



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

**POSTMENAPOZAL KADINLARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE
DOĞUM SAYISININ ETKİSİ**

Dr. Ersun BAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU

DÜZCE-2010

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve tecrübelerini, hoşgörüsünü benden esirgemeyen, tezimin yazımı sırasında bana her zaman destek olan tez danışmanım, anabilim dalı başkanımız saygı değer hocam Profesör Doktor Safınaz ATAÖĞLU'na,

Mesleki gelişimimde katkıları büyük olan Yardımcı Doçent Doktor Selma YAZICI'ya,

Başta 5 yıldır büyük bir özveri ve yardımlaşma ile beraber çalıştığım değerli arkadaşım Doktor Yalkın ÇALIK olmak üzere birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarım ve ana bilim dalı personelimize,

Rotasyonlarım boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Ortopedi, Nöroloji, Dahiliye ve Radyoloji AD öğretim görevlilerine ve asistanlarına, en samimi duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Ersun BAŞ

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Kemik Anatomi ve Fizyolojisi	2
2.2. Kemik Döngüsü	6
2.3. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	9
2.4. Osteoporoz	14
2.4.1. Osteoporozun Tanımı	14
2.4.2. Osteoporozun Sınıflandırılması	15
2.4.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi	16
2.4.4. Osteoporozda Risk Faktörleri	17
2.4.5. Osteoporozun Patogenezi	23
2.4.6. Osteoporozda Klinik Bulgular	27
2.4.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	28
2.4.8. Osteoporozun Tedavisi	35
2.5. Gebelikte Kemik Metabolizması	42
3. Gereç ve Yöntem	48
4. Bulgular	51
5. Tartışma	62
6. Sonuçlar	71
7. Türkçe Özet	72
8. Summary (Yabancı Dilde Özet)	73
9. Kaynaklar	74
10. Resimlemeler Listesi	86
11. Özgeçmiş	88

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DEXA	: Dual-enerji X-ray Absorbsiyometri
DPD	: Deoksipiridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormon)
GK	: Glukokortikoid
HPLC	: Yüksek Performansta Likid Kromotografi (High Performance Liquid Chromotography)
HYP	: Hidroksiprolin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin Like Growth Factor-1)
IL	: İnterlökin
KBT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (Macrophage Coloni Stimulating Factor)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OK	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
OPG	: Osteoprotegerin
OPGL	: Osteoprotegerin Ligand
PCIP	: Prokollajen Tip I Amino Propeptid (Procollagen Type I N-terminal Peptide)
PNIP	: Prokollajen Tip I Karboksi Propeptid (Procollagen Type I C-terminal Peptide)

PTH	: Parathormon (Parathyroid Hormone)
PTHrP	: Paratiroid Hormon Benzeri Protein (Parathyroid Hormone Related Peptide)
PYD	: Piridinolin
RANK	: Receptor Activator of Nuclear FactorKappa B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear FactorKappa B Ligand
SD	: Standart sapma (Standart Deviation)
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (Selective Estrogen Receptor Modulators)
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör (Tumor Necrotizan Factor)
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TRACP	: Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (Tartarat Resistant Acid Phosphatase)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulmasına bağlı olarak kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kırık riskini arttıran osteoporoz, özellikle yaşlılarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranlarının artması, ekonomik ve iş gücü kayıplarına yol açması, hastanın fonksiyonel durumunu bozması ve yaşam kalitesini azaltması osteoporozu toplumsal açıdan önemli kılmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre osteoporoz, kardiyovasküler hastalıkların ardından ikinci büyük halk sağlığı problemi olarak rapor edilmiştir (2). Osteoporoz, 60-70 yaş arası kadınların 1/3'ünü, 80 yaş üzeri kadınların ise 2/3'sünü etkilemektedir. Yaşam boyunca osteoporozla ilgili kırık geçirme riski erkeklerde %13 iken, kadınlarda bu riskin en az %30 olduğu ve bu oranın da %40'a yaklaştığı tahmin edilmektedir (2).

Toplum sağlığı ve artan tedavi maliyetlerinin etkisi ile tüm dünyada osteoporozun tedavisinden çok, önlenmesi yönündeki çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Osteoporoz multifaktöriyel olarak oluşan bir klinik tablodur. Komplikasyonlar ortaya çıkmadan tanı konması zor bir hastalık olması nedeniyle osteoporoz riskini tanımlayacak metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu metodlardan en kolay risk faktörlerinin belirlenmesidir. Osteoporozun önlenmesinde ilk basamak, en fazla riske sahip olan grubu tanımlamak ve özellikle de bu grup için önleyici tedbirler almaktır. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önenebilir (3).

Gebelik ve doğum sayısının osteoporoz yapan risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (4). Ancak doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sonuçları farklı çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda hiç doğum yapmamak bir risk faktörü olarak bulunmuşken (5), bazılarında ise çok sayıda doğum yapmak bir risk faktörü olarak bulunmuştur (6,7). Buna karşılık doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmeyen çalışmalar (8,9) olduğu gibi çok sayıda doğum yapmanın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını bulan çalışma sonuçları da (10,11) vardır.

Biz bu çalışma ile polikliniğimize başvuran postmenapozal kadın popülasyonunda doğum sayısının osteoporoz için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmayı ve literatürde bu konuyla ilgili ortaya çıkmış olan çelişkileri giderebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Anatomi ve Fizyolojisi

Kemik özelleşmiş bir bağ dokusu olup, kıkırdakla birlikte iskelet sistemini meydana getirir. Bu dokuların üç görevi vardır. Kasların hareketle ilgili olarak tutunma yerini oluşturur ve destek sağlar (Mekanik). Hayati organları ve kemik iliğini korur (Koruyucu). Kalsiyum, fosfor ve diğer iyonlar için rezerv görevi görür (Metabolik) (12).

Embriyoda kemiklerin çoğu kıkırdaktan oluşmuştur. Kemik yapımı embriyonik hayatın ikinci ve üçüncü ayında başlar. Bu dönemde kemik yapımından sorumlu osteoblastlar çok aktiftir. Kemikte intramembranöz kemik yapımı (yüz, klavikula ve kafatası gibi kemiklerde fibrosellüler dokunun ossifikasyonu ile olur) ve enkondral kemikleşme (aksiyal iskelette boyuna büyümeyi sağlayan büyüme plağının olduğu epifizde kıkırdak dokunun ossifikasyonu ile oluşur) olmak üzere iki tür gelişim gözlenir. Anatomik olarak iskelette yassı ve uzun kemikler bulunur. Yassı kemikler (kafa kemikleri, skapula, mandibula, ileum) intramembranöz yolla, uzun kemikler (tibia, femur, humerus) hem intramembranöz hem de enkondral yolla gelişir (12).

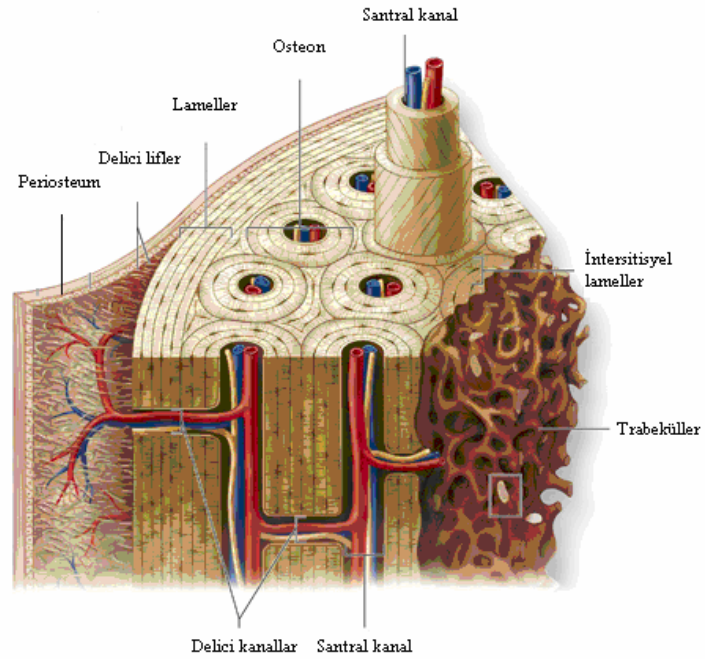
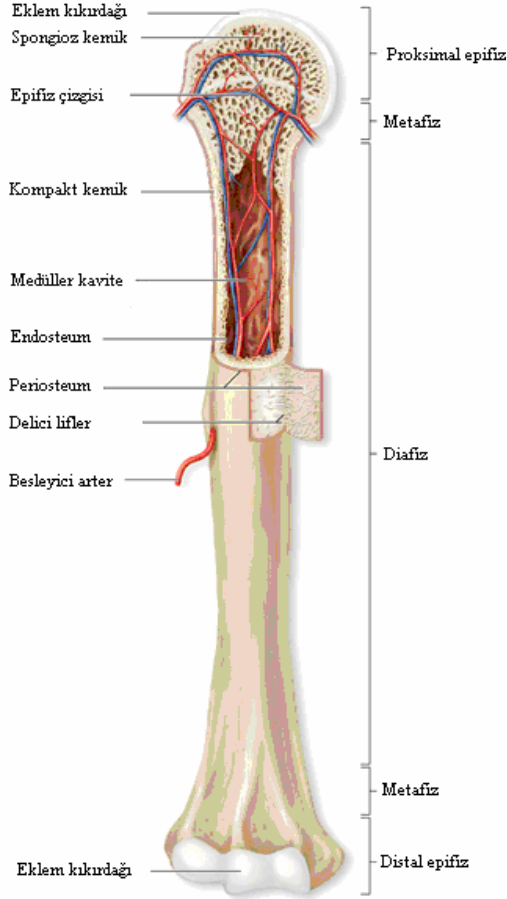
İskelet, aksiyel iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi diğer yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olmak üzere iki kısma ayrılır. Uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunan daha taze ve canlı dokuya epifiz, orta kısımlarındaki dokuya diafiz, kalsifiye olmuş matriksin kemik ile yer değiştirdiği bölgeye ise metafiz adı verilir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kıkırdağı (büyüme plağı) denen bir kıkırdak katmanı vardır. Büyüme plağındaki hücrelerin bölünmesi, kıkırdak matriksin giderek artması kemiklerin boyuna büyümesini sağlar. Büyüme döneminin sonunda bu bölgedeki kemik tümüyle kalsifiye olmuş ve yeniden yapılanmasını tamamlamıştır (12).

Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardır. Bu yüzeylerde, organize kemik hücreleri periostium ve endostium katmanlarını oluşturur. Kemikğin dış yüzeyini oluşturan periost ince bir bağ dokusu olup iki katmanlı bir yapıya sahiptir. Dıştaki fibröz katman kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişkidir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreleri 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

olarak kemiklerin büyümesinde, yaşlılıkta da kemik çapının artışında rol oynar. Eklem kıkırdaklarının başladığı yerde sonlanan periost, ligaman ve tendonların yapışma yerlerinde de bulunmamaktadır. Periost içerdiği kan damarlarıyla kemiğin beslenmesini de sağlar. Üzeri periostla örtülmemiş kemiklerde meydana gelen kırıklar çok güç iyileşir (12).

Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına ise trabeküler veya spongios kemik adı verilir. Korteks uzun kemiklerin diafizlerinin orta kısmında en kalındır ve burada kemik iliğinin bulunduğu boşluğu (medüller kavite) çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incelik ve burada kemiğin içini ince, kalsifiye trabekülaların oluşturduğu trabeküler kemik doldurur. Eklem kıkırdağı altındaki kemiğin büyük kısmı da trabeküler kemikten yapılmıştır. Kortikal kemikte lameller oldukça sıkı, boşluk miktarı çok az olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu yapı kemiğe sertlik kazandırarak mekanik ve koruyucu işlev görmesini sağlar. Toplam iskelet kütlelerinin 3/4'ü kortikal kemiktir. Küçük bir santral kanal etrafında konsantrik lameller şeklinde yerleşerek kortikal kemiğin temel yapısal birimi olan Haversian sistem veya osteon denilen yapı oluşturulur. Osteonlar birbirlerinden cement çizgileri ile ayrılırlar. Bir Haversian sistemin çapı 500 mikrometre, uzunluğu ise 5 milimetre kadardır. Haversian sistemleri uzun kemik boyunca paralel uzanırlar ve tüm yapı küçük kanaliküller aracılığıyla birbiriyle ilişkidir. Kortikal kemik yapısı apendiküler iskelet sisteminde hakimken, trabeküler kemik ise esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur. Trabeküler kemik sünger görünümündedir ve kemik lamelleri çok daha aralıklı, boşluklu olarak düzenlenmiştir. Bu yapı kemiğe güç ve elastisite sağlamaktadır. Trabeküler kemik toplam iskelet kütlelerinin 1/4'ini oluşturmasına rağmen oldukça geniş bir yüzey alanına sahiptir. Kemik döngüsü kemik yüzeyinde gerçekleşen bir işlem olduğu için trabeküler kemiğin sahip olduğu bu geniş yüzey alanı onun metabolik olarak çok fazla aktif olmasına neden olmaktadır. Trabeküler kemiğin birim hacmine düşen kemik yüzeyi kortikal kemikten üç misli daha geniş olduğu için trabeküler kemikte turnover hızı kortikal kemikten sekiz kat daha fazladır. Bu yüksek turnover oranı trabeküler kemiği bir taraftan metabolik olarak daha aktif hale getirirken diğer taraftan da mekanik stimullara karşı çok daha fazla duyarlı hale getirir. Trabeküler kemiğin temel yapısal birimi kortikal kemikteki osteonlar gibi birbirlerinden cement çizgileri ile ayrılmış olan trabeküla paketleridir. Trabeküla paketleri, trabeküler kemiğe oldukça benzeyen korteksin iç yüzeyinde de bulunabilir. Bu yüzden trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç

yüzeyi osteoporoz (OP)'dan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (13). Kemiğin yapı ve bileşenleri Şekil-1 ve Şekil-2'de farklı kesitlerde gösterilmiştir (12).



Şekil-1: Uzun bir kemiğin yapısı (12).

Şekil-2: Kemiğin bölümleri (12).

Kemik organik ve inorganik bileşiklerden meydana gelen mineralize olmuş konnektif bir dokudur. Kemiğin %30'u organik matriks tarafından oluşturulurken geriye kalan %70'lik kısmı ise inorganik matriksten meydana gelmektedir (14).

Kemiğin inorganik kısmını oluşturan mineraller kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'sini oluşturur. Kimyasal olarak temeli kalsiyum hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalidir. Ayrıca karbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, flor ve stronsiyum da bulunur. Vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'u, magnezyumun %50'si ve fosforun %50'si kemiklerdedir. İnsan vücudundaki kemiklerde total olarak 1000 gram kalsiyum vardır. Bu miktarın 990 gramı hidroksiapatit kristalleri şeklinde olup kemiklerden ayrılması çok zordur. Ancak uzun süreli kalsiyum kaybı söz konusu ise osteoklastların kristalleri parçalaması ile kemiklerden ayrılma olur. Geri kalan 10 gram kalsiyum ise labil kalsiyumdur (apatit

kristalleri). Kanda ani kalsiyum eksikliği durumunda ilk 15 dakika içinde kana salınarak kalsiyum eksikliğini karşılarlar (14).

Organik kemik matriksin %90'ından fazlasını tip 1 kollajen oluşturmaktadır. Organik matriksin diğer bileşenleri ise glikoproteinler, proteoglikanlar, osteokalsin ve osteonektindir. Osteokalsin, üç glutamik asit rezidüsü vitamin K'ya bağımlı karboksilasyona uğrayarak yapımdan sonra değişim gösteren, en yüksek serum düzeyine kemik maturasyonu sağlandıktan sonra ulaşan 49 aminoasitli küçük bir proteindir. Karboksilasyon, osteokalsinin kalsiyum ve mineral bağlama özelliğinden sorumludur ve bu molekülün hidroksiapatit kristallerinin büyümesini inhibe ederek kemik mineralizasyonunu engellediği düşünülmektedir. Fibronektin ise kemik gelişimi süresince osteoblastlar tarafından yapılan, hücrenin migrasyonu, yapışması ve matriks organizasyonu gibi çok sayıda fonksiyonunda görev alan bir proteindir. Kollajenin her ünitesi osteoblastlarda prokollajen olarak yapılır ve üçlü heliks yapısının içinde birlikte sarılmış olan iki alfa-1 ve bir alfa-2 zincirinden oluşur. Tekrarlayan trimerlerde her zincirin peptid dizilişi X-Y ve glisinden meydana gelir. X ve Y herhangi bir aminoasit olabilir fakat büyük sıklıkla prolin ve hidroksprolindir. Hidroksprolin, hidrojen bağlarının iç yapısındaki heliksi stabilize eder. Bu kollajen fibrilleri mineral depolarının etrafında ve içindeki strüktürel çekirdeklerdir. Kollajendeki bu çapraz bağların tip ve miktarları kemik mineralizasyonu ve kemiğin gücünü etkiler ve aynı zamanda kemiğin biyokimyasal özelliklerinin sürdürülmesinde gereklidir (15).

Yeni depozite olmuş kollajenin mineralizasyonu iki fazda oluşur: Bunlardan birincisi kollajen matriksinin %70'inden fazlasının mineralize olduğu (primer mineralizasyon) birkaç gün içerisinde aktive olan ilk fazdır. İkinci faz ise mineral kristallerinin büyüklük, bileşim ve yapısındaki değişiklikler (sekonder mineralizasyon) ile ilişkide bulunan ve bu kristallerin olgunlaşması ile karakterize olan aylar ve yıllarca süren yavaş ve uzun fazdır (14).

Organik kemik dokunun başlıca hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir:

Osteoblastlar: Primer kemik oluşturucu hücre olup kemik matriksinin (osteoid) sentezi ve mineralizasyonunu uyarır. Kemik iliğindeki mezenkimal prekürsör hücrelerden kaynaklanan fibroblast benzeri hücrelerdir. Farklılaşan osteoblastlar kemik yüzeyine yönlendirilir, burada yeni kemik oluşumu bölgeleri oluştururlar (16). Bunlar kemikte bulunan alkalen fosfataz, kollajen, osteokalsin, fibronektini sentezler. Kemik yapımı tamamlandıktan sonra bir osteoblast hücresi üç farklı akıbetten birine uğrar. Ya kendi matriksine gömülür ve

bir osteosite farklılanmaya devam eder ya inaktif bir osteoblasta dönüşerek bir kemik yüzey hücresi haline gelir ya da programlı hücre ölümüne (apoptozis) uğrar (17).

Osteoklastlar: Kemik yıkımı için özelleşmiş çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoklastlar monosit dizisi içindeki hematopoetik öncülerden oluşurlar. Osteoklast öncülerinin olgunlaşmaları için Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF), Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (Osteoprotegerin ligand, OPGL, RANKL), interlökin-6 (IL-6), paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini gereklidir. Olgunlaşan ve aktif hale geçen osteoklastlar asit ve kateptik proteazlar salgılayarak kemik matriksini çözerler. Sonuçta oluşan kollajen peptidleri idrarda saptanabilen piridinolin yapıları içerir ve bu da kemik yıkım oranını yansıtır. Kemik yıkımı, ya osteoklast sayısının düzenlenmesi ya da olgun osteoklastların aktivitesinin düzenlenmesi ile kontrol edilir. Osteoklast hücresi bir yıkım siklusunun sonunda fırçamsı kenar kaybı, kemik yüzeyinden uzaklaşma ve kromatinin yoğunlaşması ile apoptozise uğrar (16).

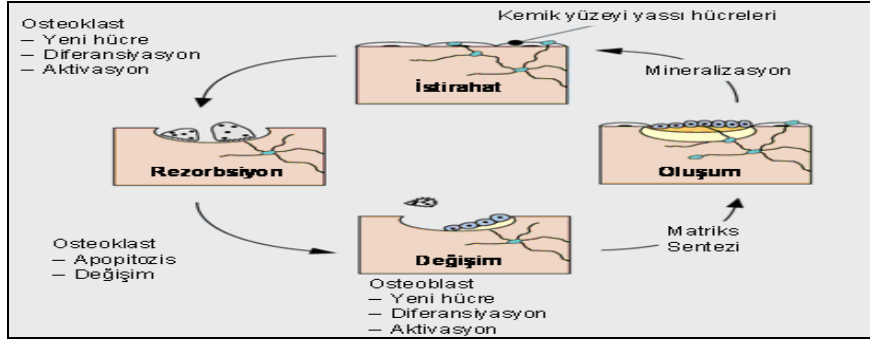
Osteositler: Yetişkin iskeletindeki tüm kemik hücrelerinin %90-95'ini oluştururlar. Osteositler osteoblastlardan sentezlenirler ve osteoblastların %10-20'si osteositlere farklılaşır. Mineralize kemik matriksinin içine gömülü halde bulunan osteositler osteoblast ve osteoklastlardan daha uzun ömürlüdürler. Metabolik olarak aktif olan osteositlerin bilinen majör fonksiyonları mekanik yüklenmeyle ilgili olan sinyalleri osteosit ve kemik yüzeyindeki hücreler arasındaki biyokimyasal sinyallere çevirmektir (17).

2.2. Kemik Döngüsü

Kemik, modeling (yapılanma) ve remodeling (yeniden yapılanma) nedeniyle sürekli bir döngü halindedir (18). Kemik dokusu, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilen, metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Kemik yapım ve yıkım olayı hayat boyunca devam eder (13). Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı yaklaşık %100/yıl'dır. Daha sonraki yaşlarda %10/yıl'a iner. Erişkinde bu hız, trabeküler kemikte %25/yıl, kortikal kemikte ise %3/yıl'dır. Yani her yıl trabeküler kemiğin %25'i, kortikal kemiğin ise %3'ü yenilenir. Modeling ve remodeling sadece osteoklast ve osteoblast aktivitesine bağlı değildir. Aynı zamanda, iskelette yaygın olarak uzun zaman diliminde pek çok faktörün etkileşimi sonucu oluşturulan, kontrol mekanizmalarının denetiminde gerçekleştirilen kemik yıkım ve yeniden yapımıdır. Modeling, çocukluk ve puberte döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Bunun sonucunda iskelet büyür ve şekillenir. Modeling süreci

büyüme plağı kapanınca durur. Büyüme döneminde, kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Bu dönemdeki kemik döngüsünün büyük kısmı modelinge ikincil olsa da belirli ölçüde remodelingin de katkısı vardır. Kemiğin büyümesinin tamamlanmasından sonra ise döngü esas olarak remodeling şeklindedir. Remodeling, mekanik açıdan yetersizleşmiş olan kemiğin ortadan kaldırılıp, yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir ve kemikte şekil değişikliği ve büyümeye yol açmaz. Remodeling işlemi, kemik hücrelerinin kemik yüzeyinde, özellikle de endosteal yüzeyde gerçekleştirdikleri bir seri hücrenel aktivitedir. Geleneksel olarak remodeling, kortikal kemikte Haversian tipte, trabeküler kemik yüzeyi boyunca ise endosteal tiptedir (18).

Kemik yüzeyinde istirahat halinde bulunan osteoblastlar ve kemik iliğindeki stromal hücrelerin aktive olması ile remodeling siklusu başlar. Bu hücreler tarafından oluşturulan bir seri uyarı sonucunda hematopoetik kök hücrelerinden osteoklast gelişimi ve farklılaşması olur. Osteoklastlar kemik yüzeyini yıkarak trabeküler kemik yüzeyinde bir lakün, kortikal kemik içerisinde ise bir kavite oluştururlar. Yıkım 10-13 gün gibi kısa bir sürede tamamlanır. Osteoklastların gerçekleştirdiği kemik yıkımı sonucunda kemik dokusundan kemik mikro çevresine transforme edici büyüme faktörü-beta, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) gibi büyüme faktörleri, kollajen, osteokalsin, diğer protein ve mineraller salınır. Bu şekilde açığa çıkan büyüme faktörlerinin etkisiyle kemik yüzeyine doğru osteoblast göçü artar. Osteoblastlar yıkılan kemiği yapar. Osteoblastlar önce mineralize olmamış kemik matriksinden oluşan 10 mikrometre kalınlığında bir osteoid tabakası meydana getirirler. Sonraki 10-20 gün içinde kemik matriksinin bileşiminde ve yapısında onu mineral depolanmasına uygun hale getiren değişiklikler oluşur, kollajen sentezi ve biyomineralizasyon başlar. Kemik mineralizasyonu osteoid tabakası ile mevcut mineralize kemik arasındaki ara yüzeyde başlar ve mineralizasyon cephesi adı verilen 2-3 mikrometre kalınlığındaki bir düzlem yüzeye doğru ilerler. Mineralizasyon cephesi ilerledikçe arkasında hidroksiapatit kristalleri şeklinde mineralize olmuş kemik dokusu bırakır. Son olarak, kemik matriksi içinde olmayan osteoblastlar yassı bir şekil alır ve endosteumun bir parçası haline gelir. Sağlıklı bir erişkinde herhangi bir anda aktif olan yeniden yapılanma birim sayısı yaklaşık iki milyondur. Kemiğin yapımı ve mineralizasyonu ortalama üç aylık bir sürede tamamlanır (19). Kemiğin yapım ve yıkım döngüsü Şekil-3'te gösterilmiştir (20).



Şekil-3: Kemik yapım ve yıkım döngüsü (20).

Son yıllarda osteoblast ve osteoklast etkileşiminde, gelecekte tedavi açısından yeni seçenekler sunabileceği gibi günümüzde de kemik döngüsünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunan önemli bir yolak bulunmuştur. Bu yolakta bulunan osteoprotegerin (OPG) önceleri in vitro olarak osteoklast farklılaşmasını ve kemik yıkımını önleyen solubl bir peptid olarak tanımlanmıştı. Bugün ise bu proteinin tümör nekrotizan faktör reseptör ailesine ait olduğu ve remodeling siklusunda RANKL olarak bilinen ligand için nötralizan özellikte bir reseptör görevi gördüğü anlaşılmıştır. RANKL bir yüzey peptididir ve osteoblastta eksprese olduğunda osteoklast üzerinde bulunan OPG reseptörüne (RANK) bağlanır. Böylece osteoklast aktivasyonu için gerekli hücre-hücre etkileşimi gerçekleşir ve kemik yıkımı artar. OPG ise bu etkileşimi önleyerek osteoklast gelişimini ve böylece kemik yıkımını azaltır. OPG, RANKL ve RANK'ın tanınması ve osteoklast gelişimindeki rollerinin anlaşılması osteoklast ve osteoblast arasındaki ilişkiye ait eksik bilgileri büyük oranda kapatmıştır. Bu buluş ayrıca OPG sentezini olası kılmıştır. OPG kemik yıkımını yavaşlatan veya azaltan potansiyel bir tedavi olarak insanlarda deneysel düzeyde uygulanmaktadır (21,22). Remodeling sırasında osteoblast yalnızca osteoklastlara uyarı iletim işlevi görmekle kalmaz, yıkılan kemik boşluğunda yeni kollajen sentezi ve mineralizasyonu da sağlar. Osteoblastlar bu karmaşık işlevleri yerine getirebilmek için kemik iliğindeki multipotent mezenşimal kök hücrelerinden farklılaşarak inaktif kemik yüzeyinde yeniden yapılanma aktive olana kadar istirahat halinde kalır. Kök hücreden adiposit yerine osteoblast gelişimi kemik yapımında önemli bir basamaktır. Bu farklılaşmada pek çok faktöre gereksinim vardır. En önemlisi Cbfa1 olarak tanımlanan bir transkripsiyon faktörüdür. Cbfa1 farklılaşmanın erken basamaklarına etki ederek adiposit yerine osteoblast prekürsör gelişimini sağlar. Cbfa1 son birkaç yılda kemik yapımını artıran tedavi araştırmalarının temel ilgi kaynağı durumundadır (23).

Kemik embriyogenez esnasında gerçekleşen süreçleri yeniden aktive etmek suretiyle kendi kendisini bütünüyle onarabilme yeteneğine sahip olan tek dokudur. Kemik anı olarak

mekanik direncini aşan güçlere maruz kalması durumunda kırık meydana gelir. Bu bölgede ilk olarak daha sonra makrofajlar tarafından absorbe edilecek olan bir hematoma meydana gelir. Sonraki evrede, kırık hattının her iki tarafında kemik oluşturan hücreler proliferasyon gösterirler. Bu hücreler, kırığın her iki ucu arasında yeni kemik oluşana kadar bir yapı iskelesi görevi üstlenen, kesin bir yönü olmayan ve olgunlaşmamış kemik dokusunda meydana gelen bir köprü (kırık kallusu) inşa ederler. Bu yapı daha sonra yeniden yapılanma sürecine girerek bu bölgeye etkiyen güçlerin yönünü takip eden lameller kemiğe dönüşür (24).

2.3. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Vitamin D: Kalsiyumla birlikte kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli bir vitamindir. Vitamin D'nin doğal şekli olan kolekalsiferol (vitamin D3) günlük gıdalarla (süt, yumurta, tereyağ, balık, karaciğer) alınır veya derideki 7-dehidrokolesterolün 290-315 nm enerjiye sahip ultraviyole ışığı etkisiyle vitamin D3'e dönüşmesinden elde edilir. Vitamin D3'ün %80'i derinin epidermis tabakasında, %20 kadarı da dermis tabakasında sentezlenir. Ergokalsiferol (vitamin D2) ise sentetik şeklidir. Bunlar, karaciğerde vitamin D-25 hidroksilaz enzimi ile D vitamininin dolaşımdaki başlıca şekli olan 25-hidroksi metabolitlerine dönüşür. Bu da PTH tarafından aktive edilen 1-alfa hidroksilaz enzimi ile böbrekte en aktif metaboliti olan 1.25 dihidroksi D3'e (kalsitriol) çevrilir. Bu metabolit esas etki yeri olan ince barsaklarda, kendisine spesifik reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırır ve böbreklerden atılımını azaltır. Vitamin D, PTH'nın etkisini artırarak kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu etkiler, kalsiyum ve fosforun plazma düzeylerini düzenler, kemikte mineralizasyonu sağlar. Ayrıca osteoblastlara değişen kök hücrelerinin mobilizasyonunu artırarak osteoblast oluşumunu artırır. Düşük veya yetersiz vitamin D düzeyleri, kalsiyum emiliminde azalmaya, PTH düzeylerinde artışa, artmış kemik yıkımına ve kemik kaybına neden olmaktadır (25). 25-hidroksi D vitamininin plazma seviyeleri vitamin D eksikliği hakkında bilgi verir. Serum 25-hidroksi D vitamini seviyeleri, düşük (<100nmol/l), yetersiz (25-50nmol/l), çok yetersiz (<25nmol/l) olarak değerlendirilir. Ciddi vitamin D eksikliği büyümekte olan iskelette yetersiz mineralizasyona (rikets), erişkin iskelette ise demineralizasyona (osteomalazi) neden olur. Sağlıklı bir bireye üç aydan fazla 10.000 IU/gün vitamin D verilmesi hipervitaminöze neden olabilir ve bunun sonucunda hiperkalsemi, hiperkalsiüri, renal yetmezlik, hipo ve psödohipopararitiroidizm, sarkoidozis ve ateroskleroz gibi patolojiler ortaya çıkabilir (26).

Paratiroid Hormon (PTH): Paratiroid bezi tarafından salgılanan, 84 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Karaciğerde metabolize olarak N- ve C- terminal parçalarına ayrışır. PTH reseptörü tarafından tanınan bölüm biyolojik olarak aktif olan ilk 38 aminoasittir. Kalsiyum homeostazisinin en önemli düzenleyicisi olan PTH vücutta depo edilmez, kan kalsiyum düzeyinin azalması ile salgınır. PTH, böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak D vitamini aracılığıyla barsaktan kalsiyum ve fosfor Emilimini sağlar, böbrek distal tubulusunda kalsiyum geri Emilimini artırırken fosfatın ise atılımına neden olur (27). PTH'nın kemikler üzerinde hem anabolizan hem de katabolizan etkileri vardır. Sürekli PTH salgısı kemiğin endosteal yüzündeki döşeyici hücrelerde osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımını arttırmaktadır. Osteoklast tarafından yaratılan asit ortamda hidroksiapatit kristali çözünür ve aynı zamanda proteolitik enzimler tarafından matriks proteini ve kollajen yıkımı olur. Bununla beraber PTH aralıklı olarak ve düşük dozda dışarıdan verildiğinde ise kemik üzerine anabolik etki gösterir. Bu etki özellikle kansellöz kemikte ortaya çıkmaktadır. PTH'nın kemik yapımı üzerindeki bu olumlu etkileri özellikle IGF-1 başta olmak üzere büyüme faktörlerinin, osteokalsin ve tartarat dirençli asit fosfataz gen ekspresyonu gibi kemik yapımında rol oynayan genler üzerinden ortaya çıkmaktadır. Aralıklı olarak verilen PTH osteoblast apoptozisini inhibe etmekte ve RANKL düzeylerini de arttırmaktadır (28).

Kalsitonin: 32 aminoasitten oluşan ve tiroid bezinin C hücrelerinden salınan bir endopeptiddir. Temel biyolojik etkisi osteoklastik kemik yıkımını inhibe etmektir. Kalsitonin üretimi ve salgınımı kan iyonize kalsiyum düzeyine göre düzenlenir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salgınımı azalırken, yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin salgınımını artırır. Kadınlarda kan kalsitonin düzeyi erkeklere göre daha düşüktür. Kemik büyümesi, gebelik ve laktasyonda kalsitonin seviyesi artar. Yaşla birlikte her iki cinste PTH düzeyleri artarken, kalsitonin ve kalsitriol düzeyleri azalır (29).

Glukokortikoidler (GK): Sürrenallerden salgılanan GK'ler fizyolojik dozlarda osteoklast ve osteoblast diferansiyasyonuna 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 hormonlardır. Tedavi amacıyla verilmesi veya yüksek dozlarda salgınması halinde ise kemikte katabolik etkiler yapar. GK'ler, kalsitriol seviyesi normal olsa dahi barsaktan kalsiyum Emilimini azaltır. Kalsiyumun böbrek tübül geri Emilimini de azaltarak idrar ile kalsiyum atılımını arttırırlar. Günlük 10 mg prednisonun barsaktan kalsiyum Emilimini azalttığı, 20 mg/gün prednisonun

ise ek olarak böbrekten kalsiyum geri emilimini de azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kalsiyum ve fosforun renal tübüler geri alımını da azaltırlar. Oluşan negatif kalsiyum dengesi ise serum PTH düzeyini arttırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırmakta, D vitamininin etkinliğinde de azalma söz konusu olmaktadır. GK'ler osteoblast proliferasyonunu azaltarak, apoptozunu arttırarak osteoblast sayısını ve fonksiyonlarını azaltırlar, osteoblastik aktiviteyi inhibe ederler. GK'lerin etkisi ile osteoblast olgunlaşması engellenmekte, kemik yapımı inhibe olmaktadır. Osteoblastlar tarafından üretilen kemik matriksindeki, IGF'ler, lokal büyüme faktörleri gibi belli başlı proteinlerin üretimini de GK etkisi ile önemli ölçüde azaltıldığı gösterilmiştir. GK'ler osteoklastların sayı ve aktiviteleri üzerine değişken etkileri ile kemik yıkımını arttırırlar. OPG üretimini engelleyerek osteoklastogenezisi sağlayan OPGL yapımını azaltırlar. GK'ler gerek testisler, gerekse adrenal bezlerden androjen üretimini azaltırlar. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda ise östrojen yetersizliği ile GK'lerin etkileşimleri sonucu trabeküler kemik kaybındaki artış daha da fazlalaşır. GK'lerin etkisi ile kemik hacminde oluşan kayıp ile paralel olarak femur metafizinde hematopoetik kemik iliğinin sarı iliğe dönüşümü ve femoral epifizyal büyüme plağının atrofisi de oluşmaktadır. Büyüme plağındaki kondrositlerdeki bu etkiler çocuklarda belirgin büyüme geriliğine neden olur ki, uzun süreli GK kullanımından sonra bu durum geriye dönüşümsüz olabilir. GK osteoporozunda kas atrofisi (tip 2 kas lifi) ve fiziksel aktivite azalmasının da kemik kaybındaki azalmaya katkıda bulunabileceği bilinmektedir. GK'ler tedavinin ilk birkaç ayında kemik mineral yoğunluğu üzerinde en fazla kayba yol açarlar. 7.5 mg/gün üzerindeki dozlarla ve üç aydan uzun süren prednisolon veya eşdeğeri kullanımı sonucu belirgin kemik kaybı olduğu bilinmektedir. GK'lerin gūnaşırı kullanılmasının ise kemik kaybını azaltmadığı belirtilmiştir. GK'ler ile oluşan kemik kaybı, bu ilaçların kesilmesini takiben önemli derecede geri dönüşümlüdür. GK'lerin iskelet üzerindeki daha ileri etkisi ise iskemik nekroz oluşumudur (30).

Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I): GH ön hipofizden salgılanan 191 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. IGF insan proinsülin molekülüne yakın olup klasik hormonların aksine birçok organ (birincil olarak karaciğerde) ve dokuda üretilmekte ve etkilerini üretildikleri bölgede veya uzak yerlerde gösterebilme özelliğine sahiptir. GH büyüme kıkırdağının majör düzenleyicisidir. IGF-1 aracılığı ile kıkırdak tabakalarının proliferasyonunu sağlar. IGF-1, kemik yıkım ve yapımını uyarabilmektedir ancak uzun dönem etkisi kemik yapımını arttırmaktır. Fötal hayatta

kemiklerin büyümesini önem sırasına göre insülin, GH, human plasental laktojen ve tiroid hormonları sağlar. Çocukluk döneminde GH ve tiroid hormonu, puberte döneminde ise GH ve cinsiyet hormonları yapar. Yaşlanma ile GH sekresyonunda ve IGF-1 düzeylerinde azalma meydana gelmektedir (31).

Tiroid Hormonları: Çocuklarda aksiyal büyümeyi sağlamaktadır. Tiroid hormonları kıkırdak gelişimi ve farklılaşması için şarttır, büyüme hormonuna cevabı artırır ve kemik yıkımını uyarır. Erişkinde ise tirotoksikozda kemik döngüsü artmakta ve normal kemik yeniden yapım aşaması kısalmaktadır. Kemik yıkımı yapımından daha fazla artmaktadır, sonuçta idrardaki kalsiyum ve hidroksiprolin artar. Tiroid hormonlarının kemik yapımına etkisi ise çok açık değildir (32).

Seks Hormonları: Kemik metabolizması üzerine önemli etkileri olan steroid yapılı hormonlardır. Östrojenin kemik yıkımını azalttığı bilinmektedir. Östrojenin bu etkiyi PTH'nın kemik üzerindeki etkilerini antagonize ederek yaptığı düşünülmektedir. Osteoblastlar üzerinde östrojen reseptörleri vardır. Östrojen eksikliğinde, kemik dokuda büyüme faktörleri ve bağlayıcı protein seviyelerinde azalma olmaktadır. Östrojen, iskelet kütlesi ve gücünü koruyan, kemik yıkımı ile yapımı arasındaki dengeyi destekler. Androjenler ise hem kemik rezorpsiyonunu önlerler hem de kemik üzerinde anabolik etkiye sahiptir (33).

Fibroblast Büyüme Faktörleri: Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri kıkırdak büyümesi ve diferansiyasyonu için önemlidirler. Fibroblast büyüme faktörleri hücre kültürlerinde kollajen sentezini bloke ederler ama in vivo kemik yapımını artırır (32).

Prostaglandinler: Prostaglandin E2 kemik yıkımının ve siklik AMP yapımının güçlü uyarıcısıdır ve aynı zamanda RANKL yapımını da uyarır. PGE2, PTH benzeri etki göstererek siklik AMP'yi artırır. PTH ve PGE2 her ikisi de kemikte siklik AMP yapımını artırmakla beraber kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerindeki etkileri oldukça farklıdır. Prostaglandin E2 osteoklastik aktivitenin geçici inhibisyonuna neden olurken, kemik rezorpsiyonu yapabildikleri konsantrasyonlarda, PTH kollajen sentezini inhibe ederken, PGE2 artırır. Yüksek konsantrasyonlarda ise osteoblastik kollajen sentezini inhibe edebilir. Sitokinler, büyüme faktörleri, trombin, bradikinin ve PTH'nın PGE2 yapımını stimüle ettikleri gösterilmiştir. PGE2 fizik strese cevapta bir mediatör olabilir. Kemik rezorpsiyonunda etkili olan diğer prostaglandinlerden PGI2 kemik hücre ve kültürlerinde gösterilmiştir (34).

Sitokinler: Kemikğin yeniden yapılanması osteoklast ve ortamdaki diğer hücreler arasındaki kompleks bir etkileşimin sonucudur. Osteoklastın etkileştiği diğer hücreler kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, makrofajlar, T lenfositler, kemik iliği fibroblastlarıdır. Bu hücrelerin hepsi, osteoklastlar da dahil, hücreler arası mediatör olarak fonksiyon yapan sitokinleri yapma yeteneğindedirler. Bunlardan Interlökin-1 (IL-1), Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) -alfa ve beta , Koloni Stimüle Edici Faktör ve interferonun kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir. IL-1, monosit-makrofajlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından yapılır. Uzun süreli insan kemik iliği kültürlerinde osteoklast benzeri hücre formasyonunu stimüle edebileceği gösterilmiştir. İn vivo çalışmalarda da IL-1'in osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle edebileceği saptanmıştır. Direkt etkilerinin yanı sıra IL-1, PTH üzerinden de indirekt olarak rezorpsiyonu etkileyebilir. Düşük konsantrasyonlarda kollajen sentezini arttırıcı etkileri vardır. TNF-alfa, monositlerden açığa çıkan sitotoksik bir faktördür. Kemik formasyon ve rezorpsiyonunun lokal düzenleyicisidir ve osteoklastik aktivitede belirgin bir artma yapar. Interferon-gama, aktif lenfositler ve makrofajlar tarafından yapılan, osteoklast aktivitesi ve osteoklast formasyonu üzerinde önemli lokal etkilere sahip bir diğer sitokindir. Çok nükleuslu osteoklastların yapımı için gerekli öncü hücrelerin füzyonunu inhibe eder ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde de inhibe edici etki gösterir. Koloni stimüle edici faktör, makrofajlar, stroma hücreleri, endotelial hücreler veya T-lenfositler tarafından yapılır. Hematopoez üzerinde majör etki gösterirken osteoklast formasyonunu da arttırırlar. Fakat tek başına osteoklast diferansiyasyonu yapmak için yeterli değildirler. TGF-beta ise osteoblastların tip 1 kollajen gibi matriks proteinlerini üretmesini stimüle eder. Sitokinler için bir genelleme yapmak gerekirse; IL-1, 6, 11, 15, 17 ve TNF-alfa osteoklast formasyonunu arttırırken, IL-4, 10, 12, 13 ve 18, TGF-beta, İnterferon-gama azaltmaktadır (35).

İnsülin: İnsülin genel olarak anabolik bir etkiye sahiptir. İn vitro fizyolojik konsantrasyonlarda insülinin kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda IGF-1 reseptörleri üzerinden indirekt etkili olarak, kemik yapımını arttırıcı etki gösterir (35).

C ve K vitamini: C vitamini kollajen sentezi için esansiyeldir ve çapraz bağ yapısına girerek kollajen molekülünün bütünlüğü üzerinde rol oynamaktadır. Kalsiyum içeren besinlerin C vitamini ile birlikte alınması, intestinal sistemden kalsiyum emilimini arttırdığı için önerilmektedir. Ayrıca C vitamini osteblast kaynaklı proteinler için önemli bir uyarandır.

K vitamini ise kemiğin remodeling sürecinde etkili olan osteokalsinin sentezini sağlayarak kemik metabolizmasına etki eder (36).

Mekanik yüklenme: Sağlıklı kemiğe katkıda bulunan üç önemli faktör hormonal, besinsel ve mekanik faktörlerdir. Kemik mekanik güç altında kaldığında konkav yüzünde yapım, konveks yüzünde ise yıkımın olduğu, kemik elemanlarının fonksiyonel güçler doğrultusunda yer değiştirdiği ve fonksiyonel kuvvetin miktarını yansıtacak şekilde kitlelerini azaltıp arttırdığı bilinmektedir. Mekanik yüklenme osteoblastik aktiviteyi arttırmaktadır. Uygun egzersizler kemik kütlelerini artırırken, aşırı egzersiz ve inaktivite azaltmaktadır. Amenore yapacak kadar aşırı egzersiz aks supresyonuna bağlı olarak OP'a neden olmaktadır. Kemik yapımını artıran küçük elektriksel akımların oluşturulması ile kemiğin mekanik stimülasyonunun düzenlendiği bilinmektedir (37).

2.4. Osteoporoz

2.4.1. Osteoporozun Tanımı

OP ilk olarak 1829'da John Georges Lobstein tarafından 'porous bone' gözele kemik olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) ile ilk kez postmenapozal OP tanımı yapılmış ve bu hastalığın östrojen yetmezliğine bağlı olduğu belirtilmiştir. OP'un postmenapozal ve senil OP ayrımı ise 1983 yılında ortaya konmuş ve bu tarihten itibaren özellikle postmenapozal OP üzerindeki araştırma ve çalışmalar hız kazanmıştır (38). OP'lu kemiğin değişik açılardan incelenmesi birim hacme düşen kemik kütlelerinin azalması olayını daha net bir şekilde açıklamaktadır. Bunun sonucunda kimyasal açıdan mineral yapının normal olduğu, anatomik açıdan korteksin incelendiği, histolojik olarak trabekül sayısının azalmasına bağlı olarak gözenekliliğin arttığı, mekanik açıdan ise kırılabilirlikte belirgin bir artış olduğu bulunmuştur (39). 1993 Dünya Osteoporoz Kongresinde yapılan tanımlama ile OP, düşük kemik kütleli ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmıştır (1).

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda yapılan konsensusa göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, tanı yöntemlerinden Dual Energy X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır: Genç erişikine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) veya

kemik mineral içeriğinin (KMİ) 1 standart sapmanın (SD) altında olması Normal; KMY'nin genç erişkinine göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olması Osteopeni; KMY'nin genç erişkinine göre -2.5 SD'dan fazla olması Osteoporoz; KMY'nin genç erişkinine göre -2.5 SD'nin üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması ise Yerleşmiş Osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Bu son tanımlamaya göre, OP tanımı için kırık olması şart değildir ve tanı koyabilmek için DEXA gereklidir (40).

2.4.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

OP, yaşa (juvenil, yetişkin, senil), lokalizasyona (genel, bölgesel), tutulan kemik dokuya (trabeküler, kortikal), etiyojiye (primer, sekonder), histolojik görünümüne göre (hızlı döngülü, yavaş döngülü) olmak üzere çok değişik açılardan sınıflandırılmıştır (41).

Etiyojiye göre yapılan sınıflandırma en yaygın kullanılan sınıflamadır. Etiyojiye göre primer OP'da, altta yatan hastalığa neden olabilecek bir hastalık veya olay yoktur. Sekonder OP'da ise, altta yatan birçok hastalık veya neden olabilir. Etiyojiye göre yapılan sınıflama aşağıdaki gibidir (42) (Tablo-1).

Tablo-1: OP'un etiyojiye göre sınıflandırılması (42).

1- Primer OP	
İdiyopatik	Juvenil
	Adult
İnvolyüsyonel	Tip 1 (Postmenapozal)
	Tip 2 (Senil)
2- Sekonder OP	
Endokrin hastalıklar	Akromegali, Adrenal yetersizlik, Cushing sendromu, Diyabetes mellitus, Hiperparatiroidizm, Hipertiroidi
Hipogonadal durumlar	Androjen duyarsızlığı, Anoreksia nervoza/bulimia, Atletik amenore, Hiperprolaktinemi, Panhipopituitarizm, Prematür menapoz, Turner sendromu, Klinefelter sendromu
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrektomi, İnflamatuvar barsak hastalıkları, Malabsorbsiyon, Çölyak hastalığı, Primer biliyer siroz, Kronik obstrüktif sarılık
Hematolojik hastalıklar	Multipl miyelom, Lösemi ve lenfomalar, Sistemik mastositozis, Orak hücreli anemi, Talasemi, Hemofili
Romatolojik hastalıklar	Romatoid artrit, Ankilozan spondilit
Genetik hastalıklar	Ehler Danlos sendromu, Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, Hemokromatozis, Homosistinüri, Hipofosfatazya, Marfan sendromu, Osteogenezis imperfekta
Nutrisyonel eksiklikler	Kalsiyum, Magnezyum, Vitamin D ve C eksikliği
İlaçlar	Antikoagulanlar (heparin, varfarin), Antikonvülzanlar, Glukokortikoidler, Sitotoksik ilaçlar, Tiroid hormonları, Lityum, Alüminyum içeren antiasitler
Çeşitli nedenler	Alkolizm, Kistik fibrozis, Transplantasyon, Parenteral nutrisyon, Konjestif kalp yetmezliği, Son dönem böbrek yetmezliği, Amiloidozis, İmmobilizasyon, Sarkoidozis, İdiyopatik skolyoz, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Başlıca bölgesel OP nedenleri kırıklar, immobilizasyon, inflamatuvar ve infeksiyöz artritler, osteomyelit, primer ve metastatik tümörler, kompleks bölgesel ağrı sendromu, kas paralizisi, total kalça replasmanı, kalçanın geçici osteoporozu, tendon rüptürü veya denervasyonu, metabolik hastalıklar olarak sayılabilir (43).

2.4.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi

OP en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Toplumdaki yaşlı populasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükü nedeni ile OP önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (44). Yüzyılın ikinci yarısında 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 (45).

OP özellikle kalça, omurga ve önkol kırıklarını arttırarak temel bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Kalça kırıklarında maliyet çok yüksek olup yaşlılarda özellikle kadınlarda ortaya çıkmakta, morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkilemektedir. Vertebra ve önkol kırıkları daha az ekonomik önem göstermekle birlikte morbidite üzerinde anlamlı artış yapmaktadır. Beyaz kadınlarda yaşam boyu kalça kırık riski %19, vertebra kırık riski %15.6, distal radius kırık riski %16'dır (40).

Kalça kırıklarının yaklaşık %90'ı, bir duruş boyundan daha az olan yükseklikten düşme sonucu meydana gelmektedir. Dünyanın birçok bölgesinde, kadın ve erkeklerde kalça kırığı insidansı yaşlanma ile eksponansiyel olarak artmaktadır. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaş üzerinde ve %80'i kadınlarda görülmektedir (46). Kadınlarda yaşam boyu, kalça kırığı komplikasyonlarına bağlı ölüm oranının, meme kanseri nedeniyle olan ölümlere eşit olduğu bildirilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) birlikte incelendiğinde, kadınlarda yaşam boyu kalça kırığı riski, meme, over ve endometrial kansere yakalanma riskinden fazladır. Aynı durum erkekler için prostat kanseri ile kıyaslandığında da ortaya çıkmaktadır. 50 yaş üzeri kalça kırıklarının %20'sinin, kırık komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedildiği bildirilmektedir. OP'a bağlı dizabilitenin yaratacağı immobil günlerin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, miyokard infarktüsü ve meme kanserinden daha fazla olduğu rapor edilmektedir (47).

İsveç'te bir yıl boyunca 50 yaş üzeri kadın ve erkek toplam 54.000 kırık başvurusunun, 600.000 hastane yatağı işgal ettiği bildirilmiştir. Erkek başvurularının %63'ü, kadınların ise %72'si kalça kırığı olup, hastane yatışlarının %69 ve %73'ünü kapsadığı rapor edilmiştir. Erkeklerdeki tüm kırıklar nedeniyle yatış günlerinin %84'ü, kadınlarda ise %93'ü

osteoporotik kırıklara bağlıdır. Osteoporotik kırıklara bağlı hastanede kalış süresi, meme ve prostat kanserinden kalış sürelerinin toplamından daha fazla bulunmuştur. Osteoporotik kırıklara bağlı hastanede kalış süresi, iskemik kalp hastalıkları ve inme arasında hesaplanmıştır (48).

Vertebra kırıkları hakkındaki bilgilerimiz kalça kırıkları kadar fazla ve kesin değildir. Bu kırıklar çoğu kez asemptomatiktir ve bazen tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Vertebra kırıklarının sadece 1/4'i düşmeler sonucu meydana gelip çoğu rutin aktiviteler sırasında oluşmaktadır. Asemptomatik olsa bile rutin radyografide saptanan bir vertebral kırık varlığı sonraki kırık riskini en az dört kat arttırmaktadır (46).

Distal ön kol kırıklarının büyük kısmı Colles tipi kırıklar olup diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az özürlülük bırakan kırık tipidir. Bu kırığın insidansı kalça kırığına paraleldir ve bölgesel değişiklikler göstermektedir. Ev dışında ve kış aylarında düşme en önemli nedendir. Distal ön kol kırıklarının %85'i kadınlarda görülür. Bu kırıklar kadınlarda 35-45 yaşları arasında artış gösterirken 60 yaşında her iki cinsten aynı düzeyde görülür. Yaşlı kadınlarda ve daha az oranda yaşlanan erkeklerde proksimal humerus, pelvis, proksimal tibia ve distal femur kırıklarının da insidansı artmaktadır (46).

2.4.4. Osteoporozda Risk Faktörleri

Kanada Osteoporoz Derneği 2002 yılında yayınladığı kılavuzda 50 yaş üstündeki tüm erkeklerin ve tüm postmenapozal kadınların risk faktörleri açısından sorgulanmasını önermektedir (49) (Tablo-2).

Tablo-2: Kanada tanı ve tedavi rehberine göre risk faktörleri (49).

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
Yaş >65	Romatoid artrit
Vertebral kompresyon kırığı	Geçirilmiş hipertiroidizm öyküsü
40 yaş sonrası frajilite kırığı	Kronik antikonvülzan tedavi
Osteoporotik kırığa ait aile anamnezi	Diyetle düşük kalsiyum alımı
Sistemik glukokortikoid kullanımı (3 aydan uzun süreli)	25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi
Malabsorbsiyon sendromu	Aşırı kafein alımı
Primer hiperparatiroidizm	Aşırı alkol alımı
Düşme eğilimi	Sigara içimi
Radyografide osteopeni görünümü	Ağırlık <57 kilogram
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menapoz (45 yaş öncesi)	

Genetik Faktörler: Erişkin kişide kırık hikayesi ve birinci derecede akrabalarda kırık hikayesi osteoporotik kırık riskini arttırmaktadır. Anne ve babasında osteoporotik kırık olan kadın ve erkeklerin KMY'si düşük bulunmuştur (50). Yapılan bir çalışmada premenapozal dönemdeki kadınların KMY'sinde sadece annelerinin KMY'sinin etkili olduğu gösterilmiştir (51). Doruk kemik kütlesi oluşumundaki genetik etkilenmenin oranı %75-80 olarak bildirilmektedir. Tip 1 kollajendeki yapısal anormallikler ve D vitamini reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlar ailevi osteoporozda genetik belirleyiciler olabilir (52).

Düşük Kemik Kütlesi ve Kemik Kaybı: Erişkin bir bireyin kemik kütlesini belirleyen iki faktör, puberte döneminde bireyin ulaştığı doruk kemik kütlesi ve daha sonraki yaşlarda kaybedilen kemik miktarıdır. Doruk kemik kütlesi, öncelikle büyüme ve gelişme döneminde kazanılan ve daha sonra erken erişkin yaşlarda konsolidasyon ile daha da arttırılarak ulaşılan en yüksek kemik kütlesidir. Çocukluk ve puberte dönemindeki kemik kütle gelişimi karmaşık bir süreçtir, genetik, gonadal hormonlar, GH, IGF-I, beslenme ve egzersiz başta olmak üzere çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Puberte döneminde doruk kemik kütlesine ulaşılırken yapım yıkımı geçer ve kemik kütlesi giderek artar. Doruk kemik kütlesine ulaşma yaşı kesin olarak bilinmemekte ve anatomik bölgelere göre de farklı olabilmektedir. İnsanlar en erken 17-18 yaş, en geç ise 35 yaşa kadar doruk kemik kütlesine ulaşmakta, 40 yaşına kadar da bu değeri korumaktadırlar. Bu yaştan sonra kadınlarda menapozla birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır (53). Kemik kütlesi ile kırık riski arasındaki ilişki güçlüdür. Yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü 8134 beyaz kadın iki yıl boyunca izlenmiş ve kemik kütlesi en alt çeyrekte olan kadınların kırık riski, en üst çeyrekte olanlardan 8.5 kez daha fazla olarak bulunmuştur (54).

Yaş: Her iki cinsten 40 yaşından sonra kemik kütlesinde fizyolojik bir kayıp başlar. Bu kayıp hızı bazı yapısal değişiklikler veya cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. İkincil nedenleri olmaksızın erkeklerde ve menapoz yaşından önce kadınlarda kortikal ve trabeküler kemikte farklı olmak üzere yıllık ortalama %0.25-1 civarında kemik kaybı olmaktadır. Ancak bu oran kadınlarda premenapozal dönemde özellikle trabeküler kemikte artarak %2-3'e yükselir. Trabeküler kemikte kayıp daha erken yaşlarda da başlayabilmektedir. Perimenapozal ve postmenapozal dönemde ise kayıp %2-5 kadar hızlanmaktadır. Kadınlarda postmenapozal dönemde, ilk on yıl içinde kemik kütlesinde %15 kayıp söz konusudur ve bunun yarısı ilk beş yıl içinde ortaya çıkar. Erkeklerde ise tüm yaşam boyunca oluşacak kayıp %20-30 kadardır. Kemik kütlesindeki her %10'luk kayıp kırık riskini iki kat arttırmaktadır. Bütün kırıklardaki

insidans, hayatın erken dönemlerinde (45 yaş altı) erkeklerde daha fazla iken, 40-50 yaşında bu eğilim tersine döner ve tüm kırıklar kadınlarda daha fazla görülmeye başlar (55).

Cinsiyet: Puberteden önce kız ve erkeklerde kemik kütle artış hızı eşittir. Puberte döneminde ise kemik kütle artışı erkeklerde daha çoktur ve bu dönemden sonra erkeklerdeki kemik gelişimi kadınlardan daha fazladır (53). Erkekler kadınlara göre %20-30 oranında daha geniş kemiklere, aynı zamanda da erişkin dönemden önce kortikal kalınlığı fazla uzun kemiklere sahiptir. Yaş artışı ile birlikte kortikal kemik kütledeki kayıp hızı kadınlarda daha fazladır. Uzun kemiklerin kırığa direnci, total çapı ve kortikal kalınlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle erkeklerde, uzun kemiklerle ilgili kırık kadınlardan daha azdır. Yaşlanmayla kadınlarda kortikal porozitede ve endosteal kemik kaybında, erkeklere göre daha fazla artış görülür. Erkeklerde periostal apozisyonel büyüme, bükülme kuvveti sağlayarak endokortikal rezorpsiyonu kompanse eder. Kadınlar yaşa bağlı olarak belirgin bir trabeküler kayıp gösterirken, erkekler trabeküler kayıba oranla daha çok trabeküler incelmeye gösterir. Femoral boynun ve diğer uzun kemiklerin çevre ölçüsü erkeklerde yaşla birlikte artarken kadınlarda herhangi bir değişim olmayabilir. Tüm bunlara ilaveten erkeklerde kemik kaybının daha yavaş ilerlemesi, menapoz ve buna eşlik eden hızlı kemik kaybının olmaması sebebiyle, OP ve buna bağlı osteoporotik kırıklar erkeklerde daha az görülür (56).

İrk ve Coğrafi Değişiklikler: İrk, KMY'nin ve kırık riskinin anahtar parçalarından bir tanesidir. Farklı ırk ve etnik grupları içeren çalışmalardan elde edilen insidans oranlarında her ne kadar kadınların erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek kırık oranları olsa da bu farklılıkların yaşa ve ırka bağlı olarak değiştiği görülmektedir (53). OP beyaz ırkta, siyah ırka göre daha fazla görülmektedir. Siyahlar en büyük kemik kütlelerine ve KMY değerlerine sahiptirler. Bu nedenle proksimal femur ve vertebra kırık riski en az görülen ırktır (57). OP ve osteoporotik kırıklar ırksal değişiklikler yanında coğrafi bölgelere göre de değişiklik göstermektedir. İskandinav ülkelerinde kalça kırığı oranı Kuzey Akdeniz ülkelerine göre çok yüksektir (58). Genelde Asya ülkelerinde kalça kırığı seyrek olmasına rağmen omurga kırığı sıklığı Avrupalılara yakındır (59). Rochester'da kırık sıklığı oranı İsveç, Finlandiya ve diğer ülkelere göre yüksektir. Distal ön kol kırıkları Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlara oranla üç kat daha az görülmektedir (60).

Sedanter Yaşam ve İnaktivite: Egzersizsizlerin OP'dan koruyucu rol oynadıkları, sedanter kontrollere kıyasla fiziksel olarak aktif bireylerin ve atletlerin daha yüksek kemik kütlelerine sahip olduklarının gözlemlenmesiyle ortaya çıkmıştır. Hareketsizlik KMY'nin

azalmasına neden olmaktadır. Yerçekimi etkisinin ortadan kalkmasının (astronotlar, dalgıçlar), uzamış yatak istirahatlerinin ve fiziksel aktivite düzeyini azaltan çeşitli durumların, mekanik yüklenmenin azaldığı bölgelerde kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir (61). Yatak istirahati esnasında ağırlık taşıyan kasların aktivitelerinin azalması, kalsiyum dengesinde ve birkaç hafta içinde kemik kütlesinde değişikliklere neden olmaktadır. Mekanik kullanımın azalması sonucu osteoklastlarca kemik yıkımı artmakta ve negatif kalsiyum dengesi oluşmaktadır ve bu da kemik kaybına neden olmaktadır. Özellikle ağırlık taşıyan bölgelerde (kalkaneus, femur boynu ve vertebra) bu kayıp daha fazla görülmektedir. Kemik kütlesini arttırmak amacıyla yapılan yükleyici egzersizlerde, yükün günlük yaşam aktivitelerinde karşılaşıldan daha fazla olması gerekmektedir (62).

Vücut Tipi: Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ), kas gücünde azalma hem kadın hem de erkekte kemik kütlesinde azalma ile birlikte (53). Vücut ağırlığı kemik kütlesinin en güçlü belirleyicilerinden birisidir ve obez kadınların osteoporotik kırıklara karşı korunduğu bilinmektedir (63). Vücut ağırlığının artmasıyla, daha fazla miktarda kas ve yağ dokusu olacağından, ağırlık taşıyan iskeletin üzerine binen stres miktarı da artacaktır. Bu stresin erken erişkin dönemdeki varlığı, doruk kemik kütlesini maksimize edip daha sonraki postmenapozal kemik kaybını azaltabilir. Obez kadınların aktivite eğilimi, zayıf kadınlardan daha az olduğundan düşme ve kırık olma olasılığı düşüktür (64). Fazla kilolu kadınlarda kalsiyum emilimi daha fazladır ve bu da kemik döngüsünü etkiler. Ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır. İnce, narin yapılı ve sarışın kadınlarda ise OP görülme sıklığı daha fazladır (53).

Öyküde Kırık Varlığı: Epidemiyolojik çalışmalar, değişik frajilite kırığı olan kişilerde bir başka kırık gelişme riskinin arttığını göstermektedir. Daha önceki bir vertebra kırığı yeni vertebral deformite gelişme riskini 7-10 kat kadar arttırmaktadır. 70 yaş üzerinde distal ön kol kırığı kalça kırığı riskini 1.6 kat arttırırken 70 yaş altında gelecekteki kalça kırığı riskini arttırmamaktadır. Distal ön kol kırığı sonrası her yaşta vertebra kırığı riski artmaktadır. Bu artış kadınlarda 5.2 kat, erkeklerde ise 10.7 kat kadardır. Benzer olarak radyolojik olarak saptanmış vertebra kırığı da ekstremitte kırık riskini arttırmaktadır (3).

İlaç Kullanımı: İlaçlar osteoklast aktivasyonunu arttırma, yeni kemik yapımının direkt olarak baskılanması, normal osteoid formasyonunun inhibisyonu ile kemik döngüsünü etkilerler. Glukokortikoidler kalsiyum homeostazisini, seks hormonlarını etkileyerek ve kemik yapımını inhibe edip yıkımında artışa yol açarak OP'a neden olur. Antikonvülzanlar D

vitamini metabolizmasını hızlandırarak 25 hidroksikolekalsiferol düzeylerinde ve barsaktan kalsiyum Emiliminde azalma yaparlar. Heparinin PTH üzerinden osteoklastik aktiviteyi arttırdığı, osteoblastik aktiviteyi azalttığı ve 1,25 dihidroksivitamin D düzeyini azalttığı görüşü ön plandadır. Warfarin ise gama-karboksilasyonu bozarak osteokalsin sentezini azaltır ve kemik kaybına neden olur. Alüminyum içeren antiasitler barsaktan fosfat Emilimini azaltır, kemik yıkımını artırır ve osteomalaziye neden olurlar. Proton pompa inhibitörleri, osteoklastların membranlarında bulunan ve hücre dışı ortamın asit olmasından sorumlu olan vakuolar H-ATPaz'ı inhibe ederek kemik kaybını önlemektedir. Metotreksat DNA sentezini inhibe ederek osteoblast proliferasyonunu azaltmakta ve kemik yıkımını arttırmaktadır. Lityum ılımlı ve geri dönüşlü bir hiperparatiroidizm yaparak OP'a yol açmaktadır. Ayrıca siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar da kemik döngüsünü belirgin şekilde arttırarak OP'a neden olmaktadır (65).

Düşme ile İlgili Risk Faktörleri: Osteoporotik kırıklarda düşme en önemli risk faktörüdür. Düşme nedenleri kişiye özel veya çevresel şartlardan etkilenebilir oluşmaktadır. Kas gücünde azalma, dengesizlik, yürüme bozuklukları, görme bozuklukları gibi bireysel özellikler yanında kaygan yüzeyler, takılma, kötü aydınlatma gibi çevresel şartlar da düşmeye zemin hazırlamaktadır. Yaşlıların üçte biri en az yılda bir kez düşmektedir. Yaşlı bireylerde, boy mesafesinden her 100 düşmeden biri kırıkla sonuçlanmaktadır. Düşmenin kalça kırığı ile sonuçlanması için, kalça çevresine doğrudan vuru, düşme sırasında aktif koruyucu mekanizmaların gerçekleştirilememesi ve bölgesel yumuşak dokularda pasif enerji Emiliminin yetersiz kalması gibi koşullar gereklidir (66).

Beslenme Alışkanlıkları: Beslenme, kemik kütlesini oluşturmak, normal postural refleksleri korumak, yumuşak doku kütlesi oluşturmak, kemik kütlesinin devamını sağlamak yoluyla OP'a karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Yetersiz beslenme ya da metabolik sebeplerle VKİ'nin 20'nin altına düşmesi kemik kaybını artırır. Kemik kaybını arttıran besinler kafein, karbonatlı içecekler, aşırı protein, şeker, tuz tüketimi ve fosforik asittir. Düşük yağ içeren diyetlerse kanser ve OP riskini azaltır. Proteinden zengin diyetler kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Bu etki yüksek fosfat içeriği nedeniyle hayvansal proteinlerde daha fazladır. Yüksek fosfat alınması idrarla kalsiyum atılımını azaltırken feçesle atılımını arttırmaktadır. Proteinden fakir beslenme ise bir yandan kas kuvvetsizliği, diğer yandan hareket koordinasyonunda bozukluk yaparak düşme riskini arttırmaktadır. Diyetle aşırı tuz

yüklenmesi kandaki iyonize kalsiyum düzeyini azaltarak ve idrarla kalsiyum atılımını arttırarak kemik üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir (67).

Alkol: Kullanımının yetişkin iskeleti üzerindeki zararlı etkileri iyi bilinmektedir. Aşırı alkol tüketimi progresif kemik kaybıyla sonuçlanır ve OP için bir risk faktörüdür (68). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, alkol tüketiminin iskelet büyümesini baskıladığını ve doruk kemik kütlelerini azalttığını göstermiştir (69). Yoğun alkol kullanımında D vitamini metabolizmasının bozulduğu, kalsiyum emiliminin azaldığı ve erken dönemde OP geliştiği bildirilmektedir. Yüksek miktarda alkol tüketimiyle PTH yetersizliği geliştiği, bunu takiben idrarla kalsiyum atılımının arttığı da bilinmektedir (68).

Sigara: İçenler, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha zayıftır ve yağ dokuları daha azdır. Sigara kullanan kadınlarda, sigara kullanmayanlardan iki yıl daha erken menapoz gelişmekte ve OP gelişim süreci hızlanmaktadır. Sigarada bulunan nikotin, kotinin ve anabasin gibi maddelerin etkisiyle östrojen üretimi azalabilmektedir. Sigara kullananlarda serum 25-hidroksi D vitamini düzeyi sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Sigara içenlerde kalsiyum emilimi sigara içmeyenlere göre azalmaktadır. Ayrıca sigara kullanma adrenokortikal hormonların ve PTH'nın düzeyini değiştirerek ve kemik yıkımına katkıda bulunan serbest radikallerin düzeyini artırarak kemik yıkımına yol açmaktadır (70).

Kafein: Alımı ile OP ilişkisi tartışmalı bir konudur. Kafein içeren besinlerin fazla alınımının, idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı ve bunun KMY azalmasına ve kırık riskinde artışa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (71).

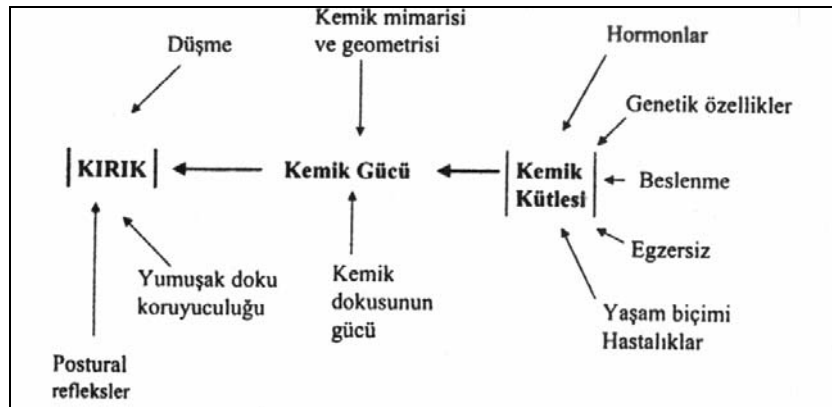
Vitamin D ve Kalsiyum: Vitamin D eksikliği OP, düşmeler ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Optimal doruk kemik kütlelerinin oluşumunun sağlanması ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranlarının azaltılması için yeterli vitamin D alımı gereklidir (72). Kalsiyum alınması ile KMY arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Özellikle çocuklarda ve puberte döneminde optimal bir doruk kemik kütlelerine ulaşılmasında kalsiyumun büyük önemi bulunmaktadır. Postmenapozal dönemde ise kemik kaybı hızını azaltmaktadır. Hayatın tüm dönemlerinde OP'dan korunmak için yeterli kalsiyum alımı önemlidir. OP'da kalsiyum yetersizliği rolü, D vitamini yetersizliği ile birlikte değerlendirilmelidir (73). Yetersiz kalsiyum alımı ve düşük D vitamini PTH salgısının artmasına ve kalsiyum emiliminin azalmasına neden olur. Bu artan PTH kemik döngüsünü

arttırır ve özellikle kalça kırığı riski taşıyan yaşlılarda kemik kaybının ve kemik kırılma riskinin başlıca belirleyici etmeni olarak karşımıza çıkar (74).

Üreme ile İlgili Faktörler: Geç menarş (14 yaş sonrası), erken menapoz (45 yaş öncesi), altı aydan uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, oofektomi sonrasında gelişen iatrojenik menapoz yanı sıra doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi üreme ile ilgili risk faktörleri arasında yer alır (75).

2.4.5. Osteoporozun Patogenezi

OP patofizyolojisi yalnızca düşük kemik kütle gelişimini değil, kırıkla sonuçlanan iskelet kırılabilirliğinin diğer nedenlerini ve iskelet dışı faktörleri de içerir. Yapılan hesaplamalar kemik kütlelerinin kırık riskinden en fazla %50 oranında sorumlu olduğunu göstermiştir. Osteoporotik kırık oluşumunda rol alan patogenetik faktörlerin etkileşimi Şekil-4'te verilmiştir (76).



Şekil-4: OP'da kırığa yol açan patogenetik faktörlerin etkileşimi (76).

Kemik Kırılabilirliğine Yol Açan İskelet Faktörleri: Kemik gücünü belirleyen en önemli ve üzerinde en çok çalışılmış faktör kemik kütle ve kemik mineral yoğunluğudur. Kemik gücü, belirli bir kemik yoğunluğu değerinde yoğunluğun karesi oranında artar. Bu nedenle kemik yoğunluğunda azalmaya yol açan herhangi bir faktör kemik gücünü etkiler. Yoğunlukta %30'luk bir azalma kemik gücünü yaklaşık %50 azaltır (76). Remodeling siklusundaki fizyolojik ve patofizyolojik olaylar sonunda kemik kütle değişime uğrar. Remodeling siklusundaki olaylar çok iyi eşleşmiş durumdadır, kemik yıkımı hemen hemen kemik yapımına eşittir. Kemik kaybı remodeling siklusundaki eşleşmenin bozulması yani yıkımın yapımı geçmesi sonucu oluşur. Puberte döneminde doruk kemik kütlelerine ulaşılırken yapım yıkımı geçer ve kemik kütle giderek artar (22). Doruk kemik kütle daha sonra gelecekte kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Doruk kemik kütledeki

yetersizliklerin OP riskini önemli ölçüde artırabileceği her zaman hatırlanmalı ve doruk kemik kütlelerini en yüksek değere çıkarabilmek için önlem ve tedavi yaklaşımları geliştirilmelidir (77). Kemiğe sürekli yansıyan yükler sonucunda kemik dokusunda gelişen ultramikroskopik çatlaklar yorgunluk hasarı olarak tanımlanır. Yorgunluk hasarı gelişen ve gücü azalan kemik yeni bir yükle karşılaştığında daha fazla deforme olur. Sonuçta referans eğim derecesine oranla beklenenden daha fazla uyarı üretilerek remodeling siklusu aktive olur ve tamir işlemi başlar. Yorgunluk hasarına bağlı kırıklara, hasarlanma hızı remodeling ile oluşan tamir hızını aşarsa veya remodelingde bir bozukluk varsa rastlanır. Yine bazı osteoporotik kalça kırıklı olgularda kırık bölgesinde remodeling işleminde bozukluk saptanmıştır. Lokal olarak remodeling işleminin veya etkinliğinin niçin yetersiz olduğu bilinmemekle birlikte sonuç olarak bölgesel birikime uğrayan yorgunluk hasarı kemiği zayıflatmaktadır. Kollajen çapraz bağlar eğilmenin getirdiği yüklere karşı koymada önemli olduğu için bunlardaki bozukluklar kemik gücünü azaltmakta ve kemik dokusunda yetersizliğe neden olmaktadır (22).

Kemik Kırılma Yol Açan İskelet Dışı Faktörler: OP'a bağlı kırıkların hemen hepsi kemiğin, karşı koyabileceğinden daha fazla yüklerle karşılaşması sonucu oluşur. Bu derecede yüklenme ise sıklıkla düşme ile meydana gelir. Yaşlılıkta düşme sıklığının artışı ve düşme mekaniğinin değişmesi kırık riskini yükseltir. Düşme nedenleri yürüyüş ve postural dengenin değişmesi, kas gücünde azalma, beslenme yetersizliği, eşlik eden morbiditeler ve ilaç kullanımınıdır. Genç bireyler düşme sırasında genelde refleks olarak ellerini kullanıp öne doğru düşerek kalçaya yansıyan yükü azaltırlar. Yaşlı bireyler ise reflekslerdeki yavaşlama nedeniyle ellerini kullanamayıp yana düşer ve doğrudan kalça üzerine aşırı yük yansıdığından kalça kırığı oluşumu kolaylaşır. Kalça veya herhangi bir bölgedeki yumuşak dokunun, düşme sonucu o bölgedeki kemiğe yansıyan yükü daha geniş bir kemik yüzeyine dağıtarak azaltması kırık riskini azaltır. Bireyin boyuyla düzeltme yapıldıktan sonra dahi vücut ağırlığı ile kalça kırık riski arasında gözlenen ters ilişki ve takılan kalça koruyucularının belirgin koruyucu etkileri bu görüşü desteklemektedir (22). Kemik ve vücut geometrisi de kırık yönünden önemlidir. Kalça eksen uzunluğundaki her bir SD artış, KMY sabit kalsa dahi kırık riskini en az iki kat artırır. Yine aynı vücut ağırlığında daha büyük vertebraları olan bireylerde eğilme ve kompresyon koşullarında vertebraya yansıyan yük daha azdır. Küçük vertebraları olan bireylerde ise kama veya çökme tipi kırık daha fazladır. Diğer tüm faktörler aynı olsa da uzun boylu bir birey yana düştüğünde kırık riski kısa boyluya oranla daha fazladır. Bu tür

geometrik özellikler bireysel kırık risk farklılığını oluşturur. Ancak her koşulda düşmeye ikincil kemiğe yansıyan yük kırık patogenezindeki en önemli faktördür (76).

Postmenapozal Osteoporozun Patogenezi: Kemik kaybı menapozdan sonra kadında en hızlıdır. Bunun primer nedeni östrojen eksikliğidir. Menapoz veya oofektomiden sonra kemik döngü hızında artma ortaya çıkar. Aktif remodeling bölgelerindeki artma, yapım hızını aşacağından trabeküler yapıda incelmeye ve perforasyonlara neden olabilir. Kemik histomorfometrik çalışmaları kemik döngü hızındaki artışı doğrulamaktadır. Ancak yapım hızı buna yetişemediğinden negatif remodeling ile kemik kaybı ortaya çıkar. Kemiğin başlangıçta hızlı kaybı ve bir çok alanda başlayan yıkım sonucu KMY’de azalma meydana gelir. Remodeling hızının artması sonucu eski çok daha fazla mineralize kemiğin yerini daha az mineralize olmuş yeni kemik alır, bu da KMY’nin hızla düşmesine neden olur. Östrojen eksikliğinde osteoblast yaşam süresi kısalmaya başlar, dolayısıyla yapılan kemik miktarı azalır. Buna karşılık aktive olan osteoklastlar kemikte daha derin ve geniş yıkım çukurukları yapar. Bir çok çalışmada östrojenin kemik dengesinin düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (78). Östrojen, kemik üzerindeki etkisini östrojen reseptör alfa üzerinden yapar. Postmenapozal kadında mononükleer hücreler, özellikle de 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 (79). Kemik biyolojisinde önemli olan bir diğer sitokin ise IL-7’dir. IL-7 reseptörü eksik olan hayvanlarda kemik kütlelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (80). IL-1 ve TNF-alfa’nın postmenapozal kadınlarda IL-7 sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. IL-7, T hücrelerde RANKL ve M-CSF ekspresyonunu artırır, bu da osteoklast yapımı ve aktivitesinin artmasına neden olur (81). Hayvan çalışmalarında östrojen eksikliğinde kemik iliği ortamında IL-7 mRNA azaldığı, östrojen eksikliği ile birlikte normale döndüğü gösterilmiştir. IL-7 osteoblastlar üzerinde de etkili olabilir. Osteoblast transkripsiyon faktör Cbfa1 kodlayan genin aktivasyonu son yıllarda osteoblast fonksiyonunun en iyi belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. IL-7 kullanımı ile osteokalsin düzeylerinin azaldığı, Cbfa1 kodlayan gen ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir (82). Normal bir kadında östrojen PTH’nın kemikler üzerindeki yıkım etkisini uyarmaktadır. Böbrekte 1.25(OH)₂ D₃ sentezini uyarak barsaktan kalsiyum emilimini arttırmaktadır. Östrojen kalsitonin sentezini de arttırmaktadır. Menapozda kemik yıkımının artması sonucunda, kan kalsiyumu artarak idrarla fazla miktarda kalsiyum atılımı olmaktadır. Kanda kalsiyum artması ile PTH baskılanır ve böylece 1.25(OH)₂ D₃ sentezi

azalmaktadır. Sonuçta kalsiyum emilimi azalacağından kalsiyum dengesi de bozulmaktadır. Menapoz döneminde kemik yıkımı %85, kemik yapımı %45 oranında artmakta ve bunun sonucunda trabeküler kemikte net bir kayıp oluşmaktadır. Buna karşılık kortikal kemikte yaşa bağlı sürekli bir kayıp vardır ve bu kayıp menapozla artış göstermektedir (83).

Senil Osteoporozun Patogenezi: 75 yaş ve üzerinde hem kadın hem de erkekte KMY’de azalma gözlenir. İleri yaşlarda endokortikal ve intrakortikal kemiğin yeniden yapılanması artar. Bu yaşlarda primer kayıp kortikal kemikte olup kortikal porların miktarı ve genişliği artar. Postmenapozal OP’da baskın bozukluk, rezorpsiyonun sitokinler nedeniyle artmasıdır. Halbuki yaşlılıkla birlikte kemik dokuda osteoblast fonksiyonunda ciddi bozukluklar ortaya çıkar, osteoblastlarda hücrel bir yaşlanma olur. OP’lu kişilerden elde edilen osteoblastlarla yapılan kültürlerde osteoblast çoğalmasının yavaşladığı dikkati çekmiştir. Senil OP’da osteoblast fonksiyonunun bozulması sonucu kemik remodelinginde kemik yapımı yavaşlar, rezorbe olan kısım yapılamaz ve kemik kütle kaybı olur. Osteoblast fonksiyon bozukluğu sonucu kollajen liflerin düzenlenmesi de değişir. Kollajen liflerin yerleşimi kemik dayanıklılığını arttıracak bir şekilde düzenlenirken yaşlanan kişilerde düzenli yerleşimde bozukluklar dikkati çekmiştir. Osteoblast yetersizliğinde ve fonksiyon bozukluğunda büyüme hormonunun, büyüme faktörlerinin eksikliği söz konusu olabilir. Yaşlanma ile kemik üzerindeki yük ve yükün yönü de değişmektedir. Bu da kemik yapıda yükün azaldığı kısımlarda porların artmasına neden olabilir. Yaşlanan iskelette tamir fonksiyonunun yetersizliği mikro kırıkların ortaya çıkmasına bu da kemik doku dayanıklılığının azalmasına neden olur. Senil OP’un ortaya çıkışında kalsiyum dengesindeki değişiklikler de önemli rol oynar. Yaşlanma ile kalsiyum alımında önemli bir değişiklik olmayabilir. Burada esas değişim kalsiyumun emiliminde olmaktadır. Yaşlılarda böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin azaldığı, derinin daha fazla vitamin D yapamaması nedeniyle vitamin D seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Vitamin D metabolizmasındaki bu değişikliklerin yanısıra intestinal hücrelerde kalsiyum emilimi için gerekli yüzey azalabilir. Bütün bunların net sonucu absorbe edilen kalsiyum düzeyinin düşmesidir. Düşen kalsiyum seviyelerini düzenlemek amacıyla artan PTH kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına neden olur (84). Postmenapozal ve senil OP’un özellikleri Tablo-3’te karşılaştırılmıştır.

Tablo-3: Postmenapozal ve senil OP'un karşılaştırılması (85).

Özellik	Tip 1 (postmenapozal)	Tip 2 (senil)
Yaş (yıl)	50-75	>75
Cinsiyet (K/E)	6:1	2:1
Kemik kaybı şekli	Genelde trabeküler	Trabeküler ve kortikal
Kemik kaybı hızı	Hızlı/kısa sürede	Yavaş/uzun sürede
Kırık bölgesi	Vertebra, distal radius	Vertebra, kalça
Patogenez	Rezorpsiyon artışı	Formasyon azalışı
Serum kalsiyumu	Normal	Normal
Serum fosforu	Normal	Normal
Alkale fosfataz	Normal (kırıkta artar)	Normal (kırıkta artar)
İdrar kalsiyumu	Artmış	Normal
Paratiroid fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kalsiyumun barsaktan emilimi	Azalmış	Azalmış
Esas nedenler	Menapozla ilgili	Yaşlanmayla ilgili

2.4.6. Osteoporozda Klinik Bulgular

OP'da klinik belirtilerin veya komplikasyonların gelişiminden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenir ve "Asemptomatik dansitometrik OP" diye adlandırılır. Tesadüfen veya taramalar sırasında dansitometrik incelemeler yapılırsa saptanabilir. Bu dönemde tanı konması önemlidir. OP'un majör klinik bulgusu kırıktır. Ağır OP'a bağlı kırılabilirlik artışı sonucunda, normal kişide kırık oluşturmayacak kadar düşük enerjili bir travma, bu kişilerde kırık oluşturabilir. Ciddi bir travma olmaksızın 50 yaşından sonra meydana gelen herhangi bir kırık durumunda akla OP gelmelidir. OP'da kırıkların üç belirgin özelliği vardır. Yaş arttıkça kırık sıklığı 2 ile 100 kat artar, kadınlarda daha sık görülür, hafif bir travmayla birlikte (86)

İlerlemiş olgularda klinik yakınma ve bulgular sırt ağrısı, boy kısalması ve spinal deformitelerdir. OP'da ağrı sıklıkla hareketle ve ağırlık kaldırmakla belirginleşen künt karakterdedir. Kemiklerin palpasyon ve perküsyonu ağrılı olabilir. Ağrı genellikle postür bozukluğu, ligamanlarda gerilme veya kronik vertebra kırıkları nedeniyle ortaya çıkar. Akut vertebra kırıklarında ise ani ve daha şiddetli ağrı yanında paravertebral kas spazmı mevcuttur. Ağrı öksürük, ıkınma gibi durumlarda artar, en fazla 6 haftada kronikleşir. Vertebra kırıkları en sık olarak T12 veya L1'de lokalize olmaktadır. Vertebra kırıkları diğer kırık tiplerinden farklı olarak nadiren travma sonucu oluşur, genellikle omurga üzerinde zorlanmaya veya pozisyon değişikliğine bağlı bir basınç yükü oluşmasıyla ortaya çıkar. OP'a bağlı vertebra kırıkları (deformiteler) kama, bikonkav ve kompresyon vertebra olmak üzere üç şekilde görülmektedir. Kama (wedge) deformitede anteriorda kollaps ile vertebranın ön yüksekliği

azalır, genellikle torakal vertebrada görülür, 70 yaş üzerindeki kırıkların çoğu bu tip kırıklardır. Bikonkav (balık) deformitede üst ve alt yüzlerde santral kollaps ile orta yükseklik azalır ve genellikle lomber vertebrada görülür. Kompresyon (crush) deformitede ise total kollaps ile vertebranın ön, orta ve arka yüksekliği azalmıştır. 50-70 yaş arası en yaygın kırıklar kompresyon veya çökme kırıkları olup şiddetli ağrı yapar. Kırıklar boy kısalmasına ve kifoza (yaşlı kadın kamburu) neden olur (18). Normal bir insanda boy ile kulaç mesafesi eşitken, osteoporotik kırığı olan insanlarda boy, kulaca göre kısadır (86). Multipl vertebra kırıklı hastalarda alt kostaların krista iliakalara yaklaşması ile oluşan torakoabdominal deformiteler intratorakal ve intraabdominal organlarda fonksiyon kaybına neden olabilir. Nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, konstipasyon, nadir olarak sinir kökü basıları ortaya çıkar. Ağrı ve bunun sonucunda gelişen psikolojik faktörler yanında sosyoekonomik problemler de kişinin yaşam kalitesini etkiler. Bütün bunlara uyku bozuklukları, iştahsızlık, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi sorunlar da eklenebilir (18).

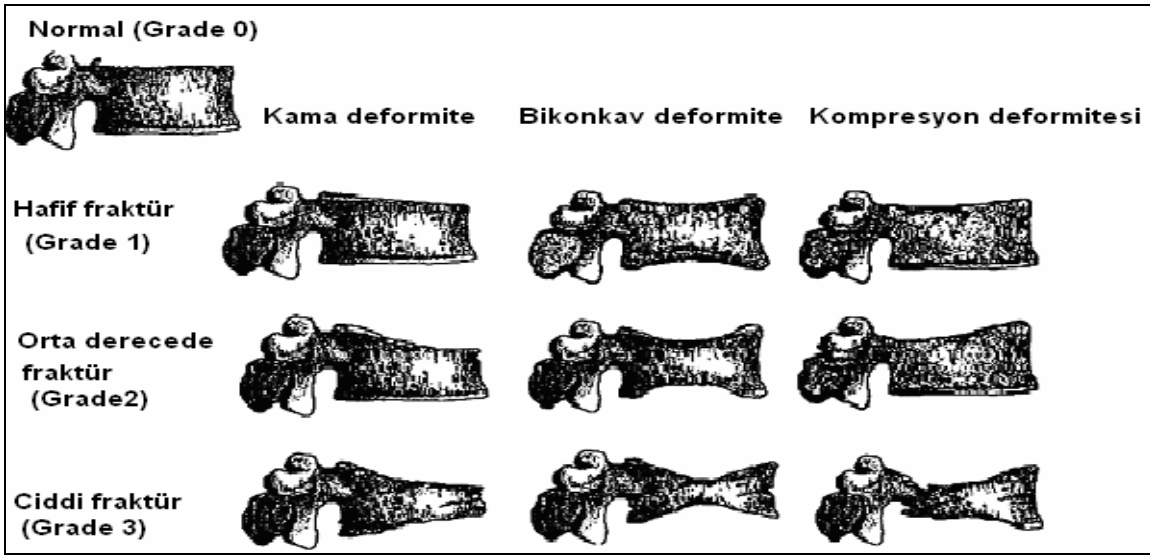
OP'un en ağır bulgusu kalça kırıkları olup 75 yaş ve üzerinde daha sık görülür. Kalça kırıklarının erken hastane mortalitesi % 4 civarındadır. İlk yılda mortalite %20-30'lara kadar ulaşmaktadır. Kalça kırıklarında mortalite derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni gibi peri ve postoperatif komplikasyonlar nedeniyledir. Kalça kırığı sonrası vakaların yarısı kendi kendine yürüyemez hale gelir. Hastaların 1/3'ü tamamen bir başkasına bağımlı kalır. Ancak hastaların %20'si normal hayata dönebilir. Colles kırığı genellikle 60 yaş dolayına kadar oluşur. Ön kol kırıklarının komplikasyonları elde kuvvetsizlik, kavrama güçlüğü, posttravmatik osteoartrit ve refleks sempatik distrofidir. İntra-artiküler kırıklardan sonra median ve ulnar sinir sıkışmaları da olabilir. OP'da her kemik kırılabilirse de bu kırıklar dışında sıklıkla proksimal humerus, dirsek, kaburgalar, pelvis, ayak bileği, metatarsal kemikler, tibial plato da kırılabilir. Son yıllarda distal femur, patella ve proksimal tibia kırıklarını kapsayan osteoporotik diz kırıklarında önemli bir artış gözlenmektedir (86).

2.4.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

OP'un tanısall yaklaşımında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte KMY, kemik biyopsisi ve biyokimyasal incelemeleri de önemlidir. Kemik histolojisi ile hastalığın fokal yapısı, kemik kütlesi veya radyografi ile bölgesel özellikleri, biyokimyasal çalışmalarla da bozukluğun aktivitesinin tümüyle değerlendirilmesi sağlanır (87).

Standart Radyografiler: Radyografilerde kemik kaybının belirtileri genellikle kemik dansitesinde azalmadır. Radyografide osteopenik görünüm için kemik kütlesinde en az

%30 kayıp olması gerekmektedir. Radyografler yerleşmiş OP'un kemiklerde meydana getirdiği değişikliklerde, kırıkların tiplerinin belirlenmesinde ve tanınmasında hala en etkin ve en ucuz tanı yöntemidir (88). Genant ve arkadaşları vertebral deformiteleri torakal ve lomber bölgedeki vertebral yüksekliklerdeki azalmayı derecelendirerek değerlendirmişlerdir. Bu yöntemle göre T4 ile L4 seviyeleri arasındaki vertebra cisimleri değerlendirmeye alınmıştır. Vertebra cisim yüksekliğinde değişiklik yoksa normal yada grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde %20-25 azalma varsa grade 1, vertebra cisim yüksekliğinde %26-40 oranında azalma var ise grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde %40'tan daha fazla azalma var ise grade 3 olarak değerlendirilmiştir (89) (Şekil-5).



Şekil-5: Genant radyolojik değerlendirme yöntemi (89).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

Dual Enerjili X-Ray Absorbsiyometri (DEXA): KMY ölçümü kemikte kırık oluşma riskinin saptanması açısından son derece önemlidir. Kemik mineral dansitometrisi için X-ray temeline bağlı tekniğin 1960 ve 1970'lerde geliştirilmiş olmasına rağmen yaygın kullanımına 1987'de ilk ticari X-ray temeline bağlı dual enerjili kemik dansitometrisinin üretilmesi ile başlamıştır (90). Günümüzde halen altın standart olarak tanımlanan bu teknikte enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler, otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer, absorbsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Duyarlılık oranı yüksektir. Tüm vücut, ön- arka ve lateral lumbal omurga ve femur ölçümü yapar. Tarama iki boyutludur (gr/cm²), alansal yoğunluğu verir.

Periferik ölçüm de yapılabilir. Alınan radyasyon dozu 1-5 mrem'dir (91). DEXA yöntemi kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirilmesi DSÖ kriterleri esas alınarak hem kadın hem de erkeklerde T skoruna göre yapılmaktadır (40). Ancak çocuklarda ve ileri yaştaki kişilerde (65 yaş üstü) değerlendirmede Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorda 1 SD azalma geriye kalan yaşamdaki kırık riskini iki kat arttırır, 2.5 SD azalma ise kırık riskini dört kat arttırır. Z skorunun 2 SD altında olduğu durumlarda sekonder OP araştırılmalıdır (92).

Kantitatif Ultrasonografi: Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonizan radyasyona maruz bırakmaması ve kemik yapısı konusunda fikir vermesi açısından, epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir yöntemdir. Ultrason dalgasının yayılım hızı veya ses hızı, ölçülen vücut kısım genişliğinin geçiş süresine oranı (m/sn) ile hesaplanır. Kalkaneus ve patellada trabeküler kemiği; tibiada kortikal kemiği ve falankslarda integral kemiği değerlendiren teknikler vardır (91).

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT): Kemik dansitesinin ölçülmesi absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınlar almıştır. KBT ile trabeküler veya kortikal kemik ölçümü santral veya periferik olarak yapılmaktadır. KBT ile üç boyutlu ölçüm yapılmakta ve KMY gr/cm^3 olarak verilmektedir. Kısmen pahalı bir yöntemdir. Bu yöntemin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için handikap oluşturabilecek etkilere bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesidir (93).

Radyografik Absorbsiyometri: İlk geliştirilen kantitatif kemik mineral analizi tetkiklerinden biridir. Referans alüminyum kama kullanılarak falankslar veya metakarpal kemiklerden apendiküler iskeletin radyografisi alınır, kortikal ve trabeküler kemikten oluşan integral kemik değerlendirilir (94).

Radyogrametri: Apendiküler iskeletin kemik yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla elin standart anteroposterior radyografisinden kortikal kalınlığın ölçüldüğü bir metoddur. Teknik metakarpal şaft üzerinde uygulanır ancak diğer uzun kemiklerde de değerlendirmenin yapıldığı yayınlar bulunmaktadır (95).

Single Foton Absorbsiyometri: Bu metod I-125 kaynağından yapılan düzenli monoenerjetik foton hüzmesinin bir ekstremiteden radyasyon ile geçişinin sodyum iodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülmesidir. Bu teknik sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir ki bu da distal radius ve ulna ile sınırlı kalmaktadır (91).

Dual Foton Absorbsiyometri: İki foton hüzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesidir ve kaynak Gadalinium'dur. Tüm vücut, lomber omurga veya femur ölçülebilir. Radyasyon dozu 10 mrem kadardır. KMY ve KMİ konusunda kantitatif değerler verir (91).

Single Enerjili X-Ray Absorbsiyometri: Yumuşak dokuların kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için dokuların az olduğu kalkaneus ve önkol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilir. Kaynak X-ışınıdır. Ölçüm 5 dakika sürer. Ucuz, hızlı ve taşınabilir bir tekniktir. Alınan radyasyon dozu 1 mikroSv'dir (91).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Trabeküler kemik yapıyı belirlemek ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullanılan üç boyutlu görüntüleme sağlayan tekniklerden biridir. Özellikle kemiğin mikromimari yapısı konusunda fikir verir, şüpheli osteoporotik kırıkları tespit etmede yararlıdır (96).

İskelet Sintigrafisi: Radyonüklid olarak Tc^{99m} kullanılmaktadır. OP'un vertebra kompresyonu, aseptik nekroz, akut enfarktüs gibi bölgesel komplikasyonlarının erken tanısında kullanılır. Sintigrafide iskeletin herhangi bir yerindeki belirgin kırık veya mikro kırık artmış tutulumla kendini gösterir. Bu kırıklara daha çok vertebra, femur boynu, bilek ve kaburgalarda rastlanır. Radyonüklid görüntü vertebra kırıklarının başlangıç döneminde artmış tutulum gösterirken, 18-24 ay sonra negatif sonuçlar verir. Bu da kırığın yaşı hakkında fikir edinmemizi sağlar. Tedavideki OP'lu hastalarda; topuk, femur ve tibiada yeni kemik oluşum yerlerinde kırıklar oluşabilir. Bu kırıklar radyografilerde 4-6 haftadan önce belirti vermezlerken sintigrafide daha erken saptanabilir (97).

Kemik Biyopsisi: Metabolik kemik hastalıklarının tanısı ve araştırılması için önemli bir yöntemdir. Doku veya hücre düzeyinde incelemeye imkan tanıyan tek yöntemdir. Kemik biyopsisi ve histometrisinin klinik kullanımı şüpheli osteomalazi, mast hücresi hastalığı, renal osteodistrofi, tanısı koyulamamış OP, östrojen yetersizliği olmayan kadınlarda OP, klasik tedaviye yanıtız OP, tanısı konulamamış çocukluk çağı kemik hastalıkları ile sınırlıdır (98).

Laboratuvar Yöntemleri: Primer OP'lu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak sekonder OP'da belirgin değişiklikler görülür. Sekonder OP olasılığını dışlamak için eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum, fosfat, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili gibi laboratuvar testlerinin mutlaka yapılması gereklidir. Bu testler yapılarak sekonder OP nedenlerinden diabet, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler

dışlanabilir. Ancak bu testlerin yeterli olmadığı daha başka hastalıkların düşünüldüğü durumlarda ise 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve/veya idrar elektroforezi, 25-hidroksi vitamin D, gerektiğinde 1,25dihidroksi vitamin D, Tiroid stimulan hormon, serbest T4-serbest T3, intakt PTH, lüteinizan hormon, folikül stimulan hormon, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, serum kortizol düzeyi, Bence Jones proteini gibi testler yapılmalıdır. Bu testler de yapılarak hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl miyelom, renal osteodistrofi gibi hastalıklar dışlanabilir (41).

Başta antirezorptif ilaçlarla olmak üzere OP'un medikal tedavisinin takibinde tanıda altın standart olarak kabul edilen dansitometrik ölçümlerden faydalanılır. Ancak bu yöntemler biyokimyasal belirteçlere oranla tedaviye verilen cevap hakkında daha geç bilgi verirler. Bu nedenle antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin önemi büyüktür. Ayrıca kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder OP ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek hastaları belirlemek, tedavi tipini seçmek amacıyla da kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden yararlanır (41).

Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri: Hepsi serumda bakılır (99).

Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz: En sık kullanılan kemik yapımı belirteçlerindedir. Osteoblastların membranında lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır. OP dışında Paget hastalığı, osteomalazi, kırıklar, kemik metastazı, primer hiperparatiroidi, tirotoksikoz, renal osteodistrofide de yüksek bulunur (100).

Osteokalsin (OK): Osteoblastlar tarafından sentezlenen, kemik matriksin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden olup kemik doku ve dentin için spesifiktir. Serum OK seviyesi kemik yapımının sensitif bir göstergesi olup histomorfometrik göstergelerle korelasyon gösterir (100). Günlük OK düzeyi izlendiğinde; yoğunluğunun sabah saatlerinde en düşük olduğu (ortalama 7.5 ng/ml), daha sonra giderek yükseldiği ve akşam saatlerinde en yüksek değerlere (12 ng/ml) ulaştığı gözlenir. Yaşla özellikle menapozla beraber artmaya başlar. Menapozdan sonraki artma yıkım sonucu oluşan yapımın göstergesidir. Primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi, metastatik kemik hastalıkları, akromegali gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda düzeyi artar (101).

Prokollajen I Peptid: Kollajenler major konnektif doku proteindir. Kollajen sentez ve yıkımı gelişim esnasında belirgindir. Mineralize kemikte kollajen olarak tip 1 kollajen, yumuşak dokularda ise tip 3 kollajen bulunur. Tip I kollajen üçlü heliksel bir moleküle

sahiptir. Bütün bağ dokularında fibroz formu oluştururlar. Prokollajen I adı verilen öncü molekül olarak sentez edilirler. Prokollajen I kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biokimyasal bir belirteçtir. Serumda prokollajen I karboksi peptid (CICP) olarak ölçülürler. Prokollajenler kollajen yapı tamamlanırken eklenen amino (PCIP) ve karboksi (PNIP) terminallerini oluşturan peptidleri içerirler. Kemik yapımı zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir, uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat gibi) yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir (102).

Prokollajen III Peptid: Fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bu peptid hem kemik yapısına hem de mineralize olmamış ve osteoblastik hücrelerle ilişkisi olmayan bağ dokusuna aittir. D vitamini ile yapılan OP tedavisi prokollajen III sentezini arttırırken, kemik dışı orijinli bağ dokusu protein sentezini ise arttırmamaktadır. Karaciğer bağ dokusu proliferasyonunda prokollajen III konsantrasyonu artmaktadır. Prokollajen III peptid'in serum seviyesi yeni doğanda en yüksek değerlere ulaşmaktadır (yaklaşık 250 ng/ml). Daha sonraları yaş ilerledikçe prokollajen III peptidin ortalama değeri düşmekte ve 20 yaşından sonra sabit bir plato değerine ulaşmaktadır (102).

Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri: Tartarata dirençli asit fosfataz ve kemik sialoproteini sadece serumda bakılırken, hidroksiprolin ve hidroksilizin glikozidleri sadece idrarda bakılır. Piridinolin-deoksipiridinolin ve tip 1 kollajenin telopeptidleri ise hem serum hem de idrarda bakılır (99).

Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (TRACP): Aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden yoğun dikkat gösterilmesi gerekmektedir. TRACP, TRACP-5a ve TRACP-5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRACP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Günümüzde TRACP-5b ölçümü için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir (103).

Hidroksiprolin (HYP): Vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasit olup olgun kollajen molekülündeki aminoasit içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır. Kollajen, prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin posttranslasyonel hidroksilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Serbest HYP'nin yaklaşık %90 kadarı kemik kaynaklı olup karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Kemik yıkımı sırasında HYP'nin sadece %10'u idrara geçer. Böylelikle idrar HYP'i, toplam kollajen yıkımının sadece %10'unu

yansıtmaktadır. Ek olarak idrar HYP’i kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan belirteçlerden biridir ancak idrar HYP’i yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, kemik dışındaki dokulardan veya diyetten de etkilenir. Günümüzde kollajen döngüsünün nonspesifik bir belirteci olarak kabul edilmektedir. İdrar HYP’i kolorimetrik yöntemle veya yüksek performansta likit kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçülebilmektedir (104).

Hidroksilizin Glikozidleri: Kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla tamamı atılır. Hidroksilizin diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını HYP’e göre daha doğru olarak göstermektedir. Hidroksilizin glikozidleri kemik kollajenin iç kısımlarını oluşturur ve iki formda bulunur: deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin (Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl). Gal-Hyl, Glc-Gal-Hyl’nin yaklaşık iki katıdır ve kemik kollajen yıkım belirtecidir. Bu iki komponent kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve HPLC yöntemi ile idrarda ölçülebilir. Bu iki glikozidin oranı dokuya spesifiktir ancak bunların kemik yıkımında belirteç olarak kullanılmasındaki dezavantajlar, HPLC yönteminin pahalı olması yanı sıra uygun immunassay yöntemin bulunmamasıdır (105).

Piridinolin-Deoksipiridinolin (PYD-DPD): Ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. PYD esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste daha az miktarlarda da diğer bağ dokularında bulunur. Belirgin miktarlardaki DPD sadece kemik kollajeninde bulunur. PYD ve DPD miktarlarının oranı insanlarda 2/3’tür. Bunlar kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkımı ile salınır. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstrasellüler matriks ile birleştiğinden kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. Histomorfometrik ve radyoizotop olarak saptanan kemik yıkım hızı ile idrar çapraz bağ atılımı arasındaki sıkı ilişki yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Genel olarak idrarla çapraz bağ atılımının kemik yıkımını yansıttığı kabul edilmektedir (106).

Tip 1 Kollajenin Telopeptidleri: Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar kemik tip 1 kollajenini stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır. Çapraz bağlar tip 1 kollajenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki piridinolini birbirine bağlamaktadır. Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak isimlendirilen aminoterminal (NTX-1) ve karboksiterminal (CTX-1) fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır (107). Telopeptidlerin üriner salınımları menapozdan sonra primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif

tedavi gören OP'lu hastalarda da telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir (108).

Kemik Sialoproteini: Kemik nonkollajen matriksinin %5-10'unu oluşturur. Aktif osteoblast ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir. Kemik sialoproteini hücre matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstraselüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar. Serumda kemik sialoproteini ölçümleri için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Ancak günümüzde OP'la ilişkisini tam olarak açıklayabilecek bilgi yoktur (109).

2.4.8. Osteoporozun Tedavisi

Osteoporozdan Korunma: İntrauterin dönemde başlayıp ölüme kadar devam eden, kısacası tüm yaşam sürecini kapsayan yaklaşımları ihtiva etmektedir. OP'dan korunmada amaç doruk kemik kütlesini maksimuma çıkarmak, bunu idame ettirmek ve ileri yaşlarda oluşacak kemik kaybını en aza indirmektir. Ulaşılan kemik yoğunluğu ne kadar fazla ise daha sonra olabilecek kayıplardan etkilenme de o kadar az olacaktır. Özellikle ilk iki dekatta kemik gelişimi için yapılabileceklerin, OP'u önleme açısından son derece önemli olduğu bilinmektedir (110). Diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı OP'un önlenmesinde en önemli faktörlerdir. Fiziksel aktivite, doruk kemik kütlesinin belirleyicilerinden birisidir. İskelete yük bindirici egzersizler çocuk ve yetişkinlerde kemik gelişimini hızlandırmakta ve yaşlılıkta kemik kaybını azaltabilmektedir (111). Düşmelerden korunma, kas gücünü arttıracak egzersizler, görme bozukluklarının düzeltilmesi, kullanılan ilaçların düşme eğilimi yaratıp yaratmadığına dikkat edilmesi ve buna göre dozlarının yeniden ayarlanması, ev kazalarından korunmak için önlemler alınması gereklidir. Ev içinde merdivenlerin tutamaçlı, aydınlık olması, yerde ayağa takılacak kilim, elektrik kordonu gibi cisimlerin olmaması, duş, küvet, klozet kenarında tutamaç olması, çorap ve ayakkabıların oturarak giyilmesi, yataktan kalkınca hemen ayağa kalkılmaması ve bir süre oturulması ev içi alınacak önlemlerdir. Yağmurlu havada, ıslak ve buzlu zeminde baston kullanmak, geniş tabanlı ve kaygan olmayan ayakkabı giymek, kışın yolda kaymamak için yanında tuz yada çakıl bulundurmak, yanında el feneri taşımak ve ayağa takılacak uzun elbiseler giymemek ise ev dışında alınması gereken tedbirlerdir. Bu önlemlere ek olarak ileri yaştaki kadın ve erkeklerde düşme sırasında kalça eklemine dıştan koruma sağlamak amacıyla özel ateller yada trokanterik yastıkçık içeren ve iç çamaşırı üzerine giyilen şortlar kullanılabilir. OP'un sekonder önlenmesi menapoz ve

yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kemik kaybını geciktirmek, kemik kayıp hızı ve kırık riskini azaltmak amaçlarına yönelik basamaklı bir yaklaşım olup risk taşıyan bireylerde risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya azaltılması ile birlikte farmakolojik müdahaleyi gerektiren tedavi prensiplerini içermektedir (110).

Medikal Tedavi: OP tedavisinde kemik yıkımını engelleyen ilaçlar (kalsiyum, D vitamini, östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsitonin, bifosfonatlar) ve kemik yapımını arttıran ilaçlar (PTH, anabolik steroidler, sodyum florid, büyüme faktörleri, kalsitriol) kullanılmaktadır. Fakat günümüzde tamamen güvenilir olan, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi henüz tanımlanmamıştır (112).

Bifosfonatlar: Pirofosfat analogları olan bifosfonatlar kemik dokusuna yüksek afinitesi olan ve osteoklastları inhibe ederek anti-rezorptif özellik gösteren ilaçlardır. Bifosfonatlar tek bir karbon atomuna bağlanarak P-C-P yapısı oluşturan iki adet fosfonat grubu içerirler. Karbon atomu üzerindeki hidrojenlerin yer değiştirmesiyle fiziko-kimyasal, biyolojik, terapötik ve toksikolojik özellikleri farklı olan bifosfonatlar geliştirilmiştir (113). Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanır, yan zincirlerinde değişiklik yapar ve iskelette uzun süre kalır. Bu bileşikler kristal oluşumunu, agregasyonunu ve dissolüsyonunu engellerler ve amorf kalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşümünü inhibe ederler. Bu etki kemik rezorpsiyonun önlenmesinde önemlidir. Bifosfonatlar mineralizasyon bölgesinde daha yoğun toplandıklarından etkileri yeni kemikte daha ağırlıklıdır. Bifosfonatlar hücre içine alındıktan sonra difosfat sentetazı (kolesterol yolunun bir enzimi) inhibe ederek osteoklast deaktivasyonu ve apoptozuna neden olurlar. Sonuç olarak kemik döngüsü baskılanmakta, her bir remodeling ünitesinin ömrü uzamaktadır. Bu üniteler de her bir yıkım çukurcuğunun daha fazla sekonder mineralizasyonu tamamlamasına ve kemik kütlelerinin artmasına neden olur (114). Bifosfonatların oral biyoyararlanımları çok düşük olduğundan sabah açlığında alınmalıdır. Alınan dozun %30-40'ı kemiğin aktif osteogenez meydana gelen bölgelerine absorbe edilir, geri kalanı ise idrarla atılır. İlk jenerasyon bifosfonatlar olan etidronat ve klodronat OP tedavisi için onaylanmamıştır. Alendronat ve risedronat ise nitrojen içeren ikinci jenerasyon bifosfonatlarıdır. Postmenapozal OP tedavisinde alendronat, risedronat ve ibandronat FDA tarafından onaylanmıştır. Alendronatın 70 mg/hafta, risedronatın 35 mg/hafta, ibandronatın 150 mg/aylık oral formları vardır (115). Alendronat ile yapılan 10 yıl süreli çalışma sonucunda yeni vertebral kırık görülme oranının %47, çoklu vertebral kırık görülme oranının %90 ve kalça kırığı görülme oranının ise %51 oranında

azaldığı bulunmuştur. Yine bu çalışma sonucunda alendronat'ın lomber KMY'yi %13.7, femoral boyun KMY'sini ise %5.4 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (116). Risedronat'ın 7 yıllık çalışma sonucunda ise vertebral kırık görülme riskini %36, vertebra dışı kırık görülme riskini %27 azalttığı saptanırken, lomber bölgedeki KMY artış oranı %11.5, femur boynundaki KMY artışı ise %3.2 olarak bulunmuştur (117). OP tedavisinde FDA onayı olmayan pamidronat, oral bifosfonatları tolere edemeyen kadınlarda kullanılmıştır. Ancak kırık riskini azaltıcı etkisi henüz saptanmamıştır. İntravenöz olarak uygulanan zolendronik asitin malign hiperkalsemi, multiple myelom ve iskelet metastazlarında kullanımı onaylanmıştır (118).

Kalsitonin: İnsan, yılan, somon balığından elde edilen, osteoklast aktivitesini inhibe eden, injeksiyon veya nazal sprey olarak kullanılan bir antirezorptiftir. Aynı zamanda analjezik etkisinin olması nedeniyle osteoporotik ağrısı olan hastalarda ve akut kırıklarda sık kullanılır (119). Nazal sprey formunda 200 IU/gün kalsitonin tedavisi verilen OP'lu hastalarda beşinci yılın sonunda vertebra kırıklarında yüzde 36'lık bir azalma sağlanırken, kalça ve diğer vertebra dışı kırıklar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (120).

Kalsiyum: OP'un önlenmesi ve tedavisindeki etki mekanizması, PTH sekresyonunu baskılayarak antirezorptif etki göstermesidir. Günlük kalsiyum gereksiniminin diyetle alınması idealdir. Eğer besinlerle yeterli kalsiyum alınamazsa, kalsiyum ilaçları eklenmelidir. İlaç ve yiyecekteki toplam kalsiyum miktarı 2500 mg/günü aşmamalıdır. İlaçların içindeki kalsiyum değeri elementer kalsiyuma göre hesaplanmalıdır. Kalsiyum preparatlarının biyoyararlanımları arasında ufak farklılıklar olmasına rağmen terapötik sonuçları birbirine benzerdir. En fazla önerilen kalsiyum karbonat olup %40 oranında elementer kalsiyum içerir. Diğer kalsiyum preparatlarının içerdiği elementer kalsiyum miktarları kalsiyum sitrat %21, kalsiyum klorid %27, kalsiyum laktat %13 ve kalsiyum glukonat için %9'dur. Bunlardan kalsiyum sitrat hariç diğer kalsiyum bileşikleri, asit ortamda daha iyi emildiğinden yemekler arasında alınmalıdır. Tek seferde alınan dozun 500 mg'ın üzerine çıkması halinde kalsiyumun ince barsakların üst bölümünden aktif transportla olan emilimi azaldığı için günlük bölünmüş dozlar halinde alınması önerilmektedir. Ayrıca kemik yıkım hızı gece arttığı için yatmadan önce alınması önerilir. Kalsiyumlu ilaçlar demir, fibrilli yiyecekler, kitle oluşturan laksatiflerle birlikte alınmamalıdır. Kalsiyum tedavisi genellikle iyi tolere edilir, belirgin yan etkiye sebep olmaz. Kalsiyumun olumlu etkilerinin geç postmenapozal dönemdeki kadınlarda perimenapozal dönemdekilere göre daha belirgin olduğu, tedavinin ilk bir yılında daha etkili

olduğu ve etkisini esas olarak trabeküler kemikte yaptığı gösterilmiştir (121). Doğumdan 6 aya kadar günlük 300-400 mg, 7 ay-1 yaş arası 400 mg, 1-3 yaş arası 500mg, 4-6 yaş arası 600 mg, 7-9 yaş arası 700 mg, 10-18 yaş arası ise 1300 mg kalsiyum alınması önerilir. Kadınlarda 19 yaş-menapoz arası dönemde günlük 1000 mg, postmenapozal dönemde 1300 mg, hamilelikte 1200 mg ve süt verme döneminde 1000 mg kalsiyum takviyesi önerilir. Erkeklerde 19-65 yaş arası günlük 1000 mg, 65 yaş üstünde 1300 mg kalsiyum alınması önerilir (122).

D vitamini: Kemik mineralizasyonunu sağlamak için çok önemlidir. Barsaktan kalsiyum ve fosforun emilimini sağlar, kemiğin yeniden yapılanmasını ve PTH'u suprese eder. D vitamini düzeyi sınırdaki veya eksik kişilerde kemik kütlesini arttırır. Vitamin D3 (kolekalsiferol) daha etkili D vitamini düzeyi sağladığı için tedavi amacıyla vitamin D2'ye (ergokalsiferol) göre daha fazla tercih edilir (49). D vitamini eksikliği durumunda PTH artışını önlemek için D vitamini seviyesi, 25-hidroksi vitamin D düzeyi 25-30 ng/ml olacak şekilde normalize edilmelidir. Aktif D vitamini analogları alfa-kalsidol (1-alfa hidroksikolekalsiferol) ve kalsitrioldr (1.25 dihidroksi vitamin D). Postmenapozal OP tedavisinde D vitamini ve aktif metabolitleri içeren 25 çalışmanın metaanalizinde aktif D vitamininin KMY zerine etkisinin D vitamininden daha fazla olduğu bulunmuştur. Alfa-kalsidoln biyolojik aktivitesi kalsitriolün yarısı kadardır. Tedavide kalsitriol 0.5-0.75 mikrogram/gün dozunda kullanılırken, alfa-kalsidol 1-1.5 mikrogram/gün dozunda kullanılmaktadır. Aktif D vitaminleri kullanılırken, doza ve birlikte alınan kalsiyuma dikkat edilmelidir. Barsak emilimine bağlı olarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri oluşabileceğinden, hastalarda kalsiyum alımının ve idrarla atılan kalsiyum miktarının iyi takip edilmesi, su alımının arttırılması gereklidir. Günlük D vitamini gereksinimi doğumdan 50 yaşına kadar 200 IU, 51-70 yaş arası 400 IU, 71 yaş ve üzeri için 600 IU, gebe ve süt veren anneler için 200 IU olarak önerilmektedir (123). 200 IU D vitamini vertebrada kemik kaybını önlemekle birlikte, veriler daha fazla günlük D vitamini alımının (800 IU) kış ve ilkbahar mevsimlerinde kalçadaki kemik kaybını azaltmak için gerekli olduğunu göstermektedir (124).

Paratiroid Hormon (PTH): Sürekli PTH salgısı iskelet üzerinde katabolik etki gösterirken, aralıklı ve düşük dozda dışarıdan verilmesi halinde kemik üzerine anabolik etki göstermektedir. PTH tedavisi osteoporotik kırığı olan olgulara, antirezorptif tedaviyi tolere edemeyen olgulara, PTH'nın KMY zerine olan arttırıcı etkisi çabuk başladığından dolayı kırık riski yüksek olan çok düşük KMY'li olgulara önerilebilir. Hiperkalsemik kişilerde, gebe

ve emzirenlerde, daha önce kemik kanseri tanısı alanlarda, kemik metastazı olanlarda PTH kontrendikedir. PTH'nın tedavide uzun süreli etkileri tam bilinmediğinden tedavi süresi FDA tarafından iki yıl olarak öngörülmüştür (125). 21 ay süreyle 40 mikrogram/gün PTH tedavisi verilen postmenapozal OP'lu 1637 kadında yapılan bir çalışmada yeni vertebral kırık riskinde %69, vertebra dışı kırık riskinde %40 oranında bir azalma saptanırken, lomber vertebra KMY %14 ve femoral KMY ise %3 oranında artmıştır (126).

Stronsiyum: Bir eser element olan stronsiyum hücre fizyolojisi için gerekenden yüksek dozlarda verildiğinde kemikte farmakolojik etki gösterir. Ranelik asit ve nonradyoaktif stronsiyumun stabil iki atomunun biraraya gelmesiyle oluşur. Stronsiyum hem aksiyal hem de apendiküler iskelette etkilidir. Kemiğe etkisi doza bağlıdır, yüksek dozlarda kalsitriol ve kemik mineralizasyonunu azaltıcı etki yapar (127). Stronsiyum kemik yapımını arttırıcı etkisini osteoprogenitör hücre replikasyonu ve osteoblastlardaki kollajen, nonkollajen protein sentezini uyararak; kemik yıkımını inhibe edici etkisini de doza bağlı olarak, direkt veya matris aracılığıyla osteoklast aktivasyonunun inhibisyonu yolu ile yapmaktadır (123). Postmenapozal OP'lu kadınlara 2 gr/gün stronsiyum verilerek yapılan çalışmada üçüncü yılın sonunda yeni vertebra kırık riskinde %41, yeni klinik vertebra kırık riskinde ise %38'lik bir azalma, KMY sonuçlarında ise plaseboya göre, lomber vertebralarda %14.4, femur boynunda %8.3'lük bir artış tespit edilmiştir (128).

Hormon Replasman Tedavisi: Postmenapozal östrojen yerine koyma tedavisinin kemik kaybını ve OP'ü önlediği, gelişen kırık riskini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca östrojen tedavisi vazomotor semptomlar, vulvovajinal atrofi gibi postmenapozal semptomları da azaltır. Östrojen tedavisinin meme kanseri ile ilişkisi konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir. Endometrium kanseri riski ise beraberinde progesteron verilerek önlenir. Hormon replasmanı yapılan iki yıllık randomize kontrollü çalışmalarda lomber bölgenin KMY'sinde yaklaşık %7 oranında artış gösterilmiştir (129).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM): Tamoksifen kemik üzerinde östrojen benzeri etkilere sahip, östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin önleme ve tedavisi için kullanılan, buna karşın endometriumu da uyardığı için endometrium hiperplazisi veya kanserine yol açabilen bir SERM'dir. Raloksifen ise kemik üzerinde östrojen benzeri etki gösterirken, endometrium ve meme dokusunda östrojen antagonisti etki gösterir. Raloksifenin iskelet sistemi üzerine etkileri incelendiğinde, RANKL'a bağlanarak, osteoklastik farklılaşma sürecini bloke eden ve osteoklastik apoptoza yardım eden OPG'in osteoblastlar tarafından

üretimini uyardığı ve sonuçta antirezortif bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. En önemli yan etkisi derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolidir (130). Raloksifen'in 60mg/gün dozunda kullanıldığı 4 yıllık bir çalışma sonucunda vertebral kırık riskini %39 oranında azalttığı, buna karşılık vertebra dışı kırıklara ise etkisinin olmadığı, KMY'yi lomber bölgede %2.6-2.7, femur boynunda ise %2.1-2.4 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (131).

Fluorid: Osteoblast proliferasyonunu ve kemik oluşumunu uyarır. Yüksek dozda sodyum fluorür (75mg/gün) omurga ve proksimal femur KMY'sinde büyük artışlar sağlamakla birlikte, vertebral kırıklarda azalma sağlamamıştır. Aksine 1 yıl kalsiyum ile düşük dozda yavaş salınımlı fluorid preparatının OP'lu postmenapozal kadınlarda kemik kütlelerini arttırdığı ve bireysel vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (132). Yüksek dozlarda sodyum fluorürün alt ekstremitte ağrısı, gastrointestinal irritasyon, kemik mineralizasyonunun bozulması gibi yan etkileri sıktır (133).

Anabolik Steroidler: Kemik üzerindeki etki mekanizmaları net değildir. Androjen reseptörleri aracılığı ile osteoblast hücre sentezini arttırmaları. Bu etkiyi osteoblastlardaki TGF-beta ve IGF-I reseptör sayılarını arttırarak gösterirler. Bir diğer etkisi kas kitlesini arttırıp, yağ kitlesini azaltmalarıdır. Bu etkiye bağlı düşme riski azalır. Bu nedenle düşme riski yüksek yaşlı hastalarda bu ilaçların kullanımı uygundur. Anabolik steroidlerin yan etkileri (hirsütizm, lipid metabolizma anomalileri, ses değişiklikleri) nedeniyle kullanımları kısıtlıdır (134).

Tibolon: Östrojenik, androjenik ve progestojenik özelliklere sahip, sentetik bir non-östrojen steroiddir. Metabolik dönüşüme uğramadan önce aktivitesi yoktur. Özellikle OP'lu kadınlarda trabeküler KMY'yi düzelttiği ve kemik dönüşümünü azalttığı gösterilmiştir (135).

OP'un tedavisinde deneysel aşamada olan veya etki mekanizması ve sonuçları tam açık olmayan medikal ajanlar arasında steroid analogları (ipriflavon), antisitokinler (osteoprotegerin), disintegrinler, proton pompa inhibitörleri, statinler, büyüme hormonu, büyüme faktörü, kalsiyum reseptör duyarlılığını azaltan ilaçlar, transkripsiyon faktörü, kemik morfogenetik protein, fibroblast büyüme faktörü, leptin, nitrik oksit, K vitamini, eser elementler (bakır, manganez, çinko, magnezyum), tiazid diüretikleri sayılabilir (136).

Osteoporoz Rehabilitasyonu: Kemik kuvvetini arttırmak, düzgün vücut duruşu sağlamak, kas kuvvetini, denge ve koordinasyonunu sağlamak, düşme ve kırıklardan korunmak, akut ve kronik ağrının kontrolü, hareket ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazanmak, yaşam kalitesini arttırmak OP rehabilitasyonunun amaçlarıdır (137).

Kemik sağlığının korunması ve OP'un önlenmesi için fiziksel aktivite çok önemlidir. OP için beş ayrı tipte egzersiz önerilmektedir. Germe egzersizleri germe ve gevşeme şeklinde, ayakta, otururken ve yatarken uygulanır. Hasta önce rahat bir nefes alır, düzgün bir solunum ile 20-30 saniye germe pozisyonunda kalır, daha sonra tüm kaslarını mümkün olduğu kadar gevşetir ve normal pozisyona döner. Germe egzersizleri kırığa neden olabileceği için yaşlılarda tavsiye edilmez. Vücut ağırlığıyla yapılan aerobik egzersizler ayağın yere değdiği anda kemikte bir güç ve zorlanma yaratarak kemiği stimüle eder ve kemik kütlelerinde artışa neden olur. Bunlar yürüme, koşma, merdiven inip çıkma, çökme ve kalkma gibi egzersizlerdir. Yüksek güçlü egzersiz programı zıplama ve step egzersizlerini içerir. Ancak bu dönemde eklem sorunları ve düşme riski olabileceğinden, genellikle bu egzersiz programına premenapozal dönemde başlama tavsiye edilir. Kuvvetlendirme egzersizleri elde taşınabilen ağırlıklar ve ayak bilekleri için ise yapışmalı manşon ağırlıklar kullanılarak yapılır. El bileği için egzersizler, gittikçe artan ağırlıklar ile yatarak ya da tercihen oturarak, setler şeklinde uygulanır. Ayak bilekleri içinse yatarak, sandalyede, stepde yada vücut ağırlığı ile ayakta uygulanır. Klasik yoga pozisyonu veya onun adaptasyonu olan kollar yanda, topuklar yapışık, dik pozisyon ve tek ayak üzerinde durma şeklinde yapılması tavsiye edilen denge egzersizleri ise haftada üç kere olmak üzere kuvvetlendirme egzersizlerinden sonra yapılır (137). OP hastalarında akut ağrı durumunda 2-7 gün süreyle yatak istirahati, uygun yatak postürü, basit analjezikler, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), soğuk yada sıcak tedavisi, gerekirse nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, korse ve izometrik egzersizler önerilir. Kronik ağrı durumunda ise medikal tedavi, fizik tedavi (TENS, sıcak, akupunktur), terapötik egzersizler (sırt, bel kaslarını kuvvetlendirici ve abdominal setting), postür eğitimi, spinal destekler verilir, fleksiyon egzersizlerinden kaçınılır. Multipl spinal fraktür ve gövde kaslarında güçsüzlük durumlarında kullanılan spinal destekler, spinal hareketleri kısıtlayarak akut ağrıyı azaltır ve tam aktiviteye erken dönüşü sağlar. Spinal destekler akut devrede omurgayı ekstansiyon postüründe immobilize ederek ağrının azalmasını sağlar ve yatak süresini azaltır. Bu devrede polipropilenden yapılmış ceket korse veya torakolomber konvansiyonel sert korseler kullanılır. Kronik evrede, korseler omurganın ligaman zorlanmasını azaltarak zayıflamış ekstansör kasları kompanse etmek, kompresyon kırıklarını önlemek, ağrıyı azaltmak ve kifotik postürü düzeltmek için verilir. Bu evrede yarı sert yatak veya postür eğitimi destekleri haftada iki kere birer saat tavsiye edilir. Hastalara günlük yaşam aktiviteleri sırasında konvansiyonel, çelik balenli torakolomber

korseler önerilir. OP'lu hastalarda uzun süreli spinal destek korselerinin kullanımı spinal kaslarda atrofiye neden olduğundan kullanım süresi hastaya göre değişmekle beraber genellikle 2-6 hafta arasında tutulmalıdır (41).

2.5. Gebelikte Kemik Metabolizması

İnsan hayatında kalsiyum ve kemik metabolizmasında değişikliklere neden olan dönemlerden biri gebeliktir. Kemik yapımı ve kemik yıkımının histomorfometrik parametrelerinin incelendiği çalışmalarda kemik döngüsünün gebelik esnasında arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışma kemik yıkımının 24 saatte toplanmış olan idrarda bakılan kemik belirteçlerinin gebeliğin erken dönemlerinden orta dönemlerine doğru arttığını, son trimesterde ise normal değerlerinin iki katına kadar yükseldiğini rapor etmiştir (138). Gebeliğe bağlı normal hemodilüsyon ve artmış renal klirens ise kemik yapım belirteçleri seviyelerindeki oluşabilecek herhangi bir gerçek artışı örtbas edebilmektedir (139). Hemodilüsyon ve artmış renal klirensteki değişimin etkilerini araştıran bir çalışmada kemik yapım belirteçlerinin gebelikte azalmadığı rapor edilmiştir (140). Kemik yapım belirteçleri gebeliğin erken ve orta dönemlerinde, gebelik öncesindeki değerlerinden daha düşük seyretmektedir. Son trimesterde ise normal değerlerine yaklaşmakta ve hatta normal değerlerinin üzerine çıkmaktadır (139). Yapılan bazı kemik biyopsi çalışmalarında ise gebeliğini elektif olarak ilk trimesterde (8-10 haftalarda) sonlandıran 15 kadının kemik biyopsilerinde artmış kemik yüzeyi, artmış rezorpsiyon kavitesi sayısı ve azalmış osteoid sayısını içeren artmış kemik yıkımı bulgularına rastlanmıştır. Bu bulgulara gebe olmayan kontrol grubundan elde edilen biyopsilerde ve termde elektif sezeryan ameliyatı olan 13 kadından elde edilen biyopsilerde rastlanamamıştır (141).

Kemik döngüsü, gebeliğin ilk yarısında düşüktür, fakat 3. trimestere doğru artmaktadır. 3. trimesterdeki bu artış fetusa doruk kalsiyum transferinin olduğu zamana denk gelir. Bu da fetusa destek sağlamak için anneye ait kemik minerallerinin fetüse doğru geçişini izah etmektedir. Normal fetal iskelette gebeliğin sonu itibarıyla yaklaşık 30 gram kalsiyum toplanır. Bu toplanmanın %80'inden fazlası 3. trimesterde meydana gelir. Anne, bu ihtiyacı intestinal kalsiyum emilimini artırarak, renal kalsiyum atılımını azaltarak ve kalsiyumun maternal iskeletten rezorpsiyonunu artırarak sağlar (138). Kanıtlar, gebe kadındaki asıl adaptasyon mekanizmasının intestinal kalsiyum emilimindeki değişiklik olduğunu göstermektedir. Birçok klinik çalışma gebelik esnasında kalsiyumun intestinal emiliminin,

gebeliğin 12. haftasından önce ikiye katlandığını tespit etmiştir. Bu artış fetusun ihtiyacını karşılamak için annedeki majör adaptasyon mekanizması olarak görünmektedir. Bu artış çoğunlukla intestinal kalbindin9k-D ve diğer proteinlerde 1,25 dihidroksi vitamin D'ye bağlı olan bir artışın sonucudur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre prolaktin ve plasental laktojenin de intestinal kalsiyum emilimindeki artışta etkili olabileceği görülmüştür. Erken gebelik döneminde artmış olan intestinal kalsiyum emilimi, geç gebelik döneminde meydana gelen doruk fetal ihtiyacı karşılayabilmek için maternal iskeletin kalsiyum depolamasına izin verir (139).

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı genellikle gebeliğin 12. haftasından önce artmaktadır ve atılan miktar normal oranların üzerine çıkmaktadır. Bu artış, olasılıkla artmış intestinal kalsiyum emiliminin, kalsiyumun artmış renal filtrasyon yükünün ve gebelikteki artmış olan glomerüler filtrasyon hızının bir sonucudur. Gebelikte artmış olan kalsitonin seviyeleri de renal kalsiyum atılımına katkıda bulunmaktadır (139).

Kalsiyumun fizyolojik olarak önemli fraksiyonu olan iyonize kalsiyum gebelik boyunca sabit kalır. Buna karşılık, total serum kalsiyumunun seviyesi ise gebelik boyunca serum albumin seviyesindeki düşmeye bağlı olarak azalmaktadır. Klinik pratikte total serum kalsiyumu iyonize kalsiyuma göre daha sık olarak ölçülmektedir. Fakat herhangi bir zamanda veya gebelik süresince serum kalsiyum seviyesi ile ilgili bir şüphe varsa, iyonize kalsiyum seviyesine bakmak daha anlamlıdır. Serum fosfat seviyeleri de gebelik boyunca normal seyretmektedir (139).

Gebelik esnasında PTH'nın plazma konsantrasyonları ilk trimester boyunca düşer ve sonra gebeliğin geri kalan döneminde giderek artar. Bu artış büyük ihtimalle gebe kadındaki düşük kalsiyum seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Östrojen aynı zamanda PTH'nın kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisini engelleyerek, gebelik boyunca PTH'nın artmasını sağlayan başka bir mekanizmaya yol açmaktadır. Bu etkilerin net sonucu, fetusa yeterli kalsiyum sağlayan gebeliğin fizyolojik hiperparatiroidisidir (139).

Total 1.25(OH)₂ D₃ seviyeleri gebeliğin erken dönemlerinde ikiye katlanır ve bu artış gebeliğin sonuna kadar korunur. Serbest 1.25(OH)₂ D₃ seviyeleri ise 3. trimester ve hemen öncesinde yükselir. 1.25(OH)₂ D₃ seviyelerindeki artış PTH seviyelerindeki değişimlerden bağımsızdır. Çünkü 1.25(OH)₂ D₃ seviyeleri yükselirken aynı zamanda PTH seviyeleri düşmektedir. Her ne kadar desidua, plasenta ve fetal böbrekler az bir katkıda bulunsa da 1.25(OH)₂ D₃ seviyelerindeki bu artışa esas olarak maternal böbrekler katkıda

bulunmaktadır. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP), östradiol, prolaktin, plasental laktojen gibi hormonlara yanıt olarak düzenlenmektedir (139).

Serum kalsitonin seviyesi de gebelik boyunca artmaktadır. Kalsitoninin dolaşımdaki bu seviyeleri tiroidin C hücreleri, meme ve plasenta tarafından sağlanmaktadır. Kalsitoninin, maternal iskeleti aşırı kalsiyum rezorpsiyonundan koruduğu varsayılmaktadır fakat bu hipotez tam olarak ispatlanmamıştır (142).

PTHrP'nin 1-86 aminoasitlerini içeren fragmanlarının ölçüldüğü değerlendirmeler, PTHrP seviyelerinin gebelik esnasında arttığını göstermiştir. PTHrP, anne ve fetüste birçok doku tarafından üretildiği için, anne dolaşımındaki bu yüksekliğe hangi kaynağın katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. PTHrP aynı zamanda gebelik esnasında görülen 1,25 dihidroksi vitamin D yükselmesine ve PTH supresyonuna katkıda bulunmaktadır. PTHrP'nin, gebelik boyunca fetusa plasental kalsiyum transportunu sağlamak gibi rolleri de vardır. Ayrıca PTHrP'nin karboksiterminal bölümünün osteoklastik kemik yıkımını inhibe etmesi yoluyla, gebelik boyunca maternal iskeleti koruduğu da bilinmektedir (143).

Gebelik maternal östrojen düzeylerinde belirgin artış ile karakterize bir dönemdir. Gebeliğin ilk 2-4 haftası boyunca maternal overlerde göreceli olarak az miktarlarda östrojen üretilir. Gebelikte ilerleyen haftalarda giderek artan östrojen değerlerinin kaynağı fetustur. Fetal sürrenalenden ve maternal kandan alınan dehidroepiandrosteron sülfat plasentada dehidroepiandrosterona dönüşür ve bu da plasentada önce androstenodion ile testosterona ve daha sonra östron ve östradiole çevrilir. Plasentada 16-hidroksilaz enzimi olmadığından östron ve östradiolden östriol yapılamaz. Fetal karaciğerde dehidroepiandrosteron sülfat, hidroksi dehidroepiandrosteron sülfata çevrilir ve plasental sülfatazlarca plasentada östriol sentezlenir (144). Gebelikte östron ve östradiol ekskresyonu gebelik dışı dönemin yaklaşık yüz katı, östriol ekskresyonu ise yaklaşık bin katıdır. Gebelikte annede östradiol, fetusta ise östriol düzeyi daha yüksektir. Terme yakın normal insan gebeliğinde ana oranlara bakıldığında hiperöstrojenik bir durumun hakimiyetinden söz etmek gerekir. Gebeliğin son birkaç haftasında sinsityotroblastlarca üretilen günlük östrojen miktarı 1000 ovulatuar kadının bir günde ürettiği miktardan az değildir. Bir başka deyişle, bir normal gebelik boyunca üretilen östrojen miktarı 200 ovulatuar kadının overlerinden aynı 40 hafta boyunca sekrete edilen östrojenden daha fazladır. İnsan gebeliğinin hiperöstrojenik durumu gebelik süresince sürekli artan bir seviye izler ve doğum sonrası aniden sona erer (145).

Testosteronun maternal plazma seviyeleri gebelik boyunca artış gösterir. Bu artışın kaynağı belirsizdir ancak büyük ihtimalle overlerden kaynaklanmaktadır. İlginç bir şekilde, maternal plazmadaki testosteron fetal dolaşıma geçmez (145).

Human plasental laktojen güçlü laktojenik ve zayıf GH benzeri biyoaktiviteye sahiptir. GH benzeri etki için GH'a göre 100 kat fazla hormonun kullanılması gerekir. Konsepsiyondan aşağı yukarı 5-10 gün sonra plasentada gösterilebilir ve döllenen en erken üç hafta sonra serumda tespit edilebilir. 34-36. haftalara kadar maternal plazma konsantrasyonu sürekli artış gösterir ve bu artış yaklaşık olarak plasental kitle ile orantılıdır. Gebeliğin geç dönemlerinde bilinen diğer tüm protein hormonlarından daha yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır. Terme yakın human plasental laktojen üretim hızı, yaklaşık 1 gr/gün, bugüne kadar insanda bilinen en büyük günlük hormon üretimidir (145).

Annenin ön hipofiz bezinden salgılanan prolaktin düzeyi gebeliğin 5. haftasından itibaren östrojen artışına paralel olarak yükselmeye başlar ve 38-40. gebelik haftalarında doruğa ulaşır. Gebelik sırasındaki serum prolaktin düzeyi gebelik öncesi düzeyinin yaklaşık 10-20 katıdır. Gebelikte ortaya çıkan bu artış maternal hipofizdeki hipertrofinin yanı sıra desidüadan salgılanan prolaktine bağlıdır (145).

Büyüme hormonu (GH)'nın ilk trimester boyunca, serum ve amniyon sıvısındaki değerleri gebelik öncesi değerleriyle hemen hemen aynıken 10. haftadan itibaren yavaş bir artış göstererek 28. haftada doruğa ulaşır, bundan sonraki değerleri plato çizer (145).

Gebelik döneminde kadınların genellikle yemek yeme istekleri çok fazladır. Bunun nedeni kısmen besin maddelerinin anneden kan yoluyla fetusa geçmesi, kısmen de hormonal faktörlerle ilgilidir. Gebelik süresince ortalama ağırlık artışı yaklaşık 11 kg olup çoğu özellikle son iki trimesterde kazanılır. Gebe kadınlarda dikkat edilmemesi halinde 38 kg'a varan kilo artışı olabilir (146).

Gebelik ve KMY arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk kez 1955 yılında Nordin ve arkadaşları tarafından gebelik ile KMY arasında bir ilişkinin olabileceği ortaya konulmuştur (147). Gebeliğin KMY üzerindeki etkilerini anlayabilmek için kemik dansite ölçümleri kullanılarak az sayıda çalışmalar yapılmıştır. Single-foton absorpsiyometri ve Dual-foton absorpsiyometri ile yapılan uzun süreli çalışmalarda gebelikte trabeküler ve kortikal kemik dansitesinde bir değişiklik saptanamamıştır (143). Hiçbir çalışma modern bir teknik olan DEXA'yı gebelik esnasında ardışık olarak kullanmamıştır. Buna karşılık, son dönemlerde yapılan pek çok çalışmada KMY ölçümü DEXA yöntemi kullanılarak gebe

kalmadan önce (1-8 ay önce) ve doğumdan sonra (1-6 hafta sonra) değerlendirilmiştir (140). Bir çalışma, gebelikten önce ve doğumdan sonraki 1-2 hafta içerisinde elde edilen lomber vertebra KMY ölçümlerinde bir değişiklik tespit edememiştir (148). Diğer çalışmalar doğumdan sonra 1-6 hafta arasında yapılan lomber vertebra KMY ölçümlerinde % 4-5'lik bir azalma rapor etmişlerdir (140). Yine DEXA ile yapılan çalışmalarda gebelik boyunca KMY'de %5-10 oranında artış olduğu gösterilmiştir (149). Bu yüzden gebelikte artmış olan kemik döngüsü, net bir kemik yıkımının aksine, gebelikte kemik yapımı ile ilgili bir durum olduğunu da gösterebilir. İnsanlarda emzirme boyunca net bir KMY azalması olmaktadır. Gebelik boyunca KMY'de oluşacak bir artış, maternal iskeleti emzirme dönemi boyunca oluşabilecek aşırı demineralizasyon ve kırılabilirliğe karşı korumaya yardımcı olabilir. Sonuç olarak gebelik esnasındaki kemik kaybının boyutunu aydınlatılabilmek için daha fazla hasta sayılı, gelecek araştırmalara ihtiyaç vardır (139).

Bazı kadınlar gebelik esnasında veya kısa bir süre sonrasında frajilite kırıklarına maruz kalmaktadır. Bunların çoğunun önceden yapılmış bir KMY ölçümü yoktur. Bu yüzden düşük kemik dansitesinin gebelikten önce de var olup olmadığı anlaşılamamaktadır. Düşük kemik dansitesine sahip kadınlarda gebe uterusunun ağırlığının vertebral kompresyon kırıklarına neden olabileceği düşünülebilir. Bazı kadınlar kalsiyumun, gebelik tarafından indüklenen, iskeletten aşırı rezorpsiyonuna maruz kalabilir. Bu, mineral metabolizmasındaki değişikliklere veya diyetle düşük kalsiyum alımı ve vitamin D yetmezliği gibi faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca, kemik döngüsünün gebelikteki artmış olan oranı kırık riskine katkıda bulunmaktadır. Çünkü gebelik dışında kemik döngüsünün artmış olan oranı frajilite kırıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Bundan dolayı gebelik ve emzirme dönemindeki frajilite kırıkları daha önceden varolan düşük kemik dansitesinin, gebelik esnasında ortaya çıkan kemik mineral içeriğindeki kaybın, artmış kemik döngüsünün ve bazı diğer olası faktörlerin bir sonucu olabilir (139).

Kalçanın fokal, geçici OP'u gebelikle ilgili OP'un kendi kendini sınırlayan nadir görülen bir formudur. Bu, gebelik boyunca değişmiş olan kalsitropik hormon seviyelerinin ve mineral dengesinin bir göstergesi değildir. Aksine lokal faktörlerin bir sonucudur. Bu durumu açıklamak için bazı teoriler öne sürülmüştür. Bunlar gebe uterusuna bağlı olarak ortaya çıkan femoral venöz staz, refleks sempatik distrofi, iskemi, travma, viral enfeksiyonlar, kemik iliği hipertrofisi, immobilizasyon ve obturator sinire olan fetal baskıdır. Bu hastalar unilaterale veya bilateral kalça ağrısı, topallama ve veya 3.trimesterde ortaya çıkan kalça kırığı ile

kendini göstermektedirler. Semptomatik femoral baş ve boyun kemik dansitesi azalmasının MRG ile gösterilmiş olan objektif bulguları vardır. Bunlar femoral baş ve kemik iliği kavitesinde artmış olan su içeriği ve bazen varolabilen eklem efüzyonudur. Semptomlar ve radyolojik görünüm genellikle doğumdan sonra 2-6. aylar arasında düzelmektedir (139).

Gebelik döneminde kemik metabolizmasında oluşan değişiklikler iyi biliniyor olmasına rağmen, literatür temelinde doğum sayısının OP ve buna bağlı olarak kırık ile olan ilişkisi netlik kazanmamıştır. Gebelikte artmış kalsiyum ihtiyacına bağlı olarak kemik kaybında bir artış söz konusu olabilir. Bir adaptasyon mekanizması olarak kalsiyum emiliminde artma söz konusu olsa da kemik kütlesi yaklaşık olarak %3 azalır (150). Bununla birlikte artmış vücut ağırlığının oluşturduğu kemikler üzerindeki yük ile artmış östrojen seviyesine bağlı olarak da kemik kütlesinde artış da söz konusudur. Diğer taraftan gebelikte kemik kaybı gerçekleşse bile, bu kaybın doğum sonrası dönemlerde kaybolduğu bulunmuştur (151). Gebelikte kemik metabolizmasındaki ani değişiklikler, normalde iskelet kalsiyum içeriği ve gücünde uzun dönemli değişikliklere neden olmamaktadır. OP'lu ve osteopenili kadınlarda yapılan birçok çalışma kemik ve kırık riski ile doğum sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (143). Doğum sayısının kemik dansitesi ve kırık riski üzerinde ılımlı bir etkisi olabilir. İkizler üzerinde yapılan son dönem çalışmasına göre doğum sayısı ve emzirmenin KMY'nin korunmasında küçük bir koruyucu etkisi olduğu söylenebilir (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.09.2008 - 05.10.2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran postmenapozal dönemdeki 328 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, diabetes mellitus, Cushing hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, uzun süreli immobilizasyona neden olabilecek herhangi bir hastalığı olanlar, osteomalazi, kronik barsak hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malignite gibi sekonder osteoporoza neden olabilecek hastalığı olanlar, yaşamı boyunca menstruasyon düzensizliği olanlar, ağır fiziksel egzersiz yapanlar, gastrektomi, barsak rezeksiyonu ameliyatı geçirenler, cerrahi menapozda girenler, kemik metabolizmasını etkileyen kortikosteroidler, antikonvulzanlar, lityum, antikoagulanlar, metotreksat ve diğer kemoterapötikler, oral kontraseptifler, tiroid hormonu gibi ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Erken (11 yaş altı) ve geç (15 yaş üstü) menarş hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya daha önce osteoporoz tanısı konmamış ve osteoporoz tedavisi (kalsiyum, D vitamini, bifosfonat gibi) almamış, menapoz yaşı 45 ve üzerinde olup en az bir yıldır menapozda olan hastalar alındı.

Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların alkol, sigara, kahve, kola tüketimi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktiviteleri, genetik faktörleri ve diğer risk faktörleri sorgulanarak tarafımızdan hazırlanan osteoporoz değerlendirme formuna kaydedildi. Sigara ve alkol içimi dahil bütün risk faktörlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Günlük kalsiyum alımı tüketilen süt ve süt ürünlerine göre belirlendi. Kalsiyum miktarları bir su bardağı sütte 290 mg, bir kase yoğurtta 450 mg, bir kibrit kutusu büyüklüğünde peynirde 190 mg olarak hesaplandı. Yetersiz kalsiyum alımı (<500 mg/gün) olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların her çocuk için ayrı ayrı ve toplam emzirme süreleri ay olarak kaydedildi. Çocuk başına 24 aydan fazla emzirme süresi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya aldığımız kadınların hepsinin günlük yaşam aktiviteleri birbirine benzerdi ve belirli bir egzersiz ve spor programları yoktu.

Sekonder osteoporoza yol açan nedenleri ekarte edebilmek için tüm hastalara çalışmanın başında ayrıntılı bir fizik muayene ve tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalen

fosfataz, serum albumin, total protein, kalsiyum, magnezyum, fosfor, parathormon, T3, T4, tiroid stimulan hormon ve tam idrar tahlilini içeren laboratuvar tetkikleri yapıldı. Laboratuvar tetkikleri için gerekli olan kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah 08:00 - 10:00 saatleri arasında alındı.

Hastaların vücut kitle indeksleri Dünya Sağlık Örgütü uzman komitesi tarafından belirlenen şekilde, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi 18.5 altında olanlar zayıf, 18.5 ile 24.9 arasında olanlar normal, 25 ile 29.9 arasında olanlar kilolu, 30 ile 39.9 arasında olanlar ise obez olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi 18.5'ten küçük olanlar çalışmaya alınmadı.

Doğum sayısı olarak yapılan canlı doğum sayıları dikkate alındı ve bilinen düşük yapma ve erken doğum öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalar doğum sayılarına göre hiç doğurmayanlar, 1-2 doğum yapanlar, 3-4 doğum yapanlar ile 5 ve üzeri doğum yapanlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Yaşlarına göre ise 50 yaş altı, 50-60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldılar.

Hastalarda ailede kırık öyküsü olup olmadığı sorgulandı ve ailesinde kırık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Daha sonra hastaların kendi kırık öyküleri sorgulandı. Öyküsünde kalça ve ön kol kırığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın başında vertebral kırıkların tespiti için hastaların hepsine lateral torakal, lateral lomber grafileri çekildi. Vertebral kırıkları olanların değerlendirilmesinde semikantitatif bir metod olan Genant yöntemi kullanıldı ve bu yöntemle göre vertebra boyutlarında %20 ve üstü kayıp olması kırık olarak kabul edildi. Hastalar osteoporotik vertebral kırık varlığına göre kırığı olanlar ve kırığı olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan hastaların kemik mineral yoğunlukları GE-LUNAR DPX-NT PRO (Lunar Corp, Adison , WI, USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Ölçümler femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) bölgelerinden yapıldı. Hastalar T-skoru değerleri kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre tanımlandı. Buna göre T-skoru -1.0 SD'nin altında olanlar normal, -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olanlar osteopenik, -2.5 SD ve daha üzerinde olanlar ise osteoporotik olarak sınıflandırıldı.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı ve tablo olarak verildi. Femur boynu ve lomber vertebraya göre yapılan hastalık sınıflaması ile doğum sayısı arasındaki ilişki ve doğum sayısı ile kırık varlığı arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler bakımından (yaş, vücut

kitle indeksi, menarş yaşı, menapoz yaşı, menapoz sonrası geçen süre, östrojene maruz kalınan süre ve emzirme süresi) hastalık grupları arasındaki farklar ve doğum sayısı grupları arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi ile incelendi ve farklı grupların belirlenmesinde post hoc Tukey testi kullanıldı. Ayrıca tek yönlü varyans analizi yardımıyla her bir yaşı grubunda ayrı ayrı T-skorları bakımından doğum sayısı grupları karşılaştırıldı. I. Tip hata yapma olasılığı %5 alındı ve hesaplamalarda PASW (sürüm 18) programı kullanıldı.

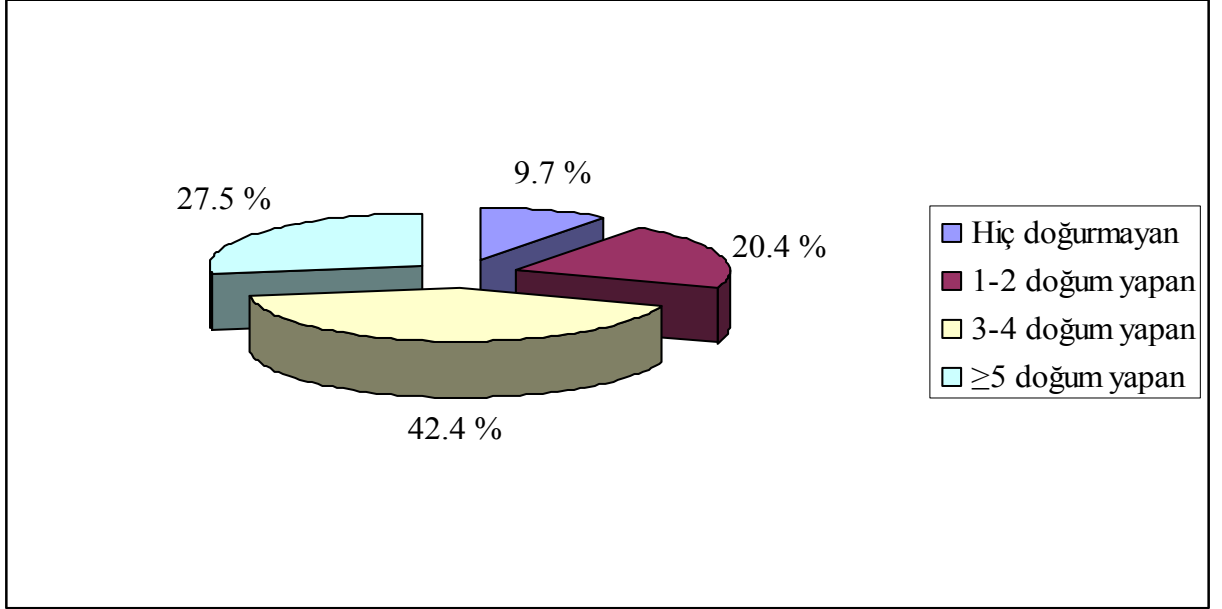
4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 46 ile 70 arasında değişen ve yaş ortalaması 57.49 ± 6.73 olan postmenapozal dönemdeki 328 kadın alındı. Bu kadınların toplam doğum sayıları 0 ile 9 doğum arasında değişmekte olup ortalama doğum sayıları 3.34 ± 1.92 bulundu. Hiç doğum yapmayan kadınların sayısı 32 (%9.7), 1-2 doğum yapanların sayısı 67 (%20.4), 3-4 doğum yapanların sayısı 139 (%42.4), 5 ve üzeri doğum yapanların sayısı da 90 (%27.5) idi. Kadınların 34 tanesi (%10.4) 50 yaşın altında, 189 tanesi (%57.6) 50-60 yaşında ve 105 tanesi (%32.0) 60 yaş üzerindedir. Osteoporozla ilgili vertebral kırığa sahip olan hastaların sayısı 58 (%17.7) idi. Çalışmaya alınan kadınların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, menarş yaşı, östrojene maruz kalınan süre, menapoz yaşı, menapozdan sonra geçen süre, toplam emzirme süresi, doğum sayısı gibi demografik özellikleri ve ortalama kemik mineral yoğunlukları Tablo-4'te gösterildi. Tablodaki değerler ortalama \pm SD şeklinde verildi.

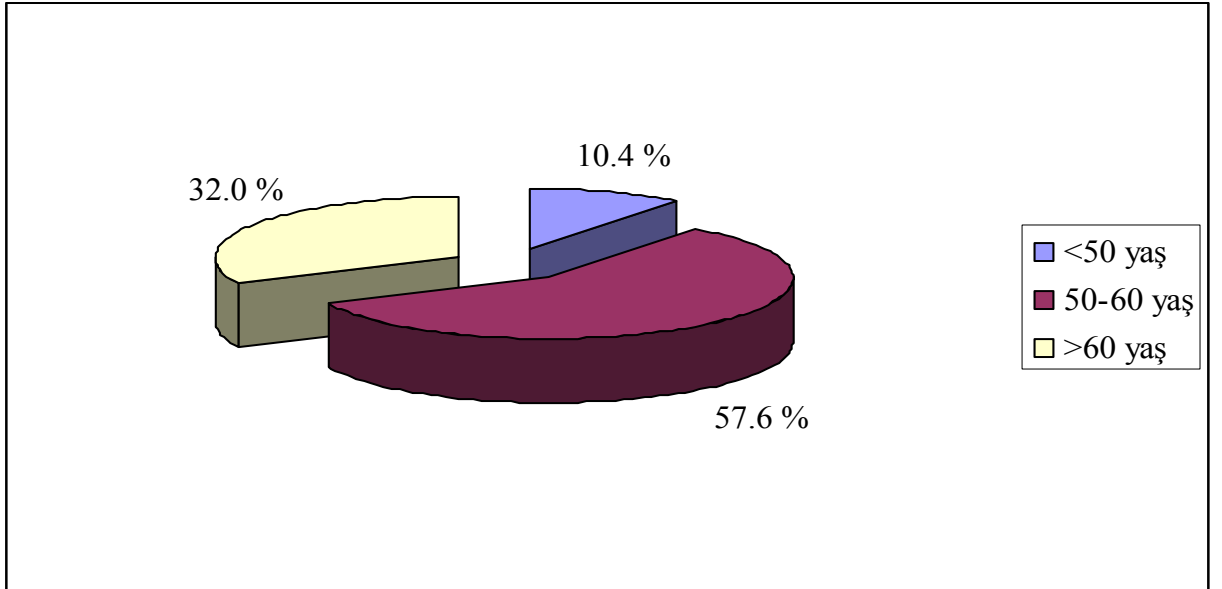
Tablo-4: Çalışmaya alınan kadınların demografik özellikleri ve ortalama kemik mineral yoğunlukları.

Ölçüm	N	Ortalama \pm SD	
Yaş (yıl)	328	57.49	6.73
Boy (cm)	328	1.56	0.04
Kilo (kg)	328	72.33	11.58
VKİ (kg/m ²)	328	29.66	4.67
Menarş yaşı (yıl)	328	13.91	1.36
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	328	34.16	2.73
Menapoz yaşı (yıl)	328	48.08	2.32
Menapozdan sonra geçen süre (yıl)	328	9.48	6.72
Toplam emzirme süresi (ay)	328	33.49	22.33
Doğum sayısı (adet)	328	3.34	1.92
Femur boynu (T skoru)	328	-1.09	0.93
Lomber vertebra (T skoru)	328	-1.53	1.10
Femur boynu (gr/cm ²)	328	0.83	0.11
Lomber vertebra (gr/cm ²)	328	0.94	0.13

Çalışmaya katılan kadınların doğum sayısına ve yaşlarına göre oluşturulan gruplardaki dağılım oranları Grafik-1 ve Grafik-2’de gösterildi.



Grafik-1: Doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki kadınların dağılım oranları.

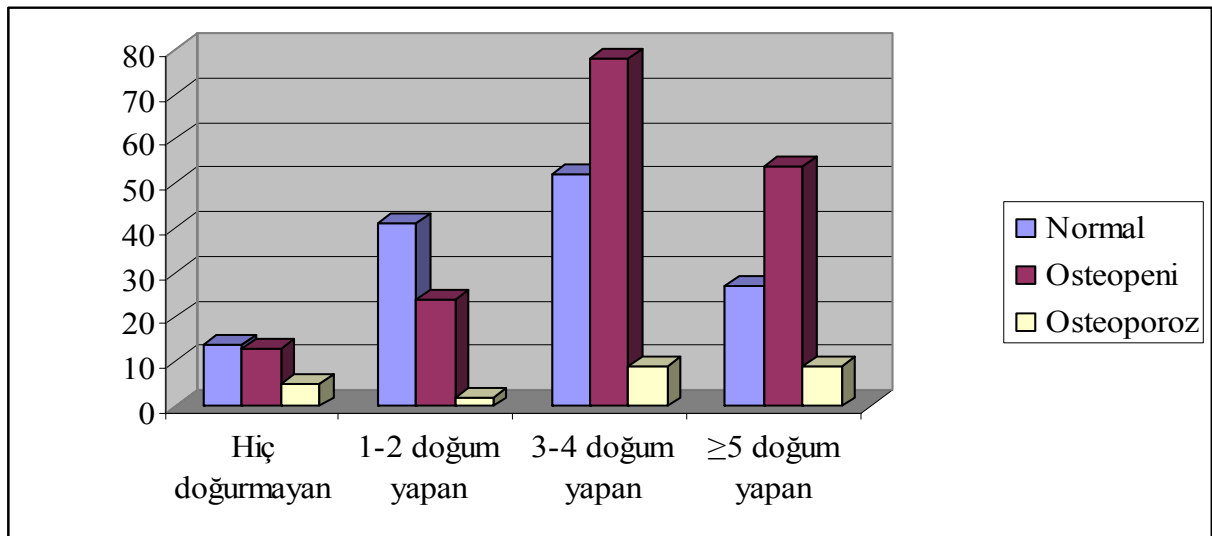


Grafik-2: Yaşlarına göre ayrılan gruplardaki kadınların dağılım oranları.

Tablo-5: Doğum sayısına göre femur boynu kemik mineral yoğunluğu normal, osteopenili ve osteoporozlu kadınlara ait tanımlayıcı değerler.

	Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	p
Hiç doğurmayan (n=32)	14 (43.7)	13 (40.6)	5 (15.6)	0.002
1-2 doğum yapan (n=67)	41 (61.1)	24 (35.8)	2 (2.9)	
3-4 doğum yapan (n=139)	52 (37.4)	78 (56.1)	9 (6.4)	
≥5 doğum yapan (n=90)	27 (30.0)	54 (60.0)	9 (10.0)	

Doğum sayısı ile femur boynu T-skorlarına göre kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi (normal, osteopeni, osteoporoz) sonucunda dağılımın anlamlı düzeyde değiştiği belirlendi (p=0.002). Bu sonuca göre, hiç doğum yapmayanlarda normal kemik mineral yoğunluğu ve osteopeni görülme oranının en fazla olduğu bulundu, 1-2 doğum yapanlarda da sonuç benzerdi. Buna karşın 3 ve daha fazla doğum yapanlarda en yüksek osteopeni oranına rastlandı. Hiç doğurmayan grup ve 5 ve üzeri doğum yapan gruptaki osteoporoz oranının diğer iki gruptan yüksek çıktığı, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı (Tablo-5) (Grafik-3).

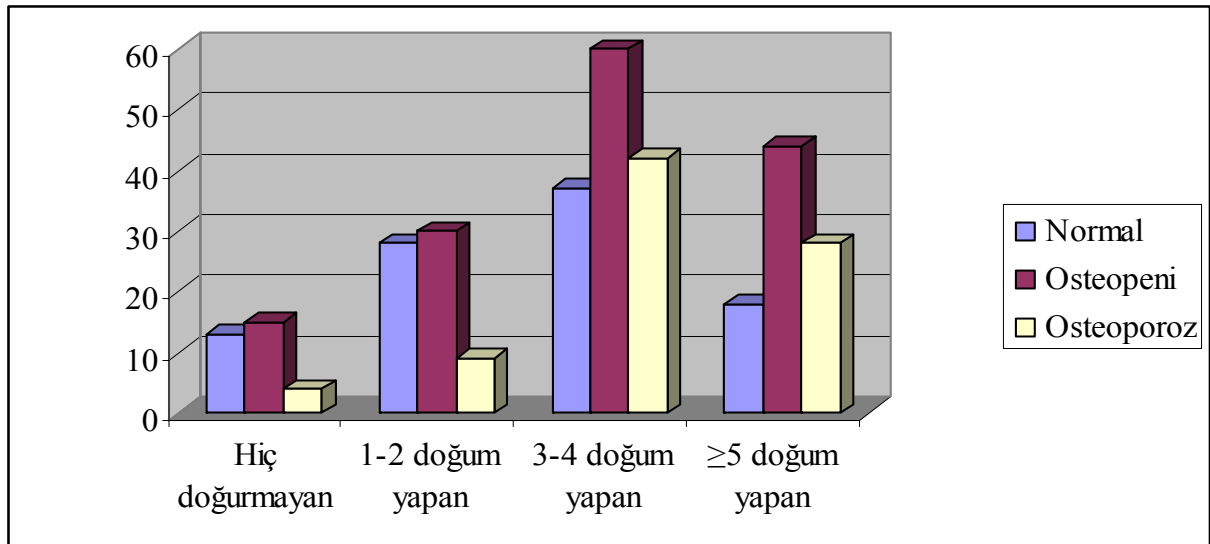


Grafik-3: Femur boynunda, doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki normal, osteopenili, osteoporozlu kadınların dağılımı

Tablo-6: Doğum sayısına göre lomber vertebralara ait kemik mineral yoğunluğu normal, osteopenili ve osteoporozlu kadınlara ait tanımlayıcı değerler.

	Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	p
Hiç doğurmayan (n=32)	13 (40.6)	15 (46.8)	4 (12.5)	0.010
1-2 doğum yapan (n=67)	28 (41.7)	30 (44.7)	9 (13.4)	
3-4 doğum yapan (n=139)	37 (26.6)	60 (43.1)	42 (30.2)	
≥5 doğum yapan (n=90)	18 (20.0)	44 (48.8)	28 (31.1)	

Doğum sayısına göre oluşturulan gruplar ile lomber vertebralara ait (L1-L4) T-skorlarına göre oluşturulan gruplar arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştiği belirlendi (p=0.010). Bu sonuca göre 3 ve daha fazla doğum yapanlarda, hiç doğum yapmayan ve 1-2 doğum yapan gruba göre normal kemik mineral yoğunluğu oranında bir azalma, bununla birlikte osteoporoz oranında anlamlı düzeyde bir artış gözlenirken, osteopeni oranında bir değişimin olmadığı saptandı (Tablo-6) (Grafik-4).



Grafik-4: Lomber vertebrada, doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki normal, osteopenili, osteoporozlu kadınların dağılımı

Tablo-7: Femur boynu T-skorlarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.

	Normal (n=134) Ort ± SD	Osteopeni (n=169) Ort ± SD	Osteoporoz (n=25) Ort ± SD	p
Yaş (yıl)	54.79 ± 5.53	59.24 ± 6.86	60.08 ± 7.05	<0.001
VKİ (kg/m ²)	30.45 ± 4.76	29.26 ± 4.49	28.16 ± 4.91	<0.05
Menarş yaşı (yıl)	13.82 ± 1.35	14.03 ± 1.33	13.56 ± 1.55	0.168
Menapoz yaşı (yıl)	48.02 ± 2.21	48.20 ± 2.42	47.56 ± 2.16	0.404
Menapoz sonrası geçen süre (yıl)	6.73 ± 5.58	11.21 ± 6.85	12.52 ± 6.42	<0.001
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	34.20 ± 2.56	34.17 ± 2.86	33.96 ± 2.82	0.921
Emzirme süresi (ay)	25.78 ± 19.49	39.47 ± 21.98	34.40 ± 26.86	<0.001

Femur boynu T-skorlarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, menopoz sonrası geçen süre ve emzirme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.001, p<0.05, p<0.001, p<0.001, sırasıyla), menarş yaşı, menopoz yaşı, östrojene maruz kalınan süre arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.168, p=0.404, p=0.921, sırasıyla). Bu sonucun ardından yapılan incelemede, yaş bakımından normal bireylerin yaşı, osteopeni ve osteoporoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken (p<0.001), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin yaşları benzer bulundu. Vücut kitle indeksi bakımından normal bireylerin vücut kitle indeksi osteopeni ve osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde yüksek görülürken (p<0.05), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin vücut kitle indeksleri benzer görüldü. Menapoz sonrası geçen süre bakımından normal bireylerin menopoz sonrası geçen süresi osteopeni ve osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde düşük tespit edilirken (p<0.001), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin menopoz sonrası geçen süreleri benzerdi. Emzirme süresi bakımından sadece, normal

bireylerin emzirme süresinin osteopeni grubundaki bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülürken ($p<0.001$), diğer gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (Tablo-7).

Tablo-8: Lomber vertebra (L1-L4) T-skorlarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.

	Normal (n=96) Ort ± SD	Osteopeni (n=149) Ort ± SD	Osteoporoz (n=83) Ort ± SD	p
Yaş (yıl)	55.34 ± 6.37	57.97 ± 6.66	59.10 ± 6.72	<0.001
VKİ (kg/m ²)	31.19 ± 4.81	29.18 ± 4.54	28.75 ± 4.38	<0.001
Menarş yaşı (yıl)	13.62 ± 1.25	13.97 ± 1.34	14.14 ± 1.46	<0.05
Menapoz yaşı (yıl)	48.30 ± 2.19	48.18 ± 2.42	47.66 ± 2.24	0.147
Menapoz sonrası geçen süre (yıl)	7.04 ± 6.53	9.82 ± 6.56	11.68 ± 6.38	<0.001
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	34.67 ± 2.45	34.20 ± 2.79	33.51 ± 2.84	<0.05
Emzirme süresi (ay)	22.65 ± 19.03	35.05 ± 21.56	43.24 ± 22.33	<0.001

Lomber vertebra (L1-L4) T-skorlarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, menarş yaşı, menopoz sonrası geçen süre, östrojene maruz kalınan süre ve emzirme süresi açısından anlamlı fark bulunurken ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, sırasıyla), menopoz yaşı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.147$). Yaş bakımından normal bireylerin yaşı osteopeni ve osteoporoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p<0.001$), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin yaşları benzer saptandı. Vücut kitle indeksi bakımından normal bireylerin vücut kitle indeksi osteopeni ve osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde yüksek görülürken ($p<0.001$), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin vücut kitle indeksleri benzer görüldü. Menarş yaşı

bakımından normal bireylerin menarş yaşı osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bulundu. Menapoz sonrası geçen süre bakımından normal bireylerin menopoz sonrası geçen süresi osteopeni ve osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde düşük tespit edilirken ($p<0.001$), osteopeni ve osteoporoz grubundaki bireylerin menopoz sonrası geçen süreleri benzer tespit edildi. Östrojene maruz kalınan süre bakımından normal bireylerin östrojene maruz kaldığı süre osteoporoz grubundan anlamlı düzeyde yüksek görülürken ($p<0.05$), diğer gruplardaki bireylerin östrojene maruz kaldığı süreler benzerdi. Emzirme süresi bakımından normal bireylerin emzirme süresinin diğer iki gruptan anlamlı düzeyde kısa olduğu ($p<0.001$), osteopeni grubundaki bireylerin emzirme süresinin de osteoporoz grubundaki bireylerin emzirme süresinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo-8).

Tablo-9: Doğum sayılarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.

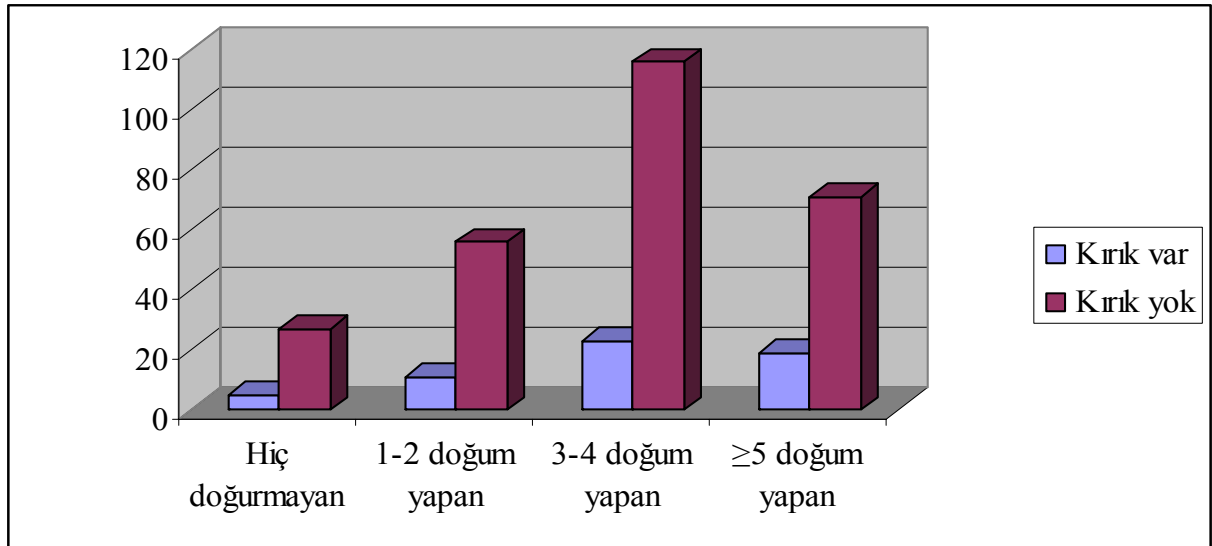
	Hiç doğum (n=32) Ort ± SD	1-2 doğum (n=67) Ort ± SD	3-4 doğum (n=139) Ort ± SD	≥5 doğum (n=90) Ort ± SD	p
Yaş (yıl)	56.31 ± 6.27	54.05 ± 5.50	57.25 ± 6.43	60.83 ± 6.76	<0.001
VKİ (kg/m ²)	27.66 ± 4.43	28.46 ± 4.04	30.32 ± 4.80	30.24 ± 4.69	0.002
Menarş yaşı (yıl)	13.34 ± 1.42	13.62 ± 1.40	14.03 ± 1.30	14.14 ± 1.32	0.006
Menapoz yaşı (yıl)	48.28 ± 2.61	47.74 ± 2.02	48.08 ± 2.49	48.26 ± 2.14	0.533
Menapoz sonrası geçen süre (yıl)	8.09 ± 6.91	6.23 ± 5.65	9.28 ± 6.05	12.70 ± 7.05	<0.001
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	34.90 ± 2.92	34.11 ± 2.39	34.05 ± 2.93	34.12 ± 2.58	0.454
Emzirme süresi (ay)	-	16.49 ± 9.68	37.44 ± 16.98	51.96 ± 18.04	<0.001

Doğum sayılarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, menarş yaşı, menapoz sonrası geçen süre ve emzirme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.006$, $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla), menapoz yaşı ve östrojene maruz kalınan süre bakımından gruplar arasında fark görülmedi ($p=0.533$, $p=0.454$, sırasıyla). Yaş açısından hiç doğum yapmayanların ve 3-4 doğum yapanların yaşları ≥ 5 doğum yapan gruptan anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0.001$), 1-2 doğum yapanların yaşı ise 3 ve üzeri doğum yapan gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Vücut kitle indeksi bakımından hiç doğum yapmayanların ve 1-2 doğum yapanların vücut kitle indeksleri 3 ve üzeri doğum yapan gruplardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p=0.002$), 3-4 doğum yapan bireyler ile ≥ 5 doğum yapan bireylerin vücut kitle indeksi benzerdi. Menarş yaşı bakımından hiç doğum yapmayanların menarş yaşı 3 ve üzeri doğum yapan gruplardan anlamlı düzeyde düşük tespit edilirken ($p=0.006$), 1-2 doğum yapanların menarş yaşı ile diğer grupların menarş yaşları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. Menapoz sonrası geçen süre bakımından hiç doğum yapmayanların ve 3-4 doğum yapanların menapoz sonrası geçen süresi ≥ 5 doğum yapan gruptan anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0.001$), 1-2 doğum yapanların menapoz sonrası geçen süresi 3 ve üzeri doğum yapan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Emzirme süresi bakımından doğum sayısı arttıkça emzirme süresinin arttığı ve bütün gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo-9).

Tablo-10: Doğum sayısına göre ayrılan grupların kırık varlığına göre karşılaştırılması.

	Kırık var n %	Kırık yok n %	p
Hiç doğurmayan (n=32)	5 (15.6)	27 (84.4)	0.797
1-2 doğum yapan (n=67)	11 (16.4)	56 (83.6)	
3-4 doğum yapan (n=139)	23 (16.5)	116 (83.5)	
≥5 doğum yapan (n=90)	19 (21.1)	71 (78.9)	

Doğum sayısına göre oluşturulan gruplar arasında osteoporotik vertebral kırık varlığı açısından yapılan karşılaştırma sonucunda hiç doğurmayan grupta 5 hastada (%15.6), 1-2 doğum yapan grupta 11 hastada (%16.4), 3-4 doğum yapan grupta 23 hastada (%16.5) ve ≥5 doğum yapan grupta 19 hastada (%21.1) osteoporotik vertebral kırık tespit edildi. Gruplar arasında osteoporotik vertebral kırık görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($p=0.797$) (Tablo-10) (Grafik-5).



Grafik-5: Doğum sayısına göre oluşturulan gruplar arasında kırık varlığına göre hasta dağılımı.

Tablo-11: <50 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı.

	Hiç doğum (n=5) Ort ± SD	1-2 doğum (n=12) Ort ± SD	3-4 doğum (n=15) Ort ± SD	≥5 doğum (n=2) Ort ± SD	p
Femur boynu	-1.06 ± 1.34	-0.21 ± 0.84	-0.82 ± 1.09	-0.30 ± 0.28	0.203
Lomber vertebra	-1.44 ± 0.55	-0.85 ± 1.13	-1.15 ± 1.40	-1.15 ± 0.21	0.812

50 yaş altında doğum sayılarına göre oluşturulan gruplar arasında hem femur boynu hem de lomber vertebra T-skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmadı (p=0.203, p=0.812, sırasıyla) (Tablo-11).

Tablo-12: 50-60 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı.

	Hiç doğum (n=20) Ort ± SD	1-2 doğum (n=48) Ort ± SD	3-4 doğum (n=79) Ort ± SD	≥5 doğum (n=42) Ort ± SD	p
Femur boynu	-1.06 ± 0.95	-0.67 ± 0.92	-1.01 ± 0.82	-1.10 ± 0.87	0.087
Lomber vertebra	-1.38 ± 0.94	-1.08 ± 1.07	-1.62 ± 1.12	-1.61 ± 1.21	0.050

50-60 yaş arasında doğum sayılarına göre oluşturulan gruplar arasında sadece lomber vertebra T-skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptandı (p<0.05). Bu fark en belirgin 1-2 doğum yapan grupla 3 ve üzerinde doğum yapan gruplar arasındaydı (Tablo-12).

Tablo-13: >60 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı.

	Hiç doğum (n=7) Ort ± SD	1-2 doğum (n=7) Ort ± SD	3-4 doğum (n=45) Ort ± SD	≥5 doğum (n=46) Ort ± SD	p
Femur boynu	-1.24 ± 0.80	-1.31 ± 1.03	-1.50 ± 0.89	-1.59 ± 0.70	0.659
Lomber vertebra	-1.42 ± 1.11	-1.58 ± 1.58	-1.82 ± 0.95	-1.93 ± 0.86	0.534

60 yaş üzerinde doğum sayılarına göre ayrılan gruplarda hem femur boynu hem de lomber vertebra T-skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (p=0.659, p=0.534, sırasıyla) (Tablo-13).

5. TARTIŞMA

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi, artmış kemik kırılabilirliği, kemik mikro mimarisinde bozulma ve sonuç olarak da kırık riskinde artma ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Toplumdaki yaşlı popülasyonun artmasıyla birlikte kırıkların neden olduğu mortalite, morbidite ve ekonomik yük nedeni ile osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (44). Osteoporoz 1900'lerin sonlarına doğru dikkatleri daha fazla üzerine çekmiş olup bunda kırık miktarının giderek artışı önemli rol oynamıştır. Son 50 yılda ortalama yaşam süresinin özellikle de gelişmiş ülkelerde giderek artmasıyla birlikte osteoporoz sağlık gündeminin ilk sıralarında yer almaya başlamıştır (46).

Osteoporoz özellikle klinik öncesi dönemde asemptomatik ve sessiz seyredilen bir hastalıktır. Bu nedenle kemiklerin sessiz hırsız olarak da adlandırılmaktadır. Ancak patolojik süreç ilerledikçe çeşitli klinik manifestasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle asemptomatik dönemde hastanın risk faktörleri yönünden mutlaka değerlendirmesi yapılmalıdır. Osteoporozda çok çeşitli risk faktörleri vardır. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önenebilir (3). Kanada Osteoporoz Derneği 2002 yılında yayınladığı kılavuzda 50 yaş üstündeki tüm erkeklerin ve tüm postmenapozal kadınların risk faktörleri açısından sorgulanmasını önermektedir (49).

Yapılan çalışmalar kadınlarda çeşitli reproduktif faktörlerin osteoporoz gelişimi için risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Biz de yaptığımız bu çalışma ile menarş yaşı, menapoz yaşı, östrojene maruz kalınan süre, menapoz sonrası geçen süre, emzirme süresi ve doğum sayısı gibi reproduktif faktörlerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisini araştırdık. Bu faktörlerden özellikle doğum sayısı ile osteoporoz ve osteoporotik kırık görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi farklı yaş gruplarındaki kadınlarda literatür eşliğinde inceledik.

Reproduktif faktörlerden menarş yaşı ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur. Menarş yaşı ilerledikçe kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. Büyüme döneminde östrojen yetersizliğine neden olması bakımından geç menarşın, iskelet sisteminin gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (153). Buna karşın menarş yaşının postmenapozal osteoporozla ilişkili olmadığını bulan çalışmalar da vardır (154). Biz 15 yaş üzeri menarşa giren kadınları, risk faktörü taşıyabileceği nedeniyle

çalışma dışı bıraktığımız halde çalışmaya aldığımız menarş yaşı 11-15 yaş arası kadınların menarş yaşı ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptamazken, lomber vertebrada menarş yaşının artmasıyla birlikte kemik mineral yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını tespit ettik. Östrojen, metabolik olarak daha aktif olan trabeküler kemik üzerinde kortikal kemiğe oranla daha fazla koruyucu etkiye sahiptir. Femur boynu yarı yarıya trabeküler ve kortikal kemik içermesine karşın, lomber vertebraların hemen tamamının trabeküler kemikten oluşması nedeniyle, östrojen eksikliğiyle sonuçlanan geç menarşın lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu daha fazla etkilediğini düşünmekteyiz.

Menapoz yaşı ile kemik mineral yoğunluğu arasında ise pozitif yönde bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Osei-Hyiaman ve arkadaşları (155) 40-70 yaş arası 1035 postmenapozal kadını inceledikleri çalışmalarında 49 yaşından sonra menapoza giren kadınların kemik mineral yoğunluklarının daha erken yaşta menapoza giren kadınların kemik mineral yoğunluklarından anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Fakat literatürde menapoza girme yaşının kemik mineral yoğunluğunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4). Biz çalışmamızda menopoz yaşı ile hem femur boynu hem de lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonucun erken menapoza giren kadınları çalışma dışı bırakmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Östrojene maruz kalınan süre açısından bakıldığında vücutta östrojen seviyesinin uzun süre optimum düzeyde olmasının kadınlarda osteoporoz gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (78). Nyugen ve arkadaşları (156) ister doğal mensturasyon ister postmenapozal östrojen replasman tedavisiyle olsun, uzun süre östrojene maruz kalmanın kemik mineral yoğunluğu üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve atravmatik osteoporotik kırık riskini azalttığını saptamışlardır. Biz çalışmamızda östrojene maruz kalınan sürenin femur boynu kemik mineral yoğunluğunu anlamlı düzeyde etkilemediğini, buna karşılık lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığını bulduk. Femur boynu ile lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları arasındaki bu farkın östrojenin trabeküler kemik üzerindeki koruyucu etkisinin kortikal kemiğe olan koruyucu etkisinden daha fazla olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Kadınlarda menopozla birlikte, kemik kaybının hızlandığı ve aynı yaştaki erkeklere göre kemik mineral yoğunluğunun %10-15 daha düşük olduğu saptanmıştır (157). Bir çok

çalışma kadınlarda menapoz sonrası geçen sürenin uzamasının osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Balkanlı-Kaplan ve arkadaşları (157) menapozdan sonra geçen süre ortalaması 6.46 yıl olan 306 kadın hastayı değerlendirmişler ve menapozdan sonra geçen süre artışının kemik mineral yoğunluğunu anlamlı düzeyde düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak menapoz sonrası geçen sürenin uzamasının hem femur boynu hem de lomber vertebra kemik mineral yoğunluklarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını bulduk. Kemik mineral yoğunluğundaki bu azalmanın her iki bölgede de görülmesinin menapoza girmeyeyle birlikte özellikle trabeküler kemikte meydana gelen hızlı kemik kaybına, menapoz sonrası geçen sürenin uzaması ve yaşın ilerlemesiyle birlikte kortikal kemikteki kaybın da eklenmesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Reprodüktif faktörlerden emzirme döneminde yenidoğanın iskelet mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum, annenin dolaşımından sağlanmaktadır. Bu sırada anne sütü için gerekli olan kalsiyum, meme dokusundan özellikle prolaktin ve emmenin uyarısı ile salgılanan paratiroid hormon benzeri proteinin kemik üzerindeki rezorpsiyon etkisi ve emzirme sırasında meydana gelen hipoöstrojeneminin etkisi ile annenin iskelet sisteminden karşılanmaktadır. Emzirme sırasında böbrekten kalsiyum atılımının kısmen azalmış olmasına rağmen, barsaktan kalsiyum emiliminin normal olması sonucu negatif bir kalsiyum dengesi oluşur (158). Emzirme süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalardan farklı sonuçlar çıkmıştır. Bazı çalışmalar emzirme süresi arttıkça kemik mineral yoğunluğunun azaldığını (159), bazıları ise arttığını bulmuşlardır (160). Başka çalışmalarda ise emzirme süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır (161). Biz çocuk başına 24 aydan fazla emzirme öyküsü olan kadınları çalışma dışı bıraktığımız halde artan emzirme süresinin hem femur boynu hem de lomber vertebra kemik mineral yoğunluklarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını bulduk. Kemik mineral yoğunluğundaki bu azalmanın emzirme dönemi süresince bebeğe geçen kalsiyumun annenin iskelet sisteminden karşılanması ile annede negatif bir kalsiyum dengesi oluşması nedeniyle meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Doğum sayısı, postmenapozal dönemdeki kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilen önemli reproduktif faktörlerden birisidir. Doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda hiç doğum yapmamak bir risk faktörüyken (5), çok sayıda doğum yapmak da bir risk faktörü olarak bulunmuştur (6, 7). Buna karşılık doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit

edilmeyen çalışmalar (8, 9) olduğu gibi çok sayıda doğum yapmanın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını bulan çalışma sonuçları da (10, 11) bulunmaktadır.

Bu tip farklı sonuçlar gebelik döneminde meydana gelen hormonal ve mekanik nedenlerdeki değişikliklere bağlı olabilir. Gebelik insan hayatında kalsiyum ve kemik metabolizmasında değişikliklere neden olan dönemlerden biridir (138). Gebelikte artmış kalsiyum ihtiyacına bağlı olarak kemik kaybında bir artış söz konusudur. Bir adaptasyon mekanizması olarak kalsiyum emiliminde artma söz konusu olsa da kemik kütlesi yaklaşık olarak %3 azalır (150). Gebelik esnasında artmış olan prolaktin seviyeleri de kemik kütlesindeki azalmanın diğer nedenlerinden biri olabilir. Bununla birlikte artmış vücut ağırlığının oluşturduğu kemikler üzerindeki yük ve artmış östrojen, testosteron, büyüme hormonu seviyelerine bağlı olarak da kemik kütlesinde artış söz konusu olabilir (151). Yine, doğum sayısı fazla olan kadınların daha geç yaşlarda menapoza girdikleri ve bunun da osteoporozu karşı koruyucu bir faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). Diğer taraftan gebelikte kemik kaybı gerçekleşse bile, bu kaybın doğum sonrası dönemlerde tekrar kazanıldığı bulunmuştur (151).

Gebelik esnasında meydana gelen hormonal ve mekanik değişikliklerin kemik mineral yoğunluğunu nasıl etkilediği bir çok araştırmacı için merak konusu olmuştur. Gebelik ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki ilk kez 1955 yılında Nordin ve arkadaşları (147) tarafından irdelenmiş ve sonuçta gebeliğin kemik mineral yoğunluğunu azaltabileceği ve hatta vertebral kompresyon deformitelerine neden olabileceği öne sürülmüştür. Black ve arkadaşları (162) DEXA yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmalarında gebelik öncesi kemik mineral yoğunluğu değerleriyle doğum sonrası değerleri karşılaştırmışlar ve doğum sonrası ölçülen lomber vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğu değerlerinin gebelik öncesi değerlerden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ön kol kemik mineral yoğunluğu değerlerinde ise gebelik esnasında bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Wisser ve arkadaşları (163) da 42 yaşın altındaki 43 gebe kadında gebelik esnasındaki kemik dansitesi ve metabolizması değişikliklerini incelemişler. Hastaların trabeküler ve kortikal kemik dansitelerini gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterlerinde periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanarak ölçmüşler ve kortikal kemik dansitesinde gebelik esnasında bir değişiklik bulmazlarken, trabeküler kemik dansitesinin üçüncü trimesterde birinci trimestere göre anlamlı derecede düştüğünü tespit etmişlerdir.

Ayrıca literatürde, farklı bir antite olarak gebelik sırasında gelişen lokal osteoporozla ilgili olarak gebelikte kalçanın geçici osteoporozu adı da verilen gebeliğe bağlı osteoporoz vakaları bildirilmiştir (164). Bu konuyla ilgili ilk tanımlama 1959 yılında Curtiss ve Kincaid (165) tarafından gebeliğinin 3. trimesterinde olan üç kadın olguda yapılmıştır. Gebeliğe bağlı kalçanın geçici osteoporozu akut progresif kalça ağrısı, antajik yürüyüş ve fonksiyonel özürüllüğe neden olan ve tipik olarak gebeliğin 3. trimesterindeki kadınlarda ortaya çıkan bir durumdur. Etiyolojide metabolik faktörlerden çok lokal faktörler suçlanmaktadır. Semptomların başlangıcından yaklaşık 1 ay sonra radyografide demineralizasyon bulguları saptanır, 6-8 ay içinde semptomlar kendiliğinden geriler, kalçanın radyografik görüntüsü normale döner (166).

Gebelik esnasında meydana gelen kalsiyum ve kemik metabolizması değişiklikleri ile mekanik değişikliklerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de iskelet mineralizasyonunu etkileyebileceğini düşünen bazı araştırmacılar farklı çalışmalarla postmenapozal osteoporoz için artan doğum sayısının bir risk faktörü olup olamayacağını araştırmışlardır.

Gür ve arkadaşları (6) farklı yaş gruplarındaki postmenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu üzerine gebelik sayılarının etkisini araştırmışlar ve hastaları hiç doğum yapmayan, 1-2 doğum yapan, 3-5 doğum yapan ve 5'in üzerinde doğum yapanlar olmak üzere 4 gruba, yaşlarına göre ise 40-59 ve 60-80 yaş olmak üzere 2 gruba ayırmışlar. Çalışma sonucunda gebelik sayısının lomber vertebra, femur torakanter ve Ward's üçgeninde kemik mineral yoğunluğunu anlamlı düzeyde azalttığını fakat femur boynu kemik mineral yoğunluğunu ise anlamlı düzeyde etkilemediğini saptamışlardır. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiklerinde 40-59 yaş grubunda hem hiç doğum yapmayanların hem de 1-2 doğum yapanların lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları 5'in üzerinde doğum yapan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilirken, aynı anlamlı ilişki femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerinde tespit edilmemiştir. 60-80 yaş grubunda hiç doğum yapmayanların femur torakanter ve Ward's üçgeni kemik mineral yoğunluğu değerlerini ve 1-2 doğum yapan grubun lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu 5'in üzerinde doğum yapan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Allali ve arkadaşları (7) Fas'lı postmenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve periferik kırık riski üzerine doğum sayısının etkisini araştırmışlar. Bu çalışmada hastaları hiç doğum yapmayan, 1-3 doğum yapan, 4-5 doğum yapan ve 6 ve üzeri doğum yapanlar olmak üzere gruplandırmışlar. Hastaları yaşlarına göre de <50, 50-59 ve ≥60 yaş olmak üzere

3 gruba ayırmışlar. 6 ve üzerinde doğum yapan bütün hastaların lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerini diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde artan doğum sayısı ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda görülen azalmanın sadece <50 yaş grubunda anlamlı olduğunu, diğer yaş gruplarında doğum sayısı ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmadığını saptamışlardır. Femur boynu kemik mineral yoğunluğu açısından bakıldığında doğum sayısının artmasıyla femur boynu kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın sadece 50-59 yaş grubunda anlamlı düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmada doğum sayısı ve periferik kırık arasında gerek doğum sayısı grupları gerekse de yaş grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit etmemişlerdir.

Özdemir ve arkadaşları (4) postmenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen reproduktif faktörleri yaşları 43 ile 80 arasında değişen 303 postmenapozal kadında incelemişler ve hastaları hiç doğum yapmayanlar, 1-2 doğum yapanlar, 3-4 doğum yapanlar ve 5 ve üzeri doğum yapanlar olarak gruplamışlar. Artan doğum sayısı ile hem lomber vertebra hem de femur boynu kemik mineral yoğunlukları arasında negatif yönde bir korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada sadece hiç doğum yapmayan ve 1-2 doğum yapan grupla 5 ve üzeri doğum yapan grup arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulmuşlar, en yüksek kemik mineral yoğunluğu değerlerini ise 1-2 doğum yapan grupta gözlemişlerdir.

Streeten ve arkadaşları (10) ise ortalama doğum sayısı 7.6 ± 2.9 olan 40 yaş üzeri 424 hastayı değerlendirmişler ve hastaların kemik mineral yoğunluklarını lomber vertebra, kalça ve önkol bölgelerinden DEXA yöntemi ile ölçerek kaydetmişler, hastaları yaşlarına göre 40-49, 50-59 ile 60 ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Doğum sayısının artmasıyla birlikte total femur ve torakanter kemik mineral yoğunluğu değerlerinde artma saptamışlardır. Lomber vertebra, femur boynu ve distal radius kemik mineral yoğunluğu değerleriyle doğum sayısı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır. Doğum sayısı ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi sadece 50-59 yaş grubunda anlamlı bulmuşlardır.

Sadat-Ali ve arkadaşları (11) postmenapozal dönemde olan 256 kadını 6'nın altında (n=140) ve 6 ve üzeri doğum yapanlar (n=116) olmak üzere iki gruba ayırarak lomber ve femur boynu kemik mineral yoğunluklarını DEXA yöntemi ile ölçmüşler. Bu çalışmada 6 ve üzerinde doğum yapan grupta kemik mineral yoğunluğu değerlerinin diğer gruptan anlamlı

oranda daha yüksek olduğu, kırık riskinin ise daha düşük olduğunu bulmuşlar ve artan doğum sayısının osteoporozdan koruyucu bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır.

Sioka ve arkadaşları (8) 81 postmenapozal kadını kemik mineral yoğunluklarına göre 40'ı osteopenik ve osteoporozlu, 41'i normal kemik mineral yoğunluklu olmak üzere iki gruba ayırmışlar. Hastaları doğum sayılarına göre 1 doğum yapanlar, 2 doğum yapanlar, 3 ve üzeri doğum yapanlar olarak sınıflamışlar ve sonuç olarak hem osteopenik ve osteoporozlu grupta hem de normal kemik mineral yoğunluğuna sahip olan grupta doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Aynı şekilde Kojima ve arkadaşları da (9) yaşları 40 ile 69 arasında değişen 456 premenapozal ve 713 postmenapozal kadın hasta üzerinde yaptıkları araştırmada doğum sayısı ve kemik mineral yoğunluğu arasında hiçbir anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Biz artmış doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu femur boynunda osteopeni, lomber vertebrada ise osteoporoz yapma yönünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını bulduk. Doğum sayısının artmasıyla birlikte lomber vertebra kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın daha fazla olmasının nedeninin gebelik esnasında annede kemik metabolizmasında ve hormonlarda meydana gelen değişikliklerden trabeküler kemiğin daha fazla etkilenmesi ve lomber vertebraların da hemen tamamının trabeküler kemik yapısında olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastaları farklı yaş gruplarına göre incelediğimizde sadece 50-60 yaş grubunda, 1-2 doğum yapanların lomber vertebra kemik mineral yoğunluklarının 3 ve üzeri doğum yapanların lomber vertebra kemik mineral yoğunluklarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Femur boynu kemik mineral yoğunlukları açısından bakıldığında ise doğum sayılarına göre oluşturulan gruplar arasında hiçbir yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Hasta yaşlarına göre oluşturulan gruplardan sadece 50-60 yaş grubunda farklı sonuç çıkmasını ve bu farkın da sadece lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda olmasını kemik kaybının bu yaşlarda daha hızlı ve özellikle de trabeküler kemik ağırlıklı olmasına bağladık.

Hiç doğum yapmamak (nulliparite) da osteoporoz için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Sarath ve arkadaşları (5) postmenapozal dönemde olan 713 Sri Lankalı kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaları hiç doğum yapmayanlar, 1-2 doğum yapanlar, 3-4 doğum yapanlar ve 4'ün üzerinde doğum yapanlar olarak gruplamışlar, çalışma sonucunda en yüksek kemik mineral yoğunluğu oranını 1-4 doğum yapan gruplarda saptamışlar, hiç doğum

yapmayan grupta ise kemik mineral yoğunluğunu düşük olarak bulmuşlardır. 65 yaş üzeri 9704 kadın üzerinde yapılan, nulliparite ile kırık riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma sonucunda nulliparlarda kalça ve lomber vertebradaki kırık riskinin multipar kadınlardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (167). Bizim çalışmamızda nulliparite ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki yoktu, ancak femur boynunda hiç doğum yapmayanların kemik mineral yoğunluğunu, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen diğer gruplardan daha düşük olarak tespit ettik. Düşük vücut kitle indeksi osteoporoz gelişimi için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızın sonucunda da nulliparlarda (istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da), osteoporoz gelişme riskinin yüksek çıkmasının çalışmamıza aldığımız kadınlarda doğum sayısı azaldıkça vücut kitle indeksinin anlamlı düzeyde düşmesinden ve en düşük vücut kitle indeksi oranının da nullipar kadınlarda görülmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Osteoporozun neden olduğu kırıklar sakatlığa ve yaşam kalitesinde gerilemeye neden olmaktadır. Prospektif çalışmalar kırık yerine bakılmaksızın düşük kemik dansitesi olan bireylerde hemen hemen tüm kırık tipleri riskinin yükseldiğini göstermiştir. 2000 yılında tahminen 9 milyon osteoporotik kırık gelişmiştir. Dünya çapında osteoporotik kırıkların bulaşıcı olmayan hastalıkların global bütçesinin %0.83'ünü, Avrupa'da ise %1.75'ini oluşturduğu hesaplanmıştır (75). Biz de yaptığımız çalışmada bu derece önemli bir halk sağlığı problemi olan osteoporotik kırıkların doğum sayısı ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Literatürlere bakıldığında doğum sayısı ile kırık riskini karşılaştıran çalışmalardan farklı sonuçlar çıktığı görülmektedir.

Odabaşı ve arkadaşları (168) osteoporotik kırıkların doğum sayısı ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarına polikliniklerine başvuran 455 osteoporozlu hastayı dahil etmişler ve hastaları osteoporozla bağlı kırığa sahip olmaları yönü ile 2 gruba ayırmışlardır. Osteoporoz tanısını DEXA yöntemi ile yapılan lomber ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin herhangi birinde T-skorunun -2.5 ve daha küçük olması ile; vertebral kırık tanısını da X-ray kullanarak torakal ve lomber vertebraların lateral görüntülerinde vertebra boyutlarında %20 ve üzeri azalma ile koymuşlardır. Çalışma sonucunda artan doğum sayısı ile birlikte osteoporotik kırık görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır.

Michaelsson ve arkadaşları (151) ise doğum sayısı ve emzirmenin kalça kırığı riski üzerine etkisini 50-81 yaşları arasındaki 1328 kalça kırıklı hasta ve randomize kontrollü

seçilmiş olan 3312 kontrol grubu üzerinde araştırmışlar ve artan doğum sayısının kalça kırık riskini, vücut ağırlığını arttırarak, ılımlı derecede azalttığını bulmuşlardır. Cure-Cure ve arkadaşları (169) da 1855 postmenapozal İspanyol kadın üzerinde yaptıkları araştırmada artmış doğum sayısının osteoporotik kırık riskini azalttığını saptamışlardır.

Kaur ve arkadaşları (170) 42 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada kadınların gebelik öncesi ve doğum sonrası kemik mineral yoğunluklarını DEXA yöntemi ile ölçmüşler ve iki ölçüm arasında anlamlı bir farka rastlamamışlar, sonuç olarak da gebelikte meydana gelen kemik mineral yoğunluğu değişikliklerinin osteoporotik kırık yaratmayacak boyutta ve düşük şiddette olduğunu öne sürmüşlerdir.

Alderman ve arkadaşları (171) postmenapozal 562 kadında ön kol ve kalça kırıkları üzerine doğum sayısının etkisini araştırmışlar ve çalışma sonucunda her iki alan için de 4 ve üzeri doğum yapan grupla hiç doğum yapmayan grup arasında osteoporotik kırık görülme sıklığı açısından anlamlı düzeyde bir farka rastlamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da Kaur ve arkadaşları ile Alderman ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi, doğum sayısına göre oluşturulan gruplar arasında artan doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu anlamlı düzeyde azalttığını bulmamıza rağmen, gruplar arasında osteoporotik kırık görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Sonuç olarak doğum sayısının lomber ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunu etkileyen bir risk faktörü olduğunu, bunun yaş gruplarına göre değişkenlik gösterebileceğini fakat doğum sayısı ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışmadan çelişkili sonuçlar çıktığı için bu konunun daha iyi düzenlenmiş çalışmalarla irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Postmenapozal dönemdeki kadınlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada reproduktif faktörlerden doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu azalttığını ve bunun da yaş gruplarına göre değişkenlik gösterdiğini fakat doğum sayısı ile osteoporotik kırık arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Hastaları doğum sayılarına göre hiç doğurmayanlar, 1-2 doğum yapanlar, 3-4 doğum yapanlar ve 5 ve üzeri doğum yapanlar olmak üzere 4 gruba ayırdık. Artmış doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu femur boynunda osteopeni yapma yönünde anlamlı düzeyde azalttığını ($p<0.05$), lomber vertebrada ise osteoporoz yapma yönünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını ($p<0.05$) bulduk.

Çalışmaya aldığımız hastaları yaşlarına göre <50 , $50-60$ ve >60 yaş olmak üzere 3 gruba ayırdık. Femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerleri ile doğum sayısı arasında hiçbir yaş grubunda anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlamadık ($p>0.05$). Doğum sayısı ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki ise sadece $50-60$ yaş grubunda ve 1-2 doğum yapanlarla 3 ve üzerinde doğum yapanlar arasında anlamlıydı ($p<0.05$).

Hastalar osteoporotik vertebral kırık varlığına göre iki gruba ayrıldı ve doğum sayısı ile kırık riski arasında anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerleri ile yaş, menapoz sonrası geçen süre ve emzirme süresi arasında negatif yönde bir korelasyon bulurken, vücut kitle indeksi ile pozitif yönde bir korelasyon tespit ettik. Lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri ile yaş, menarş yaşı, menapoz sonrası geçen süre ve emzirme süresi arasında negatif yönde bir korelasyon bulurken, vücut kitle indeksi ve östrojene maruz kalınan süre bakımından pozitif yönde bir korelasyon tespit ettik.

Sonuç olarak doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. Literatürlerdeki farklı sonuçlara rağmen biz artmış doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu azaltan bir risk faktörü olduğunu ve postmenapozal kadınlarda gerektiğinde bu faktörün de sorgulanarak osteoporozun erken tanı ve tedavisinin yapılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmalardan çıkmış çelişkili sonuçlar nedeniyle daha fazla hasta sayılı ve daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini de düşünmekteyiz.

POSTMENAPOZAL KADINLARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE DOĞUM SAYISININ ETKİSİ

7. ÖZET

Amaç: Önemli bir halk sağlığı problemi olan osteoporoz için tanımlanmış bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Kadınların reproduktif dönemlerine ait çeşitli özellikleri de osteoporoz gelişimini etkileyebilmektedir. Biz bu çalışmada reproduktif faktörlerden doğum sayısının postmenapozal osteoporoz gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran postmenapozal dönemdeki 328 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Sekonder osteoporozu ve risk faktörleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar doğum sayılarına göre hiç doğurmayanlar, 1-2 doğum yapanlar, 3-4 doğum yapanlar ile 5 ve üzeri doğum yapanlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) bölgelerinden yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizleri için PASW (sürüm 18) programı kullanıldı.

Bulgular: Yapılan değerlendirmeler sonucunda doğum sayısı ile hem femur boynu hem de lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasında negatif yönde bir korelasyon bulundu ($p=0.002$, $p=0.010$, sırasıyla). Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde doğum sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasında sadece 50-60 yaş grubunda anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Doğum sayısı ile osteoporotik kırık arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.797$).

Sonuç: Artmış doğum sayısının kemik mineral yoğunluğunu azaltan bir faktör olduğu bulundu. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz için risk faktörleri sorgulanırken doğum sayısının da sorgulanmasıyla osteoporozun erken tanı ve tedavisinin yapılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardan farklı sonuçların çıkması nedeniyle bu konunun tam aydınlatılabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerektiğini de düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Doğum Sayısı, Kemik Mineral Yoğunluğu, Postmenapozal Osteoporoz

EFFECT OF PARITY ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

8. SUMMARY

Purpose: There have been a lot of risk factors for osteoporosis which is an important communal health problem. A variety of features, belonging to reproductive periods of women can affect the progress of osteoporosis. We have planned to search whether one of the reproductive factors, which is parity, is a risk factor for the progress of postmenopausal osteoporosis or not.

Material-Method: This research has been realized on 328 postmenopausal women who have applied to Düzce University, Faculty of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic. Patients, who have secondary osteoporosis and risk factors, have not been included in this research. The patients have been categorized into 4 groups, such as patients who have never given birth, given birth once and twice, three and four times, five times and over. Bone mineral density of the patients have been examined from femoral neck and lumber vertebrae region (L1-L4). PASW programme has been used for the statistical analyses of the research.

Results: As a result of the estimations, a negative correlation has been found both in bone mineral density of femoral neck and lumber vertebrae with parity ($p=0.002$ and $p=0.010$). When the patients are examined according to their age group, a meaningful relation has been found between parity and bone mineral density only in 50-60 age group. A meaningful relation has not been found between parity and osteoporotic fracture.

Conclusion: It has been found that increased parity is a factor, decreasing the bone mineral density. We have concluded that the early detection and treatment of osteoporosis can be realized with the search of the parity, while the risk factors for osteoporosis are being examined on women who are in postmenopausal period. Finally, it has been concluded that since many different results have been concluded from this subject, some new researches must be done so as to enlighten this subject.

Key Words: Parity, Bone Mineral Density, Postmenopausal Osteoporosis

9. KAYNAKLAR

1. Concensus Development Conference. Diagnosis,prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.
2. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992; 7: 1005-10.
3. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Editör: Eryavuz Sarıdoğan M, Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu, İstanbul, 2005; 15-23.
4. Ozdemir F, Demirbag D, Rodoplu M. Reproductive factors affecting the bone mineral density in postmenopausal women. Tohoku J Exp Med 2005; 205:277-85.
5. Sarath L, Lalith W, Mahinda R, Udul H. Effect of parity on phalangeal bone mineral density in post-menopausal Sri Lankan women: a community based cross-sectional study. Maternal and Child Nutrition, 2009; 5(2):179-85.
6. Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac AJ, Ataoglu S, Karakoc M. Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups. J Bone Miner Metab. 2003; 21:234-41.
7. Allali F, Maaroufi H, Aichaoui SE, Khazani H, Saoud B, Benyahya B et al. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women. Maturitas 2007; 57(4):392-398.
8. Sioka C, Bougias C, Papadopoulos A, Fotopoulos A. Is osteoporosis in postmenopausal female patients related to previous pregnancies and/or miscarriages? Climacteric 2007; 10(5):381-5.
9. Kojima N, Douchi T, Kosha S, Nagata Y. Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life. Maturitas 2002; 41:203-209.
10. Streeten EA, Ryan KA, McBride DJ, Pollin TI, Shuldiner AR, Mitchell BD. The relationship between parity and bone mineral density in women characterized by a homogeneous lifestyle and high parity. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(8):4536-4541.
11. Sadat-Ali M, Al-Habdan I, Al-Mulhim AA, El-Hassan AY. Effect of parity on bone mineral density among postmenopausal Saudi Arabian women. Saudi medical journal, 2005; 26(10):1588-90.
12. McKinley M, O'Loughin VD. Cartilage and Bone Connective Tissue. Human Anatomy, 1st edition, McGraw-Hill Higher Education, 2005. p:146-171.
13. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. Favus MJ (Ed.): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1993, pp:3-9.

14. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 2003; 14(Suppl.3):p:19-24.
15. Viquet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis Int* 2006; 17(3): 319-336.
16. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG (ed). *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th edition USA 2004; 295-362.
17. Franz-Odenaal TA, Hall BK and Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics* 2006; 235: 176-90.
18. Kutsal YG: Osteoporoz. Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1872-1893.
19. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000; 21(2): 115-37.
20. Ralston SH. *Clinician's Manual on Prevention and Management of Osteoporosis*, London: Science Pres; 2001.
21. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2355-63.
22. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(2): 181-193.
23. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs and Cbfa1. *Endocrine Rev* 2000; 21(4): 393-411.
24. Serrano S. II Congreso Vitrual Hispanoamericano de Anatomia Patologica. Estructura y funcion del Hueso Normal. Hospital del Mar. Barcelona. <http://www.conganat.org/iicongreso/conf/018/index.htm>
25. Reginster J-Y. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21(4): 579-585.
26. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 2003; 89:552-572.
27. Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC et al. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:23-33.

- 28.** Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab. Clin. N Am.* 2003; 32:285-307.
- 29.** Kanis JA. Calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002;30(5S):55S-66S.
- 30.** Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1211-1239.
- 31.** Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (10): 801-809.
- 32.** Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effect of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:955-59.
- 33.** Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997; 76(6): 1693-1700.
- 34.** Murray DW, Rushton N. The effect of strain on bone cell prostaglandin release: a new experimental method. *Calcif Tissue Int* 1990; 47:35-9.
- 35.** Kutlu M, Odabaşı E. Kemik doku ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2004; 2(2):73-89.
- 36.** Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5):1232-1239.
- 37.** Burr DB, Turner CH. Biomechanics of bone. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Diseases of Mineral Metabolism*. 5th ed. Washington ; ASBMR Publication: 2003.p.58-65.
- 38.** Kanis JA. *Osteoporosis*. Blackwell Science Ltd. Cambridge 1994; 1-22:108-14.
- 39.** Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A: Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. *Aventis, İstanbul*, 2002; 9-13.
- 40.** WHO Assesment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series, Geneva, 1994.
- 41.** Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Osteoporoz (Genişletilmiş 2.baskı)*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005.
- 42.** Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *J Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:115-134.

- 43.** Schurman D, Maloney W, Smith R. Localized osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press,2001;(Vol 2)385-400
- 44.** Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 1991; 1(2):114-7.
- 45.** Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. Osteoporosis Int 1992; 2: 285-289.
- 46.** Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359: 1761-1767.
- 47.** NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285:785-95.
- 48.** Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansen H, De Laet C: The burden of hospitalised fractures in Sweden. Osteoporos Int 2005; 16(2):222-8.
- 49.** Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002 Nov 12; 167 (Suppl 10):S1-34.
- 50.** Ralston SH. The genetics of osteoporosis. Q. J. Med, 1997; 90:2460-6.
- 51.** Picard D, Imbach A, Couturier M, Lepage R, Picard M. Familial resemblance of bone mineral density between 18 years and older and their mothers. Can J Public Health 2001; 92(5):353-8.
- 52.** Williams FM, Spector TD. The genetics of osteoporosis. Acta Rheumatol Port 2007; 32(3):231-40.
- 53.** Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(Suppl 2):s3-11.
- 54.** Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341(8837):72-5.
- 55.** Ravn P, Hetland ML, Overgaard K, Christiansen C. Premenopausal and postmenopausal changes in bone mineral density of the proximal femur measured by dual-energy X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res 1994; 9(12):1975-80.
- 56.** Orwoll E.S, Klein R.F. Osteoporosis in Men Epidemiology, Pathophysiology, and clinical characterization. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds) Osteoporosis, Academic press, USA,2001; 103-135.

- 57.** Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005; 20(2):185-94.
- 58.** Lesic A, Jarebinski M, Pekmezovic T, Bumbasirevic D, Atkinson HD. Epidemiology of hip fractures in Belgrade, Serbia Montenegro, 1990-2000. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(3):179-83.
- 59.** Wu XP, Liao EY, Huang G, Dai RC, Zhang H. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese and American Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(2):122-32.
- 60.** Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Dawis JW, Epstein RS, Wasnich RD, et al. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 1995; 24(6):1171-7.
- 61.** Marcus R, Kiratli BJ. Physical Activity and Osteoporosis. In: Stevenson JC, Lindsay R, eds. *Osteoporosis*. London: Chapman & Hall Ltd, 1998; 309-26.
- 62.** Bloomfield SA. Deconditioning and Bed Rest: Induced Effects on Bone Health. In: Roitman JL, ed. *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1998; 195-9.
- 63.** Heany RP: Nutrition and bone mass. *Physical medicine and rehabilitation Clinics of North America*, 1995; 3(6):553-55.
- 64.** Edelstein S.L., Barrett-Conner E.:Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138:160-169.
- 65.** Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11(8):637-59.
- 66.** Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Jan; 12(1):43-53.
- 67.** Lunt M, Masaryk P. The effects of lifestyle, dietary intake, and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporos Int* 2001; 12:688-698.
- 68.** Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(12): 2077-2090.
- 69.** Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(11): 1693-1701.
- 70.** Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113(5):233-241.

71. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. *N Eng J Med*, 1995; 332: 767-773.
72. Nas K, Çevik R. Osteoporozda Risk Faktörleri. In: Göksoy T, ed. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. Merajans, İstanbul, 2000; 68-94.
73. Brouns F, Vermeer C. Functional food ingredients for reducing the risks of osteoporosis. *Trends in Food & Technology* 2000; 11:22–23.
74. Compston JE, Silver AC, Croucher PI, Brown RC, Woodhead JS. Elevated serum intact parathyroid hormone levels in elderly patients with hip fracture. *Clin Endocrinol* 1989; 31:667-672.
75. Melton LJ. Epidemiology and classification of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*, 4th ed. Spain: Mosby; 2008; p.1915-23.
76. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27(2): 255-65.
77. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 3951-61.
78. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1443-50.
79. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T cell production of TNF-alfa. *J Clin Invest*. 2000; 106:1229-37.
80. Miyaura C, Onoe Y, Inada M, Maki K, Ho M, Suda T. Increased B-lymphopoiesis by interleukin-7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1997; 94:9360-65.
81. Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, Brown C, Pacifici R. IL-7 stimulates osteoclast formation by upregulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood* 2000; 96:1873-78.
82. Weitzmann MN, Roggia C, Toralda G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1643-50.
83. Aral F, Tanakol R. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Hastalıkları, Geriatri İlavisiyle İstanbul. İstanbul Üniversitesi Temel ve Klinik Tıp Bilimleri Ders Kitabı, Nobel Tıp Kitap Evi, 3.Baskı, İstanbul.*
84. Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: Old bone, new facts. *Gerontology*, 2002; 48:62-71.

- 85.** Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menapoz ve Osteoporoz. 1. Baskı, İstanbul 2000, Form Reklam Hizmetleri , 349-50.
- 86.** Tanakol R. Metabolik Kemik Hastalıkları. Editör: Ergin S, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001; 631-47.
- 87.** Öztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Galenus 1999; 71-75.
- 88.** Kenneth G. Faulkner Investigations of bone densitometry. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. Rheumatology. 2003; 2067-2074.
- 89.** Grigoryan M, Guerhazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J 2003; 12(2):104-112.
- 90.** Hallaç M. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri. Hatemi H, Tüzün F. Osteoporoz Sempozyum Kitabı. İstanbul, 2005; 63-86.
- 91.** Akpolat V. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi, 2008 Cilt: 35, Sayı: 3, 216-220.
- 92.** Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C. Bone density measurement in the assessment and treatment of osteoporosis: Practical guidelines. European Foundation for osteoporosis and bone disease. London, Blackwell Healthcare, 1997.
- 93.** Merih E. Osteoporoz Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri İstanbul, 1999.
- 94.** Posen S, Geusens P. Investigations of bone. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998; 35:1-8.
- 95.** Kanis JA, Assessment of bone mass and osteoporosis. In: Kanis JA, editor. Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science, Reprinted 1998; 114-47.
- 96.** Majumdar S, Genant HK. A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis. Osteoporos Int 1995; 5:79-92.
- 97.** Mc Afee JG: Radionüklide imaging in metabolic and systemic skeletal disease. Semin. Nucl. Med. 1997; 17:114-149.
- 98.** Sepici V. Osteoporozda tanı yöntemleri. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menapoz ve Osteoporoz. İstanbul. 2000; 391-406.
- 99.** Dempster DW. The impact of bone turnover and bone active agents on bone quality: Focus on the hip. Osteoporos Int 2002; 13:349-52.
- 100.** Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta 2001; 313(1-2):95-105.

- 101.** Patrick Garnero, Perre D Delmas Investigation of bone: biochemical markers. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. Rheumatology. 2003; 2043-2057.
- 102.** Mona SC, David RE, Caren MG. Molecular basis and clinical application as biological markers of bone turnover. Endoc Reviews,1996; 17(4):333-38.
- 103.** Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. Clin Rheumatol 2005; 24(3):203-11.
- 104.** Hristova EN, Henry JB. Metabolic Intermediates, Inorganic Ions and Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Ed. Syracuse (NY): W.B. Saunders; 2001: 204.
- 105.** Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: Why theory, research and clinical practice are stil in conflict; Clinical Chem 2001; 47(8):1347-9.
- 106.** Yeşim Gökçe-Kutsal, Osteoporoz, Modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, sayfa: 59.
- 107.** Hammett-Stabler CA. The use of biochemical markers in osteoporosis. Clin Lab Med 2004; 24(1):175-97.
- 108.** Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000; 15:1526-1536.
- 109.** Ebeling PR. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001; 15(3):385-400.
- 110.** Akı S. Osteoporozun Önlenmesi ve Korunma. Sırt Ağrıları Sempozyumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Günleri 13-15 Eylül 2002: 74.
- 111.** Dilşen G. Osteoporozda rehabilitasyon ve egzersiz. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2:533-540.
- 112.** Raisz LG. The osteoporosis revolution. Ann Int Med 1997; 126:458-62.
- 113.** Fleisch HA: Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. Ann Med 1997; 29:55-62.
- 114.** Delaney MF. Strategies for prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006; 194:12-23.
- 115.** Altay Z, Bağlan T. Günümüzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Osteoporoz Özel Sayısı) 2009; 2(1):68-75.

- 116.** Bone HG, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:12:1189-1199.
- 117.** Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462-468.
- 118.** Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005; 353(6):595-603.
- 119.** Hagino H. Calcitonin treatment for osteoporosis. *Clin Calcium* 2001; 11:1192-6.
- 120.** Chesnut C, 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. PROOF Study group. *Amer J Med* 2000; 109:267-276.
- 121.** Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27:389-98.
- 122.** The FOA/WHO recommendation. 2002. Human Vitamin and Mineral Requirements <http://www.iofbonehealth.org/>
- 123.** Hepgüler S. Medikal tedaviler. In: Osteoporoz cep kitabı. Ed. Kutsal YK. Güneş kitabevi. Ankara 2005; 159-180.
- 124.** Dawson-Hughes B, Harris SS, Kral EA, et al: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
- 125.** Yılmaz M. Osteoporozda kemik formasyonunu artırıcı ilaçlar. *Klinik Aktüel Tıp Dergisi*, 2006; 11(4):11-15.
- 126.** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19):1434-41.
- 127.** Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(3):121-9.
- 128.** Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 29:350(5):459-68.
- 129.** Constantine GD, Picker JH. Estrogens in postmenopausal women: recent insights. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:626-634.
- 130.** Morello KC, Wurtz GT, DeGrogeria MW. SERMs: current status and future trends. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2002; 43:63-76.

- 131.** Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
- 132.** Kleerekoper M. The role of fluoride in the prevention of osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27:441-52.
- 133.** Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 1995; 123:401-408.
- 134.** Dinçer G. Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları: Alternatif İlaçlar. In: Kutsal YG eds. Osteoporoz. İstanbul, 1998; 207-33.
- 135.** Gallagher JC, Bayling DJ, Freeman R, et al. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double blind, placebo controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717-26.
- 136.** Akarırmak Ü. Osteoporozda yeni tedavi stratejileri, kombinasyon tedavileri ve tedavi algoritmi. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Osteoporoz Özel Sayısı)* 2002; 2(1):73-85.
- 137.** Bonner FJ, Sinaki M, Grabois M, Shipp KM, Lane JM, et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003; 14(2):1-22.
- 138.** Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2344-8.
- 139.** Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biology Neoplasia* 2005; 10:105-118.
- 140.** Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15:129-37.
- 141.** Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:849-54.
- 142.** Woodrow JP, Noseworthy CS, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin/calcitonin gene-related peptide protect the maternal skeleton from excessive resorption during lactation [abstract]. *J Bone Miner Res* 2003; 18(Suppl2):S37.
- 143.** Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18:832-72.
- 144.** Chibbar R, Hobkirk R, Mitchell B: Sulfohydrolase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate in human fetal membranes and decidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:90-94.

- 145.** Akman AC. Gebelik Fizyolojisi. Williams Doğum Bilgisi 21.baskı, Ed: Akman AC. Nobel Tıp Kitabevleri, 2005;65-200.
- 146.** Yiğit R. Gebelik ve Emzirme. Tıbbi Fizyoloji 11. Basım, Ed: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ. Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 1027-1041.
- 147.** Nordin BEC, Roper A. Postpregnancy osteoporosis: A syndrome? Lancet 1955; 1:431-4.
- 148.** Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. Am J Clin Nutr 1998; 67:693-701.
- 149.** Sharpe CJ, Fudge NJ, Kovacs CS. A rapid %35 flux in bone mass occurs during pregnancy and lactation cycles in mice. International Bone and Mineral Society Meeting, Osaka, Japan, June 3-7, 2003. Bone 2003; 32(Suppl):S227.
- 150.** Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996; 11:1052-1060.
- 151.** Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. Am J Epidemiol. 2001; 153:1166-72.
- 152.** Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, et al. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: A twin study. Am J Clin Nutr 2003; 77:707-14.
- 153.** Dilşen, G. Osteoporozun Epidemiyolojisi, Osteoporoz, Epsilon Matbaacılık, İstanbul, 2002; 11-23.
- 154.** Hassa H, Tanir HM, Senses T, Oge T, Mutlu FS. Related factors in bone mineral density of lumber and femur in natural postmenopausal women. Arc Gynecol Obstet 2005; 273: 86-9.
- 155.** Osei-Hyiaman D, Satoshi T, Ueji M, Hideto T, Kano K. Timing of menopause, reproductive years and bone mineral density. Am J Epidemiol 1998; 148(11):1055-61.
- 156.** Nyugen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:2709-14.
- 157.** Balkanlı-Kaplan P, Özden G, Tokuç B, Yüce MA. Menapoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavi süreci reproduktif faktörlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24(1):36-42.
- 158.** Oliveri B, Solange M, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. Nutrition 2004; 20:235-40.

- 159.** Dursun N, Akin S, Dursun E, Sade I, Korkusuz F. Influence of duration of total breast-feeding on bone mineral density in a Turkish population: does the priority of risk factors differ from society to society? *Osteoporos Int* 2006; 17:651-5.
- 160.** Feldblum PJ, Zhang J, Rich LE, Fortney JA, Talmage RV. Lactation history and bone mineral density among perimenopausal women. *Epidemiology* 1992; 3:527-31.
- 161.** Jones G, Scott FS. A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breast feeding and sports participation. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1628-33.
- 162.** Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000; 15:557-63.
- 163.** Wisser J, Florio I, Neff M, König V, Huch R, Huch A et al. Changes in bone density and metabolism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 00:1-6.
- 164.** Özbek G, Reşorlu H, Karatepe A, Kaya T, Günaydın R, Özer N ve ark. Gebeliğe bağlı osteoporoz: Olgu sunumu. *Osteoporoz Dünyasından* 2006; 12(2):39-42.
- 165.** Curtiss P, Kincaid W. Transient demineralization of the hip in pregnancy: a report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1959; 41:1327-1333.
- 166.** Arayssi TK, Tawbi HA, et al. Calcitonin in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32(6):388-97.
- 167.** Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL, Stone KL, Cauley JA, Bauer DC, et al. Nulliparity and fracture risk in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(5):893-9.
- 168.** Odabaşı E, Turan M, Bilgiç S, Kutlu M. Osteoporotik kırıkların doğum sayısı ve fertil dönem süresi ile ilişkisi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(1):1-4.
- 169.** Cure-Cure C, Cure-Ramirez P, Teran E, Lopez-Jaramillo P. Bone-mass peak in multiparity and reduced risk of bone-fractures in menopause. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76:285-291.
- 170.** Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003; 32:449-54.
- 171.** Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH. Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. *Am J Epidemiol* 1986; 124(2):262-7.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

Şekil-1: Uzun bir kemiğin yapısı (s. 4)

Şekil-2: Kemiğin bölümleri (s. 4)

Şekil-3: Kemiğin yapım ve yıkım döngüsü (s. 8)

Tablo-1: OP'un etiyojolojiye göre sınıflandırılması (s. 15)

Tablo-2: Kanada tanı ve tedavi rehberine göre risk faktörleri (s. 17)

Şekil-4: OP'da kırığa yol açan patojenetik faktörlerin etkileşimi (s. 23)

Tablo-3: Postmenapozal ve senil OP'un karşılaştırılması (s. 27)

Şekil-5: Genant radyolojik değerlendirme yöntemi (s. 29)

Tablo-4: Çalışmaya alınan kadınların demografik özellikleri ve ortalama kemik mineral yoğunlukları (s. 51)

Grafik-1: Doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki kadınların dağılım oranları (s.52)

Grafik-2: Yaşlarına göre ayrılan gruplardaki kadınların dağılım oranları (s. 52)

Tablo-5: Doğum sayısına göre femur boynu kemik mineral yoğunluğu normal, osteopenili ve osteoporozlu kadınlara ait tanımlayıcı değerler (s. 53)

Grafik-3: Femur boynunda, doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki normal, osteopenili, osteoporozlu kadınların dağılımı (s. 53)

Tablo-6: Doğum sayısına göre lomber vertebralara ait kemik mineral yoğunluğu normal, osteopenili ve osteoporozlu kadınlara ait tanımlayıcı değerler (s. 54)

Grafik-4: Lomber vertebrada, doğum sayısına göre ayrılan gruplardaki normal, osteopenili, osteoporozlu kadınların dağılımı (s. 54)

Tablo-7: Femur boynu T-skorlarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları (s. 55)

Tablo-8: Lomber vertebra (L1-L4) T-skorlarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları (s. 56)

Tablo-9: Doğum sayılarına göre ayrılan gruplarda reproduktif özelliklere ait tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları (s. 57)

Tablo-10: Doğum sayısına göre ayrılan grupların kırık varlığına göre karşılaştırılması (s. 59)

Grafik-5: Doğum sayısına göre oluşturulan gruplar arasında kırık varlığına göre hasta dağılımı (s. 59)

Tablo-11: <50 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı (s. 60)

Tablo-12: 50-60 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı (s.60)

Tablo-13: >60 yaş grubunda femur boynu ve lomber vertebra T-skorlarının doğum sayılarına göre ayrılan gruplardaki dağılımı (s.61)

11. ÖZGEÇMİŞ

23 Mayıs 1977 Giresun doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Giresun'da tamamladım. 1995 yılında kazandığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında ilk görev yerim olan Giresun Yağlıdere Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004 yılında İstanbul 3. Jandarma Komando Tabur Komutanlığı'nda vatani görevimi yedek subay olarak ifa ettim. Daha sonra 1 yıl süre ile Giresun İli 112 Hızır Acil Servisi'nde görev yaptım. 2005 Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndaki aynı görevime devam etmekteyim.