemik hem de yumuşak dokudan geçerler. Böylece kemik-yumuşak doku ayrımı daha net olarak yapılabilir (4).

Single enerji X-ray absorpsiyometri(Single Energy X-ray Absorptiometry, SXA):

Kemik yoğunluğu ölçümünde X ışını kaynağı kullanan sistemdir. SPA'den farklı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine X ışını kullanmasıdır. Ancak yine SPA cihazları gibi yumuşak doku ayrımı yapılamamaktadır. Bu nedenle yumuşak doku miktarının az olduğu ön kol ve kalkaneus gibi periferik bölgelerde ölçüm yapabilmektedir (137).

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)

En gelişmiş kemik dansitometri yöntemi olup klinikte osteoporozun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu sistemde de radyasyon kaynağı olarak X ışını kullanılmıştır. Bu yönü ile SXA'ye benzer ancak ışın dual fotonludur. X ışınının küçük çapı ve daha yüksek yoğunluğu radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek çözünürlük sağlamıştır (52, 137).

DEXA ile çeşitli anatomik bölgelerdeki KMY kortikal ve trabeküler olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber omurga (L_2-L_4) ve kalça (femoral boyun, trokanter ve Ward üçgeni) ve bu bölgelerde yoğun dejeneratif değişiklikler ya da prostetik implantlar mevcutsa distal önkol bölgeleridir. Ölçülen değerler gr.olarak BMC (bone mineral content) ya da gr/cm^2 olarak BMD (bone mineral density) verilmektedir.

Lomber omurga DEXA ölçümü sağaltımın izleminde, proksimal femur DEXA ölçümleri ise daha çok kırık riskinin belirlenmesinde önem kazanmaktadır.

DEXA'nın avantajları, doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması, düşük doz X ışını kullanılması, kırık riski öngörüsünde faydalı olması, sağaltım izleminde kullanılması, kolay kalibre edilmesi, hasta hazırlığının kolay olması, referans aralıklarının kolaylıkla değiştirilebilmesidir (17). Dezavantajları ise, ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış sıklığı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklar, obez kişilerde yanlış sonuçların elde edilebilmesi, cihazın pahalı ve çok yer kaplaması sayılabilir. Ayrıca referans değerler ülkelere göre değişiklik gösterebilir ve farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında farklı standartlar olabilmektedir.

Gebelik varlığı DEXA ölçümü için tek kesin kontrendikasyondur. 120-130 kg.'dan daha fazla olan vücut ağırlığı, son 1 hafta içinde kontrast madde ya da nükleer ilaç kullanılması gereken radyolojik tetkikin yapılmış olması ve tekerlekli sandalyeden görüntüleme masasına naklin yapılmasındaki yetersizlikler göreceli kontrendikasyonları oluşturur (4).

Niceliksel bilgisayarlı tomografi (QCT) :

Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini X ışınları almıştır. QCT ile süngerimsi ve kortikal kemik ölçümü santral ve periferik olarak yapılabilmektedir. Süngerimsi ve kortikal kemik ayrı ayrı ölçülebilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve gr/cm^2 cinsinden KMY değeri vermesine karşın, QCT ile volümetrik (üç boyutlu) ölçüm yapılmakta ve KMY gr/cm^3 olarak verilmektedir. QCT'nin en büyük avantajı, özellikle yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için engel oluşturabilecek etkilerden bağımsız olarak ölçüm yapabilmesidir (52).

Niceliksel ultrasound (QUS) :

QUS kemik dansitesini ölçen bir yöntem olmamasına karşın, son yıllarda bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlamıştır. Kemik yoğunluğu ile uyumlu olmasının yanısıra kemiğin niteliği hakkında da fikir edinilmesini sağlar. QUS, radyasyon alımının olmaması, ekonomik olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle gebelerde ve menopoz dönemindeki kadınlarda risk durumunun tespitinde ve çok merkezli tarama çalışmaları için kullanılmaktadır (52, 137).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) :

Süngerimsi kemik yapıyı belirlemek ve süngerimsi kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan tekniklerden biridir. Özellikle kemik mikromimarisi hakkında ayrıntılı bilgi verir ve osteoporotik mikrokırıkları göstermede etkilidir (4).

Kemik sintigrafisi:

99 m teknesyum difosfanat kullanılarak kemikte tutulan radyoizotop miktarı değerlendirilir. Kemiğin işlevsel durumu hakkında bilgi verir. Ayırıcı tanıda yararlıdır (4).

Kemik biyopsisi:

Transiliak kemik biyopsisi ile süngerimsi kemiğin histomorfometrik incelemesi yapılır. Özellikle kemik niteliğinin incelenmesi ve sağaltımda kullanılan ilaçların etkinliği ve uzun dönem güvenilirliğinin değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Osteoporozda tanı amaçlı olarak kullanılmasının yeri yoktur (4).

Osteoporozun erken tanısındaki ilk basamak, kemik yoğunluk ölçümü yapılacak yüksek riskli hasta grubunu içeren uygun hastaların seçimidir.

National Osteoporosis Foundation (NOF)'ın önerisine göre KMY ölçümleri aşağıdaki kişilere yapılmalıdır; (26, 150)

- 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar
- Klinik risk faktörü olup olmadığına bakılmaksızın 70 yaş ve üzeri tüm erkekler
- Klinik risk faktörü olan 65 yaşından küçük post-menopozal kadınlar ve 50-69 yaşlar arasındaki erkekler
- Düşük vücut ağırlığı gibi kırık riskini arttıran özel bir etkene sahip olan menopoza geçiş dönemindeki kadınlar
- Kırığı olan 50 yaş ve üzerindeki yetişkinler
- Düşük kemik kitlesi ya da kemik kaybıyla ilişkili bir hastalığı olan veya bunlara yönelik sağaltım alan yetişkinler
- Sağaltım etkinliğinin izlemi

Kemik mineral yoğunluğu sonuçlarına göre NOF'ın sağaltım önerdiği yüksek risk grubundaki hastalar; (26, 150)

- Femur boynu ya da lomber omurgadaki T-skorunun -2.5 veya daha düşük olması
- Kalça ya da omurga kırığı olan hastalar
- Femur boynu ya da lomber omurga T-skoru -1 ile -2.5 arasında olan 50 yaşı ve üzerindeki post-menopozal kadınlar ve erkekler
- 10 yıllık kalça kırığı riski %3 ve üzerinde olanlar ya da osteoporoz ile ilişkili major kırık riski %20 ve üzerinde olanlar

Osteoporozda kemik kaybının kendisi asemptomatiktir ve bu nedenle osteoporoz 'sessiz hırsız' olarak tanımlanmıştır. Aslında KMY, kırıklar için temel risk faktörü olmasına karşın fragilite kırığı olan çoğu hasta, WHO tarafından osteoporoz olarak tanımlanan T-skoru değerlerinden (-2.5 SD) daha yüksek KMY değerlerine sahiptir. Bu durum, düşük KMY'dan bağımsız olarak kemiğin yapısal özelliklerinin, hormonal ve hücresel etkinliklerinin, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi klinik risk faktörlerinin kırık riskindeki artışa katkıda bulunduğunu göstermektedir (Tablo 2.9.).

Tablo 2.9. Kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz risk faktörleri (197)

Kemik mineral yoğunluğundan bağımsız	Kemik mineral yoğunluğuna bağımlı
Yaş	Hipogonadizm
Önceki kırık hikayesi	Malabsorbsiyon
Maternal kalça kırığı	Endokrin hastalıklar
Oral glukokortikoid tedavisi	Kr. böbrek hastalığı
Sigara içimi	Kr.karaciğer hastalığı
Alkol kullanımı	KOAH
Romatoid artrit	İmmobilizasyon
Beden-kitle indeksi < 19	İlaçlar (aromataz inhibitörleri,androjenik ilaçlar
Düşme	

DEXA, kemik mineral yoğunluğunun ölçümünde altın standart olarak kabul edilmesine (151) ve kırık riski öngörüsünde mükemmel bir araç olmasına karşın, KMY ölçümlerinin klinik risk faktörleri ile birlikte kullanılması, bu değerlerin tek tek kullanılmalarına göre çok daha iyi kırık riski öngörüsü sağlar (150, 126). Ek olarak olgulara ait risk faktörleri tespit edilerek, yüksek risk grubundaki hastalara ileri tetkikler uygulanabilir. Bir major veya iki minör risk faktörüne sahip olgular osteoporoz ve kırık gelişimi riski açısından DEXA ile değerlendirilmesi önerilmektedir (25) (Tablo 2.10.).

Tablo 2.10. Osteoporoz açısından değerlendirilmesi gereken hastalara ait major ve minör risk faktörleri (25)

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş \geq 65 • Vertebral kompresyon kırığı • 40 yaş sonrasında frajilite kırığı • Ailede osteoporotik kırık hikayesi (özellikle maternal kalça kırığı) • Sistemik glukokortikoid tedavisi > 3ay • Malabsorbsiyon sendromu • Primer hiperparatroidizm • Düşme eğilimi • Radyografide belirgin osteopeni • Hipogonadizm • Erken menopoz (45 yaş öncesi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Romatoid artrit • Klinik hipertroidi hikayesi • Kr.antikonvülzan tedavisi • Diyetle düşük Ca alımı • Sigara içimi • Aşırı alkol kullanımı • Aşırı kafein kullanımı • Ağırlık < 57 kg. • Ağırlık kaybı > %10 (25 yaşındaki vücut ağırlığının) • Kr.heparin tedavisi

2.6 Osteoporozun Medikal Sağaltımı

Osteoporozda herhangi bir sağaltım yönteminin amacı, sağaltımdan öncelikle kimlerin en fazla yarar göreceğinin tanımlanması ve düşük riskteki hastalara gereksiz sağaltım verilmesinden kaçınmaktır (126). Bahsedilen sağaltımlar, kırıkları, sonuçlarını, yapılan girişimlerin (ilaç, cerrahi, rehabilitasyon) etkilerini, yan etkilerini ve bunların ayrı ayrı harcamalarını içermektedir. Öncelikle yüksek risk grubundaki kişilerin tanımlanması ve erken tedaviye başlanması en geçerli ve uygun sağaltım yöntemini oluşturmaktadır (126).

Osteoporoz sağaltımının 4 temel amacı vardır; (89, 111)

- Kırıkların önlenmesi
- Kemik yoğunluğunun korunması ya da arttırılması
- Kırıklara ve deformitelere bağlı yakınmaların azaltılması
- Fiziksel işlevlerin arttırılması

Bu amaçlara ulaşılabilmesi için piramidal sağaltım yaklaşımı önerilmiştir (89, 268) (Şekil 2.3.). Birinci düzeyde, yeterli Ca ve vit.D alımı, fiziksel aktivite ve düşmeden korunma gibi yaşam biçimi değişiklikleri yer almaktadır. İkinci düzeyde ikincil osteoporoz nedenlerinin tespiti ve sağaltımı yer almaktadır. Üçüncü düzey ise, kemik mineral yoğunluğunu arttırmak ve kırık riskini azaltmak için uygulanan farmakolojik sağaltımları içermektedir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan sağaltım yaklaşımlarının birlikte kullanılması osteoporoz ve osteopeni tedavilerinin başarısı için esastır (241).

Uygun ve dengeli beslenme, doruk kemik kitlesinin oluşması ve kemik kaybı dönemindeki ihtiyaçların karşılanması açısından osteoporoz için önemli bir etkidir. Yeterli Ca alımı, yeterli kemik kitlesinin sağlanması ve ulaşılmasında en önemli yaşam biçimi etkenidir. Yeterli Ca alımının KMY'ndeki kaybı azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.



Şekil 2.3. Osteoporoz sağaltımında piramidal yaklaşım (89)

Vit.D destek tedavisi kırık oranlarını düşürmektedir (106). Gıdalarla yeterli miktarda Ca ve vit.D alımı özellikle kalça kırığı gibi omurga dışı kırıkların gelişme riskinde önemli azalma sağlamaktadır (183). Vit.D'nin önemine rağmen, yetmezlik tüm yaş gruplarında ve etnik gruplarda dünya çapında yaygın olarak izlenmektedir (26). İyi bir sağlık ölçüm değeri olan yeterli Ca ve vit.D düzeyi, özellikle adölesan yaşlarda doruk kemik kitlesine ulaşılmasında çok önemlidir (26).

Ca ve vit.D'nin birlikte kullanımı, osteoporoz sağaltımının temelini oluşturmaktadır (2, 25, 59, 83, 89, 136).

Yeterli besinsel protein alımının, kadın ve erkeklerde kalça kırığı riski üzerinde olumlu etkileri vardır (25, 134).

Osteoporotik hastaların tedavisinde egzersizler ve egzersiz programları anahtar rol oynamaktadırlar (155). Egzersizler genel olarak vücut dayanıklılığında, esnekliğinde, kas gücünde, denge ve koordinasyonunda artış sağlarlar ve düşme riskini azaltırlar (75, 89, 139, 155, 186, 202, 234, 241, 266). Hayatın erken dönemlerinden itibaren başlanılan fiziksel aktiviteler, yüksek doruk kemik kitlesinin sağlanmasına katkıda bulunur (86).

Çoğu kalça kırığı düşme sonucu meydana gelmektedir, bu nedenle kalça kırığı riski taşıyan tüm hastalar olası düşme riski açısından değerlendirilmelidir (202). Azalmış kas gücü, koordinasyon kaybı, hiperkifozis, artmış vücut eğimi, zayıf yürüme ve işlevsel performans düşme için önemli risk faktörleridir (164, 180). Kas gücü ve

dengeyi geliřtiren egzersiz programlarının uygulanması, dūřmelerden koruyucu ev içi gūvenlik üzerine eēitim programlarının hazırlanması, koruyucu tıbbi giriřimlerin eklenmesi, çevresel deēiřimler ve kalça koruyucuları kullanılması gibi çok yōnlū giriřimlerin birlikte uygulanması dūřme riskinin azaltılmasında daha etkili olabilir (35, 92, 133, 157, 240, 245, 273).

Dūřmeye baēlı olarak çıkabilecek kırıkların ōnlenmesinde alınabilecek bazı tedbirler vardır (Tablo 2.11.).

Tablo 2.11. Dūřme ile iliřkili kırıkların ōnlenmesinde alınacak tedbirler (134, 162)

Ev içi ōnlemler	Ev dışı ōnlemler
<ul style="list-style-type: none"> • Aydınlık ve tutamaçlı merdiven kullanılması • Yatak odasına yakın iyi aydınlatılmış banyo kullanılması • Kaygan olmayan zemin ve duvardan duvara halı dōřenmesi • Kūvet ve duşta kaygan olmayan paspas ve tabure kullanılması • Aēır eşyaları taşımak yerine tekerlekli çamaşır sepeti kullanılması 	<ul style="list-style-type: none"> • Baston gibi destek aletlerinin kullanılması • Geniř ve kauçuk tabanlı ayakkabı tercih edilmesi • El feneri taşınması • Yūrūmeye engel oluşturacak uzun giysilerin tercih edilmemesi • Toplu taşıma araçlarında dikkatli olunması • Mūmkūnse tek başına dışarı çıkılmaması • Karlı kiř aylarında dışarı çıkılmaması • Kalça bōlgesini koruyucu korse kullanılması • Serebrovaskūler hastalıklar, mental ve gōrme bozuklukları, hipoglisemi, aritmi gibi hastalıkların kontrol altına alınması • Dūřme riskini arttıran sedatif, psikoaktif, hipotansif ilaçların kullanımını azaltılması • Alkol tūketiminin azaltılması

Osteoporozun gūncel farmakolojik saēaltımı, temel kemik biyolojisi ile ilgili bilgi birikimine baēlı olarak gelişmektedir. Genel olarak farmakolojik ajanlar kemik yıkımını azaltarak kemik kitlesinde ikincil bir kazanım saēlarlar ya da anabolik etkileri ile kemik kitlesini doērudan arttırlar (2). Kullanılan ajanlar sayesinde saēlanan kırık sıklıēındaki azalmanın, temelde Ca ve vit.D'nin katkılarıyla elde edilen bir azalma olduēunun farkına varılmalıdır. ūnkū farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda kontrol grupları dahil tūm hastalar Ca ve vit.D almaktadırlar (89).

Gūnūmizde Ca, vit.D ve aktif metabolitleri, ōstrojen, kalsitonin, SERM (*selective estrogen receptor modulators*) ve bifosfanatlar gibi kemik yıkımını azaltan ilaçlar ile PTH gibi anabolik ajanlar osteoporoz saēaltımında kullanılmaktadır.

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanıma sahip ilaç grubudur. Osteoklastik kemik yıkımını belirgin inhibe etmeleri, kemik yoğunluğunda artışa sebep olmaları ve dolayısı ile osteoporoz tedavisinin en öncelikli hedefi olan osteoporotik kırık riskini azaltmaları en önemli özellikleridir (Tablo 2.12.) (25, 59, 89, 224).

Tablo 2.12. Bifosfonatlar

Azot içeren bifosfanatlar	Azot içermeyen bifosfonatlar
<ul style="list-style-type: none"> • Alendronat • Risedronat • İbandronat • Zolendronat 	<ul style="list-style-type: none"> • Etidronat • Tiludronat • Clodronat

Bifosfonatlar antirezorbtif özelliklerini osteoklastik aktiviteyi ve osteoklastik öncül hücrelerin farklılaşmasını azaltarak ve olgun osteoklastların programlı hücre ölümünü arttırarak gerçekleştirirler.

Etidronat ilk geliştirilen bifosfonattır. İki hafta süre ile günlük 400 mg. kullanılır ve bu doz 3 ayda bir tekrarlanır. Diğer bifosfonatlardan farklı olarak etidronat, uzun süre kullanım sonunda kemikte mineralizasyon sorunlarına neden olabilmektedir (25, 59).

Alendronat, 5 mg. günlük ve 35 mg. haftalık dozlarda koruma amaçlı olarak kullanılmasının yanında günlük 10 mg. ve haftalık 70 mg. dozlarında tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Yapılan geniş, randomize ve kontrollü çalışmalarda omurga, kalça ve distal ön kol kırık riskinde azalma olduğu bildirilmektedir (19, 54, 153, 206).

Risedronat, günlük 5 mg. ve haftalık 35 mg. dozlarda post-menopozal kadınlarda osteoporozdan korunmak ve sağaltım amacıyla kullanılmaktadır (99).

İbandronat post-menopozal kadınlarda osteoporozun sağaltımında ve korunmada günlük 2.5 mg. ve aylık 150 mg. dozda kullanılmaktadır (41, 249, 261).

Zolendronik asidin post-menopozal osteoporozlu kişilerde omurga ve omurga dışı kırıkların engellenmesinde etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların önlenmesinde kullanılabilir. Zolendronik asit yılda bir kez 100 ml. solüsyon içinde 5 mg. intravenöz olarak poliklinik koşullarında 15 dk. içinde uygulanır (231). Zolendronik asidin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar sonucunda omurga ve kalça kırığı riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (16, 163).

Östrojen, osteoklastlar üzerindeki reseptörleri aracılığı ile kemik yıkımını ve kemik döngüsünü azaltarak kemik kitlesi üzerinde doğrudan bir etki sağlar. Östrojen destek sağaltımı, osteoporoz ve kırığa yönelik koruyucu sağaltımların köşe taşı oluşturmaktadır (30). Östrojen sağaltımının etkinliğinin değerlendirildiği bir çok çalışmada kalça ve lomber bölgedeki KMY'unda artış sağladığı ve kalça kırığı riskini azalttığı bildirilmiştir (3, 6, 113, 220, 271).

Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERMs), östradiole eşit düzeyde östrojen reseptör afinitesine sahip, hormon olmayan sentetik ilaçlardır. Bu ilaçlar kemik dokusunda ve yağ metabolizmasında östrojen agonisti gibi aktivite gösterirken meme ve endometrium dokusunda östrojen antagonisti gibi etki gösterirler. Raloksifen, osteoporozun sağaltımında ve korunmada kullanılan tek SERM olan ilaçtır (25, 89, 224).

Kalsitonin, doğrudan osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltan bir peptiddir (59). Kullanımda olan formları, doğal insan kalsitoninine göre 10 kat daha etkili olan solmon kalsitonininden üretilmektedir (2). Kalsitonin kortikal kemik dokunun korunmasında süngerimsi kemiğe göre daha az etkilidir. Kalça kırıkları üzerindeki etkisi ise belirlenememiştir (40).

Teriparatid, PTH'un N-terminal ucundaki ilk 34 aminoasitten formüle edilen rekombinant bir ilaçtır. Aralıklı PTH injeksiyonu, endosteal ve periosteal kemik yüzlerindeki yeni kemik yapımını uyararak kemik gücünü ve kortikal kalınlığı artırır, süngerimsi kemiği geliştirir (235). 2 yıldan daha fazla bir süre kullanılmaması önerilmektedir (59, 224).

Günümüzde osteoporozdan korunmada ve sağaltımda kullanılan ilaçlara ait genel özellikler Tablo 2.13.'de görülmektedir.

Tablo 2.13. Osteoporozdan korunmada ve tedavide kullanılan ilaçlar (150)

Aktif madde	Kullanım yöntemi	Kullanım aralığı	Post-menopozal osteoporoz		Glukokortikoide bağlı osteoporoz		Erkek osteoporozu
			Korunma	Tedavi	Korunma	Tedavi	Tedavi
Östrojen	Çeşitli	Çeşitli	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Alendronat	Tablet,sıvı	Günlük,haftalık	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet
Risedronat	Tablet	Günlük,haftalık aylık	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
İbandronat	Tablet	Aylık	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
İbandronat	İntravenöz enjeksiyon	3 aylık	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Zoledronat	İntravenöz enjeksiyon	Yıllık	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Raloksifen	Tablet	Günlük	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Kalsitonin	Nazal sprey	Günlük	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Teriparatid	s.c. enjeksiyon	Günlük (2 yıllık)	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet

2.7 Osteoporotik Kırıkların Ortopedik Sağaltımı

Yaşlılardaki kırıklar sonrası erken sürede işlevleri geri döndürme sağlam içten tespitte ve hızlı rehabilitasyona bağlıdır. Yetersiz içten tespit ve cerrahi dışı sağaltıma bağlı uzamış hareketsizlik tromboembolik hastalık, pulmoner komplikasyonlar, dekübit ülserleri ve yaygın kas isket sistemi bozukluklarına bağlı olarak hastayı geri dönüşümü mümkün olmayan bir noktaya götürebilir (192).

Osteoporotik kemikte zor olsa da dengeli içten tespit etkili sağaltımın temelidir. Sağaltım planlanırken gözönünde bulundurulması gereken birçok ek sorun mevcut olabilir. Bu yüzden yaşlılarda dengeli kırık tespitini sağlayıp ağrıyı azaltarak erken hareketi sağlamak temel amaçtır (192).

Kemik kitlesindeki azalma, kemik kırılğanlığındaki artma ve medüller kanalın genişlemesi kırık tespiti yapılırken yaşlı hastaların kemik özellikleri olarak dikkat edilmesi gereken unsurlardır. Sağaltım planlanırken hastaların fiziksel ihtiyaçları ve yaşam beklentileri de gözönünde bulundurulmalıdır. Örneğin artroplastisi sonrası erken harekete ve yük vermeye başlanabilirken öte yandan kırık tespiti sonrasında yük verdimeme, kaynamama ya da geç kaynama sonrası gelişebilecek ek komplikasyonları kaldıramayabileceği için artroplastisi böyle hastalar için uygun sağaltım seçeneği olabilir (192).

Osteoporotik kırık sağaltımında implantın yorgunluk kırığı yerine implantın kemiğe tespitinde daha fazla sorun yaşanmaktadır. Bu yüzden kayıcı dinamik plak vida sistemleri ve intramedüller çiviler sıklıkla kullanılmaktadır. İyi bir kemik teması iyileşmeyi hızlandırır, kaynama oranını arttırır ve implant üzerindeki gerilimi azaltır. Uzun bir plak kullanılmakta ise kullanılan vida sayısından çok vidaların uygulanma delikleri ve bunlar arasındaki boşluklar, kuvvetleri geniş bir alana yayarak kemikte yetmezlik oluşturmayacak şekilde tespit sağlanmalıdır (192).

Özellikle trokanterik bölge kırıklarında kayıcı kalça vidaları (DHS) kullanımı standart hale gelmiştir. Bunun yanında 4 parçalı, subtrokanterik uzanımı olan ve ters çapraz kırıklarda sabit açılı 95° kondiler vidalar DHS'ye üstünlük sağlasa da proksimal femoral intramedüller çivilerin kullanımı daha uygundur (192).

İçten kırık tespitinin yanısıra, uygun hastalarda çimentolu ya da çimentosuz kalça artroplastileri iyi bir seçenek olabilir (192).

Kırıkta birincil sağlamlığı sağlayabilmek için kısaltma, greftleme ve kemik çimentosu ile kuvvetlendirme standart sağaltımlara ek olarak uygulanmalıdır. İmplant

yük taşıyacak şekilde değil yük paylaşacak şekilde kullanılmalıdır. Bu hastaların ilk cerrahi sağaltımının belki de tek şansı olduğunu hatırlayıp mümkün olduğunca sağlam tespit ile bir an önce işlev kazandırılması ana hedef olmalıdır. Ek olarak cerrahi sonrası uygulanan rehabilitasyon, hastanın mümkün olan en iyi işlevsel düzeye ulaştırılması ve oluşabilecek yeni kırıklardan korunmayı amaçlar. Bu nedenle ortopedik cerrah mutlaka rehabilitasyon uzmanı ile işbirliği içinde olmalıdır (192, 242).

3.BİREYLER ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.04.2009 gün ve 2009/92 sayılı kararı ile uygun görülen ileriye yönelik kontrol gruplu bu klinik çalışma, Mayıs 2008 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri, kemik tümörlerine ya da metastazlara bağlı gelişen patolojik kalça kırıkları, önceden geçirilmiş ya da akut bilateral femur üst uç bölge kırığı, kronik böbrek ya da karaciğer yetmezliği, kemik metabolizması hastalıklarının varlığı, birincil ve ikincil hiperparatroidizm olarak belirlendi.

Çalışma grubunu, acil polikliniğe düşük enerjili travma sonucu başvuran ve femur üst uç bölgesinde kırık tanısıyla kliniğimizde izlem ve sağaltımı yapılan 67 hasta oluşturdu. Bu hastaların 38'i kadın (%57), 29'u erkek (%43) olup ortalama yaşları 74.5 yıl (51-86) idi. Düşük enerjili travma tanımı, trafik kazası ve yüksekten düşme dışında sokakta yürürken ya da evde günlük işleri yaparken olan basit düşmeler olarak kabul edildi. Ortopedi ve Travmatoloji servisine yatırıldıkları ilk 24 saat içinde olgulardan kemik metabolizmasının mevcut durumunu ve kırığa özgü değişimleri değerlendirmek amacıyla toplam 8 parametre (total Ca, P, Mg, LDH, PTH, ALP, 25(OH)D ve E₂) için yaklaşık 25 ml. venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler 2 saat içinde merkez biyokimya ve hormon laboratuvarlarına ulaştırıldı.

Kontrol grubunu serviste dejeneratif eklem hastalıkları, nöropatiler gibi travma dışı tanılarla yatarak izlem ve sağaltımı yapılan ve belirlenen şartlara uyan 49 olgu oluşturdu. Bu olguların 24'ü kadın (%49), 25'i erkek (%51) olup yaş ortalamaları 65.7 yıl (50-81) idi. Kemik metabolizmasının normal işleyişini belirlemek ve kırığı olan hastalarımıza ait verilerle farklı yönlerini tespit edebilmek için kontrol grubundaki olgulardan da yukarıda belirtilen 8 parametre için venöz kan örneği alındı. Hem kontrol hem de çalışma grubundaki tüm olgulara, yapılan çalışma ve sonuçları hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Kemik dokunun yapısı ve niteliğini belirleyen temel mineraller olan total Ca ve P düzeyleri mg/dl biriminde, Mg düzeyi mmol/L biriminde, ayrıca kemik yapım-yıkım hızını yansıtan LDH ve ALP düzeyleri ise U/L biriminde spektrofotometrik olarak biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Kemik döngüsünü etkileyen temel hormonlar olan PTH ve E₂ düzeyleri hormon laboratuvarında radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle pg/ml biriminde ölçüldü. Vücuttaki toplam vit.D düzeyinin en yaygın kullanılan

belirteci olan 25(OH)D düzeyi ise farmakoloji laboratuvarında nmol/L biriminde ölçüldü.

Olguların kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 biriminde olmak üzere Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından DEXA (Hologic® QDR4500 W, Hologic Inc. Waltham,USA) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler olguların servisimize kabulünden sonraki 24-72 saat içinde yapıldı. Tüm DEXA ölçümleri aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Çalışma grubuna dahil olan olgularda kırık olmayan femur üst uç bölgesi, kontrol grubundaki olgularda ise sol femur üst uç bölgesi değerlendirildi. Ölçümler, femur boyun, trokanterik, intertrokanterik, tüm kalça ve Ward üçgeni bölgelerinden yapıldı. Her bölge için t-skoru ile KMY değerleri belirlendi. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği osteoporoz tanı ölçütleri doğrultusunda (280); t-skoru -1'e kadar olan değerler normal, -1 ile -2.5 arası değerler osteopeni, -2.5 ve altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edildi.

Tüm veri ve güç analizleri Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, U.S.A) paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren ortalamalar arasındaki fark bağımsız örnekler için **t testi** ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen ortalamalar arasındaki fark **Mann-Whitney U testi** ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlerken parametrik **Pearson korelasyon** testinden yararlandı. İki gruptaki değişkenlerin sıklığı arasındaki farkların belirlenmesinde **ki-kare** testi kullanıldı. 0.05'ten küçük **P** olasılık değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Güç analizinde p değeri 0.80 düzeyinde ve $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından belirgin fark yoktu ($p=0.052$).

Çalışma grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna oranla daha yüksekti ($p<0.001$).

Çalışma grubundaki erkek olguların 18'i (%62) femur intertrokanterik kırık tanısıyla 11'i ise (%38) femur boyun kırığı tanısıyla servisimize yatırıldı. Femur intertrokanterik kırığı olan erkek olgularımızın 7'sine (%38) plak ile sağaltım uygulanırken geri kalan 11 (%62) olguya hemiartroplasti uygulandı. Kadın olguların ise 24'ü (%63) intertrokanterik kırık ve 14'ü (%37) femur boyun kırığı tanısıyla izlem ve sağaltımı yapıldı. Femur intertrokanterik kırık tanısıyla cerrahi sağaltımı yapılan kadın olguların 8'ine (%33) plak, 16'sına (%67) hemiartroplasti uygulandı. Her iki cinsiyette de femur boyun kırığı olan olguların tümüne hemiartroplasti uygulandı.

Yaşa ve cinsiyete göre olgular gruplandırıldığında, çalışma grubundaki kadın olguların %78'i, erkek olguların ise %82'si 70 yaş ve üzerinde idi. Kalça kırığı olan kadın olguların %5'i erkeklerin ise sadece %3'ü 50-59 yaş aralığında bulundu (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). WHO ölçütlerine göre, çalışma grubundaki kadın olgularımızın %86'sının femur boyun bölgeleri osteoporotikti ve bunların %68'i 70 yaş ve üzerinde iken kontrol grubundaki kadın olguların ise %54'ü osteoporotik idi (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). Cinsiyetten bağımsız olarak incelendiğinde ise osteoporotik olguların %76'sında kırık gelişirken, osteoporotik olmayan olguların %34'ünde kırık izlendi.

DEXA ile ölçülen bölgeler WHO ölçütlerine göre sınıflandırıldığında, kontrol grubundaki olgularda femur boyun, trokanter, intertrokanterik bölge ve tüm kalça başta olmak üzere tüm alanlarda osteopenik değerlerin artmış olduğu dikkati çekti (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Kadın Olguların Femur Boyun T-skorlarına ve Yaşlara Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Aralıkları												Toplam
	50-59			60-69			70-79			80-89			
Kadın	*	#	N	*	#	N	*	#	N	*	#	N	
Kontrol Grubu	2	4	1	3	4	1	7	1	-	1	-	-	24
Çalışma Grubu	1	-	1	6	-	-	11	2	1	15	1	-	38

*osteoporoz # osteopeni N: Normal

Tablo 4.2. Erkek Olguların Femur Boyun T-skorlarına ve Yaşlara Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Aralıkları												Toplam
	50-59			60-69			70-79			80-89			
Erkek	*	#	N	*	#	N	*	#	N	*	#	N	
Kontrol Grubu	-	4	3	1	4	1	1	8	2	1	-	-	25
Çalışma Grubu	-	1	-	3	1	-	6	9	-	8	1	-	29

*osteoporoz # osteopeni N: Normal

Tablo 4.3. DEXA ile Ölçülen Bölgelerin T-skorlarına göre Gruplararası Yüzdesele Dağılımı

Gruplar	Femur boyun			Trokanter			İntertrokanter			Tüm kalça			Ward üçgeni		
	*	#	N	*	#	N	*	#	N	*	#	N	*	#	N
Kontrol Grubu	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	47	40	13	27	55	18	28	44	28	25	51	24	51	35	14
Çalışma Grubu	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	83	15	2	66	30	4	72	22	6	74	20	6	79	18	3

*osteoporoz # osteopeni N: Normal

DEXA ölçümleri sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde, çalışma grubunda ölçülen tüm bölgelerin t-skorları, kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak değerlendirildi. Benzer biçimde çalışma grubunda ölçülen tüm bölgelerin kemik mineral yoğunluklarındaki düşük değerlerin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü

(Tablo 4.4 ve Tablo 4.5). Yapılan güç analizinde $p=0.80$ düzeyinde $\alpha=0.05$ kabul edildiğinde, ölçülen tüm bölgelerde t-skoru için her grupta en az 14 hasta sayısının yeterli olduğu saptandı. KMY için her grupta en az 17 hasta sayısı yeterli idi (Tablo 4.4 ve 4.5).

Tablo 4.4. T-skoruna Göre Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analiz

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Femur boyun	-3.35 ± 1.07	-1.83 ± 1.57	0.001 ^{1*}
Trokanterik	-2.99 ± 1.27	-1.78 ± 1.31	0.001 ^{1*}
İntertrokanterik	-3.10 ± 1.23	-1.79 ± 1.39	0.001 ^{1*}
Tüm kalça	-3.08 ± 1.15	-1.79 ± 1.33	0.001 ^{1*}
Ward üçgeni	-3.44 ± 1.40	-2.33 ± 1.67	0.001 ^{2*}

Kullanılan testler : 1. Bağımsız iki grup için t-testi

2. Mann-Whitney U Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 4.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Açısından Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Femur boyun	0.57 ± 0.12	0.72 ± 0.17	0.001 ^{1*}
Trokanterik	0.47 ± 0.13	0.59 ± 0.14	0.001 ^{1*}
İntertrokanterik	0.73 ± 0.19	0.90 ± 0.21	0.001 ^{1*}
Tüm kalça	0.63 ± 0.15	0.78 ± 0.17	0.001 ^{1*}
Ward üçgeni	0.44 ± 0.17	0.55 ± 0.19	0.002 ^{1*}

Kullanılan testler : 1. Bağımsız iki grup için t-testi

2. Mann-Whitney U Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

DEXA ölçümleri sonucunda elde edilen veriler cinsiyete göre incelendiğinde ise erkek cinsiyete ait çalışma grubunda ölçülen tüm bölgelerdeki t-skorumları ve KMY değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (Tablo 4.6). Kadın cinsiyete ait

veriler incelendiğinde de ölçülen tüm bölgelerdeki t-skoru ve KMY değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (Tablo 4.6). Yapılan güç analizinde $p=0.80$ düzeyinde $\alpha=0.05$ kabul edildiğinde, kadın olgularda herbir grupta ölçülen tüm bölgelerde t-skoru için en az 8 hasta sayısının yeterli olduğu saptandı. Trokanter ve Ward üçgeni dışındaki bölgelerde KMY için herbir grupta en az 22 hasta sayısı yeterli idi. Trokanter ve Ward üçgeni için ise yeterli olan en az hasta sayısı sırasıyla 56 ve 68 olarak saptandı. Erkek hastalarda ise, herbir grupta ölçülen tüm bölgelerde t-skoru için en az 8 hasta sayısının yeterli olduğu saptandı. KMY için herbir grupta en az 9 hasta yeterli idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Cinsiyete Göre, T-skoru ve Kemik Mineral Yoğunluğu Açısından Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi

T-skoru	Kadın			Erkek		
	Çalışma Grubu(n=38)	Kontrol Grubu(n=24)	p	Çalışma Grubu(n=29)	Kontrol Grubu(n=25)	p
Femur boyun	-3.48±1.14	-2.30±1.71	0.002^{1*}	-3.18±0.97	-1.35±1.27	0.001^{1*}
Trokanter	-3.24±1.39	-2.42±1.36	0.028^{1*}	-2.66±1.02	-1.17±0.94	0.001^{2*}
İntertrokanter	-3.25±1.21	-2.36±1.47	0.012^{1*}	-2.91±1.26	-1.24±1.07	0.001^{1*}
Tüm kalça	-3.21±1.21	-2.28±1.48	0.010^{1*}	-2.92±1.05	-1.32±0.99	0.001^{1*}
Ward üçgeni	-3.64±1.55	-2.53±2.13	0.029^{2*}	-3.18±1.14	-2.14±1.07	0.001^{1*}
KMY						
Femur boyun	0.54±0.12	0.67±0.17	0.002^{1*}	0.61±0.10	0.77±0.15	0.001^{1*}
Trokanter	0.45±0.14	0.52±0.12	0.087 ¹	0.50±0.09	0.65±0.12	0.001^{2*}
İntertrokanter	0.69±0.19	0.82±0.20	0.012^{1*}	0.78±0.19	0.98±0.19	0.001^{1*}
Tüm kalça	0.60±0.16	0.71±0.17	0.013^{1*}	0.68±0.13	0.84±0.15	0.001^{1*}
Ward üçgeni	0.43±0.20	0.54±0.25	0.054 ¹	0.45±0.12	0.55±0.12	0.006^{2*}

Kullanılan testler : 1. Bağımsız iki grup için t-testi

2. Mann-Whitney U Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

DEXA ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde, çalışma grubundaki olgularda artan yaş ile birlikte femur boyun bölgesinde KMY ve t-skoru değerlerinin belirgin olarak azaldığı görüldü. Ayrıca incelenen tüm bölgelerde KMY ve t-skoru değerleri ile Ca düzeyi arasında belirgin pozitif ilişki olduğu izlendi. Diğer biyokimyasal belirteçlerle ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma Grubundaki Olgularda Femur Üst Bölgesindeki Kemik Mineral Yoğunluğu ve T-skoru İle Diğer Parametreler Arası İlişki

Değişkenler	T-skoru					KMY					
	Boyun	Trokanter	İntertrok.	Total	Ward	Boyun	Trokanter	İntertrok.	Total	Ward	
Yaş	r	-0.265	-0.177	-0.197	-0.148	-0.160	-0.245	-0.132	-0.227	-0.188	-0.116
	p	0.030*	0.151	0.110	0.231	0.196	0.046*	0.286	0.065	0.128	0.350
Ca	r	0.335	0.310	0.275	0.288	0.333	0.322	0.288	0.260	0.302	0.289
	p	0.006*	0.011*	0.025*	0.018*	0.006*	0.008*	0.018*	0.034*	0.013*	0.018*
P	r	-0.070	-0.049	-0.054	-0.074	-0.052	-0.097	-0.117	-0.010	-0.038	0.008
	p	0.573	0.693	0.663	0.554	0.676	0.433	0.344	0.937	0.937	0.946
PTH	r	-0.104	-0.171	-0.056	-0.125	-0.165	-0.115	-0.036	-0.013	-0.018	-0.120
	p	0.402	0.165	0.652	0.315	0.182	0.354	0.774	0.915	0.883	0.332
LDH	r	0.079	-0.038	-0.025	-0.012	0.119	0.072	-0.066	0.005	0.014	0.117
	p	0.523	0.763	0.842	0.920	0.335	0.563	0.597	0.968	0.909	0.345
ALP	r	-0.040	0.149	-0.011	0.011	-0.090	0.009	0.174	-0.017	0.020	-0.062
	p	0.748	0.230	0.929	0.931	0.468	0.942	0.159	0.890	0.875	0.620
Vit.D	r	0.001	0.137	0.036	0.087	0.033	0.017	0.216	0.016	0.102	0.167
	p	0.997	0.270	0.771	0.483	0.790	0.890	0.079	0.895	0.411	0.176
Alb	r	0.147	0.231	0.178	0.165	0.111	0.180	0.221	0.148	0.202	0.060
	p	0.235	0.060	0.150	0.182	0.373	0.146	0.072	0.233	0.101	0.627
Mg	r	0.084	-0.066	-0.054	-0.069	0.006	0.212	0.049	0.036	0.105	0.182
	p	0.576	0.651	0.715	0.640	0.970	0.144	0.738	0.808	0.473	0.210
E₂	r	0.082	0.253	0.232	0.216	0.032	0.053	0.128	0.223	0.187	0.040
	p	0.626	0.125	0.162	0.193	0.847	0.752	0.442	0.178	0.261	0.811

* İstatistiksel olarak anlamlı fark (r): Korelasyon katsayısı

Çalışma ve kontrol grubu biyokimyasal verileri incelendiğinde, çalışma grubunda Ca ve 25(OH)D ortalamaları daha düşük bulundu (Tablo 4.8). Çalışma grubunda Mg, PTH ve LDH'nin ortalama düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo 4.8). P, ALP ve Alb düzeylerinde ise iki grup arasında belirgin fark izlenmedi (Tablo 4.8). Yapılan güç analizinde p=0.80 düzeyinde $\alpha=0.05$ kabul edildiğinde, Ca ve PTH dışındaki belirteçler için herbir grupta en az 23 hasta sayısı yeterli olarak saptandı. p=0.80 düzeyinde $\alpha=0.05$ kabul edildiğinde herbir grupta en az olgu sayısı Ca için 86, PTH için 83, P ve Alb. için ise en az 200'ün üzerinde saptandı.

Tablo 4.8. Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve İki Grubun Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi

	Çalışma Grubu (n=67)	Kontrol Grubu (n=49)	p
Total Ca (mg/dl)	8.46 ± 0.66	8.76 ± 0.73	0.024 ^{1*}
P (mg/dl)	3.25 ± 0.63	3.27 ± 0.68	0.892 ¹
Mg (mmol/L)	0.92 ± 0.13	0.82 ± 0.10	0.001 ^{2*}
PTH (pg/ml)	72.42 ± 43.17	55.80 ± 31.45	0.015 ^{2*}
LDH (U/L)	568.04 ± 151.5	475.70 ± 145.34	0.001 ^{1*}
ALP (U/L)	263.12 ± 107.5	246.32 ± 112.24	0.279 ²
25(OH)D (mmol/L)	28.20 ± 19.98	40.90 ± 20.63	0.001 ^{2*}
Alb	3.44 ± 0.55	3.51 ± 0.68	0.523 ¹

Kullanılan testler : 1. Bağımsız iki grup için t-testi

2. Mann-Whitney U Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

Cinsiyete göre çalışma ve kontrol grubundaki veriler incelendiğinde, erkek cinsiyete ait çalışma grubunda Mg, PTH ve LDH düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek değerlerde bulundu. 25(OH)D düzeyleri ise kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde idi. Diğer belirteçlerde gruplar arasında belirgin fark bulunmadı. Kadın cinsiyete ait veriler incelendiğinde ise, çalışma grubunda E₂ düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu. Benzer biçimde çalışma grubunda Ca düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü. Mg, ALP ve LDH düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek iken, P, 25(OH)D ve Alb düzeyleri iki grup arasında belirgin fark yaratmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Cinsiyete Göre Çalışma ve Kontrol Grupları Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı İstatistiksel Analizi

	Kadın			Erkek		
	Çalışma Grubu(n=38)	Kontrol Grubu(n=24)	p	Çalışma Grubu(n=29)	Kontrol Grubu(n=25)	p
Total Ca (mg/dl)	8.40 ± 0.58	8.80 ± 0.86	0.045^{1*}	8.50 ± 0.75	8.75 ± 0.60	0.296 ¹
P (mg/dl)	3.34 ± 0.67	3.32 ± 0.68	0.880 ¹	3.13 ± 0.57	3.22 ± 0.69	0.600 ¹
Mg (mmol/L)	0.90 ± 0.14	0.82 ± 0.11	0.024^{1*}	0.93 ± 0.10	0.82 ± 0.09	0.001^{1*}
PTH (pg/ml)	77.18 ± 49.71	63.03 ± 31.01	0.239 ²	66.18 ± 32.48	48.86 ± 30.90	0.035^{2*}
LDH (U/L)	562.87 ± 167.70	482.96 ± 115.39	0.030^{1*}	574.82 ± 129.79	468.72 ± 171.42	0.004^{2*}
ALP (U/L)	254.58 ± 79.21	214.20 ± 67.44	0.036^{2*}	274.31 ± 136.78	277.16 ± 137.18	0.742 ²
Vit.D₃ (mmol/L)	29.87 ± 21.04	39.70 ± 23.91	0.099 ²	26.03 ± 18.64	42.04 ± 17.33	0.001^{2*}
Alb	3.32 ± 0.60	3.56 ± 0.68	0.156 ¹	3.60 ± 0.46	3.47 ± 0.64	0.412 ¹
E₂ (pg/ml)	38.56±20.73	66.38±32.03	0.001^{2*}	-	-	-

Kullanılan testler : 1. Bağımsız iki grup için t-testi

2. Mann-Whitney U Testi

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

Olgulardan alınan kan örneklerinin merkez laboratuvarımızda değerlendirilmesi sonucunda elde edilen verilerin birbirleri ve olguların yaşı arasındaki ilişkiler incelendiğinde, çalışma grubundaki olgularda Mg ile yaş arasında belirgin pozitif ilişki olduğu görüldü. Artan yaş ile birlikte özellikle Ca düzeyinin belirgin olarak azaldığı izlendi. Ayrıca Alb. düzeyi ile Ca ve P düzeyleri arasındaki güçlü pozitif ilişki dikkati çekti (Tablo 4.10). Diğer biyokimyasal belirteçler arasında belirgin ilişki saptanmadı.

Tablo 4.10. Çalışma Grubundaki Olgularda Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki

Değişkenler	Yaş	Ca	P	PTH	LDH	ALP	Vit.D	Alb	Mg	E ₂
Yaş	r	-0.372	0.098	0.173	-0.013	0.232	-0.068	-0.216	0.253	-0.124
	p	0.002*	0.428	0.161	0.920	0.059	0.584	0.80	0.039*	0.459
Ca	r		0.162	-0.235	-0.012	0.183	0.213	0.518	0.160	-0.018
	p		0.191	0.056	0.922	0.137	0.084	0.000*	0.196	0.913
P	r			0.023	-0.098	0.069	0.070	0.293	0.292	-0.074
	p			0.852	0.431	0.578	0.573	0.016*	0.017*	0.659
PTH	r				-0.088	0.081	-0.176	-0.035	0.094	0.184
	p				0.480	0.513	0.155	0.776	0.450	0.267
LDH	r					-0.091	0.193	-0.084	-0.062	-0.044
	p					0.466	0.117	0.500	0.617	0.795
ALP	r						-0.053	-0.152	-0.121	0.133
	p						0.672	0.218	0.330	0.426
Vit.D	r							0.054	-0.079	-0.098
	p							0.666	0.524	0.560
Alb	r								0.318	-0.076
	p								0.009*	0.648
Mg	r									0.060
	p									0.719
E ₂	r									
	p									

(*): İstatistiksel olarak anlamlı fark (r): Korelasyon katsayısı

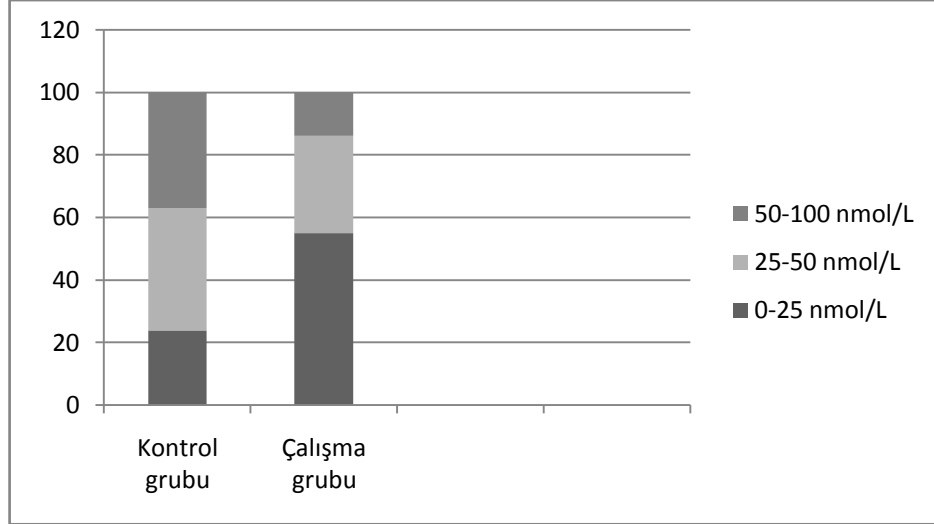
Kontrol grubundaki olgularımızın yaşları ve diğer biyokimyasal belirteçler arası ilişkiler incelendiğinde ise, artan yaş ile birlikte Alb. düzeyinin belirgin olarak azaldığı, ancak diğer parametreler ile arasında belirgin bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol Grubundaki Olgularda Yaş ile Diğer Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki

Değişkenler	Yaş	Ca	P	PTH	ALP	Vit.D	Alb	Mg	E ₂
Yaş	r	-0.110	-0.122	0.221	0.047	-0.176	-0.304	-0.134	-0.113
	p	0.453	0.403	0.126	0.747	0.226	0.034*	0.359	0.618

(*): İstatistiksel olarak anlamlı fark (r): Korelasyon katsayısı

Cinsiyetten bağımsız olarak olguların 25(OH)D düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda bulunan olgularımızın %71'inde, çalışma grubundaki olgularımızın ise %86'sında ölçülen 25(OH)D düzeyi 50nmol/L'nin altında idi. Ayrıca kontrol grubundaki olgularımızın %24'ünde ve çalışma grubundakilerin ise %55'inde 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında bulundu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarında 25(OH)D Düzeylerinin Yüzseseel Dağılımı

5.TARTIŞMA

Yirmibirinci yüzyıl ile birlikte gelişen en önemli kavram ‘toplumların yaşlanması’dır. Tıp, bilim ve teknoloji üçgenindeki gelişmeler ve doğum oranlarındaki azalma bu süreçte temel taşı oluşturmuştur. Daha uzun bir yaşam ve bu süreçte yaşam niteliğinin sürdürülebilirliği hem bir başarı hem de sonsuz bir mücadeledir. Yaşlılardaki kronik hastalıklar ve özellikle de yaşa bağlı kırıklar yaşam niteliğinde bozulmaya, tanı ve sağaltımda ciddi boyutlara varan sağlık harcamalarına neden olarak ekonomik açıdan da ağır bir yük oluşturmaya devam etmektedir. İlerleyen yaşla birlikte düşük enerjili travma sonucu gelişen kırık riskinde de artış olmaktadır. Özellikle kalça kırıkları, mortalite ve morbiditedeki artışın yanısıra sağlık harcamalarında belirgin artışa neden olmaktadır (209). Kalça kırığı geçirmiş hastaların %4’ü henüz hastanede iken, %18’i birinci ayda ve %37’si ilk yıl içinde ölmektedir (118). İlk bir yıl içinde, hayatta kalanların %40’ı bağımsız olarak yürüyememekte, %60’ı ev içindeki günlük aktivitelerinin en az birinde zorluklarla karşılaşırken %80’i de ev dışındaki aktivitelerde belirgin kısıtlamalarla karşılaşmaktadır (48). Kalça kırıkları, hastanede kalış süresinin uzamasına sebep olmakta ve ayrıca sağaltım sonrası evdeki bakım gereksiniminin en yaygın sebebinin oluşturmaktadır (85, 102, 209). Belirgin ağrıya, işlevsel kayıplara, duygusal ve sosyal bozukluklara da sebep olarak hastaların yaşam niteliğini etkileyebilmektedir (57, 96, 114).

Sıklığı, yaşam niteliğine ve ekonomiye olan etkisi göz önüne alındığında, yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan kalça kırıklarına neden olan risk etkenlerinin belirlenmesinin ve erken dönemde koruyucu sağaltımların uygulanmasının gerekliliği çok açıktır. Çok çeşitli sağaltım yaklaşımları olmasına karşın artan sağaltım harcamaları nedeniyle, günümüzde kırık riskinin belirlenmesinde yeni yöntemler geliştirilme gereksiniminde artış vardır. Güncel yaklaşımlarda kırık riskinin değerlendirilmesinde ilk basamak, yüksek risk grubundaki olguların tanımlanmasıdır. Böylelikle hangi olguların medikal sağaltımlardan hangilerinin ise koruyucu sağaltımlardan daha fazla fayda göreceği belirlenebilmekte ve gereksiz sağaltımlar önlenebilmektedir (102, 152).

Görüldüğü üzere, hem bireysel hem de ulusal açıdan çok çeşitli etkileri olan ve yaşlanan dünya nüfusuyla birlikte, 50 yaş ve üzeri nüfusta sıklığı ve önemi günden güne artan kalça kırıklarının risk faktörlerinin erken tanımlanması, buna bağlı olarak da koruyucu ya da sağaltım yöntemlerinin başarı oranının arttırılmasına katkıda bulunmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama yaş farkının yüksek olması, olgu sayısının bazı belirteçler için yeterli güç analizi değerini sağlayacak kadar fazla olmaması, kırık riskleri arasında hastaların demografik verilerinin sorgulanmaması çalışmamızın zayıf yönleri olarak sayılabilir.

KMY en kolay ölçülebilen ve kırık riskini en doğru öngörebilen yöntemdir. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve toplum için koruyucu önlemlerin oluşturulmasına olanak sağlar. DEXA, kemik kitlesinin ölçümündeki mükemmel kesinliği ile tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (85, 273). Femur boynu, kırık riskinin değerlendirilmesinde en iyi ve en etkili KMY ölçüm bölgesidir (33, 74, 120). Biz de KMY'nu niceliksel olarak belirlemek üzere, çalışmamızda DEXA ölçümleri için femur üst uç bölgesini kullandık.

Azalmış kemik kitlesi, artan kırık riskinin değerlendirilmesinde en önemli ölçüttür (17, 179). KMY'nun ölçümü, risk grubundaki olguların tanımlanmasında ilk basamaktır (85). Her iki cinste de düşük KMY değeri ile kırık riski arasında kuvvetli ilişki vardır (170). *Nguyen ve ark.* yaptıkları bir çalışmada, femur boyun KMY, vücut eğimi ve kuadriseps kas gücü ile kırık riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (180). SD'daki her 1 azalma kırık riskini 1.5-2 kat arttırmaktadır (152). *Melton ve ark.*'nin, yaş ortalamaları 55 yıl olan 348 erkek ve yaş ortalamaları 67 yıl olan 351 kadın arasında yaptıkları diğer bir çalışmada, her iki cinsiyette ölçülen femur boyun, trokanter ve tüm kalça KMY değerleri ile kalça kırığı arasında belirgin ilişki saptanmıştır (170). *Stone KL ve ark.* siyahi olmayan, 65 yaş ve üzerindeki 9704 kadın olgu ile yaptıkları 8 yıllık çalışmada, özellikle kalça bölgesi KMY'nun birçok kırık tipi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (252). Kalça kırığı ve kalça bölgesi kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendiren diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (120, 179). Benzer biçimde Rotterdam çalışmasında 55 yaş ve üzeri 7806 kadın ve erkek değerlendirilmiş ve her iki cinste de özellikle kalça kırıkları için femur boyun KMY'nun önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (232). Yaptığımız çalışmada da cinsiyetten bağımsız olarak, çalışma grubundaki olgularda ölçülen tüm bölgelerdeki (femur boyun, trokanterik, intertrokanterik, tüm kalça ve Ward üçgeni) KMY ve t-skoru değerleri, kontrol grubundaki olgulara göre belirgin düşük değerlerde bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubunda artan yaşa bağlı olarak belirgin azalma gösteren serum Ca düzeyleri, özellikle femur boyun bölgesi KMY değerlerinde önemli ölçüde azalmaya neden olmaktadır. Cinsiyete göre incelendiğinde, çalışma grubundaki erkek

olgularımızda da ölçülen tüm bölgelerdeki t-skoru ve KMY değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük değerlerde idi. Çalışma grubundaki kadın olgularımızın verileri incelendiğinde ise trokanterik ve Ward's üçgeni bölgesindeki KMY değerleri dışındaki alanların tümünde t-skoru ve KMY ölçümleri kontrol grubundaki olgulara göre belirgin düşük değerlerde bulunmuştur. Elde ettiğimiz çalışma sonuçlarına göre, artan yaşla birlikte her iki cinsiyette KMY ve t-skoru değerlerindeki azalmanın, femur boyun kırığı gelişimi açısından öncelikli bir risk faktörü olduğunu düşünüyoruz.

Yaş, kırık gelişimi açısından temel risk faktörüdür (25, 53, 56, 80, 130, 131). Her iki cinsiyette de özellikle 70 yaştan sonra kalça kırığı riski belirgin artış gösterir. Kırık riskindeki bu artış hem proksimal femurda yaşa bağlı olarak azalan KMY'na hem de yine yaşa bağlı olarak artan düşmelere ve ek sistemik bozukluklara bağlıdır (68). Yaşlanmayla birlikte kemik metabolizmasındaki denge bozulur ve yerine konulandan daha fazla miktarda kemik doku rezorbe olur. Bu değişimler özellikle kortikal kemiğin endosteal yüzünde ve süngerimsi kemikte belirgindir (131). Kadınlar arasında herhangi bir kırık için 10 yıllık risk 50 yaşında %9.8 iken 80 yaşında %21.7'ye çıkar. Erkeklerde ise risk 50 yaşında %7.1 iken 80 yaşında %8'dir (63, 269). Post-menopozal kadınlarda tüm kalça osteoporoz sıklığı 50-59 yaş grubunda %4 iken 80 yaş ve üzerinde %40'a çıkmaktadır. Kalça bölgesindeki KMY yaşın artmasıyla birlikte, erkeklerde orta yaşlardan itibaren yılda %1 oranında azalırken kadınlarda menopozun da etkisiyle yıllık kayıp %2-%4'e ulaşmaktadır (213). Kadınların yaşam süresi erkeklerden daha fazladır ve düşük kemik kitlesiyle yaşam ve dolayısı ile kırık gelişme olasılığı daha fazladır. ABD'nde beyaz kadınlarda 20-29 yaşları arasında femur boyun bölgesinde KMY 0.858 gr/cm² den, 80 yaşında 0.573 gr/cm² ye düşerken aynı yaş gruplarında erkeklerde 0.934 gr/cm² den 0.698'e düştüğü gösterilmiştir (137). 45 yaş ve üzeri toplam 4332 kadın olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, artan yaş, menopoz, düşük KMY ve ailede kalça kırığı hikayesinin düşük enerjili travma sonrası görülen kırıklar için temel risk faktörleri oldukları bildirilmiştir (204). *Doğu ve ark.*'nin yaptığı diğer bir çalışmada, yaş kalça kırığı açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (67). *Kanis ve ark.* yaptıkları bir derlemede, kadınlarda 45-85 yaşları arasında 10 yıllık humerus, ön kol, vertebra veya kalça kırığı riskinin 8 kat, erkeklerde ise 5 kat arttığı belirtilmiştir (130). *Holmberg ve ark.*'nin yaptığı toplamda 33000 kadın ve erkek olgunun 16 yıllık takibi sonuçlarını içeren çalışmada, trokanterik ve servikal kalça kırıklarının her iki cinsiyette de özellikle ileri yaş bölümlerinde izlendiği görülmüştür (107). *Black ve ark.*'nin yaptıkları ve post-

menopozal kadınlarda kırık riskinin hesaplandığı bir çalışmada, uzun kemiklerdeki azalan KMY ve artan yaş ile birlikte kalçada kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (15). *Larsen ve ark.*'nin yaptıkları geniş katılımlı bir çalışmada, her iki cinsiyette de artan yaşla birlikte düşük enerjili travma sonucu oluşan kırık riskinin arttığı bildirilmiştir (148). Yaptığımız çalışmada kalça kırığı olan kadın ve erkek olgularımızın KMY ve t-skoru değerleri özellikle femur boyun bölgesinde artan yaşla birlikte azalmakta idi. Sonuç olarak artan yaş, KMY'daki azalmaya ve her iki cinsiyette de özellikle femur boyun bölgesinde kırık gelişimine neden olmaktadır.

Kadınlar, erkeklerle kıyaslandığında daha düşük doruk kemik kitlesine ulaşırlar. Menopozdan sonra artmış kemik kaybı ve erkeklere göre daha fazla olan düşme eğilimleri nedeni ile, herhengi bir yaşta kalça kırığı sıklığı erkeklerin ortalama iki katıdır. Ayrıca kadınlarda beklenen yaşam süresinin uzun olmasına bağlı olarak kalça kırıklarının %75'i kadınlarda görülmektedir. Çoğu araştırmacı 65 yaş ve üzerinde kalça kırığı sıklığında kadın/erkek oranını 2/1 olarak belirtmişlerdir (47, 62). Yapılan derlemelerde, dünya genelinde meydana gelen kalça kırıklarının yaklaşık olarak %72'sinin kadınlarda görüldüğü bildirilmektedir (10, 47). *Chang ve ekibi.* 60 yaş üzeri kadın ve erkekleri 12 yıl süre ile izledikleri çalışmada, gelişen 229 kalça kırığının 175'inin (%76) kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir (34). *Doğu ve ark.* yaptıkları benzer bir çalışmada da kalça kırığı gelişen olguların %71'inin kadın olduğu bildirilmiştir (67). Yaptığımız çalışmada kalça kırığı olan olguların %57'si kadındı. Elde edilen verilerin diğer çalışmalara göre biraz daha düşük ve farklı olması, kalça kırığı sıklığının ırklara, coğrafi bölgelere ve olguların demografik özelliklerine göre farklılık göstermesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Kadınlarda kalça kırıklarının %80'i 70 yaşından sonra olurken, erkeklerde %50'si 70 yaşından sonra olmaktadır (10, 67). Yaşlara göre gruplandırıldığında, çalışma grubundaki kadın olguların %78'i 70 yaş ve üzerinde iken sadece %5'i 50-59 yaş aralığında idi. Erkek olgular değerlendirildiğinde ise, çalışma grubundaki erkek olguların %82'si 70 yaş ve üzerinde iken sadece %3'ü 50-59 yaş aralığında idi. Bu verilere göre, her iki cinsiyette 70 yaş ve üzerindeki olguların kırık gelişimi riski açısından yakından izlenmesi ve uygun sağaltımının yapılması gerekliliğine inanmaktayız.

WHO batılı beyaz kadınlarda yaşlara göre herhangi bir alandaki osteoporoz sıklığını, 50-59 yaş aralığında %14.8, 60-69 yaş aralığında %21.6, 70-79 yaş aralığında %38.5 ve 80 yaş üzerinde %70 olarak hesaplamıştır (278). Yaptığımız çalışmada da çalışma grubundaki kadın olguların %86'sı femur boyun t-skoruna göre osteoporotik olarak değerlendirildi ve bunların %68'i 70 yaş ve üzerinde idi. Kontrol grubundaki kadın olguların ise %54'ü osteoporotik idi. Erkek olgularımız incelendiğinde, çalışma grubundakilerin %58'i femur boyun t-skoruna göre osteoporotik iken, kontrol grubundakilerin ise %12'si osteoporotik olarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki osteoporotik olguların % 48.2'si 70 yaş ve üzerinde idi. Elde edilen verilere göre artan yaşla birlikte özellikle femur boyun bölgesi başta olmak üzere tüm kalça bölgesinde KMY azalmakta ve 70 yaştan sonra ise bu azalma ivme kazanmaktadır. Yaşla birlikte azalma gösteren Ca, 25(OH)D ve E₂ düzeylerinin yanısıra, düzeyleri artan PTH gibi kemik metabolizmasının temel düzenleyicileri bu artan ivmeden sorumludur. Kemik dokunun niteliğindeki bu değişimlerin kırık gelişimi açısından temel risk faktörünü oluşturduğu kanısındayız.

Sonuç olarak düşük KMY, artan yaş ve diğer birçok etken kırık riskinin artışına katkıda bulunmaktadır. Herhangi bir KMY değerinde göreceli kırık riski her yıl %3 artmaktadır (197). Bu nedenle KMY değerleri farklı yaşlarda farklı önem taşımakta ve sağaltım planları bu ölçütlere göre yapılmalıdır. Kırık riskinin osteoporotik olgularda daha yüksek olmasına ve KMY'ndaki her 1 SS azalma kırık riskinde 1.5-3 kat artışa neden olmasına karşın kırık riski, KMY'ndaki azalmanın daha düşük olduğu olgularda da gözardı edilemez (246). 50 yaş ve üzeri kadınların yaklaşık beşte biri osteoporotiktir, büyük çoğunluk ise normal ya da osteopenik değerler arasındadır (161, 169). Bu nedenle, çok sayıdaki orta ve düşük risk grubundaki olgular, daha az orandaki yüksek risk grubundaki olgulara göre genel olarak daha fazla kırık maliyetine neden olmaktadır (246). *Pasco ve ark.* tarafından yapılan ve 60 yaş üzeri 616 post-menopozal kadının ortalama 5.6 yıl izlendiği bir çalışmada, gelişen tüm kırıkların %73.1'i osteoporotik olmayan kadınlarda izlenmiştir (197). *Siris ve ark.* 'nın yaptıkları 50 yaş ve üzeri kadın olguların 1 yıl süre ile değerlendirildiği geniş katılımlı diğer bir çalışmada ise, düşük enerjili travma sonucunda el bilek, ön kol, kalça ve omurga kırığı gelişen olguların %82'sinin periferik KMY ölçümlerinde t-skoru değerleri -2.5'tan daha büyük bulunmuştur. Osteoporotik olguların ise sadece %26'sında kalça kırığı ve %18'inde diğer kırıklar izlenmiştir (246). Yaptığımız çalışmada, femur boyun t-skoru -2.5 ve

altında olan kadın olgularımızın %72'sinde kırık izlenirken %28'inde kırık izlenmemiştir. Benzer biçimde t-skoru -2.5 ve üzerinde olan kadın olgularımızın ise %69'unda kırık izlenmezken %31'inde kırık mevcuttu. Cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde, WHO kriterlerine göre osteoporotik olan olgularımızın %76'sında, osteopenik olan olgularımızın %37'sinde ve normal t-skoru değerlerine sahip olgularımızın ise %20'sinde kırık izlenmiştir. Genel olarak düşünüldüğünde -2.5 ve üzerinde t-skora sahip olgularımızın %34'ünde kırık geliştiği görülmüştür. Osteoporotik olmayan her üç olgudan birinde kırık izlenmesi göstermiştir ki, kırık riskinin tahmininde altın standart kabul edilen kemik mineral yoğunluğu ölçümleri tek başına kullanıldığında yetersiz kalmaktadır. Klinik risk faktörleri ile birlikte kullanımı çok daha iyi kırık riski tahmini sağlamaktadır (128, 150). *Kanis ve ark.* kırık riskini değerlendirmek için yaptıkları metaanalizde, femur boyun KMY'nun osteoporotik olması durumunda, her bir klinik risk faktörü için kalça kırığı riskinin her iki cinsiyette de arttığı bildirilmiştir (129). Sonuç olarak KMY, kırık riskinin öngörüsünde önemli bir etken olmasına karşın tek ve yeterli ölçüt değildir. Kırık riski açısından KMY değerlerinin duyarlılığının özgülüğünün artırılabilmesi için mutlaka biyokimyasal belirteçler ve diğer risk etkenleri ile birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Vitamin D, kemik sağlığına olduğu kadar vücutta meydana gelen birçok fizyolojik sürece de katkısı olan son derece önemli bir hormondur. Tek başına beslenme, yeterli vit.D ve Ca düzeylerinin sağlanmasında genellikle etkili değildir (273). Artan yaşla birlikte vit.D yapımı giderek azalmaktadır (157, 213). Yapılan çalışmalar özellikle 70 yaştan sonra her iki cinsiyette de bağırsaklardan Ca emiliminin ve bağırsak hücrelerinin aktif vit.D'ye olan yanıtının azaldığını göstermiştir (198, 213). Bu nedenlere bağlı olarak yaşlı nüfusta ve özellikle ev içi bakıma muhtaç kişilerde vit.D yetmezliği çok yaygındır (1, 72, 81, 157, 213, 273). Bu durum ikincil hiperparatroidizme, kemik kaybına, nöromuskuler işlevlerde bozulmaya ve sonuç olarak düşme ve kırık riskinde artışa neden olabilmektedir (1, 74, 146, 264, 272).

Dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) ölçümü, vit D düzeylerinin değerlendirilmesinde ve yetersizliğin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (85, 171, 273). Vit.D eksikliği hafif (25-50 nmol/L), orta (12.5-25 nmol/L) ve ciddi (< 12.5 nmol/L) olarak sınıflandırılırken (157) aynı zamanda 50nmol/L'nin altında yetmezlik, 25nmol/L'nin altında ise eksiklik olarak tanımlanabilir (167). 65 yaş ve üzeri

olgularda yapılan ve vit.D düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda, vit.D yetmezliği genel olarak %49-%91 arasında iken, vit.D eksikliği ise %16-%68 arasında hesaplanmıştır (84, 98, 100, 156, 174, 227). Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kalça bölgesindeki KMY arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. *Ooms ve ark.* tarafından yapılan ve 70 yaş üzerindeki sağlıklı kadın olguların değerlendirildiği bir çalışmada, iki değişken arasında pozitif ilişki olduğu ancak bu ilişkinin 25(OH)D düzeyi 30nmol/L'nin altında olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin kortikal kemiğin daha yoğun olduğu femur boyun bölgesinde trokanterik bölgeye göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca serum PTH düzeyi ile femur boyun KMY arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür (184). 25(OH)D ve KMY arasındaki pozitif ilişki (12, 46, 72, 146, 157, 224) ve PTH ile KMY arasındaki negatif ilişki (140, 260) benzer çalışmalarda da gösterilmiştir. *Cummings ve ark.*'nin ABD'nde dört merkezde yürüttükleri geniş kapsamlı bir çalışmada ciddi 25(OH)D eksikliği kalça ve omurga kırıkları için risk faktörü olarak bulunmuştur (55). Benzer biçimde *Cauley ve ark.*, *Looker ve ark.*, *Visser ve ark.*'nin yaptıkları çalışmalarda düşük 25(OH)D düzeyleri, artmış kalça kırığı riski ile ilişkili bulunmuştur (29, 160, 272).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda bulunan olgularımızın %71'inde, çalışma grubundaki olgularımızın ise %86'sında ölçülen 25(OH)D düzeyi 50nmol/L'nin altında idi. Ayrıca kontrol grubundaki olgularımızın %24'ünde ve çalışma grubundakilerin ise %55'inde 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında bulunması, hastalarımız arasında vit.D₃ eksikliğinin yaygın olduğunu göstermektedir. Cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde çalışma grubundaki olgularımızın 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu sonucun özellikle çalışma grubundaki erkek olgularımızın 25(OH)D düzeylerindeki belirgin düşük değerlere bağlı olduğu izlendi. Kadın olgularımıza ait 25(OH)D düzeylerinin sonuçlar üzerine olan etkisinin belirgin olmamasına karşın iki grup arasındaki fark gözardı edilebilir. Erkek hastalarımızda 25(OH)D düzeylerindeki belirgin azalmaya ikincil olarak PTH düzeyleri belirgin olarak artmıştır. PTH'un bu etkisine bağlı olarak Ca düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiş olabilir. Kadın hastalarımızda ise bu tamamlayıcı süreçlerin erkek hastalarımıza göre biraz daha etkisiz kaldığı düşünülebilir. Çalışmamızda 25(OH)D ve PTH düzeyleri ile KMY değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak, kemik döngüsünü ilgilendiren bu temel süreçlerdeki değişimlerin kırık riskinde artışa neden olabileceği kanısındayız.

İkincil hiperparatroidizm vit.D eksikliği ile beraber kalça kırığı patogeneğinde önemli rol almaktadır. Birçok çalışmada kalça kırığı olan veya olmayan yaşlı olgularda PTH ile vit.D düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (37, 38, 58, 158, 159, 184, 275). İdrar hidroksiprolin gibi kemik yıkım belirteçleri ve ALP, osteokalsin gibi kemik yapım belirteçleri osteomalazisi olan olgularda belirgin düzeyde artmaktadır (61). *Sahota ve ark.* toplumda aktif olarak yaşayan 119 kadın olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada, olguların %27'sinde vit.D yetersizliği tespit etmişlerdir. Sonuç olarak serum PTH düzeylerinin 25(OH)D düzeyleri ile belirgin negatif ilişkili olduğunu ve vit.D yetmezliği olan grupta serum osteokalsin ve ALP düzeyleri ile idrarda hidroksiprolin ve deoksipiridinolin düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (228). Ayrıca vit.D yetmezliği olan grupta tüm kalçada KMY'nun belirgin düşük değerlerde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, serum PTH düzeyi ile kemik yıkım ve yapım belirteçlerindeki artışın, kemik döngüsü hızında ve kemik kaybındaki artış ile birlikte olduğu kanaatine varmışlardır. *Kanat ve ark.*'nın 310 olguyu değerlendirdikleri benzer bir çalışmada, major osteoporotik kırığı olan olgu grubunda PTH düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Ek olarak PTH ve vit.D düzeylerinin negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Serum Ca ve ALP düzeyleri ile kırık arasında belirgin ilişki bulunamamıştır (124).

Yaptığımız çalışmada da cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde çalışma grubundaki olgularda PTH düzeyleri daha yüksek bulundu. Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde, erkek çalışma grubunda PTH düzeylerindeki artışın genel sonuçlar üzerinde daha belirgin bir etki oluşturduğu izlenmektedir. Kadın çalışma grubunda Ca düzeylerinin düşük değerlerde olmasına karşın PTH düzeylerinin yeterli düzeyde artmaması, çalışma grubunda E₂'nin önemli ölçüde azalmasına ve PTH'dan farklı biyokimyasal süreçlerin kemik döngüsü üzerinde etkin olmasına bağlı olabilir. İlerleyen yaşla birlikte kemik döngü hızındaki artışa paralel olarak ya da kırığa ikincil olarak ALP düzeylerindeki artış, özellikle kadın çalışma grubundaki olgularda daha belirgindir. Ancak hem PTH hem de ALP ile KMY ve diğer biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, artan yaşla birlikte gerek Ca ve vit.D düzeylerindeki azalmaya ikincil, gerekse de artan kemik döngüsü hızına paralel olarak ALP düzeyleri ile birlikte PTH düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle kemik döngüsündeki yapım-yıkım oranı giderek yıkım yönünde artmakta ve bu durum kalça bölgesindeki tüm KMY değerlerini olumsuz etkileyerek kırık riskini arttırabilmektedir.

Ca kemik sağlığı açısından olduğu kadar kas ve sinir sistemi açısından da gerekli temel minerallerden biridir ve yeterli düzeyde alımı her iki cinsiyette de kırklı yaşlardan sonra başlayan kemik kaybını yavaşlatmaktadır (22, 201). Artan yaşla birlikte, hem diyetle alınan Ca'un azalması hem de vit.D sentezinde ve hedef organlardaki etkilerinin azalması sebebiyle negatif Ca dengesi oluşmakta ve sonuç olarak kemik kaybı ve gücünde azalmaya neden olan ikincil hiperparatroidizm meydana gelmektedir (198). Bu süreçte sıklıkla Ca ve vit.D yetmezliği birlikte (22).

Kemik kaybının önlenmesinde ve kalça kırığı riskinin azaltılmasında Ca ve vit.D kullanılması ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Çeşitli alışmalar Ca alımı ve kalça kırığı riski arasında bir ilişki bulamamıştır (56, 75). Diğer taraftan, artmış Ca alımının koruyucu etkisi olduğunu ve düşük Ca alımının kalça kırığı riskini arttırdığını gösteren bazı çalışmalar da vardır (36, 71). *Shea ve ark.*'nin yaptıkları ve Ca'un post-menopozal kadınlarda KMY ve kırık riski üzerine etkisinin araştırıldığı toplam 15 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede, Ca'un kemik kaybının azaltılmasında küçük bir etkisinin olduğu, bu etkinin özellikle sağaltımın 2. yılından sonra gözlendiği ve omurga kırıkları azalma eğiliminde iken omurga dışı kırıklar üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (239). *Ensrud ve ark.*'nin yaptığı ve 65 yaş ve üzeri 5452 beyaz kadın olgunun değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, intestinal sistemde azalan fraksiyone Ca emilimi ile kalça ve diğer omurga dışı kırık riski arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuç olarak düşük fraksiyone Ca emilimine ek olarak günlük 400mg ve daha az Ca alımı olan olguların en yüksek risk grubunda olduğu ve kalça kırığı riskinin 2.5 kat arttığı bildirilmiştir. Ek olarak fraksiyone Ca emiliminin diğer omurga dışı kırıklarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (71). *Pfeifer ve ark.*, birlikte kısa dönem (8 hafta) kullanılan Ca ve vit.D'nin yaşlı olgularda omurga dışı kırık riskini azaltmada, uzun dönem kullanımında olduğu kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bir yıllık izlemleri sonucunda, kısa dönem Ca ve vit.D destek tedavisinin PTH düzeylerini azalttığı, vücut eğimini düzelttiği ve düşme sıklığında tek başına Ca desteğine göre belirgin azalma sağladığı sonucuna varmışlardır (203). *Jha ve ark.* da yaptıkları çalışmada beslenme ile alınan Ca ve vit.D'nin kalça kırığı üzerine belirgin koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (117). *Johnell ve ark.*'nin Türkiye dahil 6 Avrupa ülkesinde ve 14 merkezde yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada, süt içimiyle yüksek düzeylerde Ca alımının kalça kırığı riskini belirgin azalttığı bildirilmiştir (119). *Riggs ve ark.*'nin yaptıkları 4 yıllık bir çalışma sonucunda, günlük 1600 mg dozda verilen Ca

desteğinin femurdan kemik kaybını yavaşlattığını ve serum PTH, OC ile idrarda piridinolin atılımını azalttığını belirmişlerdir (217). *Storm ve ark.*'nin 65 yaş ve üzerindeki kadın olgularda yaptıkları 2 yıllık plasebo kontrolü randomize bir çalışmada, günlük 1000 mg dozundaki Ca desteğinin femur üst uç bölgesinde kemik kaybını azalttığı bulunmuştur (253). *Hitz ve ark.*' da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmiştir (101). Ancak *Feskanich ve ark.*'nin 18 yıllık NHS (*Nurses'Health Study*) verilerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, günlük 12.5µg'dan daha fazla vit.D desteği alan kadınlarda kalça kırığı riskinin günlük 3.5µg vit.D alanlara göre %37 azaldığı, yüksek Ca alımının ve süt içiminin kalça kırığı riskini azaltmadığı belirtilmiştir (78). Benzer biçimde tek başına vit.D destek sağaltımının kırık riskini azalttığına dair çalışmalar (13, 14, 264) olduğu gibi kırık riskinde azalma olmadığını (1, 199) belirten çalışmalar da mevcuttur. Ca veya vit.D sağaltımları kemik kaybını ve kırık riskini azaltabilmelerine rağmen Ca ve vit.D'nin birlikte kullanıldığı sağaltım yöntemlerinin omurga dışı kırık riskinin azaltılmasında daha etkili olduğu gözlenmiştir (226). *Chapuy ve ark.*'nin ortalama yaşları 84 yıl olan toplam 3270 sağlıklı kadın olgu ile yaptıkları bir çalışma sonucunda, Ca ve vit.D destek sağaltımı yapılan grupta plasebo grubuna göre kalça kırığı riski %43, diğer omurga dışı kırık riskinin ise %32 azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak serum PTH düzeyi %44 azalırken 25(OH)D düzeyi %162 artmıştır. Femur üst uç bölgesinin KMY, Ca-vit.D grubunda %2.7 artarken plasebo grubunda %4.6 azalmıştır (36). *Larsen ve ark.*'nin 66 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek olgularla yaptıkları geniş katılımlı bir çalışmada, major osteoporotik kırık riskinin Ca-vit.D grubundaki olgularda %16 azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı değerlerde serum 25(OH)D düzeylerinin arttığı, PTH ve ALP düzeylerinin ise azaldığı belirtilmiştir (148). Oysa ki *Porthouse ve ark.* tarafından yapılan bir çalışmada, önceki kırıklar ve aile öyküsü gibi bir ya da daha fazla risk faktörü olan olgularda Ca-vit.D sağaltımının kırık riskinde belirgin azalma sağlamadığı bildirilmiştir (207). Yapılan çalışmalar neticesinde görülmektedir ki, vit.D ve Ca kemiğin yapısal ve mekanik bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol almakta ve eksiklikleri özellikle yaşlı olgularda düşük enerjili travmalar sonucu oluşan femur üst uç bölge kırıklarının görülme sıklığında artışa neden olmaktadır.

Yaptığımız çalışma sonuçları cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde, Ca düzeyleri çalışma grubundaki olgularda daha düşük düzeylerde bulunmuştur. Özellikle artan yaşa ek olarak ölçülen tüm bölgelerdeki KMY ve t-skoru değerleri ile olan

belirgin pozitif ilişkisi dikkati çekmektedir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kadın çalışma grubundaki Ca düzeylerinin belirgin düşük olduğu görülmektedir. Bu düşük değerler, belirgin ölçüde azalmış olan E₂ düzeylerinin kemik metabolizması üzerindeki doğrudan ve/veya dolaylı etkilerinin yanısıra her iki cinsiyette de yetersiz vit.D düzeylerine bağlı olabilir. Ca düzeyleri açısından kontrol grubundaki olgularımızda da, belirgin olmamasına karşın benzer ilişkiler bulunmuştur. Sonuç olarak, artan yaşla birlikte Ca düzeyleri özellikle kadınlarda önemli ölçüde azalmakta ve bu azalma her iki cinsiyette en belirgin olarak KMY üzerinde etkili olarak öncelikle femur boyun kırığı riskini arttırmaktadır. Kırık riskinin artışına, yaşla birlikte kadınlarda azalan E₂ düzeylerinin yanısıra her iki cinsiyette azalan vit.D düzeyleri ile artan PTH düzeyleri de katkıda bulunmaktadır.

Kemik dokunun önemli bir bileşeni olan proteinin yeterli alımı, kemiğin büyümesi, gelişimi ve sağlığının korunması açısından önemlidir (275). Protein-enerji malnutrisyonu sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artar ve kalça kırığı olan yaşlı olgularda yaygın olarak görülmektedir (21, 116). Beslenme durumunun izlenmesinde serum albumin düzeyleri en yaygın kullanılan biyokimyasal veridir (108) çünkü albuminin yarı ömrü sadece 20 gündür (79) ve protein yetersizliğinin erken belirtisi olarak albumin yapımı azalarak hipoalbuminemi ile sonuçlanır (274). Toplam protein düzeyi ise içerisinde farklı türde proteinler içerdiği için beslenme yetersizliğine farklı yanıtlar verebildiğinden izlemde kullanılmamaktadır (108). Proteinlerin kemik yapısı ve fonksiyonları üzerine olan etkilerini gösteren çalışmalardan biri olan *Oxlund ve ark.*'nin yaptığı çalışmada, tip I kollajenin çapraz bağ yapısında bulunan lizin kalıntılarındaki hidroksilasyon bozuklukları osteoporotik kemik dokusunda gösterilmiştir (187). Ayrıca besinsel lizin desteğinin bağırsaklardan ve böbreklerden Ca emilimini arttırdığı bilinmektedir (43). Yeterli protein alımı kas gücünü ve hareket koordinasyonunu artırarak düşme riskini azaltır ve ayrıca artmış kas kitlesi eklemler ve kemikler üzerinde darbelere karşı ek bir koruma sağlar (233). *Schürch ve ark.*'nin yaptığı çalışmada, kalça kırığı gelişen olgularda oral protein desteğinin ölüm oranını ve komplikasyonları azalttığı ve serum IGF-1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (233). Protein alımı ve kemik sağlığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği *Rancho Bernardo Çalışması*'nda, KMY ve protein seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (208). *Huang ve ark.*'nin NHANES I verilerini kullanarak yaptıkları geniş katılımlı bir çalışmada, düşük serum albumin seviyelerine sahip beyaz kadınlarda kalça kırığı

riskinin arttığı bildirilmiştir (108). *Wengreen ve ark.* yaptıkları çalışmada, yüksek protein alımının 50-69 yaş aralığındaki olgularda kalça kırığı riskini azaltırken, 70-89 yaş aralığındaki olgularda ise herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (275). *Peters ve ark.*'nin yapmış olduğu derlemede, yeterli Ca, vit.D ve protein alımının daha iyi Ca dengesi ve kemik döngüsü sağladığı, yaşa bağlı gelişen kemik kaybını azalttığı ve sonuç olarak kırık riskinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (201). Yaptığımız çalışmada cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde kırığı olan olgularımızda albumin düzeylerinin, kırığı olmayan olgulara göre hafif derecede düşük düzeyde olduğu görüldü. Beklendiği üzere Ca, P ve Mg ile albumin arasında belirgin pozitif ilişki bulunmuştur. Bu güçlü ilişki albumin ile Ca, P ve Mg'un intestinal sistemden emilimini ve kan dolaşımında taşınmasını sağlayan taşıyıcı proteinler arasındaki yakın ilişkinin bir sonucu olabilir. Sonuç olarak, albumin düzeylerindeki düşüklük Ca ve kemik metabolizmasını etkileyerek KMY'nda azalmaya ve kırık riskinde artışa neden olabilir ancak bu etkilerinin yalnızca ileri düzeyde protein malnutrisyonu olan hastalarda görülebileceği kanısındayız.

Menopoz sonrası dönemde izlenen artan kemik kaybının iki temel sebebi östrojen yetersizliği ve artan yaşla ilişkili süreçlerdir. Bu dönemde izlenen östrojen yapımındaki azalmanın kemik sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır çünkü, östrojen iskelet sisteminin gelişimi ve sürekliliği açısından önemli role sahiptir (225). Östrojenin osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki düzenleyici etkisi menopozla birlikte bozulduğunda kemik döngüsünün hızı artar. *Garnero ve ark.*'nin 653 kadın olguda yapmış oldukları bir çalışmada, kemik yapım belirteçlerinin %45, kemik yıkım belirteçlerinin ise %90 arttığını ve menopozun net etkisinin kemik yıkımı yönünde olduğunu belirtmişlerdir (88). Erken dönemde artmış kemik kaybının en önemli sebebi, östrojenin kemik hücreleri üzerindeki etkisinin azalmasıdır. Fazla miktarda Ca'un kemik dokudan serbestleşip kan dolaşımına katılması nedeniyle erken dönemde PTH salınımı azalır. Geç dönemde yavaş hızdaki kemik kaybı PTH salımında artış ile beraberdir. *Khosla ve ark.* da azalan östradiol düzeylerinin, erken menopoz döneminde artan kemik döngüsü hızından olduğu kadar geç dönemde dolaylı olarak ikincil hiperparatroidizmden ve kemik döngüsü artışından da sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (141). Bu artışta östrojenin intestinal ve renal sistem gibi kemik dışı dokular üzerindeki dolaylı etkisindeki azalmaya bağlı olarak gelişen Ca kaybının da etkisi önemli rol oynamaktadır (66, 141, 215). *Dick ve ark.*'nin 70 yaş ve üzerinde 293

kadın olgu ile yaptıkları çalışmada, üriner Ca atılımı ile serbest östradiol ve PTH düzeyleri ile negatif ilişki mevcutken, SHBG ile albumin düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. 0.63pmol/L ve üzerindeki östradiol düzeyinin, PTH'dan bağımsız olarak renal Ca atılımında %41 azalma sağladığı gösterilmiştir. Benzer biçimde yüksek serbest östradiol düzeylerinin renal PO₄ geri emilimini %7 azalttığı bulunmuştur (66). Distal radius ve trokanterik bölge östrojen eksikliğine daha duyarlı olan süngerimsi kemikten zengin (84, 218) femur boynu kortikal kemikten zengindir ve PTH artışına duyarlıdır (196). *Ooms ve ark.* da yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri diğer verilerin yanında, artmış SHBG seviyelerinin kemik döngüsü hızında artışa sebep olduğunu ve özellikle östrojen aktivitesinin belirgin olarak izlendiği süngerimsi kemikten yoğun olan trokanterik bölgedeki KMY'nda azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (184). Post-menopozal kadınlarda düşük östrojen düzeylerine bağlı olarak artan kemik döngüsü hızı ve kemik yıkımı, artmış kemik kaybına, KMY'nda azalmaya ve sonuç olarak da frajilite kırıkları riskinde artışa neden olmaktadır (5, 87). *Cummings ve ark.*'nin 65 yaş ve üzerindeki kadın olgularla yaptıkları geniş katımlı randomize, kontrollü bir çalışmada, düşük serum östrodiol ve yüksek SHBG düzeylerinin kalça ve omurga kırık riskini anlamlı derecede arttırdığı belirtilmiştir (55).

Yaptığımız çalışmada kalça kırığı olan kadın olgularımızın östrojen düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük düzeylerde idi. Ancak E₂ ile KMY ve diğer biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, E₂'nin kemik metabolizması üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri gözönünde bulundurulduğunda, E₂ düzeylerindeki azalma kemik dokuda genel olarak yıkım yönündeki süreçlerde artışa neden olarak kemiğin niteliğinde bozulmaya ve kırık riskinde artışa neden olabilmektedir.

Mg, ATP metabolizmasındaki rolü ve yaklaşık 300'ün üzerindeki enzimin kofaktörü olarak ayrıca kalsitropik hormonlar ve aktif vit.D metabolitleri üzerindeki etkileri ile mineral metabolizmasını etkilemektedir (201). Aynı zamanda kemik doku üzerinde doğrudan etki göstererek hidroksiapetit kristallerinin boyutlarını küçültüp daha kırılabilir kemik dokusu oluşumunu önler (20, 191). Mg eksikliği, PTH salgılanmasında bozukluğa ve hedef dokularda PTH etkisine direnç artışına neden olarak hipokalsemiye yol açar (82, 125, 191). Mg eksikliğinin PTH salınımını da baskılanmaya neden olduğunu bildirilmiştir (125). Ayrıca, Mg eksikliği 1.25(OH)₂D sentezini ve kemik doku üzerindeki etkisini inhibe edebilir (125, 191). Yapılan çalışmalarda Mg

eksikliğinin uzun kemiklerde kırığa sebep olabileceği ve özellikle kadın olgularda düşük Mg düzeylerinin femur boyun ve lomber omurgalardaki düşük KMY değerleri ile ilişkili olduğu ve Mg sağaltımının kemik mineral yoğunluğunda önemli artışa ve kırık gelişme oranında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (94, 178, 222, 223, 229, 250, 251).

Yapılan çalışmalara karşın Mg eksikliği ile osteoporoz ve buna bağlı gelişen kırıklar arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Düşük KMY'na sahip olgularda ek Mg desteği kullanmadan, Ca ve vit.D desteği kemikte olumlu sonuçlar oluşturabilir (248). Renal ve intestinal hastalıklar, aşırı alkol alımı, antiasit kullanımı, Mg'dan fakir beslenme gibi nedenlerle Mg eksikliği gelişebilir (191).

Çalışmamızdaki veriler cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde yaptığımız çalışmada kırığı olan olgularımızda Mg düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Cinsiyet faktörü de eklendiğinde de kadın ve erkek çalışma gruplarındaki Mg düzeyleri belirgin yüksek bulundu. Ayrıca artan yaşla birlikte Mg düzeylerinin de belirgin artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Ancak KMY üzerine bir etkisi gösterilememiştir. Literatür ile çelişen verilerimizin muhtemelen Mg düzeylerinin hormonal dengeyi etkileyecek düzeyde düşük değerlerde olmamasına ve olguların beslenme alışkanlıkları gibi nedenlere bağlı olabileceği ve bu nedenle Mg düzeyindeki yüksek değerlerin kırık riskinin artışında etkili olmayabileceği ya da aksine, bu yüksek değerlerin kırık riskini azaltmadığı düşünülebilir.

LDH, genel olarak vücut hücrelerinin ve sıvılarının hepsinde bulunmakla beraber özellikle kalp kası, eritrositler, iskelet kası, retiküloendoteliyal sistem, böbrek, karaciğer ve akciğerde yaygındır. Sitozolik bir enzimdir. Serumda LDH artışı, hücre stoplazmasının hücre dışına çıkmasına yol açan tüm hücre hasarlarında görülür. Serum LDH düzeyindeki artışa, karaciğer, iskemik kalp hastalıkları, anemi, kas travması, kemik kırıkları, kanser ve metastazlar, menejit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar gibi çeşitli patolojik durumlar neden olabilir. Total LDH düzeylerinin değerlendirilmesi, vücuttaki doku hasarının tanısında kullanılmakta olup hasarın lokalizasyonunun belirlenmesi için izoenzimleri kullanılmaktadır. Bu izoenzimlerin kan düzeylerinin ölçümü ile hasarın büyüklüğü, yeri ve ciddiyeti hakkında bilgi edinilebilir. Yapıları farklı 5 izoenzimi tanımlanmıştır. LDH₁ ve LDH₂ kalp kası ve eritrositler patolojilerinde artar. LDH₃ artışı pulmoner emboli, pankreatit ve karsinoma gibi durumlarda ön plandadır. LDH₄ kanser, metastaz ve muskuler distrofide artarken LDH₅ daha çok karaciğer patolojilerinde artmaktadır (95, 270).

Yaptığımız çalışmada, serumda ölçülen total LDH düzeylerinin çalışma grubundaki olgularımızda anlamlı derecede yüksek değerlerde bulunması, özellikle mevcut kırığın bu sonuçlar üzerinde önemli etkisinin olduğunu düşündürmüştür.

Ca gibi P da kemik dokunun önemli bir bileşenidir. Ca'dan farklı olarak birçok gıda doğal olarak P'dan zengindir, bu nedenle ciddi sistemik bir sorun olmadıkça P eksikliği görülmez. Ca/P oranının dengeli olabilmesi için, osteoporozdan korunma ve sağaltım amacıyla kullanılan Ca ilaçları aynı zamanda fosfat da içerir (20). Dışarıdan alınan ilaçlarla veya kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklara bağlı olarak kan dolaşımında P düzeyindeki aşırı artış Ca metabolizmasını etkileyerek plazma iyonize Ca düzeyini azaltır, ikincil hiperparatiroidizme neden olur. Sonuç olarak kemik döngüsü etkilenir ve osteoporoz sıklığı artar. Yeterli Ca düzeyi varlığında, P düzeyindeki aşırı artışlar bile dengelenebilir, ancak Ca düzeyi düşük ise P yüksekliğine bağlı yan etkiler daha da belirginleşir. Ayrıca aşırı P böbreklerde aktif vit.D₃ yapımını azaltır (20).

Yaptığımız çalışma hem cinsiyetten bağımsız hem de cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde P düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı zamanda KMY değerleri ile P düzeyi arasından belirgin bir ilişki bulunmazken, Alb. düzeyleri ile anlamlı ilişki izlendi. Bu ilişkinin ise fosfat taşıyıcı proteinlere bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak P düzeyinin kırık riskinin önemli bir etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde izlem ve sağaltımı yapılan 50 yaş ve üzeri hastalarımızdan elde ettiğimiz sonuçların ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ile KMY ile ilgili literatür bilgilerinin ışığı altında aşağıda belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) 50 yaş ve üzeri hastalarda femur proksimal kırıkları için tek bir risk faktörü belirlemek olası değildir. Birden çok risk faktörünün olduğu görülmektedir.
- 2) En önemli risk faktörü olarak hem erkeklerde hem kadınlarda femur proksimal bölgedeki KMY'nun düşük olması görülmektedir. KMY değerleri artan yaş ile birlikte daha da düşmektedir.
- 3) Yaş arttıkça özellikle femur boyun bölgesinde KMY belirgin olarak azalmaktadır.
- 4) Plazma Ca düzeyindeki düşüklük, ikinci önemli risk faktörü olarak görünmektedir. Bu düşüklük özellikle kadınlarda daha belirgindir. Plazma Ca düzeyi ile KMY arasında önemli bir ilişki olduğu görülmektedir.
- 5) Kırığı olan kadın hastalarda E₂ düzeyindeki düşüklük dikkati çekmektedir. KMY ile doğrudan bir ilişkisi olmadığından kırık gelişimi üzerine dolaylı etkisinin olduğu düşünülmüştür.
- 6) Kırığı olan hastalarda PTH düzeyinin daha yüksek, vit.D düzeyinin ise daha düşük olduğu görülmektedir. Bu iki hormonal değişikliğin femur proksimal bölge kırıkları üzerine dolaylı etkisinin olduğu düşünülmüştür.
- 7) Mg düzeyindeki yüksekliğin, kalça kırığı gelişimi açısından doğrudan ya da dolaylı etkisinin olmadığı düşünülmüştür.
- 8) Kırığı olan hastalarda LDH düzeyindeki belirgin artışın kırığa ikincil olarak geliştiği düşünülmüştür.
- 9) Kırığı olan hastalarda ALP düzeyindeki artış ile Alb. ve P düzeylerindeki düşüklüğün, kalça kırığı gelişimi açısından doğrudan ya da dolaylı etkisinin olmadığı düşünülmüştür.
- 10) Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü, kemik dokunun hücresel aktivitelerindeki normal ve patolojik süreçleri yansıtan önemli veriler sağlamaktadır. Aynı zamanda, kemik yapım ve yıkımının değerlendirilmesinde, DEXA sonuçları ile birlikte kullanıldığında kırık riskinin öngörülmesinde, genel olarak kemik sağlığının belirlenmesinde ve kalça kırığına bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde önemli katkıları olduğu kanısındayız.

- 11) Kalça bölgesi kırıklarının risk faktörlerinin saptanmasının, yüksek riskli olguların erken dönemde tanımlanmasında ve sağaltımında önemli katkıları olduğu kanısındayız.
- 12) Hangi olguların sağaltım ya da koruyucu uygulamalardan daha fazla fayda göreceğini belirlemek için, kalça kırığı riskinin tanımlanmasında standart yöntemler geliştirilmeli ve bunun için de olgular ayrıntılı incelenmeli sadece biyokimyasal veriler değil aynı zamanda demografik özelliklerin de incelenmesine olanak sağlayan geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır.
- 13) 50 yaş ve üzerindeki tüm olgular, bu dönemin önemli sağlık sorunlarından biri olan osteoporoz ve onun en ciddi komplikasyonu olan kalça kırıkları hakkında bilinçlendirilmeli, korunma yolları hakkında gerekli danışmanlık hizmetleri verilmelidir.
- 14) Sağlıklı yaşlanma hedefine yönelik olarak osteoporoz ve komplikasyonları ile ilgili sağlık eğitimi çalışmaları yapılabilmesi için başta sivil toplum örgütleri olmak üzere tüm ilgili kuruluşlarla işbirliği yapılmalı, doğru ve sürekli bilgi başta yazılı ve görsel basın olmak üzere uygun araçlarla hedef kitleye ulaştırılmalıdır.
- 15) Kemik sağlığını etkileyen ve kalça kırığı riskini arttıran yaşam şekli etkenlerini değiştirmeye yönelik girişimlerde bulunulmalı, olgular uygun egzersiz programları ile fiziksel aktif yaşam biçimi açısından cesaretlendirilmeli ve dengeli beslenme hakkında bilgilendirilerek bu konulardaki çabaları desteklenmelidir.
- 16) Osteoporoz ve komplikasyonlarını önlemede en önemli faktörlerden biri olan yeterli kemik kitlesinin sağlanması amacıyla, özellikle çocukluk döneminden başlayarak yaşamın tüm dönemlerinde Ca'dan zengin beslenmenin önemi hakkında tüm toplum bilinçlendirilmeli ve teşvik edilmelidir.
- 17) Kalça kırıklarının önlenmesinde, kemik sağlığının korunmasında ve geliştirilmesinde özellikle aile hekimlerinin, fizyoterapistlerin ve ortopedik cerrahların uyumlu çalışması sağlanmalı, tüm ilgili sağlık personeli bu konu hakkında eğitilmelidir.
- 18) Kalça kırığı bir kader olmamalı, tüm yönleri ile ele alınmalı, hastalara gerekli tanı ve tedavi doğru ve erken yapılmalı, hem bireysel hem de ulusal açıdan ciddi sonuçlar doğuran bu sorunun azaltılması için gerekli tüm koruyucu önlemler alınmalı, yaşlı nüfusun yaşam kalitesi ve üretkenliği devam ettirilmelidir.

'İnsan, yaşlılığında da başarılarla imza atabilir'

Çiçero

KAYNAKLAR

1. Abrahamsen B, Masud T, Avaneli A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C, Lacroix AZ, Targerson G, Jackson R, Renjmark L, Wactawski-Wende J, Brixen K, Francis RM. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. The DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. *BMJ* 2010;340:1-8
2. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:657-664
3. Anderson GL, Limacher M, Basford T, Beresford SAA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Hays J, Gass M, Heiss G, Hendrix S, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712
4. Aydil S. Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Klinik, İstanbul, 2005.
5. Bagur A, Oliveri B, Mautalen C, Belotti M, Mastaglia S, Yankelevich D, Sayegh F, Royer M. Low levels of endogenous estradiol protect bone mineral density in young postmenopausal women. *Climacteric* 2004;7:181-188
6. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212-2220
7. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaellsson K, Alberts A, Persson I, Ljunghall S. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-988
8. Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ. Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: Evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 1985;101:2210-2222
9. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İC, Uysal FG. Postmenopozal ve senil osteoporozlu kadınlarda yaşam kalitesinin ve belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52:31-36

10. Benetos IS, Babis GC, Zoubos AB, Benetou B, Soucacos PN. Factors affecting the risk of fractures. *Injury* 2007;38:735-744
11. Berry SD, SeniorLife H: Falls: Epidemiology, pathophysiology and relationship to fracture. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:149-154
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls : A meta –analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006
13. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich E, Dowson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005;293:2257-2264
14. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009;169:551-561
15. Black DM, Cummings SR, Melton LJ: Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1992;7:639-646
16. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822
17. Blake GM, Fogelman I : The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007 ;83:509-517
18. Bolscher MT, Netelenbos JC, Barto R, van Buuren LM, van der Vijgh WJF. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomised adult rat. *J Bone Miner Res* 1999;14:1197-1202
19. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Downs RW, Gupta J,Santora AC, Liberman UA. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199
20. Bonjour JP, Gueguen L, Palacios C, Shearer MJ, Weaver CM. Minerals and vitamins in bone health: The potential value of dietary enhancement. *Br J Nutrit* 2009,101:1581-1596
21. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R: Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996;18:139-144
22. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D

- supplementation: Evidence from a comparative metaanalysis of randomised controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-1423
23. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342
 24. Briot K, Cortet B, Tremollieres F, Sutter B, Thomas T, Roux C, Audran M. Male osteoporosis: Diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 2009;76:129-133
 25. Brown JP, Josse RG: 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1-34
 26. Broy SB, Myers AK: Identifying and managing osteoporosis: An update. *J Musculoskel Med* 2010;27:11-19
 27. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology, part I: structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *Instr Course Lect* 1996;45:371-386
 28. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology, part II: formation, form, modeling, remodeling and regulation of cell function. *Instr Course Lect*.1996;45:387-399
 29. Cauley JA, LaCrox AZ, Wu LL, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C, Stanczyk FZ, LeBoff MS, Ockene J, Cummings SR: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-250
 30. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16
 31. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008;29: 407-414
 32. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, Pacifici R. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *J Clin Invest* 2000;106:1229-1237
 33. Center J, Eisman J: The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:23-62
 34. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2004;19:532-536

35. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojika WA, Maglione M, Suttorp M, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004;328(7441):680.
36. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642
37. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplementation: Effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:324-328
38. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-443
39. Chen C, Noland KA, Kalu DN. Modulation of intestinal vitamin D receptor by ovariectomy,estrogen and growth hormone. *Mech Ageing Dev* 1997;99:109-122.
40. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-276
41. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.*2004;19:1241-1249
42. Christakos S, Prince R: Estrogen,Vitamin D,and Calcium Transport. *J Bone Miner Res* 2003;18:1737-1739
43. Civitelli R, Villareal DT, Agnusdei D, Nardi P, Avioli LV, Gennari C. Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans. *Nutrition* 1992;8:400-405
44. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids.* 2009;74:296-305.
45. Clohisy JC, Lindskog D, Abu-Amer Y. Bone and joint biology. In: Lieberman JR, editor. *AAOS Comprehensive Orthopaedic Review.* Rosemont, IL: AAOS; 2009. p.41-51
46. Collins D, Jasani C, Fogelman I ,Swaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporos Int* 1998;8:110-114
47. Cooper C: Osteoporosis- an epidemiological perspective : A review. *JRSM* 1989;82:753-757

48. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:12-19
49. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuormilehto J, Barker JP. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001;12:623-629
50. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997;56:17-21
51. Cooper GS, Sandler DP. Long-term effects of reproductive-age menstrual cycle patterns on peri- and postmenopausal fracture risk. *Am J Epidemiol*, 1997;45:804-809
52. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288:1889-1897
53. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P, Vogt TM. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990;263:665-668
54. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Lacroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-2082
55. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998;339:733-738
56. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Kathleen MA, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-773
57. Cvijetic S, Mestrovic T, Crkvenac A, Davila S, Korsic M. Quality of life in osteoporotic patients with hip fracture and without fracture. *Arh Hig Rada Toksikol* 2002;53:257-262
58. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer J. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-512
59. Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-2026
60. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:S2-S17

61. Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: Correlations with biochemical and histomorphometric findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1146-1151
62. Dennison E, Cole Z, Cooper C: Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:456-461
63. Dennison E, Maysam AM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:617-629
64. Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, Bollerslev J, Prince RL. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1934-1939
65. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men. Prognostic factors and outcomes. *MJA* 1997;167:412-415
66. Dick IM, Devine A, Beilby J, Prince RL. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:430-435
67. Doğu B, Soydemir R, Yamaç S, Yılmaz F, Kuran B. Osteoporotik kalça kırığı ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2010;16:13-16
68. Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:268-272
69. Downey PA, Siegel MI: Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006;86:77-91
70. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hay DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RGG, Stevenson JC. Secondary prevention of osteoporosis: When should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *QJ Med* 2001;94:575-597
71. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345-353
72. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, Cauley JA, Cawthon PM, Cummings SR, Fink HA, Barrett-Connor E, Zmuda JM, Shikany JM, Orwoll ES. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2773-2780

73. Eroğlu K, Karaöz S, Akkuzu G: Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1997;4:23-27
74. Esenyel M, Özaras N, Eroğlu Demir S, Uras AR. Erkeklerde osteoporoz. Osteoporoz Dünyasından 2004;10:11-15
75. Farahmand BY, Persson PG, Michaelsson K, Baron JA, Alberts A, Moradi T, Ljunghall S. Physical activity and hip fracture: a population based case-control study. Int J Epidemiol 2000;29:308-314
76. Farahmand BY, Persson PG, Michaelsson K, Baron JA, Parker MG, Ljunghall S. Socioeconomic status, marital status and hip fracture risk: a population-based case-control study. Osteoporos Int 2000;11:803-808
77. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. JAMA 2002;287:47-54
78. Feskanich D, Willen WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: A prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003;77:504-511
79. Fletcher JP, Little JM, Guest PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. J Parenter Enteral Nutr 1987;11:144-147
80. Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors:A prospective study. Osteoporos Int 2000;11:1018-1023
81. Francis RM, Anderson FH, Patel S, Sahota O, van Staa TP. Calcium and 82-vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. QJ Med 2006;99:355-363
82. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, Slatopolsky E. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. J Clin Invest 1979;64:1238-1244
83. Gagnon C, Li V, Ebeling PR. Osteoporosis in men: Its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. Clin Interv Aging 2008;3 635-645
84. Gallagher SJ, McQuillian, Harkness M, Finlay F, Gallagher AP, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. Cur Med Res Opin 2005;21:1355-1361
85. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Shindle MK, Griffith MH, Lane JM. Osteoporosis and skeletal fractures. HSSJ 2006;2:62-69

86. Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ. Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people: A review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2000;34:7-17
87. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-1538
88. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:337-349
89. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: An overview. *Am J Med* 2006;119:3S-11S
90. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: A new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000 ;3:281-290
91. Gennari C, Agnusdel D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1288-1293
92. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. 07.10.2008. Interventions for preventing falls in older people living in the community (Review). [online] *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. <http://www.thecochranelibrary.com>. [Erişim 10.01.2011]
93. Greeg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;129:81-88
94. Gruber HE, Rude RK, Wei L, Frausto A, Mills BG, Norton HJ. Magnesium deficiency: Effect on bone mineral density in the mouse appendicular skeleton. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:1-5
95. Gülriz M, Diltan E. Enzimler ve genel özellikleri. İç: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, editörler. *Harper's Biochemistry*. 22nd edition, Appleton&Lange 1990, Barış Kitabevi;1993.s.765-812
96. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2004;15:834-841
97. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Käkönen SM, Stepan JJ, Holmes S, Väänänen HK, Pettersson K. Two-site immunoassays for osteoclastic

- tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 1999;14:464-469
98. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:71-75
99. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Axelrod DW. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-1352
100. Hirani V, Primates P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: Population survey. *Age and Ageing* 2005;34:485-491
101. Hitz MF, Jensen JEB, Eskildsen PC. Bone mineral density and bone markers in patients with a recent low-energy fracture: effect of 1 y of treatment with calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;86:251-259
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of Q fracture scores. *BMJ* 2009;339:b4229
103. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TIA, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Grønbaek M. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Intern J Epidemiol* 2000;29:253-259
104. Hoidrup S, Sorensen TIA, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Grønbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001;154:60-68
105. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739-2748
106. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
107. Holmberg HH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G, Akesson K. Risk factors for hip fractures in a middle-aged population: A study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2005;16:2185-2194
108. Huang Z, Himes JH, McGovern PG. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol* 1996;144:124-134

109. Hundrup YA, Ekholm O, Hoidrup S, Davidsen M, Obel EB. Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The Danish Nurse Cohort Study. *Eur J Epidemiol* 2005;20:871-877
110. Indumati V, Patil VS. Biochemical markers of bone remodelling in osteoporosis. *JCDR* 2010;3:2089-2097
111. İkinci Ulusal Osteoporoz Kongresi Raporu. *Osteoporoz Dünyasından* 2005;11:133-136
112. İnan U, Özateş N, Ömeroğlu H. Early clinical results of cementless,bipolar hemiarthroplasty in intracapsular femur neck fractures. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2011;22:2-7
113. Jackson RD, Wactawski-Werde J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SAA, Ko MG, Naught MJ, Satterfield S, Bassford T. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy:Results from the women's health initiative randomised trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817-828
114. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E, Torgerson D, Fardellone P, Adami S, Thalassinou NC, Sykes D, Melo-Gomes J, Chinn C, Nicholson T, Cooper C. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy:the observational study of severe osteoporosis (OSSO). *QJ Med* 2006; 99:531-543
115. Janssen H.CJP, Samson MM, Verhaar H JJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-615
116. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1263-1272
117. Jha RM, Mithal A, Malhotra N, Brown EM. Pilot case-control investigation of risk factors for hip fractures in the urban Indian population. *BMC Musculoskelet Disord* 2010,11:49
118. Johal KS, Boulton C, Moran CG. Hip fractures after falls in hospital: A retrospective observational cohort study. *Injury* 2009;40:201-204
119. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Cano RP, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in European women. The MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-1815

120. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Laet CD, Delmas P, Eisman JA, Fujivara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ III, O'Neill T, Pols H, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fracture. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-1194
121. Jordan KM. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:795-806
122. Kaastad TS, Meyer HE, Falch JA. Incidence of hip fracture in Oslo, Norway: differences within the city. *Bone* 1998;22:175-178
123. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *JEM* 1997;186:489-495
124. Kanat E, Çelen H, Yıldırım M, Dıraz N, Alp A, Yurtkuran M. Primer osteoporoz hastalarında demografik veriler, biyokimyasal ölçümler, DXA değerleri ve kırık arasındaki ilişki. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;34:27-30
125. Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. A case of magnesium deficiency associated with insufficient parathyroid hormone action and severe osteoporosis. *Endocrine* 2007;54:935-940
126. Kanis JA. IOF World Congress on Osteoporosis. PL8. Indications to treatment. *Osteoporosis Int* 2004;15: S1-S145
127. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Passeri M, Cano RP, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1999;9:45-54
128. Kanis JA, Johnell O, Laet CD, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-1244
129. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assesment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-397
130. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures accordingto BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989-995

131. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141
132. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long-term increase fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke* 2001;32:702-706
133. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-1513
134. Kaplan S. Postmenopozal osteoporozda risk faktörleri ve korunma yolları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2:23-31
135. Kara B. Osteoporozda gözardı edilen bir risk faktörü: Sigara içmek. *Türk Geriatri Dergisi* 2009;12:49-54
136. Karadavut Kİ, Başaran A, Çakıcı A. Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Geriatri* 2002;5:115-122
137. Kaya A. Osteoporoz, tanımı, önemi ve epidemiyolojisi. 10.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 15-19 Ekim 2008, Antalya.
138. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2009;20:1547-1552
139. Kessenich CR. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Clin Interv Aging* 2007;2:263-266
140. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle-aged women. *Br Med J* 1992;305:273-277
141. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ III, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 82:1522-1527
142. Kimble RB, Bain S, Pacifici R: The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 1997;12:935-941
143. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor mediated stimulation of Macrophage Colony-Stimulating Factor production. *JBC* 1996;271:28890-28897
144. Kimble RB, Vannice JL, Bloedow EC, Thompson RC, Hopfer W, Kung VT, Brownfield C, Pacifici R. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994;93:1959-1967

145. Kinsella K, Velkoff V. U.S.Census Bureau. An Aging World:2001. Washington, DC: U.S.Government printing Office, 2001; series P95/01-1.
146. Kuchuk N, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1244-1250
147. Lamb SE, Ferruci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke. *Stroke* 2003;34:494-501
148. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents:A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-378
149. Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P, Lund B, Transbol I. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip,radial or humeral fractures in women and their seasonal variant.*Osteoporosis Int* 1993;3:133-137
150. Lewiecki EM. Managing osteoporosis: Challenges and strategies. *CCJM* 2009;79:457-466
151. Lewiecki EM, Borges JLC. Bone density testing in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:586-595
152. Lewiecki EM, Silverman SL. Redefining osteoporosis treatment:Who to treat and how long to treat. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:694-704
153. Liberman UA, Weiss SR,Bröll J, Minne HW, Quan H, Norman D, Portales JR, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Lombardi A, Karpf DB. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443
154. Licata A. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? *CCJM* 2009;76:331-336
155. Lin JT, Lane JM. Nonpharmacologic management of osteoporosis to minimize fracture risk. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:20-25
156. Linnebur SA, Vondracek SF, Vande Griend JP, Ruscin JM, McDermott MT. Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver,Colorado. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:1-8

157. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501
158. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus A, van der Vijgh WJF. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1005-1010
159. Lips P, Wiersing A, van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, van der Vijgh WJF. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644-650
160. Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-Hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008;23:143-150
161. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-1768
162. Lord SR, Anstey KJ, Williams P, Ward JA. Psychoactive medication use, sensorimotor function and falls in older women. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:227-234
163. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Recknor C, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Boonen S. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1-16
164. Lynn SG, Sinaki M, Westerlind KC. Balance characteristics of persons with osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:273-277
165. Masiukiewicz US, Mitnick MA, Grey AB, Insogna K. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced interleukin-6 production in vivo and in vitro. *Endocrinology* 2000;141:2526-2531
166. McCormick RK. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev* 2007;12:113-145
167. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 1998;8:3-6
168. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergström R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998;129:770-778

169. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-177
170. Melton LJ, Atkinson EJ, O'connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-1923
171. Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. *Am J Epidemiol* 1997;145:117-123
172. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Changes in body weight and incidence of hip fracture among middle aged Norwegians. *BMJ* 1995;311:91-97
173. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993;137:1203-1211
174. Moniz C, Dew T, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in osteoporotic hip fracture patients in London. *CMRO* 2005;21:1891-1894
175. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev.* 2000;21:115-137
176. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chemistry* 1999;45:1347-1352
177. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC-H. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:147-152
178. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: Further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 2000;71:142-151
179. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:1195-1201
180. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993;307:1111-1115
181. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-1197
182. Nicodemus KK, Folsom AR, Anderson KE: Menstrual history and risk of hip fractures in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001;153:251-255
183. Nieves JW, Lindsay R. Calcium and fracture risk. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1579-1580

184. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Van Der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: Determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1177-1184
185. Olofsson H, Byberg L, Mohsen R, Melhus H, Lithell H, Michaëlsson K. Smoking and the risk of fracture in older men. *J Bone Miner Res* 2005;20:1208-1215
186. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-36
187. Oxlund H, Barckman M, Ortoft G, Andreassen TT. Reduced concentration of collagen cross-links are associated with reduced strength of bone. *Bone* 1995;17:365-731
188. Ömeroğlu H. Kırık iyileşmesi ve büyüme faktörleri. *Aktuel Tıp Dergisi* 1999;4:403-405
189. Ömeroğlu H, Babaoğlu B, Tabak AY, Ata B, Günel U, Biçimoğlu A. Minör travma sonrası kırık oluşan geriatric hastalarda kemikle ilgili mineraller ve kalsiyum regüle eden hormonların biyokimyasal analizi. *Artroplastik ve Artroskopik Cerrahi* 1999;10:55-59
190. Öner M, Öner A, Güney A, Halıcı M, Arda H, Bilal Ö. Femur boyun kırığı olan ileri yaş olgularda görsel fonksiyonların değerlendirilmesi. *Eklem Hastalıkları Cerrahisi* 2009;20:143-148
191. Özdemir F, Rodoplu M. Magnezyum ve osteoporoz. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:32-37
192. Özkoç G, Tandoğan RN. Osteoporotik kırıklarda ortopedik yaklaşım. *TOTBİD Dergisi* 2006;5:19-26
193. Özmen B. Sekonder osteoporoz nedenleri. Onuncu Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 15-19 Ekim 2008 Antalya
194. Pacifici R. Editorial. Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis-The second decade. *Endocrinology* 1998;139:2659-2661
195. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatoposky E, Maggio D, McCracken R, Avioli LV. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134-5138

196. Parfitt AM, BChir MB, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *AJCN* 1982;36:1014-1031
197. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2006;17:1404-1409
198. Passeri G, Pini G, Triano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, Guerresi P, Delsignore R, Pedrazzoni M, Franceschi C. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in Centenaria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5109-5115
199. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3011-3019
200. Peavy DE. Endocrine Physiology, endocrine regulation of calcium, phosphate and bone metabolism. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical Physiology*. 2nd edition, Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. p. 634-648
201. Peters BSE, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:179-185
202. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004;19:1208-1214
203. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-1118
204. Pinheiro MM, Reis Neto Etdos, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and post menapausal women. *Rev Sau de Publica* 2010;44:479-485
205. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Costantini F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *The EMBO Journal* 1994;13:1189-1196
206. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qinsheng G, Galich AM, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomised trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-468

207. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis RM, Iglesias C, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1-6
208. Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Protein consumption and bone mineral density in the elderly. *Am J Epidemiol* 2002;155:636-644
209. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ III. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35
210. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001;74:694-700
211. Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, Baron R, Roman SR. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res* 2003;18:1842-1853
212. Rickard D, Harris SA, Turner R, Khosla S, Spelsberg TC. Estrogens and progestins. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of bone biology*. 2nd edition, San Diego, California: Academic Press; 2002.p.655-677
213. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med* 1991;154:63-77
214. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000;106:1203-1204
215. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773
216. Riggs BL, Melton LJ III. Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: Implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1229-1232
217. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ III. Long-Term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-174
218. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord Kp, Dunn WL. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 1982;70:716-723

219. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Nowamo A, Ristelli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen turnover. *Clin Chem* 1993;39:635-640
220. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperger C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333
221. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2008;5:49-56
222. Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A. Immunolocalization of RANKL is increased and OPG decreased during dietary magnesium deficiency in the rat. *Nutrition & Metabolism* 2005;2:1-8
223. Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ, Kritchevsky SB, Harris T, Stone K, Cauley J, Tyllavsky FA. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *AGS* 2005;53:1875-1880
224. Saag KG, Geusens P. Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:1-18
225. Sacco SM, Ward WE. Revisiting estrogen: Efficacy and safety for postmenopausal bone health. *SAGE-Hindawi Access to Research, J Osteoporosis* 2010:1-8
226. Sahota O. Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age and Aging* 2000;29:301-304
227. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism 'the NoNof (Nottingham Neck of Femur) study'. *Age and Ageing* 2001;30:467-472
228. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1999;51:217-221
229. Saito N, Tabata N, Saito S, Andou Y, Onaga Y, Iwamitsu A, Sakamoto M, Hori T, Sayama H, Kawakita T. Bone mineral density, serum albumin and serum magnesium. *JACN* 2004;23:701-703

230. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than communities: the Geelong Osteoporosis Study. *JECH* 2002;56:466-470
231. Saridoğan M. Postmenopozal osteoporoz tedavisi: Bifosfonatlar. Akademik Geriatri Kongresi 26-30 Mayıs 2010, KKTC
232. Schuit SCE, van der Klift, Weel AEAM, De laet CEDH, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Corrigendum to 'fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam study. *Bone* 2004;34:195-202
233. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized ,double-blind,plasebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:801-809
234. Schwarz P, Courteix D, Karlsson MK. Exercise and bone. *Eur J Sport Sci* 2006,6:141-144
235. Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:281-283
236. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:603-620
237. LG Raisz, JA Lorenzo, editors. Prostaglandins and proinflammatory cytokines. In. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP editors: *Dynamics of Bone & Cartilage Metabolism*. second edition, 2006, Chapter 7, p.115-128
238. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:118-122
239. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G. VII. Meta-Analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-559
240. Sinaki M. Falls, fractures and hip pads. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2:131-137.
241. Sinaki M. Musculoskeletal challenges of osteoporosis: therapeutic exercise/strength training a review. *Osteoporoz Dünyasından* 2009;15:52-58
242. Sindel D, Dıraçoğlu D. Kalça kırıklı hastalarda cerrahi sonrası rehabilitasyon. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009;55:8-14

243. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *CCJM* 2008;75:739-750
244. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52:457-467
245. Singh S, Sun H, Anis AH. Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol* 2004;31:1607-1613
246. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone Mineral Density Thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112
247. Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993;269:3130-3135
248. Spencer H, Fuller H, Norris C, Williams D. Effect of magnesium on intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr* 1994;13:485-492
249. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skay A, Nordby A, Oefjord E, Burdeska A, Jonkanski J, Mahoney P. Intravenous ibandronate injections given every three months: A new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003;62:969-975
250. Stendig-Lindberg G, Koeller W, Bauer A: Prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat. *JACN* 2004;23:704-711
251. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I: Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1994;6:155-163
252. Stone KL, Seeley DG, Lui L-Y, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: Long-term results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947-1954
253. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, Kessenich C, Holick MF, Rosen CJ. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women :A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3817-3825
254. Stransky M, Rysava L. Nutrition as prevention and treatment osteoporosis. *Physiol Res* 2009;58:7-11
255. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001; 313:95-105

256. Tabak AY, Ata B, Ömeroğlu H, Babaoğlu B, Uçaner A, Günel U, Biçimoğlu A. Osteoporoz sınıflamasında kullanılan Singh indeksi güvenilir mi? *Acta Orthop Traumatol Turc* 1999;33:167-172
257. Teitelbaum SL. Osteoclasts: What do they do and how do they do it ? *Am J Pathol* 2007;170:427-435
258. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2005;3:73-83
259. Teti A, Blair HC, Schlesinger P, Grano M, Zallone AZ, Kahn AJ, Teitelbaum SL, Hruska KA. Extracellular protons acidify osteoclasts, reduce cytosolic calcium and promote expression of cell-matrix attachment structures. *ASCI* 1989; 84:773-780
260. Thiebaud D, Burckhardt P, Costanza M, Sloutskis D, Gilliard D, Quinodoz F, Jaquet AF, Burnand B. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997; 8: 110-114
261. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298-307
262. Tomkinson A, Reeve J, Shaw W. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3128-3135
263. Toros H, Tüzün Ş, Aydingöz Ö, Akırmak Ü, Terzibaşoğlu A, Çelik B, Tüzün F. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda spinal deformite indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:16-19
264. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of our monthly oral vitamin D3(colecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326: 1-6
265. Tütüncü NB. Osteoblastogenesis and role of osteoblasts in calcium homeostasis and remodelling of bone. *Türk Jem* 2008;12:18-22
266. Uçan Ö, Taşçı S, Ovayolu N. Osteoporozda risk faktörleri ve korunmanın önemi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2:74-86
267. U.S. Census Bureau. International database. Table 094. Midyear population, by age and sex. [Online] <http://www.census.gov/population/www/projections/natdet-D1A.html>. [Erişim 12.02.2011]

268. US Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2004
269. van der Bergh JPW, van Geel-Tineke ACM, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:131-137
270. Vesell ES, Bearn AG. Isozymes of lactic dehydrogenase in human tissues. Rockefeller Institute New York, N.Y. 1960:586-591
271. Villareal DT, Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Yarasheski KE, Kohrt WM. Bone mineral density response to estrogen replacement in frail elderly women. *JAMA* 2001;286:815-820
272. Visser M, Deeg DJH, Puts MTE, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* 2006;84:616-622
273. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging* 2009;4:121-136
274. Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth Jr. CE. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979;32:418-426
275. Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, Sassano NE. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004;19:537-545
276. Whooley MA, Kip JA, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls and risk of fracture in older women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 484-490
277. Wiren KM, Orwoll ES. Androgens. Receptor expression and steroid action in bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of bone biology*. 2nd edition, San Diego, California: Academic Press; 2002. p.757-773
278. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva; WHO 1994
279. World Health Organization Europe, March 2004. What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls?

280. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level.
Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004
281. Zheng SX, Vrints Y, Lopez M. Increase in cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF- α but not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas J Climac Postmen* 1997;26:63-71

