

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

SİVAS İLİ KENTSEL BÖLGEDE C.Ü.T.F FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN SAĞLIKLI
KADINLARIN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU REFERANS
DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gökay TUNÇ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

SİVAS İLİ KENTSEL BÖLGEDE C.Ü.T.F FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN SAĞLIKLI
KADINLARIN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU REFERANS
DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gökay TUNÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

SİVAS

2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../ ../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 10.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 4363 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Ayrıca emeğini ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Vedat NACİTARHAN'a ve Sayın Dr. Mustafa KISA'ya, çalışma verilerinin istatistiğı konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğı gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen aileme, aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm personelimize sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gökay TUNÇ

ÖZET

Amaç: Osteoporoz (OP) ve sonucunda görülen fraktürler tüm dünyada önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. OP tanısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümlerine dayanır. KMY ölçümünde birçok tanı yöntemi vardır. Bu tanı yöntemleri arasında dünyada en çok kullanılanı Dual Enerji X – ray Absorpsiyometri’sidir (DEXA). Bizim bu çalışmada amacımız DEXA yöntemi ile Sivas ili kentsel bölgedeki sağlıklı kadınlarda normal KMY referans değerlerini belirlemektir.

Yöntem: CÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine kendi isteğiyle başvuran 20-79 yaş arası 350 kadın alındı. Sekonder osteoporozla neden olacak durumu olanlar, hamileler, emzirenler, daha önce osteoporoz tanısı ile tedavi gören hastalar ve Sivas ili kent bölgesi dışında ikamet eden bireyleri çalışmaya dahil etmemek için bir anket formu kullanıldı. Bu kriterleri karşılayan kadınlara, DEXA yöntemi (Hologic QDR 4500 W cihazı) ile postero-anterior yönde lomber omurga (L1-L4) ve sol kalça (femur boynu, trochanter, total kalça) KMY değerleri ölçüldü.

Elde edilen KMY değerleri dekatlara göre 6 grupta sınıflandırıldı (20-29’dan 70-79’a kadar). Elde edilen KMY değerleri istatistiksel olarak değerlendirilerek Sivas İli kent bölgesinde yaş gruplarına göre normal KMY referans değerleri belirlendi.

Sonuçlar: Bizim çalışmamızda 20-49 yaş arası ortalama KMY değerleri spinal ve femoral seviyelerde stabil seyretmektedir. Çalışmamızda 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri lomber bölgede 1,01 gr/cm²’den 0,96 gr/cm²’ye, femoral bölgede 0,91 gr/cm²’den 0,89 gr/cm²’ye kadar değişiklik göstermekte olup doruk kemik kütlelerine hem spinal hem femoral bölgede 30-39 yaş grubunda ulaşmıştır.

Sonuç olarak biz çalışmamızda, Sivas İli kentsel bölgede sağlıklı kadınların KMY referans değerlerini belirledik.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Kemik Mineral Yoğunluğu, Dual Enerji X –ray Absorpsiyometri

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından T-372 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

SUMMARY

Objective: Osteoporosis and its results of fractures became a major health problem worldwide. Classification of OP by WHO based on Bone Mineral Density (BMD) measurements, and therefore it's definite measurement is the major tool for OP diagnosis. There are many ways to measure BMD. The mostly used technique is Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry (DEXA). Our aim in this study was to determine BMD reference values among healthy women in Sivas by using DEXA

Methods: 350 volunteered women between ages 20-79 who came to Cumhuriyet University Department of Physical Medicine and Rehabilitation took place in this study. A survey form was used to exclude women who have problems that may lead to secondary osteoporosis, who are pregnant, breast feeding, being already treated for osteoporosis, and located outside Sivas county area. Women who met the criteria, are tested for their lumbar vertebrae (L1-L4) and left hip (femur neck, trochanter, total hip) BMD values by DEXA method (Hologic QDR 4500 W).

Obtained BMD values classified in 6 groups based on decades (from 20-29 to 70-79). Obtained BMD values evaluated statistically and BMD reference values for age groups in Sivas county area are determined.

Results: In our study mean BMD values between ages 20-49 are stable for spinal and femoral levels. In our study mean BMD values for lumbar area varies between $1.01 \text{ gr/cm}^2 - 0.96 \text{ gr/cm}^2$, for femoral area varies between $0.91 \text{ gr/cm}^2 - 0.89 \text{ gr/cm}^2$ among women who are between 20-49 years old and reaches peak values in both femoral and spinal area between 30-39 age group.

As a result we determined BMD reference values of healthy women in Sivas county area in our study.

Key words: Osteoporosis, Bone Mineral Density, Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

This study has been supported by Cumhuriyet University Investigation Foundation with in the context of Project with T - 372 number.

SİMGELER ve KISALTMALAR

OP	Osteoporoz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
SD	Standart Deviasyon
Ca	Kalsiyum
RANKL	Osteoklast diferansiyon faktörü
RANK	Nükleer Faktör-kappa B aktive edici reseptörü
OPG	Osteoprotegerin
IF	İnterferon
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
GM-CSF	Granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
PG	Prostaglandin
PTH	Parathormon
BMU	Bağımsız kemik multiselüler üniteleri
BH	Büyüme hormonu
QCT	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KUS	Kantitatif Ultrasonografi
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
PDGF	Plateletten derive olan büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PTHrP	Paratiroid hormon ilişkili peptid
CSF	Koloni stimüle edici faktör
NSAİD	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
TENS	Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

TABLULAR

Tablo 1: Kemik remodelingini etkileyen faktörler

Tablo 2: Değişik açılardan yapılan Osteoporoz sınıflandırması

Tablo 3: Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama

Tablo 4: Tip1 ve Tip 2 OP karşılaştırılması

Tablo 5: Osteoporoz risk faktörleri

Tablo 6: Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirleyicileri

Tablo 7: Kemik yapım göstergelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Kemik yıkım göstergelerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Biyokimyasal belirleyicilerin özellikleri

Tablo 10: Kırık riskini belirleme açısından karşılaştırma

Tablo 11: DSÖ tarafından KMY değerleri ve kırık varlığına göre tanımlamalar

Tablo 12: Osteoporozla birlikte olan bazı hastalıklarda laboratuvar bulguları

Tablo 13: Yaşa göre günlük Ca ve D vitamini ihtiyacı

Tablo 14: Bireylerin demografik özellikleri

Tablo 15: Yaş gruplarına göre KMY (gr/cm^2) ortalama \pm SD değerleri

Tablo 16: : 20-39 ve 40-79 yaş gruplarına göre KMY (gr/cm^2) ortalama \pm SD değerleri

Tablo 17: Yaş ile KMY arasındaki regresyon denklemleri ve korelasyon kat sayıları

Tablo 18: 50 yaş üzeri kadınlarda osteopeni ve osteoporoz sıklığı

ŞEKİLLER

Şekil 1: Yeniden yapılanma siklus dönemleri

Şekil 2: Tip 1(Postmenoozal) Osteoporoz patogenezi

Şekil 3: Tip 2 (Senil) Osteoporoz patogenezi

GRAFİKLER

Grafik 1: Yaş gruplarına göre KMY (gr/cm²) ortalama değerleri

Grafik 2: 40-70 yaş arası kadınların L1-L4 KMY regresyon grafiği

Grafik 3: : 40-70 yaş arası kadınların Femur total KMY regresyon grafiği

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
GRAFİKLER	vii
İÇİNDEKİLER	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. OSTEOPOROZ	2
1.1. Tanım	2
1.2. Kemiğin yapısı	2
1.3. Kemiğin yeniden yapılanması	6
1.4. Patogenez	12
1.5. Sınıflama	15
1.6. Epidemiyoloji	17
1.7. Etyoloji ve risk faktörleri	19
1.8. Klinik	25
1.9. Osteoporozda tanı yöntemleri	27
1.9.1. Laboratuvar	27
1.9.2. Görüntüleme yöntemleri	32
1.9.3. Histomorfometri	40
1.10. Ayırıcı tanı	41
1.11. Tedavi	43
1.12. Osteoporozdan korunma ve Rehabilitasyonu	49
2. HASTALAR VE YÖNTEM	54
2.1. Olgular	54
2.2. İstatiksel Analiz	55
BULGULAR	56
TARTIŞMA	62

SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	67

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1).

Kemik dokusunun gücünün, %75-90'ını kemik mineral yoğunluğu (KMY), %10-15'ini ise kemik kalitesi oluşturmaktadır (13). Hastalığın tanısı kemik kütlesi ve kalitesinin üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde kemik kalitesini, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak değerlendirebilecek tatmin edici klinik araçlar yoktur. Bu nedenle pratikte tanı, KMY ölçümlerine dayanmaktadır (64).

Günümüzde KMY'nun saptanmasında en çok kullanılan ve kabul gören yöntemler Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA), Kantitatif Ultrasonografi ve Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi şeklinde sıralanabilir (65). DEXA tekniği KMY ölçümünde altın standarttır. OP tanısında kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranı olan bir inceleme yöntemidir (70).

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır (2).

KMY genetik, ırk ve bir çok çevresel faktörden etkilenir. Bir çok ülkede KMY için farklı normatif veriler rapor edilmiştir. Farklı coğrafi bölgelerde ve popülasyonlarda KMY'nin geniş değişiklikleri her ülke için normatif veriler belirlemeyi gerekli kılar (123). Farklı ırkların olduğu aynı ülke popülasyonlarında bile bölgesel farklılıklar söz konusu olabilir (124). Ülkemizde kullanılan cihazların hemen hepsinde sağlıklı toplum referans değerleri olarak Amerika ve Avrupa verileri kullanılmakta olup, normal popülasyon referans değerleri yönünden yapılan araştırmalar ve veri birikimi kısıtlıdır. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması ön koşuldur (71).

Biz de çalışmamızda, Sivas ili kentsel bölgedeki sağlıklı kadınların KMY referans değerlerini belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. OSTEOPOROZ

1.1. Tanım:

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubunun tanımları, hastanın kemik mineral yoğunluğunun aynı cins ve ırktaki genç erişkin populasyonun ortalaması ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır. DSÖ, Dual enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerine ve kırık varlığına göre OP'ü şu şekilde tanımlamıştır;

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 standart deviasyondan(SD) fazla düşük olmaması (T skoru $\geq -1,0$).

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 ile 2,5 SD arasında düşük olması (T skoru -1,0 ve -2,5 arasında).

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 SD veya daha fazla düşük olması (T skor $\leq -2,5$).

Yerleşmiş Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 SD veya daha fazla düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması (2).

1.2. Kemik yapısı:

Kemik vücuttaki en sert dokulardan birisidir ve strese karşı koyma yeteneği itibariyle kıkırdak dokulardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Kemik dokusunun üç önemli fonksiyonu vardır.

1- Mekanik fonksiyon: İskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri sağlanması ve bu kasların kontraksiyonu ile oluşan kuvvetlerin vücut hareketlerine yönlendirilmesi.

2- Koruyucu fonksiyon: Kafa ve göğüs boşluğundaki iç organları ve diğer yumuşak dokuların korunması. Kemik iliğini barındırarak kan elemanlarının

oluşumuna uygun ortam hazırlanması.

3-Metabolik fonksiyon: Kalsiyum(Ca), fosfat ve diğer iyonların depolanması, bu iyonların vücut sıvılarındaki hemostazının sağlanması (3,4).

İskelet, aksiyal iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi diğer yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olarak iki kısımdır. Uzun kemiklerin her iki genişce olan uç bölgelerine epifiz, silindire benzer orta kısmına shaft veya diyafiz, ikisi arasındaki geçiş bölgesine de metafiz denir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise, epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kırırdağı (büyüme plağı) denen kırırdağ katmanı vardır (5).

Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına da trabeküler veya spongioz kemik adı verilir. Trabeküler kemik esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur. Vertebral kemik yapısında kortikal ve trabeküler kemik oranları yaklaşık %50 civarında iken, femur boynunda trabeküler kemik oranı %30, kortikal kemik oranı ise %70 civarındadır. Kortikal kemik ile trabeküler kemik, histolojik olarak aynı elamanlardan oluşurlar. Ancak bu yapıların organizasyonları farklıdır. Kompakt kemikte kalsifikasyon oranı %80-90 arasında iken trabeküler kemiğin sadece %15-25'i kalsifiye haldedir. Kortikal kemik daha çok mekanik ve koruyucu özellikleri ile ön planda iken, trabeküler kemik esas olarak metabolik fonksiyonların yoğun olduğu yapıdır. Trabeküler kemik iskeletin %20'sini, kemik döngüsünün oluştuğu ortamın ise %80'ini oluşturmaktadır. Kemik döngüsü kemik yüzeylerinde gerçekleşen bir işlem olduğu ve trabeküler kemik yüzeyinin kortikal kemik yüzeyine oranla daha fazla olması nedeniyle trabeküler kemiğin metabolik döngü hızı kortikal kemiğe oranla çok yüksektir. Trabeküler kemiğin plaklar halinde, birbiri ile bağlantılı, üç boyutlu dantele benzer bir yapı oluşturması, yüksek yüzey / alan oranı oluşturarak yüksek metabolik işlevi yanında, kemiğe yansıyan çeşitli yüklere (özellikle kompresif) karşı da kemiğin dayanma gücünü artırır. Kortikal kemik ise, kompresif yüklerin yanında eğilme ve torsiyonel güçlere karşıda kemiği koruma görevine sahiptir (4,5,6). Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha fazla esneklik ve şok absorpsiyonu sağlamaktadır (7).

Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardır. Kemiğin dış yüzeyini oluşturan periost da iki katmanlıdır. Dıştaki fibröz katman

kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişkidir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman kambium olarak isimlendirilir ve çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Bu katman kemik gelişimi döneminde apozisyonel kemik yapımında görev alarak kemiklerin büyümesinde yaşlılıkta da kemik çapının artışında rol oynar (5).

Mikroskopik olarak kemikte, woven ve lameller tip yapıya rastlanır. Woven kemik, kollojen liflerinin birbirinden ayrık, düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Woven kemik sağlıklı bir erişkin organizmada bulunmaz. Lameller kemik yapısı, erişkin döneme özgüdür ve hem kortikal hemde trabeküler kemiği içerir. Polarize ışık veya elektron mikroskopu ile saptanabilen, birbirine paralel dizimli kollajen liflerinin katmanlar oluşturduğu düzenli bir yapıdır (5,11).

Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da, hücreler ve ekstrasellüler matriks oluşturur. Kemiğin ekstrasellüler bileşimi, hacminin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Kalan %10'luk hacim kan damarları ve hücreleri içermektedir. Ekstrasellüler matriks organik ve inorganik komponentlerden oluşur. Kemiğin total ağırlığının %35'i organik matriks, %65'i inorganik matrikstir (7).

Organik matriksin %90'ı kollajendir, kalanı ise kollajen dışı çeşitli proteinlerdir. Kollajenin bir halata benzeyen üç boyutlu kompleks yapısı, kemiğin gerilmeye karşı dayanma gücünü oluşturur. Diğer bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi, fizyolojik olarak hidroksiapatit denen karbonat içeren bazik fosfat kristalleri ile mineralize olur. Bir diğer önemli özelliği ise, kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenmesidir. Kollajen matriksin çok büyük bir kısmı tip 1 kollajendir. Kollajen osteoblastlarca sentezlenir. Kollajen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla kararlı yapıya kavuşurlar (5). Matrikse ait non kollajenöz kısımda; serumdan geçiş gösteren albumin ve 2-HS glikoproteinler, GLA proteini, osteokalsin ve bir matriks GLA proteini, glikoprotein yapıda olan osteonektin, bir fosfoprotein olan osteopontin, sialoproteinler, trombospondin ve özellikleri tam anlaşılmamış diğer bazı proteinler bulunmaktadır. Muhtemelen bu non-kollajen maddeler kemik mineralizasyonu, mineralizasyon hızının ayarlanmasında, kemik hücrelerinin

farklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve dönüşümünde, kemik yapım ve yıkımı arasındaki eşleşmede rol almaktadırlar (5,8).

Kemiğin inorganik matriksi gücünün önemli kısmını sağlamaktadır. Hidroksiapatit kristalleri şeklinde kalsiyum, fosfor, karbonattan (10:6:1 oranlarında) oluşmaktadır. Küçük miktarlarda Mg, Na, K, Mn ve florid içermektedir (7,9). Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'ünü kemik minerali oluşturur. Kollajen liflerinin içinde iğne, plak, çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal olarak temeli, kalsiyum hidroksi apatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalidir (5).

Başlıca kemik hücreleri; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteosit ve kemik yüzey hücreleridir. Osteoblastlar kemik iliğinin pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır (10). Osteoblastlar kemik matriksin organik kısmının sentezinden sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak kemik oluşum ve remodeling için gerekli olan başta tip 1 kollajen ve diğer nonkollajenöz proteinleri ve proteoglikanları salgılayan hücrelerdir (11). Ayrıca osteoblastlar osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenlerler (12). Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan yükün, biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan integrinlerin yanında, pek çok sistemik ve lokal faktörlerde etkilidir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı, *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak osteoblastik seri hücrelerinin önemli işlevlerinden biride uyarı iletim işlevidir. Osteoblastların, prostoglandin (PGE, PGF2 alfa), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF beta), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1, IGF-2), paratiroid hormon ilişkili peptid (PTH-rP), IL-1, koloni stimüle edici faktör (CSF-1) ve granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de, kemik metabolizmasında önemli yer tutar. Osteoblast, üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır ve ürettiği, yüzeyini kapladığı henüz mineralize olmamış matriks miktarı giderek azalır. Osteoblastlardan dönüştüğüne inanılan bu hücrelere, yüzey hücreleri denir. Bu hücreler endosteal membranla birlikte kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. İşlevleri çok iyi bilinmesede yeniden yapılanma sırasında aktivasyon dönemini başlattığı kabul edilmektedir (5). Osteositler, kemikte en çok bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir.

Osteoblastların sentezledikleri matriks içindeki lakunalarda gömülü hale gelerek morfolojik değişiklik geçirmesi sonucu osteositler oluşmaktadır. Osteositlerin oluşturdukları yoğun dantel benzeri iletişim ağı sayesinde kemiğin yapısal gücünü ve materyal bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir (13). Osteositlerin, mekanik uyarıya osteojenik cevapta, fiziksel zorlanmaları algılamada, kimyasal mesaj üretimine cevap olarak modelling ve remodellingi başlatmada önemli rolleri vardır (14). Olgun osteoblastların bir kısmı (%35), yüzey hücresi veya osteositlere dönüşürken, kalanlarda (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar (5). Bunun sonucunda ortalama osteoblast yaşam süresi 15 gün kadardır (11).

Kemik mineralini çözündürüp matriksi yıkarak kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklastlar, hematopoetik mononükleer-fagositik seri hücrelerinden gelişir. Osteoklast öncü hücreleri, kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur. Öncü hücreler osteoklast gelişim evresinde olasılıkla ekstrameduller hematopoetik bölgelerden göç ederek kemiğe ulaşır. Osteoklast gelişimi için, osteoblastik seri hücreleri ile hücre / hücre ve RANKL (Osteoklast diferansiyon faktörü) / RANK (NF-kappa B aktive edici reseptörü) aracılığı ile etkileşim gerekliliği vardır. Osteoklast gelişimi için mutlak gerekli olan M-CSF'in (makrofaj koloni stimüle edici faktör) kaynağında osteoblastlardır. Bunun yanında osteoblastların osteoklast gelişimi üzerinde inhibitör görev üstlenmelerinde aracı olan çeşitli faktörler arasında, osteoblast kaynaklı osteoprotegerin (OPG) ve IL-18 önemlidir. Osteoklast gelişimini uyaran hormon ve faktörler; Kalsitriol, parathormon (PTH), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), PGE2 , IL-1, IL-11 ve IL-6'dır. Baskılayanlar ise; IL-4, IL-13 ve interferon-gama(IF-gama)'dır. Osteoklastın temel görevi, kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. Osteoklast kemik yıkımının gerçekleşeceği bölgenin nasıl seçildiği bilinmemektedir. Osteoblastlardan gelişen kemik yüzey hücrelerinin, kontrakte olarak üzerini kapladıkları, kemik mineral yüzeyini açtıkları ve random olarak osteoklastların, kemik yıkımını başlattıkları kabul edilmektedir. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 haftadır. Bir yıkım siklusu sonunda apoptozise uğrar (5).

1.3. Kemiğin yeniden yapılanması (Remodeling):

Kemiğin yapılanması (modeling) çocuklukta ve adölesan devrede kemiklerin büyümesi ile seyreden bir durumdur. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir.

Modeling sadece gelişen iskelette olur ve büyüme plağı kapanınca durur. Kemik hayatın her döneminde metabolik olarak aktiftir (15). Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı yaklaşık %100 / yıl'dır. Daha sonraki yaşlarda %10 / yıl'a düşer. Erişkinde bu hız, trabeküler kemikte %25 / yıl, kortikal kemikte %3 / yıl'dır. Yani her yıl trabeküler kemiğin %25'i, kortikal kemiğin ise %3'ü yenilenir (5).

Maturasyon sağlandıktan sonra yetişkinlerde kortikal ve trabeküler kemikte rezorpsiyon ve formasyon olayları dengeli bir şekilde devam eder ki buna da kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denir. Remodelingin amacı, mekanik güçlerin dağılımındaki değişikliklere kemiğin adaptasyonunu sağlamak, tekrarlayan yüklenmelerin neden olduğu mikro hasarları tamir etmektir (16). Yeniden yapılanma hızı, %2-10 / yıl'dır. PTH, troid hormonu, büyüme hormonu (BH), 1,25(OH)₂ vit D hızı artırır. Kalsitonin, östrojen, glukokortikoidler azaltır. Ayrıca mikro kırıklarda uyarır. Trabeküler kemik iskeletin %20'sini oluşturmasına rağmen, kemik döngüsünün %80'inden sorumludur. İskeletin %80'ini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise %20'dir. Bu oranlar kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen OP'un, ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişmesini açıklamaktadır (5,20).

Remodeling, bireysel bağımsız kemik multiselüler üniteleri (BMU) denen alanlarda gerçekleşmektedir. BMU, trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları şeklinde, kortikal kemikte ise Haversian kanallar içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir (17). Yeniden yapılanmanın başladığı odakların belirlenmesinde etkili olan faktörler çok iyi bilinmesede, olasılıkla mekanik uyarılar, incelmış trabeküla alanlarının varlığı önemlidir (5).

Kemik yeniden oluşumu beş aşamadan oluşan bir süreçtir;

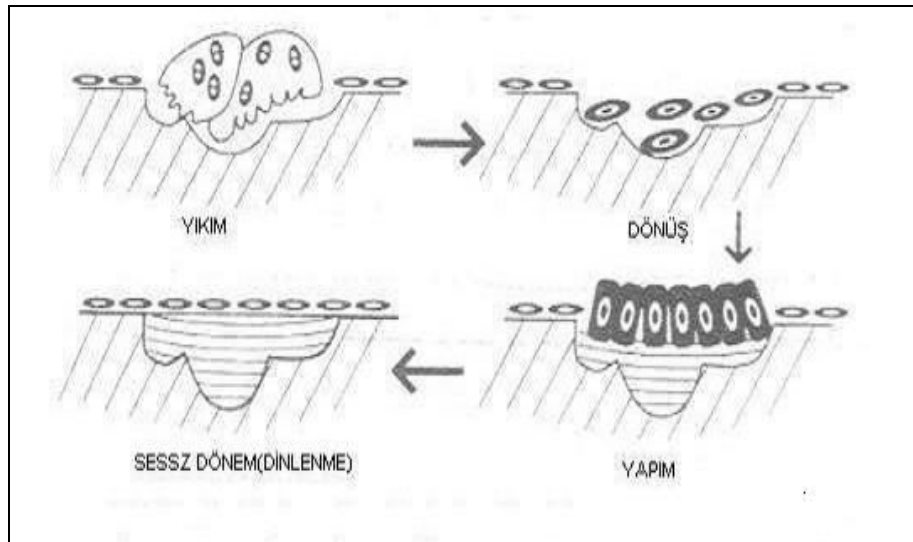
1.Aktivasyon: Yeniden yapılanma siklusu, osteoblastik seri hücrelerinin aracılığı ile gerçekleşen aktivasyon işlemiyle başlar. Aktivasyon; osteositler, yüzey hücreleri ve kemik iliğindeki preosteoblastları içerir. Yüzey hücreleri şekil değiştirerek kemik yüzeyindeki protein tabakasını yıkan kollajenaz ve diğer enzimleri salgılar. Preosteoblastlardan ise, RANKL salgılanır. Bu faktör, osteoklast prekürsörlerindeki RANK reseptörü ile etkileşime girer. RANKL / RANK etkileşimi, hematopoetik kaynaklı osteoklastik seri hücrelerinin aktivasyon, migrasyon, farklılaşma ve füzyonuna yol açar. Böylece gelişen olgun osteoklastlarda, yıkım sürecini başlatır.

2.Rezorpsiyon: Osteoklastlar, yapıları içinde yer alan, organelleri aracılığı ile kemik bölgesine tutunur ve salgıladıkları proteolitik enzimler ile kemik yıkımını gerçekleştirirler.

3.Geri dönüşüm: Osteoblastların rezorpsiyon alanına yönlendirilmesine başlanmıştır. Dönüşüm fazında osteoklastların aktive gösterdiği alanda, bazı mononükleer-makrofaj benzeri hücrelerin aktivasyonu ile bir sement hattı oluşturulur. Oluşturulan bu hat, rezorpsiyon alanının sınırlarını belirlemesi itibariyle önemlidir. Bu oluşumun ayrıca rezorpsiyonu sonlandıran sinyaller ürettiği de sanılmaktadır. Sonuçta yeni kemik doku ile eski kemik doku birbirinden ayrı tutulur.

4.Formasyon: Bu aşamanın etkin hücreleri osteoblastlardır, kemik matriks sentezini uyarırlar. Sonra bunların bir kısmı osteosit yapısını alırlar. Bu aşamada oluşan osteid dokunun mineralizasyonu gerçekleşir. Yapım dönemi, yıkılan kemiğe eş miktarda yapılanaya kadar ve yeni bir kemik yapısal ünite oluşana kadar devam eder.

5.Sukünet(dinlenme): Bu aşamada remodelling alanında oluşan kemik doku yeni bir remodelling siklusuna kadar sukünet içerisinde kalmaya devam eder (Şekil 1) (5,18).



Şekil 1: Yeniden yapılanma siklus dönemleri (kaynak 5'den uyarlanmıştır).

Bu siklus yaklaşık 120 gün sürer. Bunun ilk 20 günlük kısmı rezorpsiyon olayıdır. Geri kalan 100 gün süresince ise yıkılan yerin tamiri ile geçer. Kemiğin minerilizasyonunun tamamlanması ise bazen çok daha uzun bir süreçte olur. OP oluşumunda bu dengede herhangi bir nedenle ortaya çıkan bozukluk önemli rol oynar. Rezorpsiyonun hızlanması, formasyonun bunu kapatamaması veya rezorpsiyon sabit kaldığı halde formasyonun azalması OP patogenezinde en sık karşılaşılan görünümüdür. Bunlardan ilki yüksek döngü hızlı, ikincisi ise düşük döngü hızlı metabolik kemik bozukluğuna neden olurlar. Bu bozuklukların nedenleri ise OP tipine göre farklı olacaktır (19).Kemik döngüsü üzerinde etkili olan faktörler, lokal, sistemik etkili olanlar ve sitokinler olarak üç ayrı grupta incelenebilir (Tablo1) (20).

Tablo 1:Kemik remodelingini etkileyen faktörler

Sistemik faktörler	Lokal faktörler	Sitokinler
Paratroid hormon (PTH)	TGF	IL-1, IL-6
Kalsitonin	IGF-1, IGF-2	GM-CSF
D vitamini	FGF	TNF alfa ve beta
Büyüme hormonu	PDGF	IF gama
Troid hormonları	Prostaglandinler	
Glukokortikoidler		
Seks steroidleri		
İnsülin		

Paratroid hormon (PTH): Normokalsemik durumu sağlamak amacıyla kemik rezorpsiyonunu artırır, böbreklerden Ca atılımını azaltır, fosfat atılımını artırır ve D vitaminin böbreklerde aktif metabolitine [1-25(OH)2D] dönüşmesini indükleyerek barsaklardan Ca emilimini artırır. PTH plazma iyonize Ca seviyesini yeterli seviyede tutabilmek için kemiğin enodsteal yüzündeki dölşeyici hücrelerde osteoklastlar aracılığıyla rezorpsiyon yapar. PTH'nın osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanması osteoprotegerin ligandı RANKL, sinyalizasyonun artırır. RANKL, osteoklast üzerindeki, TNF alfa grubundan olan reseptörü RANK ile birleşerek osteoklast farklılaşmasını ve rezorpsiyonunu artırır, apoptozunu ise azaltır. Paratiroidin kemik formasyonu üzerinde de doğrudan etkisi vardır. Kemik

iliği hücrelerini etkileyerek osteoblast prekürsörlerinin fonksiyonel yani matriks sentez eden olgun osteoblastlara dönüşmesini sağladığı gibi, sayılarını ve apoptozu önleyerek, yaşam sürelerinde uzamasını sağlar (21).

Kalsitonin: Troid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Esas fonksiyonu, kemik dokudan Ca rezorpsiyonunu inhibe etmek, dolayısı ile kemik yıkımını baskılamaktır. Sonuçta serum Ca seviyesini azaltıcı etkiye sahiptir. Kalsitonin, doğrudan osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörleri üzerinden bu etkisini göstermektedir (20).

Vitamin D(Kalsitriol): Barsaktan Ca ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu etkiler. Yüksek konsantrasyonda ve Ca-fosfor eksikliğinde ise, kemik yıkımını artırır. Böylece diğer dokulara gerekli olan Ca ve fosforun sağlanmasını kolaylaştırır. Kalsitriol hücre kültürlerinde osteoklastogenezi (M-CSF ve RANKL sentezini artırarak) uyarır (5).

Glukokortikoidler: Sürrenallerden salgılanan glukokortikoid olan kortizol, fizyolojik dozlarda osteoklast ve osteoblast diferansiasyonuna yardımcı olan, PTH ve IGF-1 gibi hormonların fonksiyonlarını düzenleyen, prostaglandinin kollajen ve DNA sentezindeki anabolik rolünü kuvvetlendiren yani hücrelerin optimum fonksiyonu için gerekli olan bir hormondur. Tedavi amacıyla verilmesi veya yüksek dozlarda salgılanması halinde ise kemikte katabolik etkiler yapar. Hipofizden salgılanan büyüme hormonu (BH) seviyesini düşürür ve BH'ü bağlayan proteinleri (IGFBP'ler) arttırarak BH aktivitesini azaltır. Hipofizden salınan luteinizan hormon ile hipotalamustan salınan gonadotropin salıveren hormon mRNA seviyelerini azalttığı gibi gonadlardan FSH uyarısı ile salınan östrojeni ve testosteronu, sürrenalden salgılanan androjenleri baskılayarak kemik kaybını hızlandırır. Kalsitriol seviyesi normal olsa dahi, duodenumun ilk kısmından olan Ca²⁺ emilimini engeller. Ca²⁺ ve fosforun renal tübüle geri alınımında azaltır. Fosfor seviyesinin düşmesi 1,25(OH₂)D seviyesini arttırır. Ca²⁺ ve 1,25(OH₂)D seviyesi yüksek olmasına rağmen PTH sekresyonu, pulsatil bir formda artar. Normalde tonik olan salınım yerine PTH'nın pulsatil salgılanması, osteoblastların PTH'a olan duyarlılığını arttırır (21).

Seks steroidleri: Yükselmiş östrojen düzeyleri hem osteoblast profilerasyonunu artırır, hemde PTH'ya osteoblast cevabını zayıflatır. Ek olarak

osteoblastik kollajen gen ekspresyonunu ve IGF-2 üretimini artırır ve hatta osteoklastik lizozomal enzimlerin üretimini de doğrudan düzenleyebilirler. Son olarak östrojenin RANKL–OPG dengesi üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (11).

BH: Hipofizden salgılanan bir hormondur. Kemik rezorpsiyonu üzerine direkt etkisi yoktur. Kemik formasyonu üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bunun nedeni ise kemik hücrelerinin oldukça düşük oranda BH reseptörüne sahip olmasıdır. İskelet hücrelerinin BH etkisi ile IGF-1 stimülasyonu olmakta ve bu lokal faktör muhtemelen BH etkisini module etmektedir (22). BH ile IGF-1 ve 2 sistemi iskelet gelişmesinde özellikle büyüme plağı düzeyinde ve encondral kemik gelişiminde çok önemlidir (5).

Troid hormonları: Tiroid hormonları kemik formasyon ve rezorpsiyon oranını arttırmaktadır. Tiroid hormonu eksikliği çocuklarda büyümeyi bozarken, aşırı miktarları kemik yıkımına ve iskeletin gücünde azalmaya neden olmaktadır (23).

TGF: TGF-beta osteoblast öncüllerinin kemotaksisini sağlar ayrıca kemik kollojen sentezini indükleyici etki gösterir. Osteoblast fenotipi sergileyen hücrelerin sayısında artış sağlamak ve farklılaşma göstermiş olan osteoblastların fonksiyonlarını doğrudan module etmek gibi fonksiyonlara da sahiptir.

IGF: Kemik doku dahil pek çok dokuda sentezlenmektedir. IGF-1 ve IGF-2 kemik yapıda özellikle etkili olan moleküllerdir. IGF-1, kemik kollojen ve matriks sentezini artırıcı, özellikle osteoblast serileri üzerinde hücre replikasyonunu artırıcı ve osteoblast fonksiyonlarını doğrudan module edici özelliklere sahiptir. IGF-1'in bilinen bir diğer etkisi de kollajen yıkımını azaltıcı etkisidir

FGF: Bunlar kemik hücre replikasyonunu artırır ve dolaylı olarak da kemik dokudan kollajen sentezini artırır.

PDGF: PDGF kemik rezorpsiyonunu ve kemik hücre replikasyonunu stimüle etmektedir. Osteoblastlar üzerinde kollajen sentezini artırıcı etkisine rastlanmamıştır.

PG: Hem kemik yapımını hem de kemik yıkımı üzerine etkiye sahiptir (21).

Sitokinler: IL-1 kemik hücre replikasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkiye sahiptir. IL-6 osteoklastların biyolojik etkilerinin düzenlenmesinde etkindir.

TNF-alfa kemik rezorpsiyonu yanısıra kemik hücre replikasyonunu artırıcı etkiye sahiptir. IF-alfa osteoklast farklılaşmasını baskılayıcı etkiye sahiptir (18,22). GM-CSF, kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynadığı ispat edilmiş olan sitokinlerden birisidir. Preosteoklastların füzyonunu sağlar ve çok nükleuslu osteoklasta benzer hücrelerin ömrünü uzatır (21).

1.4. Patogenez:

Hayat boyu kemikte sürekli bir yapım ve yıkım vardır. OP yeni kemik yapımında azalma veya kemik rezorpsiyonunda artma sonucu ortaya çıkar. Yaşam boyu kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %40-50'dir (13,30,83).

OP'da kırık riskini belirleyen faktörler;

- 1- Kemiğe ait nedenler:
 - Kemik kütlelerinde azalma
 - Mikro yapısal değişiklikler
 - Geometrik özellikler
- 2- Kemik dışı nedenler:
 - Düşme sıklığının artması
 - Koruyucu reflekslerin azalması
 - Yetersiz yumuşak doku

Kırık riskini belirleyen faktörlerin en önemlisi kemik kütleleridir. Hayatın her hangi bir döneminde kemik kütlelerini belirleyen faktörler;

1-İskelet gelişimi esnasında oluşan doruk kemik kütleleri.

2-Daha sonraki dönemlerde yaş artışı, menopoza, değişik hastalıklar ve ilaç etkileri ile gelişen kemik kayıp hızı ve miktarıdır.

Böylece, osteoporotik kemik kırığı olan olgularda, kemik kütlelerinin düşük olması, ya doruk kemik kütlelerinin düşüklüğüne, ya da kemik kaybının fazla olmasına bağlıdır. KMY büyüme ile artar ve bu artış pubertede hızlanır. Doruk kemik kütlelerine, kadın ve erkekler 18-35 yaş arasında ulaşır. Kemik kütleleri bir süre korunur, daha sonra ise, yavaş kemik kaybı başlar. Kadınlarda erken postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır. Doruk kemik kütlelerinin gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin önemli etkileri vardır (5). İkiz çalışmaları kemik kütleleri büyüklüğünün % 70-80 genetik faktörler tarafından kazanıldığını göstermektedir. Çevresel faktörlerin rolü ise % 20-30

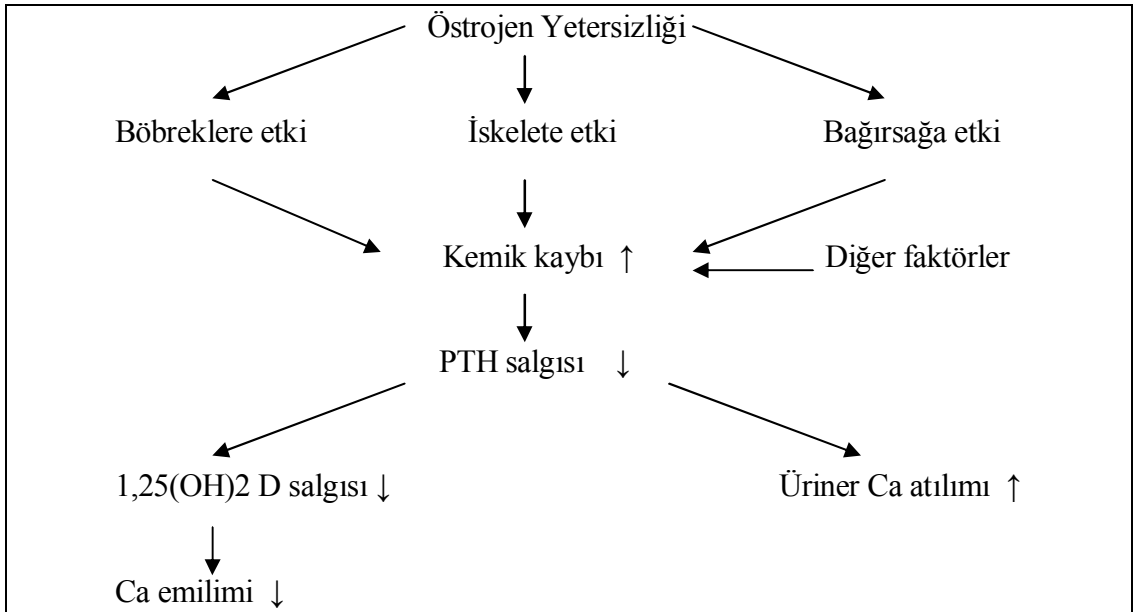
arasındadır (19). Kemik dokusunun gücünün, %75-90'ını KMY, %10-15'ini ise kemik kalitesi oluşturmaktadır. Kemik kalitesi kavramı, kemiğin materyal özelliklerini ve yapısal gücünü tanımlar. Kemik geometrisi; kollajen dizilimini ve hidroksiapatit kristal özelliklerini içeren moleküler geometri, trabeküler yapının mikrojeometrisi ve kemiğin şekli ve büyüklüğüne bağlı olan makrojeometri kavramlarından oluşur (13).

Doruk kemik kütesine ulaşıldıktan sonra, premenopozal kadınlar ve sekonder OP nedeni olmayan erkekler, her yıl kemik kütesinin %0,25-1'ini kaybeder. Perimenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınların kemik kayıp hızı yılda %2-5 kadardır. Kadınlar menopozdan sonra her 10 yılda KMY'nun %15'ini, erkekler ise, tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30'unu yitirirler. KMY'nun her % 10 azalışında da kırık riski 2 kat artar (5).

Kemik kaybı menopozdan sonra kadında en hızlıdır. Bunun primer nedeni östrojen eksikliğidir. Menopoz veya oofektomiden sonra kemik döngü hızında artma ortaya çıkar. Aktif yeniden yapılanma bölgelerindeki artma, yapım hızını aşacağından trabeküler yapıda incelme ve perforasyonlara neden olabilir. Kemik histomorfometrik çalışmaları kemik döngü hızındaki artışı doğrulamaktadır. Maalesef yapım hızı buna yetişemediğinden negatif bir yeniden yapılanma ile kemik kaybı ortaya çıkar. Yüksek yeniden yapılanma hızı sonucu eski çok daha fazla mineralize kemiğin yerini daha az mineralize olmuş yeni kemik almaya başlar, bu da KMY'nun hızla düşmesine neden olur. Östrojen eksikliğinde osteoblast yaşam süresi kısalır, dolayısıyla yapılan kemik miktarı azalır. Buna karşılık aktive olan osteoklastlar daha derin ve geniş rezorpsiyon lakunaları yaparlar. Östrojen, kemik üzerindeki etkisini östrojen reseptör alfa üzerinden yapar. Postmenopozal kadında mononükleer hücreler, özellikle T lenfositler fazla miktarda sitokin, IL-1, TNF-alfa sentez ederler. TNF-alfa, RANKL'in stromal yapımını artırır. Öncül hücrelerin diferansiyasyonunu uyarır. IL-1'in de benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. Kemik biyolojisinde önemli olan bir diğer sitokin ise IL-7'dir. IL-7 reseptörü eksik olan hayvanlarda kemik kütesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Enflamatuar sitokinler IL-1 ve TNF-alfa'nın, postmenopozal kadınlarda IL-7 sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. IL-7, T hücrelerde RANKL ve M-CSF ekspresyonunu artırır, bu da osteoklast formasyonu ve aktivitesinin artmasına neden olur (19). Menopozda

hormonal değişikliklerin yanısıra, Ca dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olur. Bunlar;

- 1-İdrarla Ca atılımının artışı.
- 2-Barsaktan Ca emiliminin azalışı.
- 3-PTH ve 1,25 (OH)₂ vit-D azalışı.
- 4-Kemikte PTH'a duyarlılığın artışı.
- 5-Böbrekte PTH'a duyarlılığın azalışı
- 6-Barsakta 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye duyarlılığın azalışıdır (Şekil2)(5).

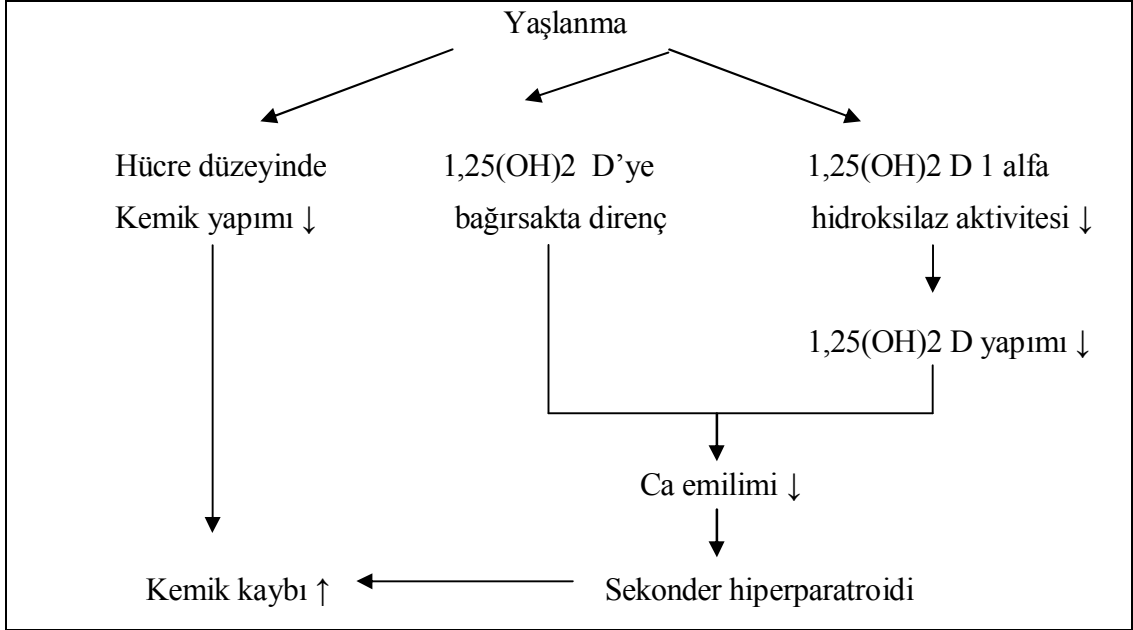


Şekil 2: Tip 1 (Postmenopozal) OP patogenezi (kaynak 5'den uyarlanmıştır)

Senil OP'da kemik kütle kaybına neden olan faktörler;

1- Kemik yapım yetersizliği: Postmenopozal OP'da baskın bozukluk rezorpsiyonun sitokinler nedeniyle artmasıdır. Halbuki yaşlılıkla birlikte kemik dokuda osteoblast fonksiyonunda ciddi bozukluklar ortaya çıkar. Osteoblastlarda hücrel bir yaşlanma olur. Osteoporotik kişilerden elde edilen osteoblastlarla yapılan kültürlerde osteoblast çoğalmasının yavaşladığı dikkati çekmiştir (19).

2- Sekonder hiperparatroidinin kemikte oluşturduğu etkilerdir: Yaşlanma ile serum 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri düşük bulunmuş, sonuçta Ca emilim yetersizliğinin gelişmesi sekonder hiperparatroidiye yol açar. Artan PTH, doku düzeyinde yeniden yapılanma ünite sayısını artırarak kemik döngüsünü artırır. Yapımda azalmış olduğu için (osteoblast fonksiyon azalması), artan kemik döngüsü kemik kaybına yol açar (şekil3)(5).



Şekil 3:Tip 2 (Senil)OP patogenezi (kaynak 5'den uyarlanmıştır)

1.5. Sınıflama:

OP'un çok değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo2). Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma etyolojik faktörlere göre yapılandır (Tablo 3). Birincil OP'da neden olabilecek bilinen bir hastalık yoktur. İkincil OP'da ise altta yatan birçok hastalık veya neden olabilir. Birincil OP kendi içinde üç grupta değerlendirilebilir; bunlar postmenopozal, senil ve idiopatik OP'dur. Juvenil ve adult tipleri mevcut olan idiopatik tipte menopoz veya yaşlanma gibi bir neden mevcut değildir. Juvenil ve erişkin idiopatik OP nadir olarak görülür. Tip 1 OP (post menopozal OP) 65 yaş altında görülür ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip 2 OP (senil OP) 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tip1 ve Tip2 OP'un farklı klinik görünüm ve etyopatogenezleri vardır (Tablo 4)(24).

Tablo 2: Değişik açılardan yapılan OP sınıflandırması

Yaşa göre :	Jüvenil Adult Senil
Lokalizasyona göre:	Genel Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre:	Trabeküler Kortikal
Nedene göre:	Primer Sekonder
Histolojik görünümüne göre:	Hızlı turnover'li Yavaş turnover'li

Tablo 3: OP'da etyolojiye göre sınıflama

<p>Birincil OP : - İdiyopatik : Juvenil Adult</p> <p>- Post menopozal (Tip 1)</p> <p>- Senil (Tip 2)</p>
<p>İkincil OP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Endokrin nedenler: (Hipogonadizm ,Over agnezisi,Hipertroidi, Hiperpartroidi,Cushing hastalığı,Diabetes mellitus) - Gastrointestinal nedenler: (Subtotal gastrektomi,Malabsorbsiyon, Malnütrisyon,Primer bilier siroz) - Bağ dokusu hastalıkları: (Romatoid artrit,Ehler Danlos sendromu, Osteogenesis imperfecta,Homocistinüri,Marfan sendromu) - Beslenme bozuklukları: (Diyette kalsiyum azlığı,artmış protein tüketimi) - İlaçlar: (Glikokortikoidler,Heparin,Antikonvülsanlar,Metotraxate) - Malign hastalıklar: (Multipl myelom,Sistemik mastositozis,Lenfoma, Lösemi,Yaygın karsinom) - İmmobilizasyon - Diğer nedenler: (Alkolizm,Sigara,Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Skorbüt)

Tablo 4: Tip1 ve Tip 2 OP karşılaştırılması

	Tip 1 (post menopozal) OP	Tip 2(Senil)OP
Yaş	51-75	75 yaş üzeri
Kadın-erkek	6:1	2:1
Tutulmuş kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra-el bileği	Kalça,pelvis,tibia,humerus üst ucu
Muhtemel neden	Östrojen azalması	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vit metabolizması	İkincil azalmış	Birincil azalmış

1.6. Epidemiyoloji:

OP'a ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (25).

Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerin(ABD)'de 10 milyonun üstünde kişiyi etkilemekteyken 2020 yılına kadar bu sayının yaklaşık olarak 14 milyonu bulacağı düşünülmektedir. Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kadının OP'u vardır. ABD'nde yapılan femur boynunun değerlendirildiği NHANES çalışmasında OP prevalansı kadınlarda; beyazlarda %20, İspanyol ırkından olanlarda %10 ve siyahlarda %5 iken, erkeklerde sırasıyla %4, %2 ve %3 olarak saptanmıştır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise OP prevalansı Norveç'te en yüksektir.Uzak doğuda Kore'de DEXA kullanılarak yapılan bir çalışmada ise 50-79 yaş arası kadınlarda OP lomber omurgada %40,1, femoral boyunda %12,4 iken, erkeklerde sırası ile %6,5 ve %5,9 olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmaları oldukça sınırlı sayıdadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1437 kişi (866 kadın, 571 erkek) kalkeneal ultrasonografi ile OP açısından taranmış ve sonuçta OP prevalansı kadınlarda %18,5 ve erkeklerde %9,8 olarak bulunmuştur (26).

Kırık Epidemiyolojisi:

45 yaşından sonra görülen kırıkların %70'i OP ile ilişkilendirilmektedir. Altmışbeş yaşından sonra kadınların üçte birinde bir vertebral kırık olması, 80 yaşında ise her üç kadından ve her altı erkekten birinde kalça kırığı görülmesi beklenmektedir. Ömür boyunca kalça, el bileği veya vertebral kırık riski beyaz kadınlar için %40, beyaz erkekler için %13 kadardır (27). Yıllık kırıkların 1,5 milyondan fazlası (300.000 kalça, 700.000 vertebral, 250.000 el bileği, 300.000 diğerleri) OP'ye bağlı kırıklardır. Yüzyılın ikinci yarısının da osteoporotik kırık görülme riskinin ikiye katlanacağı, 2050 yılında tüm dünyada, 6.3 milyon kalça kırığı görüleceği, en dramatik artışın ise Asya ülkelerinde olacağı ileri sürülmektedir (28).

Kalça kırıkları:

ABD 'de, her yıl 0,3 milyon, Avrupa' da ise 1,7 milyon yeni kalça kırığı olduğu tahmin edilmektedir (28). Kalça kırıkları, kırığın olduğu ilk yıl içerisinde kadınlarda %12-24 oranında, erkeklerde %30 oranında mortaliteyle sonlanmaktadır ve hastaların %50'si bağımsız olarak ambule olamamakta ve bu durum uzun süre bakım gerektirmektedir (29). Kalça kırığı insidansı en yüksek İskandinav ırkındadır. İskandinav ülkelerine göre kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaş üzerindeki kişilerde, %80'i de kadınlarda görülmektedir. Yaş ve cinse ayarlanmış kalça kırığı hızı, siyah ve Asya toplumlarına oranla beyazlarda daha yüksektir. Afrika toplumlarında şehirleşmeyle birlikte kırık hızı artmışsa da, Avrupa ve Amerikalı beyazlardan daha düşüktür. KMY'da, kırık sıklığı ile ilişkili olmakla birlikte, çeşitli toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin Japon kadınlarda KMY düşük olmasına karşın kalça kırığı sıklığı beyaz kadınlardan %50 daha azdır. Türkiye'nin de katıldığı MEDOS (The Mediteranean Osteoporosis Study) çalışmasında da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kalça kırıkları kışın ılıman iklimlerde daha fazla görülmektedir ve büyük kısmı ev içi düşmelerden oluşmaktadır (30).

Vertebra kırıkları :

Vertebraların kompresyon kırıkları asemptomatikde olabileceğinden, sıklığını tahmin etmek güçtür. Kabaca, bir yılda bir milyondan fazla Amerikalı

postmenapozal kadının vertebra kırığı olduğu söylenebilir. Vertebra kırığında kadın-erkek oranı 2:1'dir. Son yıllarda gerçekleştirilmiş olan Osteoporoz Epidemiyoloji Çalışması (EPI DOS) 75-79 yaş aralığındaki kadınlarda vertebra kırığı prevalansını %19, 80-84 yaş aralığında %21,9 ve 85 yaşın üzerinde %41,4 olarak bildirmiştir. Ön kol kırıklarının aksine, vertebra kırıklarının sadece dörtte birinin düşme sonrası olduğu, büyük çoğunluğunun eğilme ya da hafif objeleri kaldırma gibi aktiviteler sırasında gerçekleştiği bilinmektedir (28). Genelde, Asyalılarda kalça kırığı seyrek olmasına karşın omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Beyaz kadınların ve erkeklerin, Afrika kökenli siyahlardan daha fazla kırığı olduğu bulunmuştur. EVOS (The European Vertebral Osteoporosis Study)'da 30 ülkeden yaşları 50-79 yaş arasında olan 15.570 kadın ve erkek üzerinde çalışılmış ve morfolojik olarak tanımlanan vertebral deformite, kadın ve erkekte % 12 bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda vertebral deformite prevalansı %40,5 - 45,3 arasında bulunmuştur. En sık T10, T11, T8, L2, L3'te vertebral kırıklara rastlanmıştır (30).

Distal ön kol kırıkları:

Perimenopozal kadınlarda en yaygın kırık, el bilek kırıklarıdır. El bilek kırıklarının insidansı, menopozdan sonra kadınlarda hızla artar, ama 65 yaşından sonra platoya ulaşmaktadır. Erkeklerde el bilek kırıklarının insidansı düşüktür. Çoğu el bilek kırığı dışarıda meydana gelir ve insidansı kış aylarında artmaktadır (31). Genellikle distal ön kol kırıklarının büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Distal ön kol kırıklarının %85'i kadınlarda olur. Erkeklerde ise 50 yaş üzeri hafif bir artış gösterir. Asyalılarda ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlardan üç kat daha az görülmektedir (30).

1.7. Etyoloji ve risk faktörleri:

OP gelişiminde bir takım risk faktörleri mevcuttur ve bu faktörler kemik yoğunluğunda azalmanın ve fraktür oluşum etyolojisinin anlaşılmasına sıklıkla imkan sağlar. Etyolojik risk faktörlerinin ortadan kaldırılması için yapılacak girişimler OP'un ve olumsuz sonuçlarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca bu risk faktörleri, yüksek risk grubunda olan kişilerin önceden tanınması ve fraktür oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebileceklerin saptanması içinde kullanılabilir (32). Tablo 5'de bu risk faktörleri özetlenmiştir (26).

Yaş: Genellikle kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta, maksimum kemik kütlesine ulaşılmaktadır. Bu maksimal kemik kütlesi 40 yaş civarına kadar korunur. Kırk yaşından sonra kemik kütlesinde kayıp başlar (30).

Cinsiyet: Erkeklerin iskelet yüzeyi ve maksimum kemik kütlelerinin kadınlarınkinden fazla olması, kemik kaybının daha geç başlaması ve daha yavaş ilerlemesi, menopoz ve buna eşlik eden hızlı kemik kaybının olmaması sebebiyle, OP erkeklerde daha az görülür (33).

Tablo 5: OP'da risk faktörleri

- * İleri yaş
- * Kadın cinsiyet
- * Beyaz ırk
- * Düşük pik kemik kütlesi
- * Daha önce kırık geçirmiş olmak
- * Genetik faktörler
 - Ailede OP sonucu oluşmuş kırık öyküsü (Özellikle annede kalça kırığı)
- * Üreme ilgili faktörler
 - Geç menarş
 - Erken menopoz
 - Doğum sayısı (Hiç doğum yapmama, çok sayıda doğum)
 - Erkeklerde düşük testosteron düzeyi
- * Ufak tefek zayıf yapıda ve beyaz tenli olma,
- * Yaşam şekli
 - Fiziksel aktivite azlığı
 - Bir aydan uzun süreli immobilizasyon
- * Beslenme alışkanlıkları
 - Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet
 - Alkol ve sigara kullanımı
 - Fazla kahve tüketimi
 - Aşırı tuz, protein alımı
- * Kemik yıkımını hızlandıran ilaçların kullanımı (Steroidler ,antikonvülzanlar, antiasitler)

İrk: Genel olarak beyaz ırkta, siyah ve asya toplumlarına oranla kalça kırığı oranı daha yüksektir. İskandinav ülkelerinde kalça kırığı hızı çok yüksektir. İskandinav ülkelerine göre Kuzey Akdeniz ülkelerinde daha az kalça kırığına rastlanmaktadır. Genelde Asya ırkında, kalça kırığı seyrek olmasına rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Distal ön kol kırıkları, Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlara oranla 3 kat daha az görülmektedir (30).

Doruk kemik kütlesi: Doruk kemik kütlesi büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik seviyesidir. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı değişik yazarlara göre en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak belirlenmiştir (30). Doruk kemik kütlesi ve kemik kayıp hızı OP gelişimi için en önemli göstergelerdir. Doruk kemik kütlesinin yüksek olması ileriki yaşlardaki kemik kaybına ve kırık riskine karşı koruyucu bir etkidir. Doruk kemik kütlesi erkeklerde , siyah ırkta ve iri yapıllılarda yüksektir (34).

Öyküde kırık varlığı: Daha önceden varolan omurga kırığı, yeni vertebral deformite gelişme riskini 7-10 kat artırmaktadır. Distal ön kol kırığı, kalça kırığı riskini kadınlarda 1,4, erkeklerde 2,7 kat artırmaktadır. Distal ön kol kırığı sonrası her yaşta vertebra kırığı riski kadınlarda 5,2 kat, erkeklerde 10,7 kat artırmıştır. Çalışmalar vertebral deformitelerin, vertebra dışı kırık riskini 1,8-3,8 kat artırdığını göstermektedir (30).

Vücut tipi: Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, kas gücünde azalma hem kadın hemde erkekte kemik kütlesinde azalma ile birliktedir. Ağırlık taşıyan bölgelerde ağırlığın kemik dansitesine etkisi daha fazladır. Fazla kilolu kadınlarda Ca absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. Ayrıca yağ deposunda depolanan östrojenlerinde kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır(26,30,32).

Yaşam şekli ve egzersiz: Fiziksel aktivite sırasında kemiğe tatbik edilen mekanik güç ve kasların kemiği çekerek oluşturdukları kronik güçler osteoblast faaliyetini artırır. Yine fiziksel aktivite, östrojen ve büyüme hormonunda artışa neden olarak insülin ve androjen gibi intrensek endokrin faktörleri serbestleştirerek kemik ve kasın güçlenmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda erişkinde egzersizin kemik kütlesini %1-3 artırdığı ancak egzersize ara verildiğinde bir süre sonra kemik kütlesinin azaldığı görülmüştür (26).

Üreme ile ilgili faktörler: Vücutta östrojen seviyesinin uzun süre optimum düzeyde olması düşük OP riski ile birliktelik göstermektedir. Bu nedenle geç menarş (14 yaş sonrası), erken menopoz (45 yaş öncesi), altı aydan uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonrası gelişen iatrojenik menopoz yanı sıra doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi risk faktörleri arasında yer alır. Doğum sayısı ile ilgili veriler ülkelere göre farklıdır. Gelişmiş ülkelerde nulliparite risk faktörü iken gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde multiparite risk faktörüdür (26).

Sigara ve Alkol kullanımı: Düzenli alkol alanlarda KMY değerleri düşük bulunur. Alkol tüketimi artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. Bunun nedeni düşük KMY ile birlikte düşme riskinin artmış olmasıdır (35). Günlük 25 gr alkol (1-2 duble viski) tüketen kişilerde ön kol relatif riski 1,33, kalça kırığı relatif riski 2,33'tür. Alkolizm genel olarak beslenme yetersizliği, zayıflık, karaciğer hastalığı, malabsorpsiyon, vitamin D yetmezliği, hipogonadizm, hemosideroz, paratroid disfonksiyonuna sebep olarak kemik kaybına yol açmaktadır. Kronik alkoliklerde KMY, alkol kullanmayanlara göre 0,5-0,7 standart deviasyon daha düşük olduğu bildirilmiştir (36).

Çalışmaların çoğunda sigara içenlerde daha düşük kemik kütlesi ve daha hızlı kemik kaybı söz konusudur. Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra ve el bileği kırıkları, içmeyenlere oranla 1,5-2,5 kat daha fazladır. Sigara içen erkeklerde vertebra kırığı riski artmaktadır. Bir yıl sigara içme , kalça kırık riskini %1, vertebra kırık riskini % 0,8 artırmaktadır (30).

Beslenme alışkanlıkları: 9-20 yaşları arası, pik kemik kütlesini maksimuma çıkarmak için en önemli periyottur. Bu dönemde Ca balansı pozitif olmalıdır. Ca ilavesiyle bu dönemde kemik kütlesinin artırılabilceği ileri sürülmüştür (37). Menopoz sonrası ilk 5 yılda Ca ilavesiyle ilgili yayınlanmış çalışmaların hemen hemen tümünde Ca ilavesinin tek başına kemik kaybını önleyemediği bildirilmiştir. Üçbin mg /gün'ü aşan Ca alımının dahi menopozal kemik kaybını önleyemediği yalnızca yavaşlattığı saptanmıştır (38). Bir kadın için menopoz sonrasında artmış Ca alımı, ilk birkaç yılda kemik üzerine fazla bir etkisi olmasada önemlidir. Postmenopozal

kadınlarda östrojen kullanıyorsa 1000 mg/gün, kullanmıyorsa 1500 mg/gün Ca alınmasının önerilmesi konusunda genel bir konsensus vardır (39).

D vitamin eksikliği Ca'un barsaklardan emilimini bozmakta, hafif sekonder hiperparatroidi gelişebilmekte ve kemik kaybı artmaktadır. Bu nedenle diyetle Ca yanında, D vitamininde ağırlık verilmeli, aynı zamanda deri yolu ile alınan D vitamin sentezini artırmak amacı ile güneşe maruz kalma önerilmelidir (30).

Aşırı protein alımı idrarla Ca kaybına neden olduğu ve sonuçta vücutta negatif bir Ca dengesi oluşturduğu belirtilmektedir (40). Diyetle aşırı tuz yüklenmesi, kandaki iyonize Ca düzeyini azaltarak ve idrarla Ca atılımını artırarak kemik üzerinde olumsuz etkiler oluturabilmektedir. Vitamin K, osteokalsin aktivasyonu için gereklidir. Kalça fraktürlü hastalarda K vitamini düşük seviyelerde bulunmuştur. Vitamin C osteoblast kaynaklı proteinler için önemli bir uyarandır. Florid ve stronsiumda kemik yapıcı elementlerdir ancak her ikiside yüksek düzeylerde kemik kuvvetinde azalmaya neden olur (30). Randomize bir çalışmada postmenapozal kadınlara Zn, Mn, Cu içeren eser mineral kokteylin, Ca'la ve Ca'suz verilmesi kemik mineral kaybını yavaşlatmıştır (41). Kafein içeren içeceklerin alımının üriner Ca atılımını artırdığı ve bunun, KMY azalmasına ve fraktür riskinin artışına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (42).

İlaç kullanımı: Heparin tedavisi gören hastalarda genel OP ve spontan fraktürler ortaya çıkmaktadır. Riskin ,osteoklast sentez ve aktivitesi üzerine direkt etkisiyle birlikte, renal 1,25-dihidroksi vitamin D sentezinde azalma ve PTH'da yükselmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre, en az 10-15 bin Ü/gün dozunda ve 3 ay süre ile heparin kullanılması durumunda bazı fraktürler gelişebilmektedir.

Methotraxate 6-15 ay süreyle yüksek dozda kullanılmasının OP'a yol açtığı saptanmıştır. Olasılıkla osteoblastik protein sentezini bozarak kemik formasyonunu baskıladığı düşünülmektedir.

Antikonvulsanlar; karaciğer mikrozomal enzimleri indükleyerek, D vitamini metabolitlerini ve östrodiol katabolizmasını artırırılar, sonuçta barsaklardan Ca emilimi azalmakta ve sekonder hiperparatroidi ortaya çıkararak OP riski artmaktadır (32).

Endojen glukokortikoid üretiminin arttığı durumlarda ve ekzojen glukokortikoid verilmesini gerektiren hastalıklarda OP gelişim riski artmaktadır. Bu

riskin derecesi glukokortikoid kullanım süresi ve dozuyla ilişkilidir. Uzun süreli glukokortikoid kullananların % 50'sinde OP geliştiği bildirilmiştir (32). Glukokortikoidler; çeşitli etkileriyle OP yapabilirler;

- Osteoblastik aktiviteyi baskılar, osteoklastik aktiviteyi artırır.
- Kollojen sentezini azaltır.
- İntestinal Ca emilimini azaltır, böbreklerden Ca atılımını artırır.
- Hipofizden gonadotropin sekresyonunu azaltır.
- Over ve testis üzerine inhibe edici etki gösterirler (43).

OP'a neden olabilecek minimum prednizon dozu 6,3 mg/gün olarak saptanmıştır. Ancak 5 mg/gün dozda uzun süreli kullanımda osteoblastik cevapta azalmaya yol açar. OP özellikle ilk 6-12 ayda belirgindir, daha sonra stabilize olur. Steroid OP'u reversibildir. İlaç kesildikten sonra büyük ölçüde geri döner (44). Amerika Romatoloji Derneği (ACR), altı aydan daha uzun süre kortikosteroid verilecek hastaların bazal KMY'nun, DEXA yöntemi ile, femur boynu ve/veya lomber vertebradan ölçülmesini tavsiye etmektedir. OP için koruyucu tedavi almakta olan kortikosteroid kullanan hastaların KMY ölçümlerinin yılda bir kere yapılması gerekmektedir (45).

Genetik: Anne ve babasında osteoporotik kırık olan kadın veya erkeklerin KMY daha düşük bulunmuştur (46). Genetik faktörlerin menopoz sonrası OP'da ve özellikle trabeküler kemikte büyük oranda etkili olduğu, bu etkinin % 70-80 olduğu bildirilmiştir (47). Genetik olarak vitamin D reseptör, kollojen 1A1, östrojen reseptör, interlökin-6 ve transforme edici büyüme faktörü-beta genlerinin OP gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (48). Ancak yapılan tüm bu genetik çalışmalar KMY ve fraktür riski üzerindeki genetik etkileri çok net olarak açıklayamamıştır (30).

Düşme ile ilgili risk faktörleri: Osteoporotik kırıklarda düşme önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanma ile kas gücünün azalması, yürüme bozuklukları, görme bozukluğu, dengesizlik gibi kişisel faktörler yanında zemin, merdiven gibi çevresel faktörlerde düşmeye zemin hazırlamaktadır. Yaşlılarda düşmelerin 3/4'ü ev içinde gelişmekte ve genellikle sandalye ve yataktan kalkma veya tersi sırasında ortaya

çıkılmaktadır. Yaşlıların 1/3'ü en az yılda bir kez düşerler, ancak düşmelerin % 5'i kırık ile sonlanmaktadır (30).

1.8. Klinik:

OP'u olan hastalar kemik ağrılarından yakınabilirler. Kemik ağrı mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kemik ağrılarının oluşumunda periost ile eklem çevresindeki nosiseptörlerin uyarımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapısal zedelenme ile kemik ve eklemler bozulduğunda sinir veya yumuşak dokular basıya uğrayarak mekanik uyarı sonucu dolaylı olarak nosiseptörler uyarılıp kemik ağrısı oluşabilmektedir.

OP'un tüm klinik bulguları, kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporotik hastalarda en sık semptomun kemik ağrısı olduğu belirgindir. OP'da ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile çoğu olguda ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak trabeküler kemik kaybı % 30-40'a ulaşana kadar sessiz seyreder. Daha sonra çoğunlukla sırt ağrısı şeklinde belirti verebilir. Sırt ağrısı çoğu kez hareketle, yük kaldırma ile hatta eğilip doğrulma gibi aktivite ile başlayıp istirahat ile geçebilir. Kemiklerin yüzeyelleştiği yerlerde presyon ile hassasiyet, paravertebral kaslarda spazm olabilir, hareketler ağrılı ve kısıtlı hale gelebilir. Ancak bu semptom ve bulgular omurganın dejeneratif hastalığı gibi diğer nedenlerden de kaynaklanabileceğinden, klinik olarak OP tanısı koymak oldukça zordur (49).

Vertebra dışı kırıklar:

Distal ön kol kırıkları: %80'den fazlası distal radiusta , çoğunlukla colles kırığı şeklindedir. Genellikle açık gergin el üzerine düşme sonucu oluşurlar. Menopozdan sonra ilk 5 yıldan sonra insidansı artar (49).

Dirsek kırığı: OP'ya bağlı olarak dirsekte en sık rastlanan kırık, radiusun ayrılmamış subkapital kırığıdır ki buda çoğunlukla açık gergin el üzerine düşme sonucu oluşmaktadır (50).

Omuz kırığı: Bu kırık omuza gelen direkt darbe gücüyle oluşabilen kırık tipidir (50).

Femur üst ucu kırıkları: En ciddi osteoporotik kırıklardır. Femur boyun kırığı ve trokanterik kırık olmak üzere iki tip kalça kırığı gözlenir. Trokanterik kırıklar, osteoporotik kişilerde daha sık görülür. Trokanterik kırıklar senil kortikal kemik kaybının postmenopozal trabeküler kemik kaybına eklendiği sıklıkla 70-85 yaşlar rasındaki kadınlarda görülür. Femur üst uç kırıkları tipik olarak ayaktaki pozisyonundan düşme sonucu oluşur. Femur üst uç kırıkları genellikle ağrılıdır. Çoğu hastada ağrı, ayağa kalkamama ve bacağın dış rotasyonu nedeni ile tanı koymak kolaydır. Direkt grafî ile tanı konur. Ancak bazı ayrılmamış kırıklar, radyolojik olarak fark edilmeyebilir, bu hastalarda ileri radyolojik tetkikler yararlı olabilir. Femur üst uç kırıkları daima hospitalizasyonu gerektirir. Kalça kırığına bağlı 1 yıl içindeki ölüm riski % 12-40 arasında olup, ilk altı ay içinde ve konservatif tedavi görenlerde daha yüksektir (49).

Diz kırıkları: Osteoporotik kompresyon kırıkları tibial kondilde, çoğunlukla lateral tibial kondilde oluşabilir (50).

Vertebra kırıkları:

Vertebra kırıkları spontan olarak veya bir şey kaldırma, öksürme gibi minimal travma sonucu oluşabilmektedir (51). Çoğu vertebral kırıklar ,orta ve alt torakal ile üst lomber vertebralarda (T 8-13) ve en sık 12. torakal ve 1. lomber vertebralarda oluşur. Çoğu vertebral kırığın asemptomatik olması nedeni ile, vertebral kırık insidansının saptanması güç olabilir (49).Vertebra kırıkları genellikle akut sırt ağrısına neden olurlar. Vertebral kırıklarda, kırık yeri üzerine yapılan perküsyonla lezyon seviyesindeki kemik ağrısı belirlenebilir. Paravertebral kas spazmı gelişerek palpasyon ile hassasiyete neden olabilir. Ağrı sıklıkla 2-3 hafta şiddetlidir. Kompresyon kırığı sonucu oluşan akut ağrı çoğunlukla 3-4 hafta sonra azalmaya başlar.Kırığın iyileşmesi 3-4 ayı alır. Radiküler tipte ağrı ve nörolojik bulgular OP'da nadirdir (52).

Bazı hastalarda akut sırt ağrısı epizod öyküsü olmadan, kronik ağrı yakınması vardır. Bununla birlikte ağrı olmadan progresif kifoz ve boyda kısalma ile de OP kendini gösterebilir. Kronik ağrı, daha hafif, künt ve sızlama şeklindedir. Kronik ağrı, vertebra korpus kırıkları ve bunun sonucu bozulan vertebral kolon statîği nedeni ile oluşur. Vertebral kolon statîğinin bozulması ile ligamentler ve

küçük eklemlerin kapsülleride gerilerek ağrı oluştururlar. Segmental vertebral kollaps ve progresif kifoz sonucu, hastaların boyları giderek kısalır. Her kompresyon kırığı boyda yaklaşık 1 cm'lik kısaltmaya neden olur . Multipl kırıkları olan olgularda boyda 10-20 cm'lik kısaltmalar oluşabilir ve tipik yaşlı kadın kamburu gelişebilir (49).

Kronik sırt ağrısı yaşlılarda sık rastlanan bir yakınma olmakla birlikte, OP'un bu ağrıya ne derece de katkıda bulunduğu belirsizdir. Elli beş yaşında 242 kadının değerlendirildiği bir çalışmada kadınların %30' unda sırt ağrısı saptanmış ancak bu ağrı ile spinal deformite arasında ilişki bulunamamıştır (53).

Omurga çöktükçe göğüs ve karın boşluklarının hacmi küçülür. Zamanla akciğer kapasitesi azalır ve mevcut akciğer hastalığı, özellikle astım, bronşit ve pnömoni ileri osteoporotik kişiyi olumsuz yönde etkiler. Karın ön duvarında öne doğru protrüzyon gelişir. İleri dönemdeki osteoporotik kişilerde, alt kostalar iliak kanatlara değer, mekanik irritasyon ile ağrıya neden olur. Karın boşluğunun azalması sonucu iştah kaybı, çabuk doyma, hiatus hernisi, sırt üstü yatıldığında veya öne eğilindiğinde asit reflü oluşabilir. Osteoporotik kırıkları olan hastalarda, uyku bozuklukları, iştah kaybı yorgunluk, aile ve arkadaş ilişkilerinde bozukluk, ölüm korkusu şeklinde depresyon belirtileri olabilir (49). Osteoporotik kırıkları olan hastalarda anksiyete, depresyon gibi psikolojik problemler, günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması ve sonuçta sedanter yaşam ve yalnızlık içine girebilirler (54).

1.9. Osteoporozda tanı yöntemleri:

1.9.1. Laboratuvar:

Primer OP'lu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Sekonder OP veya altta yatan diğer hastalıkları ayırt etmek için aşağıdaki laboratuvar tetkiklerinin mutlaka yapılması gereklidir. Bunlar;

-Eritrosit sedimentasyon hızı (Kemik kaybı ile birlikte olan inflamatuvar süreçler veya Monoklonal gammopati)

-Kan sayımı ve lökosit formülü (Kemik iliği malignansileri, İnfiltratif süreçler)

-Kreatinin (Sekonder hiperparatiroidizmle birlikte renal yetmezlik)

-Serumda Ca, fosfor, alkalen fosfataz (Hiperparatiroidizm, Paget hastalığı, Vitamin D eksikliği)

-Karaciğer fonksiyon testleri(Karaciğer hastalıkları ve Kolestatik hastalıklar)

-24 saatlik idrarda Ca (Osteomalazi)

-İntakt PTH (Hiperparatiroidizm)

-25 hidroksi vitamin D (Vitamin D eksikliği)

-TSH, serbest T4, serbest T3 (Hipertiroidizm)

-Serum ve/veya idrar elektroforezi (Monoklonal gammopati)

-Testosteron, östradiol (Hipogonadizm)

-24 saatlik idrarda serbest kortizol ve deksametazon supresyon testi (Hiperkortizolemi) (55,56,57).

Bu tetkiklerin dışında kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; OP patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedaviye yanıtları değerlendirmede ve ilaçların etkinliğini izlemede kullanılmaktadır (58).

Osteoporozun Biyokimyasal Göstergeleri

OP'un laboratuvar incelenmesinde ve kalsiyum hemoastazının değerlendirilmesinde serum total ve iyonize Ca, fosfat, idrar ve serum Ca,serum PTH ile vitamin D kullanılmakta ancak yetersiz kalmaktadır. Düşük serum Ca ve fosfat düzeylerine vitamin D yetersizliğinde neden olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle daha spesifik yöntemlere gereksinim bulunmaktadır. Kemik belirleyicilerini genel olarak fonksiyonlarına göre formasyon ve rezorpsiyon belirleyicileri olarak sınıflamak mümkündür(Tablo 6) (59).

Tablo 6: Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirleyicileri

Kemik formasyon belirleyicileri	Kemik rezorpsiyon belirleyicileri
-Total alkalen fosfataz(TAP) -Kemik spesifik alkalen fosfataz(BSAP) -Osteokalsin(OK) -Karboksi terminal propeptip tip1(PICP) -Aminoterminal propeptip tip 1(PINP)	-Tartara rezistan asit fosfataz(TRAP) -Piridinolin(Prd) -Deoksipiridinolin(Dpd) -Karboksi terminal çapraz bağlı telopeptid tip1 kollojen(CTX) -Amino terminal çapraz bağlı telopeptid tip 1 kollojen(NTX) -Hidroksiprolin(HP) -Hidroksilizin glikozitleri(HG) -Kemik siyaloprotein

Tablo 7 ve tablo 8’de kemik yapım ve yıkım belirleyicilerin ideal kemik yapım ve yıkım göstergeleri ile karşılaştırmaları gösterilmektedir. Ancak bu belirleyicilerden hiçbiri mükemmel değildir. Ancak hepside, kemik yapım ve yıkımı hakkında gerekli bilgiyi vermektedir. Tüm belirleyicilerin avantaj ve dezavantajları olduğu için, sadece bir tanesini önermek kolay değildir (60).

Tablo 7: Kemik yapım göstergelerinin karşılaştırılması

	İDEAL	BSAP	OK	PICP-PINP
Spesifite	Kemik	Kemik	Kemik	Tip1 kollojen
Yalnızca kemik yapımı ile artış	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Renal atılım	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Sirkaditen değişiklik	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Karaciğerde metabolizasyon	Hayır	Hayır	hayır	Evet
Normal ve hızlı kemik yapımı arasında ayırım yapabilme	Evet	Evet	evet	Evet
Normal ve osteoporotik olgular arasında ayırım yapabilme	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 8: Kemik yıkım göstergelerinin karşılaştırılması

	İDEAL	TRAP	HP	Prd-Dpd	NTX-CTX
Kaynak	Yalnız	Çoğunlukla	Birçok	Çoğunlukla kemik	Çoğunlukla kemik
Yalnızca kollojen yıkımı sırasında salınım	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Karaciğerde metabolizasyon	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Diyetten etkilenme	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Normal ve hızlı kemik yapımı arasında ayırım yapabilme	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Normal ve osteoporotik olgular arasında ayırım yapabilme	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet

Biyokimyasal göstergelerin klinik kullanımı:

1- Kemik kaybının izlenmesi: Menopoz ve sonrasında kadınlar genelde her yıl vertebral kemik yoğunluğunun %1'ini kaybetmektedirler. Bununla birlikte kadınların %35'i geç perimenopozal dönemde, daha hızlı kemik kaybetmektedirler. Biyokimyasal belirleyiciler hızlı kemik kaybedeciler olarak tanımlanan bu grubu saptayabilir (61,60,62).

2- Tedavinin etkisinin izlenmesi: Östrojen, SERM ve bifosfanatlar gibi antirezoptif ilaçlarla tedavide, tedavi etkinliğini KMY ölçümleri ile değerlendirme en az bir yıl almaktadır. Buna karşın, birkaç plesobo kontrollü çalışmada, bu tedaviler ile kemiğin biyokimyasal göstergelerinin düzeylerinde premenopozal değerlerine hızlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu kısa dönemdeki düşüş, uzun dönemdeki kemik kazanımları ile koreledir. Biyokimyasal belirleyiciler, OP tedavisini takipte, geçerli bir alternatif yol olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar biyokimyasal belirleyiciler kişisel bazda kemik kazanımını kesin olarak tahmin edemesede tedaviden önce ve tedavi başlangıcından 3 ve 6. aylarda ölçülen kemik

yıkım ve/ veya yapım belirleyicileri ilaç etkinliği konusunda kemik kitlesi ölçümüne benzer ama daha erken kanıtlar sağlayabileceklerdir (61,60).

3- Kırık riskinin belirlenmesi: Postmenopozal dönemde kemik belirleyicilerinin arttığı bilinmektedir. Yüksek hızlı kemik döngüsünün trabeküler ağın hızlı yıkımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kemik yıkım hızı ile kemik belirleyicilerinin düzeyinin ilişkisi değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Kemik döngüsü belirleyicilerinin premenapozal döneme göre artmış bulunduğu kadınlarda (postmenopozal dönemdeki kadınların %25 - 40 kadarında) vertebral, non vertebral ve kalça kırığı riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (62).

Biyokimyasal belirleyicilerin dezavantajları:

1-Teknik güçlükler

2-Gün içinde farklı sonuçlar: Genelde serum kemik yapım belirleyicileri aynı kişide aynı günde en fazla %5-10 kadar değişim göstermekle beraber idrar belirleyicileri %30 ve daha fazla değişebilmektedir.

3- Standartizasyon eksikliği

4-Etkileyen faktörlerin varlığı: Ca alımı, sigara, egzersiz, yatak istirahati gibi yaşam tarzı alışkanlıkları, HRT ve bifosfonat tedavisi, yaş, cins, ırk.

5-Yeterli duyarlılığın olmaması

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin özellikleri tablo 9'da özetlenmiştir (61,62).

Tablo 9: Biyokimyasal belirleyicilerin özellikleri

	Yeri	Yöntem	Kullanım kolaylığı	Kemiğe spesifiklik	Değişkenlik
TAP	Serum	Kolorimetrik	++++	-	++
BSAP	Serum	ELİZA	++	+++	+
PINP	Serum	RİA	++	+++	++
OK	Serum	RİA-ELİZA	+++	+++	+
HP	İdrar	Kolorimetrik	++	+	+++
Prd	İdrar	HPCL	+	++	++
Dpd	İdrar	ELİZA	+++	+++	++
NTX	İdrar	ELİZA	+++	+++	++
CTX	idrar	ELİZA	++	++	++

ELİZA: Enzim linked immunosorban asay
RİA: Radyoimmun asay
HPCL: High performans likid kromatografi
Kullanım Kolaylığı: Yaygın olarak bulunma ve maliyet özelliklerini kapsamaktadır.
Değişkenlik: Biyolojik değişkenlik, mevsimsel ve diüurnal farklar, ölçümün kendisinden kaynaklanan yanlışlıkları kapsamaktadır

1.9.2. Görüntüleme yöntemleri:

1-Direkt Radyografi:

Radyografilerde kemik kaybının belirtileri, genellikle dansite azalma ve morfolojideki değişikliklerdir. Pek çok olguda erken vertebral OP, iskelet Ca'un en az %30' u kadarı kaybedildikten sonra konvansiyonel radyografilerle tanınır hale gelmektedir. Ancak erken dönemdeki osteopeninin tanımında yeterince özgün ve duyarlı bulunmamaktadır. Genelleksel iskelet radyografileri, sadece osteopeninin tanımında yetersiz olarak değerlendirilmeyip, horizantel trabekülasyon kaybı, son plak kalınlığında azalma ve opasitedeki görece artmanın değerlendirilmesinde de etkin görülmemektedir. Bütün bunlara karşın OP'un klinik göstergesi olan

kırıklarda, tanımlama radyografiler yapılır. Dolayısı ile, kırık varlığının saptanmasında ve yeni kırık oluşumunun kontrollerinde, mutlaka direkt radyografik inceleme gerekir (63).

2-Kemik Mineral Yoğunluğu ölçüm yöntemleri:

Hastalığın tanısı kemik kütlesi ve kalitesinin üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde kemik kalitesini, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak değerlendirebilecek tatmin edici klinik araçlar yoktur. Bu nedenle pratikte tanı, KMY ölçümlerine dayanmaktadır (64).

KMY ölçümünde kullanılan teknikler şu şekilde sıralanabilir;

1. Radyografiler

2. Dual Enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)

3. Single Photon Absorbsiyometri (SPA)

4. Dual Photon Absorbsiyometri (DPA)

5. Kantitatif Komputeze Tomografi (QCT)

6. Speed of Sound (SOS) ve Broad Band ultrasonic Attenuation parametrelerini içeren ultrasonik ölçüm

7. Single X-ray Absorbsiyometri (SXA) (79).

Günümüzde KMY'nun saptanmasında en çok kullanılan ve kabul gören yöntemler Kantitatif Ultrasonografi, DEXA ve Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi şeklinde sıralanabilir(65).

A) Kantitatif Ultrasonografi (KUS):

Ultrasonografik dalgaların dokular içerisinde geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. KUS cihazlarında 500 Khz frekansa sahip iki taraflı transdüserler kullanılmaktadır. KUS inceleme süresi çok kısa, radyasyon riski olmayan, maliyeti ucuz, yaklaşık 10 kg ağırlığında olup taşınması ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Bu özellikler yöntemi popülasyon taramalarında cazip kılmaktadır. Ancak tekniğin kalkaneus gibi periferik yapılarla sınırlı olması ve diğer ölçümlerle OP tanımlanan hastaların %10' nundan fazlasında yalancı normal sonuçlar vermesi gibi olumsuz yönleri vardır. Ayrıca, vertebra gibi

medikal tedaviye cevapta en duyarlı olan trabeküler kemikten zengin yapıların değerlendirilmesinin mümkün olmaması, diğer önemli bir dezavantajdır (65).

B) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):

QCT aksiyal ve periferel bölgelerdeki KMY ölçümü için geliştirilmiş bir tekniktir. OCT vertebral kırık riskinin değerlendirilmesinde, yaşa bağlı kemik kaybının ölçülmesinde ve hasta takiplerinde kullanılmaktadır (66). Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DPA'nın planar ölçüm yapması ve gr/cm^2 cinsinden KMY vermesine karşın QCT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve KMY gr/cm^3 olarak verilmektedir. Çekim süresi 20-25 dakikadır, radyasyon alımı 200 mrem olup bu doz rutin CT çalışmalarının 1/10'u kadardır. Kısmen pahalı bir yöntemdir(67). Aortik kalsifikasyonlar ve osteofitlere bağlı DPA ve DEXA'da gözlenen hatalı ölçümler QCT'de olmaz. Ancak, yaşlı osteoporotik kadınlarda hata oranı %20-30'a çıkabilir. Bunun başlıca nedeni kemik iliğindeki yağ miktarıdır (68). QCT'nin DEXA tekniğine kıyasla daha düşük doğruluk oranı, yüksek maliyet, radyasyon maruziyetinin daha fazla olması gibi dezavantajları vardır (69).

C) Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri(DEXA):

DEXA tekniği KMY ölçümünde altın standarttır. OP tanısında, kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranı olan bir inceleme yöntemidir (70).

DEXA iki farklı enerji seviyesindeki X- ışınlarının vücut içerisindeki atenuasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır. X ışını atenuasyon kat sayısı dokunun atom numarasına ve fotonun enerjisine bağlıdır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hemde kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşır. Düşük enerji seviyesindeki atenuasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenuasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının kemiğe ait olduğu hesaplanmaktadır. Radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmaktadır. Yüksek (140 keV) ve düşük (40keV) enerjili olmak üzere iki ayrı enerji seviyesinde X ışınları kullanılmaktadır. DEXA sistemi operatör konsölü ve inceleme masasından

(hasta yatağı, kontrol paneli, X ışın tüpü ve dedektörleri içeren C kolu) oluşur. X ışın demetinin akımı 0,5 -5 mA düzeylerinde olup, dual enerji spektrumunun sağlanması için ya K-edge filtreleme işlemi yada kVp switching teknikleri kullanılmaktadır. X ışınları pencil beam veya fan beam biçiminde inceleme alanına gönderilmektedir (65).

Duyarlılık oranı yüksektir. Tüm vücut, ön-arka ve lateral vertebra ve femur ölçümü yapılabilir. Tarama iki boyutludur (gr/cm^2) ve alansal yoğunluğu verir. Periferik ölçümde yapılabilir. Alınan radyasyon dozu 1-5 mrem'dir. DEXA ile yapılan ölçümlerde doğru veriler elde edebilmek için cihazın düzenli olarak kalibre edilmesi gerekir. Bu, günlük kalibrasyon ve en az haftada bir kez kalite kontrol fantomu ile yapılan kalibrasyon şeklinde olmalıdır. DEXA raporlarında hastanın yaş cinsiyet ve ırk gibi demografik verilerin doğru girilmesi gerekir. Ülkemizde kullanılan cihazların hemen hepsinde sağlıklı toplum referans değerleri olarak Amerika ve Avrupa verileri kullanılmakta olup, normal populasyon referans değerleri yönünden yapılan araştırmalar ve veri birikimi kısıtlıdır. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması ön koşuldur (71).

Lomber vertebra KMY ölçümü için hasta çekim masasına yatırılır. Lomber lordozu azaltmak için, hastanın dizlerinin altına uygun aparatlar yerleştirilerek kalça ve diz hafif fleksiyona getirilir. DEXA sistemlerinde genel olarak L1-L4 vertebralar posterior –anterior veya anterior –posterior projeksiyonda tetkik edilirler. Osteofitik oluşumlar, abdominal aortadaki kalsifikasyonlar, dejeneratif faset hipertrofisi ve dejeneratif disk hastalığına bağlı intervertebral aralığın daralması gibi nedenler PA veya AP projeksiyondaki incelemelerde KMY değerlerinin olduğundan yüksek çıkmasına neden olabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda DEXA yönteminin önemli bir eksikliğini oluşturmaktadır. Bu nedenle lomber vertebranın lateral projeksiyonda DEXA inceleme tekniği geliştirilmiştir. Lateral DEXA incelemeleri kortikal kemiği oluşturan vertebra oluşumlarını ekarte ederek, trabeküler kemiği oluşturan vertebra korpusunun yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak vermektedir. Bununla birlikte lateral DEXA yönteminde L4 seviyesinde iliak krest ve L2 seviyesinde kostalara bağlı oluşabilen üst üste binme sonucu, ölçülen kemik yoğunluğu gerçek değerinden hafif yüksek bulunabilir (72).

Kalça femur dansitometri ölçümü dominant olmayan ekstremiteden yapılmalıdır. Hasta sırt üstü pozisyonda yatarken ayaklar 30 cm açık ve kalça 25 derece içe rotasyonda olacak şekilde pozisyonlanır. Bu pozisyonda femur boynu masaya paralel hale getirilerek X-ışınlarının boyna 90 derecelik açıyla gelmesi sağlanmış olur. Kalça, özellikle de femur boynu kortikal kemikten zengindir. Wards bölgesi üç trabeküler çizginin birleştiği noktadır ve yapısı trabekülerdir. Ancak çok sınırlı bir alan olduğu için bu bölgeden elde edilen değerlerin belirleyici özelliği düşüktür. Kalça değerlendirilmesinde genellikle femur boynu ya da total kalça KMY'si kullanılır (71).

Periferik bölgelerin KMY ölçümlerinde distal radius, falankslar ve kalkaneus kullanılmaktadır. Distal radiusun DEXA incelemesinde radiusun ultradistal, distal ve radius shaftı kısımlarının KMY incelemesi yapılır. Bunlardan ultradistal bölge trabeküler kemiğin en fazla bulunduğu kısım olması nedeniyle ön kol KMY değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemler tarama çalışmaları için kullanışlı olmakla birlikte tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılmazlar ve standart DEXA incelemelerinin düşük hata oranlarına sahip değildirler. Bununla birlikte tasarlanan alanlardaki fraktür riskini ölçmek ve tahmin etmek için iyi bir KMY değerlendirilmesine olanak sağlamaktadırlar. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil OP'un takibinde daha fazla önem kazanmaktadır (72).

DEXA cihazının kullanımını kısıtlayan özellikleri ise aletin pahalı oluşu, röntgen teknisyenine ihtiyaç göstermesi ve portabl olmayışıdır. Yalnızca kemik yoğunluğu hakkında bilgi verip, kemik kalitesi hakkında yeterli bilgi vermemesi DEXA tekniğinin dezavantajları arasındadır. Ek olarak vertebradan yapılan ölçümlerde; osteofitler, aortik kalsifikasyonlar ve dejeneratif değişiklikler nedeniyle KMY'nde yalancı artmalar saptanabilir (73). Lumbal vertebradaki dejeneratif değişiklikler KMY'i kadınlarda %16, erkeklerde %21 oranında artırırken, femurda bu oranlar %6 ve %12'dir. Faset eklem dejenerasyonu şiddetine bağlı olarak KMY'yi 0,28 - 0,47 gr/cm² artırmaktadır. Şiddetli dejeneratif değişikliklerin olduğu vertebra bölgesinin ölçüm alanından çıkarılması ya da değerlendirilmenin ön arka yerine lateral vertebra ölçümleri ile yapılması gerekir (71). Kompresyon kırıkları ve dejeneratif değişiklikler vertebralar arasında uniform olmayan KMY değerlerine

neden olabilir. Lomber vertebra radyografisinde kırık izlenirse bu vertebra analizinden çıkarılır. Kompresyon kırıkları tipik olarak vertebra yüksekliğinde azalma ve KMY'de artışa neden olur. Kırık vertebradaki KMY artışı $0,07 \text{ gr/cm}^2$ (%9) civarındadır, bu da Z değerini -2,3'den -1,6'ya düşürür. Genellikle konvansiyonel radyografiler DEXA tekniğinin rutin bir parçası olmakla beraber, eğer elde radyografi mevcut ise DEXA incelemesinden önce dikkatle değerlendirilmelidir (73).

Kemik dansitometrisi açısından hasta seçim kriterleri;

-Radyografilerde osteopeni ve /veya vertebral deformite varlığı ile ilgili kanıtlar, boya kısıalma, dorsal kifozda artış.

- Daha öncesine ait frajilite fraktürü öyküsü.

- Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı(6 aydan fazla 7,5 mg ve üzerinde).

- Prematür menoz (45 yaş altında).

- Uzamış ikincil amenore(1 yıldan fazla).

- Primer hipogonadizm.

-OP ile ilişkili kronik hastalıklar.

-Annede kalça kırığı öyküsü.

-Vücut kitle indeksinin düşük olması(19 kg/m^2 altı) (71).

Günümüzde kullanılan kemik mineral yoğunluk ölçüm yöntemlerinin karakteristik özellikleri ve kırık riskini belirleme konusundaki karşılaştırmaları klinisyenler tarafından önemsenen konulardır (Tablo 10) (74).

Tablo 10: Kırık riskini belirleme açısından karşılaştırma

Fahtör	DEXA	QCT	US
Maliyet	Orta	Yüksek	Düşük
Radyasyon	Düşük	Yüksek	Yok
Taşınabilirlik	Sınırlı	Yok	Var
Ölçülen bölge	Omurga, Kalça, Ön kol	Omurga, Kalça	Kalkaneus
Kesinlik	Çok iyi	İyi	Düşük
Tedaviye yanıtın monitorizasyonu	Çok iyi	İyi	Düşük

KMY Değerlerinin yorumlanması:

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak DSÖ tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır(Tablo11) (2).

Tablo 11: DSÖ tarafından KMY değerleri ve kırık varlığına göre tanımlamalar

KMY durumu	SD	T-skoru
Normal	< 1	-1'den daha iyi
Osteopeni	1-2,5	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	>2,5	-2,5'dan kötü
Yerleşmiş osteoporoz	>2,5 ve bir veya daha fazla kırık	-2,5'dan kötü ve bir veya daha fazla kırık olması

KMY skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (T ve Z skorları) kullanılmaktadır. T skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş, genç erişkin) KMY ortalamasından standart sapmayı ifade etmektedir.

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Genç erişkin KMY}}{\text{Genç erişkin standart deviasyonu}}$$

Formülü ile hesaplanır. T skorundaki belirgin azalma, KMY değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir.

Z skoru ise, aynı cins ve yaş grubundaki bireylerin KMY ortalamasından standart sapmayı gösterir.

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Kendi yaş grubu KMY}}{\text{Kendi yaş grubu standart deviasyonu}}$$

Formülü ile hesaplanır. Rutin uygulamalarda OP tanısında T skorunun kullanılmasından dolayı, Z skorunu ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte örneğin çok negatif bir Z skoru, kendi yaş grubundaki emsallerine göre, bireyin KMY'nun daha kırılabilir olduğunu göstermektedir. Böyle bir durumda hastada sekonder bir problem olabileceği konusunda uyanık olunmalıdır (65).

KMY'ndeki genç –erişkin veya bireyin kendi yaş grubu ortalamasından %10 sapma T ve Z skorlarında +/- 1'lik değişmeye neden olmaktadır. KMY değerindeki azalmaya bağlı olarak osteoporotik kırık riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. KMY'da 1SD düzeyindeki azalma fraktür riskinde 2 kat artışa karşılık gelmektedir. Vertebra ve kalçanın önemli ölçüm alanları olması, bu alanlarda osteoporotik fraktürlerin sık olarak ortaya çıkması nedeniyledir. Hastanın OP tedavisine cevabının izlenmesinde ise vertebra korpuslarındaki metabolik olarak aktif kemik mevcudiyeti (trabeküler kemik) nedeniyle, vertebra kemik ölçümü daha duyarlıdır (65).

D) Diğer Yöntemler:

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Kemik kalitesinin ve kemiğin gücünün değerlendirilmesi aşamasında şu parametreler önem kazanmaktadır:

- Trabeküllerin kalınlığı ve yer kaplama oranı
- Bağlantıların güçlülüğü
- Geometrik yapı özellikleri

Son yıllarda kemiğin mikro-strüktürel yapısı ve yoğunluğunun değerlendirilmesinde MRG kullanılmaya başlanmıştır. Bu tekniğin, trabeküler kemiğin yapısı ile ilgili bilgi verebilme özelliği ileride güçlü bir araştırma yöntemi olma potansiyeli taşıdığına göstergesidir. Kemik yoğunluğu, mikro yapı ve kırık

ilişkisi ancak bu şekilde objektif olarak ele alınabilecek ve kırıkların önlenmesi açısından agresif tedaviye gereksinimi olan hastaların belirlenmesini amaçlayan rutin klinik uygulamalar arasında yerini bulacaktır (75,76).

Mikro Bilgisayarlı Tomografi(m-CT):

Bu teknikte X ışınları önce kemik örneğinden, kolimatörden ve sintilatörden , daha sonra dedektörden geçer. Onbeş otuz mm aralığında kesitler alınır. Seri projeksiyonların kombinasyonu ile üç boyutlu görüntü elde edilir.

Kemiğin mimari yapısını değerlendirmeye yönelik olarak planlanan çalışmalarda; trabeküllerin değerlendirilmesi, mimari yapının karakteristik özelliklerinin belirlenmesi ve fonksiyonel ölçümlerin niceliğinin saptanması, kemik sağlığının anlaşılmasında en önemli adımdır. Bu anlamda yeni tedavilerin geliştirilmesinde, gerekse osteoporotik kırıkların oluşumunda kemik mimarisinin öneminin belirlenmesinde üç boyutlu görüntü yöntemleri son derece önemli avantajlar sağlamaktadır (77,78).

3-Nükleer Tıp Yöntemleri:

Akut sırt ağrısı ile gelen hastalarda yeni gelişmiş bir vertebra kırığı lineer paternde radyoaktif madde tutulumunda artış ile kendini gösterir. İyileşmekte olan eski kırıklar ile ağrıya neden olan yeni kırıkların ayırımında sintigrafi anlamlıdır. Ayrıca vertebralarda kollapsa neden olacak metastaz, infeksiyon veya Paget hastalığının erken tanı ve ayırıcı tanısında da önemli yeri vardır. Osteomalazi, primer hiperparatroidi, renal osteodistrofi gibi hastalıklarda hem tanı, hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde nükleer tıp yöntemlerinden yararlanılmaktadır (79).

1.9.3. Histomorfometri:

Günümüzde kemik kalitesi hakkında bilgi verecek diğer invaziv olmayan tekniklerin gelişmesine rağmen, histomorfometri kemik dokusunun yapısını hücresel düzeyde gösterip ölçebilen tek yöntem olarak varlığını korumaktadır. OP'da kemik biyopsisi ve histomorfometrik incelemenin klinik kullanımı üç ana gereksinimi karşılar. Bunlar kemik hastalığının tanınması, osteomalazi, sistemik mast hücre hastalığı veya diğer kemik iliği anormalliklerinden ayrılması, OP'un altında yatan mekanizmanın hızlı döngülü yada düşük döngülü alt tipi açısından değerlendirilmesi

ve terapötik yaklaşımların kemik kalitesi ve kemik döngüsü üzerine etkisini ölçmektir. OP tanısında dokuya dayalı en geniş kullanım bulan teknik iliak kemikten alınan örnekte ilik mesafesini içeren kemiğin miktarını histomorfometrik olarak ölçmektir. Dekalsifiye edilmemiş transiliak kemik biyopsilerinde yapılan histomorfometrik ölçümler kemik kitlesinin histolojik değerlendirilmesine, özellikle de kortikal ve trabeküler kompartmanların ayrı ayrı ölçümüne izin verir. Transiliak kemik biyopsisinin yan etkileri arasında hematoma, ağrı, femoral nöropati ve cilt enfeksiyonu sayılmakta olup, genel komplikasyon oranı % 0,52 olarak bildirilmiştir (80,81).

Genellikle kemik biyopsisi spontan kırığın açıklanamadığı durumlarda veya myelom, osteomalazi, hiperparatroidi şüphesinde yapılır. OP'un geniş taraması için kemik biyopsisi öncelikle diğer kemik tarama yöntemlerine tercih edilen uygun bir yöntem değildir. Öte yandan kemik biyopsisi osteomalazi tanısında kesin bir yöntem olarak kullanılır (82).

1.10. Ayırıcı tanı:

Metabolik kemik hastalıkları, serum mineral, Ca regüle edici hormonlar, kemik büyüme faktörleri veya sitokinlerdeki değişikliklere bağlı olarak kemikte mineralizasyonun ve rezorpsiyonun bozulduğu ve buna ikincil olarak kemik dokusunun etkilendiği kemik ağrısı ve kırıklar ile karakterize hastalıklardır. Yetişkinlerde osteopeni yapan nedenler; OP, Osteomalazi, Hiperparatroidi, Hipertroidi, Maling hastalıklar, genetik defektler (Osteogenesis imperfecta tarda, Orak hücreli anemi, Lipid depo hastalıkları) dir (83).

Osteopeninin ortaya konmasında ve ayırıcı tanısının yapılmasında anamnez ve fizik muayene, rutin röntgen tetkikleri, kemik kitlesinin ölçümü, serum ve idrar laboratuvar tetkikleri önem taşır. Osteopeni saptanan hastalardan başlangıçta istenen rutin laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, ESR, serum proteinleri, serum Ca, inorganik fosfor, alkalin fosfataz, böbrek fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrarda Ca ve kreatinin atılımlarıdır. Postmenopozal ve senil OP'da bu tetkiklerin hepsi normaldir. Ancak kırık sonrası bir süre serum ALP seviyesi yüksek kalır. Gerekli hastalarda osteopeninin nedeninin saptanması için tiroid fonksiyon testleri, PTH, 25(OH) Vit D3, protein elektroforezi, gerektiğinde iliak kanat kemik biyopsisi ve kemik iliği

biyopsisi istenmelidir. Osteopenisi olup da, tanısı kesin konmayan veya tedaviye yanıt alınmayan hastalarda, kemik döngüsü ve kantitesinin saptanması amacıyla iliak kanat kemik biyopsisi sıklıkla yararlı olmaktadır (84).

Osteomalazi D vitamin eksikliği veya metabolizmasındaki bozukluk sonucu kemik matriksinin mineralizasyon bozukluğu söz konusudur. Radyolojik olarak özellikle apendeküler kemikte simetrik psödofraktürler (looser çizgileri), bikonkav vertebra, triradiate pelvis ve protrisio asetabuli görülür. Laboratuar bulgularında da serum Ca ve fosforu azalmış, ALP artmış, PTH ve 25(OH) vit D3 artmıştır. Ancak, bazı hastalarda kesin tanı için kemik biyopsisi gerekebilir (84,85).

Hiperparatroidi de klasik olarak kemik ağrıları, böbrek taşı oluşumu, abdominal kramplar ve psikolojik problemlerle seyreder. Radyolojik olarak subperiostal rezorbsiyon, kemik korteksinin düzensiz mineralizasyonu ve erezyonları ile karakterize olup bu bulgulara falankslarda rastlanılmaktadır. Klavikula distal uçları, simfiz pubis ve iskion kollarında rezorbsiyon ve kafa kemiklerinde güve yeniği şeklinde lezyonlar diğer radyolojik bulgularıdır. Laboratuar bulguları olarak PTH'da artma, hiperkalsemi, hipofosfatemi, ALP artışı, idrarla atılan Ca'un artması söz konusudur (85).

Paget hastalığı etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalık olup kemik yıkım ve bunu takiben kemik yapımının arttığı bir hastalıktır. Hastalık genellikle asemptomatik veya minimal semptomlarla seyreder. Kemik ağrısı ve deformiteler en sık rastlanan şikayetleridir. En çok tutulan bölgeler lumbosakral omurga, kafatası, pelvis, femur ve tibiadır. Sık görülen deformiteler kifoz, ekstremitelerde eğilmeler ve kafa tasında genişlemedir. Radyolojik olarak hastalığın gidişine eş zamanlı başlangıçta fokal radyolusent görünüm izlenirken tamir ilerledikçe artmış dansitede kemik adacıkları görülür. Laboratuar olarak ALP artar, idrarda hidroksprolin artar, serum ve idrar Ca düzeyleri normaldir. Aşırı tutulumu olan hastalarda immobilizasyon nedeniyle hiperkalsemi ve hiperkalsüri görülebilir (85).

Neoplastik durumlar difuz kemik mineral kaybına neden olabilir, bu çoğu hastada hiperkalsemi ile birlikte görülmektedir. OP'da kompresyon kırıkları çoğunlukla alt dorsal ve üst lomber vertebralarda görülür. Altıncı dorsal vertebranın üstündeki kırıklarda malignite akla gelmelidir. Bir vertebranın posterior kamalaşması yine

metaztatik olayları düşündürmelidir (84,85). OP ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar bulguları tablo12’de özetlenmektedir (86).

Tablo 12: OP’la birlikte olan bazı hastalıklarda laboratuvar bulguları

	SERUM					İDRAR		
	Ca	PO4	ALP	PTH	25OHD3	Ca	PO4	HP
İdiopatik OP								
Yüksek döngülü	N	N	↑	N	N	↑	N	↑
Yavaş döngülü	N	N	N	N	N	N	N	N
Osteomalazi	↓N	↓	↑	N↑	N↓	↓↑	N↓↑	N
Hipertroidi	N	N	N↑	N	N	N↑	N	↑
PrimerHiperparatroidi	↑	↓	↑	N↑	N	↑	↓	↑
Renal Osteodistrofi	N↓↑	N↓	N↓	↑	N	↓	↓	↑
Metaztatik kemik Tm.	N↑	N	N↑	N↑	N	N↑	N	↑

1.11. Tedavi:

OP tedavisinde amaç; ağrı, rahatsızlık hissi ve diğer komplikasyonları önlemek, OP’ya yol açan diğer faktörleri gözden geçirmek, kemik kütlesini artırmaktır. OP tedavisi;

1-Kalça veya vertebra fraktürü olanlar

2-Vertebra veya femur T skoru -2,5 altında olanlar

3-Eski kırık öyküsü ve düşük kemik kütlesi olanlar(Tskoru -1 ile -2,5 arasında olanlar)

4-Yüksek kırık riski, sekonder nedenleri (glukokortikoid kullanımı, immobilizasyon) ve düşük kemik kütlesi olanlara; mutlaka geçikmeden tedavi verilmelidir.

OP tedavisinde kullanılan ajanlar 3 gruba ayrılır;

1-Kemik yıkımını azaltanlar: Kalsiyum,D vitamini,Östrojenler, Kalsitonin, Bifosfonatlar, Antiöstrojenler

2-Kemik yapımını artıranlar: Sodyum florür, Testesteron, Anabolik steroidler, Parathormon

3-Çift etkili: Stronsiyum ranelate (87).

1-Kalsiyum: Ca dengesinin negatife döndüğü durumlarda PTH düzeyi yükselmekte ve bu da kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır. KMY'nda azalma osteoporotik kırıkların gelişiminde en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Bu riski en az seviyede tutabilmek için ergenlik çağının sonuna kadar olan sürede maksimum kemik yoğunluğuna erişmek daha sonraki dönemde bu yoğunluğu korumak ve yaşlılıkta da yoğunluk kaybını en azda tutmak ideal hedef olmalıdır.

Bu hedefi gerçekleştirmek için ise yeterli miktarda ve düzenli olarak Ca ve vitamin D almak çok önemlidir (88).

Ca desteği verilen kadınlarda verilmeyenlere oranla kemik kayıp hızının belirgin olarak azaldığı gözlenmiş ve kemik dansitesinde de %1-3 artış bildirilmiştir (83).Günlük Ca ihtiyacı, yaşa göre değişkenlik gösterir.Üç sekiz yaşları arası 800mg/gün, 9-17 yaşları arası 1300 mg/gün, 18-50 yaşları arası 1000 mg/gün, 50 yaşından sonra ise 1200 mg/gün olarak belirlenmiştir (113).

2-D Vitamini: D3 vitamini güneş ışınının etkisiyle deride sentezlenen steroid yapısında bir hormondur. Vitamin D ayrıca diyetteki hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinler aracılığıyla alınır.Vitamin D karaciğer ve böbrekte iki hidroksilasyon basamağıyla aktif hormon [1.25(OH)2D3] haline dönüşür. D vitaminin hedef organları barsak, kemik ve paratiroid bezidir. Barsaklarda Ca absorpsiyonunu artırır, PTH salınımını inhibe eder. Kemikte ise mineralizasyonu ve hücre farklılaşmasını stimüle eder. Bir taraftan kemik rezorpsiyonunu arttırırken, bir taraftan da osteoblastların olgunlaşmasına katkıda bulunur. OP tedavisinde Ca ve D vitamini diğer ajanlarla birlikte kullanılmalıdır (89,90). Ellibir yetmiş yaş arasında 400-600 İÜ/gün, bu yaşın üzerinde 800 İÜ/gün dozlarda tavsiye edilmektedir (91).OP tedavisi amacıyla D vitamininin aktif metabolitlerinden olan kalsitriol ve alfa kalsitriol kullanımı D

vitamini supplementasyonundan farklıdır. Günlük 0,25-1 µg kalsitriol verilen hastalarda vertebra ve apendiküler kemiklerde KMY artışı saptanmıştır (92).

Yeterli miktarda ve düzenli olarak D vitamini ve Ca alınması, maksimum kemik yoğunluğuna ulaşma ve OP'dan korunmada çok önemlidir. Ancak D vitamini ve Ca, günümüzde OP tedavisinde tek başlarına kullanılacak ajanlar olarak görülmemektedir. Buna karşılık diğer ilaçlar ile OP tedavisi yapılırken Ca ve D vitamini yardımcı ajanlar olarak tedavide yer almalıdırlar (88).

3-Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Postmenapozal HRT başlama endikasyonları üç ana grupta incelenebilir;

- Östrojen eksikliğine bağlı semptomlar; vazomotor semptomlar, ürogenital şikayetler, psikolojik, ruh hali değişiklikleri

- Kardiyovasküler morbiditeyi azaltma amaçlı

- OP tedavi ve profilaksisi (93).

Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında hormon tedavisi ile kırık oranlarında %33'e varan azalma ile birlikte meme kanseri ve koroner arter hastalığı riskinde artış gözlenmiştir (94).

Önerilen günlük dozlar; 2 mg estradiol, 0,625 mgr konjuge östrojen, 1,25 mg estron, 50 µgr estradiol ve 2,5 mgr tibolon şeklindedir. Bunlara ek olarak verilecek olan 2,5 mgr medroksiprogesteron asetat KMY'da tek başına östrojen kullanımından daha fazla bir artış sağlamaktadır. HRT'ne başlama yaşı ve devam etme süresi konusunda kesin bir kanıya varılmış değildir (83).

Östrojen, perimenapozal dönemde OP'un önlenmesi için bir tedavi alternatifidir, ancak WHI çalışmasında gösterilen yan etkilerinden dolayı, ilk tedavi seçeneği için uygun ajan değildir. Çünkü, OP'a bağlı kırık riskini, artmış meme kanseri, inme, venöz tromboembolizm, kardiyovasküler hastalık riski pahasına azaltmaktadır. Sonuç olarak, bifosfanatlar ve raloksifen, OP profilaksisinde ve tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmektedir (93).

OP riskini azalttığı bilinen HRT'nin kırık riskini azaltma konusundaki etkisi sınırlıdır. Uzun süreli kullanımda yan etkiler, özellikle artan meme kanseri riski, kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle erken postmenopozal dönemde klimakterik

yakınmaların kontrolü HRT için birincil endikasyondur. Kemik koruyucu etkisi sadece ek bir fayda olarak görülmeli ve tedavi süresi 5 yılı aşmamalıdır (95).

4-Kalsitonin: Tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden salınan peptid yapısında bir hormondur. Kalsitonin, tübüler Ca geri emilimini inhibe ederek serum Ca seviyesini düşürür. Osteoklast oluşumunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Subkütan enjeksiyon ve nazal sprey formu vardır (96).

Kalsitoninin 200 IU'lük nazal sprey tedavisinin yeni vertebra kırığı oluşumunu %36 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı PROOF çalışmasında gösterilmiştir. PROOF çalışmasının sonuçlarına göre omurga kırığı bulunan 926 kadında 200 IU salmon kalsitonin günlük 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini ile birlikte kullanımı KMY üzerine küçük bir etkisi olmasına rağmen yeni omurga kırığı görülme riskini %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (97).

Bir diğer önemli noktada pek çok klinik araştırma ile kanıtlanmış olan osteoporotik kemik ağrılarında analjezik etkisidir. Bu etkiyi santral sinir sistemi yoluyla yaptığı görüşü hakimdir. Özellikle akut vertebra kırıklı olgularda bu şekilde fonksiyonel kapasiteyi artırmaktadır. Toksik etkisi gözlenmemiş olan kalsitoninin %10-20 oranında rastlanan yan etkileri bulantı, kusma, injektabl preparat kullananlarda enjeksiyon yerinde inflamasyon bulguları, yüzde kızarıklık, ciltte raşır. Doza bağlı gelişen bu etkiler intranasal uygulamalarda çok daha az orandadır (83).

5-Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, Ca karbonat'ın presipitasyonunu inhibe eden pirofosfat analoglarıdır. Antirezorptif etkilerini; progenitör hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünü engelleyerek ve erken apoptoz ile osteoklast sayısında azalmaya neden olarak ve osteoklast aktivitesini inhibe ederek gösterirler (98,99). Bifosfonatların plazma yarı ömürleri çok kısadır. Ancak kemiğe yerleşen bifosfonatların yarı ömrü yaklaşık 10 yıl hatta daha fazladır (100).

İlk jenerasyon bifosfonatlar olan etidronat ve klodronat osteoporoz tedavisi için onaylanmamıştır. Alendronat ve risedronat ise nitrojen içeren ikinci jenerasyon bifosfonatlardır (101).

Postmenopozal OP tedavisinde, alendronat, risedronat ve ibandronat FDA tarafından onaylanmıştır (56). Alendronat günde 5 mg ve haftada 35 mg OP'dan korunmada, günde 10 mg, haftada 70 mg OP tedavisinde onaylanmıştır.

Risedronat günde 5 mg, haftada 35 mg OP'dan korunmada ve OP tedavisinde onaylanmıştır. İbandronat günde 2,5 mg ve ayda 150 mg OP'dan korunmada ve OP tedavisinde kullanılmaktadır (102). Alendronat ve risedronat, KMY'ünü arttırmakta, kalça ve vertebra kırıklarını %50'ye varan oranlarda azaltmaktadır. Kırık önleyici etkilerinin bir kısmından KMY artışı sorumludur (101). İbandronat, vertebra kırıklarını azaltmaktadır (102).

Alendronatın, 10 mg/gün dozunda KMY 'nu artırdığı, yeni vertebral ve non – vertebral kırık insidansını ise %47-56'ya varan oranlarda azalttığı geniş hasta serili çalışmalarda gösterilmiştir (103). Risedronat, 5 mg/gün dozunda 2458 postmenopozal kadında 3 yıl süren bir çalışmada, vertebra kırık insidansında % 41, non –vertebral kırık insidansında ise % 39 azalma saptanmıştır (104).

İntravenöz olarak uygulanan zolendronik asitin, malign hiperkalsemi multiple myelom ve iskelet metastazlarında kullanımı onaylanmıştır. Bir yıl süre ile tek 4 mg'lık zolendronik asitin, postmenopozal kadınlarda, osteoporotik kırık riskini azaltıcı etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren faz 3 çalışmaları devam etmektedir (101).

Özefageal hasar, kas-iskelet ağrısı, nadiren çenede osteonekroz, gözde inflamasyon gibi yan etkileri olan bifosfonatlar, hipokalsemi, renal yetmezlik özefagusta striktür olanlarda kontrendikedir. Yutma güçlüğü, şiddetli gastroözefageal reflüsü olanlarda, gastrik bypass geçirenlerde, uzun süre antikoagülan alanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir (56). Ağız yoluyla verilen bifosfonatlar ince bağırsağın üst kısmından emilir. Ancak ideal koşullarda bile emilimi zayıftır. Absorbsiyonu; içecek, yiyecek, Ca, Mg, Fe, Al tuzu içeren ilaçlarla dahada azalır. Oral alınan dozun %5'inden daha az bir kısmı emilir. İlaç alımı için en uygun zaman bir gecelik açlık sonrası sabah ilk olarak alınmasıdır. Oral dozdan sonra en az 30 dakika ağızdan su dışında herhangi bir şey alınmamalıdır (105).

6-Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM): SERM'ler, östrojen reseptörüne bağlanan ve selektif agonist veya antagonist olarak çalışıp östrojen yanıtı olan dokularda etkinlikleri ile birbirinden ayrılan steroid olmayan bir ilaç grubudur. Tamoksifen, raloksifen, levormeloksifen, droloksifen bilinen SERM grubu ilaçlardır. Tamoksifen sıklıkla meme kanseri tedavisinde kullanılırken, raloksifen OP'dan korunmada pek çok ülkede onay almış bir ilaçtır (29,83).

Raloksifen ile yapılmış en kapsamlı kırık riski azaltma çalışması, MORE'dir. 7705 postmenopozal kadında raloksifenin 60 veya 120 mg/gün dozlarıyla plaseboyu karşılaştıran çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmadır. Üç yılın sonunda raloksifen 60 mg/gün alan kadınlarda, morfometrik olarak belirlenen yeni vertebra fraktürü riski; OP ve vertebra fraktürü olan kadınlarda % 30, OP'lu ancak vertebra fraktürü olmayan kadınlarda % 50 oranında azaltmıştır. Günde 120 mg raloksifen alan kadınlarda risk azalması, fraktürü olmayanlarda % 50, olanda % 40'tır (106). Ayrıca bu çalışmada raloksifenin sekonder bir sonucu olarak, meme kanseri insidansının % 76 oranında azalttığı görülmüştür (107).

7-Parathormon(PTH): PTH kemik üstünde hem anabolik, hem katabolik etki gösterebilir. PTH yüksek seviyede kemik rezorpsiyonunu artırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik oluşumunu artırır. Anabolik etkisini osteoblastlar için mitojenik olan IGF-1 ve TGF- β ile gösterir. rhPTH 1-34 (Teriparatide)'in subkütan günlük enjeksiyonları OP'da değerlendirilmiş ve vertebral fraktürleri olan postmenopozal kadınlarda 21 aylık sürede yeni vertebral kırık insidansında %65-69, vertebra dışı kırıklarda %53-54 azalma sağladığı bildirilmiştir. Omurganın ve femoral boynun KMY'lerinde doza bağımlı olarak %9-13 ve %6-9'luk artışlar görülmüştür. PTH özellikle diğer ilaçlara cevap vermemiş ya da yan etkiler nedeniyle diğer ilaçların kullanılmadığı şiddetli OP olgularında yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (108,109).

8-Stronsiyum Ranelat: Strontium ranelate, iki stabil stronsiyum atomu ve bir molekül ranelik asitten oluşur Stronsiyumun etki mekanizması çift yönlüdür. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümünü ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik yapımını artırır, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılar. Stronsiyum, trabeküler mikromimariyi iyileştirmekte, kortikal hacmi ve kalınlığı arttırmaktadır. SOTİ ve TROPOS çalışmalarında stronsiyum ile 3 yıllık tedavinin sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35 azalma sağlamıştır. Stronsiyum ranelate kalça kırığı riskinde ise %41 azalma sağlamıştır. KMY'da ise lomber vertebrada %14, femurda %8,3 artış sağlamıştır (110,111).

9-Osteoporozda Yeni Tedavi Yaklaşımları:

Osteoprotegerin TNF reseptör ailesinden olan osteoklast diferensiyasyon faktörünün reseptörüdür. Güçlü bir antiosteoklastik ajandır ve OP tedavisinde kullanımı olasıdır. Tedavideki yeri araştırılmaktadır (112).

Statinler invitro çalışmalarda, kemik morfogenetik protein 2 üretimini artırarak osteogenesisi iyileştirmiş ve bu yolla kemiği etkileyebileceği gösterilmiştir. Statinerin kullanımı ile kırık riski azalması bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

İpriflavon invitro deneylerde, doğrudan osteoklastik etkisi gösterilmemiş, ancak osteoblastik kemik formasyonunu aktive edebileceği ileri sürülmüştür.

Anabolik steroidler olarak tanımlanan progestinler OP tedavisinde henüz onay almamış bileşiklerdir.

Growth hormon tedavisi ile kemik kütlesi artışları görüldüğünden, OP tedavisinde ne ölçüde etkili olduğu tartışma konusu olmuştur.

Fluorid uzun yıllardır kullanılmasına karşın, OP tedavisi için onaylanmamıştır. Birçok kontrollü çalışmada, özellikle omurga KMY artışları PTH ile kıyaslanabilir düzeyde olup, antirezorptiflerden daha fazladır. Kemik kütlesindeki bu artışlara karşın, kırık riski aynı oranda azalmadığından, üstelik periferik kırıklar arttığından, kemik kalitesini bozduğu, bunu hidroksiapatit kristallerini fluoroapatit kristallerine dönüştürerek yaptığı görüşü hakimdir (91).

1.12. Osteoporozdan korunma ve rehabilitasyonu :

OP'dan korunma doğum öncesi başlar ve yaşam boyu sürer.OP'dan korunma 3 aşamada yapılmaktadır.

1-Primer korunma: İskelet büyümesi sırasında doruk kemik kütlesine ulaşabilmesi için alınan önlemlerdir. Kemiğin tam potansiyeli için gelişmesi için yeterli Ca, D vitamini ve protein içeren dengeli bir diyet, çocukluk ve adolosan dönemden itibaren kemiklere stres oluşturan fiziksel egzersiz gereklidir. Puberte öncesi ve puberte sırasında uygulanan egzersizler KMY'da önemli değişikliklere neden olurlar. Büyüyen iskeleti egzersizin hangi yoğunlukta ne oranda etkilediği konusunda net bir çalışma yoktur. Bununla beraber, aktivitenin tipi hakkında bazı fikir birliktelikleri vardır. Yük bindirici aktiviteler, özellikle jimnastik, paten,

basketbol, voleybol gibi sportif aktivitelerinin, iskelet yoğunluğu üzerine olan etkileri istenen yöndedir.

2-Sekonder korunma: Menopoz ve yaşlanma ile ilgili kemik kütlesi kaybının önlenmesidir. Ana amaç doruk kemik kütlesinin korunması ve kemik kaybının önlenmesidir. Bu amaçla risk grubundaki kişilerde OP gelişiminin önlenmesi ve oluşabilecek komplikasyonların azaltılması için bazı hazırlayıcı faktörlerin kontrol altına alınması gereklidir. Sedarer yaşayanlarda OP gelişim riski yüksek olduğundan bu kişilere daha aktif bir yaşam tarzı önerilir. Alkol, kahve ve sigaranın aşırı kullanımı engellenmelidir. Bu dönemde yüksek risk grubunun belirlenmesi ve değiştirilebilenlerin düzeltilmesi, düzenli fizik aktivite düzenlenmesi, yeterli Ca ve D vitamini alımının sağlanması, gerekirse hormon replasman tedavisi uygulanması gereklidir. Yetişkinlerde egzersizin perimenopozal kemik kaybını yavaşlattığı yada önlediği konusunda çelişkili çalışma sonuçları dikkati çekmektedir .Ancak mevcut çalışmaların önemli çoğunluğunda kemik yapıya vücut ağırlığına bağlı stresin etkilediği yüklenme bölgelerinde KMY’da % 1-3 artışlar bildirilmiştir. Bu etki genellikle egzersiz kesildiğinde kaybedilir. Optimal kemik yoğunluğunun oluşabilmesi için kemik yapıya mekanik gerilim yada stres uygulanması gerektiğini biliyoruz, ancak hangi egzersiz tipinin hangi dozda yada şiddette ve sıklıkta uygulanacağı konusu henüz açık değildir. Nitekim prospektif çalışmalarda yoğun aerobik ve güçlendirme egzersizleri ile kemik yoğunluğunda artış izlenmektedir, ancak yürüme postmenopozal kemik yoğunluğunun korunması için tek başına etkisizdir.

3-Komplikasyonların önlenmesi (86, 114, 115).

Yaşa göre günlük Ca ve D vitamini ihtiyacı tablo 13’de belirlenmiştir (113).

Tablo 13: Yaşa göre günlük Ca ve D vitamini ihtiyacı

Yaş	Kalsiyum(mg)	Vitamin D(IU)
3-8	800	200
9-17	1300	200
18-50	1000	400
51-70	1200	400
> 70	1200	600

OP rehabilitasyonunda kemik kütlesinin, mobilitenin, çeviklik ve fiziksel becerilerin artırılması, özürülük yada yetersizliklerin ve ağrının azaltılması hedeflenir. En önemli noktalardan bir tanesi kırıkların önlemek olmalıdır. Oluşmuş kırık ya da komplikasyonlar sonrası ise hastanın yetersizlik yada özür durumunu en aza indirmek temel amaçtır. Belirtilen hedeflere ulaşmak için kullanılan yöntemler farmakolojik ve nütrisyonel yaklaşımlarla paralel olarak egzersizler aracılığı ile kardiovasküler enduransın, kas gücünün, postüral stabilitenin, motor kontrolün ve KMY'nun artırılması, ağrı kontrolüne yönelik fizik tedavi ajanları, çevresel düzenlemeler ve günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırmaya yönelik yardımcı cihaz yada ekipman uygulamalarıdır(114).

Akut ağrı, rahatsız edici, yoğun bir ağrıdır. Akut ağrıda yatak istirahati, 2 ila 4 gündür. Bir haftayı aşmaması gerekir. Hastanın yatağı sert olmalı, ancak üzeri 3 cm'lik köpük örtü yada sentetik koyun postu ile kaplanmış olmalıdır. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda başı ince bir yastıkla destekli olmalıdır. Ağrı için basit analjezikler kullanılır. Kalsitoninin analjezik etkisinden yararlanır. Analjezi etkisi için TENS (Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu) gibi akımlar kullanılır. Soğuk veya orta derecede ısı tedavisi ile hafif masaj, paraspinal kasların spazmının çözme yönünden yararlıdır. Derin masaj ağrıyı artırır. Vertebral kırıklar 4-6 hafta içinde iyileşir. İkinci haftada halen ağrı devam ediyorsa, NSAİD (Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar) ilaçlar ve spinal destekler kullanılır. Akut fazdan sonra hasta izometrik egzersiz programına alınır. Ancak fleksiyonda rotasyon hareketlerinden kaçınması gerekir (116).

Kronik ağrı ligamentlerin aşırı gerilmesinden dolayı, omurgada oluşan kifoz skolyoz gibi değişiklikler sonucu oluşur. Bazen kifoz, göğüs kafesinin pelvis üzerine bası yapmasına ve ağrı oluşmasına sebep olur. Kronik ağrılı hastalarda TENS, sıcak uygulamalar, biofeedback, akupunktur fizik tedavi ajan ve yöntemlerden hastanın bireysel yada grup terapi kapsamına alınmasıyla yararlanır. Kırık iyileşmesine yönelik medikal tedaviler uygulanır. Fizyoterapist ve iş uğraşı terapisti, frajil iskeletin kırık riskini azaltmaya yönelik günlük yaşam aktiviteleri, hastanın emniyeti ve ağrının azalmasına yönelik yürüme eğitimi ve destek kullanımı eğitim programı uygularlar. Ayrıca postür eğitimi, spinal destek kullanımı ve teröpatik egzersiz eğitimi uygularlar. Spinal destekler hastanın tolere edebileceği yumuşak, yarı sert

veya sert korseler şeklinde olabilir. Omurganın musküler desteğini düzeltici, kuvvetlendirici egzersizler ve karın kaslarını kuvvetlendirici egzersizler tavsiye edilir. Ancak, asla fleksiyon egzersizleri verilmez. Çünkü bu egzersizler, vertebral kompresyonu artırır ve anterior kama kırıklarına ve kifoza neden olur (116,114).

OP tedavisinde uygulanan egzersiz programı çok sayıda araştırmalar göz önüne alınarak; kas gücünü artırıcı egzersizler, postür, koordinasyon, germe egzersizleri, relaksasyon ve germe teknikleri ile solunum egzersizleri olarak sınıflanabilir. Ayrıca bu egzersiz programlarına sportif faaliyetlerde eklenebilir. En yararlı sonuçlar veren aktiviteler yürüme, koşma ve hafif aralıklı kısa yürüyüşlerdir. Bunlara ilave olarak selesi ayarlanmış bisiklet, dans etmek ve yüzmedir. Kayak ve golf sporu vertebra kırığı yönünden riskli olacağından tavsiye edilmez (116).

Gerek akut kırık varlığında, gerekse uzun dönemli korumada omurganın stabilizasyonunun sağlanması ve ağrının azaltılması için ortezler kullanılır. Akut vertebral kırık varlığında ortez kullanılması ile omurga immobilize edilip ağrı azaltılabilir ve böylece iyileşme desteklenebilir. Osteoporotik omurgada ortez kullanımı, güçsüz spinal kaslara yardımcı olur, kronik ağrıyı azaltır ve oluşabilecek kırıkları önler. Ortezler ayrıca vertebral yük artışının beklenebileceği özel durumlarda da kullanılabilir. Stabil osteoporotik vertebral kırıklarda sık kullanılan bazı ortezler vardır. Bunlar postüral düzeltme desteği (PTS), torakolomber destek ve lumbosakral veya torakolumbosakral (TLSO) ortezlerdir. Bütün ortezler 3 nokta kuvvet sistemi prensibine dayanır. Genel olarak rijid ortezler akut torakolomber kırıklar için kullanılırken, rijid olmayan ortezler stabil kırık ve ağrı varlığında kullanılırlar (51). Son yıllarda en yaygın olarak tercih edilen uygulama postüral düzeltme desteğidir. Hasta kompliansının en yüksek olduğu spinal destektir. Tüm korse uygulamaları postüral egzersizlerle, özellikle de ekstansörlerin güçlendirilmesine yönelik egzersizlerle kombine edilmelidir (117,118). Spinal ortezlerin sürekli kullanımı; gövde kaslarının güçsüzlüğüne ve atrofisine yol açtığı için, genellikle önerilmez. Sürekli ortez kullanımı, zaman içinde inaktiviteye bağlı olarak destekleyici kas yapısındaki güçsüzlüğe ikincil olarak, vertebra korpusunun kırık olasılığında artışa yol açabilir (51).

Yürüme yardımcıları (hastanın ihtiyacına göre tek uçludan dört uçluya kadar değişen destek tabanına sahip bastonlar, ön kol destekli yürüme yardımcıları, sabit ya da tekerlekli yürüteçler vb.) destek tabanını artırarak ambulasyon güvenliğini artırır ve dolayısıyla kırık riskini azaltırlar. Ek olarak ev içinde zorunlu aktiviteleri kolaylaştıracak düzenlemeler yapılmalıdır. Bunlar arasında tuvalet yükselticileri, tuvalet, banyo ve hatta yatak kenarında tutunma barları, ev içinde takılarak düşme riskini artıran unsurların ortadan kaldırılması, kolay giyilip çıkarılabilen ayakkabılar, tutacakları uzatılmış gövde fleksiyonunu engelleyen modifikasyonlar sayılabilir (114).

Yaşlılarda kırık nedenleri arasında düşmeler önemli rol oynamaktadır. Düşme nedenleri araştırılmalı ve değiştirilebilecekler için önlemler alınmalıdır (86). Düşmenin şiddeti tek başına kırık oluşumu için bağımsız risk faktörüdür ve düşmenin yönü, major çarpmanın olduğu anatomik bölge ile ilişkilidir. Yürüyüş hızının yüksek olması durumunda düşme genellikle öne doğru gerçekleşir ve daha çok ön kol kırıkları ile karşılaşılır. Yavaş yürüme hızında ise daha çok hasta olduğu yere yada yanlara düşmektedir. Özellikle yanlara olan düşmelerde kalça çevresine direkt darbe olasılığı nedeniyle kalça kırığı riski 6 kat artar. Düşme sonrası femura etkileyen kuvvetleri etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar arasında hastanın boyu, kilosu, subkutan doku kalınlığı, düşme yüksekliği, düşme sırasında vücudun konumu, kalçanın yüzeye çarpma hızı ve çarpma yüzeyinin özellikleri sayılabilir (119,120). Düşme riskinin azaltılması için egzersiz ile kas kuvveti, denge ve koordinasyonun geliştirilmesi, düşme riski yaratan hastalıkların ve semptomların kontrol altına alınması, düşme riski oluşturacak ilaçların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması, yardımcı cihaz kullanımı, çevresel düzenlemeler yapılması gereklidir (86). Düşme riski yüksek hastalarda kalça çevresi trokanterik yastıkcıklar kullanılabilir. Bu yastıkcıkların kullanımı ile kırıklarda % 53'e varan azalma saptandığı bildirilmiştir (121,122).

2. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07.10.2008 tarih ve 08/77 sayı ile onay alınmıştır

2.1. Olgular

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine kendi isteğiyle başvuran 20-79 yaş arası 350 kadın birey alındı. Bireyler çalışmanın prosedürleri ve amaçları hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

Sekonder osteoporozu neden olacak kronik hastalığı olanlar (endokrin, genetik ve fonksiyonel bozukluk); ilaç kullanımı olanlar(kalsiyum, antiepileptik, heparin, steroid, lityum ve sitotoksik ajanlar); 6 aydan uzun süre östrojen kullanımı olanlar; cerrahi müdahale sonrası erken menopoza girenler; hamileler; emzirenler, son zamanlarda oral kontrast madde kullanımı (<5gün) olanlar ve sintigrafi çekilenler (<2 gün);uzun süreli immobilizasyona neden olacak hastalığı olanlar; daha önce osteoporoz tanısı ile tedavi gören hastalar ve Sivas ili kent bölgesi dışında ikamet eden bireyleri çalışmaya dahil etmemek için bir anket formu kullanıldı. Ek olarak; tam kan sayımı, BUN, kreatin, AST, ALT, ALP, Ca, Fosfor, Mg, PTH, T3,T4,TSH, ESH bakılarak anormal değerleri olanlar çalışmaya alınmadı. Bu kriterleri karşılayan 350 kadın bireye DEXA yöntemi (Hologic QDR 4500 W cihazı) ile postero-anterior yönde lomber omurga (L1-L4) ve sol kalça (femur boynu, trochanter, total kalça) KMY değerleri ölçüldü. Ölçümler süresince imalatçı firma tarafından tavsiye edilen protokoller kullanıldı. Alet kalibrasyonları üreticilerin tavsiyesine göre günlük ve haftalık yapıldı. Fantomun hata oranı tüm bölgelerde % 1'den daha az olarak ölçüldü.

Elde edilen KMY değerleri dekatlara göre 6 grupta sınıflandırıldı (20-29'dan 70-79'a kadar). Elde edilen KMY değerleri istatistiksel olarak değerlendirilerek Sivas İli kent bölgesinde yaş gruplarına göre normal KMY referans değerleri belirlendi.

2.2. İstatiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi, Tukey testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, regresyon ve korelasyon analizleri uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Yaş gruplarına göre bireylerin demografik özellikleri tablo 14’de gösterilmektedir. Bireylerin menarş yaşı $13,6 \pm 1,35$,menopoz yaşı $48,2 \pm 3,13$ ’ idi.

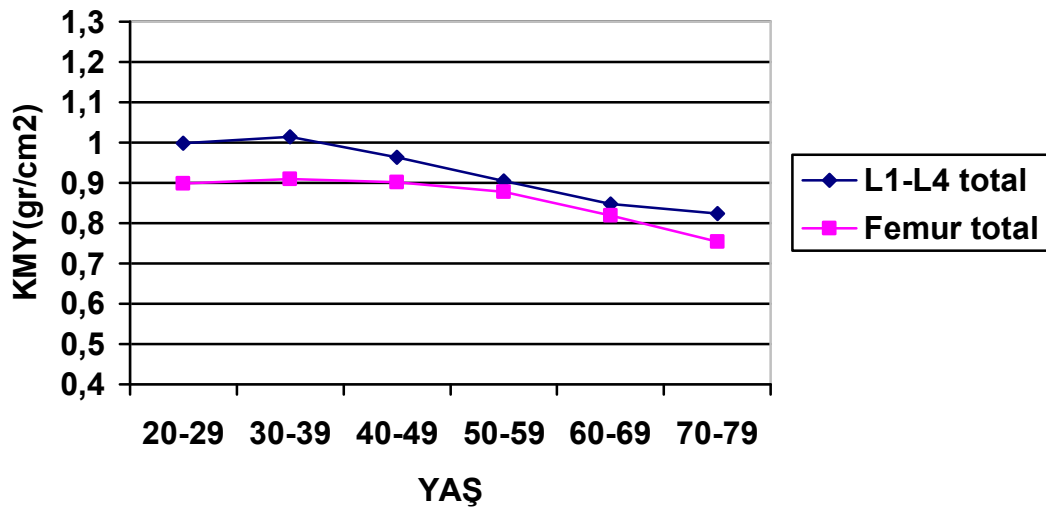
Tablo 14: Bireylerin demografik özellikleri

Yaş grupları	Sayı	Yaş	Boy (m)	Ağırlık (kg)	VKI (kg/m ²)
20-29	90	$23,5 \pm 2,5$	$1,63 \pm 0,06$	$59,4 \pm 8,8$	$22,1 \pm 3,4$
30-39	75	$34,6 \pm 3,0$	$1,61 \pm 0,06$	$65,6 \pm 9,7$	$25,1 \pm 3,4$
40-49	65	$44,1 \pm 3,0$	$1,60 \pm 0,05$	$70,8 \pm 9,4$	$27,8 \pm 3,5$
50-59	50	$53,3 \pm 2,5$	$1,60 \pm 0,05$	$73,4 \pm 9,4$	$28,9 \pm 3,4$
60-69	40	$65,2 \pm 2,8$	$1,57 \pm 0,05$	$71,6 \pm 9,1$	$28,9 \pm 3,5$
70-79	30	$74,6 \pm 3,1$	$1,56 \pm 0,06$	$70,5 \pm 10,5$	$28,7 \pm 3,5$

Yaş gruplarına göre bireylerin lomber ve femoral bölgenin KMY ortalaması \pm SD değerleri tablo 15’de gösterilmekte ve grafik 1’de yaş grubuna karşılık işaretlenmektedir.

Tablo 15:Yaş gruplarına göre KMY (gr/cm²) ortalama \pm SD değerleri

Yaş grupları	L1-L4(total)	Femoral boyun	Trochanter	Femur total
20-29	$0,99 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,09$	$0,69 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,09$
30-39	$1,01 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,09$	$0,68 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,08$
40-49	$0,96 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,08$
50-59	$0,90 \pm 0,10$	$0,78 \pm 0,09$	$0,63 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,09$
60-69	$0,85 \pm 0,13$	$0,73 \pm 0,08$	$0,59 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,09$
70-79	$0,82 \pm 0,13$	$0,66 \pm 0,12$	$0,54 \pm 0,10$	$0,75 \pm 0,13$
Sonuç	F = 26,59 P = 0,000 p < 0,05 önemli			F = 16,74 p = 0,000 p < 0,05 önemli

Grafik 1: Yaş gruplarına göre KMY (gr/cm²) ortalama değerleri

Lomber omurga KMY'ü 20-49 yaş grubunda stabil değerler gösterme eğilimindeydi. Yaş gruplarına ait L1-4 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,05$). Yaş gruplarına ait L1-4 değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında 20-29 yaş ile 50-59, 60-69, 70-79 yaş arası farklılık, 30-39 yaş ile 50-59, 60-69, 70-79 yaş arası farklılık, 40-49 yaş ile 50-59, 60-69, 70-79 yaş arası farklılık 50-59 yaş ile 70-79 yaş arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) diğer yaş grupları arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Femur KMY'ü 20-49 yaş grubunda stabil değerler gösterme eğilimindeydi. Yaş gruplarına ait femur değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. Yaş gruplarına ait femur değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında 20-29 yaş ile 60-69, 70-79 yaşları arası farklılık, 30-39 yaş ile 60-69, 70-79 yaşları arası farklılık, 40-49 yaş ile 60-69, 70-79 yaş arası farklılık ve 50-59 yaş ile 60-69, 70-79 yaşları arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) diğer yaşlar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Bizim çalışmamızda spinal ve femoral doruk kemik kütlesine 30-39 yaş grubunda ulaşıldı. 20-39 yaş arası kadınlarda lomber vertebra ve femurun KMY değerleri sırasıyla $1,01 \pm 0,1$ gr/cm² ve $0,9 \pm 0,09$ gr/cm² idi. 20-39 yaş arasındaki kadınların KMY ortalamalarına dayanarak, osteoporoz için başlangıç değerleri

vertebral seviyede 0,76 gr/cm², femoral seviyede 0,68 gr/cm² , osteopeni için başlangıç değerleri vertebral seviyede 0,86 gr/cm², femoral seviyede 0,76 gr/cm²’ idi. Tablo 16’da doruk kemik kütlelerinin ulaşıldığı 20-39 yaş ile 40 yaş üzeri kadınların KMY değerleri gösterilmektedir

Tablo 16: 20-39 ve 40-79 yaş gruplarına göre KMY (gr/cm²) ortalama \pm SD değerleri

Yaş grupları	L1-L4 total	Femur total
20-39	1,01 \pm 0,1	0,9 \pm 0,09
40-79	0,9 \pm 0,12	0,85 \pm 0,11
Sonuç	t = 8,78 p:0,000 p< 0,05 önemli	t = 4,61 p:0,000 p< 0,05 önemli

20-39 ve 40-79 yaş grupları arasındaki bireylerin L1-L4 ve femur total değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05).

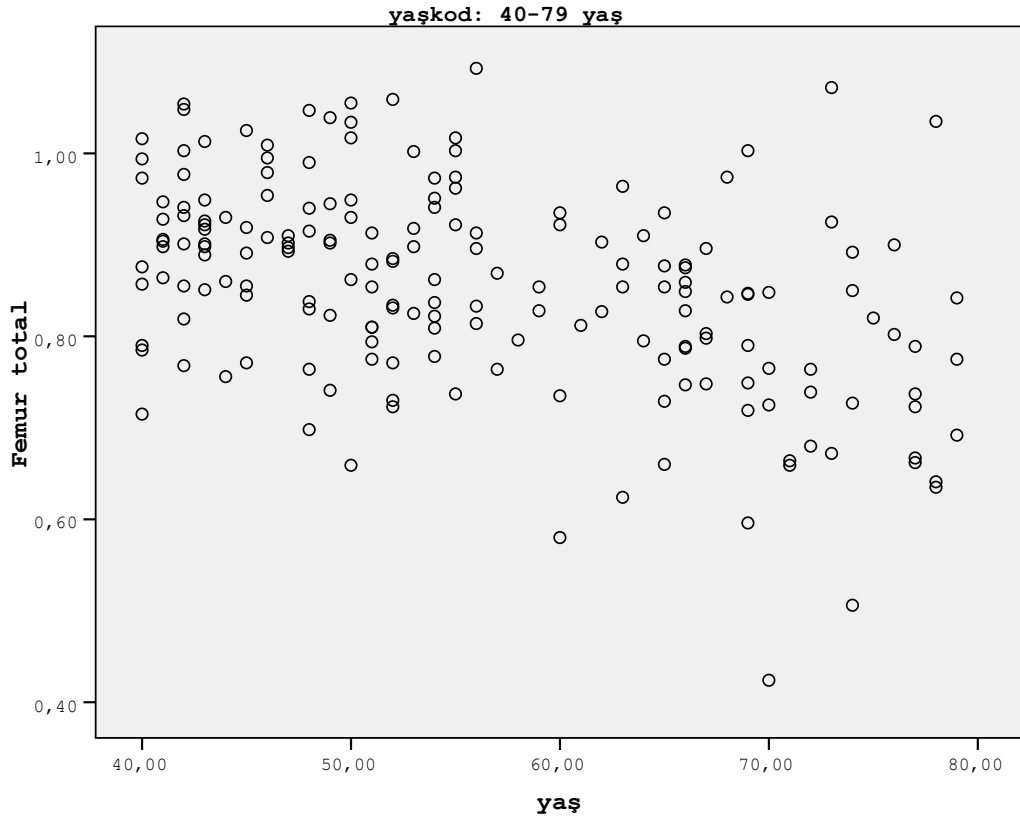
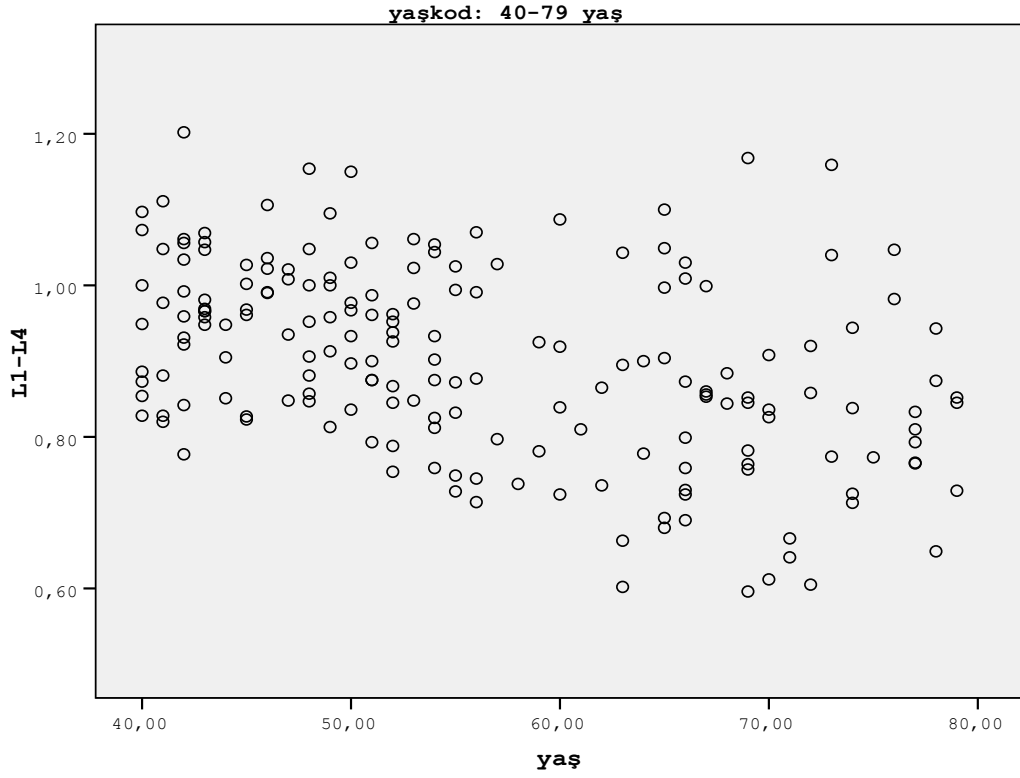
Bireylerde lomber ve femoral bölgeler için yaş ile KMY arasındaki regresyon denklemleri korelasyon katsayıları tablo 17’de gösterilmektedir. Kırk yetmiş yaş arası kadınların lomber ve femoral KMY regresyon grafikleri grafik 2 ve 3’de gösterilmektedir.

Tablo 17: Yaş ile KMY arasındaki regresyon denklemleri ve korelasyon kat sayıları

	Regresyon denklemi		Korelasyon kat sayısı
	Sabit terim	Regresyon katsayıları	
L1-L4	1,15	- 0,005 \times yaş	- 0,42
Femur total	1,10	- 0,004 \times yaş	- 0,45

Regresyon denklemine göre yaştaki her 1 birimlik artışa karşılık L1-4 değerinde 0,005 birimlik azalış görülmektedir. Yaş ile L1-4 değeri arasında ters yönlü bir ilişki vardır ve bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$). Yine yaştaki her 1 birimlik artışa karşılık femur total değerinde 0,004 birimlik azalış görülmektedir. Yaş ile femur total değeri arasında ters yönlü bir ilişki vardır ve bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

Grafik 2-3: 40-70 yaş arası kadınların L1-L4 ve Femur KMY regresyon grafikleri



T skoru genç sağlıklı referans populasyonun ortalama KMY değerinden sapmayı gösterir ve bu yüzden osteopeni ve osteoporoz tanısında yaygın olarak kullanılır. Yirmi otuzdokuz yaş arası Sivas ili kent bölgesindeki kadınların ortalama KMY değerleri kullanılarak hesaplanan T skorlarına göre osteopeni (T skoru -1 ve -2,5 arasında) ve osteoporoz (Tskoru < -2,5) sıklığı belirlendi. Bu değerler üretici firma referans verileri kullanılarak tanı konulan osteopenik ve osteoporotik kadınların prevalansı ile karşılaştırıldı (Tablo 18).

Tablo 18: 50 yaş üzeri kadınlarda osteopeni ve osteoporoz sıklığı

	Hologic QDR referans data(USA)	Sivas referans
L1-L4		
- Osteopeni	% 34,1	% 29,1
- Osteoporoz	% 25	% 21,6
Femur total		
- Osteopeni	% 25,8	% 16,6
- Osteoporoz	% 10,8	% 10,8
Lomber veya femur		
- Osteopeni	% 49,1	% 38,3
- Osteoporoz	% 28,3	% 27,5

TARTIŞMA

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır(1).

Kemik dokusunun gücünün, %75-90'ını KMY, %10-15'ini ise kemik kalitesi oluşturmaktadır(13). Hastalığın tanısı kemik kütlesi ve kalitesinin üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde kemik kalitesini, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak değerlendirebilecek tatmin edici klinik araçlar yoktur. Bu nedenle pratikte tanı, KMY ölçümlerine dayanmaktadır (64).

Günümüzde KMY'nun saptanmasında en çok kullanılan ve kabul gören yöntemler DEXA, Kantitatif Ultrasonografi ve Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi şeklinde sıralanabilir (65). DEXA tekniği KMY ölçümünde altın standarttır. OP tanısında, kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranı olan bir inceleme yöntemidir (70).

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak DSÖ tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır (2).

KMY genetik, ırk ve bir çok çevresel faktörden etkilenir. Bir çok ülkede KMY için farklı normatif veriler rapor edilmiştir. Farklı coğrafi bölgelerde ve popülasyonlarda KMY'nin geniş değişiklikleri her ülke için normatif veriler belirlemeyi gerekli kılar (123). Farklı ırkların olduğu aynı ülke popülasyonlarında bile bölgesel farklılıklar söz konusu olabilir (124).

Ülkemizde kullanılan cihazların hemen hepsinde sağlıklı toplum referans değerleri olarak Amerika ve Avrupa verileri kullanılmakta olup, normal popülasyon referans değerleri yönünden yapılan araştırmalar ve veri birikimi kısıtlıdır. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması ön koşuldur (71).

Manisalı ve arkadaşlarının İzmir bölgesindeki yaptıkları çalışmada 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri spinal bölgede 0,96 gr/cm²'den 0,93 gr/cm²'ye, femoral bölgede 0,89 gr/cm²'den 0,88 gr/cm²'ye kadar değişiklik

göstermekte olup doruk kemik kütlesine spinal ve femoral bölgede 20-29 yaş arasında ulaşılmıştır. Bu çalışmada 20-39 yaş arası kadınların KMY ortalamaları alınarak hesaplanan OP başlangıç değerleri spinal bölgede 0,661 gr/cm², femoral bölgede 0,594 gr/cm² olarak belirlenmiştir (124).

Tüzün ve arkadaşlarının 11 farklı şehirde 19 merkezde yaptıkları çalışmada 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri spinal bölgede 1,166 gr/cm²'den 1,121 gr/cm² 'ye, femoral bölgede 0,997 gr/cm²'den 0,971 gr/cm²'ye kadar değişiklik göstermekte olup doruk kemik kütlesine spinal bölgede 30-39 yaş, femoral bölgede 20-29 yaş grubunda ulaşılmıştır (123).

Avrupa ülkelerinden rapor edilen 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerlerinin çoğunda bizim çalışmamıza göre daha yüksek değerler saptanmıştır (125,126,127). Kröger ve arkadaşlarının Finli kadınlarda yaptıkları çalışmada, spinal seviyede, 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri 1,067 gr/cm²'den 1,037 gr/cm²'ye kadar değişiklik göstermiş ve doruk kemik kütlesine 30-39 yaş grubunda ulaşılmıştır (125).

Löfman ve arkadaşlarının İsveçte yaptıkları çalışmada 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri spinal seviyede 1,04 gr/cm²'den 1,02 gr/cm²'ye, femoral seviyede 0,91 gr/cm²'den 0,90 gr/cm²'ye kadar değişen aralıklarda görülmüş doruk kemik kütlesine spinal bölgede 30-39 yaş, femoral bölgede 20-29 yaş grubu arasında ulaşılmıştır (126).

Bizim çalışmamızda 20-49 yaş arası ortalama KMY değerleri spinal ve femoral seviyelerde stabil seyretmektedir. Elli yaşından sonra hem lomber hem femoral seviyede kemik kaybı başlamakta olup bu kayıp lomber bölgede daha belirgindir. Yetmiş yaşından sonra ise femoral bölgedeki kayıp lomber bölgeye göre daha fazla idi. Çalışmamızda 20-49 yaş arası kadınların ortalama KMY değerleri lomber bölgede 1,01 gr/cm²'den 0,96 gr/cm²'ye, femoral bölgede 0,91 gr/cm²'den 0,89 gr/cm²'ye kadar değişiklik göstermekte olup doruk kemik kütlesine hem spinal hem femoral bölgede 30-39 yaş grubunda ulaşılmıştır. Çalışmamızda 20-39 yaş grubu arasındaki kadınların ortalama KMY değerleri (lomberde 1,01 ± 0,1 gr/cm² ve femurda 0,9 ± 0,09 gr/cm²) referans olarak alındığında OP için başlangıç değerleri spinal seviyede 0,76 gr/cm², femoral seviyede 0,68 gr/cm² olarak belirlenmiştir.

Hologic QDR 4500 W cihazının referans KMY'ü dataları (lomberde $1,047 \pm 0,11$ gr/cm² ve femurda $0,975 \pm 0,12$ gr/cm²) kullanıldığında 50 yaş üzeri kadınların; lomber bölgede %34,1'i osteopenik, %25'i osteoporotik, femoral bölgede %25,8'i osteopenik, %10,8'i osteoporotik iken, kendi 20-39 yaş arası kadınlarımızın ortalama KMY değerlerini referans olarak kullandığımızda lomber bölgede %29,1'i osteopenik, %21,6'sı osteoporotik, femoral bölgede %16,6'sı osteopenik, % 10,8'i osteoporotik olarak saptandı.

Kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütesidir. Kemik kütesini belirleyen faktörler ise, iskelet gelişimi esnasında oluşan doruk kemik kütesi ve daha sonraki dönemlerde meydana gelen kemik kayıp hızıdır (5). Kemik kütesi miktarları çeşitli ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Kemik kütesindeki irksal farklılıkların doğuştan mı var olduğu, yoksa daha sonraki gelişim süreci içinde mi kazanıldığı iyi anlaşılmamıştır (32). Büyüme sırasında rol oynayan genetik program, mekanik yüklenme, beslenme ve hormonal faktörler doruk kemik kütesini etkileyen en önemli faktörlerdir (26). Doruk kemik kütesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak belirtilmiştir. Genç erişkin çağda edinilen doruk kemik kütesi genetik kontrol altındadır ve ileriki yaşlarda KMY'nin önemli bir göstergesidir. Doruk kemik kütesi oluşumundaki genetik etkilenmenin oranı % 70, çevresel faktörlerin ise % 30 oranında rolü olduğu bildirilmektedir (128).

Çevresel faktörlerden genç çocukluk ve adölesan çağda tüketilen Ca miktarı kemik gelişimi boyunca doruk kemik kütesinin önemli bir belirleyicisi olmaktadır. Erken yaşlarda tüketilen Ca miktarı farklılıkları doruk kemik kütesi farklılıklarının % 5-10' undan sorumlu tutulabilir. Fiziksel aktivite ve D vitamini kaynağı olabilecek diğer çevresel faktör olan güneş ışığından yararlanma prepubertal kız ve erkeklerde kemik minerilizasyonu için gereklidir. Yaşamın bu evresinde çevresel faktörlerin modifiye edilmesiyle doruk kemik kütesi ve ileriki yaşlarda kırık riski değiştirilebilmektedir (128).

Türkiye'de çok merkezli yapılan bir çalışmada OP'u olan kadınların % 41'inin uzun etek ve gömlek giyip başörtüsü taktığı, % 31'inin tamamen kapalı olduğu, % 27'sinin ise modern tarzda giydiği tesbit edilmiştir. Güneş ışığına maruz kalma sorgulandığında ise hiç güneş ışığı almayan hastaların % 35, yılda bir aydan

az güneş görenlerin % 26, yılda bir aydan uzun süreli güneş ışığı alanların ise %15 olduğu saptanmıştır (129).

Ayrıca KMY ölçümlerinde kullanılan DEXA cihazlarının farklı olmasında değişik bölgelerde yapılan KMY ölçümlerinde farklılıklara neden olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle üretici firmalar arasında referans populasyon seçimlerinde herhangi bir uzlaşma olmamasından kaynaklanan standartlaşma sıkıntısı olduğunu göstermiştir. Ancak sıkıntı yalnızca referans populasyonun farklılıklarından kaynaklanmamaktadır. Üreticilerin kullandığı farklı alan ve yoğunluk belirleme algoritmaları ve farklı kalibrasyon uygulamaları standartlaştırma çalışmalarını daha da güçleştirmektedir (130).

Bizim çalışmamızda doruk kemik kütesine hem spinal hem femoral seviyede 30-39 yaş grubunda ulaşıldı. Tüm yaş gruplarında birçok Avrupa ülkesi ve Amerika'ya göre daha küçük KMY değerlerimiz mevcut idi. Bunun nedeni; genetik farklılıklara ek olarak, büyüme çağında diyetle alınan Ca'dan zengin besinlerden fakir beslenme, gerek çocukluk ve adölesan dönemde gerekse ileriki yaşlarda düzenli fiziksel aktivitenin yapılmaması, kapalı bir toplum olmamızdan ve iklime bağlı olarak güneş ışınlarına maruziyetin az olması veya hormonal değişiklikler olabilir.

Buna rağmen verilen populasyondaki düşük KMY değerleri her zaman fraktür riskinde artış anlamına gelmez. Türkiye'ninde katıldığı MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) çalışma sonuçları bunu bize göstermiştir. MEDOS çalışması, 1985 -1988 yılları arasında ön çalışmalar tamamlanarak, 1988-1989 yılları arasında Güney Avrupa'nın 6 ülkesinde 14 merkezde populasyonu bilinen belirli bir bölgede, 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde yapılmıştır. Bu çalışmaya göre Güney Avrupa'nın 6 ülkesindeki kadınlar arasında yaşa göre standartlaştırılmış en düşük kalça fraktür oranının Türkiye'de olduğu rapor edilmiştir (131).

SONUÇLAR

Sonuç olarak biz çalışmamızda Sivas ili kentsel bölgede yaşayan sağlıklı kadınların ortalama KMY referans değerlerini saptadık. Değerlerimiz birçok Avrupa ülkesi, Amerika ve Hologic değerlerinden düşüktür. Genetik, antropometrik, menopoz yaşı ve beslenme gibi parametreler sonuçları etkileyen faktörler olabilir.

KMY genetik, ırk ve bir çok çevresel faktörden etkilenir. Bir çok ülkede KMY için farklı normatif veriler rapor edilmiştir. Farklı ırkların olduğu aynı ülke populasyonlarında bile bölgesel farklılıklar söz konusu olabilir. Ülkemizde kullanılan cihazların hemen hepsinde sağlıklı toplum referans değerleri olarak Amerika ve Avrupa verileri kullanılmakta olup, normal populasyon referans değerleri yönünden yapılan araştırmalar ve veri birikimi kısıtlıdır. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması ön koşuldur. Bu amaçla ülkemizin her yerinde kadın ve erkekler için normal KMY referans değerleri belirlenmelidir. DEXA çekimlerinde kendi ülkemizin referans değerleri kullanılarak hem daha doğru olarak osteoporoz tanısı konup tedavi edilmiş olacak, hemde daha doğru olarak osteoporoz sıklığımız belirlenmiş olacaktır.

KAYNAKLAR:

- 1-Concensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am Med J, 1993; 94: 646-650.
- 2-World health organization. Assesment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO technical report series 843. Genova: WHO, 1994:368-381.
- 3-Junquera LC, Carnerio J, Kelley RO Basic Histology. Sixth Edition. Appleton & Lange Company, 1989:136-153
- 4-Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993:3-9
- 5-Biberođlu S. Osteoporoz Patogenezi. Kutsal YG (Ed.). Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 37-60.
- 6-Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL Physical Medicine and Rehabilitation. Second Edition. W.B Saunders Company, 2000:894-912
- 7-Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther. 2006; 88:77-91
- 8-Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium regulating hormones. In: Fauci AS et.al. Harrison's Principals of Internal Medicine 14th Edition. Mc Graw-Hill Company, USA, 1998:2214-2227
- 9-Hernandez-Gil I, Gracia M, Pingarron M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: 47-51.
- 10-Girasole G, Passori G, Jilka RL, Monolagas SC. İnterleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. J Clin Invest. 1994; 93: 1516-1524
- 11-Rubin CT, Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth Edition. W.B Saunders Company, 2001:1611-1633

- 12-Malaval L, Mondrowski D, Grupta AK, Aubin JE. Cellular expression of bone-related proteins during in vitro osteogenesis in rat bone marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol.* 1994; 158: 555-572.
- 13-Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354: 2250-2261.
- 14-Lanyon LE. The success and failure of the adaptive response to functional load bearing in averting vertebral fracture. *Bone.* 1992; 13 (2): 17-21.
- 15-Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 349-367.
- 16-Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone.* 2002; 30: 781-786.
- 17-Marcus R. Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med.* 1987; 38: 129-141.
- 18-Hahn HB. Osteopenic Bone Diseases In:Kopman WJ.Arthritis and Allied Conditions.13th Edition.Williams&Wilkins Company,1997:2203-2250
- 19-Bayraktar M. Osteoporoz: Epidemiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2004,2,90-98.
- 20-Çay HF, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. *Fiziksel Tıp* 2002;5(3):177-18.
- 21-Kuran B, Temiztürk ŞT. Osteoporozda Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2009;2(1):9-17.
- 22-Canalis E.Regulation of bone remodeling. In:Favus MJ.Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism.Lippincot-Raven Company, 1993:33-37.
- 23-Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid.* 2002 ; 12 (5): 411-419.
- 24-Sarıdoğan ME. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması Patogenezini. Kutsal YG. (Edi.) Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005: 1-4.

- 25-Tüzün F.Osteoporozun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999;9-15.
- 26-Kocabaş H,Tuncer T.Osteoporoz Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2009;2(1):1-8,
- 27-Öncel S, Şahin E. Osteoporoz. Delisa JA, Gans BM. Çeviri editörü: Arasıl T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar.4.baskı.Güneş Kitabevi 2007;30:699-720.
- 28-Durmaz B, Çalış FA. Dünyada ve Türkiye’de Osteoporozun Epidemiyolojik Boyutu. Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics,2008;1(3):21-26
- 29-Kara M, Kutsal YG. Metabolik Kemik Hastalığı.Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7.baskı. Güneş Kitabevi 2006;90:1473-1492.
- 30-Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Kutsal YG. (Edi.) Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 5-36.
- 31-Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359: 1761-1767.
- 32-Nas K, Çevik R. Osteoporozda risk faktörleri. Göksoy T(Edi). Osteoporozda tanı ve tedavi. İstanbul 2000, 69-94.
- 33-Melton LJ, Atkinson EJ, O’Connor MK. Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res 1998;12: 1915-1923.
- 34-Arden NK, Spector TD: Osteoporosis illustrated. Current Medical Literature. London 1999;17-35
- 35-Holbrook TL, Brett-Connor E.A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. Br Med J 1993 ;306:1509-1510.
- 36-Chon KS, Sartoris DJ, Brown SA,Clopton P.Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics as measured by dual X-ray absorptiometry. Skeletal Radsol 1992;21:431-36.
- 37-Matkovic V.Calcium intake and peak bone mass.N Eng J Med 1992;327:119-120.

- 38-Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, Van Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, Hackeng WHL, Stelt PF. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: A controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:533-540.
- 39-NIH Consensus Conference, Optimal Calcium Intake. *JAMA*, 1994;272:1942-1948.
- 40-Kanis JA: Osteoporosis. London Blackweel Healthcare Communications Ltd. 1997.
- 41-Strause L, Saltman P, Smith K, Andon M: The role of trace elements in bone metabolism, in *Nutritional Aspects of Osteoporosis*, Serono Symposia Publication, Raven Press, New York 1991;85:223-233.
- 42-Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al: Risk factors for hip fracture in white women. *N Eng J Med*, 1995;332:767-773.
- 43-Yücel AE. Kortikosteroid Kullanımına Bağlı Osteoporoz. *T Klin İmmünol Romatol* 2002;2:138-144.
- 44-Yalçın P. Glukokortikoid Osteoporozu. *Romatizma* 2000; 15(2):145-150
- 45-Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
- 46-Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporos Int* 1990; 1:56-60.
- 47-Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6:561-7.
- 48-Ralston SH. Do genetic markers aid in risk assessment? *Osteoporos Int* 1998;8 (1): 37-42.
- 49-Öncel S. Osteoporozda Klinik Bulgular. Kutsal YG. (Edi.) *Osteoporoz*. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005;95-101.

- 50-Woolf AD. Management of established osteoporosis. Dunitz M(Eds). Osteoporosis. London 1994; 26-44.
- 51-Bonner FJ, Chesnut III CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis in:Delisa JA, Gans BM(Eds) Rehabilitation Medicine:Principles and Practice, Lippincott Raven Publishers 1998;1453-1475.
- 52-Öncel S. Osteoporozda Klinik Bulgular. Göksoy T (Edi.) Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul 2000; 243-254.
- 53-Ettinger B, Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Melnikoff S, Cumming SR. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia :the study of osteoporosis fractures.Osteoporosis Int 1994;4:55-60.
- 54-Gold DT. The non-skeletal consequences of osteoporotic fractures. Rheum Dis Clin North Am 2001;27(1):255-262.
- 55-Sarıdoğan M. Osteoporozda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri. Hatemi H, Tüzün F.(Edi). Osteoporoz sempozyum kitabı. İstanbul 2005;53-62.
- 56-Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2006; 81 (5): 662-672.
- 57-Ataman Ş. Osteoporozda laboratuvar incelemeleri. Kutsal YG (Edi). Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitapevi 2001: 99-106.
- 58-Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006; 367: 2010-2018.
- 59-Woitge HW, Seibel MJ. Biomechanical markers to survey bone turnover. Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001;27(1):49-80.
- 60-Sepici V.Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Kutsal YG (Edi) .Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005; 125-145.
- 61-Durmaz B.Biyokimyasal Göstergeler. Kutsal YG (Edi).Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 175-192.
- 62-Akarırmak Ü.Osteoporozda Biyokimyasal Belirleyicilerin Tanı ve Tedavideki Yeri. Clinic Medicine 2008; 1-6.
- 63-Kutsal Y.Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Kutsal YG (Edi) .Osteoporoz. 2. baskı, Ankara Güneş Kitabevi, 2005; 103-124.

- 64-Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
- 65-Hallaç M. Kemik Mineral Yoğunluğu Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri. Hatemi H, Tüzün F (Edi). *Osteoporoz sempozyum kitabı*. İstanbul 2005; 63-86.
- 66-Karadağ Ö, Ertenli İ. DEXA ve Osteoporozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Diğer Testler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(43): 45-48.
- 67-Tüzün Ş. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul,1999; 41-50.
- 68-Yıldız A,Şahin İ,Taner MZ, Ahmed S, Yıldırım M. Türk Toplumunda Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi ile Kemik Mineral Dansitesi Düzeyleri. *T Klin J Gynecol Obst* 1996,6:63-67.
- 69-Işıklar İ. Osteoporozun Radyolojik Tanısı. *T Klin İmmünol Romatol* 2002;2:116-121.
- 70-ACOG Committee Opinion #270. Bone density screening for osteoporosis. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:523-5.
- 71-Bozbaş GT, Gürer G. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri Ölçümü ve Bu Sonuçları Etkileyen Faktörler. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2009;2(1): 76-83.
- 72-Tüzün S. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999;41-50.
- 73-Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7:390-406.
- 74-Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int*.2000;11:192-202.
- 75-Faulker G,Pocock N:Future methods in the assessment of bone mass and structure. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3):359-383.

- 76-Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, Lang T, Lu Y, Genant HK: High-resolution magnetic Resonance Imaging: Three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 1998;22(5):445-454.
- 77-Borah B, Groos GJ, Dufresne TE, Smith TS, Cockman MD, Chmielewski PA, Lundy MW, Hartke JR, Sod EW: Three-Dimensional Microimaging (MR μ l and μ CT) finite element modeling, and rapid prototyping provide unique insights into bone architecture in osteoporosis. *The Anatomical Record* 2001;265:101-110.
- 78-Cortet B, Boutry N, Dubois P, Bourel P, Cotten A, Marchandise X: In vivo comparison between computed tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of the distal Radius in the assessment of Osteoporosis. *J Clin Densitometry* 2000;3(1):15-26.
- 79-Kutsal Y. Görüntüleme Yöntemleri. Kutsal YG (Edi). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004;193-212.
- 80-Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK: Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporosis Int* 1999;10:231-239.
- 81-Ito M, Hayashi K, Uetani M, Kawahara Y, Ohki M, Yamada M, Kitamori H, Noguchi M, Ito M: Bone mineral and other bone components in vertebrae evaluated by QCT and MRI. *Skeletal Radiol* 1993;22:109-113.
- 82-Guglielmi G, Nijeh CF, Terlizzi F, De Serio DA, Scillitani A, Cammisa M, Fan B, Lu Y, Genant HK: Phalangeal Quantitative Ultrasound, Phalangeal Morphometric variables, and Vertebral Fracture Discrimination. *Calcif Tissue Int* 2003;72(4):469-477.
- 83-Kutsal YG. Osteoporoz. Beyazova M, Kutsal YG (Edi). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2000;7(31): 1872-1891.
- 84-Öncel S. Osteoporozda Ayırıcı Tanı. Kutsal YG (Edi). Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005; 147-162.
- 85-Eryavuz M. Osteoporozda Ayırıcı Tanı. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul;1999; 51-56.

- 86-Sarıdoğan ME. Metabolik Kemik Hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N(Edi) . Tıbbi Rehabilitasyon. 2.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2004;60:1199-1220.
- 87-Altay Z, Bağlan TT. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2009;2(1): 68-75.
- 88-Hamuryudan V.Kalsiyum ve D vitamini. Kutsal YG (Edi).Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004;14:307-315.
- 89-Dawson B, Harris SS, Krall EA. A controlled calcium and vitamin D supplementation trial in men and women age 65 years and older. N Engl J Med 1997;337:670-676.
- 90-Jackson RD. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006;354:669-683.
- 91-Dinçer G.Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları. Kutsal Y (Edi) .Osteoporoz. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005; 231-258.
- 92-Adachi JD, Adami S, Miller PD, et al. Tolerability of risedronate in postmenopausal women intolerant of alendronate. Ageing (Milano) 2001;13:347-54.
- 93-Gürkan T.Jinekolojik Yönden Osteoporozu Yaklaşım. Kutsal YG (Edi) .Osteoporoz. 2. baskı, Ankara Güneş Kitabevi 2000; 213-230.
- 94-Kirk D, Fish SA. Medical management of osteoporosis. An J Manag Care. 2004;10: 445-455.
- 95-Nelson HD. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. JAMA 2002;288: 872-881.
- 96-Gonnelli S. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: A placebo controlled study. Clin End 1997;46: 55-61.
- 97-Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. 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.

- 98-Harris ST, Gertz BJ, Genant HK. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Metab* 1993;76: 1399-1406.
- 99-Stephan JJ, Alendeld F, Boivin G. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 2004;21: 720-730.
- 100-Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. London: Academic Press; 2000.
- 101-Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005. 353;6: 595-603.
- 102-Hamdy RC, Chesnut CH, Gass MC et al. Review of treatment modalities of postmenopausal osteoporosis. *Southern Medical Journal*. 2005; 98 (10): 1000-1014.
- 103-Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-468.
- 104-Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *J Am Med Assoc* 1999;282:1344-1352.
- 105-Öncel S. Bifosfonatlar. Kutsal Y(Edi). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004;16: 331-354.
- 106-Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with raloxifene: result from a 3 year randomized clinical trial. (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;2982(7):637-645.
- 107-Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Result from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
- 108-Neer RM. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344: 1434-1441.

- 109-Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349: 1207-12.
- 110-Meunier PJ, Roux C. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-467.
- 111-Reginster JY, Seeman E. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2816-2822.
- 112-Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozda Yeni Tedaviler ve Vertebroplasti. Tüzün F, Akarırmak Ü(Edi). *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. İstanbul. Aventis Pharma. 2002;13:122-141.
- 113- Bütün B, Gürbüz Ü. Osteoporozda Beslemenin Rolü. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2009;2(1):22-30.
- 114-Karataş M. Osteoporoz Rehabilitasyonu. *T Klin İmmünol Romatol* 2002;2:145-154.
- 115-Duramaz B. Osteoporozdan Korunma. Göksoy T(Edi). *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. İstanbul 2000; 433-444.
- 116-Eskiyurt N. Osteoporoz Rehabilitasyonu. Kutsal YG(Edi). *Osteoporoz*. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2005; 256-291.
- 117-Kaplan RS, Sinaki M. Postüre training support: preliminary report on a series of patients with diminished symptomatic complications of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 1993;68(12): 1171-1176.
- 118-Kaplan RS, Sinaki M, Mamaister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1996;71(3):235-241.
- 119-Dep J. An analysis of the nature of the injury in fractures of the femur. *Age Ageing* 1987; 16: 373-377.
- 120-Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271:128-133.

121-Lauritzen JS. Protection against hip fractures by energy absorption. Dan Med Bull 1992; 39:91-93.

122-Robinovitz SN, Haues WC, McHahan TA. Energy-shunting hip padding system attenuates femoral impact force in a simulated fall. J Biomech Eng 1995;117:409-413.

123-Tüzün Ş, Karacan İ, Selim N, Tüzün F. Bone mineral density in a normal Turkish female population. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2004;50(1):10-16.

124-Manisalı M, Özaksoy D, Yılmaz E, Şenocak Ö, Tatari H, Baran Ö, Havitçioğlu H. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of İzmir, Turkey. Eur Radiol 2003; 13: 157-62.

125-Kröger H, Heikken J, Laitinen K, Kotainemi A. Dual energy X-ray absorptiometry in normal women :a cross sectional study of 717 Finnish volunteers. Osteoporos Int,1992; 2:135-140.

126-Löfman O, Larsson L, Ross I, Toss G, Berglund K. Bone mineral density in normal Swedish women. Bone,1997;20:167-174.

127-Kudlacek S, SchneiderB, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W. Normative data of bone mineral density in an unselected adult Austrian population. Eur J Clin Invest 2003;33(4): 332-339.

128-Kaya T,Günaydın R.Doruk kemik kütlesi, heredite ve değiştirilebilen faktörlerin rolü. Osteoporoz Dünyasından 2003;9(1):33-36.

129-Eryavuz M, Akyüz G,Kutsal YG, Ardıç F ve ark. Osteoporozu Olan Türk Kadınlarında Karakteristik Özellikler: Çok Merkezli Çalışma. Osteoporoz Dünyasından 2002;8:21-26.

130-Ülgen Y, Bayraktar U.Kemik dansitometri cihazlarının Avrupa omurga fantomu kullanılarak çapraz kalibrasyonu. BİYOMUT, İstanbul, 2005: 256-259.

131-Elffors I, Allender E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilşen G et al: The variable incidence of hip fracture in southern Europe: The Medos Study.Osteoporosis Int,1994;4:253-263.