

TC  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POSTMENOPOZAL KADINLARDA  
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE  
EMZİRME SÜRESİNİN ETKİSİ

Dr. Uğur KORKMAZ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ  
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Hakan CİNEMRE

DÜZCE-2007

## TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanı öğretim görevlisi olmayı kabul eden, bilgi, deneyim ve desteklerini üzerimizden hiçbir zaman esirgemeyen Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları AD öğretim görevlisi Yardımcı Doçent Doktor Hakan CİNEMRE'ye,

Klinik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak asistan olarak yetişmemizde büyük katkıları olan Profesör Doktor Yıldırım ÇINAR, Profesör Doktor Necip AYTUĞ, Doçent Doktor Yusuf AKCAN, Doçent Doktor Zerrin BİCİK, Yardımcı Doçent Doktor Özcan YILDIZ ve Yardımcı Doçent Doktor Tarık ER'e,

Tez çalışmalarımnda bilgi birikimi, yardımları ve hoşgörüsü ile destek olan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD başkanı Profesör Doktor Safinaz ATAÖĞLU'na,

Rotasyonlarım sırasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Biyokimya AD öğretim görevlileri ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışma ortamını keyifle paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve içlerinde 11 yıldır desteğini esirgemeyen Dr Aytekin ALÇELİK'e, DEXA laboratuvarında görevli sağlık memuru Mutlu YALÇIN'a,

Her zaman bana destek olan eşim Dr. Ayşe Nurdan KORKMAZ ve kızımız Z. Betül KORKMAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr Uğur KORKMAZ

## İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	6
2. Genel Bilgiler	8
2.1. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi	9
2.2. Osteoporoz Tanımı	10
2.3. Osteoporozun Sınıflaması	10
2.4. Osteoporozda Epidemiyoloji	12
2.5. Osteoporozun Patofizyolojisi	13
2.6. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri	14
2.7. Emzirme ve Kemik Mineral Yoğunluğu	15
2.7.1. Üriner Kalsiyum Atılımı	15
2.7.2. İntestinal Kalsiyum Emilimi	16
2.7.3. Emzirme Sırasında Kemik Kaybının Düzenlenmesi ve Emzirmenin Kesilmesi Sonrası İyileşme	17
2.8. Osteoporozda Klinik Görünüm	22
2.9. Osteoporozda Laboratuvar	22
2.9.1. Kemik Yapım Belirteçleri	22
2.9.2. Kemik Yıkım Belirteçleri	23
2.10. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri	24
2.10.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları	25
2.11. Osteoporoz Tedavisi	25
3. Gereç ve Yöntemler	27
3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri	28
3.2. İstatistiksel Analiz	28
4. Bulgular	30
5. Tartışma	46
6. Sonuçlar	54
7. Türkçe Özet	55
8. Summary (Yabancı Dilde Özet)	56

9. Kaynaklar	57
10. Resimlemeler Listesi	63
11. Özgeçmiş	65

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat (Cyclic Adenosine Monophosphate)
CT	: Kalsitonin
DEXA	: Dual-enerji X-ray Absorbsiyometri
DM	: Diyabetes Mellitus
DPD	: Deoksidipridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E <sub>2</sub>	: Östradiol (Estradiol)
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
Hyp	: Hidroksiprolin
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LH	: Lüteinizan Hormon
NAMS	: Ulusal Amerikan Menopoz Cemiyeti (The North American Menopause Society)
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Teftiş Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
OC	: Osteokalsin
PD	: Pridinolin
PINP	: Prokollajen Tip I Amino Propeptid (Procollagen Type I N-terminal Peptide)
PICP	: Prokollajen Tip I Karboksi Propeptid (Procollagen Type I C-terminal Peptide)
PROG	: Progesteron

PTH	: Parathormon (Parathyroid Hormone)
PTHrP	: Paratiroid Hormon Benzeri Protein (Parathyroid Hormone Related Peptide)
SD	: Standart sapma (Standart Deviation)
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (Selective Estrogen-Receptor Modulators)
SP	: Sialoprotein
TRAP	: Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (Tartrate Resistant Acid Phosphatase)
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik gücünde azalma ve kırık riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz kemiğin dayanıklılığını azaltarak fragilitesini artırmakta ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında minimal travmalarla kırık oluşmasına yol açmaktadır.<sup>1</sup>

Yaşın ilerlemesi ile osteoporoz ve buna bağlı kırık sıklığında artış görülmektedir. Yaşlılarda görülen kırıkların büyük çoğunluğundan osteoporoz sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde osteoporozla ilgili yılda 1.5 milyon kırık olmakta ve bunların 500.000'ini omurga kırıkları (çoğunluğu tesadüfen tespit edilir), 300.000'ini ise kalça kırıkları (ki bu kırıkların çoğu hastanede yatmayı ve cerrahi tedaviyi gerektirir) oluşturmaktadır. Elli yaşında beyaz bir kişinin hayatı boyunca kalça kırığı yaşama ihtimali kadınlar için %14, erkekler içinse %5'tir. Aynı zamanda kalça kırıkları derin ven trombozu ve pulmoner embolizm açısından yüksek insidans (%20-50) ve cerrahiden sonraki birkaç ay içinde %5-20 arasında mortalite ile ilişkilidir. Diğer taraftan çoklu vertebral kırıklar sonucunda, boy kısalması, kifoz, sırtta ağrı ve rahatsızlık hissi gözlenmektedir. Özellikle torasik kırıklar restriktif akciğer hastalıkları, lomber kırıklar ise bir takım karın rahatsızlıkları ile ilişkilidir.<sup>2</sup> Bu veriler ışığında osteoporoz ve buna bağlı morbidite ve mortalite düşünüldüğünde risk faktörlerinin belirlenmesinin önemi anlaşılmaktadır.

Günlük 600-1000 ml anne sütü ile yenidoğanın beslenmesi sırasında ortalama kalsiyum kaybı 200 mg düzeyinde olmaktadır. Bu nedenle gelişen durumun varlığında kompensatuvar mekanizmaların yokluğunda 6 aylık süre ile emziren bir kadında kalçadaki kemik mineral kaybının yaklaşık %5 olduğu ve bu kaybın emzirmenin sona ermesi ve normal mensin başlaması ile tekrar normale döndüğü belirtilmektedir.<sup>3</sup>

Osteoporoz için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bazı araştırmacılar emzirme süresinin de bir risk faktörü olarak tanımlanabileceğini belirtmişlerdir.<sup>4</sup> Bu açıdan bakıldığında “emzirme süresi boyunca sürekli bir kemik mineral kaybının varlığı, özellikle uzun süre emziren kadınlarda osteoporoz açısından gerçek bir risk faktörü olarak kabul edilebilir mi?” sorusunu aklımıza getirmektedir. Osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıkların

neden olduğu maddi, sosyal ve psikolojik kayıplar göz önüne alındığında, kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nu azaltan risk faktörlerinin tanımlanmasının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır.

Biz bu çalışma ile emzirme süresi eğer bir risk faktörü ise diğer risk faktörleri gibi tanımlanmasını ve böylece de postmenopozal kadınlarda osteoporozun erken tanınması için gerekli tetkiklerin yapılmasını, risk faktörü değilse de bu konudaki çelişkileri giderebilmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

Kemik yaşam boyu sürekli değişen dinamik bir dokudur. Kompakt (kortikal) ve trabeküler (iğsi) kemiğin düzeni, mobilite için gerekli genişliği ve kemiğin dansitesini sağlar. Ek olarak kemik, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve homeostatik fonksiyonlar için gerekli diğer iyonlar için bir depo görevi görür.<sup>5</sup> Kemik organik ve inorganik maddelerden meydana gelir. Yüzde 70 mineraller veya inorganik maddeler, % 5-8'ini su, kalan kısmını ise organik matriks oluşturur.<sup>6</sup> Yüzde 90-95'ini tip 1 kollajenin oluşturduğu organik matrix ise solid mineral faz ile birlikte kemiğin ekstrasellüler kısmını meydana getirir.<sup>5</sup>

Kemiğin %70'ini oluşturan inorganik yapının % 95'ini kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Hidroksiapatit kristalleri tip 1 kollajen boyunca belli bir düzende yerleşmiştir. En sert ve sağlam doku olan kemiğin bu özelliği, bu ilişkiye bağlıdır.<sup>7</sup>

Matür bir insan iskeleti 2 tür kemikten oluşur: kompakt ve trabeküler kemik. Bu iki kemik yapı makroskopik ve mikroskopik olarak farklı olsa da kimyasal içeriği aynıdır. Kortikal kemik, iskeletin % 80'ini oluşturur, yoğun ve aralıksızdır, yavaş bir döngü hızına ve eğilip-bükülme ve dönmelere karşı yüksek bir dirence sahiptir ve iskeletin dış kısmını oluşturmaktadır. Trabeküler kemik iskelet kitlesinin % 20'sini oluştururken, vertebra cisimleri, baştan başa uzun kemiklerin iç kısımları, pelvis ve diğer büyük yassı kemiklerin iç kısımlarında kemik yüzeyinin %80'ini oluşturur. Trabeküler kemik daha az yoğun, daha elastik ve major metabolik fonksiyon görevinde kortikal kemiğe göre daha yüksek bir döngü hızına sahiptir.<sup>8</sup> Bu açılarından bakıldığında postmenopozal kayıp trabeküler kemikte daha fazla görülmektedir. Sonuç olarak osteoporozla bağlı kırıklar genellikle trabeküler kemiğin fazla olduğu vertebralarda görülmektedir.<sup>7</sup>

## 2.1. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi

Kemiğin yeniden şekillenmesi (trabeküler kemik ve havers sisteminin şekillenmesi) ömür boyu sürmektedir. Bu şekillenme maruz kalınan stresler ve etkiledikleri hatlar boyunca olur. Radyoizotop çalışmaları her yıl toplam iskelet kalsiyumunun neredeyse %18 kadarının depolandığı ve uzaklaştırıldığını göstermektedir.

Kemiğin kırıklara, enfeksiyonlara, kan akımının kesilmesine ve genişleyen lezyonlara cevabı nisbeten kısıtlıdır. Ölü kemik rezorbe edilmeli ve yeni kemik oluşmalıdır. <sup>5</sup> Kortikal kemikte her yıl % 2-5 arasında yeniden şekillenme olur. Yüze/volüm oranı daha fazla olduğu için trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha fazla yeniden şekillenme olur.

Yeniden şekillenme siklusu birbirini takip eden 3 fazdan oluşur: Rezorbsiyon, tersine dönme ve formasyon. Rezorbsiyon multinükleer osteoklastların parsiyel olarak mononükleer preosteoklastlara diferansiasyonu sonrası kemik yüzeyine migrasyonu ile başlar. Osteoklast rezorbsiyonunun tamamlanması sonrası kemik yüzeyinde mononükleer hücreler görüldüğünde tersine dönme fazı söz konusudur. Formasyon fazı rezorbe olan kemiğin tam olarak yenilenmesine kadar devam eder. Bu faz tamamlandığında, yüzey yassı hücrelerle örtülüdür ve yeni bir yeniden şekillenme siklusu başlayıncaya kadar uzun bir bekleme periyodu başlar. Rezorbsiyon fazı yaklaşık olarak 2 hafta sürer, tersine dönme fazı 4 veya 5 haftaya kadar sürebilir, son olarak formasyon fazı yeni bir yapısal kemik ünitesi tam olarak oluşuncaya kadar 4 ay sürer. <sup>9</sup> Yeniden şekillenme üzerine etkili birçok hormon, sitokin ve büyüme faktörü vardır (Tablo-1). <sup>10</sup>

Tablo-1. Kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyen hormon, sitokin ve büyüme faktörleri

Hormonlar	Sitokin ve büyüme faktörleri
Paratiroid hormon	Osteoprotegerin
Östrojen ve androjenler	İnsülin benzeri büyüme faktörü
Glukokortikoidler	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
Tiroid hormonları	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
Kalsitonin	Tümör nekrozis faktör $\alpha$
Kalsitriol	Prostaglandin E2
Büyüme hormonu	Transforming büyüme faktörü $\beta$
İnsülin	IL-6, IL-10
	Paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP)

## 2.2. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, kırık riskinin ve kemik kırılabilirliğinin artmasına yol açan trabeküla kaybı ve korteks incelmesinin görüldüğü kemik kitlesi azalmasıyla karakterize, klinik pratikte en sık karşılaşılan iskelet hastalığıdır. <sup>11</sup>

Farklı kemik dansitometri testleri ile elde edilen değerler, T ve Z skoru ve bunların standart sapma sonuçları elde edilerek standardize edilmiştir.

T skoru; ölçülen KMY değeri aynı cinsiyetten genç erişkinlerden elde edilen KMY değeri ile karşılaştırılarak hesaplanır. Kadınlar için, referans verileri 20-29 yaş arası beyaz kadınlardan elde edilmiştir. T skoru kullanımı postmenopozal kadınlar için özellikle tercih edilir.

Z skoru; benzer cinsiyet, yaş ve etnisiteye sahip referans popülasyonun KMY değeri ile ölçülen KMY arasındaki farkı temel almaktadır.

Bu şekilde elde edilen verilere göre KMY, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmıştır (Tablo-2). <sup>12</sup>

Tablo-2. Kemik mineral yoğunluğu tanımlamaları

Normal	T skoru -1,0'dan daha yüksek
Osteopeni	T skoru -1,0 ile -2,5 arasında
Osteoporoz	T skoru -2,5' e eşit veya daha düşük

## 2.3. Osteoporozun Sınıflaması

Osteoporoz yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı ve histolojik görünüme göre olmak üzere 5 ayrı şekilde sınıflandırılmıştır. Bu farklı sınıflama yöntemleri içinde en sık kullanılanları ise etyolojiye ve lokalizasyona göre sınıflamadır. En yaygın olarak etyolojiye göre sınıflama kullanılır. Etiyolojiye göre osteoporoz primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta incelenir <sup>13</sup> (Tablo-3).

Tablo-3. Etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması

Primer Osteoporoz <sup>13</sup>	İdiyopatik	Juvenil
		Erişkin
	Postmenopozal	
	Senil	
Sekonder Osteoporoz <sup>14</sup>	İlaçlar	3 aydan fazla oral veya IM glukokortikoid kullanımı
		Aşırı dozda tiroksin
		Aromataz inhibitörleri
		Uzun dönem antikonvulzan kullanımı (fenitoin gibi)
		Heparin
		Sitotoksik ajanlar
		GnRH agonistleri
		IM medroksiprogesteron
		İmmüno-supresifler
		Genetik Hastalıklar
	Talasemiler	
	Hipofosfatazya	
	Hemokromatozis	
	Kalsiyum Bozuklukları	Hiperkalsiüri
		Vitamin D yetersizliği
	Endokrin Nedenler	Kortizol fazlalığı
		Cushing sendromu
		Gonadal yetersizlik
		Hipertiroidi
		Tip 1 DM
		Primer hiperparatiroidi
	Gastrointestinal Hastalık	Kronik karaciğer hastalıkları
		Malabsorbsiyon sendromları
		Total gastrektomi
		Billroth I gastroenterostomi
	Diğer Hastalıklar	Multiple myeloma
		Lenfoma ve lösemiler
		Sistemik mastositoz
Anoreksiya nervoza		
Romatoid artrit		
Kronik böbrek hastalığı		

Riggs ve arkadaşları postmenopozal osteoporozu tip 1, senil osteoporozu tip 2 osteoporoz olarak isimlendirip, farklarını ortaya koymuşlardır (Tablo-4). <sup>13</sup>

Tablo-4. Tip I ve II osteoporoz karşılaştırması

	Tip I Osteoporoz	Tip II Osteoporoz
Yaş	50-75	>75
Patogenez	Artmış osteoklastik aktivite, artmış kemik rezorbsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite, azalmış kemik formasyonu
Tutulan kemik	Trabeküler	Trabeküler+Kortikal
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur, humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
Esas neden	Menopoz	Yaşlanma

#### 2.4. Osteoporozda Epidemiyoloji

Osteoporoz en sık postmenopozal kadınlarda görülmekle birlikte, KMY düşüklüğü olarak ifade edilen hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar. Ulusal Sağlık ve Beslenme Teftiş Araştırması (NHANES) III göstermiştir ki (Osteoporoz DSÖ kriterlerine göre tanımlanmıştır) 50 yaş ve üzeri kadınlarda kalça osteoporozu beyaz Amerikalı kadınlarda % 13 ile % 18 arasında tespit edilmiştir. Aynı grup hastada kalça için osteopeni oranı % 37 ile % 50 arasında tespit edilmiştir. <sup>15</sup> Genel olarak bakıldığında prevalans 50-59 yaşları arasında % 4 iken 80 yaş ve üzeri kadınlarda % 52'lere çıkar.

Düşük KMY olarak tanımlanan osteoporoz kırıklara en sık katkıda bulunan faktördür. 65-84 yaş arası Amerikalı beyaz kadınlarda kalça ve vertebra fraktürlerinin tahminen % 90'ından sorumludur. Bununla birlikte kırık gelişmiş çoğu postmenopozal kadında osteoporozla ait KMY değerleri tespit edilememiştir. <sup>14</sup> Osteoporotik Kırıklar Çalışması'nda, <sup>16</sup> osteoporozla (KMY -2,5 veya daha düşük) bağlı kırık riski kalça için % 28, vertebra için % 25 ve tüm kırıklar için % 13'tür. KMY'nin -1,5 veya daha düşük olduğu bireylerde kırık riski sırasıyla % 51, % 38 ve % 25'tir. Altmış beş yaşından büyük kadınlarda 2 yıllık izlem sonunda kalça KMY'u -2,5'ten daha iyi olan kadınlarda kalça kırığı % 49, -2,0'dan daha iyi olanlarda ise % 28 oranında görülmüştür. <sup>17</sup>

Bütün bu verilerle birlikte Amerika’da (osteoporoz tedavisi hariç) osteoporozla bağı kırıkların tedavisi için yıllık 10-15 milyar dolar harcandığı tahmin edilmektedir. Buna osteoporoz tedavi harcamaları da eklendiğinde ciddi bir maliyet söz konusudur. <sup>1</sup>

Kalça kırıkları, (ortalama 82 yaşta görülür), diğer osteoporotik kırık tipleri ile karşılaştırıldığında daha fazla güç kaybı, maliyet ve mortalite ile ilişkilidir. Kalça kırıkları meydana geldikten sonra ki 1 yıl içinde mortalitede % 25’e yakın artışa neden olmaktadır. Yine kalça kırığı olan kadınların % 25’inin kırık sonrası uzun dönem bakıma ihtiyacı olurken, % 50’sinde de uzun dönem mobilite kaybı oluşabilmektedir. <sup>14</sup>

Vertebral kırıklar kadınlarda ortalama 70 yaşında ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda veya ciddi vertebral kırıklar boy kısalması ve belirgin torasik kifoza neden olduğu gibi belirgin ağrı sebebi de olabilir. Ayrıca torasik kırıklar restriktif akciğer hastalıklarına ve sindirim sistemi bozukluklarına neden olmaktadır. <sup>14</sup>

## 2.5. Osteoporozun Patofizyolojisi

Kemiğin yeniden şekillenmesi, kemik yıkım ve yapımının birlikteliğinin görüldüğü bir işlemdir. Normal kemiğin yeniden şekillenmesinde, kemik yıkımı kemik yapımı ile dengelenir. Kemik kaybı; yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulmasından sonra meydana gelir ve kemik kitlesinde azalma, kırık riskinde artışa sebep olur.

Menopoz dolaşımdaki 17 $\beta$ -östradiol seviyesinin düşmesine atfedilen birkaç yıl içinde hızlı bir kemik kaybı ile ilişkilidir. Burada kemik kaybı kemik yapımında artış olmaksızın, primer olarak östrojen aracılı kemik yıkımının baskılanmasının azalması ile ilişkilidir. <sup>18</sup>

Osteoporozda kemik kuvvetini hedef alan intrinsik ve ekstrinsik hazırlayıcı faktörler söz konusudur. Kemik kuvveti (bundan dolayı da kırık riski) kemik kalitesi ve KMY’nun her ikisine de bağlıdır. <sup>1</sup> KMY’ünü değerlendirmek mümkün iken kemik kalitesini değerlendirmek oldukça zordur. Kemik kalitesini gösteren bir takım faktörler vardır (Tablo-5). <sup>14</sup>

Genel olarak bakıldığında osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör göz önünde bulundurulmalıdır. <sup>19</sup> Bunlar; Doruk kemik kitlesi, kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı, kemik organik matriksinde meydana gelen değişikliklerdir.

Tablo-5. Kemik kalitesini gösteren faktörler

Mineralizasyonun derecesi
Hidroksiapatit kristallerinin hacmi
Kollajen yapısı
Kemik mikromimarisindeki heterojenite
Trabeküler devamlılık
Mikrohasarlar

## 2.6. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri

Birçokları tarafından osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırık için risk faktörlerinin aynı olduğu düşünülmektedir. Osteoporozla ilgili risk faktörleri KMY ile ilişkili iken, osteoporozla ilgili kırıklar için risk faktörleri arasında KMY ile ilişkili olan ve olmayan durumlar söz konusudur (Tablo-6).<sup>14</sup>

Tablo-6. Postmenopozal osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri

Osteoporoz için risk faktörleri	Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri
İleri yaş	İleri yaş
Genetik	Düşük KMY
Yaşam tarzı faktörleri (kalsiyum ve D vitamininin düşük alımı, sigara içmek vb)	Önceki kırık öyküsü (kafatası, ayak bileği, el ve ayak parmağı ve yüz kemiği hariç)
Zayıflık	I. derece akrabalarında kalça kırığı öyküsü
Menopoz durumu	Zayıflık (kilo<57,7 kg veya vücut kitle indeksi (VKİ)<21 kg/m <sup>2</sup> )
	Sigara içiyor olmak (herhangi bir miktar)
	Düşük kalsiyum veya D vitamini almak
	Hergün 2 den fazla alkollü içecek almak
	3 aydan fazla oral veya kas içine glukokortikoid
	Düşme riskini artıran durumlar (görme bozukluğu, demans, kötü sağlık durumu, düşük fiziksel aktivite, yeni düşme öyküsü)

## 2.7. Emzirme ve Kemik Mineral Yoğunluğu

Laktasyonun iki karakteristik özelliği kadınlarda kemik kitlesini negatif olarak etkiler. Birincisi, bazı kadınlarda 450 mg/güne kadar çıkabilen ortalama 250 mg/gün süt içine kalsiyum sekresyonu olması.<sup>20</sup> Süt içine geçen bu oran ikiz yenidoğanı emziren kadınlarda günlük 1000 mg'ı bulabilmektedir.<sup>21</sup> İkinci olarak ta, laktasyondaki kadında hipoöstrojeneminin eşlik ettiği uzun süren postpartum amenorenin varlığı.<sup>20</sup>

Ortalama 3 aylık emzirme döneminde anne kalsiyumunun 25-30 gr'ı süte geçerek yenidoğana transfer edilmektedir. Bu miktar total vücut kalsiyum içeriğinin % 3'ü (30/1000 gr) kadardır. Eğer emzirme 6 aya kadar uzarsa bu oran % 6'yı bulabilmektedir.<sup>22</sup>

Emzirme döneminde trabeküler kemikten zengin alanlarda (lomber vertebra, femur boynu, kalça, radius distali) % 3-9 arasında kemik yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Emzirmeyen postpartum kadınlarda, aynı dönemde kemik dansitesinde küçük değişiklikler görülmektedir.<sup>20</sup> Her ne kadar emzirme döneminde kemik mineral kaybı olsa da emzirmenin kesilmesi veya mensin başlaması ile (emzirme devam etse de) artış görülür. Kemığın önceki haline dönmesi 12-18 ay arasında bir zamanda gelişmektedir. Kemığın tam olarak iyileşmesi için geçmesi gereken sürenin uzunluğu muhtemelen emzirme süresi ile postpartum amenorenin uzunluğuna ve etkilenen iskelet alanına bağlıdır.<sup>23</sup> Yapılan bir çalışmada 6-12 ay emziren kadınlar ile 1-3 ay emziren kadınlarda serum osteokalsin (OC) ve tip 1 kollajenin N terminal telopeptid düzeyleri ölçülmüş ve 6-12 ay emzirenlerde belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur.<sup>24</sup>

Kemik kaybının büyüklüğü anne sütünün ve süt içine olan kalsiyum kaybının miktarı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>25,26</sup> Bununla birlikte anne sütünün volümü, süt ile kaybedilen kalsiyum miktarına göre kemik mineralindeki değişikliklerle daha fazla ilişkilidir.<sup>25</sup> Gebe olmayan ve gebe olan genç bir kadında görülen kalsiyum homeostazı Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir.<sup>22</sup>

### 2.7.1. Üriner Kalsiyum Atılımı

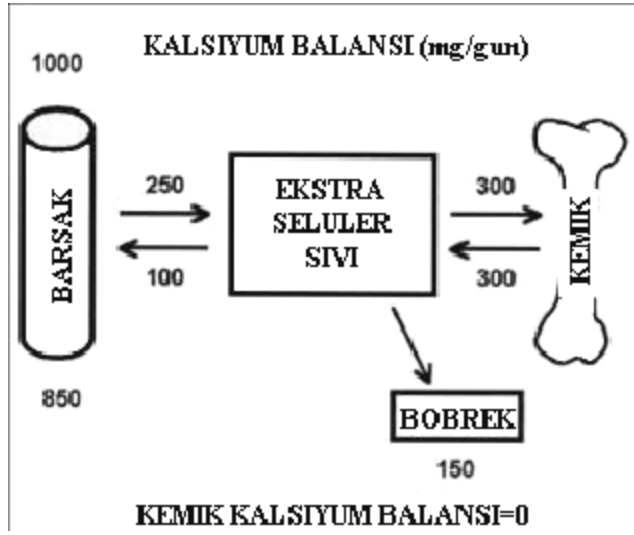
Emziren kadınlarda, kontrol grubu veya gebelik öncesindeki durumları ile karşılaştırıldığında üriner kalsiyum atılımı % 21 ile 61 düşük bulunmuştur. Emzirme



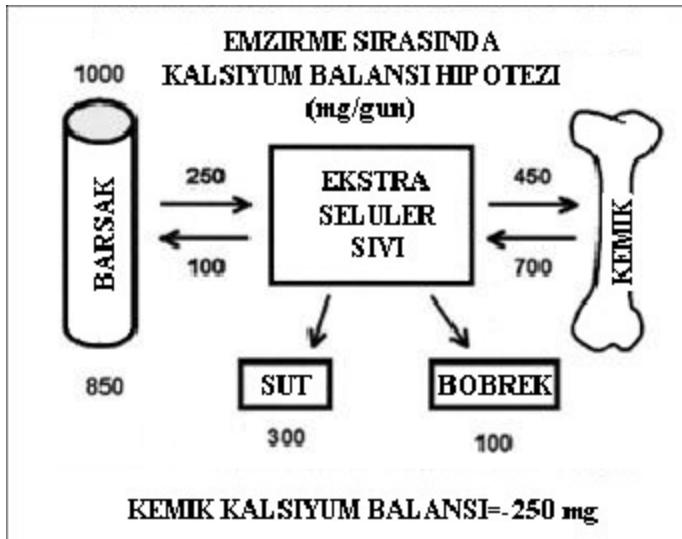
döneminde serum kalsiyumunu korumaya yönelik olarak üriner kalsiyum atılımı azalmaktadır ve bu azalma diyetle yeterli düzeyde kalsiyum desteği alan kadınlarda dahi görülmektedir.<sup>20</sup>

### 2.7.2. İntestinal Kalsiyum Emilimi

Araştırmalar emzirme döneminde intestinal kalsiyum emiliminin artmadığını, gebelik öncesi dönemdeki gibi olduğunu göstermiştir. Adetlerin başlaması veya emzirmenin kesilmesi ile birlikte intestinal kalsiyum emiliminde hafifte olsa bir artış görülmektedir.<sup>20</sup>



Şekil-1. Gebe olmayan genç bir kadında ki kalsiyum dengesi... Kemikten kalsiyum kaybı yoktur. Buradaki veriler beyaz kadınlar için geçerli olup, 24 saatlik döngüyü göstermektedir.<sup>22</sup>



Şekil-2. Genç bir kadında emzirme sırasındaki kalsiyum dengesi... Barsaktan emilim normale döndüğü için, süt ve üriner yolla gelişen kalsiyum kaybını karşılamak için kemikte negatif bir kalsiyum dengesi oluşur.<sup>22</sup>

### 2.7.3. Emzirme Sırasında Kemik Kaybının Düzenlenmesi ve Emzirmenin Kesilmesi Sonrası İyileşme

Hormonların diğer faktörlerin etkisi ile birlikte emzirme sırası ve sonrasında kemik ve kalsiyum metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir.

#### Over Fonksiyonu

Östrojen kemik mineral yoğunluğu üzerine; kemikte osteoklastik aktiviteyi azaltıcı ve osteoblastik aktiviteyi artırıcı etki nedeniyle olumlu etki göstermektedir. Emzirme sırasında meydana gelen over fonksiyonlarının baskılanması ve hipoöstrojeneminin kemik kaybı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle de postpartum amenore süresi emziren kadınlarda 8-10 ay iken, emzirmeyenlerde 2 ay kadardır.<sup>27</sup> Emziren kadınlarda kemik yoğunluğu ile postpartum amenorenin uzunluğu ve serum östradiol düzeyleri arasında belirgin bir ilişki vardır.<sup>26,28</sup> Östrojen düzeylerinin düşük olması ile kemik yoğunluğu azalırken, östrojen replasmanı yapılması ile artar.<sup>29</sup> Postpartum amenorenin uzunluğu, emzirme süresinin uzunluğuna göre kemik mineral yoğunluğundaki kayıp için daha önemli bir faktör olarak bulunmuştur.<sup>30</sup> Kalkwarf ve arkadaşları<sup>28</sup> emzirme döneminin 6. ayında adetleri başlayan kadınlarla, adetleri başlamayan kadınlardaki kemik mineral kaybını karşılaştırmış ve adetleri başlamayanlarda kemik kaybını daha fazla bulmuşlardır ( % -0.5'e karşı % -2,0).

#### Paratiroid Hormon Benzeri Protein (PTHrP)

Emziren kadınlarda serum PTHrP düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. PTHrP infüzyonu parathormon (PTH) reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla PTH'nın etkilerine benzer şekilde serum ve üriner siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini, üriner fosfor atılımını artırır ve kalsitriol yapımını uyarır.<sup>20</sup> Sağlıklı insanlarda PTHrP düzeyleri ölçülemez veya düşüktür ve normal kalsiyum homeostazında rol oynamaz. Emzirme sırasında dolaşımda bulunan PTHrP'nin kaynağı muhtemelen meme dokusudur. PTHrP anne sütünde ve emziren bireyin meme dokusunda çok yüksek konsantrasyonda bulunur ve sütteki konsantrasyonu serumdakından 1000 kattan daha fazladır. Anne sütü içindeki kalsiyum düzeyi ile serum PTHrP düzeyleri arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir.<sup>24</sup> Emziren kadınlarda serum PTHrP ve prolaktin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. PTHrP salınımı üzerine

prolaktinin etkisinin olduğu düşünülmektedir.<sup>20</sup> Emzirme sırasında ortaya çıkan kalsiyum reseptörleri süt içeriğindeki kalsiyum ve su miktarı yanı sıra PTHrP yapımını da regüle eder.  
31

Çeşitli kanıtlar emzirme sırasında kemik mineralizasyonu ve kalsiyum metabolizmasında PTHrP'nin bir rolü olduğunu göstermektedir:

1- İnsanlarda emzirme sırasında PTH ve PTHrP düzeyleri arasında tersine bir ilişki vardır; PTHrP'deki artış, PTH düzeylerindeki düşüşün büyüklüğüne benzerdir. Diğer taraftan PTHrP düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. Halbuki PTH konsantrasyonu ile serum kalsiyum düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardır. Bu bulgular serum kalsiyum artışından PTHrP'nin sorumlu olduğu ve bu artışın PTH düzeylerinde düşme yaptığı hipotezine uygundur.

2- Cerrahi olarak hipoparatiroidizmi olan ve D vitamini tedavisi alan emziren kadınlarda aktif vitamin D dozlarında azaltma yapmadıkça veya kesilmedikçe emzirme sırasında hiperkalsemi oluşur. Bu gözlem emzirme sırasında serum kalsiyum düzeylerini PTH ve vitamin D'den farklı bir faktörün etkilediğini destekler.<sup>20</sup>

3- İki çalışmada emzirme sırasında serum PTHrP ve kemik yoğunluğu arasında tersine bir ilişki bulunmuştur; bunlardan birinde ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ),<sup>32</sup> oysa diğerinde, çalışma küçüktü ve ilişki anlamlı değildi.<sup>33</sup>

## Prolaktin

Prolaktinin emzirme sırasında kemik mobilizasyonunda direkt etkili olup olmadığı; PTHrP sentezini artırarak veya ovaryan fonksiyonları baskılayarak indirekt etki edip etmediği açık değildir. Bazı kanıtlar prolaktinin bağımsız olarak kemik rezorpsiyonunu etkilediğini desteklemektedir:

1- Sowers ve arkadaşları<sup>32</sup> PTHrP ve östrojenin etkilerinin kontrol edilmesinden sonra dahi prolaktin düzeyleri ile kalça ve vertebrada kemik yoğunluğu arasında tersine bir ilişki olduğunu bulmuştur.

2- Prolaktin sekresyonunu baskılayan bromokriptin ile tedavi edilen olgun ratlarda tedavi edilmeyenlere göre kemik kitlesi daha yüksekti.<sup>34</sup>

3- Prolaktin reseptörleri osteoblast benzeri hücrelerde tanımlanmıştır.<sup>35</sup>

Kalsitropik hormonlardan olan PTH; emzirme sırasında (emzirmeyenlere göre) serum kalsiyum düzeyinin normal veya hafifçe yüksek olmasından dolayı, serum düzeyi ya değişmez veya orta derecede düşer. Emzirmenin kesilmesi ile yükselmeye başlar.

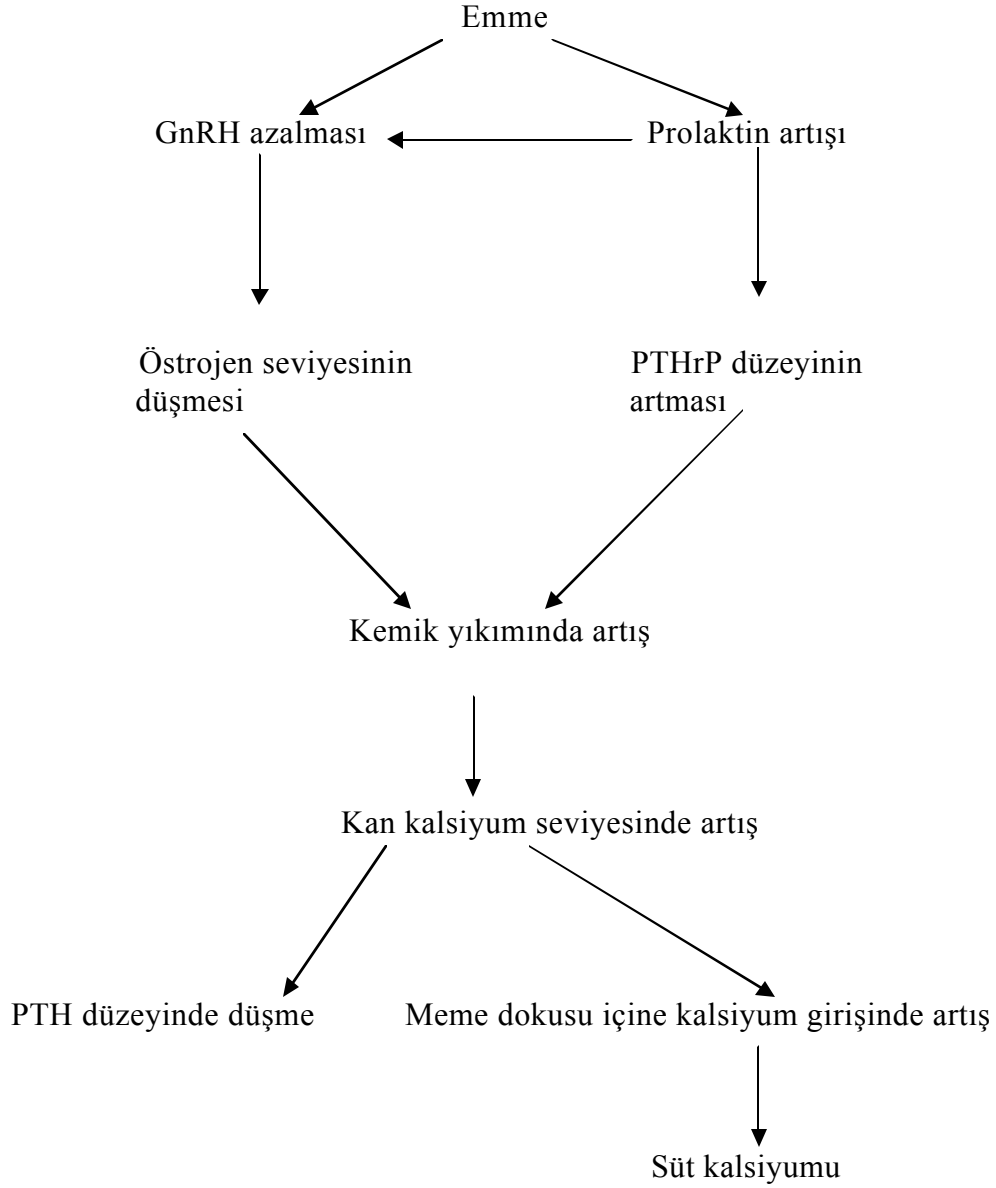
Kalsitriolün emzirme döneminde serum düzeyi artmamaktadır. Emzirmenin kesilmesi ile başlayan kemik içine kalsiyum girişinin artmasına bağlı olarak serum düzeyi artar.

Kalsitoninde emzirme döneminde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Bu veriler göstermiştir ki; emzirme sırasındaki kemik mineral değişikliği üzerine PTH, kalsitriol ve kalsitoninin belirgin bir etkisi yoktur. Ancak kalsitonin ve kalsitriolün yokluğunda kemik mineral mobilizasyonunda artış olmaktadır.

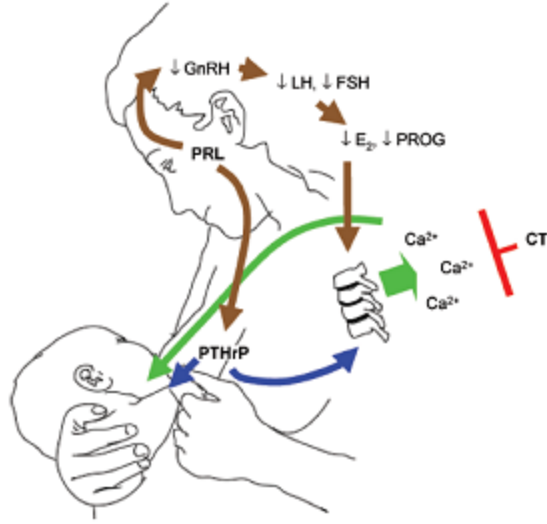
Kemikten kalsiyum mobilizasyonunun primer nedeni süt yapımı için gerekli olan kalsiyumun sağlanması gibi görünmektedir. Kemikten kalsiyumun mobilizasyonu, meme dokusunda süt yapımı için gerekli kalsiyumun sağlanması ile ilgili hipotez Şekil-3'te şematik olarak gösterilmiştir.

Elde edilen veriler incelendiğinde kemik kaybı üzerine PTHrP, östrojen ve prolaktin düzeyleri etkili iken; kalsitonin, PTH ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D'nin etkisi yoktur.

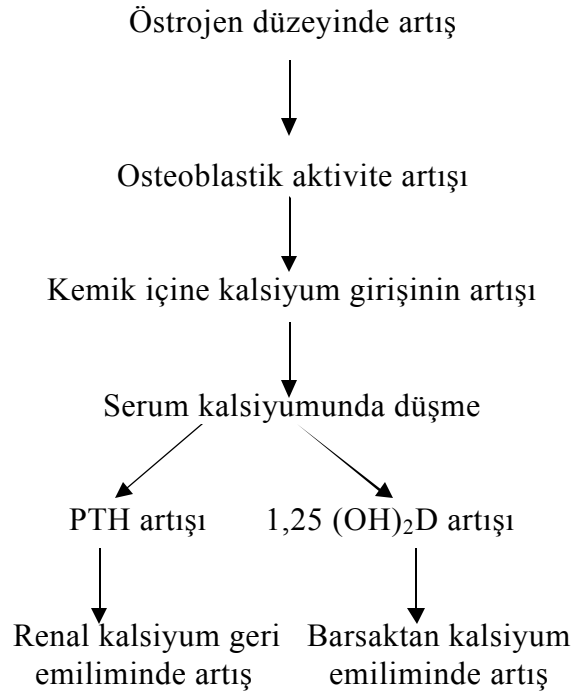


Şekil-3. Süt için gerekli olan kalsiyumun sağlanması ve kemikten kalsiyum salınımında yenidoğanın emmesinin etkisi.<sup>20</sup>

Memenin iskelet demineralizasyonundaki rolü hormonal regülasyon ile açıklanmaktadır (Şekil-4). Elde edilen kanıtlar emzirme sırasındaki kemik kaybı ve emzirmenin kesilmesi sonrası görülen iyileşmenin hormonal değişimlerle ilgili olduğunu düşündürmektedir. Örneğin östrojen seviyelerinin normale gelmesi ve PTHrP ve prolaktin düzeylerinin düşmesi gibi (Şekil-5).



Şekil-4. Emzirme sırasında iskelet demineralizasyonunda memenin rolü... Emme ve prolaktinin her ikisi de hipotalamik GnRH salınımını dolayısıyla gonadotropinleri (folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH)) ve östradiol (E<sub>2</sub>) ve progesteron (PROG) düzeylerini azaltır. Emme, prolaktin ve kalsiyum reseptörleri gibi faktörlerin etkisi ile memede paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP) yapımı ve salınımı kontrol edilir. Dolaşıma geçen PTHrP ve düşük östrojen seviyelerinin birlikte etkilemesi ile kemik rezorpsiyonu artar. Kemikten dolaşıma kalsiyum ve fosfat geçişi olur. Kalsitonin (CT) ise iskelet cevabını modüle eder.<sup>21</sup>



Şekil-5. Emzirmenin kesilmesinden sonra kemik mineral yoğunluğunun artış mekanizması.<sup>20</sup>

## 2.8. Osteoporozda Klinik Görünüm

Hastanın değerlendirilmesi, öncelikle osteoporoz ve kırık için risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik olmalıdır. Boy kısalması vertebral kırığın bir işareti olabilir. Maksimal boya ulaşıldıktan sonra, kadın (ve erkekte) primer olarak intervertebral disklerdeki büzüşme sonucu normal yaşlanma ile birlikte 2-3 cm'ye kadar bir boy kısalması olabilir. Eğer boy kısalması 3 cm'den fazla ise vertebral kırık olasılığı artar.<sup>36</sup> Hastalar yıllık olarak boy ölçümleri yapılarak takip edilmelidir. Eğer 3 cm ve daha fazla kısalma söz konusu ise sessiz vertebral kırıkların gösterilebilmesi için lateral torakolomber radyografi çekilmelidir.<sup>14</sup>

Muayene esnasında akut veya kronik sırt ağrısı, özellikle de sırtın ortasındaki ağrı, vertebral kırıklara işaret edebileceği için dikkatlice değerlendirilmelidir. Vertebral kırıklar çoğunlukla T11-12 ve L1 vertebralarda gelişmektedir.<sup>37</sup> Radyografide anterior, orta veya posterior boyutlarda vertebranın yüksekliğinde %20'den fazla (veya 4 mm) kayıp kırığa işaret eder.<sup>38</sup>

## 2.9. Osteoporozda Laboratuvar

Kemik yapım-yıkım belirteçleri, osteoporoz tedavisinin etkinliğinin takibinde, seçilmiş hasta gruplarında kırık riskinin ön görülmesinde, malignensi veya metabolik kemik hastalığı mevcudiyetinde bir takım bilgiler sunabilir. Tedavi takibinde bu belirteçler tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında değerlendirilmelidir.

### 2.9.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Bu belirteçler aktif osteoblastların direkt veya indirekt ürünleridir. Bu belirteçlerin tamamı serum veya plazmada ölçülür.

Alkalen fosfataz (ALP), osteoid yapım ve mineralizasyonunda önemli rol oynayan birçok dokuda (kemik, karaciğer, dalak, böbrek ve plasenta) bulunan bir enzimdir. Klinik

pratikte kemik spesifik ALP spesifitesi yüksek olduğu için gün geçtikçe daha çok tercih edilen bir belirteçtir.

OC, osteoblastlar, odontoblastlar ve daha az oranda da kondrositler tarafından sentez edilen küçük bir hidroksiapatit bağlayan proteindir. OC'in osteoblast fonksiyonu için spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Seviyeleri kemik yapım hızı ile ilişkilidir.

Prokollajen tip I propeptidleri, kollajen tip I'den meydana gelmektedir. Bu propeptidler karboksi (PICP) ve amino (PINP) olmak üzere 2 formda ölçülebilir. Kemik yapımı ile PICP değerleri arasında orta derecede korelasyon olduğu belirtilmiştir. PINP ise osteoporozda kemik yapımını gösteren çok sensitif bir belirteçtir.

## 2.9.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkımını gösteren çoğu biyokimyasal belirteç kollajen ürünlerinin parçalanması ile oluşmaktadır. Son zamanlarda kemik sialoproteini ve tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP) gibi nonkollajenöz proteinlerin de bu belirteçlerin oluşumunda katkısı olabileceği araştırılmaktadır.

Hidroksiprolin (Hyp), matür kollajenin aminoasit içeriğinin %12-14'ünü oluşturur. İdrar Hyp'in önemli miktarı yeni sentez edilen kollajenin parçalanması, diğer doku kollajenleri ve diyetten türemektedir. Hyp'in kollajen döngüsünün nonspesifik bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Hidroksilizin glikozitleri, kemik kollajenin ayrılmaz parçalarıdır ve 2 formda bulunur: glikozil galaktozil hidroksilizin ve galaktozil hidroksilizin. Her iki komponentte kollajenin parçalanması sırasında dolaşıma salınır ve idrarda ölçülür. Hidroksilizinler kemik rezorpsiyonunu gösteren güçlü belirteçlerdir.

Kollajenin hidroksipiridinyum çapraz bağları olan piridinolin (PD) ve deoksimiridinolin (DPD), fibriler kollajenin ekstrasellüler matürasyonu sırasında oluşur ve matür kollajenin parçalanması üzerine salınır. PD ve DPD ölçümü diyetten bağımsızdır ve yeni sentez edilen kollajenin parçalanması ile etkilenmez. PD kırıkta, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken, DPD sadece kemik ve dişte bulunur. Bunların amino ve karboksi uçlarına çapraz bağlı telopeptidleri ölçülebilir.

Kemik sialoprotein (SP) kemiğin nonkollajenöz matriksinin % 5-10'unu oluşturmaktadır. İntravenöz bifosfonatlar sonrası serum seviyesinin hızlıca düştüğü gözlenir.



TRAP, özellikle bir izoformu olan TRAP-5b osteoklastlar için karakteristiktir ve osteoklastik aktivitenin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. <sup>39</sup>

Kemik yapım-yıkım belirteçleri tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7. Kemik yapım-yıkım belirteçleri <sup>39</sup>

Yapım belirteçleri	Yıkım belirteçleri
Serumda	Serumda
Kemik spesifik ALP	TRAP
OC	Kemik SP’i
Prokollajen tip I peptidleri	PD ve DPD
PINP, PICP	N ve C terminal çapraz bağlı telopeptid
İdrarda	İdrarda
Yok	Hyp
	Hidroksilizin glikozidleri
	PD ve DPD
	N ve C terminal çapraz bağlı telopeptid

## 2.10. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Her alan veya hacim için gram olarak ifade edilen KMY doruk kemik kitlesi (yaklaşık 30 yaşlarında ulaşılır) ve sonradan gelişecek kaybın ne kadar olacağının bir göstergesidir. KMY haricinde kemik kalitesini gösteren diğer özellikleri ölçmek zor ve hatta imkansızdır. <sup>14</sup>

Günümüzde iskelet kitle veya yoğunluğunu hesaplamak için pek çok noninvazif yöntem mevcuttur. Bunların içinde en yaygın kabul görmüş tetkikler; Kantitatif ultrasonografi (USG), Kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT), Dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA)’dir. <sup>2</sup> Klinikte en çok kullanılan yöntem DEXA’dır. Kantitatif USG daha çok tarama amaçlı, Kantitatif BT ise bir takım avantajlarına rağmen maliyeti ve yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. <sup>40</sup> DEXA ile ölçümlerde elde edilen en düşük değerle tanı konur. <sup>14</sup>

### 2.10.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları

KMY testleri temelde kadınların risk profillerinin ortaya konmasında kullanılmaktadır. Testten tedavi veya yaklaşımı etkileyecek sonuçlar elde edilemeyeceği düşünülüyorsa yapılmamalıdır.

Ulusal Amerikan Menopoz Cemiyeti (NAMS), aşağıda bahsedilen özellikte ki bireylere KMY ölçümü yapılmasını tavsiye etmektedir.

- Yaşa bakılmaksızın, kemik kaybının tıbbi sebepleri olan postmenopozal kadınlar,
- Herhangi bir risk faktörü olmaksızın 65 yaş üzeri postmenopozal kadınlar

Kırık için tanımlanan risk faktörlerinin bir veya daha fazlasının bulunması durumunda 65 yaşından genç sağlıklı postmenopozal kadınlarda da testin yapılması düşünülmelidir. Bu risk faktörleri:<sup>14</sup>

- Menopoz sonrası kırık öyküsü (kafatası, yüz kemiği, ayak bileği, el ve ayak parmakları dışında)
- Zayıflık (57,7 kg'dan düşük ağırlık veya VKİ'nin  $<21 \text{ kg/m}^2$  olması)
- Birinci dereceden akrabalarda kalça kırığı öyküsü
- Hala sigara içiyor olmak

Ayrıca sekonder osteoporoz nedenleri varlığında KMY ölçümü yapılmalıdır.

Tedavi başladıktan sonra hastaların takibinde KMY ölçümleri 2 yıldan önce anlamlı bilgi vermez. KMY'nun değişmemesi tedavi yanıtın olmadığını düşündürmemelidir.<sup>41</sup>

### 2.11. Osteoporoz Tedavisi

Tüm postmenopozal kadınlarda, risk faktörlerinin olup olmadığına bakılmaksızın, kırıkları veya kemik kaybını önlemeye yönelik bir takım adımlar atılmalıdır. Bunlar; diyetin düzenlenmesi, yeterli düzeyde kalsiyum (Tablo 8) ve D vitamini desteği sağlanması, uygun egzersiz yaptırılması, sigara içilmemesi, aşırı alkol alımından kaçınılması ve düşmenin önlenmesidir.<sup>14</sup>

Tablo-8. Peri- ve postmenopozal kadınlarda günlük kalsiyum alımı için tavsiyeler

Ulusal bilim akademisi önerileri	Kalsiyum alımı (mg/gün)
31-50 yaş arası	1000
51 ve üzeri yaş	1200
Ulusal sağlık enstitüsü önerileri	
25-50 yaş premenopozal kadınlar	1000
Östrojen tedavisi alan ve 65 yaşından genç postmenopozal kadınlar	1000
Östrojen tedavisi almayan postmenopozal kadınlar	1500
65 ve üzeri yaştaki tüm kadınlar	1500

Postmenopozal kırık riski düşük olan kadınlarda önerilen bu önlemlerin yanı sıra NAMS şu hasta gruplarının tedavisine farmakolojik ajanların da eklenmesini tavsiye etmektedir.

- Osteoporotik vertebral kırığı olan postmenopozal kadınlar
- T skoru -2,5 veya daha kötü olan postmenopozal kadınlar
- T skoru -2,0 ile -2,5 arasında olup kırık için risk faktörleri (zayıflık, menopoz sonrası kırık öyküsü, I. derece akrabalarda kırık öyküsü) olan postmenopozal kadınlar

Son zamanlarda oluşturulan tedavi kılavuzları kemik yoğunluğu ve risk faktörlerini temel alarak hazırlanmaktadır. Bu kılavuzlar ışığında osteoporoz tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar; bifosfonatlar (en çok tercih edilen ilaçlar), raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), paratiroid hormon, östrojenler ve kalsitonin'dir. İlaç tercihi yapılırken; kırık riskinin büyüklüğü, ilacın yan etkileri, tolerabilitesi, potansiyel faydaları ve iskelet dışı organlarda ki riskleri, eşlik eden hastalıklar, maliyet ve hasta tercihinine dikkat edilmelidir. Birkaç yeni ilaç osteoporozun önlenmesi ve/veya tedavisinde ümit vaat etmektedir. Bunlar; IV bifosfonat (zolendronik asit), SERM'ler (lasofoksifen, arzoksifen ve basodoksifen), PTH I-84, tibolon, denosumab ve stronsiyum ranelat'tır. Stronsiyum ranelat, KMY'ünü artırıcı etkisi yanı sıra vertebral ve vertebra dışı kırıkların insidansını önemli derecede azaltmaktadır. <sup>14</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 01.01.2007-19.05.2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran yaşları 40 ile 87 arasında olan 362 postmenopozal kadın alındı. Polikliniklere başvuran hastalardan detaylı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, gonadal disfonksiyon veya yetmezliği, hipertiroidi, hipotiroidi nedeniyle tiroid ekstresi kullanan, malignitesi olan, herhangi bir doğumsal kemik hastalığı veya kemik yapı defekti olan (kifoz-skolyoz, doğumsal kalça çıkığı gibi), herhangi bir romatizmal hastalığı (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb) olan, hiperparatiroidi ve/veya kalsiyum-fosfor dengesizliği olan, D vitamini yetersizliği olan, tip 1 diabetes mellitus (DM), talasemi, hemofili, hemokromatozis, multiple myeloma, lösemi-lenfoma, malabsorbsiyon sendromu (çölyak hastalığı, crohn hastalığı vb) olan, total gastrektomi veya billroth 1 operasyonu geçiren, kortikosteroid-tiroid ekstresi-antikonvulzan-lityum-heparin-warfarin-sitotoksik ajanlar-immünosüpressif ajan-postmenopozal hormon tedavisi alan, daha önce osteoporoz tespit edilip tedavi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, boy, kilo, medeni hali, eğitim düzeyi, yaşadığı yer, hastalık ve ilaç kullanımı öyküleri sorgulandı. Sigara kullanımı sorgulandı ve 3 gruba ayrıldı (sigara içmeyen, <10 adet/gün içen ve ?10 adet/gün içen olmak üzere). Kahve kullanımı sorgulandı ve hastalar 3 gruba ayrıldı (hiç kahve içmeyen, <3 fincan/gün içen, ?3 fincan/gün içen olmak üzere). Alkol alımı sorgulandı ve içen, içmeyen olarak gruplandırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların emzirme süreleri sorgulanarak ay olarak kaydedildi. Emzirme sürelerine göre hastalar hiç emzirmeyen, 1-24 ay arası, 25-60 ay arası ve 60 ayın üzerinde emziren olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalar detaylı bir şekilde muayene edilerek 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 07-09 arasında alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), serum albumin, total protein, kalsiyum, fosfor, tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ölçüldü.

### 3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

Hastaların kemik mineral yoğunlukları GE-LUNAR DPX-NT PRO (Lunar Corp, Adison, WI, USA) cihazı kullanılarak femur boynu ve lomber vertebra (L1-4) alanlarından ölçüldü ve T skoru dikkate alınarak  $g/cm^2$  olarak kaydedildi. KMY sonuçları LUNAR protokolleri dikkate alınarak standardize edildi. Hastaların KMY'ü tanımlamaları WHO sınıflamasına göre T skoru kullanılarak yapıldı. T skoru -1,0'dan daha iyi olanlar normal, -1,0 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve daha kötü olanlar ise osteoporoz olarak tanımlandı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verildi. Grupların dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınanmıştır.  $P > 0.05$  değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. KMY ve muhtemel risk faktörleri için elde edilen sayısal veriler arasındaki korelasyon için Pearson's korelasyon testi yapıldı. Anlamlı çıkan sonuçlar için multipl lineer regresyon analizi yapıldı. Ayrıca genel olarak KMY değerlerine göre normal, osteopeni, osteoporoz olarak ayrılan hasta grupları arasındaki emzirme gruplarına dağılım oranı hesaplandı. Yine bu 3 grupta (normal, osteopeni, osteoporoz grubu) yaş, menopoiz sonrası geçen süre, menopoiz yaşı, emzirme süresi, östrojene maruz kalınan süre ve VKİ açısından fark olup olmadığı ANOVA testi ile değerlendirildi. Hiç emzirmeyen, 1-24 ay arasında emziren, 25-60 ay arasında emziren ve >60 ay emziren şeklinde ayrılan gruplar arasında KMY açısından fark olup olmadığı one-way ANOVA testi ile değerlendirildi. Emzirmenin KMY üzerine tek başına etkisini bulabilmek amacıyla, KMY'nu etkileyen diğer faktörlerin etkisini arıtmak için femur boynu ve lomber vertebra KMY değerleri için ayrı ayrı ko-varyans analizi yapıldı. Normal ve düşük KMY olarak ayrılan hasta grupları için emzirme süresinin yaş, menopoiz sonrası geçen süre ve VKİ gibi

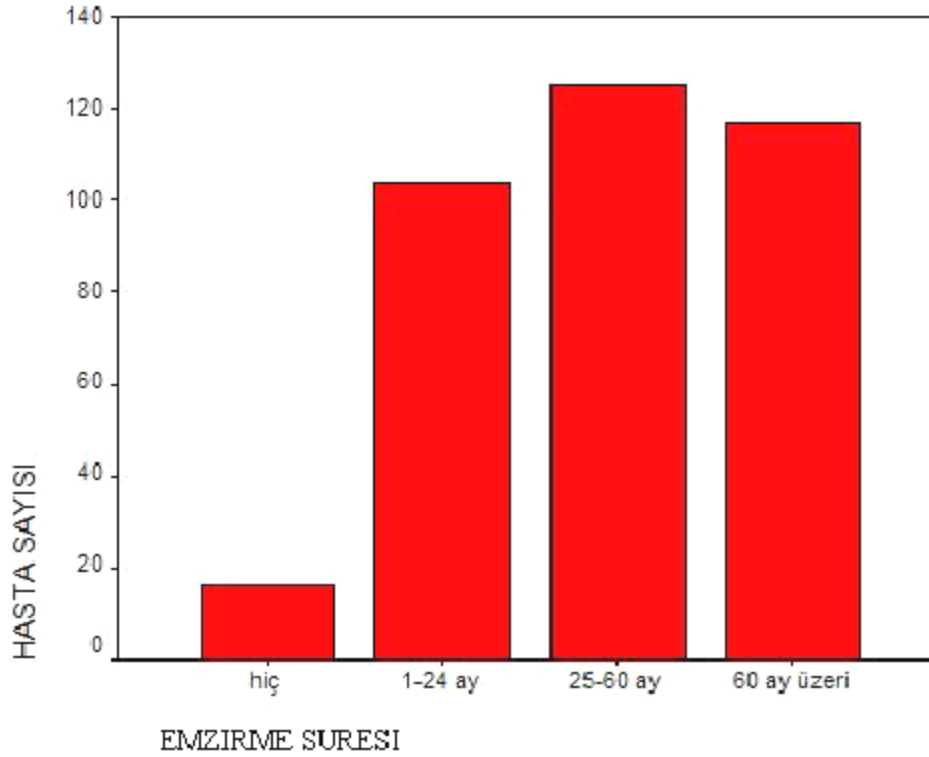
düşük KMY için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $60.6 \pm 8.98$  yıl olan 362 postmenopozal kadın hasta alındı. Bunlardan 13 tanesi hiç doğum yapmamış, 16 tanesi ise hiç emzirmemiş kadınlardı. Hastaların ortalama emzirme süresi  $52.88 \pm 45.23$ 'tü ve toplam emzirme süreleri 0 ile 239 ay arasında değişmekte idi. DSÖ kriterlerine göre 362 hastanın 93'ü normal KMY'na (% 25.7), 145'i Osteopenik KMY'na (% 40.1) ve 124'ü ise osteoporotik KMY'na (% 34.2) sahipti. Hiç emzirmeyen hasta sayısı 16 (% 4.4), 1-24 ay arasında emziren hasta sayısı 104 (% 28.7), 25-60 ay arasında emziren hasta sayısı 125 (% 34.5) ve >60 ay emziren hasta sayısı ise 117 (% 32.3) idi. Hastaların genel özellikleri Tablo-9'da, gruplara göre hasta dağılımları Şekil-6 ve gruplardaki normal, osteopenili ve osteoporozlu hasta dağılımları Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-9. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri. Sayısal veriler için ortalama değerler  $\pm$  SD verilmiştir.

Yaş (yıl)	$60.6 \pm 8.98$
Menopozdan sonra geçen süre (yıl)	$13.74 \pm 9.18$
Menopoz yaşı (yıl)	$47.0 \pm 5.14$
Menarş yaşı (yıl)	$13.91 \pm 1.39$
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	$33.07 \pm 5.2$
Boy (cm)	$154.25 \pm 5.92$
Kilo (kg)	$73.91 \pm 13.55$
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$31.03 \pm 5.25$
Doğum sayısı (n)	$4.29 \pm 2.32$
Toplam emzirme süresi (ay)	$52.88 \pm 45.23$
Sigara (evet/hayır)	34 (% 9.4)/ 328 (% 90.6)
Kahve (evet/hayır)	30 (% 8.3)/ 332 (% 91.7)
Tip 2 diyabet (evet/hayır)	56 (% 15.5)/ 306 (% 84.5)
Hipertansiyon (evet/hayır)	178 (% 49.2)/ 184 (% 50.8)
Femur boynu T skoru ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	$-1.100 \pm 1.058$
Lomber vertebra T skoru ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	$-1.442 \pm 1.428$



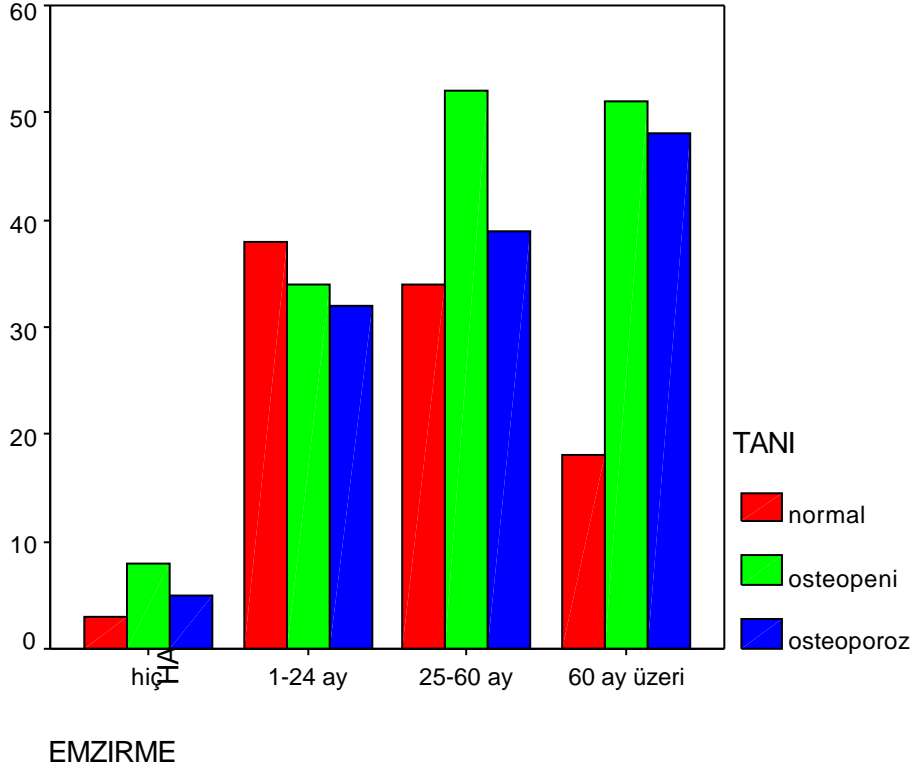
Şekil-6. Emzirme süresine göre ayrılan 4 gruptaki hasta sayısı dağılımı

Tablo-10. Toplam emzirme süresine göre normal, osteopenili ve osteoporozlu hastaların dağılımı

Toplam emzirme süresi	Normal n (%)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)
Hiç emzirmeyen (n=16)	3 (% 18.8)	8 (% 50.0)	5 (% 31.3)
1-24 ay emziren (n=104)	38 (% 36.5)	34 (% 32.7)	32 (% 30.8)
25-60 ay emziren (n=125)	34 (% 27.2)	52 (% 41.6)	39 (% 31.2)
>60 ay emziren (n=117)	18 (% 15.4)	51 (% 43.6)	48 (% 41.0)

Tablo-10'da da görüldüğü gibi, emzirme süresinin >60 ay olduğu grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında osteoporoz sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ). Emzirme süresine göre ayrılmış hasta gruplarında normal, osteopenili ve osteoporozlu hasta dağılımları Şekil-7'de gösterilmiştir.





Şekil-7. Emzirme süresine göre ayrılmış 4 gruptaki normal-osteopenili-osteoporozlu hasta dağılımı

Hastalar normal, osteopenili ve osteoporozlu olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendiğinde emzirme süresi, yaş, menopoz sonrası geçen süre ve VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.012$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , sırasıyla). Ancak menopoz yaşı ve östrojene maruz kalınan süre açısından fark yoktu ( $p>0.05$ , her ikisi için) (Tablo-11).

Tablo-11. Normal, osteopenili, osteoporozlu hasta gruplarda emzirme süresi, yaş, VKİ, reproduktif dönem ve menopozla ilgili özelliklerin karşılaştırılması

	Normal (n=93)	Osteopenili (n=145)	Osteoporozlu (n=124)	p
Emzirme süresi (ay)	41.89±39.09	53.71±43.79	60.16±49.72	0.012*
Yaş (yıl)	54.31±6.29	60.34±7.77	65.70±8.95	<0.001**
Menopoz sonrası geçen süre (yıl)	8.17±6.71	12.83±8.87	18.98±8.33	<0.001**
Menopoz yaşı (yıl)	46.14±5.18	47.72±4.81	46.80±5.42	0.058
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	32.60±5.23	33.87±4.92	32.49±5.41	0.057
VKİ	32.93±5.59	31.56±4.75	28.99±4.87	<0.001***

\* Fark özellikle normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastalar ile osteoporozlu hastalar arasında idi (p<0.05).

\*\* Fark normal, osteopenili ve osteoporozlu hasta gruplarının tümünde aynı anlamlılık düzeyinde idi (p<0.001).

\*\*\* Fark normal ve osteopenili hastalarla osteoporozlu hastalar arasında ve aynı anlamlılık düzeyinde idi (p<0.001).

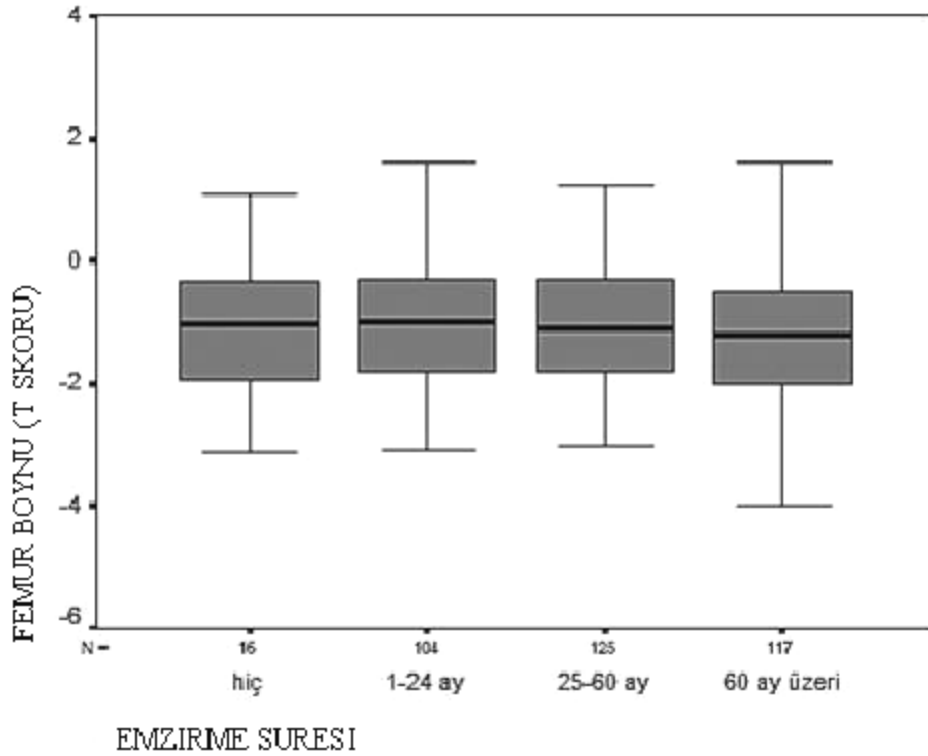
Ortalama KMY değerleri ANOVA testi ile değerlendirildiğinde emzirme grupları arasında lomber vertebra KMY değerleri açısından anlamlı fark olduğu saptandı (p<0.05). Femoral boyun KMY değerleri emzirme süresinin artması ile düşmekte ise de gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05). Vertebral KMY değerleri tüm gruplarda femoral KMY değerlerine göre daha düşüktü (Tablo-12).

Tablo-12. Toplam emzirme süresine göre ayrılan gruplarda KMY değerleri

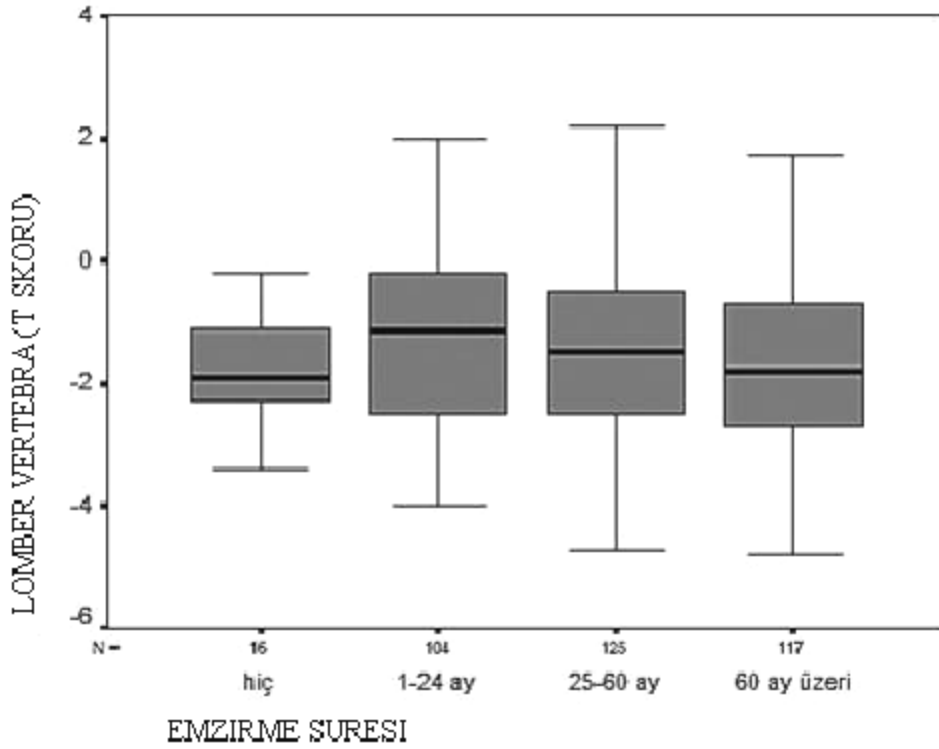
Emzirme süresi	Lomber	vertebra	KMY(g/cm <sup>2</sup> )	Femoral	boyun	KMY(g/cm <sup>2</sup> )
	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
Hiç emzirmeyen	-1.606±1.156	-3.4	1.4	-1.151±1.227	-3.1	1.1
1-24 ay emziren	-1.164±1.461	-4.0	2.0	-1.012±1.045	-3.1	1.6
25-60ay emziren	-1.414±1.426	-4.7	2.2	-1.086±1.002	-3.0	1.2
>60 ay emziren	-1.698±1.400	-4.8	2.9	-1.188±1.109	-4.0	2.8
	p<0.05*			p>0.05		

\* p değerindeki bu anlamlılık özellikle 1-24 ay emzirenlerle >60 ay emzirenler arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (p=0.033).

4 gruptaki ortalama femur boynu KMY değerleri Şekil-8’da ve lomber vertebra KMY değerleri ise Şekil-9’de gösterilmiştir.



Şekil-8. Emzirme sürelerine göre ayrılmış 4 grubun femur boynu KMY değerlerinin ortalamaları



Şekil-9. Emzirme sürelerine göre ayrılmış 4 grubun lomber vertebra KMY değerlerinin ortalamaları

Ancak özellikle lomber vertebra KMY değerinde düşüşün görüldüğü emzirme gruplarının arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark vardı ( $p < 0.001$ ). Bu fark 1-24 ay arasında emzirenlerle (ortalama yaş  $57.4 \pm 8.61$ ) 25-60 ay arasında emzirenler (ortalama yaş  $60.95 \pm 8.38$ ) ve  $>60$  ay arasında emziren kadınlar (ortalama yaş  $63.33 \pm 9.17$ ) arasında belirgindi ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ , sırasıyla). Diğer gruplar arasındaki yaş ortalaması farkı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Hastaların menopoza girdikten sonra geçen ortalama süre  $13.74 \pm 9.18$  idi. Bu süre açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p = 0.001$ ). Bu fark özellikle 1-24 ay emzirenlerle  $>60$  ay emzirenler arasında anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). 25-60 ay emzirenlerle  $>60$  ay emzirenler arasında menopoza girdikten sonra geçen süre açısından fark vardı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.078$ ). Gruplar arasında anlamlı farkın olduğu diğer bir veri ise ortalama VKİ idi ( $p < 0.001$ ). Bu fark hiç

emzirmeyenlerle 25-60 ay arasında emzirenler ve 1-24 ay emzirenlerle 25-60 ay emzirenler arasında anlamlı idi ( $p=0.009$ ,  $p=0.003$ , sırasıyla). Gruplara göre yaş, reproduktif dönem, menopoz ve VKİ ile ilgili veriler Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13. Emzirme süresine göre ayrılmış grupların yaş, reproduktif dönem, menopoz ve VKİ ile ilgili özellikleri

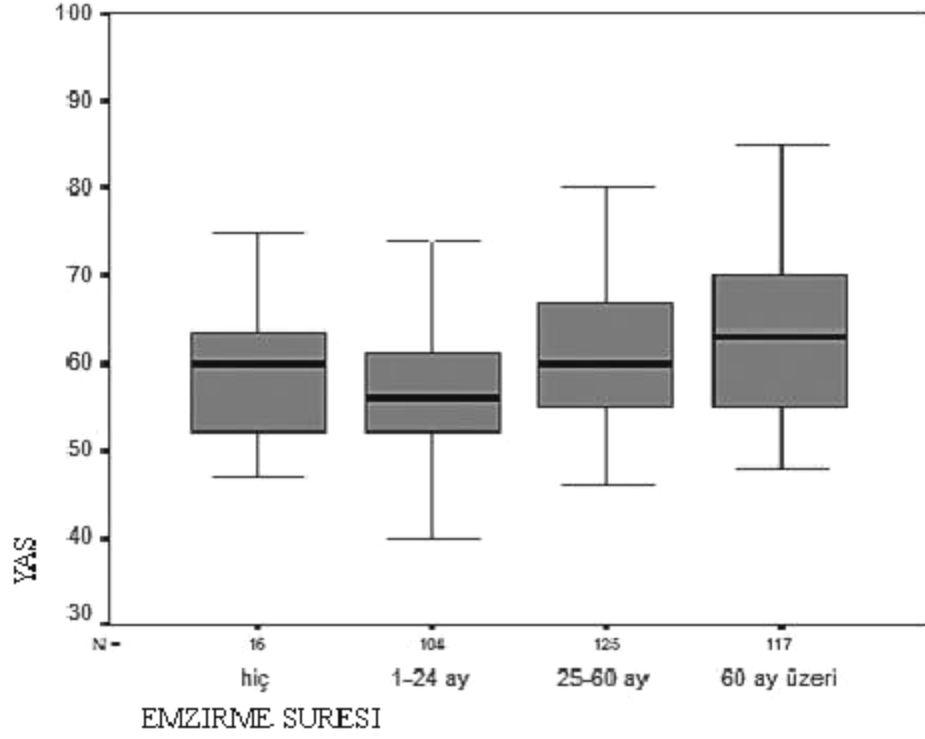
	Emzirmeyen (n=16)	1-24 emziren (n=104)	25-60 emziren (n=125)	>60 emziren (n=117)	p
Yaş (yıl)	58.69±8.38	57.49±8.61	60.95±8.38	63.33±9.17	<0.001*
Menopoz yaşı (yıl)	46.31±5.36	46.15±5.25	47.58±4.87	47.22±5.27	0.18
Menopoz sonrası geçen süre (yıl)	12.38±10.50	11.34±8.74	13.53±8.47	16.30±9.56	0.001**
Östrojene maruz kalınan süre (yıl)	33.06±4.86	32.51±5.26	33.54±5.10	33.07±5.30	0.52
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27.99±3.00	29.96±5.46	32.36±5.19	30.99±4.91	<0.001***

\* Fark 1-24 ay emzirenlerle 25-60 ay ve >60 ay emzirenler arasında anlamlı

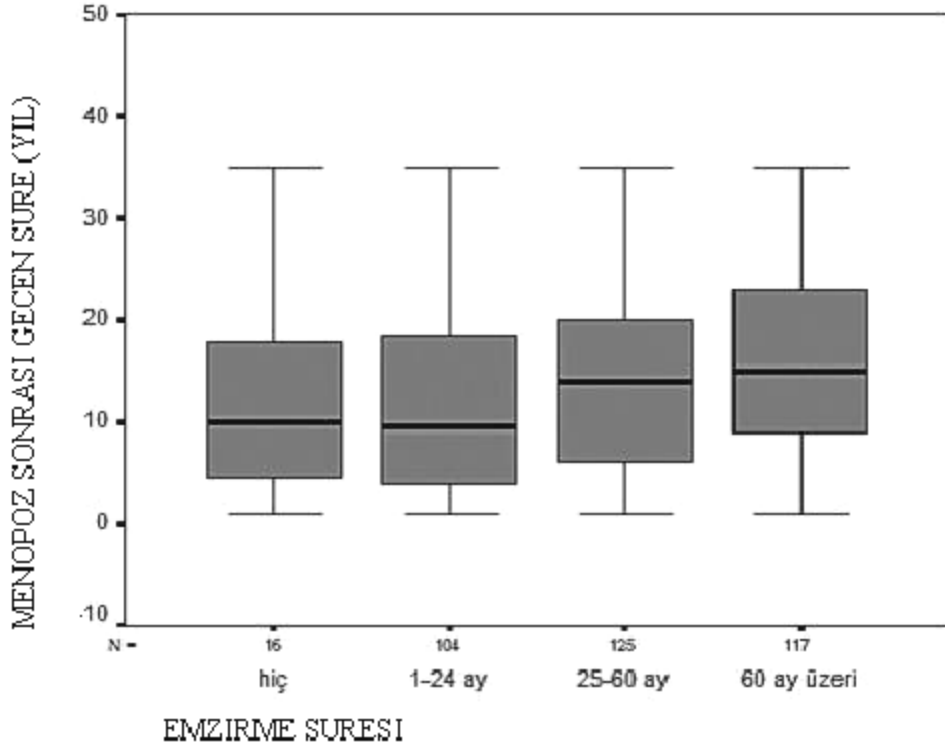
\*\* 1-24 ay emzirenlerle >60 ay emzirenler arasında anlamlı

\*\*\* 25-60 ay emzirenlerle; hiç emzirmeyen ve 1-24 ay emzirenler arasında anlamlı

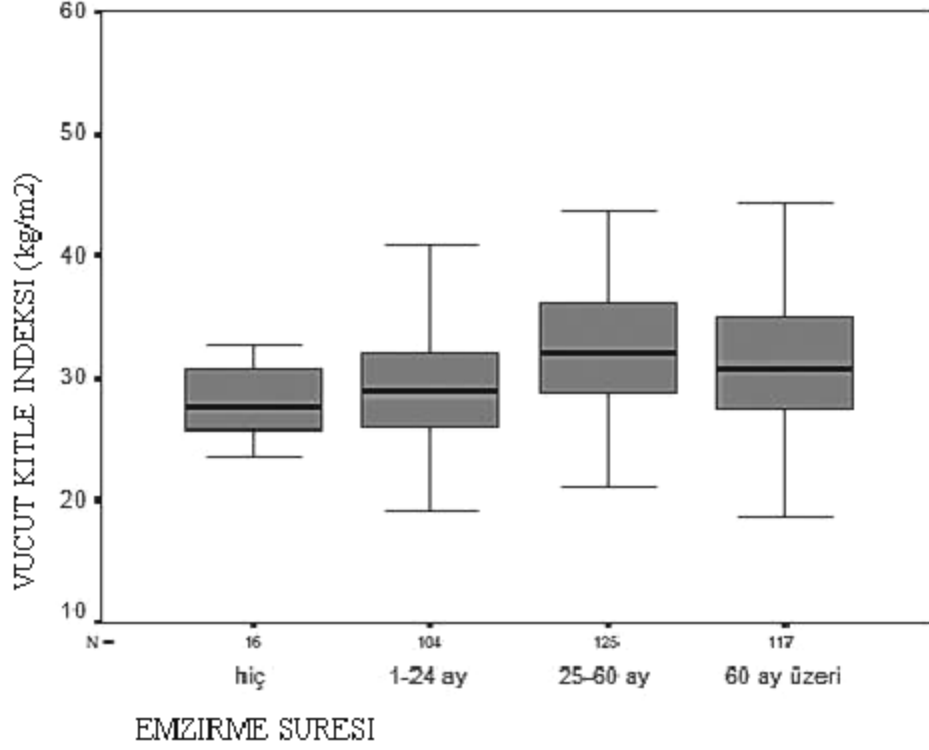
Emzirme gruplarında yaş, menopoz sonrası geçen süre ve VKİ ortalamaları Şekil-10, Şekil-11 ve Şekil-12’de gösterilmiştir.



Şekil-10. Emzirme gruplarında yaş ortalamaları



Şekil-11. Emzirme gruplarında ortalama menopoz sonrası geçen sürelerin karşılaştırılması



Şekil-12. Emzirme gruplarında ortalama vücut kitle indeksi

Osteoporoz için diğer potansiyel risk faktörlerinin değerlendirilmesi için Pearson's korelasyon testi ve multiple lineer regresyon analizi yapıldı. Osteoporoz için potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilen sigara ve kahve kullanımı için vakalarımız arasında çok az sayıda olması nedeniyle (her grup için ortalama 5-6 vaka), alkol kullanımının ise hiçbir hastamızda olmaması nedeniyle korelasyon ve lineer regresyon analizinde dikkate alınmadı.

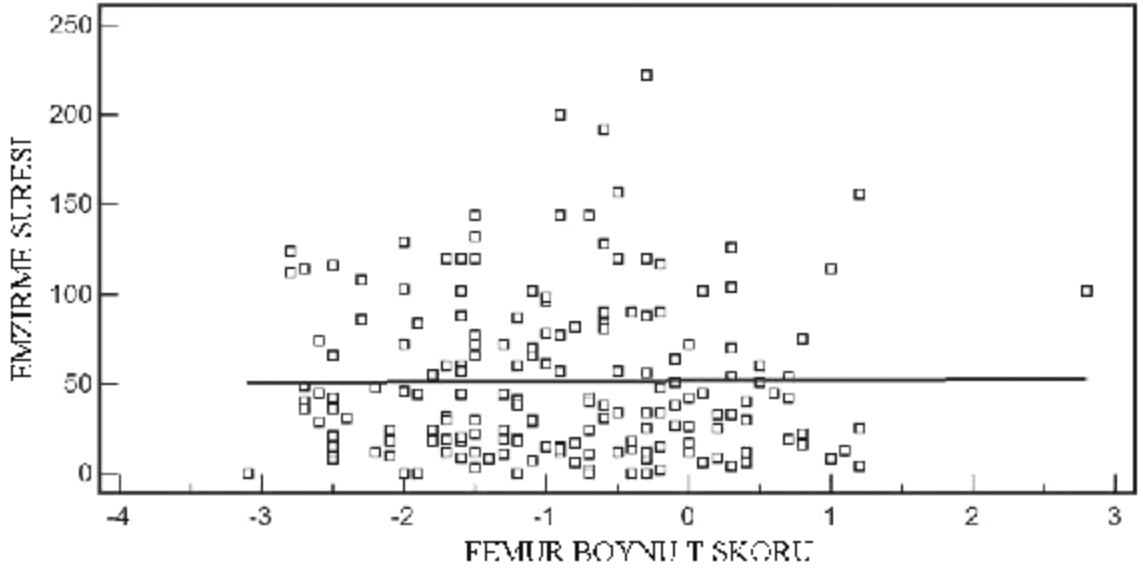
Pearson's korelasyon testi ile kontrol edilen parametrelerden femoral boyun ve lomber vertebra KMY değerleri ile yaş ve menopoz sonrası geçen süre arasında negatif, VKİ ile pozitif korelasyon vardı. Emzirme süresi ile lomber vertebra KMY arasında negatif korelasyon olduğu görülürken, femoral boyun KMY ile emzirme süresi arasında korelasyon yoktu. Korelasyon analizi ile ilgili veriler Tablo-14'te gösterildi.

Tablo-14. Femur boynu ve lomber vertebra KMY'nun osteoporoz için potansiyel risk faktörleri ile korelasyonu

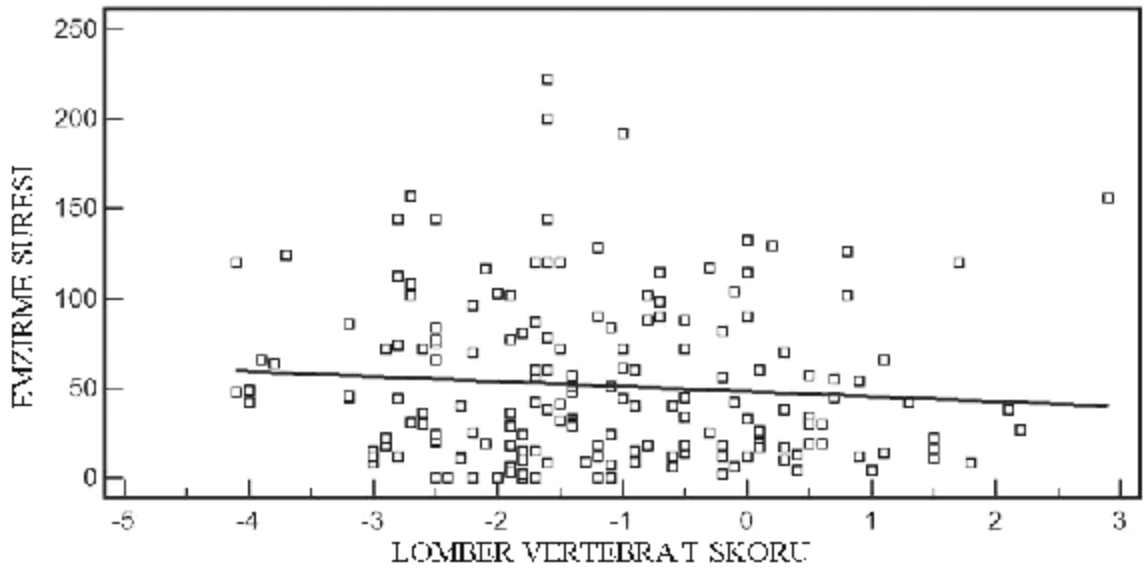
	Femur boynu KMY		Lomber vertebra KMY	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.562	<0.001	-0.391	<0.001
Menopoz sonrası geçen süre	-0.528	<0.001	-0.401	<0.001
Emzirme süresi (ay)	-0.071	0.178	-0.166	0.037
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.295	<0.001	0.329	<0.001
Menopoz yaşı	-0.042	0.426	0.002	0.969
Östrojene maruz kalınan süre	0.026	0.628	0.072	0.172



Emzirme süresi ile femur boynu KMY arasındaki ilişki Şekil-13 ve lomber vertebra KMY arasındaki ilişki Şekil-14’te gösterilmiştir.

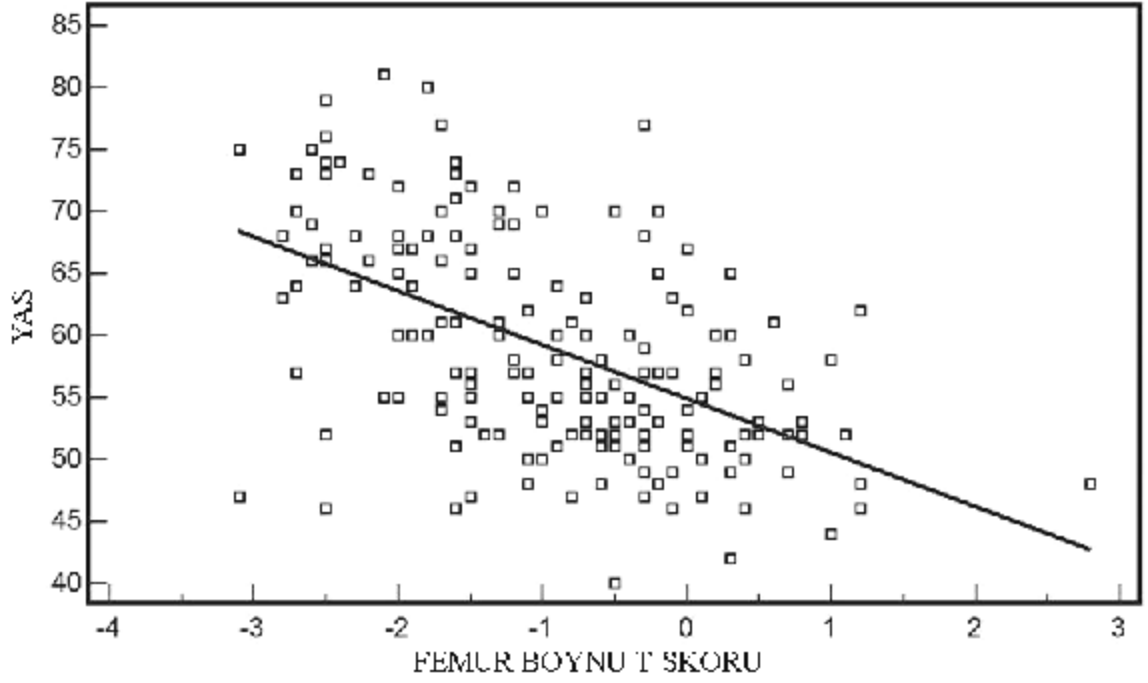


Şekil-13. Emzirme süresi ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasındaki bağıntı

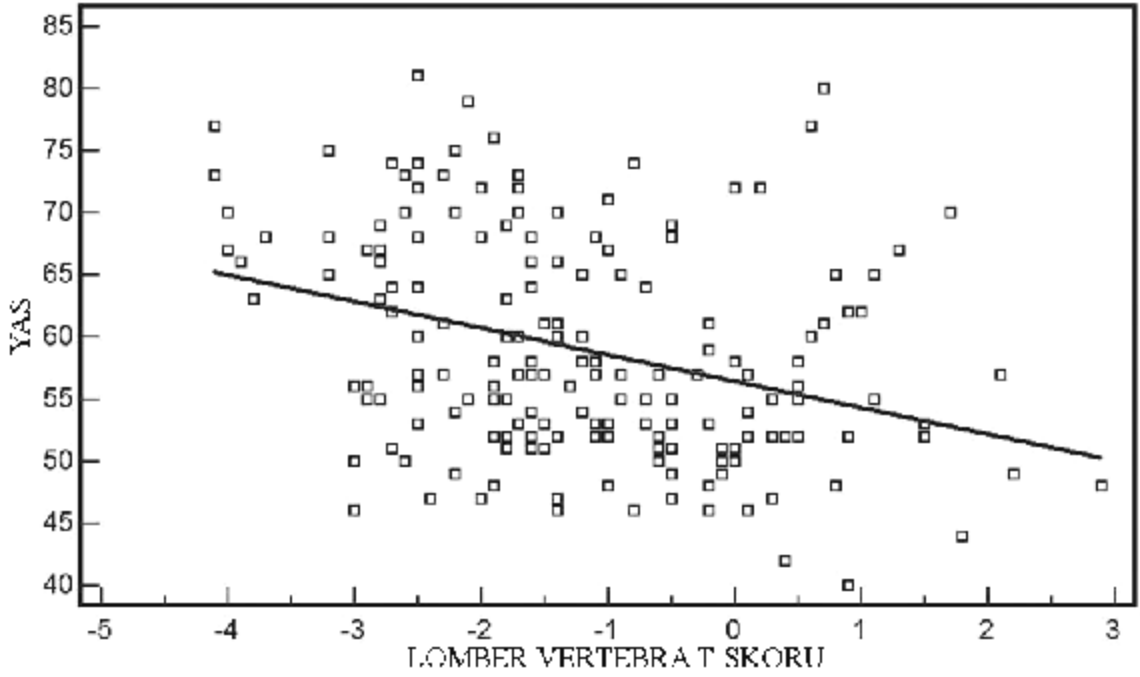


Şekil-14. Emzirme süresi ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasındaki bağıntı

Yaş ile femur boynu KMY arasındaki ilişki Şekil-15'te, lomber vertebra KMY arasındaki ilişki Şekil-16'da gösterilmiştir.

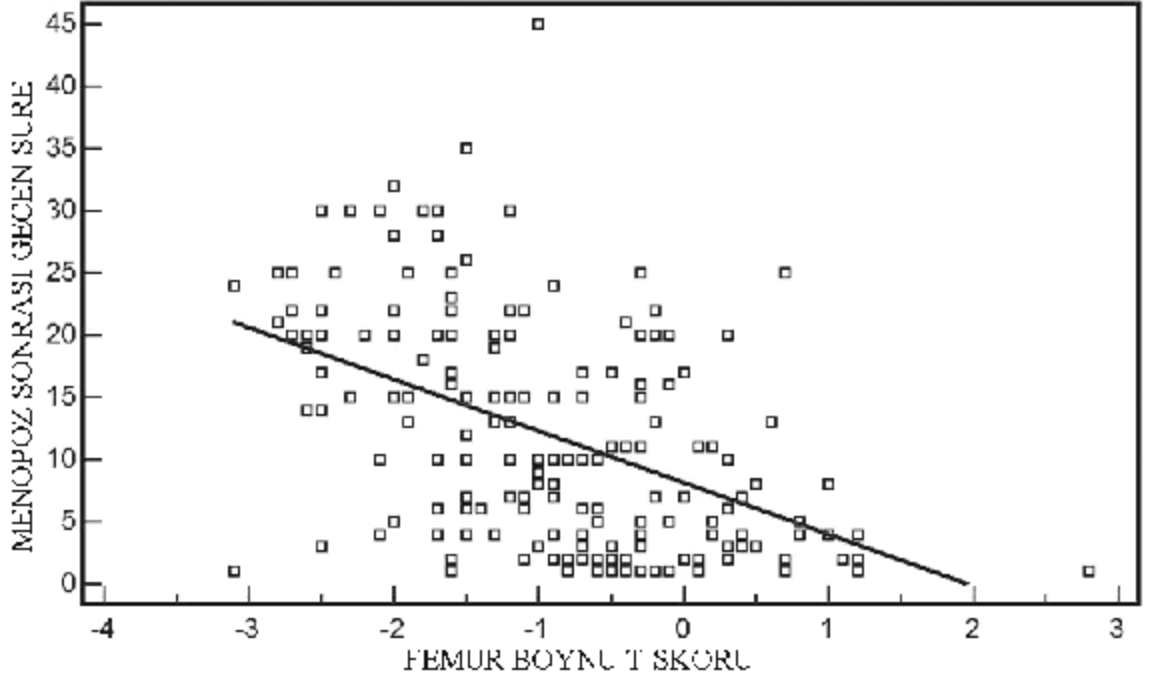


Şekil-15. Yaş ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı

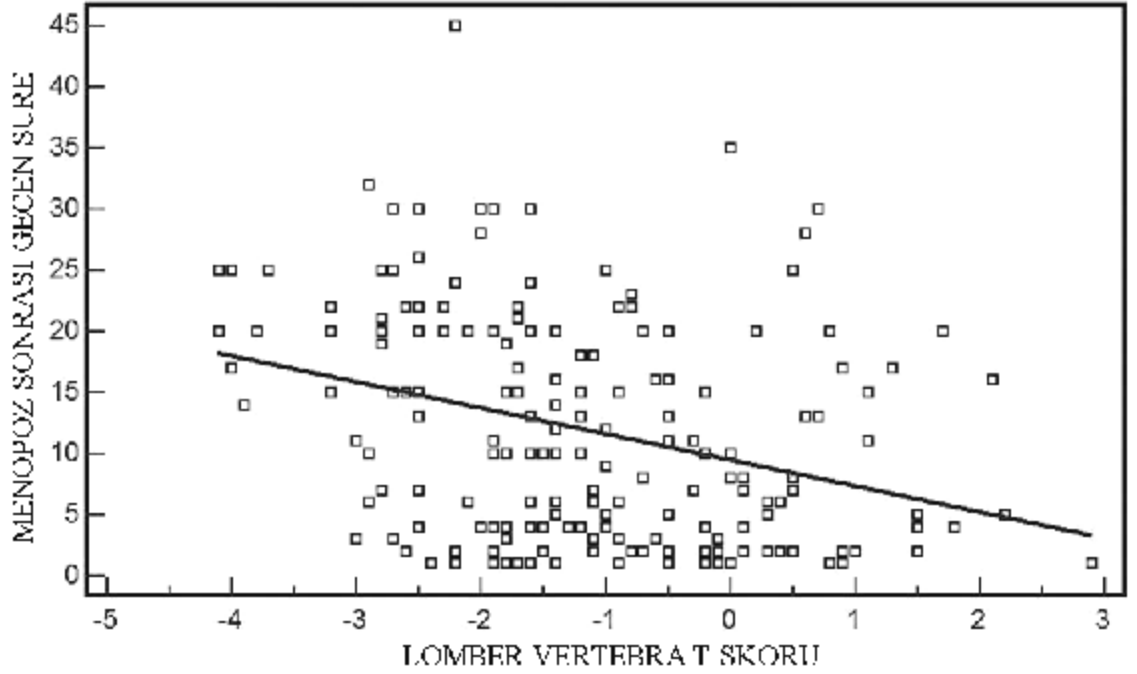


Şekil-16. Yaş ile lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı

Menopoz sonrası geçen süre ile femur boynu KMY arasındaki ilişki Şekil-17’de, lomber vertebra KMY arasındaki ilişki Şekil-18’de gösterilmiştir.

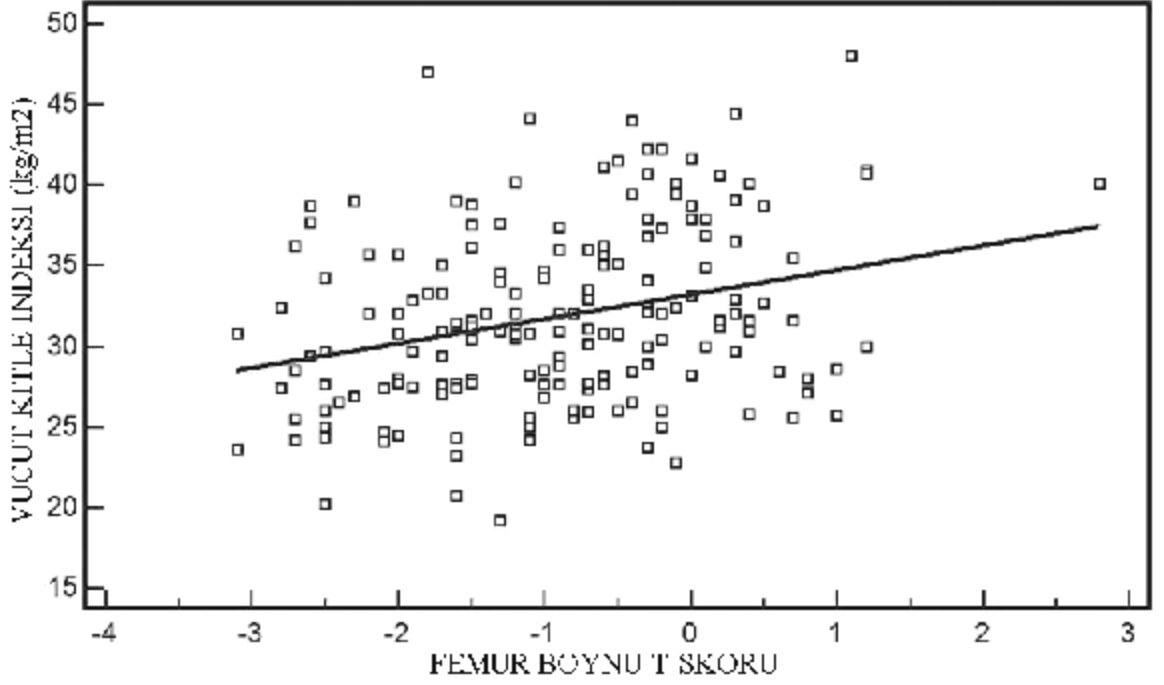


Şekil-17. Menopoz sonrası geçen süre ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı

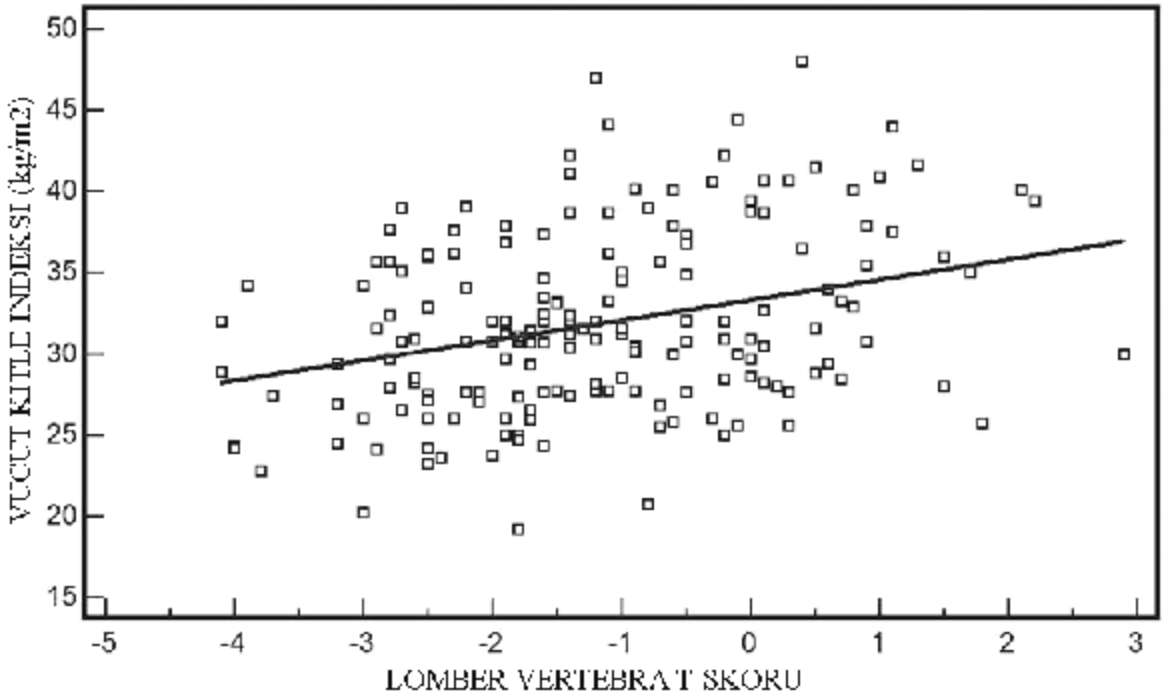


Şekil-18. Menopoz sonrası geçen süre ile lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı

VKİ ile femur boynu KMY arasındaki ilişki Şekil-19'da, lomber vertebra KMY arasındaki ilişki Şekil-20'de gösterilmiştir.



Şekil-19. Vücut kitle indeksi ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı



Şekil-20. Vücut kitle indeksi ile lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı

Bu veriler ışığında yapılan multiple lineer regresyon analiziyle bağımlı değişkenler femur boyun ve lomber vertebra KMY değerleri için ayrı ayrı değerlendirildi. Femur boynu KMY için yaş (R=0.415, p<0.001), VKİ (R:0.252, p<0.001) ve menopoş sonrası geçen süre (R=0.170, p<0.05); lomber vertebra KMY için yaş (R:0.179, p<0.05) menopoş sonrası geçen süre (R=0.210, p<0.05) ve VKİ (R:0.306, p<0.001) en önemli prediktörler olarak bulundu. Emzirme süresinin femur boynu ve lomber vertebra KMY için prediktif değeri anlamlı değildi (R=0.086, p>0.05; R=0.051, p>0.05, sırasıyla).

Emzirme sürelerine göre ayrılmış 4 grupta yapılan analizlerde femur boyun ve lomber vertebra KMY değerlerini etkileyen 6 ile 8 arasında faktör tespit ettik. Ancak gruplar incelendiğinde bu faktörler açısından aralarında bir takım farklılıklar göze çarpmakta idi. Korelasyon analizinde bir çok faktörün KMY değerlerini etkilediği görülse de multiple lineer regresyon analizinde bu faktörlerin çok azının prediktif değerinin olduğu görülmüştür.

Lomber vertebra KMY ile emzirme süresi arasında ki korelasyonun anlamlı olması nedeniyle lomber vertebra KMY'nu etkileyebilecek diğer faktörlerin etkisinin artırılması ve emzirme süresinin tek başına etkisinin ortaya konması için ko-varyans analizi yapıldı. Hem lomber vertebra KMY hem de femur boynu KMY için emzirme süresinin tek başına bir faktör olmadığı görüldü (F=0.853, p=0.466; F=1.084, p=0.356, sırasıyla). Kovaryans analizinde elde edilen sonuçlar diğer faktörlerin artırılması sonrası lomber vertebra KMY'nu menopoş sonrası geçen süre (F=7.083, p=0.008) ve VKİ (F=44.663, p<0.001), femur boynu KMY'nu ise yaş (F=28.327, p<0.001), VKİ (F=35.220, p<0.001) ve menopoş sonrası geçen sürenin (F=3.667, p<0.05) etkilediği ortaya çıktı. Kovaryans analizi ile lomber vertebra için elde edilen veriler Tablo-15'te, femur boynu için elde edilen veriler Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-15. Lomber vertebra KMY'nu etkileyen faktörlerin kovaryans analiz sonuçları

	F	p
Yaş	3.047	0.082
Menopoş sonrası geçen süre	7.093	0.008
VKİ	44.663	<0.001
Emzirme süresi	0.853	0.466

Tablo-16. Femur boynu KMY'nu etkileyen faktörlerin kovaryans analiz sonuçları

	F	p
Yaş	28.327	<0.001
Menopoz sonrası geçen süre	5.322	0.022
VKİ	35.220	<0.001
Emzirme süresi	1.084	0.356

Hastalar KMY değerlerine göre 2 gruba (normal ve düşük kemik mineral yoğunluğu olanlar olmak üzere) ayrıldı. Bu gruplar göz önünde tutularak emzirme süresinin ve diğer faktörlerin düşük KMY için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını anlayabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Emzirme süresinin; yaş, VKİ gibi düşük KMY için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği görüldü ( $p>0.05$ , %95CI:0.995-1.011). Lojistik regresyon analizi sonuçları ile ilgili veriler Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17. Kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiz sonuçları

	p	%95 Güvenilirlik Aralığı	
		En düşük	En yüksek
Yaş (yıl)	<0.001	1.063	1.201
Menopoz sonrası geçen süre	0.587	0.962	1.071
Doğum sayısı	0.976	0.852	1.179
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	<0.001	0.863	0.949
Emzirme süresi (ay)	0.497	0.995	1.011

## 5. TARTIŞMA

Sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlandığı postmenopozal kadınlar arasında yapılan bu çalışmada reproduktif dönemdeki toplam emzirme süresinin, postmenopozal kadınlarda KMY'nu etkilemediği sonucu bulunmuştur. Hastalar emzirme sürelerine göre 4 gruba ayrılarak (hiç emzirmeyen, 1-24 ay emziren, 25-60 ay emziren, >60 ay emziren olmak üzere) incelendiğinde, emzirme süresinin artması ile (1-24 ay emzirenlerle, 60 aydan fazla emzirenler arasında) lomber vertebra KMY'nda azalma olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Femur boynu KMY ile emzirme süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). İlginç olarak hiç emzirmeyen gruptaki hastaların lomber vertebra KMY ile diğer gruplardaki (1-24 ay emziren, 25-60 ay emziren, >60 ay emziren) hastaların lomber vertebra KMY arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Gruplar incelendiğinde özellikle KMY'nu negatif etkileyen yaş ve menopoz sonrası geçen süre gibi faktörlerin emzirme süresi uzun olan hastalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında (hiç emzirmeyenler hariç) daha yüksek olduğu görülmüştür. KMY'nu etkileyen emzirme süresi dışındaki faktörlerin (yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ gibi) kovaryans analizi ile etkileri artırıldığında; emzirme süresi ile lomber vertebra KMY arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı saptandı. Aynı zamanda düşük KMY için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde de emzirme süresinin risk faktörü olmadığı bulundu. Düşük KMY için risk faktörü olarak yaş ve VKİ'nin bağımsız etkilerinin olduğu saptandı. Bu veriler emzirme süresinin uzun olmasının KMY'nu etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarının değerini düşüren çalışmayı kısıtlayıcı bir takım faktörler vardı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından emzirme için tanımlanan sadece emzirme ve ağırlıklı emzirme tanımlamaları mevcuttur. Buna göre sadece emzirme olarak tanımlanan durum doğumdan sonraki ilk 4 ay boyunca sadece anne sütü ile besleme; ancak 6. aydan sonra ek besin ve sıvı verilmesini içermektedir. Emzirmenin ağırlıklı olduğu beslemede ise emzirmenin yanı sıra su, su içerikli yiyecekler ve meyve suları verilmektedir. Hastalarımızın emzirme süreleri sorgulanırken grupların bu husus göz önünde tutularak ayrılmamış

olmasının sonuçları sınırlayan bir faktör olduğunu düşünüyoruz. Çalışmaya katılan hastalardan vitamin D düzeylerinin bakılmamış olmasının da sınırlayıcı diğer faktör olduğunu düşünüyoruz. Türkiye’den yapılan bir çalışmada sağlıklı yenidoğan ve onları emziren annelerin vitamin D düzeyleri araştırılmış ve annelerin %46’sında, anne sütü ile beslenen yenidoğanların ise %80’inde serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri 25 nmol/L’nin altında olduğu bulunmuştur.<sup>42</sup> Bu çalışma reproduktif dönemdeki kadınlarda vitamin D eksikliğinin sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Bundan dolayı vitamin D düzeylerinin değerlendirilmemesi, çalışmamızda elde edilen sonuçları sınırlandıran diğer bir faktör olabilir.

Yaşam süresinin uzaması sonucu kronik hastalıkların sıklığında olan artış gibi osteoporozun da görülme sıklığında belirgin bir artış olmaktadır. Yaşam süresindeki bu artış gelişen teknikler ve bireylerin daha da bilinçlendirilmesinin birer sonucu olarak görülmektedir. Ancak önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve bir takım önlemlerle sıklığı ve/veya şiddeti azaltılabileceğine inanılan bu hastalığın gerçek boyutları halen tam olarak anlaşılamamaktadır.

ABD’de yaklaşık 8 milyon kadın ve 2 milyon erkekte osteoporoz (T skoru<-2,5) vardır. Ek olarak 18 milyon kişi osteoporoz gelişimi açısından riskli kemik kitlesine (T skoru<-1,0) sahiptir.<sup>2</sup> Kırık riskinin ve kırılmalarda artmaya yol açan kemik kitlesi kaybının görüldüğü osteoporozun zemin hazırladığı kırıklar nedeniyle sosyal ve ekonomik birçok zararlar oluşmaktadır. Kırıklar nedeniyle oluşan maliyet ve güç kaybından daha önemlisi özellikle kalça kırıklarına ikincil gelişen mortalite oranlarının yüksekliği<sup>14</sup> osteoporoz tanı ve tedavisini önemli kılmaktadır. Bunun yanı sıra diğer kırık tiplerinde de görülen iş gücü kaybı, bireylere bağımlılık gibi sosyal ve psikolojik faktörler yanı sıra vertebral kırıkların diğer organ sistemlerinde (sindirim ve solunum gibi) meydana getirdiği rahatsızlıklar<sup>14</sup> da eklendiğinde osteoporozla ikincil kırıkların 10-15 milyar dolar olan yıllık maliyeti<sup>1</sup> belirgin bir şekilde artmaktadır.

Bu faktörler göz önünde tutularak, düşük KMY olan bireylerin tespiti ve osteoporozla ilgili komplikasyonların gelişmeden önce azaltılması amacıyla bir takım risk faktörleri tanımlanmış ve bu risk faktörleri düşünülerek stratejiler geliştirilmiştir. İleri yaş, genetik, beslenme durumu (kalsiyum, D vitamini alımı, sigara vb içimi gibi), zayıflık (VKİ<21 kg/m<sup>2</sup> veya kilo<57,7 kg olması) ve menopoz durumu gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunların varlığına göre tanı ve tedavide yaklaşımlar geliştirilmiştir.<sup>14</sup>

Bütün yaklaşımlara rağmen düşük KMY’nun erken tanınması ve komplikasyonların önlenmesinde birçok yetersizlikler görülmektedir. Yaşam süresinin uzamasının da katkısı sonucu osteoporoz sıklığındaki artış; birçok araştırmacıyı kabul edilen risk faktörleri



haricindeki başka faktörlerin KMY'nu etkileyip etkilemediğini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu faktörlerden en çok üzerinde durulanı reproduktif dönemle ilişkili özelliklerdir.

Menarş yaşı ile doruk kemik kitlesi arasında güçlü bir ilişki olduğu ve erken menarşın yüksek KMY ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir.<sup>43</sup> Rosenthal ve arkadaşları<sup>44</sup> geç menarşın düşük spinal KMY ile ilişkisinin olduğu ve bu nedenle gecikmiş pubertenin adolesan dönemde hormon yetersizliğine bağlı olarak osteopeni ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın yapılan bazı çalışmalar, erken menarşın postmenopozal osteoporoz ile ilişkili olmadığını savunmaktadır.<sup>45,46</sup>

Gebelik sırasında özellikle 3. trimesterde fetus iskelet mineralizasyonu önemli oranda artmaktadır. Mineralizasyon için gerekli olan kalsiyum anne iskelet sisteminden sağlanmaktadır. Bundan dolayı gebelik sırasında lomber vertebra ve kalça KMY değerlerinde % 2-5 arasında azalma görülmektedir. Bu durum PTHrP seviyesindeki artışla açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>47</sup> Kalsiyum ve KMY kaybının uzun dönem iskelet üzerine zararlı etkileri olabileceği düşünülerek yapılan bazı çalışmalarda; çok doğum yapmış kadınlarda postmenopozal KMY'nda (hem femur boynu hem de lomber vertebra için) azalmaya katkıda bulunduğu sonucuna varılırken,<sup>48</sup> bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki olmadığı<sup>49</sup> bazılarında ise pozitif katkı sağladığı sonucuna varılmıştır.<sup>50</sup>

Reproduktif 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 PTHrP'nin kemik üzerindeki rezorpsiyon etkisi ve emzirme sırasında meydana gelen hipoöstrojeneminin etkisi ile (östrojenin kemik üzerinde antirezorptif etkisi vardır) annenin iskelet sisteminden karşılanmaktadır. Emzirme sırasında böbrekten kalsiyum atılımının kısmen azalmış olmasına rağmen, barsaktan kalsiyum emiliminin normal olması sonucu negatif bir kalsiyum dengesi oluşur.<sup>22</sup>

Emzirme sırasında meydana gelen negatif kalsiyum dengesi birçok araştırmacıyı KMY'nun emzirmeden nasıl etkileneceğini araştırmaya yönlendirmiştir.

Emzirmenin iskelet üzerine etkilerine dair ilk çalışmalar 80'li yıllarda hayvan deneyleri ile başlamıştır. Bu çalışmalarda emzirme sırasında iskelet (özellikle de trabeküler kemik) üzerinde kemik döngüsü ve kemiğin yeniden şekillenmesi hızının artmasına rağmen kemik kitlesinde azalma olduğu görülmüştür.<sup>51,52</sup>

Hayvan deneyleri ile elde edilen sonuçlar ve emzirme sırasında gelişen negatif kalsiyum dengesi temel alınarak, emzirmenin insan iskelet sisteminde meydana getirdiği değişiklikler üzerine araştırmalar 90'lı yılların başında başlamıştır.

Kent ve arkadaşları<sup>53</sup> yaş ortalaması 32.4 olan 6 ay emziren 40 kadın ve emzirmeyen 40 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada kemik alanlarından özellikle trabeküler kemikten zengin alanlarda yaklaşık %7.1 kadar bir kayıp olabildiğini, eş zamanlı kemik yıkım belirteci olan hidroksiprolinin atılımının, yapım belirteçlerinden olan ALP ve OC'in serum düzeylerinin emziren kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Fosfor düzeyi emzirme sırasında orta derecede yüksek olsa da serum total ve iyonize kalsiyum değerleri her iki grupta da normal idi. Ayrıca bu çalışmada PTH, 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D, nefrojenik cAMP düzeyleri her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Sowers ve arkadaşları<sup>54</sup> emzirme süresinin KMY üzerine etkisini 98 beyaz kadın üzerinde araştırmışlardır. Hastalar daha önce ya hiç doğum yapmamış veya 1 doğum yapmış 20-40 yaş arası kadınlardı. Vakalar 0-1 ay emzirenler, 2-5 ay emzirenler, 6 ay veya daha fazla emzirenler olmak üzere ayrılarak; doğumdan sonraki 2. hafta, 2. ay, 4. ay, 6. ve 12. aylarda DEXA ile KMY ölçümü yapıldı. Çalışmada 6 ay veya daha fazla emziren grupta KMY değeri doğum sonrası 2. haftada elde edilen ölçümlerle karşılaştırıldığında lomber vertebra için % 5.1, femoral boyun için % 4.8 oranında azalmıştı. Aynı grupta doğumdan sonraki 12. ayda yapılan ölçümlerde lomber vertebra KMY değerlerinin postpartum 2. haftadaki değerlere geri döndüğü görüldü. Femoral boyun KMY değeri ise 12. ayda kısmen düzelmiş, tam düzelme 18. ayda görülmüştü. 0-1 ay arasında emziren kadınlarda ise 6. ayda kemik kaybı tamamen düzelmişti. Bu çalışmada 9 ay ve daha fazla emziren kadınlarda ise 12. ayda hala 2. haftadaki değerlere göre anlamlı derecede düşüktü. Bu çalışma göstermiştir ki, emzirmenin KMY üzerine olumsuz etkisi, emzirme süresinin uzaması ile artmaktadır. Ayrıca iskelette meydana gelen kemik kaybı, emzirmenin kesilmesinden bir süre sonra tam olarak iyileşmektedir.

Anne sütü yoluyla kalsiyum kaybının görülmesi nedeniyle, emzirme sırasında kalsiyum desteğinin hem anne sütü kalsiyum içeriği üzerine, dolayısıyla da kemik mineralizasyonuna katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada emziren kadınlar 1 gr/gün kalsiyum ve plasebo alanlar olarak iki gruba ayrılmış ve süt içeriğindeki kalsiyum konsantrasyonları, kemik yapım-yıkım belirteçleri, kalsitropik hormon düzeyleri ve üriner kalsiyum-fosfor atılımı karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kalsiyum desteği alanlarda üriner kalsiyum atılımı plasebo grubuna göre belirgin artmış, fosfat atılımı ise belirgin düşük olarak bulunmuş, fakat anne sütü içindeki kalsiyum konsantrasyonu, kalsitropik hormon düzeyleri ve kemik yapım-yıkım belirteçleri açısından kalsiyum ve plasebo alan gruplar arasında fark saptanmamıştır. Kalsiyum desteğinin süt kalsiyum içeriği, kalsitropik hormonlar ve kemik yapım-yıkımı üzerine etkisi yoktur.<sup>55</sup>

Polatti ve arkadaşları<sup>56</sup> emzirme sırasında ve emzirmenin kesilmesi sonrasında KMY'nda meydana gelen değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine kalsiyum desteğinin etkisini araştırmışlar. Çalışmaya alınan emziren kadınlar yenidoğanı 6 ay sadece anne sütü ile beslemiş ve 6. aydan en fazla 1 ay sonra emzirmeyi kesmişlerdir. Çalışmaya yaş, VKİ, doğum sayısı benzer olan; emziren ve kalsiyum desteği almayan 135, emziren ve 1 gr/gün kalsiyum desteği alan 139 ve emzirmeyen 153 doğum yapmış kadın alındı. Hastaların doğum sonrası 5-10 gün içinde, 3.-6.-7.-12. ve 18. aylarda KMY değerleri ölçülmüştür. Ayrıca emziren kadınlar postpartum amenore süresine göre (<5 ay ve >5 ay) 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu çalışmada emzirme döneminde (trabeküler kemiğin daha fazla olduğu bölgelerde) hızlı bir kemik kaybı söz konusu iken, emzirmenin kesilmesi ile iyileşme başlamıştır ve postpartum 18. ayda ölçülen değer postpartum ilk ölçülen değerden daha iyi bulunmuştur. Kalsiyum desteğinin, almayanlarla karşılaştırıldığında emzirme sırasında lomber vertebra ve radyus KMY üzerine anlamlı olmayan bir katkı yaptığı görülmüştür (p=0.162). Postpartum amenorenin uzun sürmesi KMY'nun daha uzun süre olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada emzirmenin KMY üzerine negatif etkilerinin olduğu, emziren kadınlarda kalsiyum desteği yapılmasının KMY üzerine anlamlı bir katkı sağlamadığı ve emzirmenin kesilmesi sonrası KMY'nda iyileşmenin başladığı bulunmuştur. Burada özellikle adet siklusu erken başlayan kadınlarda KMY'ndeki iyileşme daha hızlı olmaktadır. Bu özellikle prolaktinin ovaryan fonksiyonlar üzerindeki supresyon etkisinin ortadan kalkmasına ve östradiol düzeylerinin yükselmesine bağlanmıştır.

Benzer bir çalışma da Kalkwarf ve arkadaşları<sup>28</sup> tarafından yapılmıştır. 87 emziren (45'i 1 gr/gün kalsiyum desteği alan, 42'si plasebo alan) ve 99 emzirmeyen kadının (41'i kalsiyum alan, 40'ı plasebo alan) dahil edildiği çalışmada kalsiyum desteğinin emzirme sırasında ve emzirmenin kesilmesi sonrasında KMY üzerine etkileri araştırılmış ve kalsiyum desteğinin emzirmeyen kadınlarda pozitif yönde anlamlı etkisinin olduğu (p<0.01), ancak emziren kadınlar arasında kalsiyum desteğinin anlamlı olmayan küçük bir etkisinin olduğu bulundu (p=0.38). Yine diğer çalışmalarla benzer olarak emziren kadınlarda emzirmeyenlere göre KMY'nda anlamlı kayıp söz konusu idi (p<0.001). Bu çalışmada emzirme sırasında kalsiyum desteğinin kemik kaybını önlemediği görülmüştür. Diğer taraftan doğum sonrası 9. ve 12. aylarda yapılan ölçümlerde emziren ve emzirmeyen kadınlar arasında, kalsiyum desteği alan ve plasebo alan gruplarda lomber vertebra KMY'nda pozitif yönde anlamlı bir artış görülmüştür (p<0.05). Ancak emzirmenin kesilmesi ve kalsiyum alınması arasındaki etkileşim anlamlı değildi (p=0.36).

Diyetle kalsiyum desteği yapılması, emzirme sırasında kemik kaybına karşı koruyucu değildir ve kalsiyum ihtiyacı emziren kadınlarda artmamaktadır.<sup>20</sup> Bununla birlikte yeterli kalsiyum alımı tüm kadınlar için kemik kitlesi üzerine temelde etkilidir. Kalsiyum desteği ile ilgili genel yaklaşımlar gebelik ve emzirme dönemi için de geçerlidir. Yani 18 yaşından küçük gebe ve emzirenlerde 1300 mg/gün, 19-50 yaş arası olanlarda ise 1000 mg/gün kalsiyum alınması önerilmektedir.<sup>57</sup>

Emzirme sırasında meydana gelen negatif kalsiyum dengesi ve KMY'ndaki azalmayı etkileyen faktörleri araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda özellikle emmenin stimüle ettiği prolaktin yüksekliğine bağlı over fonksiyonlarının baskılanması ve buna bağlı östrojen seviyelerinin düşüklüğü,<sup>26,32</sup> yine meme dokusundan emmenin stimülasyonu ile salgılanan PTHrP'nin yüksekliği<sup>32</sup> ile KMY arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir.

Emzirme sırasında meydana gelen KMY kaybı, emzirmenin kesilmesi veya adetlerin tekrar başlaması ile hemen hemen tam olarak iyileşir.<sup>28,56</sup> Emzirme sırasında meydana gelen kemik döngüsündeki artışın yaşamın ilerleyen dönemlerinde de iskelet mineralizasyonunu etkileyebileceğini düşünen bazı araştırmacılar postmenopozal osteoporoz için emzirmenin bir risk faktörü olup olmayacağını araştırmışlardır.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde; Hansen ve arkadaşları<sup>58</sup> 121 sağlıklı postmenopozal kadında, postmenopozal osteoporoz gelişimi için risk faktörlerini araştırmışlar ve erken postmenopozal dönemde ve 10 yıl sonra yaptıkları ölçüm sonuçlarına göre emzirmenin, oral kontraseptif kullanımı ve günlük yaklaşık 1500 mg kalsiyum alımına benzer şekilde, menopozda artmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Feldblum ve arkadaşları<sup>59</sup> 40-54 yaşları arasındaki 352 perimenopozal kadında yaptıkları çalışmada, ortalama emzirme süresi 14 ay olan ve emzirmemiş olan kadınlarda L2-4, midradyus ve distal radyus KMY ölçümlerini karşılaştırmışlar. Emzirmemiş olan kadınlara göre emziren kadınlarda lomber vertebra KMY değerinin daha yüksek olduğunu, midradyus ve distal radyusta ise anlamlı bir farkın olmadığını bulmuştur. Bulguları nedeniyle emzirmenin kalsiyum homeostazı ve KMY üzerine faydalı etkilerinin olduğu sonucuna varmışlardır.

Alderman ve arkadaşları<sup>60</sup> ise 562 postmenopozal kadında ön kol ve kalça kırıkları üzerine emzirmenin etkilerini araştırmışlar ve her iki alan için de kırık riskini 24 aydan fazla emzirenlerle hiç emzirmeyenlerde benzer bulmuşlardır (OR=0.8, 95% CI=0.4-1.5).

Diğer taraftan Cumming ve arkadaşları<sup>61</sup> 65 yaş ve üzeri 174 vaka ve 137 kontrol olmak üzere postmenopozal kadınlarda kalça kırığı üzerine emzirmenin etkilerini araştırdıkları çalışmada, emzirme süresinin uzunluğu ile kalça kırığı riskinin azaldığını

bulmuşlar ve emzirme süresinin yaşlı kadınlarda kalça kırıklarına karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Huo ve arkadaşları<sup>62</sup> yaş ortalamaları benzer olan 118 vaka ile, 236 kontrol grubu (her ikisi de postmenopozal kadınlardan oluşan) üzerinde 3 yıl boyunca yaptıkları inceleme sonucunda ortalama emzirme süresi ile kalça kırığı arasında negatif bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir ( $p<0.001$ ). Her çocuk için emzirme süresindeki 6 aylık artışın kalça kırığı riskini %16 azalttığını ve diğer faktörlerin etkileri arıtıldığında dahi her çocuk için 6 aylık emzirme süresinin artışının kalça kırığı riskini %13 azalttığını bulmuşlardır. Sonuç olarak Cumming ve arkadaşları<sup>61</sup> gibi emzirmenin kemik sağlığı için faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise emzirmenin ne kalça kırığı<sup>63</sup> ne de vertebral deformitelerle ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.<sup>64</sup>

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40-69 yaş arası 479 premenopozal ve 748 postmenopozal kadın yaşlarına göre 6 gruba (40-44 yaş, 45-49 yaş, 50-54 yaş, 55-59 yaş, 60-64 yaş, 65-69 yaş) ayrılarak emzirme süreleri ve lomber vertebra KMY arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmada sadece 60-64 yaş grubunda emzirme süresi ile lomber vertebra KMY arasında korelasyon tespit edilmiş ( $r=-0.194$ ,  $p<0.05$ ). Ancak bu grupta da yaş, menopoz sonrası geçen süre, boy, kilo ve doğum sayısı açısından gerekli düzeltmeler yapıldığında bu ilişki görülememiştir. Diğer grupların hiç birinde pozitif veya negatif bir korelasyona rastlanmadı.<sup>65</sup> Bizim çalışmamızda da lomber vertebra KMY ile emzirme süresi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmesine rağmen, özellikle menopoz sonrası geçen süre, VKİ gibi lomber vertebra KMY'nu bağımsız olarak etkilediği tespit edilen faktörler için gerekli düzenlemeler yapıldığında emzirme süresinin lomber vertebra KMY üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığını bulduk. Biz bu çalışmadan farklı olarak yaşın lomber vertebra KMY için etkisinin olduğunu, ancak bu etkinin sınırdan anlamlı olduğunu bulduk.

Emzirmenin postmenopozal KMY üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada yaş ortalaması  $55.8\pm 8.2$  (44-88 yaş arası) olan 2080 (1553'ü hiç emzirmemiş, 527'si emzirmiş olan ve ortalama emzirme süresi  $4.3\pm 6.8$  olan) postmenopozal kadın topuktan yapılan kantitatif USG ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Emzirme ve doğum sayısı ile KMY arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bu çalışmada kantitatif USG ölçümleri ile yaş, menopozdan sonra geçen süre, menarş yaşı ve VKİ arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.<sup>66</sup> Bu çalışmada dikkat çeken nokta hasta gruplarının KMY'nu etkileyebilecek faktörler (yaş, VKİ, menarş yaşı, menopoz sonrası geçen süre, östrojene maruz kalınan süre vb) açısından birbirine benzer özellikler taşıyor olmasıdır. Biz çalışmamızda farklı bir ölçüm yöntemi ve alan kullanarak emzirme süresi ile lomber vertebra KMY arasında anlamlı bir

negatif korelasyon tespit etmiştik. Ancak yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ gibi faktörlerin etkisi düzeltildiğinde bu ilişki ortadan kalkmaktadır. Sonuçlarımız, bu faktörlerin bizim hasta gruplarımızda da benzer olması durumunda, emzirme süresi ile KMY arasında herhangi bir korelasyona rastlanmayacağını düşündürmüştür.

Ülkemizde yapılan bir araştırmada Dursun ve arkadaşları<sup>67</sup> emzirme süresinin postmenopozal osteoporoz için bir risk faktörü olup olmadığını 1486 postmenopozal kadını hiç emzirmeyen, 1-12 ay emziren, 12-24 ay emziren, 24-60 ay emziren ve 60 aydan fazla emziren olmak üzere 5 gruba ayırarak DEXA yöntemi ile yapılan KMY ölçümlerini karşılaştırmıştır. Yapılan incelemede emzirme süresi ile hem femoral boyun hem de lomber vertebra KMY arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ( $r=-0.081$ ,  $p=0.002$ ;  $r=-0.089$ ,  $p=0.001$ , sırasıyla). Ayrıca gruplar arasında yapılan karşılaştırmada emzirme süresinin uzun olduğu gruplar diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük femoral boyun ve lomber vertebra KMY değerlerine sahip olarak bulunmuştur. Diğer dikkati çeken bir bulgu: osteoporoz ve düşük KMY'na (osteopeni ve osteoporozun birlikteliği) emzirme süresi uzun olan hastalarda daha fazla rastlanmıştır. Elde edilen bu veriler ve emzirme süresinin KMY üzerine etkili olmadığını belirten yayınları değerlendiren Dursun ve arkadaşları; emzirme süresinin KMY üzerine olan etkisinin toplumdaki değişebileceğini ve Türk halkı için emzirme süresinin osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü sayılabileceğini ileri sürmüştür. Çalışmamızda femur boynu KMY ile emzirme süresi arasında korelasyon olmadığını bulduk. Lomber vertebra KMY ile emzirme süresi arasında bir korelasyon olduğunu, ancak bunun da KMY'nu etkileyen faktörlerin (özellikle yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ) arıtılması ile ortadan kalktığını gözlemledik. Diğer taraftan Dursun ve arkadaşlarının çalışması incelendiğinde gruplar arasındaki yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ açısından belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. KMY'nu etkileyen bu faktörler değerlendirmede göz önünde tutulmamıştır. Eğer bu faktörlerin etkileri göz önünde tutulsa idi, emzirme süresi ile KMY (hem femur boynu hem de lomber vertebra için) arasındaki bu ilişkinin ortadan kalkacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, her ne kadar emzirme süresi lomber vertebra KMY'nu negatif yönde etkiliyor gibi görünse de KMY'nu etkileyen hasta özelliklerinin benzer olması durumunda KMY ile ilişkisinin olmayacağı kanaatindeyiz. Emzirme süresinin KMY'nu bağımsız olarak etkileyen bir risk faktörü olmadığını düşünüyoruz. Emzirme süresi ve KMY arasındaki ilişkiye dair mevcut olan bunca çelişkili sonuçlar; daha iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Sekonder osteoporoz nedenleri dışlanan postmenopozal osteoporoz taraması yapılan hastalar arasında yapılan bu çalışmada, emzirme süresinin KMY üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı.

Hastalar emzirme sürelerine göre hiç emzirmeyenler, 1-24 ay arasında emzirenler, 25-60 ay arasında emzirenler ve 60 aydan fazla emzirenler olmak üzere 4 gruba ayrılarak yapılan incelemede 1-24 ay emzirenlerle 60 aydan fazla emzirenler arasında lomber vertebra KMY değeri açısından anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). 60 aydan fazla emzirenlerde lomber vertebra KMY değeri daha düşüktü. Ancak hiç emzirmeyen grup ile diğer gruplar arasında fark olmaması emzirmenin etkisini şüpheli kılmış ve gruplar arasında KMY'nu etkileyebilen faktörler açısından farklılıkların düzeltilmesi ile de aslında lomber vertebra KMY üzerine emzirmenin etkisinin olmadığı bulunmuştur. Femur boynu KMY değeri açısından gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda lomber vertebra KMY değeri ile yaş, menopoz sonrası geçen süre, doğum sayısı, emzirme süresi, menarş yaşı ile negatif, VKİ ile pozitif korelasyon; femur boynu KMY ile yaş, menopoz sonrası geçen süre, menarş yaşı ile negatif, VKİ ile pozitif korelasyon saptandı.

2 ayrı ölçüm bölgesi üzerine etkileyen faktörlerin etkileri arıtıldığında lomber vertebra KMY'nu menopoz sonrası geçen süre, VKİ ve doğum sayısı; femur boynu KMY'nu için yaş, menopoz sonrası geçen süre ve VKİ'nin bağımsız olarak etkilediği saptandı.

KMY değerlerine göre hastalar genel olarak normal ve düşük KMY olan hastalar olmak üzere 2'ye ayrıldı ve düşük KMY için bağımsız risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yaş ve VKİ'nin düşük KMY için bağımsız birer risk faktörü olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, emzirme süresi tek başına KMY üzerine (hem lomber vertebra hem de femur boynu için) olumlu veya olumsuz bir etki yapmamaktadır. Literatürdeki çelişkili sonuçlara rağmen, emzirme süresinin düşük KMY için bağımsız bir risk faktörü olmadığını düşünüyoruz. Yine de osteoporozun sosyal, ekonomik ve psikolojik etkileri düşünüldüğünde literatürdeki çelişkileri ortadan kaldırmaya katkısı olacağından bu konunun aydınlatılması için metodolojisi iyi hazırlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**Giriş:** Osteoporoz kırık riski ve kemik kırılabilirliğinde artmaya yol açan kemik kaybı ile karakterize olan en sık karşılaşılan iskelet hastalığıdır. Osteoporoz için yaş, menopoza sonrası geçen süre, zayıflık gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Her ne kadar emzirme sırasında artan kemik döngüsü KMY’nda azalmaya neden olsa da, emzirmenin kesilmesinden sonra kemik mineral seviyesi toparlanmaktadır. Bu çalışmada emzirme süresinin postmenopozal kemik kitlesi üzerine etkisi incelenmiştir.

**Materyal-Metod:** Bu çalışmaya Ocak-Mayıs 2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve kemik ölçümü yaptırılan 362 postmenopozal kadın alındı. Sekonder osteoporoz nedenleri dışlandıktan sonra, hastalar emzirme sürelerine göre hiç emzirmeyen (n=16), 1-24 ay emzirenler (n=104), 25-60 ay emziren (n=125) ve 60 aydan fazla emzirenler (n=117) olmak üzere 4 gruba ayrılarak DEXA sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS programı ile yapıldı.

**Bulgular:** DEXA sonuçları incelendiğinde, lomber vertebra KMY değeri ile emzirme süresi arasında korelasyon olduğu ( $r=-0.166$ ,  $p=0.037$ ), femur boynu KMY ile korelasyon olmadığı görüldü ( $r=-0.071$ ,  $p=0.178$ ). Ayrıca lomber vertebra KMY ile yaş ve menopoza sonrası geçen süre arasında negatif, VKİ arasında pozitif korelasyon vardı. Diğer faktörlerin (yaş, menopoza sonrası geçen süre, VKİ) etkileri artırıldığında emzirme süresinin lomber vertebra ve femur boynu KMY’nu etkilemediği saptandı.

**Sonuçlar:** Emzirme süresi her ne kadar lomber vertebra KMY’nu etkiliyor gibi görünse de, diğer faktörlerin etkileri düzeltilindiğinde KMY’nu etkilemediği görülmektedir. Emzirme süresinin toplumumuz için düşük KMY açısından bir risk faktörü sayılamayacağı kanaatindeyiz. Birçok çalışmada çelişkili sonuçların görüldüğü bu konunun aydınlatılması için yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Emzirme Süresi, Kemik Mineral Yoğunluğu, Postmenopozal Osteoporoz



# EFFECT OF BREAST-FEEDING DURATION ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

## 8. SUMMARY

**Introduction:** Osteoporosis, which is characterized by reduced bone mineral, and causes increased fracture risk and bone fragility is the most frequent skeleton disease. Various risk factors, such as age, postmenopausal duration and weakness, have been described for osteoporosis. Although increased bone turnover in breast-feeding period causes reduced bone mineral density (BMD), bone mineral level is recovered after weaning. In this study, effect of breast-feeding duration on postmenopausal bone mass was evaluated.

**Material-Method:** In our study, we included 362 postmenopausal women who are admitted to Duzce University Medicine Faculty Internal medicine and Physical Therapy and Rehabilitation clinics and who are under gone DEXA. After excluding secondary osteoporosis causes, the patients are grouped as “never breast-feeding”, “breast-feeding for 1-24 months”, “breast-feeding for 25-60 months” and “breast-feeding for much more than 60 months”. Statistical analysis was made with SPSS.

**Results:** According to DEXA results, lumber vertebrae BMD was found to be correlated with breast-feeding duration while there was no correlation between femoral neck BMD and breast-feeding duration. Furthermore, lumber vertebrae BMD was correlated negatively with age and postmenopausal duration and positively with BMI. When other factors (age, postmenopausal duration, BMI) were excluded, breast-feeding duration was found to be non-effective on lumber vertebrae BMD.

**Conclusion:** Although breast-feeding duration seems to affect lumber vertebrae BMD, when other factors effecting lumber vertebrae BMD are excluded we think that breast-feeding duration may not be considered as a risk factor for low BMD in our society. New studies are needed as several studies have controversial results about this subject.

**Key Words:** Breast-feeding Duration, Bone Mineral Density, Postmenopausal Osteoporosis

## 9. KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;85:785-95.
2. Lindsay R, Comsan F. Osteoporosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) (15th edition) (vol 2). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001;2226-37.
3. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1052–60.
4. Lissner L, Bengtsson C, Hansson T. Bone mineral content in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991;48:319–25.
5. Holick MF, Krane SM. Introduction to bone and mineral metabolism. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) (15th edition) (vol 2). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001;2192-205.
6. Canalis E. Insulin like growth factor and local regulation of bone formation. *Bone* 1993;14:273-6.
7. Cassandra A, Thomas AE. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. San Diego: Academic Pres, 2001;3-20.
8. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci* 2006;1092:385-96.
9. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. In: Frost HM, ed. *Bone biodynamics*. Boston: Littel Brown, 1996;315-33.
10. Petrtyl M, Hert J, Fiala P. Spatial organization of the haversian bone in man. *J Biomech* 1996;29:161-9.
11. Vella A, Natt N. Endocrinology. In: Habermann TM, Rajkumar SV, Chutka DS, Edson RS; Litin SC, McCallum DK, eds. *Mayo Clinic Internal Medicine Board Review*. Philadelphia: Lippincott, 2002;223-88.

12. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
13. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Tüzün F, ed. *Osteoporoz sempozyumu. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, 1999 Şubat 26, İstanbul, 1999;9-15.*
14. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13(3):340-67.
15. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1761-8.
16. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al, Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1947-54.
17. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al, Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2787-93.
18. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73.
19. Tanakol R. Fizyopatolojik etmenler. In: Gökçe Kutsal Y. *Osteoporozda kemik kalitesi.* Ankara: Güneş Kitabevi 2004;3-70.
20. Kalkwarf H. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J Mam Gland Biol Neoplasia* 1999; 4(3): 319-29.
21. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mam Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(2): 105-18.
22. Oliveri B, Solange M, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 2004; 20: 235-40.
23. Laskey MA, Prentice A. Effect of pregnancy on recovery of lactational bone loss. *Lancet* 1997; 349: 1518-9.

24. DeSantiago S, Alonso L, Halhali A, Larrea F, Isoard F, Bourges H. Negative calcium balance during lactation in rural Mexican women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 845-51.
25. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou MA, Diba B, Beavan SR, et al. Bone changes after 3 month of lactation: Influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 685-92.
26. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: Maternal, dietary and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1738-46.
27. Howie PW, McNeilly AS, Houston MJ, Cook A, Boyle H. Fertility after childbirth: post-partum ovulation and menstruation in bottle and breast feeding mothers. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 323-332.
28. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997; 337: 523-8.
29. Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DKB, et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: A randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1851-63.
30. 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: 693-01.
31. VanHouten J, Dann P, McGeoch G, Brown EM, Krapcho K, Neville M, et al. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. *J Clin Invest* 2004; 113: 598-08.
32. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA* 1996; 276: 549-54.
33. Dobnig H, Kainer F, Stepan V, Winter R, Lipp R, Schaffer M, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: Relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3699-07.
34. Kipp DE, Mohan Kumar PS, Voogt J. Bromocriptine prevents age-related bone loss female rats. *Bone* 1998; 23: 394.

35. Bataille-Simoneau N, Gerland K, Chappard D, Basle MF, Mercier L. Expression of prolactin receptors in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 323-8.
36. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(4):403-10.
37. Wasnich RD. Vertebral fracture epidemiology. *Bone* 1996;18(3 suppl):179-83.
38. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Newitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
39. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Committee of Scientific Advisors Of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(suppl 6):2-17.
40. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Pres, 2001;433-58.
41. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
42. Andiran N, Yordam N, Ozun A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
43. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Olike M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 11-4.
44. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Hayes CW, Khurana JS, Biler BM, Neer RM, et al. Age and bone mass in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 533-8.
45. Ozdemir F, Demirbag D, Rodoplu M. Reproductive factors affecting the bone mineral density in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 277-85.
46. Hassa H, Tanir HM, Senses T, Oge T, Mutlu FS. Related factors in bone mineral density of lumbar and femur in natural postmenopausal women. *Arc Gynecol Obstet* 2005; 273: 86-9.
47. Reid IR. The skeleton in pregnancy and lactation. *Internal Med J* 2002; 32: 433-4.
48. 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.
49. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1993; 118: 657-65.

50. Melton LJ III, Bryant SC, Wahner HW, O'fallon WM, Malkasian GD, Judd HL, et al. Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporos Int* 1993; 3: 76-83.
51. Miller SC, Shupe JG, Redd EH, Miller MA, Omura TH. Changes in bone mineral formation rates during pregnancy and lactation in rats. *Bone* 1986; 7(4): 283-7.
52. Miller MA, Omura TH, Miller SC. Increased cancellous bone remodeling during lactation in beagles. *Bone* 1989; 10(4): 279-85.
53. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat CI, et al. Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Miner Res* 1990; 5(4): 361-9.
54. Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269(24): 3130-5.
55. Prentice A, Jarjou LMA, Stirling DM, Buffenstein R, Fairweather-Tait S. Biochemical markers of calcium and bone metabolism during 18 months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1059-66.
56. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999; 94(1): 52-6.
57. Bryant RJ, Cadogan J, Weaver CM. The new dietary reference intakes for calcium: implications for osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(5): 406-12.
58. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis: examined over a 12-year period. *Osteoporos Int* 1991; 1(2): 95-102.
59. Feldblum PJ, Zhang J, Rich LE, Fortney JA, Talmage RV. Lactation history and bone mineral density among perimenopausal women. *Epidemiology* 1992; 3(6): 527-31.
60. 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.
61. Cumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidemiol* 1993; 22(4): 684-91.
62. Huo D, Lauderdale DS, Li L. Influence of reproductive factors on hip fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int* 2003; 14: 694-700.

63. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1166-72.
64. O'Neill TW, Silman AJ, Diaz MN, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 72-8.
65. 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: 203-9.
66. Hadji P, Ziller V, Kalder M, Gottschalk M, Hellmeyer L, Hars O, et al. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 277-85.
67. Dursun N, Akın 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.

## 10. RESİMLEMELER LİSTESİ

- Tablo-1. Kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyen hormon, sitokin ve büyüme faktörleri (s. 9)
- Tablo-2. Kemik mineral yoğunluğu tanımlamaları (s. 10)
- Tablo-3. Etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması (s. 11)
- Tablo-4. Tip I ve II osteoporoz karşılaştırması (s. 12)
- Tablo-5. Kemik kalitesini gösteren faktörler (s. 14)
- Tablo-6. Postmenopozal osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri (s. 14)
- Şekil-1. Gebe olmayan genç bir kadında ki kalsiyum dengesi... (s. 16)
- Şekil-2. Genç bir kadında emzirme sırasındaki kalsiyum dengesi... (s. 16)
- Şekil-3. Süt için gerekli olan kalsiyumun sağlanması ve kemikten kalsiyum salınımında yenidoğanın emmesinin etkisi (s. 20)
- Şekil-4. Emzirme sırasında iskelet demineralizasyonunda memenin rolü... (s. 21)
- Şekil-5. Emzirmenin kesilmesinden sonra kemik mineral yoğunluğunun artış mekanizması. (s. 21)
- Tablo-7. Kemik yapım-yıkım belirteçleri (s. 24)
- Tablo-8. Peri ve postmenopozal kadınlarda günlük kalsiyum alımı için tavsiyeler (s.26)
- Tablo-9. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri. (s. 30)
- Şekil-6. Emzirme süresine göre ayrılan 4 gruptaki hasta sayısı dağılımı (s. 31)
- Tablo-10. Toplam emzirme süresine göre normal, osteopenili ve osteoporozlu hastaların dağılımı (s. 31)
- Şekil-7. Emzirme süresine göre ayrılmış 4 gruptaki normal-osteopenili-osteoporozlu hasta dağılımı (s. 32)
- Tablo-11. Normal, osteopenili, osteoporozlu hasta gruplarda emzirme süresi, yaş, VKİ, reproduktif dönem ve menopozla ilgili özelliklerin karşılaştırılması (s. 33)
- Tablo-12. Toplam emzirme süresine göre ayrılan gruplarda KMY değerleri (s. 34)
- Şekil-8. Emzirme sürelerine göre ayrılmış 4 grubun femur boynu KMY değerlerinin ortalamaları (s. 34)



- Şekil-9. Emzirme sürelerine göre ayrılmış 4 grubun lomber vertebra KMY değerlerinin ortalamaları (s. 35)
- Tablo-13. Emzirme süresine göre ayrılmış grupların yaş, reproduktif dönem, menopoz ve VKİ ile ilgili özellikleri (s. 36)
- Şekil-10. Emzirme gruplarında yaş ortalamaları (s. 37)
- Şekil-11. Emzirme gruplarında menopoz sonrası geçen sürelerin karşılaştırılması (s. 37)
- Şekil-12. Emzirme gruplarında ortalama vücut kitle indeksi (s. 38)
- Tablo-14. Femur boynu ve lomber vertebra KMY'nun osteoporoz için potansiyel risk faktörleri ile korelasyonu (s. 39)
- Şekil-13. Emzirme süresi ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasındaki bağıntı (s. 40)
- Şekil-14. Emzirme süresi ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasındaki bağıntı (s. 40)
- Şekil-15. Yaş ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı (s. 41)
- Şekil-16. Yaş ile lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı (s. 41)
- Şekil-17. Menopoz sonrası geçen süre ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı (s. 42)
- Şekil-18. Menopoz sonrası geçen süre-lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı (s. 42)
- Şekil-19. Vücut kitle indeksi ile femur boynu KMY arasındaki bağıntı (s. 43)
- Şekil-20. Vücut kitle indeksi ile lomber vertebra KMY arasındaki bağıntı (s. 43)
- Tablo-15. Lomber vertebra KMY'nu etkileyen faktörlerin kovaryans analiz sonuçları (s. 44)
- Tablo-16. Femur boynu KMY'nu etkileyen faktörlerin kovaryans analiz sonuçları (s. 45)
- Tablo-17. Kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiz sonuçları (s. 45)

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Osmaniye’de doğdum. İlkokulu 1989 yılında Osmaniye Yavuz Selim İlkokulu’nda, ortaokulu 1992 yılında Osmaniye Mehmet Akif Ersoy Ortaokulu’nda, lise eğitimimi ise 1994 yılında Osmaniye Dervişpaşa Lisesi’nde tamamladım. Tıp eğitimime 1996 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi’nde başladım ve 2002 yılında bitirdim. 2002 yılı Eylül TUS sınavı ile Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD’nda araştırma görevlisi olarak göreve başlamak için hak kazandım.

Eğitimim süresince yurtiçi ve yurt dışı bir kısım bilimsel yazıların hazırlanmasında yer aldım.

Yurt dışı bilimsel yazılardan bazıları;

1)- Cinemre H, Korkmaz U, Alcelik A, Onder E, Gungor A. Safety of amlodipine use in patients with acute intermittent porphyria. Br J Clin Pharmacol 2007; 64(2): 246-7.

2)- Ozdemir D, Korkmaz U, Sahin I, Sencan I, Kavak A, Kucukbayrak A, Cakir S. Ofloxacin induced Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease. J Infect 2006; 52(5): 155-7.

3)- Kavak A, Akcan Y, Korkmaz U. Hair repigmentation in a hepatitis C patient treated with interferon and ribavirin. Dermatology 2005; 211(2): 171-2.

Yurt içi bilimsel yazılardan bazıları;

1)- Bahcebası ZB, Alcelik A, Korkmaz U, Ozturk E. Hepatitis C virus seroprevalence in the hemodialysis unit of our hospital and prevention of transmission. Mikrobiyol Bul 2004; 38(4): 489-90.

2)- Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Alt Gastrointestinal Endoskopi Sonuçlarımız: Düzce Bölgesi. Kocatepe Tıp Derg 2005; 6(1): 29-31.

Ulusal birçok kongreye poster sunuları ile katıldım.