

Osteoporotik Omurga

1. BASKI

Editör:

Dr. Serdar KAHRAMAN

Dr. İ. Teoman BENLİ

Editör Yardımcıları:

Dr. Selçuk ÖZDOĞAN

Dr. Ali Haluk DÜZKALIR

Türk Omurga Derneği Yayınları-9
2016

**Türk Omurga Derneği adına sahibi:
Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ**

Türk Omurga Derneği Yönetim Kurulu:

BAŞKAN

İ. Teoman Benli • *i.teoman.benli@gmail.com*

2. BAŞKAN

Sait Naderi • *saitnaderi@yahoo.com*

SEKRETER

Mehmet Aydoğan • *ortospine@yahoo.com*

SAYMAN

Hakan Sabuncuoğlu • *hsabuncuoglu@gmail.com*

ÜYELER

Ender Oflluoğlu • *enderoflluoglu@yahoo.com*

Yetkin Söyüncü • *ysoyuncu@hotmail.com*

Uygur Er • *uygurur@gmail.com*

Metin Özalay • *metinozalay@gmail.com*

Deniz Konya • *drdkonya[at]hotmail.com*

Fatih Dikici • *fatihdikici71@hotmail.com*

ISBN: 978-975-6813-97-3

Türk Omurga Derneği'nden izinsiz bu kitaptan kısmen veya tamamen alıntı yapılamaz ve izinsiz yeni baskısı yapılamaz.
Tüm telif hakları Türk Omurga Derneği adına Prof. Dr. İ. Teoman Benli'ye aittir.

Rekmay Yayıncılık

Korkut Reis Mah. Cihan Sok. 12/B Sıhhiye-Çankaya-ANKARA
www.rekmay.com.tr

Ankara, 2016

KATKIDA BULUNANLAR
(ALFABETİK SOYADI SIRASI İLE)

- **Msc. Murat ALTINKILIÇ**
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
- **Prof. Dr. Başar ATALAY**
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Evren AYDOĞMUŞ**
S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Hüseyin AYHAN**
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Recep BAŞARAN**
S.B.Ü. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ**
Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Halil CAN**
Özel Medicine Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul
- **Doç. Dr. Erdinç CİVELEK**
S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Ayçiçek ÇEÇEN**
S.B.Ü. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Doç. Dr. Gültekin Sıtkı ÇEÇEN**
S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Doç. Dr. Ebru DEMİRALAY**
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Nail DEMİREL**
S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Msc. Selvi DUMAN**
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
- **Uz. Dr. Hanife Gülden DÜZKALIR**
S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
- **Op. Dr. Ali Haluk DÜZKALIR**
S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Dr. Sinem GERGİN**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul

• **Arş. Gör. Dr. Yusuf Emrah GERGİN**

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Arş. Gör. Dr. Alptekin GÜL**

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. Ayşegül GÜLBAHAR**

Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji ve Obstetrik Anabilim Dalı, İzmir

• **Prof. Dr. Turgay İSBİR**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. İsmail İŞTEMEN**

S.B.Ü. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Adana

• **Doç. Dr. Serdar KABATAŞ**

S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Prof. Dr. Serdar KAHRAMAN**

Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul

• **Yrd. Doç. Dr. Burak KAZANCI**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Ankara

• **Uz. Dr. Naciye KIŞ**

S.B.Ü. Ok Meydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. Murat KÖKEN**

Özel Medical Park Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

• **Prof. Dr. Demet OFLUOĞLU**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

• **Doç. Dr. Ali İhsan ÖKTEN**

S.B.Ü. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Adana

• **Op. Dr. Selçuk ÖZDOĞAN**

S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Arş. Gör. Dr. Hatice ÖZTÜRK**

S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul

• **Arş. Gör. Dr. Erek ÖZTÜRK**

S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Doç. Dr. Hakan SABUNCUOĞLU**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Ankara

• **Arş. Gör. Dr. Eyüp Can SAVRUNLU**

S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Doç. Dr. Hikmet Turan SÜSLÜ**

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Doç. Dr. Hüsnü SÜSLÜ**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Yrd. Doç. Dr. Özgür ŞENOL**

Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. Luay ŞERİFOĞLU**

Esenyurt Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul

• **Uz. Dyt. Banu SÜZEN**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara

• **Doç. Dr. Sinan TANYOLAÇ**

Özel Klinik, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Uzmanı

• **Doç. Dr. Necati TATARLI**

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. Mehmet TİRYAKİ**

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Arş Gör. Dr. Doğuş YALÇIN**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Op. Dr. Cumhuri Kaan YALTIRIK**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Doç. Dr. Onur YAMAN**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Yrd. Doç. Dr. Alper YILDIRIM**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

• **Ph. D. Seda Güleç YILMAZ**

Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

TÜRK OMURGA DERNEĞİ BAŞKANINDAN

Saygıdeğer meslektaşlarım, Mayıs 2015'de Türk Omurga Derneği Yönetim Kurulu Başkanı olarak göreve geldikten sonra, benim ve Yönetim Kurulu'nun 4 temel hedefimiz vardı. Bunlar, Eurospine Diploma ve TOD Müfredat kursları ve bölgesel toplantılar yapmak, böylelikle hem meslektaşlarımızın eğitimine katkıda bulunmak, hem de Türkiye'nin her yerinde meslektaşlarımızla kaynaşarak, omurga cerrahisini sevdirmek, gerekli alt yapıyı hazırlayıp genç meslektaşlarımıza yurt dışı burs olanakları sağlayarak onların eğitimine destek olmak, Ortopedi ve Nöroşirurji ailelerini yakınlaştırarak, ortak eğitim etkinlikleri yapmak, eşgüdüm komisyonu yardımıyla TTB-HUV ve SGK-SUT listelerini eşleştirmek ve son olarak bence en önemlisi gelecek nesillere bırakacağımız gerçek kalıcı eserler olan kitaplar çıkartmaktı. İki yeni baskı olmak üzere bu dönemde 10 kitap çıkartılması planlanmaktaydı.

Öncelikle menmuniyetle ifade etmeliyim ki, ilk üç hedefimize neredeyse tamamı ile ulaşılmış durumdayız. TTB-HUV listeleri gücellenerek eşleştirilmiştir. SRS ve Eurospine Kongrelerine 4 katılım bursu yanı sıra, Amerika Birleşik Devletlerinde 3 önemli klinikte 2'şer aylık, Hollanda'da 2'şer aylık klinik çalışma bursları ve İngiliz Omurga Cerrahisi ile yaptığımız anlaşma ile 1 adet "travelling fellowship" bursu sağlanmıştır. Daha önceki yönetimce sağlanan yine 1'er aylık İtalya ve Macaristan'daki "Omurga Tümörleri" bursuna da devam edilmiştir.

Bölgesel toplantıların ilki Adana'da yapılmıştır. İkincisi Ankara'da ve üçüncüsü Antalya'da yapılmıştır. Çevre illerden büyük bir katılımıla, mükemmel üç toplantı yapılmıştır Eurospine modüllerinin ilk turu tamamlanmıştır.

Son olarak ve bence en önemli hedefimize gelince, şüphesiz bu hedef zor ve yorucu bir çalışma gerektiren kitaplar hazırlanmasıdır. Önceki yönetimce hazırlanan "OMURGA VE SPİNAL KORD TÜMÖRLERİNDE TANI VE TEDAVİ" kitabı Türk Omurga Yayınları-3 olarak basılmış ve tüm üyelere ücretsiz yollanmıştır. 2006 yılında basılan editörlüğünü benim yaptığım, "OMURGA ENFEKSİYONLARI" ve editörlüğünü Prof. Dr. Necdet ALTUN, Prof. Dr. Tarık YAZAR'ın yaptığı "DEJENERATİF OMURGA HASTALIKLARI" kitapları gücellenerek yeni baskıları yapılmış ve bu kitaplar da ve tüm üyelere ücretsiz yollanmıştır. Daha sonra TOD yayınlarınının 6.,7. ve 8. kitapları olan "OMURGAYI TUTAN SENDROMLAR", "OMURGANIN SAGİTAL PLAN DEFORMİTELERİ", ve "OMURGA TRAVMALARI" kitapları yayınlanmıştır.

Şimdi ise Editörlüğünü Prof. Dr. Serdar Kahraman'ın yaptığı, Dr. Selçuk Özdoğan, Dr. Ali Haluk Düzkalır ve benim editör yardımcılığınu yaptığımız, Türk Omurga Derneği yayınlarınının 9.su "OSTEOPOROTİK OMURGA" kitabının baskısı yapılmıştır. Bu kitabın da omurgaya gönül vermiş tüm meslektaşlarımıza yararlı olacağına inancım tamdır. Üstelik bu kitap bu konuda yayınlanan tek kitaptır. Titiz bir çalışmanın ürünüdür. Başta **Kitap Editörü Prof. Dr. Serdar KAHRAMAN'a, yardımcı editörler Dr. Selçuk Özdoğan ve Dr. Ali Haluk Düzkalır'a** ve tüm TOD Yönetim Kurulu üyelerine, tüm bölüm yazarı meslektaşlarımıza, Reknay Yayınevinden Sayın Ahmet Hagur'a, Özlem Türkmen'e ve çalışanlarına ve adını zikredemediğim emeği geçen herkese sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ
Türk Omurga Derneği Başkanı

ÖNSÖZ

Giderek yaşlanan nüfusumuz içerisinde omurga cerrahisi açısından sıklıkla karşılaştığımız önemli sorunlardan biri de osteoporozdur. Gerek medikal gerek cerrahi tedavisinde standart tedavi yaklaşımlarının olmamasının yanı sıra komplikasyonlar açısından da ortaya çıkabilecek güçlüklerin aşılabilmesi oldukça zordur. Klinik tablolar hastadan hastaya çok farklılıklar göstermekte ve her hasta için hangi cerrahi yaklaşımın seçilmesi gerektiği büyük önem taşımaktadır. Hastaya uygun omurga cerrahisi yapılmasının yanında rehabilitasyon ve endokrinolojik değerlendirme gibi basamakların tedavinin ayrılmaz parçaları olması, osteoporozun multidisipliner olarak ele alınmasını gerektirmektedir.

Osteoporoz konusunu, “Omurga Cerrahi” bakış açısıyla ele alıp değerlendiren ve multidisipliner yaklaşımları da barındıran bu kitabın hazırlanmasında katkısı olan yazarların amacı yaşlı hastalarımıza daha güvenli ve sorunsuz bir tedavi süreci sağlamaktır. Bu nedenle osteoporoz kitabının TOD yayınları arasında özel bir yere sahip olacağını düşünüyoruz.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Serdar KAHRAMAN
Editör

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM-1. GİRİŞ

- 1.1. Kemik oluşumu, gelişimi ve metabolizması**3-22
Doğuş YALÇIN, Alper YILDIRIM
- 1.2. Omurga Anatomisi ve Osteoporotik Değişim**.....23-32
Sinem GERGİN, Necati TATARLI
- 1.3. Osteoporotik Omurganın Biyomekaniği**33-40
Murat KÖKEN, Onur YAMAN
- 1.4. Osteoporoz Epidemiyolojisi**41-46
Burak KAZANCI, Hakan SABUNCUOĞLU
- 1.5. Osteoporoz Etiyolojisi**.....47-54
Cumhur Kaan YALTIRIK, Başar ATALAY
- 1.6. Osteoporozun Klinik Tipleri ve Patofizyolojisi**55-68
Ebru DEMİRALAY
- 1.7. Osteoporoz Moleküler ve Genetik Bakış**69-82
*Seda Güleç YILMAZ, Murat ALTINKILIÇ, Hüseyin AYHAN,
Selvi DUMAN, Turgay İSBİR*

BÖLÜM-2.

OSTEOPOROZUN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

- 2.1. Osteoporozda Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme**85-94
Sinan TANYOLAÇ
- 2.2. Osteoporotik Omurgada Temel Radyodiagnostik**.....95-114
Hanife Gülden DÜZKALIR, Naciye KIŞ
- 2.3. Kemik Dansitometre ve Diğer Teknolojiler**115-132
Naciye KIŞ, Hanife Gülden DÜZKALIR
- 2.4. Osteoporotik Kırıklarda Risk Analizi**133-138
Yusuf Emrah GERGİN, Luay ŞERİFOĞLU, Hikmet Turan SÜSLÜ
- 2.5. Ayırıcı Tanı**139-148
Evren AYDOĞMUŞ, Alptekin GÜL, Mehmet TİRYAKİ

BÖLÜM-3. KONSERVATİF TEDAVİ

- 3.1. Osteoporozda Hasta Seçimi ve Tedavi Seçenekleri**151-168
Ayşegül GÜLBAHAR, Serdar KABATAŞ
- 3.2.1. Medikal Tedavi**169-188
İsmail İŞTEMEN, Ali İhsan ÖKTEN
- 3.2.2. Osteoporoz ve Rehabilitasyonu**189-202
Demet OFLUOĞLU

BÖLÜM-4. OSTEOPOROTİK OMURGA DEFORMİTELERİ VE CERRAHİ TEDAVİ

- 4.1. Osteoporotik Spinal Deformiteler Epidemiyoloji,
Klinik ve Tanı**205-214
Erek ÖZTÜRK, Ayçiçek ÇEÇEN, Gültekin Sıtkı ÇEÇEN
- 4.2.1. Juvenil Osteoporoz ve Osteogenesis İmparfekta**215-230
Hatice ÖZTÜRK, Halil CAN, Erdiñ ÇİVELEK
- 4.2.2. Erişkin Osteoporotik Deformite Cerrahi Tedavisi**231-242
Ali Haluk DÜZKALIR, Serdar KAHRAMAN
- 4.2.3. Vertebroplasti ve Kifoplasti**.....243-252
Selçuk ÖZDOĞAN, Özgür ŞENOL, Teoman BENLİ

BÖLÜM-5. OSTEOPOROTİK OMURGADA AĞRI YÖNETİMİ

- 5. Osteoporotik Ağrı ve Analjezikler**.....255-264
Eyüp Can SAVRUNLU, Nail DEMİREL, Hüsnü SÜSLÜ

BÖLÜM-6. OSTEOPOROZDAN KORUNMA

- 6. Osteoporoz ve Beslenme**267-286
Banu SÜZEN, Recep BAŞARAN
- İNDEKS**287-292

I. BÖLÜM GİRİŞ

1.1. Kemik Oluşumu, Gelişimi ve Metabolizması

Doğuş YALÇIN, Alper YILDIRIM

Kemik doku, vücutta birçok önemli rolü olan karmaşık bir yapıdır. Destek özelliği ve hareket sisteminin en önemli yapılarını oluşturmakla beraber mineral dengesi ve iç organların korunması için vazgeçilmezdir. Kemik iliği için uygun çevreyi oluşturmakta, büyüme faktörleri içermekte ve asit-baz dengesinde dahi rol almaktadır ⁽²⁵⁾. Kemik devamlı yeniden şekillenme içindedir. Eski kemik yıkımını yeni kemik oluşumu izler. Diğer sistemlerde birçok doku skar dokusu ile iyileşirken, kemik dokunun rejenerasyonu onu özel kılmaktadır.

Tüm iskelet kortikal ve kansellöz (süngerimsi) kemik olarak iki tip kemikten oluşmaktadır. Kortikal veya diğer adıyla kompakt kemik iskeletin dış tabakasını oluşturur; tüm kemik dokunun % 80'i ve kemik dönüşümünün de % 20'sini oluşturur. Karakteristik olarak yoğun, güçlü ve serttir. Periost ile çevrelenmiştir. Periost iki tabakadan oluşur. Fibröz dış tabaka fibroblast benzeri hücreler içerir ve kas-tendon yapıları için yapışma yeridir. İç tabakasını (kambiyum) oluşturan hücreler uyarıldığında osteoblastlara dönüşebilmektedir. Periost apozisyonel büyüme ve kemik iyileşmesinde önemli rol oynar. Endosteum ise membranöz, kortikal ve kansellöz kemiğin iç yüzünü örten, kan damarı

kanallarını (Volkman kanalları) içeren vasküler bağ dokudur. Kortikal kemiğin fonksiyonel ünitesine osteon denir ve diğer adı haversian sistemdir. Her osteon tabakalaşma gösteren lamellae (ince levha)'nin merkezi bir kanalı (haversian kanal) çevrelemesiyle oluşur. Bu kanal kemiği besleyen ve inerve eden damar ve sinirleri içerir. Bu besleyici damarlar periosteum ve kemik iliğindeki damarlar ile birleşirler. Volkman kanalları haversian kanallara dik seyrederek bu birleşmeyi sağlarlar. Kansellöz (trabeküler) kemik porlu yapıdadır. Tipik olarak uzun kemiklerin medüller kavitesinde uçlarda yer almaktadır ve daha fazla metabolik aktiviteye sahiptir. Stres çizgilerine paralel trabeküler kemik dokudan oluşur. Vücuttaki kemiklerin % 20'si ve kemik dönüşümünün % 80'ini oluşturmaktadır.

MİKROANATOMİ VE HİSTOKİMYASAL BAKIŞ

Kemik; mineral olmayan kollajen matriks, osteoblast - osteosit denilen destek hücreler, yeniden şekillendirmede görevli osteoklastlar ve kollajen dışı osteoid denen proteinlerden oluşmaktadır ⁽⁶⁾. Kollajen birbiri üzerine sarılmış üç alfa zincirden (triple heliks yapıda) meydana gelen bir proteindir. Düz endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra hidrosilasyon ve glikolizasyon aşamaları ardından golgi aparatından osteoblast dışına sekrete edilir. Bu aşamada prokollajen adındaki yapı tropokollajene dönüştürülür; bakır bağımlı lizil oksidaz aktivitesi ile kovalent bağlarla bağlanarak olgun kollajen meydana gelir. Kemik gücünü temel olarak kollajen fiberleri ve inorganik faz'dan alır.

İnorganik faz; % 30 organik kısım ve % 10 su dışında kalan % 60'lık ağırlıktır. Hacim olarak % 40'ını oluşturur ⁽¹⁰⁾. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülündeki kalsiyum fosfat, diğer adıyla hidroksiapatit inorganik kısmın başlıca bileşenidir.

Öncelikli olarak kemik dokuda üç tip hücre bulunmaktadır. Osteoblastlar kemik matriks sentezinden sorumludur, osteositler osteoblastların değişerek oluşturduğu son hücrelerdir. Her iki hücre tipi de ortak bir prekürsör mezenkimal kök hücreden gelir. Osteoklastlar ise kemik rezorpsiyonunda sorumludur ve hematopoetik kökenli bir prekürsör hücreden gelmektedir.

Osteoklastlar

Osteoklastlar; kemik rezorpsiyonu yapabildiği bilenen tek hücredir. Aktif birden çok çekirdekli osteoklastlar, monosit-makrofaj sıralamasının mononükleer prekürsör hücrelerinden meydana gelmektedir.³ Farklı dokularda mononükleer monosit-makrofaj serisinden hücreler elde edilmiş olsa da, kemik iliği kaynaklı öncül hücrelerden osteoklastların kaynaklandığı düşünülmektedir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-b ligand (RANKL) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) osteoklast oluşmasında kritik öneme sahip sitokinlerdir. Bu sitokinler kemik iliği stromal hücrelerinde ve osteoblastlarda sentezlenir. Bu sebeple osteoklast oluşumu kemik iliğinde stromal hücrelerin ve osteoblastların bulunmasına ihtiyaç duyar⁽²⁶⁾. Osteoprotegretin (OPG) ise membrana bağlı olarak bulunan ve sekrete edilen bir proteindir; RANKL'a yüksek afinite ile bağlanarak bu sitokinin reseptör aktivatör nükleer faktör (RANK) reseptörlerinde etki göstermesini engeller. Kemik rezorpsiyonu, dışarı sekrete edilen H⁺ iyonları ve katepsin-K enzimi ile meydana gelmektedir. Katepsin proteinöz matriksin sindirilmesini sağlarken, H⁺ iyonları mineral komponenti eritmektedir⁽³⁾. Osteoklastlar kemik matrikse membranları üzerinde bulunan ve kemik matrikste mevcut peptidlere bağlanan integrin reseptörleri ile bağlanır. Kutuplaşma gösteren osteoklastlar asidik veziküller içinde matriks metalloproteinazlar ve katepsin-K'yı salar. Bu rezorpsiyon alanlarına Howship Lakünası denmektedir.

Osteoblastlar

Osteoblastlar; kemik yüzeyleri oluşturan yeni kemik matriksin sentezcisi hücrelerdir. Osteoblast hücre sıralamasında alt grup hücreler farklı hormonal, mekanik ve sitokin sinyallerine farklı yanıtlar oluşturmaktadır. Kendini yenileyen, pluripotent kök hücreler doğru çevresel etkiler altında osteoprogenitör hücrelere dönüşebilmektedir. Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin bir kısmı kemik, kıkırdak, yağ veya fibröz bağ dokuya dönüşebilmektedir. Bu kan hücreleri serilerini oluşturan hematopoetik kök hücrelerden farklıdır. Mezenkimal kök

hücreler de bir fenotipe doğru değişirken, çevresel etkilerin değişimi aracılığıyla başka bir fenotipe de dönüşebilmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin Osteoblast serisine dönüşümü için Wnt/ β -catenin yolağına ve ilgili proteinlere ihtiyaç vardır. Wnt glikoprotein yolakları hücre kaderinde öneme sahiptir ve sinyal azalmalarının osteoporoz ile ilişkisi gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Düzleşmiş kemik oluşturan hücrelerin sessizleşen osteoblastlar olduğu düşünülmektedir.

Trabeküler ve endosteal yüzeylerde endosteumu oluşturmakta ve periost altında mineralize yüzeylerin üzerinde bulunmaktadır. Osteoblastlar ve bu sıralanan hücreler arasında yapışık bağlantılar yer alır. Bu bağlantılar kadherinler tarafında oluşturulmakta, sıkı bağlantılar ve dezmozomlar aracılığıyla hücre iskeletlerini bir arada tutmaktadırlar. Osteoblastlar işi şekillerini kemik matriks üzerinde preosteoblastların değişiminin sona ermesi ardından büyük küboidal diferansiasyonunu değiştirmiş haline dönüştürürler. Osteoblast popülasyonları heterojendir, farklı osteoblastlar farklı gen ekspresyonları yapmaktadır ve bu farklı iskelet alanlarında trabeküler mikro mimarinin, kemik hastalıklarının ve hastalık için yapılan tedavilere cevapların farklılık göstermesinin sebebi olabilir. Proosteoblastlar temel olarak yeni kemik oluşumu bölgelerinde bulunurlar ve düşük seviyeli Alkalen Fosfataz (ALP) eksprese ederler. Bu yeni kemik oluşumunun bir göstergesidir. Proosteoblastlar yeni kemik matriks de sentezlemektedir. Olgunlaşan osteoblastlar bazofilik olarak boyanmakta ve yüksek oranda ALP sentezlemektedir. Olgun osteoblastlar kemik metabolizması, mineral homeostazı ve önemli hormonlar için reseptörler eksprese etmektedir. Bunlar; vitamin-D reseptörü olan $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3\text{-R}$ ve Parathormon Reseptörü olan PTH-R'dır. Ayrıca transforming growth factor-beta (TGF- β), insülin büyüme faktörü (IGF), kemik morfojenik protein (BMP) ve plazma büyüme faktörü (PDGF) gibi bir çok pleotropik sitokin sentezlemektedir. Osteoblastların sadece %20'si osteositlere değişim göstermektedir.

Osteositler

Osteositler gelişimlerinin son hallerine erişmiş osteoblastlardır, kemik yapıyı ve metabolizmasını destekleme fonksiyonu üstlenirler. Mineralize olmuş kemik içerisinde lakünlerde bulunurlar. Osteositler normal şartlarda ALP eksprese etmezler, tersine Osteokalsin, galectin-3, CD44 ve diğer kemik matriks proteinlerini eksprese ederler. Lakünalar ve kanal ağı arasında kemik sıvıda mineral metabolizmasını düzenlerler. Lizozom içerdikleri için fagositoz yapabilirler. Metabolik ve elektriksel olarak birbirleri ile sıkı bağlantılar (gap junctionlar) ile bağlantılıdır. Mekano-transdüksiyon mekanizması ile eğilme uzama sinyallerini biyolojik aktivite olarak kemik çizgilenmesi ve osteoblast kompleksine iletirler. Bu mekanizma kemik yeniden şekillenmesinde önemlidir. Apoptozları nadir görülmektedir. Özellikle östrojen azlığı etkisi altında ve glukokortikoid tedavisi ardından kemik yapı zarar görmektedir. Östrojen ve bifosfanat tedavisi olası apoptozu engellemektedir ⁽²⁰⁾.

Kemik Ekstraselüler Matriks

Kemik ekstraselüler matriksi; temelde kemik protein % 85-90 oranında Tip I kollajenden oluşmaktadır, az olarak Tip III, Tip V ve 'Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices' (FACIT) de bulunmaktadır. FACIT kolajenler, yani fibril ilişkili, üçlü heliks yapısı devamlı olmayan kollajenler ekstraselüler matriksin düzenlenmesinde moleküler köprüler olarak yer almaktadır. Kollajen dışı proteinler % 10-15'lik pay oluşturmaktadır. Geniş anlamda kollajen olmayan proteinler bir kaç gruba ayrılabilir, bunlar: proteoglikanlar, glikozillenmiş proteinler, hücre bağlanma potansiyelli glikozillenmiş proteinler ve γ -karboksillenmiş proteinler olarak ayrılabilirler. Bu proteinlerin fonksiyonları tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte kemik döngüsünde, mineral aktivitesinde ve hücre metabolizması düzenlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Osteokalsin önceden kemik oluşumunun bir göstergesi olarak düşünülse de, artık hem matriksten elde edildiği hem de osteoklast aktivitesinin bir göstergesi olduğundan ve aynı zamanda osteoblastlar tarafından sentezlendiği için kemik döngüsünün bir göstergesi olarak kabul görmektedir. Kemikte mevcut öncü glikozillenmiş protein Alkalin Fosfat' dır. Osteoblast yüzeylerinde fosfoinozitol bağlantılarla tutunmakta aynı zamanda mineralize matrikste bulunmaktadır.

Kemik mineralleri mekanik rijidite ve yük taşıyıcı güç sağlarken, organik matriks elastisite ve fleksibilite sağlar. Kemik mineralleri kollajen molekülleri uçları arasındaki “deliklerde” ilk aşamada depolanmaktadır. Matriks ekstraselüler vezikülleri kondrosit ve osteoblastlar tarafından sentezlenir, ardından kalsiyum ve fosfat seviyelerinin yeterli derecede yükseldiği korunmuş mikro-çevreler olarak kristal oluşumu sağlanmaktadır. Hücre dışı sıvı normal olarak hidroksiapatit ile doymuş olmadığından kendiliğinden presipitasyon (çökme) göstermemektedir. Kanıtlanmış mineralizasyon sağlayıcıları dentin-matrix-protein-1 ve kemik sialoproteinidir. Tip-1 kollajen mineralizasyon sağlayıcısı değildir. Vitamin-D mineralize olmamış kemik matriksi üzerinde indirekt etkiye sahiptir. Serum 1,25-(OH)₂D₃ seviyesi, serum kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak bu etkisini göstermektedir. Bu etkisine ek olarak osteoblast diferansiasyonunu arttırmakta ve kemik spesifik ALP ekspresyonunu arttırmaktadır.

KEMİKLEŞME TIPLERİ

Membran içi (Mezenkimal) kemikleşme; memelilerin iskelet sisteminin oluşumunda fetal gelişimde önemli iki mekanizmadan biridir. Düz kemiklerin, mandibula, maksilla ve klavikulanın oluşumu bu şekildedir. Ayrıca normal kemik iyileşmesinde vazgeçilmezdir. Kemik bu mekanizma dahilinde kartilaj yerine bağ dokusundan oluşmaktadır. Önce bir kemikleşme merkezi oluşmakta, bunu kalsifikasyon, trabeküllerin oluşumu ve periostun gelişimi izlemektedir. Bu membranöz kemikleşmede ana hücre mezenkimal kök hücredir.

Kıkırdak içi (Enkondral) kemikleşme; uzun kemiklerde ve vücudun geriye kalan kemiklerinde meydana gelir. Uzun kemiklerin uzaması ve yine doğal kemik iyileşmesinde başlangıçta oluşan bir hiyalin kartilajın büyümesi ile meydana gelir ⁽⁴⁾. Bu mekanizmanın basamakları başında bir kartilaj model oluşumu gelir. Bunun büyümesi, primer kemikleşme merkezinin oluşumu, sekonder kemikleşme merkezinin oluşumu ve son olarak eklem kıkırdığının oluşması ardından epifiz plağının oluşumu ile son bulur. Sekonder kemikleşme aşamasından sonrası doğumdan sonra meydana gelir ve uzun kemiklerin epifizlerini oluştururlar. Uzun kemiklerin her iki diafiz ve epifizleri arasında kartilaj büyüme alanı yani epifizial plak bulunur. İskelet gelişimi sağlandığında epifiz plakları kapanır.

KEMİK HOMEOSTAZI VE DÖNGÜSÜNÜN PRENSİPLERİ

Daha önce de belirtildiği üzere skar oluşumu olmadan tamamen rejenerasyon yeteneği olan kemik dokusu osteoblast ve osteolastlar üzerinden devamlı bir yeniden oluşum halindedir. Bu dengenin bozulması kemik hastalıklarına yol açmaktadır. Aşırı kemik rezorpsiyonu osteoporozun altında yatan temel patogenezi iken tersine osteoklast aktivitesinin azalmasına bağlı kemik rezorpsiyonunun azalması osteoporotik bir fenotipe yol açmaktadır^(21,24). Aynı şekilde kemik rezorpsiyonu azalmasının altında yatan sebep osteoblast aktivitesindeki artış ise bu osteosklerotik bir fenotipe yol açacaktır.

WOLFF KANUNU VE MEKANO-TRANSDÜKSİYON

Wolff (1892) kemik form ve fonksiyonunun iç mimarisi ve dış yapısını nasıl değiştirdiğini gösteren bir matematiksel formül elde etmiştir. Yaşam boyunca yeni yüklerle maruz kalan kemiğin işlevsel adaptasyonu esnasında, kemiğin iç yapısını oluşturan trabeküller bu stres doğrultusunda tekrar yer değiştirecektir. Wolff'un katkısı inkar edilemez olsa da özellikle dinamik uygulamalı yükleri göz önünde bulundurmadığı için eleştirilmiştir.

Günümüzde kemik yeniden oluşumu için uyarının gerilme ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Osteositler daha önce bahsettiğimiz şekilde mekanotransdüksiyonun mediatörleri olarak moleküler olarak gerilime cevap vermekte, direk deformasyonlarının yanı sıra elektriksel sinyaller ile de haberleşme gelişmektedir. Burada özellikle NO ve Prostaglandinlerin etkisi gösterilmiştir. Bu kimyasal değişiklikler mekanik yük kuvvetlerinin kemik döngüsüne tetikleyici olmasını sağlamaktadır.

KEMİK İYİLEŞMESİNDE KÖK HÜCRELERİN ROLÜ

Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) değişim göstererek kemik restorasyonu ve tamirinde yer alma yetenekleri geniş olarak çalışılmaktadır. Güncel çalışmalarda MKH'lerin çözünebilir faktörler sentezleyerek mikro çevresel değişiklikler yarattığı ve bunun doku onarımında önemli olduğu düşünülmektedir⁽¹⁹⁾. Aynı zamanda günümüzde bir çok çalışma kemik iyileşmesinde sinyal molekülleri ve transkripsiyonel regülatörlerin açığa çıkarılmasına odaklanmaktadır.

KEMİK REJENERASYONUNDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

BMP, TGF- β ailesindedir. Günümüze dek yaklaşık 20 isoformu tanımlanmıştır. İlgili osteo-indüktif özellikleri ile çekmişlerdir. Reseptörleri Tip I ve II serin/ treonin kinaz transmembran hücre yüzeyi reseptörleridir. Ektopik kemik formasyonuna katılır, hem encondral hem de membranöz bozuklukların iyileşmesinde rol alır. Kemik kırıklarında kallus hacmini ve mekanik gücü arttırmaktadır. TGF- β ile sinerjik etki göstermektedir. Alt vertebralarda etkin olduğu gösterilmiştir.

TGF- β ektopik kemik oluşumunda rol oynamaz; BMP'ye göre daha zayıf da olsa hem encondral hem intramembranöz kemik iyileşmesinde rolü vardır. BMP ile sinerjik çalışır, fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve vaskülo-endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırır. Tek başına kemik üzerinde etkileri halen tam olarak belirlenememiştir.

FGF kallus formasyonu ve kemik mekanik gücü arttırdığı gösterilmekle birlikte özellikle zor yaralarda angiogenesis etkisi için kullanılmaktadır. PDGF etkileri ise halen araştırılmaktadır⁽¹³⁾.

Kemik Metabolizmasının Fizyolojisi

Kemik dokunun önem taşıyan metabolik aktiviteleri şu şekildedir:

- i. Mineral rezervidir. Özellikle kalsiyum ve fosfor için kemikler homeostatik bir rezerv olarak rol alır⁽¹⁸⁾.
- ii. Büyüme faktörleri ve sitokin deposudur. Rezorbsiyonu sonrası kemik dokudan salınan başlıca moleküller IGF, TGF- β ve BMP'dir.
- iii. Yağ deposudur. Sarımsı kemik iliği yağ asidi deposudur.
- iv. Aşırı pH değişikliklerini alkalın tuzlar vasıtasıyla engeller.
- v. Detoksifikasyon etkisi vardır. Özellikle ağır metaller gibi toksik elementlerin dolaşımından uzak tutulmasında rol oynarlar.
- vi. Endokrin etkisi vardır. FGF-23 salgılayarak böbreklerden fosfat geri emilimini engeller. Osteokalsin kemik dokudan salgılanan ve

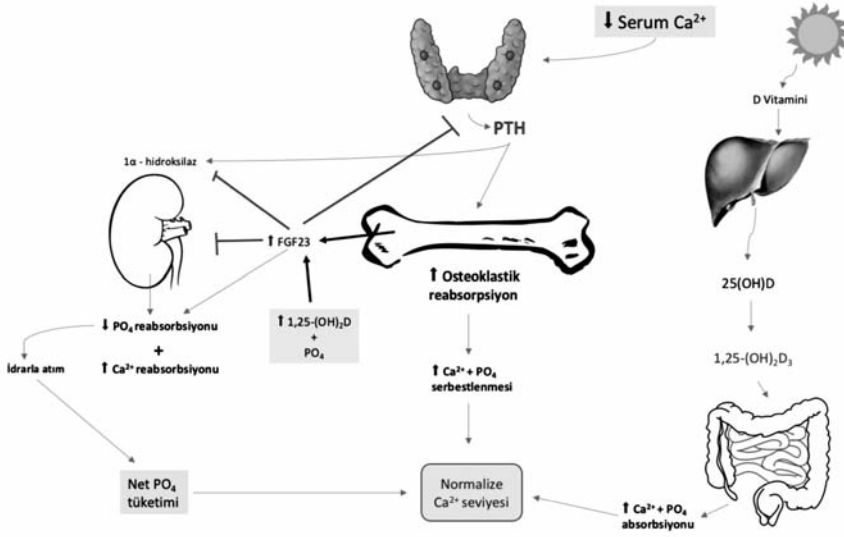
kan şekerini ayarlayan, yağ depolanmasını düzenleyen bir hormondur. İnsülin sekresyonunu artırır, duyarlılığını artırır, yağ depolarını azaltır ve insülin üreten β hücrelerinin sayısını artırır.

Kemik ve kemik mineral metabolizmasının düzenlenmesi üç önemli hormon arasında etkileşimle olmaktadır. Bunlar Paratiroid Hormon (PTH), kalsitonin ve vitamin-D'dir. Üç hedef organ bulunmaktadır. Bunlar kemik, böbrek ve sindirim sistemidir.

İskelet metabolizması kemik hücreleri ve onların öncülleri tarafından düzenlenir. Osteoblastlar PTH, Paratiroid Hormon ilişkili Protein (PTHrP), vitamin-D metabolitleri, gonadal ve adrenal steroidler, belli sitokinler ve büyüme faktörleri için reseptörler bulundurlar. Osteoblastlar sentez özellikleri gerileyip osteositlere dönüşürler ve daha önce de bahsedildiği gibi birlikte hareket eden, iyi bir haberleşme sistemine sahip hücre birlikteliği gösterirler.

Sindirim sisteminde emilen diyet kalsiyumu iskelete erişirken, sekrete edilen ve emilmeyen kalsiyum feçese geçer. Emilen diyet kalsiyumu ekstraselüler sıvıya geçer ve kemik mineralizasyonu için yönlendirilir. Ekstraselüler sıvının sahip olduğu kalsiyum böbrekte %98 oranında geri emilir.

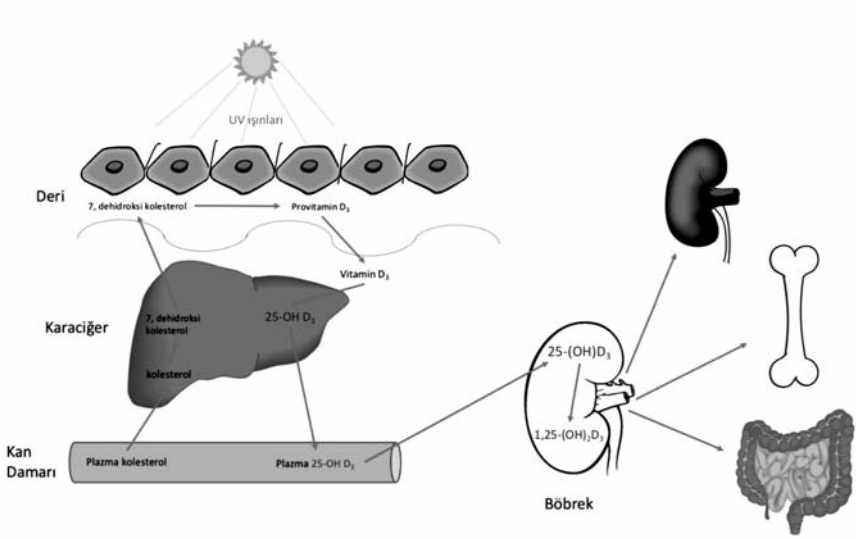
Paratiroid hormon tiroid bezi arkasında yerleşen bir çift paratiroid bez tarafından sekrete edilen 84 aminoasitlik bir peptittir. Yoğun salgı granüllerinde depolanır. Düzenleyici ana sinyal serum kalsiyumudur. PTH serum iyonize kalsiyum (Ca^{++}) oranını arttırırken, tiroid bezin parafoliküler C hücrelerinden salınan Kalsitonin ters yönde etki eder (Şekil-1). Kemik ve böbrek dokuda bu etkisini Paratiroid Hormon Reseptör-1 üzerinden gösterirken, santral sinir sistemi, pankreas ve plasenta üzerinde Paratiroid Hormon Reseptör-2 üzerinden göstermektedir. PTH yarı ömrü yaklaşık 4 dakikadır ⁽²⁾. Düşük PTH seviyelerinde ise osteoblastik aktivite artışı olmaktadır. Osteoblastlar osteoklastlar ile haberleşerek etkilerini düzenlemektedir. Bunun RANK-OPG yolağından düzenlendiği düşünülmektedir. Böbrek etkisini distal tübülde kalsiyum geri emilimini artırarak, proksima tübülde ise fosfat geri emilimini azaltarak göstermekte ve serumda hiperkalsemik, hipofosfatemik bir durum oluşturmaktadır.



Şekil-1. Kalsiyum, fosfat ve PTH ile birlikte vitamin-D kemik metabolizması üzerindeki etkileri.

Kalsitonin, 32 aminoasitlik tek bir polipeptitten oluşan, tiroid bezinin 'crista neuralis' kökenli C hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Salınması hiperkalsemi ile ve gastrin varlığında uyarılır. Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu engelleyerek serum iyonize kalsiyumunu azaltır, bağırsaklardan Ca^{++} emilimini inhibe ve aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi stimüle eder. Serum kalsiyum ve fosforunu azaltmaktadır. Kandaki kalsiyum oranı normale indiğinde salınımı inhibe olur.

Vitamin-D, insan vücudunda endojen ve eksojen formlarda bulunmaktadır (Şekil-2). Endojen form olan kolekalsiferol (Vitamin D_3), deride bir kolesterol metaboliti olan 7-dehidrokolesterolden UV ışınları ile sentezlenir ⁽⁷⁾. Gebelikle birlikte intestinal kalsiyum emilimi % 50-80 oranında artar. RANK yoluyla iskelet metabolizmasında rol oynar ve fosforun diyetten emiliminde etkisi vardır. Kemikte osteoid mineralizasyonu ve osteoklast aktivitesi üzerine etkileri vardır; osteoklastik etkileri dolaylıdır. Osteokalsin ekspresyonuna etkisi vardır, osteokalsin tip-1 kollajen ve ALP üzerinde her iki yönde etki gösterebilir. Böbrekte vitamin-D kalsiyum ve fosfor ekskresyonunu azaltır, dolayısıyla serum seviyelerini arttırmaktadır.



Şekil-2. Vitamin-D₃ sentezi ve kaynakları.

Kalsemik hormonların yanısıra diğer hormonların da iskelet metabolizması üzerinde rolleri vardır. Gonadal steroidler iskelet ağırlığına etkilidir, glukokortikoidler tüm iskelet fonksiyonlarına zararlıdır. İnsulin, büyüme hormonu ve tiroid hormonları iskelet gelişimi ve olgunlaşmasında pozitif hormonlardır.

KIRIK İYİLEŞMESİ

Bir çok açıdan kemik kırıklarının iyileşmesi, iskelet oluşumunda meydana gelen olaylara benzer. Kırık mekanizması, kırık şekli, fiksasyonun metodu ve zamanlaması kemik tamirini etkiler. Histolojik olarak iki tür kemik iyileşme şekli tanımlanmıştır. Primer kemik iyileşmesinde kırık uçlarının direk kortikal olarak iyileşmesi ve kırık maddenin oluşmamasını ifade ederken, sekonder (kallus ile) iyileşmede periost, yumuşak doku ve kemik iliği arasında etkileşim ile kırık ara yapı ile iyileşmeden bahsedilir. Çoğu kemik iyileşmesi ikinciyedir.

Kırık dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüşünce alkalen fosfotaz salgılanır. Kondrositlerden kırık matriks vezikülleri

atılmaya başlar. Kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositlerin beslenmesi difüzyon yoluyla olduğu için ölümler ve buldukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroklastik etkinlikle geri emilim artar ve lakunalar genişler. Bu süreç devam ederken, lakunar boşluklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye başlarlar. Ancak kalsifikasyon olmadan damarlanma ilerleyemez. Kalsifiye kıkırdağın yerini almak için damarlı doku ve osteoblastlar gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına başlarlar. Sonunda oluşan trabeküller kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kıkırdak artıkları görülebilir. Kıkırdak dokusundan kemik gelişiminde, FGF'ün rolü olduğu bilinmektedir.

Kırık İyileşmesinin Evreleri

Primer iyileşme; kırık hatlarının anatomik olarak redüksiyonu sonrası osteoblastik aktivite ile intramembranöz kemikleşme şeklinde özellikle mezenkimal kök hücrelerin etkisiyle olur. Bunun için rijit fiksasyon gerekmektedir. Kırık fragmanları arasında minimal mesafe kalmalıdır ⁽¹⁷⁾. Kemik iyileşmesi aksiyel kompresyon ile artar. Canlı ve nekrotik iskelet arasında keskin konimsi yapılar ki özellikle osteoklastlardan oluşurlar, yeni oluşan damarların ve diferansiye olmamış mezenkimal kök hücrelerin göçüne ortam sağlarlar. Kemik örgümsü matriks olarak oluşur ve bir kaç hafta içerisinde lamellar yapısına kavuşur. Aylar içerisinde tam iyileşme sağlanır. Rijit plak ile osteosentezin avantajları stabilite, non-union ve mal-union riskini azaltması ve enfeksiyonu azaltmasıdır ⁽⁵⁾.

Sekonder İyileşme; tedavi edilmeyen kırıklarda, eksternal veya intramedüller olarak fikse edilen kırıklarda veya alçı, atel ile takip edilen rijit fiksasyon yapılmayan immobilizasyon işlemlerinde gerçekleşir. Kırık alanında mezenkimal kök hücreler kemik oluşumundan önce kıkırdak dokuya dönüşürler. Bu hem intramembranöz hem de encondral iyileşmenin örneğidir. Birbiri içine geçmiş olan üç fazda bu iyileşme incelenebilir: İnflamasyon evresi, iyileşme evresi ve yeniden şekillenme (remodelling) evresi.

İnflamasyon evresi 48 saatte pik yapar ve yaklaşık 7 gün sürer. Ağrı ve ödem ile immobilizasyon sağlanır ⁽²³⁾. Hematom oluşur, fibrin yapısıyla hareketsizlik sağlanırken, hücresel iyileşmeyi başlatan sinyaller oluşturulur. Mezenkimal kök hücreler büyüme faktörleri aracılığıyla osteoblastlara dönüşür. Normal yara iyileşmesinde olduğu gibi nötrofil hakimiyetinde monosit ve makrofajlar ile nekrotik doku debridmanı başlar. Anjiogenez yine bu evrede başlar.

Kırıktan hemen sonra 72 - 96. saatlerde inflamasyon evresi devam ederken iyileşme evresi başlar. Haftalar, aylar bazında devam eder. Kallus, kırıkta ve yeni örgü kemik, osteoid, fibröz bağ doku ve kan damarlarından oluşur ve hem intramembranöz hem de endokondral iyileşme görülür. Endokondral iyileşme 2. haftada görünür ve kırıkta dokunun kalsifikasyonu ile bahsedildiği üzere karakterizedir. Bölgeye giren kan damarlarında gelen osteoblastlar ardından kondroklastlar kalsifiye kırıkta kemik doku ile yer değiştirmeye başlar. Membran içi kemikleşme ise kırık hattı kenarında meydana gelmektedir. Sert kallus dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi içinse osteoidin mineralizasyonu gereklidir.

Kırık iyileşmesinin remodelling evresi örgü şeklinde kemik dokunun lamellar kemik ile yer değiştirmesi ile karakterizedir. Bir kaç yıla kadar aktif kalabilir. Osteoklastlar tarafından trabeküler kemik ortadan kaldırılarak yük çizgilerince lamellar kemik oluşmaktadır. Remodelling esnasında ağrı azalmakta ve normal yaşantıya dönülmektedir.

Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemik doku kardiyak output'un yaklaşık % 10-20'sini almaktadır. İç korteks ve medüller kavitenin beslenmesi diafiziyel besleyici arterden olmakta ve medüller kavite içerisinde inen ve çıkan dallarını vermektedir. Metafiziyel ve epifiziyel arterler ikinci önemli arteriyel kaynağı oluştururlar. Eklem yerlerinden köken alan bu arterler uzun kemiklerin uçlarında kansellöz kemiği beslerler. Üçüncü en önemli arteriyel kaynak ise periosteal damarlardır ve korteksin dış kısmını beslerler. İntramedüller basıncın yüksek olması merkezden dışarıya doğru bir akım olmasının sebebidir.

Kırık fiksasyonunun başarısı kırık bölgesinde hareket imkanı ile ölçülür ⁽¹⁶⁾. Geç kaynama veya kaynamama aşırı hareket ile doğrudan ilgilidir. Fakat mikrohareketlerin kemik iyileşmesini arttırdığı ve yük olmayan kesin immobilizasyonun kırık tamirini engellediği düşünülmektedir.

Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastanın yaşı ile kemikte karakteristik değişiklikler meydana gelmektedir. Pediatrik kırıkların yetişkin yaş grubuna göre daha hızlı iyileştiği gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Bu durumun birçok sebebi vardır. Öncelikle anjiogenez yavaşlamıştır ve büyüme faktörleri azalmıştır. Diğer etkenler ise periosteal yapının bozulması, hücre popülasyonunun değişmesi, kırıldaklaşma potansiyelinin azalması, kök hücrelerin fonksiyonlarının azalması ve biyolojik sinyal değişiklikleridir ⁽¹²⁾.

Tablo-1. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler

Yerel Faktörler	Genel Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Travmanın derece ve etkisi • Kırılan kemiğin türü • Kırık çizgisinin özelliği • Kırık uçlarının birbirine konumu • Kırık yerinin kanla beslenmesi • Cilt ve yumuşak doku yaralanması • Kırık bölgesinde yerel enflamasyon • Denervasyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Genel durum (sistemik bir hastalığın varlığı) • Hormonlar • Vitaminler • Kullanılan ilaçlar • Hiperbarik oksijen • Kırık bölgesi egzersiz ve stresleri

Kemik Remodelling

Birçok makalede osteoindüksiyon, osteokonduksiyon ve osseoentegrasyon sık fakat zaman zaman yanlış anlamlarda kullanılmaktadır. Örnek olarak artroplastiler osteointegre olarak sadece radyografilere bakılarak tanımlanmaktadır fakat radyografi çözünürlüğünde bir implantın osteoentegre olduğunu söylemek oldukça güçtür ⁽¹⁾.

Osteoindüksiyon

Değişime henüz uğramamış pluripotent hücrelerin osteoblast serisine dönüşümü olarak tanımlanır. Olağan iskelet oluşumu ve kırık onarımı buna örnektir. Osteoindüksiyon endojen bir süreç olsa da eksojen olarak tetiklenerek yeni kemik oluşumu sağlanabilir. Buna örnek olarak rekombinant BMP kullanımı ve biyoaktif camlar gibi meteryallerin kullanımı verilebilir. Mezenkimal kök hücrelerin ve osteoprogenitör hücrelerin kullanımı ile osteoindüktör etkiler ortaya çıkarmak çalışmaların odak noktasıdır.

Osteokondüksiyon

Bir materyalin kalıp olarak kemiğin tutunmasını sağlayarak büyümesine sebep olma yeteneği osteokondüksiyondur. Primer kemik iyileşmesinde karşılıklı kırık fragmanları osteokondüksiyona aracılık eder. Sekonder kemik iyileşmesinde ise kallus hücre dışı matrikse bir kalıp olarak yeni kemiğe tutunma ve büyüme imkanı sağlar. Özellikle biyomateryallerin poröz yapıda olması kemik doku ve fibrövasküler dokunun ilerlemesine olanak tanımaktadır. Her materyalin osteokondüktif potansiyeli farklıdır. Doğal kemik hem osteoindüktif hem de osteokondüktiftir, kalsiyum-fosfat (CaP) eşdeğerleri saf olarak osteokondüktiftir fakat CaP bir materyal BMP ile desteklenirse osteoindüktif yetenek kazanabilmektedir.

Osteointegrasyon

Temel olarak kemik ve implant arasında kalıcı olarak yapısal ve fonksiyonel bütünlüğün oluşmasına osteointegrasyon denilmektedir. Bu süreç primer kemik iyileşmesi ile karşılaştırılmaktadır çünkü bu iyileşme sırasında implant ve kemik arasında kıkırdak bir ara madde oluşmamaktadır⁽²²⁾. Osteointegrasyonda implant ve kemik arasında direk bir bağ olduğu için implant yapısı ve kompozisyonu hayati önem taşımaktadır.

İmplantlar bioinert veya bioaktif olabilirler. Bioinert materyaller doğal doku ile aralarında bir karşı bir etkileşim oluşturmamaktadır. Ticari olarak saf titanyum dental, kranyofasyal ve ortopedik olarak kullanılmaktadır. Bioaktif materyaller ise doku ile reaksiyona girmekte ve kemik oluşumunu arttırmaktadır⁽¹²⁾.

KEMİK REMODELLİNG'DE DÜZENLEYİCİ FAKTÖRLER

Sistemik faktörler göz önüne alındığında başı çeken genetik faktörlerdir. Osteoporotik bir annenin kızının osteoporotik olma olasılığının fazla olması buna bir örnektir ⁽¹¹⁾. Mekanik olarak fiziksel aktivite kemik gelişimi için vazgeçilmezdir. Kasların yarattığı gerginlikler osteoblastik aktiviteyi arttırırken, hareketsizlik kemik rezorbsiyonuna sebep olmaktadır. Vaskülarizasyon kemikleşmenin ilk aşamasından itibaren ve kırık onarımında önemli sistemik faktörlerdendir. İnnervasyon incelendiğinde, nörolojik hastalıklarda görülen kırılmaya meyil ve osteopeninin önemini göstermektedir. Beslenme açısından 25 yaş öncesi günlük 1,200 mg, 25-40 yaş arasında minimum 1 gram/gün ve menapoz sonrası en az 1,5 gram/gün kalsiyum alımı önerilmektedir. Sigara kullanımı, alkol ve aşırı tuz tüketimi osteopeni riski yaratmaktadır. Hormonal özellikli durumlar daha önce bahsedildiği etkileri ile osteopenik durumlara yol açabilirler (Tablo-2).

Tablo-2. Hormonların kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumuna özet etkileri.

Kemik Rezorbsiyonu		Kemik Oluşumu	
Artıranlar	Azaltanlar	Artıranlar	Azaltanlar
<i>PTH/PTHrP</i>	<i>Kalsitonin</i>	<i>Büyüme Hormonu</i>	<i>Glukokortikoidler</i>
<i>Glukokortikoidler</i>	<i>Östrojen</i>	<i>Vit D metabolitleri</i>	
<i>Tiroid Hormonları</i>		<i>Androjenler</i>	
<i>Yüksek Doz Vit D</i>		<i>İnsülin</i>	
		<i>Düşük Doz PTH/PTHrP</i>	
		<i>Progestojenler</i>	

Lokal faktörler de kemiğin yeniden yapılanmasında etkilidir. Bir çok lokal faktör çalışmalara konu olmakla birlikte başlıca büyüme faktörleri, matriks proteinleri ve sitokinler olarak gruplanabilir. Bu faktörlerin etkileri Tablo-3'te özetlenmiştir ⁽¹⁴⁾.

Tablo-3. Kemik remodeling’de lokal faktörler

	Kemik oluşumunu artıranlar	Kemik Rezorbsiyonunu artıranlar	Kemik Rezorbsiyonunu azaltanlar
Büyüme Faktörleri	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, IGF-I, IGF-II TGF-b, FGF ve PDGF	TNF, EGF, PDGF, FGF, M-CSF, ve GM-CSF	
Sitokinler	IL-4,IL-13, IFN ve OPG	IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, PGE2, PGE1, PGG2, PGI2, ve PGH2	IFN-y IL-4

Kemik Metabolizmasının Belirteçleri

Biyokimyasal olarak kemik dönüşümü bizlere bilgi sağlamaktadır. Oluşum ve rezorbsiyon olarak iki ana grupta incelenirler.

Kemik Oluşumu Belirteçleri

ALP halen en sık kullanılan belirteçlerdendir. Osteoblast yüzeylerinde bulunan bir ektoenzimdir. Kemiğe spesifik izoenziminin kullanılması önerilir ⁽⁸⁾. Kandan temizlenmesi 1-3 gün sürmektedir. Paget hastalığı, osteomalazi, kemik kırıkları ve ektopik kemik oluşumlarında artar.

Osteokalsin, kemik gla protein (BGP) olarak da bilinir. Karboksilasyonu için K vitaminine ihtiyaç duyar. Hiperparatiroidizm, hipertiroidizm ve kemik metastazlarında artar. Düşüşü myelom gibi kemik oluşumunun azaldığı durumlarda görülebilir. Özellikle glukokortikoid kullanımında spesifik olarak osteoblast spesifik osteokalsin seviyelerinde azalma gözlenir.

Prokollajen peptitleri, özellikle kemik matriks yapısının göstergesi olarak bilinir. Osteogenezis imperfekta gibi sentez bozukluklarında gösterge olabilir. Büyüme ve Paget Hastalığı gibi kemik oluşumunun arttığı durumlarda ise artmaktadır.

Kemik Yıkımı Belirteçleri

Kemik yıkım ürünleri idrar tetkiklerinde ölçülebilmektedir. Hidroksiprolin içeren peptitler başta gelir. Özellikle osteoporoz gibi durumlarda idrar seviyeleri artmaktadır. Hidroksilizin glikozitleri yine kemik rezorpsiyonunu göstermektedir. Asit Fosfataz, lizozomal bir osteoklastik enzimdir. Tıp-5 izoenzimi osteoklastlarda bulunmaktadır. Kemik rezorpsiyonu durumlarında tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP) değerlendirilmesi değerli fakat kullanımı güçtür. İdrar kalsiyumu ve büyüme faktörleri ve sitokinlerin idrarda ölçülmesi de kemik yıkımı hakkında bilgi verebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001; 10: 996–101.
- 2- Bieglmayer C, Prager G, Niederle B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clin Chem* 2002; 48(10): 1731–1738.
- 3- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937): 337–342.
- 4- Brighton CT, Hunt RM. Histochemical localization of calcium in the fracture callus with potassium pyroantimonate. Possible role of chondrocyte mitochondrial calcium in callus calcification. *J Bone Joint Surg* 1986; 68-A(5): 703–715.
- 5- Cawood JI. Small plate osteosynthesis of mandibular fractures. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23(2): 77–91.
- 6- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: S131–139.
- 7- Deftos LJ. Clinical Essentials of Calcium and Skeletal Disorders. Professional Communications; 1998; pp: 15-42.
- 8- Delmas PD. What do we know about biochemical bone markers? *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5(4): 817–830.
- 9- Desai BJ, Meyer MH, Porter S, Kellam JF, Meyer Jr RA. The effect of age on gene expression in adult and juvenile rats following femoral fracture. *J Orthop Trauma* 2003; 17(10): 689–698.
- 10- Feng X. Chemical and biochemical basis of cell-bone matrix interaction in health and disease. *Curr Chem Biol* 2009; 3(2): 189–196.

- 11- Grant SFA, Ralston SH. Genes and osteoporosis. In: *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1997; p: 232–236.
- 12- Gurtner GC, Neligan PC. *Plastic Surgery: Principles*. Elsevier Health Sciences, Amsterdam 2012; p: 1018.
- 13- Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, Lynch S, Friedlaender GE. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg* 2008; 90-A(Suppl 1): 48–54.
- 14- Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In: Fogelman I, Gnanasegaran G, Wall H (Eds.). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer, Heidelberg 2012; p: 29–57.
- 15- Krishnan V. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1202–1209.
- 16- Kwong FNK, Harris MB. Recent developments in the biology of fracture repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16(11): 619–625.
- 17- Mckibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-B(2): 150-162.
- 18- Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease Calcium Distribution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 23–30.
- 19- Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. *Stem Cells* 2007; 25(11): 2896–2902.
- 20- Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005; 280(8): 7317–7325.
- 21- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3318-3325.
- 22- Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontol* 1998; 17: 22–35.
- 23- Sfeir C, Ho L, Doll B a, Azari K, Hollinger JO. Fracture Repair. *Bone Regen Repair Biol Clin Appl* 2005; 11: 21–44.
- 24- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 20: 4-5.
- 25- Taichman RS. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005; 105(7): 2631–2639.
- 26- Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; 4(8): 638–649.

1.2. Omurga (Columna Vertebralis) Anatomisi ve Osteoporotik Değişim

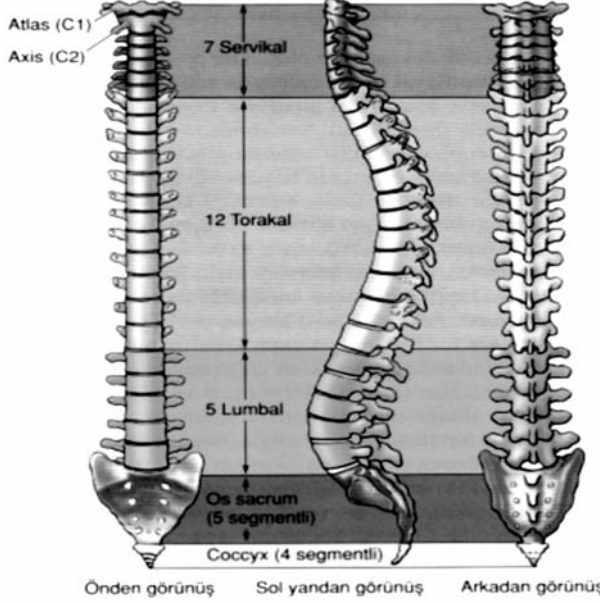
Sinem GERGİN, Necati TATARLI

Omurluk ve zarlarını çevreleyen omurga, kafa tabanından başlayıp boyun ve tüm gövde boyunca uzanan, 33 omurun üst üste sıralanmasıyla oluşmaktadır. Uzunluğu yetişkin erkeklerde yaklaşık 70cm, kadınlarda 60cm olup, uzunluğun 1/4'ü omur gövdeleri arasında bulunan fibro-kartilajinöz yapıdaki 23-24 adet olmak üzere, omur gövdeleri arasında bulunan disklere aittir ⁽¹⁾. Omur sayısı cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. 32 ya da 34 adet olarak da bulunabilmektedir.

Omurga içinde bulunan, omurların gövdeleri ve arkusları tarafından oluşturulan canalis vertebralis, omuriliği içinde bulundurarak korur. Ayrıca vücut ağırlığını taşıyarak postür ve vücut dengesi sağlar, hematopoezde de önemli rol oynar.

Omurga esnek bir yapıya sahiptir. Omurgayı oluşturan kemiklerin ilk 24'ü hareketli eklemler vasıtasıyla birbirine bağlanırken, geriye kalan 9 omur hareketsiz olarak; 5 tane sakral ve 4 tane koksigeal omurların birleşmesinden oluşmaktadır.

Omurga buldukları bölgeye göre 5'e ayrılır. Yukardan aşağıya doğru sayıları ile birlikte; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 4 koksigeal omur bulunmaktadır (Şekil-1) ⁽⁵⁾.



Şekil-1. Columna vertebralis'in üç farklı yönden görünüşü

Erişkinlerde omurga düz bir seyir seyretmez, yayvan 'S' harfi şeklinde olup 4 yerde eğrilikler mevcuttur. Bunlar servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelerde yer alır. Servikal (C1-T2) ve lomber (T12-L5) bölgelerde arkaya doğru konkav iken (lordosis cervicalis ve lordosis lumbalis), torakal (T2-T12) ve sakral (L5-koksiksin tepesi) bölgelerde ise öne doğru konkavdır (kyphosis thoracalis ve kyphosis sacralis). Eğrilikler, intrauterin hayatın 7. haftasında görülmeye başlar. Torakal ve sakral eğrilikler fetal hayatta geliştiği için primer eğriliklerdir ve omurların ön arka kısımları arasındaki yükseklik farkı nedeniyle oluşmaktadır ⁽²⁾. Servikal ve lomber eğrilikler ise fetal hayatta görülmeye başlar fakat doğumdan sonra belirginleşirler. Bu eğrilikler sekonder eğrilik olarak isimlendirilmiş olup discus intervertebralis'lerin ön arka kısımları arasındaki kalınlık farkı nedeniyle oluşmaktadır. Servikal eğrilik yenidoğan başını dik tutmaya başladığında (3-4 ayda), lomber eğrilik ise bebeğin yürümeye başladığında (12-18 ayda) belirginleşir. Lomber eğrilik kadınlarda daha belirgindir ⁽³⁾.

OMUR (VERTEBRAE)

Tipik bir omur;

Omur gövdesi (corpus vertebrae)- önde

Omur kemeri (arcus vertebrae)- arkada

7 adet çıkıntıdan (processus) oluşmuştur. Bu özelliklerin detayları ve diğer farklı özellikleri her bölgede daha kapsamlı olarak incelenecektir.

Omur gövdesi; omurun ön kısmında yer alan kalın, büyük ve yoğun kemik dokusu içeren kısmına denir. Bu özelliği ile ağırlık taşımada önem taşımaktadır; özellikle T4 seviyesinden itibaren aşağı doğru inildikçe genişler. Gövdenin üst ve alt yüzleri pürütlü ve spongiyoz yapıda olup, periferik kısımlarında ise kompakt kemik dokusundan oluşan epifizyal bir halka bulunmaktadır. Gövdenin ön ve arka yüzlerinde bulunan deliklerden besleyici damarlar geçmektedir ⁽¹⁾.

Omur kemeri; Gövdenin arka tarafında bulunan kemer şeklindeki omur bölgesidir. Arcus vertebrae'nin gövdeye tutunan kısa ve sağlam yapılı, uzantısına pediculus arcus vertebrae , arkaya uzanan geniş düz kemik lameller uzantısına ise lamina arcus vertebrae denilir. Pediküllerin üst kısmındaki çentiği, incisura vertebralis superior, alt kısmındaki çentiği ise incisura vertebralis inferior denilir. Komşu omurlar arasında bu çentikler birleşerek foramen intervertebrale' yi oluştururlar. Bu deliklerden spinal sinir kökleri, onlara eşlik eden damarlar ve ganglion spinale bulunur.

Omur gövdesinin arka yüzü ile arcus vertebrae arasında kalan deliğe foramen vertebrale denilir. Omurlar üst üste geldiklerinde bu delikler vertebral kanal'ı oluştururlar. Kanalin içinde; omurilik, spinal sinirler, meninksler, yağ dokusu, spinal sinir kökleri ve damarlar bulunur.

Tipik bir omur arkının üzerinde toplam 7 adet çıkıntı bulunur. Çıkıntılar:

Artiküler çıkıntılar (superior&inferior); lamina ve pediküllerin birleşim yerinden çıkarlar. İki üstte, iki altta olmak üzere 4 tanedir. Üsttekiler pediküllerin üst yüzünden, alttakiler ise pediküllerin alt yüzünden çıkarlar. Bu çıkıntılar kendilerine uyan bir üstteki ve alttaki eklem çıkıntısıyla eşleşirler. Belirli yöndeki hareketleri sınırlayarak, uygun yönlerdeki hareketlerin yapılmasına izin verirler. Omurların öne doğru kaymalarına engel olur ve kısa süreli vücut ağırlığının taşınmasında da görev alırlar ⁽¹⁾.

Transvers çıkıntı; pedikül ve lamina'nın birleşim yerinde arka yana doğru uzanan iki adet çıkıntıdır.

Spinöz çıkıntı; iki yanlı laminaların birleşim yerinden arkaya doğru uzanan tek çıkıntıdır.

Boyun Omurları (Vertebrae Cervicales- C1-C8)

Boyun bölgesinin iskeletini oluşturan 7 adet hareketli omurdan oluşurlar. 24 adet hareketli omurun en küçükleridir. Kafatası ile toraks arasında yerleşmişlerdir. Birincisi, ikincisi ve yedincisi diğer boyun omurlarından farklıdır.

Omur gövdeleri küçük, oval dikdörtgen şeklinde olup, transvers çapı ön arka çapından daha uzundur. Üst artiküler yüz konkav, alt artiküler yüz ise konvektir.

Foramen vertebrale geniş ve üçgen şeklindedir. Bu bölgede omurilik genişleme göstermiştir. C1(atlas), C2(axis) ve C7(vertebra prominens)'nci servikal omurlar atipiklerdir.

Boyun omurlarının en karakteristik özellikleri atipikler de dahil olmak üzere processus transversus'larında yer alan foramen transversarium'dur. Bu deliklerden C7 hariç vertebral arterler, onlara eşlik eden venler ve sempatik pleksus geçer. C7'dekilerden ise sadece aksesuar vertebral venler geçer. Processus transversus'un uçlarında ise iki adet kabarıntı yer alır. Önde olana tuberculum anterius, arkadakine ise tuberculum posterius denir. C6'nın geniş olan tuberculum anterius'u tuberculum caroticum olarak isimlendirilir⁽³⁾.

Gövdenin üst yüzü transvers yönde konkav olup, yan kenarlarında yukarı doğru çıkıntılar mevcuttur. Bu çıkıntılara processus uncinatus denilir.

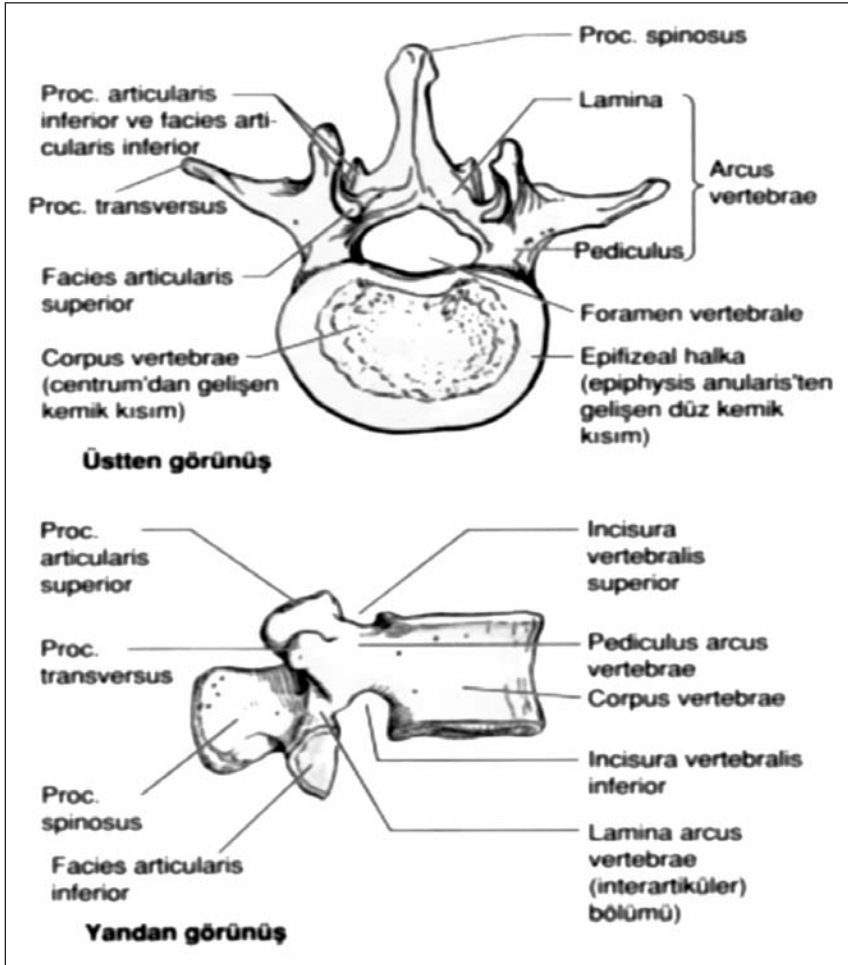
Sırt Omurları (Vertebrae Thoracicae)

12 adet omurdan oluşan göğüs omurlarının en karakteristik özelliği gövdelerinde ve transvers çıkıntılarında kaburgalar için bulunan eklem yüzlerinin olmasıdır. Gövdeleri kalp şeklinde, foramen vertebrale'leri yuvarlak ve küçüktür. Spinöz çıkıntıları uzun ve aşağıya doğrudur.

T1, T9, T10 ve T11 atipiktir. Gövdelerinde kostalar için tam eklem yüzü bulunmaktadır.

Bel Omurları (Vertebrae Lumbares)

Hareketli omurlar arasından en büyük olanıdır. Büyük gövdeleri ve kalın, sağlam laminaları bulunmaktadır. Transvers çıkıntılarının bulunmayışı ile boyun omurlarından, gövdelerinde eklem yüzü bulunmayışı ile de göğüs omurlarından ayrılır. Foramen vertebraleleri üçgen şeklinde, spinöz çıkıntıları ise kısa, küt ve dörtgen şeklinde olup horizontal uzanmaktadır (Şekil-2).



Şekil-2. Tipik bir vertebranın üstten ve yandan görünüşü (L₂)

Sakrum kemiği (Vertebrae Sacrales)

Beş sakral omurun birbiriyle kaynaşması sonucu oluşan geniş ve prizma şeklinde, iki kalça kemiği arasına girmiş bir kemiktir. Pelvis boşluğunun arka üst kısmını yapar. Vertebral kanal'ın devamı şeklinde sakral kanal mevcuttur. Bu kanalda cauda equina'yı oluşturan spinal sinir kökleri bulunur. S5 omurun spinöz çıkıntılarının ve lamina arcus vertebrae'sının bulunmaması sonucu oluşur. Hiatus sacralis içinde; filum terminale, S5 spinal sinir, koksigeal sinir ve gevşek bağ dokusu bulunur.

Koksiks kemiği (Coccyx, Vertebrae Coccygeae)

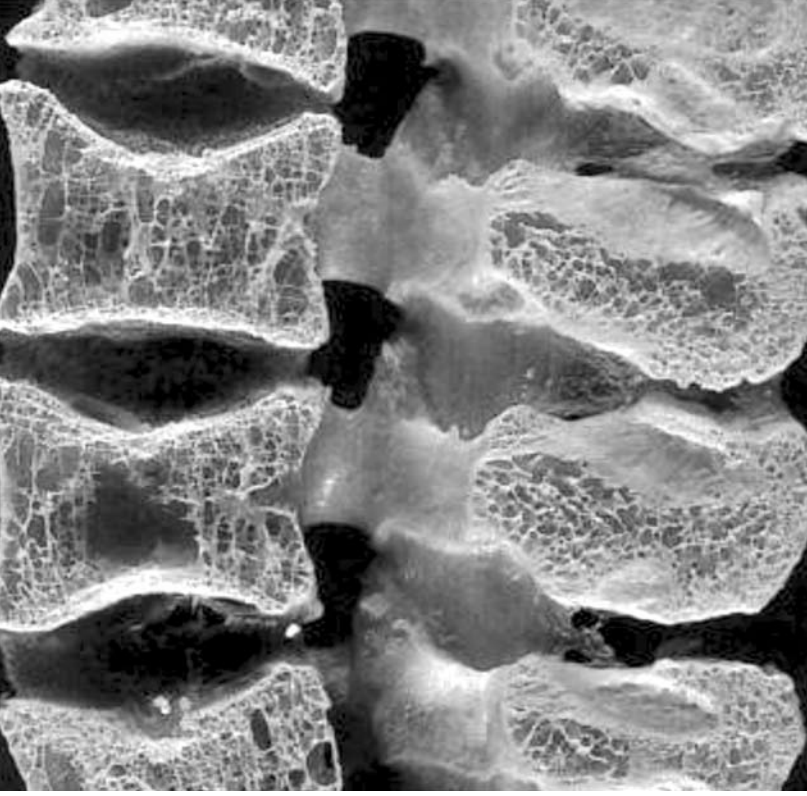
Son dört rudimenter omurun birleşmesinden oluşan küçük, üçgen şeklinde bir kemiktir. En büyüğü ve en geniş birincisi olup, Sakrum'un son segmenti ile eklem yapar. Üst uçtan yukarıya doğru olan çıkıntıya cornu coccygeum denilir.

OSTEOPOROTİK OMURGA

Yaşlılıkta kemiğin organik ve inorganik her iki komponenti azalarak osteoporozisi, kemik miktarında azalmayı oluşturur. Kemikler hassaslaşır, esnekliklerini kaybeder ve kolayca kırılırlar.

Osteoporozda en sık tutulan vertebra bölgesi lomber bölgedir. Lomber kemikler içinde en sık tutulan kemikler de L4 ve L5 kemikleridir. Torakal bölge lomber bölgeye göre daha az osteoporozla maruz kalmakla beraber servikal bölge anatomisi çok nadir olarak tutulur. Fakat en semptomatik tutulum kalça kemiğinde görülür ki özellikle yaşlı kadınlarda osteoporozla bağlı kırıkların görülmesi sıktır.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikro-mimarisinin bozulması ile karakterize, kırık riskinde artış ile sonuçlanan artmış kemik kırılabilirliğine yol açan sistemik bir iskelet hastalığıdır (Şekil-3). Kemik kalitesinde ise kemiğin mimari özellikleri ve kemik döngüsü, hasar birikimi ve kemik mineralizasyonu rol oynar.



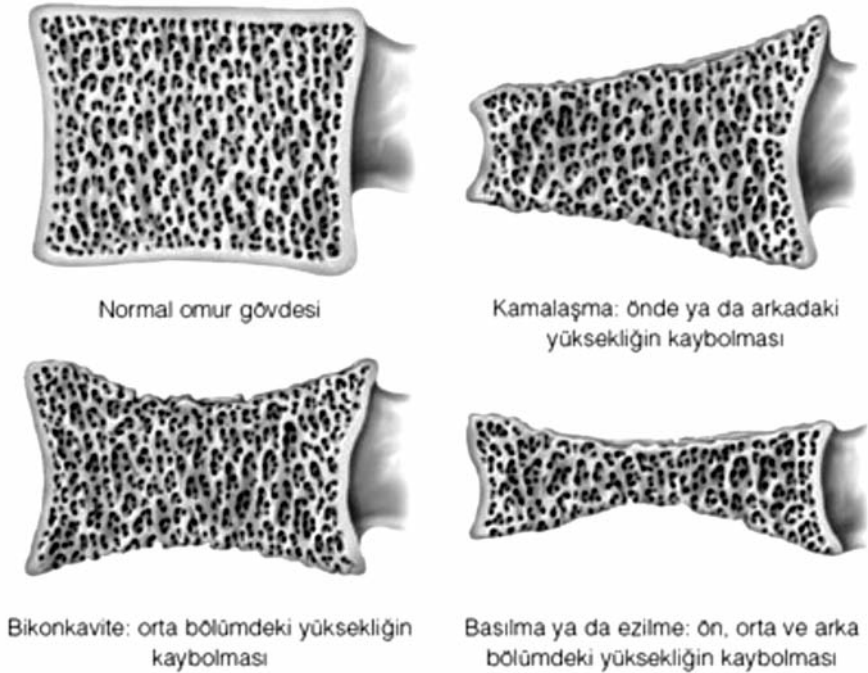
Şekil-3. Osteoporotik omurga

Osteoporozun en önemli klinik sonucu kırıktır. Kemik kırık riskini belirleyen faktörlerden kemiğe ait nedenler kemik kütleinde azalma, mikroyapısal değişiklikler ve geometrik özelliklerdir. Düşme sıklığının artması, koruyucu reflekslerin azalması ve yetersiz yumuşak doku kemik dışı nedenlerdir. Bu faktörlerden en önemlisi kemik kütleisidir. Kemik kütleini belirleyen faktörler de doruk kemik kütlei ve kemik kayıp hızı ve miktarıdır. Bu sebeple osteoporotik kemik kırığı olanlarda kemik kütleinin düşük olması, doruk kemik kütleinin düşük veya kemik kaybının fazla olmasına bağlıdır.

Osteoporotik kemiğin özellikleri incelendiğinde; sıklık olarak yük altında kalan kemikte, yorgunluk adı verilen süreçle bir süre sonra yetersizlik geliştiği, bu süreçte mikro-çatlaklar biriktiği görülmektedir

(Şekil-4). Mikro-hasar kemik mineral dansitesini etkilemezken, kemiğin sertliğinde ve gücünde azalmaya neden olmaktadır. Osteoporozda oluşan kemik kaybı, mikro çatlakların oluşturduğu kronik yorgunluk hasarını tamir etmek için kemik döngüsündeki değişiklikler ve trabeküler kemiği oluşturan trabeküler elemanlar arasındaki bağlantıların kaybolması ile ilişkilidir. Kemik kaybıyla önce trabeküllerde incelme hatta bazı vakalarda trabeküler plaklarda perforasyon görülür. Kortikal kemikte de mikro çatlaklarla rezorpsiyon boşlukları arasında bağlantı vardır. Kemik döngü hızının yüksek olması durumunda kemik kütlelerinden bağımsız olarak kırık riski artmaktadır. Yüksek döngü hızı aynı zamanda matriksin ortalama yaşam süresini azaltarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde yaşam boyu osteoporotik kırık riski % 30-40 olup, sadece kalça kırıkları için bu risk %13-19'dur.



Şekil-4. Osteoporoz

KAYNAKLAR

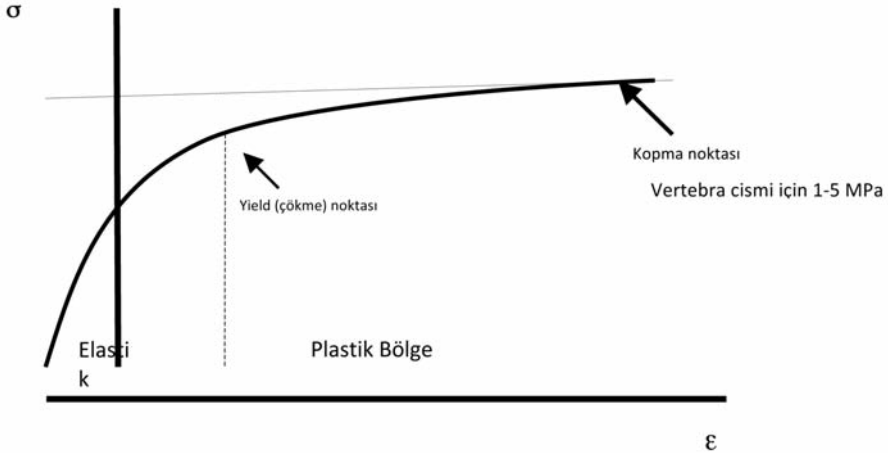
- 1- Arıncı K. Kemikler. In: Elhan A, Arıncı K (Eds.). *Anatomi*. Cilt 1. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2014; pp:58-63.
- 2- Chummy S. Last's anatomy; Regional and Applied Sinnatam. In: Chummy S (Ed.). Churchill Livingstone, Edinburg 1999; pp:543-556.
- 3- Moore L.K. Boyun, Toraks, Sırt. In: Dalley A.F, Moore L.K (Eds.), *Kliniğe Yönelik Anatomi*, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2007; pp:65-66, 432-467, 996-997
- 4- Standring S. The Back. In: Standring S (Eds.), *Gray's Anatomy*. 40 th Edition, Elsevier, Amsterdam 2014; pp:705-763.
- 5- Wilnsberghe DV. Human Anatomy and Physiology. In: Noback CR, Carola R (Eds.) *Human Anatomy and Physiology*. Third edition. WCB / McGraw-Hill, New York 1995; pp:339-421.

1.3. Osteoporotik Omurga Biyomekaniği

Murat KÖKEN, Onur YAMAN

İskelet sisteminde osteoporozdan en çok etkilenen bölge omurgadır. Osteoporoz birincil olarak omurganın statik yapısını etkileyerek biyomekaniği değiştirmekle birlikte dinamik bölümlerinde de dolaylı olarak sıkıntılar yaratmaktadır. Osteoporozla bağlı omurga kırıkları, tipik olarak vücudun boyunda ve şeklinde değişikliklere yol açarlar. Örneğin osteoporozla bağlı vertebra korpus yükseklik kaybına bağlı lomber lordoz azalması arka paravertebral kas grubunun lomber spinal kolona olan hareket kolunu kısaltmaktadır. Tam tersi lomber lordoz artışında da arka anulus beslenmesinde azalma, faset eklemlerden geçen yük artışı ve kanal çapının daralması görülmektedir ⁽¹¹⁾.

Biyomekanikte Young'ın elastik modülü (E), materyallerin sertliğinin ölçütü ve materyallerin deformasyona karşı koyabilmesi ölçütü olarak kullanılmaktadır. Gerilmenin birim şekil değişikliğine oranıdır. $E = \text{stres/gerilme}$ ($E = s/e$) (Şekil-1). Yük dağılımı kapasitesinde elastisite modülü kritik faktördür. Elastisite modülü yüksek ise cisim daha fazla dayanıklıdır. Elastik deformasyon, uzatma ve kısaltmaya uğradıktan sonra eski haline dönebilme yeteneği; plastik deformasyon ise yüklenme kaldırıldıktan sonra dönüşümsüz değişikliktir ⁽¹³⁾.



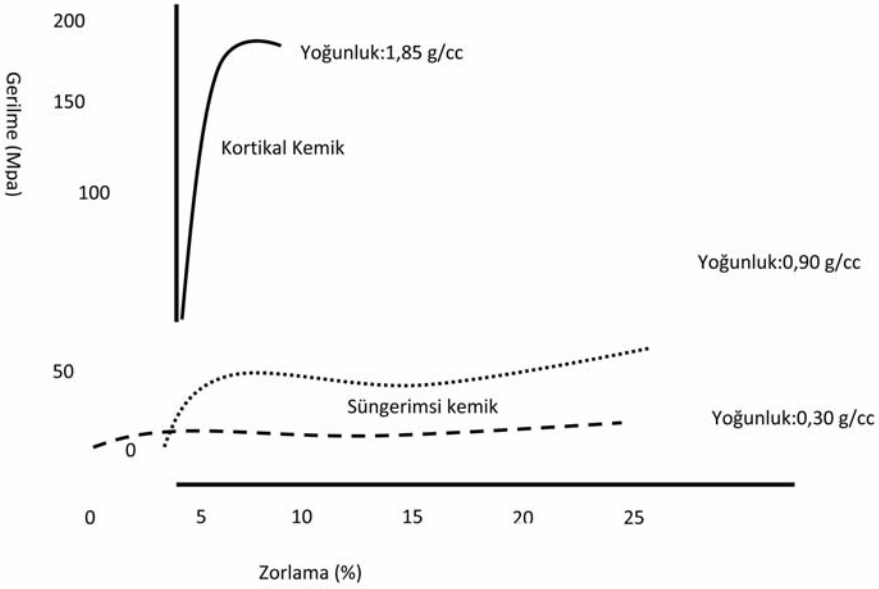
Şekil-1. Stres-Gerim Eğrisi

Kortikal ve süngerimsi kemiğin mekanik özellikleri birbirinden farklıdır. Kortikal kemik, süngerimsi kemikten daha rijittir ve hasardan önce daha yüksek gerilmeye fakat daha düşük zorlamaya dayanır. Deneysel çalışmalarda süngerimsi kemik çökme sınırından önce % 50'ye kadar zorlamaya maruz kalabilir ancak kortikal kemik için zorlama değeri % 1.5'ten % 2.0'ye çıktığında çatlaklar ve kırılır. Gözenekli yapısından dolayı süngerimsi kemik büyük bir enerji depolama kapasitesine sahiptir (Tablo-1).

Tablo-1. Omurga kısımlarının elastisite modulları

Kısım	Elastisite modülü (Young'ın modülü) (Mpa) (MPa=Mega Paskal=106 N/m ²)
Süngerimsi Kemik	100
Kortikal Kemik	10000
Posterior Elemanlar (Pedikül, lamina, Spinoz Proses)	3500
End Plate	500
Intervertebral annulus	1,7
Intervertebral nuklesu	3,4

İki kemik arasındaki fiziksel fark kemiğin yoğunluğu ile ölçülür. Osteoporoz'da süngerimsi kemik boyuna düzlemde incilir ve enine düzlemde bir kısmı emilir. Sonuç olarak süngerimsi kemik dokusu miktarı azalır ve kortikal kemik dokusu incilir. Kemik yoğunluğundaki azalma ve kemiğin boyutundaki ufak bir azalma, kemiğin dayanımını ve rijitliğini azaltır. Kolajen çapraz bağlarında, kemik yoğunluğunda, dayanımında, rijitliğinde ve tokluğundaki azalma, kemiğin kırılma dayanımını artırır (Şekil-2).



Şekil-2. Benzer şartlar altında test edilen farklı kemik yoğunluklarına sahip kortikal ve trabeküler kemiğin tipik gerilme- zorlama grafiğini göstermektedir.

Normalde kemik dansitesi 0.05 g/cm^3 ile 0.30 g/cm^3 arasındadır. Bu aralık yaş, osteoporoz ve omurga seviyesine göre değişim göstermektedir. Dördüncü dekattan sonra erkeklerde % 30, kadınlarda % 50 kemik dansite kaybı olmaktadır ^(5,9). Keller, izole trabeküler kemikte in vitro yaptığı çalışmasında kemik dansitesi ve kompresif yüklenme arasındaki ilişkiyi incelemiş ve düşük trabeküler dansite ($< 0.010 \text{ g/cm}^3$) olduğunda nihai kompresif gücün 0.2 Mpa' dan daha az olduğunu tespit ederek günlük

aktivitelerde dahi yüksek kırık riski olduğunu bildirmiştir⁽⁸⁾. Trabeküler dansitenin 0.05 g/cm^3 altında olması durumunda vertebra kırığı riski %99'a kadar yükselmektedir⁽¹⁶⁾. Omurga kırıkları, düşme sonucunda gelişebilirse de daha çok öksürme, kaldırma, eğilme veya dönme hareketleri sırasında kendiliğinden ortaya çıkabilir. Vertebra kırıkları en sık orta torakal bölgeyi (T_7-T_8) ve torakolomber bileşkeyi ($T_{12}-L_1$) tutar⁽¹⁾.

Euler eğilme teoremine göre bir silindirin eğilmeye dayanımı, silindirin çapı, uzunluğu, ara bağlantıları ile doğru orantılı, elastik modülü ile ters orantılıdır. Vertebral kolonu bir silindir olarak kabul ettiğimizde osteoporozda ilk kaybedilen yatay trabeküllerden dolayı ara bağlantılar zayıflamış, yoğunluk kaybından dolayı çapı ve uzunluğu azalmış ve elastik modülü artmış olacağından eğilmelere karşı dayanımı önemli ölçüde gerilemiş olur⁽³⁻⁴⁾.

Omur cismi (korpus)

Osteoporozda en fazla etkilenen omurga kısmıdır. Omur cismi özellikle kompresif (basma) ve distraktif (çekme) yüklenmelerine karşı koyar. L_4 omurga cisminin statik yüklenmeye karşı en fazla dirence sahip omurdur⁽¹⁴⁾. Omur cisminin iç kısmı süngerimsi kemik ve çevresinde kortikal kemikten oluşan silindirik bir yapıdır. Kortikal kalınlık yaklaşık 0.4 mm 'dir⁽¹⁸⁾. Omurga cismine binen yük transferi korteks üzerinden ve ortadaki süngerimsi kemik yoluyla olmaktadır. Korteksin tüm yüklenmenin % 15'ten azını taşıdığı analizlerle ortaya konmuştur^(10,17). Süngerimsi kemik yükün çoğu kısmını taşımakla birlikte osteoporozda da en fazla etkilenen kısım. Trabeküler yapı vertebra end-plate'lerine yakın yerlerde, ortaya göre daha yoğundur. Osteoporozda ilk kaybedilen kısım yatay trabeküllerdir. Vertebra cisminin yapısal gücünün azalma nedenleri belirgin kemik yoğunluğu kaybıyla birlikte mimarisindeki değişimlerdir⁽¹⁾. Tipik osteoporotik vertebra kırığında vertebra cismi anterior duvar yüksekliği azalmış ve posterior duvar yüksekliği korunmuştur. Bu durum kamalaşmaya yol açar. Torakal bölgede olan kama deformitesi torakal kifoz artışına, lomber bölgedeki kama deformitesi lomber lordozun azalmasına yol açar. Her iki durumda da ağırlık merkezi daha öne kaymış olur⁽²⁰⁾.

Vertebra End-plate

Trabeküllerden gelen yükün diske yada diskten gelen yükün trabeküllere iletilmesini sağlayan yapısal sınırdır. Yaklaşık 0.5mm kalınlıkta ve aynı kalınlıkta kırıldak tabakası ile örtülü ince bir tabakadır. Diskin vertebra gövdesine ekstrude olmasını engeller ve yükün eşit şekilde vertebra cismine dağılmasını sağlar. Yoğun kırıldak tabakası yarı geçirgen özelliktedir. Diskten büyük proteoglikanların kaybını önlemekle birlikte su geçirgenliğine sahiptir. Ayrıca intervertebral diskin sabit olarak tutunmasını sağlamaktadır. End-plate en sağlam yeri posterolaterali, en zayıf yeri ortasıdır. Üst end-plate alt end-plateden daha zayıftır ⁽⁶⁾. Osteoporoz nedeniyle endplate santral kısımların gücünde azalma ve endplate konkavitealarında artış meydana gelmektedir. İntervertebral disk kollapsı ve incelmeleri ve diskin bu konkavite artışı içine çökmesi sonucu gövde yüksekliklerinde azalmalar görülür ⁽¹⁹⁾.

Pedikül ve Faset Eklem

Osteoporozdan omurga cismi kadar direkt etkilenmemektedirler. Omurganın pozisyonuna göre diskin ve fasetlerin yük paylaşımları değişkenlik göstermektedir. Ayakta dik postürde vücut ağırlığının % 70'inin intervertebral disklere ve % 30'unun ise faset eklemlerine aktarıldığı bilinmektedir. Alt lomber fasetler, üst seviyedekilere oranla daha çok yük taşırlar ⁽⁷⁾. Omurgada torsiyonel kuvvetlerin % 55-70'ini intervertebral diskler ile longitudinal ve interspinöz ligamanlar, % 30-45'ini ise bilateral faset eklemleri taşımaktadır ^(12,15). Osteoporozda kamalaşmaya ve disk dejenerasyonunda da disk mesafesi daralmasına bağlı olarak faset eklemlere binen yük artar ve klinik belirtiler ortaya çıkar. Faset eklemler arasındaki kollaps, dejenerasyon ve eklemi innerve eden sinirlerde irritasyon oluşmaktadır. Bazı osteoporotik hastalarda görülen bel ağrısı şikayetinin sebebinin bu irritasyon olabileceği düşünülmektedir ⁽²⁾.

KAYNAKLAR

- 1- Bartl R, Frisch B (Eds.). *Osteoporosis, Diagnosis, Prevention, Therapy*. Second Revised Edition, Springer, Berlin 2009; pp: 7-28.
- 2- Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita HT, King AI. Lumbar facet pain: biomechanics, neuroanatomy, and neurophysiology. *J Biomech* 1996; 29: 1117-1129.
- 3- Crisco JJ, Panjabi MM. Euler stability of the human ligamentous lumbar spine. Part I: Theory. *Clin Biomech* 1992; 7(1): 19-26.
- 4- Crisco JJ, Panjabi MM, Yamamoto I, Oxland TR. Euler stability of the human ligamentous lumbar spine. Part II: Experiment. *Clin Biomech* 1992; 7(1): 27-32.
- 5- Ferguson SJ, Steffen T, Biomechanics of the aging spine. *Eur Spine J* 2003; 12:97-103.
- 6- Grant JP, Oxland TR, Dvorak MF. Mapping the structural properties of the lumbosacral vertebral endplates. *Spine* 2001; 26(8): 889-896.
- 7- Grobler LJ, Robertson PA, Novotny JE, Pope MH. Etiology of spondylolisthesis: assessment of the role played by lumbar facet joint morphology. *Spine* 1993; 18: 80-91.
- 8- Keller TS, Predicting the compressive mechanical behavior of bone. *J Biomech* 1994; 27: 1159-1168.
- 9- Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982; (165): 239-252.
- 10- McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White AA. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg* 1985; 67-A: 1206-1214.
- 11- Miele VJ, Panjabi MM, Benzel EC. Anatomy and biomechanics of the spinal column and cord, *Hand Clin Neurol* 2012; 109: 31-43.
- 12- O'Neill C, Owens DK. Lumbar facet joint pain: time to hit the reset button. *Spine* 2009; 9: 619-622.
- 13- Ozkaya N, Nordin M, Goldsheyder D, Leger D. *Fundamentals Of Biomechanics*, Third edition, Springer, London 2012; p: 60-65.
- 14- Panjabi MM, Goel V, Oxland T, Takata K, Duranceau J, Krag M, Price M. Human lumbar vertebrae: Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine* 1992; 17(3): 299-306.
- 15- Pneumaticos SG, Chatziioannou SN, Hipp JA, Moore WH, Esses SI. Low back pain: prediction of short-term outcome of facet joint injection with bone scintigraphy. *Radiology* 2006; 238: 693-8.

- 16- Resch A, Schneider B, Bernecker P, Battmann A. Risk of vertebral fractures in men: Relationship to mineral density of the vertebral body. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1447-1450.
- 17- Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body. *Spine* 1997; 22: 140-150.
- 18- Silva MJ, Wang C, Keaveny TM, Hayes WC. Direct and computed tomography thickness measurements of the human, lumbar vertebral shell and endplate. *Bone* 1994; 15: 409-414.
- 19- Twomey LT, Taylor JR. Age changes in lumbar vertebrae and intervertebral discs. *Clin Orthop* 1987; 224: 97-104.
- 20- Yuan HA, Brown CW, PhillipsFM. Osteoporotic Spinal Deformity, A Biomechanical Rationale for the Clinical Consequences and Treatment of Vertebral Body Compression Fractures, *J Spinal Disord Tech* 2004; 17(3).

1.4. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Burak KAZANCI, Hakan SABUNCUOĞLU

Osteoporoz kemik gücünün azalması ve kırılabilirliğin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. İlk kez 1829 yılında Jean Georges Lopusstein tarafından gözenekli kemik 'Porous bone' olarak tanımlanan osteoporozun 1940'lı yıllarda kemik kalsifikasyonunda bozukluk olmadan kemik dokunun mikro-mimarisinin bozulması ve kemik dokunun kaybı şeklinde tanımı düzenlenmiştir.

Dünyada insan ömrünün uzaması yaşlı popülasyonun artmasına bağlı önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle hastalığın tanımı, epidemiyolojisi, risk faktörleri, osteoporoz sınıflaması, klinik bulguları ve tanısının öğrenilmesi önem arz eder. Bunun yanı sıra kemik mineral iç ortam dengesi (Homeostasis), kemik döngüsü ve döngüye etkili lokal faktörleri incelemek osteoporoz patolojisini anlamak açısından önemlidir.

Önemli toplumsal sorunlardan birisi olan osteoporoz her iki cinste vertebra, kalça ve diğer bölgelerde kırık riskinin artmasına yol açar. Osteoporozun yol açtığı komplikasyonlar yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle kırık oluşmadan önceki sessiz dönemde tanı koyulması ve olası sakatlıklar önlenmesi oldukça önemlidir. Osteoporoz, her iki cinste kırık riskinde artışa neden olur.

Osteoporoz farklı yönlerden değerlendirilerek sınıflandırılabilir; bunlardan özellikle Tip-1 (postmenapozal) ve Tip-2 (senil) sıkça kullanılır. Tip-1 ve Tip-2 osteoporoz arasında yaş, cinsiyet, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı ve olayın fizyopatolojik özellikleri yönünden farklılıklar vardır (Tablo-1,2)^(3,7).

Tablo-1. Farklı açılardan osteoporoz sınıflamaları

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Etyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	Trabeküler Kortikal
Hitolojik görünüme göre	Hızlı yapım-yıkım döngüsü Yavaş yapım-yıkım döngüsü

Tablo-2. Tip 1 ve 2 osteoporoz karşılaştırması⁽¹⁾

	Tip I (Postmenopozal Osteoporoz)	Tip II (Senil Osteoporoz)
Yaş	51 – 75	75 yaş üzeri
Kadın – Erkek	6:1	2:1
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal + Trabeküler
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, El bileği	Kalça, Pelvis, Tibia, humerus üst uç
Muhtemel Etyopatogenez	Ostrojen Ø	Yaşlanma, ikincil hiperparatiroidi
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı değil
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kalsiyum Emilimi	Azalmış	Azalmış
25 (OH)D 1.25(OH)2D Metabolizması	İkincil Azalmış	Birincil Azalmış

Tüm kadınlarda postmenapozal dönemde özellikle 65 yaş üstünde veya risk faktörleri olan daha genç postmenapozal kadınlarda ve kırık öyküsü olanlarda radyolojik değerlendirme ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır.

Premenapozal kadınlarda ise düşük kemik değeri görülmesi postmenapozal kadınlardaki kadar sık değildir. Premenapozal dönemdeki kemik değeri düşüklüğü ya yetersiz kemik tepe değerine ya da herhangi bir nedenle devamlı kemik kaybına bağlıdır. Kemik tepe değeri, 40 yaşındaki insanın dual enerji X ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile ölçülen kemik mineral dansitesidir. Menapoz döneminden önce kadınlarda kemik kaybı başlar, menopozal dönemde artar ve postmenapozal birkaç yıl daha devam eder. Yıllık kemik kaybı vertebrada % 1.8- 2.3, kalçada 1.0-1.4'dür ⁽²⁾.

Dünyada, 50 yaş üstü üç kadından birinde osteoporoz bulunmaktadır. Elli yaş üzerindeki kadınlarda en az bir vertebrada kırık olma riski % 30, en az bir kalça kırığı oluşma riski ise yaklaşık % 20'dir. Osteoporoz sadece kadınlara özgü bir hastalık değildir. 50-84 yaş arasında yaklaşık % 21 kadında ve % 6 erkekte osteoporoz olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Avrupada 19 ülkede 50-79 yaşları arasında toplam 15.570 kadın ve erkek olguda osteoporozla ilgili vertebral deformiteler incelendiğinde görülme sıklığının kadınlarda % 12 (% 6-21) ve erkeklerde % 12 (% 8-20) olduğu saptanmıştır ⁽⁸⁾. Yaşam boyunca erkeklerin 1/3'ünün osteoporotik kırık riski taşıdığı gösterilmiştir. Tüm vertebra kırıklarının % 14'ü ve tüm kalça kırıklarının % 25-30'u erkeklerde görülmektedir. Osteoporozla ilgili en sık görülen kırık vertebra kırıklarıdır ve mortalite riskini yaklaşık % 60 artırır. Kalça kırığı sıklığı kadınlarda menopozdan yaklaşık 10 yıl sonra artmaya başlarken, erkeklerdeki sıklığı 70 yaşından sonra hızlanır. Kalça kırığının mortalite ve morbiditesi erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazladır ⁽⁹⁾.

Osteoporoz insidansı her ülkede kendi içinde bile farklıdır. Akdeniz Ülkeleri Osteoporoz Çalışması'nda (MEDOS 1988-1989), osteoporozla ilgili kalça kırıklarının Türkiye'de Fransa, İspanya, İtalya, Portekiz ve

Yunanistan'a göre daha az olduğu saptanmıştır. Osteoporotik kalça kırığında kadın/erkek oranı Fransa'da 4,5 bulunmasına karşın ülkemizde birbirine eşit (0,94) olarak saptanmıştır ⁽⁵⁾. Ayrıca kalça kırığının kadın/erkek oranı İstanbul'da 1,4 iken kırsal kesimde (Samsun, Diyarbakır, Erzurum) 0,4 bulunmuştur ^(1,4).

Tüzün ve arkadaşlarının FRAK-TURK çalışmasında 50 yaş ve üzeri kalça kırığı insidansı erkeklerde 4,6/10000, kadınlarda 21,4/10000 olarak saptanmıştır. Türkiye'de Avrupa'ya oranla daha düşük kalça kırığı olmasına rağmen son 20 yılda oranda hızlı bir artış vardır ⁽¹⁰⁾.

Osteoporotik kırıkların önemli nedenlerinden birisi de düşmedir. Kırık olasılığını arttıran klinik olarak değerlendirilen risk faktörleri Tablo-3'de gösterilmiştir. Kötü hava koşulları, kaygan ve ıslak zemin, yaşam alanlarında yetersiz aydınlatma, yerde takılacak eşik ve nesnelerin bulunması gibi çevresel nedenler osteoporotik olan kişilerde düşme sonucu kırık oluşuma olasılığını artırır. Ayrıca kişiye bağlı bazı sağlık problemleri; örneğin görme bozukluğu, kalp ve nörolojik hastalıklar, denge ve yürümenin bozulması, bilişsel bozukluklar ve ilaç kullanımı düşme ihtimalini artırır ⁽⁶⁾.

Tablo-3. Kırık olasılığını arttıran klinik olarak değerlendirilen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Düşük Vücut Kitle İndeksi (<20 kg/m²)
- Daha önceden el bilek, kalça ve vertebra kırık öyküsü
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Femoral boyun kemik mineral yoğunluğu
- Steroid tedavisi : ≥ 5 mg/gün, 3 ay ve daha fazla
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Osteoporozun sekonder nedenleri

KAYNAKLAR

- 1- Alparslan B, Karsan O. Doğu Anadolu Bölgesinde osteoporoz risk faktörleri. XIII. *Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı*. T.H.K Basımevi, Ankara 1994; pp: 171-174.
- 2- Becker CB, Cohen A.,Rosen CJ., Mulder JE. Epidemiology and etiology of premenopausal osteoporosis. In: Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2010.
- 3- Biberoglu S. Osteoporozun patogenezi. In: Kutsal Y.G.(Ed.) *Osteoporoz*. Roche, Ankara 1998; pp: 33-35.
- 4- Dilsen G, Aydin R, Oral A, Sepici V, Alparslan B, Berker C, Aygün F, Erdogan F, Bölükbaşı N, Cinar A. Regional differences in hip fracture risk in Turkey. *Bone* 1993; 14(1): 65-68.
- 5- Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994; 4(5): 253-263.
- 6- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
- 7- Khosla S, Riggs BL, Melton LJ. Clinical spectrum. In: Riggs BL, Melton III LJ (Eds.). *Osteoporosis Etiology, Diagnosis and Management*. Lippincott – Raven, Philadelphia 1990; pp: 205-223.
- 8- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis J A, Silman A J. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the european vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 1010-1018.
- 9- Şenturk T. Erkeklerde Osteoporoz. *J Immunol Rheumatol* 2002; 2(2): 132-38.
- 10- Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA. Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis Int* 2012; 23(3): 949-955.

1.5. Osteoporoz Etiyolojisi

Cumhur Kaan YALTIRIK, Başar ATALAY

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik yapısının bozulması ile karakterize bir hastalık olup, kırık riskinin artmasına neden olur. Pratik olması amacı ile Dünya Sağlık Örgütü, kemik mineral yoğunluğu -2.5 altında olması durumunu osteoporoz olarak tanımlamıştır ⁽¹⁵⁾. Hastalığın en sık formu generalize osteoporoz olup, bütün iskelet sistemini etkilemektedir. Ancak paralizi gibi kas volümünün ve kuvvetinin azaldığı durumlarda iskelet sisteminin lokalize olarak etkilenmesine de neden olabilir ⁽⁹⁾.

Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere ikiye ayrılır. “**Primer osteoporoz**” altında spesifik bir hastalık saptanmayan kemik yoğunluğunun azaldığı durumdur. Altta yatan bir hastalığa/ duruma ya da ilaç kullanımına bağlı gelişen kemik yoğunluğunun azalmasına “**sekonder osteoporoz**” denir ⁽²⁴⁾.

Hastalığın etiyolojisi cinsiyete ve bayan hastaların menapozal durumuna göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle etiyolojik değerlendirme bu faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır.

PREMENAPOZAL KADINLARDA ETİYOLOJİ

Premenapozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz çok daha nadir olarak görülmektedir. Bu dönemdeki hastalarda genellikle altta yatan östrojen yetersizliği, glukokortikoid kullanımı ya da hiperparatiroidizm gibi sekonder bir neden bulunmaktadır. Düşük kemik hacmi uygunsuz doruk kemik kütlesi ya da kemik kaybına bağlı olabilir. Premenapozal kemik kaybı üzerinde çeşitli yaş, ağırlık değişimi, kalsiyum ve vitamin D yetersiz alımı, fiziksel aktivite yetersizliği, alkol bağımlılığı, soygeçmişte osteoporoz varlığı, sigara kullanımı, hamilelik sayısı gibi risk faktörlerinin etkisi vardır.

Sekonder nedenler:

a- Östrojen yetersizliği:

Premenapozal dönemde östrojen yetersizliği kemik dokusunun kaybına ya da uygunsuz doruk kemik kütlesine neden olabilir. Örnekler aşağıda belirtilmiştir.

- Hipogonadotropik hipogonadizm: Beslenme bozukluğu, aşırı egzersiz, hiperprolaktinemi, hipopituitarizm gibi nedenler ile görülebilir ⁽¹⁵⁾.
- Hipergonadotropik hipogonadizm (prematür overyan bozukluk): Östrojen replasmanı yapılmadığı durumlarda görülebilir. Turner Sendromu bulunan kadınlarda görülebilir ⁽¹⁸⁾.
- Meme kanseri nedeni ile kemoterapi alan premenopozal kadınlarda prematür overyan bozukluk tedavinin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir ⁽¹³⁾.
- Diğer endokrin nedenler hipertiroidizm, Cushing hastalığı ve diabetes mellitustur ⁽²⁾.

b- Gastrointestinal bozukluklar:

Subtotal gastrektomi, malabsorpsiyon ve malabsorpsiyona neden olan hastalıklar inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kronik obstruktif sarılık, ağır malnutrisyon, primer biliyer siroz, diyetle ilgili bozukluklar (kalsiyumdan fakir, yüksek proteinli diyet) ⁽²⁾.

c- Bağ dokusu hastalıkları:

Osteogenesis imperfecta, homosistinüri, Marfan sendromu. Romatoid artrit gibi bağ dokusu hastalıkları hem inflamasyon, hem kullanılan ilaçlar hem de hareketsizlik veya kullanmama gibi çoklu faktörlerden dolayı osteoporoza neden olabilirler ⁽⁵⁾.

d- Maligniteler:

Altta yatan multipl myelom, lösemi gibi maligniteler ekarte edilmelidir.

e- İlaçlar:

Glukokortikoidler, antikoagülanlar (heparin), antikonvülzanlar, antidepresanlar ve yüksek doz medroksiprogesteron asetat bu duruma neden olabilir ⁽⁶⁾.

f- Diğer Nedenler:

Sigara kullanımı, kistik fibroz, hipertiroidizm, hiperkalsiüri, osteogenesis imperfecta, depresyon, immobilizasyon ^(5,10,19,22-23).

g- Normal gebelik ve laktasyon:

Özellikle kalça ve spinal osteoporoz görülme olasılığı % 3-5 olarak raporlanmıştır ^(1,20). Paratiroid hormon bağımlı proteinin laktasyon döneminde kalsiyumun kemikten kaybına neden olduğu gösterilmiştir ^(27,29). Kemik kırıkları özellikle gebeliğin 3. trimesterinde ve erken postpartum dönemde görülür. Bu grup hastada altta yatan D vitamin eksikliği araştırılmalıdır. Replasman gebelik kılavuzlarına göre uygulanır.

h- İdiyopatik osteoporoz:

Genç bayanlarda sekonder bir neden olmadan, kalsiyum metabolizması bozuklukları idiyopatik osteoporoz olarak adlandırılmıştır. Osteoblast disfonksiyonu, büyüme hormonu ve Insuline growth factor-1(IGF-1) anormallikleri, subklinik östrojen yetersizliği, artmış kemik döngüsü neden olarak gösterilmiştir ⁽³⁻⁴⁾. İdiyopatik osteoporoz kadın ve erkekte eşit oranda görülmektedir. Genellikle altta yatan bir ailevi osteoporoz hikâyesi mevcuttur ⁽²²⁾.

POSTMENAPOZAL KADINLARDA ETİYOLOJİ

Osteoporoz en sık menapoz sonrası kadınlarda görülür. Bu nedenle birçok rehber bu dönemdeki hastaların tanısı ve tedavisi konusunda bilgi sunmaktadır. Postmenapozal dönemde gelişen osteoporozun en sık gelişim mekanizması östrojen yetersizliği ve yaşlanmadır. Postmenapozal osteoporozda tanı öncelikle detaylı anamnez ve kırıklara neden olabilecek sekonder risk faktörlerinin tanınmasını içermektedir. Genellikle kırık gelişene kadar asemptomatiktir. Ancak birçok hasta kalça ve bacak ağrularından şikayet etmektedir. En önemli faktör osteoporozu neden olabilecek diğer nedenlerin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Osteomalazi, malignite (multiple myeloma vb), Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm gibi diğer nedenler dışlanmalıdır ⁽²⁴⁾. Tanı ve tedavi ile ilgili detaylı bilgilendirme ilgili bölümlerde detaylı olarak ele alınacaktır.

ERKEKLERDE ETİYOLOJİ

Osteoporoz kadınlarda daha sık görülmesine rağmen kalça ve vertebral fraktürlerde gelişen mortalite erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Çalışmalarda Amerika Birleşik Devletlerinde 65 yaş üzerindeki 1.5 milyon erkek hastadaki osteoporoz varlığından bahsedilmektedir ⁽²⁶⁾. Epidemiyolojik çalışmalar erkeklerde osteoporoz nedenlerinin kadınlardaki nedenler ile benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir ⁽¹⁴⁾. Hipogonadizm, glukokortikoid tedavisi, gastrointestinal hastalıklar, vitamin-D eksikliği, antikonvülzan ilaç tedavisi, hiperkalsiüri, ve alkol bağımlılığı en sık saptanabilen osteoporoz nedenleri olarak gösterilmiştir ^(7,14). 55 çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında düşük vücut kitle indeksi, aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı, kronik kortikosteroid kullanımı, geçirilmiş kırık hikâyesi, geçmiş bir yıl içerisinde düşme hikayesi, hipogonadizm, geçirilmiş serebrovasküler olay hikayesi, diyabet hikayesinin düşük kemik yoğunluğuna bağlı kırıkların artmasına neden olduğu raporlanmıştır ⁽⁸⁾. Kadın hastalarda benzer şekilde endokrin, gastrointestinal ve hematolojik hastalıklar da osteoporozu neden olabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar osteoporotik kırık gelişen hastalarda risk faktörlerinin %40-60 oranında gösterilebildiğini raporlamışlardır ⁽¹⁴⁾. Risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

a- Yaşam tarzı ile ilgili faktörler:

- Sigara ve alkol ⁽⁸⁾.
- Kalsiyum ve Vitamin-D eksikliği: Çalışmalar postmenapozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde kalsiyum ve vitamin-D desteğinin yararlı etkisi olduğunu göstermektedir ⁽¹⁶⁾. Yine vitamin-D replasmanı kas güçsüzlüğü üzerine olumlu etkisi nedeni ile düşme riskini azaltarak da olumlu katkı sağlar.
- Fiziksel aktivite: 49- 51 yaşlar arası 2205 erkekte yapılan çalışmada fiziksel aktivitenin fazla olduğu hastalarda kırık riskinin daha az olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾.
- Vücut ağırlığı: Yaşlı hastalarda düşük vücut kitle indeksinin kırık riskini arttırdığı raporlanmıştır ⁽⁹⁾.

b- Genetik faktörler:

Tip 1 kollajen yapısal anormallikleri ve Vitamin D kodlayan genlerdeki varyasyonların etkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların öyküsünde ailevi faktörlerin sorgulanması uygun olur.

c- Hipogonadizm:

Kemik mineral yoğunluğu primer veya sekonder hipogonadizm, gecikmiş puberte, IHH, androjen insensitivitesi olan durumlarda azalmaktadır ^(11-12,28).

d- Büyüme hormon eksikliği, glukokortikoid fazlalığı:

Endojen veya ekzojen kaynaklı glukokortikoid fazlalığı osteoporoza neden olabilmektedir. Ekzojen glukokortikoid fazlalığı erkeklerde gelişen vertebral fraktürlerin % 15'inin nedenidir ⁽²⁵⁾.

e- Hiperkalsiüri:

Özellikle düşük kalsiyum diyet ile beslenen hiperkalsiüri hastalarda osteoporoz gelişir ⁽²¹⁾.

f- İdiyopatik osteoporoz

KAYNAKLAR

- 1- Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 557-563.
- 2- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 795-841.
- 3- Cohen A, Dempster DW, Stein EM, Nickolas TL, Zhou H, McMahon DJ. Increased marrow adiposity in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2782-2791.
- 4- Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Stein EM, Lappe JM, Zhou H. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3095-105.
- 5- Cremin B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982; 8(1): 35-38.
- 6- Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(4): 338-343.
- 7- Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169(3): 138-141.
- 8- Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1861-1870.
- 9- Ensrud KE, Fullman RL, Barrett-Connor E, Cauley JA, Stefanick ML, Fink HA. Voluntary weight reduction in older men increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 1998-2004.
- 10- Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2329-2336.
- 11- Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326(9): 600-604.
- 12- Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 658-665.

- 13- Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1999; 14(12): 2143-2149.
- 14- Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123(6): 452-460.
- 15- Khadilkar AV, Mandlik RM. Epidemiology and treatment of osteoporosis in women: an Indian perspective. *Int J Womens Health* 2015; 7: 841-850.
- 16- Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1221-1230.
- 17- Michaelsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* 2007; 4(6):e199.
- 18- Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 405-410.
- 19- Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58(3): 529-534.
- 20- Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15(1): 129-137.
- 21- Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KH, Baylink DJ, Avioli LV. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1): 138-145.
- 22- Peris P, Guanabens N, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(1): 64-70.
- 23- Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358): 681-689.
- 24- Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353(6): 595-603.
- 25- Seeman E, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75(6): 977-83.
- 26- Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1999; 54(9): 20-22.

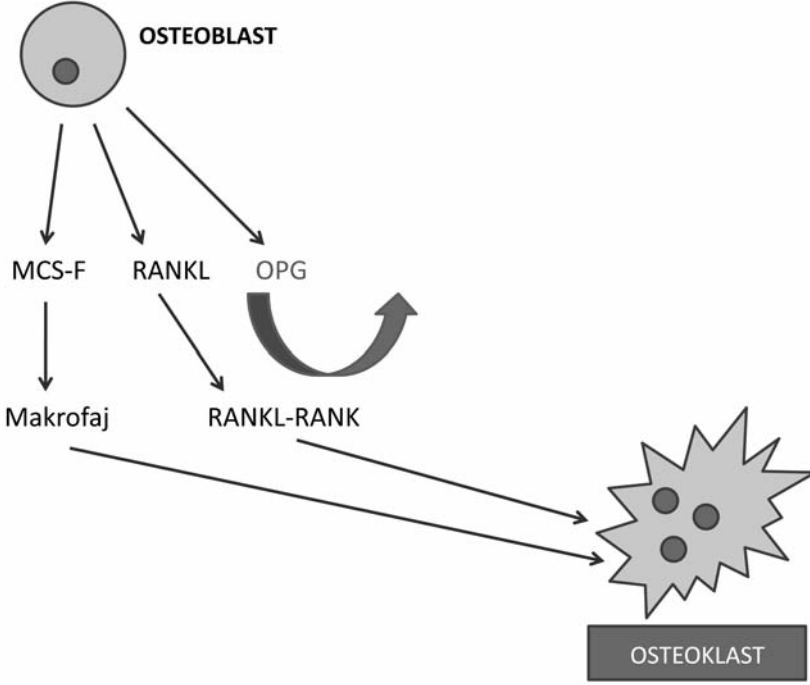
- 27- Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA* 1996; 276(7): 549-554.
- 28- Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bublely G, Ko YJ, Vincelette A. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2787-2791.
- 29- VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest* 2003; 112(9): 1429-1436.

1.6. Osteoporozun Klinik Tipleri ve Patofizyolojisi

Ebru DEMİRALAY

Gelişmekte olan ve erişkin kemik dokusunda 4 tip hücre bulunur. Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler. Osteoprogenitör hücreler mezodermden köken alan kök hücreler olup, yeni osteoblastların oluşumundan sorumludurlar. Osteoblastlar; kemik matriksinin organik kısmının sentezini yapan hücrelerdir. Osteositler ise osteoblastların olgunlaşmış formu olup, kalsifiye kemik matriksi içinde laküna adlı boşluklarda bulunurlar. Kan damarları ile ilişki halinde olup, iyon ve moleküllerin geçişini sağlayarak matriksin beslenmesi ve bakımından sorumludurlar. Osteoklastlar; hemopoetik progenitör hücrelerden gelişen, kemik eritilmesi ile yeniden biçimlenmesinden sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir ⁽⁵⁾. Osteoblastlar ve osteoklastlar dinamik bir denge içerisinde görev yaparak kemiğin biçimlenmesini ve mevcut yapısının devamını sağlarlar (Şekil-1).

Kemik yeniden biçimlenmesi, yaşlanmış veya hasar görmüş kemiğin osteoklastlar tarafından ortadan kaldırılması ve sonrasında osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşturulması sonucu oluşan fizyolojik bir süreçtir ⁽¹⁶⁾.



Şekil-1. Osteoklastik aktivitenin oluşum mekanizması: Osteoblastlar hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerin uyarılmasıyla RANK ligandı eksprese ederler. Aynı zamanda makrofaj yüzeyinde özgül bir reseptöre bağlanan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) salgırlarlar. RANK-RANKL ve M-CSF birlikte çalışarak makrofajları osteoklastlara dönüştürür. Osteoklastların kemik yıkımı yine osteoblastlar tarafından salgılanan osteoprotegerin (OPG) tarafından kontrol edilir.

Erişkin kemik dokusunda tekrarlayan yeniden şekillenme döngüsü vardır. Her döngü birkaç ayda bir olur. Birkaç günlük eritilme fazı ve bunu izleyen yeni kemik oluşumu ile devam eder. İlerleyen yaşlarda, çeşitli faktörler sonucu, yeniden şekillenme döngüsünde kemik eklenme miktarı azalır ⁽¹⁴⁾.

OSTEOPOROZUN PATOGENEZİ

Maksimum kemik kitlesine genç erişkin yaşta ulaşılrken, her iki cinstede 3.-4. dekatlardan sonra osteoblastik aktivitede azalma sonucu kemik yapımı, yıkımından daha fazla olmaya başlar. Yılda ortalama % 0,7 oranında kemik kaybı görülür. Bu kayıplar bol trabeküler kemik içeren yerler olan omurga ve femur boynunda belirgindir ⁽¹³⁾.

Osteoporoz kemik mikro yapısında bozulma ve kemik kitlesinde azalmaya bağlı kemik kırılma hızında artış ile karakterizedir ^(1,3,6-7,13,16). Kompleks genetik ve çevresel komponentleri içeren multifaktöryel etiyolojiye sahip bir hastalıktır ⁽¹⁾.

Kemik kırılma hızında artış çeşitli sebeplerden olabilir. Büyüme sırasında maksimum kemik kitlesi ve sertliği oluşumunda bozukluk bu sebeplerden biridir. Örneğin adolesan dönemde diyetle yetersiz kalsiyum alımı sonucu maksimum kemik kitlesine ulaşamaz ⁽¹³⁾. Yaş veya hastalıklar sonucu gelişen azalmış kalsiyum alımı, vitamin-D yetersizliği ve hiperparatiroidizm kemik kaybı ve kırılma hızında artışa tek başına sebep olmaz; eklenen nöromusküler bozukluklar da riski artırır ⁽¹²⁾.

Paratiroid hormon serum kalsiyumunu dengelemek için paratiroid bezi tarafından salgılanan, böbrek tübülünden kalsiyum geri emilimini arttıran, fosfat geri emilimini inhibe eden ve 1,25 dihidroksi-vitamin-D üretimini uyaran bir hormondur. Aynı zamanda parathormon osteoblastları hücre yüzeyinde bulunan parathormon reseptörleri yoluyla uyararak, çekirdek için reseptör aktivatörü (RANK) ligandının geçişini sağlar. Tümör nekroz faktörü ailesine ait RANK, RANK ligandı (RANKL) ile etkileşime geçtiğinde osteoklastlar aktive olur ve kemik yıkımı meydana gelir.

Osteoblastlar aynı zamanda makrofaj yüzeyinde özgül bir reseptöre bağlanan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) adında bir sitokin salgırlar. RANK-RANKL ve M-CSF birlikte çalışarak makrofajları osteoklastlara dönüştürür.

Kemik yıkımı osteoblastlar tarafından salgılanan osteoprotegerin (OPG) tarafından kontrol edilir. OPG, RANK ligandını bağlayarak RANK ile etkileşimini önleyen sahte bir reseptördür (Şekil-1). RANKL-RANK ve OPG etkileşiminde düzensizlik osteoporoz patogenezinin en önemli nedenidir. Normal durumlarda RANK ligandının RANK yerine OPG'ye bağlanması ile osteoklast oluşumu ve osteoblastların kemik yıkıcı etkisi önlenir ^(12-13,17).

OSTEOPOROZ SINIFLAMASI

PRİMER OSTEOPOROZ

Postmenopozal

Senil

SEKONDER OSTEOPOROZ

Endokrin bozukluklar

- Hiperparatiroidizm
- Hipotiroidizm, hipertiroidizm
- Hipogonadizm
- Hipofiz tümörleri
- Diabetes mellitus
- Addison hastalığı

İlaçlar

- Antikoagülanlar
- Kemoterapi
- Kortikosteroidler
- Antikonvülzanlar
- Alkol

Neoplazi

- Multipl myelom
- Karsinomatozis

Gastrointestinal bozukluklar

- Malabsorbsiyon, malnutrisyon
- Hepatik yetmezlik
- C ve D vitamini yetersizliği

Diğer nedenler

- Osteogenesis imperfekta
- Hareketsizlik
- Akciğer hastalığı
- Homosistinüri
- Anemi
- Romatoid artrit

PRİMER OSTEOPOROZ

Primer osteoporoz en sık görülen tiptir ve postmenapozal osteoporoz ve senil osteoporoz olmak üzere iki alt tipi vardır ^(13,16).

Postmenapozal osteoporoz kadınlarda östrojen yetmezliği sonucu meydana gelirken, senil osteoporoz kadın ve erkeklerde 60-70 yaştan sonra görülür. Senil osteoporozda osteoklast aktivitesinde artış olmadan, osteoblast miktarı ve aktivitesinde ilerleyici düşüş vardır. Reaktif oksijen türevleri, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve parathormon düzeylerindeki değişiklikler azalmış kemik yapımında rol oynar ⁽¹⁶⁾. Yaşlı kadınlarda iki tip osteoporozun birlikte görülmesi tabloyu ağırlaştırır.

Hormonlar kemik oluşumunda en önemli faktörlerdendir. Östrojen, parathormon ve daha az etkili testosteron maksimum kemik oluşumu ve devamının sağlanmasında gereklidir. Östrojen kemik hücrelerine direkt ya da spesifik proteinler veya osteoblast ile osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörler (östrojen reseptör α) yoluyla etki eder ^(2,9,15,18,20).

Postmenapozal Osteoporoz

Postmenapozal östrojen yetersizliği hem kemik hem de kemik dışı aktivite ile osteoporoz oluşumunda rol oynar. Östrojen hormonu osteoblastlara östrojen reseptör α ile etki ederek osteoblastlarda OPG üretimini arttıran bir hormondur. Bu nedenle postmenapozal östrojen yetersizliği oluştuğunda OPG üretimi azalırken RANKL reseptörleri artar ^(12,17).

Östrojen yetersizliğinin iskelet dışı aktivitesinde renal kalsiyum atılımı artar, intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır. Buna ikincil olarak serum parathormon düzeyi artar ⁽¹²⁾.

Senil Osteoporoz

Yaşa bağlı osteoporozda ilerleyen yaşla birlikte osteoblastların çoğalması ve fonksiyonları azalır; matriks sentezi daha az yapılır. Ekstraselüler matriks içerisinde büyüme faktörlerinin etkisi azalır, ancak osteoklastik aktivite devam eder ⁽¹³⁾.

Lokal ve sistemik büyüme faktörleri olan kemik morfojenik protein 2 (BMP-2), IGF gibi kemik yapımında görevli bazı faktörlerin aktivasyon ve üretiminde düzensizlik meydana gelir. Hem yaşa bağlı hem de östrojen yetersizliği sonucu sitokinlerdeki (interlökin-1, interlökin-6) üretim artışı RANKL-RANK etkileşiminde artışa ve OPG üretiminde azalmaya sebep olur ^(12,13).

Mekanik kuvvetler kemik yapımını uyardığından yaşlanma ile birlikte fiziksel aktivitede azalma kemik kaybını artırır ⁽¹³⁾.

SEKONDER OSTEOPOROZ

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Hiperparatiroidizm

Parathormon ile böbrek tübülünden kalsiyum geri emilimi artar, fosfat geri emilimi inhibe olur; osteoblastlarda artmış RANKL üretimi ile osteoklastlarda artmış aktiviteye neden olur. Bu nedenle hiperparatiroidizmde kemik yıkımı artmıştır. Vertebra, el, ayak bileği, kosta ve pelvis kemiklerinde kırık riski artar ⁽¹¹⁾.

Hipertiroidizm – Hipotiroidizm

Ötiroidizm normal iskelet gelişimi ve büyümesi ile erken erişkinlik döneminde en yüksek kemik kitlesine ulaşmada önemli bir etkidir. Tiroid hormon yetersizliği çocuklarda iskelet gelişiminde bozulma ve gecikmiş kemik gelişimi yaşına neden olurken, hipertiroidizm hızlanmış kemik gelişimi ve ileri kemik yaşına sebep olur. Hem hipertiroidizm, hem de hipotiroidizm osteoporoz ve kırık riskinde artışa neden olur. Tirotoksikoz kemik döngüsünü hızlandırır ancak kemik yeniden şekillenme siklusunu kısaltır. Her yeniden şekillenme döngüsünde % 10 mineralize kemik kaybı meydana gelir. Hipotiroidizm ise kemik döngüsü süresini yavaşlatarak osteoporozu neden olur. Aynı zamanda TSH da osteoblast ve osteoklastlar üzerinde direkt etkiye sahiptir ⁽¹¹⁾.

Histomorfojenik çalışmalar tiroid hormonlarının yeni kemik oluşum döngüsünü aktive ettiğini ve osteoblastik, osteoklastik aktiviteyi uyardığını göstermiştir. Hipertiroidizm ikincil osteoporozun önemli nedenlerindedir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm kemik mineral yoğunluğunu bozarak kırık riskini artırır⁽⁴⁾.

Hipogonadizm

Androjenler direkt androjen reseptörü ile veya östrojenlere aromatisasyonları sonucu östrojen reseptör α ile osteoblast ve osteoklastlara etki ederler. Testesteron osteoblastlarda gen ekspresyonunu düzenler ve osteoklastların kemik eritme kapasitesini önler. Ek olarak seks hormonları çeşitli MCS-F, interlökin-1, RANKL, OPG gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına etki eder. Yüksek RANKL seviyeleri düşük serum testesteron düzeylerinde tespit edilmiştir⁽¹¹⁾.

Diabetes Mellitus

Diabette bozulmuş glikoz metabolizması kemik metabolizmasına zarar verir. Klinik çalışmaların çoğunda diabetes mellitus tip 2'de ön kolda kemik kitlesinde azalma görülürken, femur veya lomber vertebralarda kemik kitlesinde azalma saptanmamıştır. Tip 2 diabette osteopeni görülürken tip 1 diabette belirgin değildir. Kemik kitlesindeki değişikliklerde altta yatan mekanizma tip 1 ve tip 2 diabette açık değildir. Mikroanjiopatinin en olası diabetik osteopeni nedeni olduğu düşünülmektedir⁽⁸⁾. Tip 2 diabette insülin ve IGF-1 düzeylerinin yüksekliği sebebiyle kemik kitlesinde artış olmakla birlikte mikrovasküler komplikasyonlar sonucu kırık riskinde artış vardır⁽¹¹⁾.

Büyüme Hormonu Yetersizliği

Büyüme hormonu çocuklarda ve adölesanlarda maksimum kemik kitlesine ulaşmada büyük rol oynar. Büyüme hormonu osteoblastlardaki reseptörler ve lokal üretilen IGF-1 üretimi yoluyla etki eder. Pek çok çalışmada büyüme hormonu yetmezliğinde osteoporoz riskinde artış ve hastaların yarısında vertebral kırık görülmektedir.

Akromegalili hastalarda artmış kemik oluşumu olmasına rağmen 1/3 hastada vertebral mikro kırıklar tespit edilmektedir⁽¹¹⁾.

İLAÇLAR

İlaçlar içerisinde kemik kaybına en çok neden olan glukokortikoidlerdir. Kırıklar en sık vertebra, kosta ve uzun kemik uçlarında görülür. Steroid kullanımında ilk bir yılda kemik kaybı %20'den fazla olabilir ⁽¹⁰⁾. Glukokortikoidler direkt ve indirekt etki ile kemik metabolizmasına etki ederler. Vitamin-D aktivasyonunun önlenmesi ile kalsiyum emiliminin azalması sonucu parathormon düzeylerinde artış meydana gelir. Parathormon yüksekliği tek başına sorumlu değildir. Glukokortikoidler aynı zamanda osteoblastik seri hücrelerine direkt etki ederek öncü hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında azalmaya, apoptoziste artmaya neden olur. Aynı zamanda IGF-1 üretiminde azalma oluşturur. Diğer etkileri ise östrojen ve progesteron üretiminde azalma, osteositlerde apoptoziste artmadır. Glukokortikoidler RANKL ekspresyonunu uyarır, OPG sentezini baskımlarken osteoklast çoğalma ve değişimini arttırır ^(11,14).

Tiroid hormon yükleme tedavisi ve anti-tiroid hormon tedavisinin her ikisi de osteoporoza neden olur. TSH osteoblast ve osteoklastlar üzerinde etkiye sahiptir.

Antikonvülzanlar kemik kaybına neden olabilir. Ancak sebebi açık değildir. Vitamin-D metabolizması ve sekonder hiperparatiroidizmin etkili olduğu düşünülmektedir.

Antikoagülanlardan heparin osteoblast farklılaşması ve aktivitesini azaltarak kemik formasyonunu bozar. OPG'ye bağlanarak RANKL aktivitesini arttırır ⁽¹¹⁾.

GASTROİNTESTİNAL BOZUKLUKLAR

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalarının 1/3'ünde osteoporoz görülmektedir. Azalmış kalsiyum emilimi, ikincil hiperparatiroidizm, artmış enflamatuvar sitokin seviyeleri rol oynar. Enflamatuvar barsak hastalığı olanların 1/3'ünde osteoporoz görülmekte olup vertebra ve koksikte kırıklar sıktır. Kemik kaybı enflamatuvar aktivite, glukokortikoid tedavisi ve diyet bozukluklar ile ilişkilidir. TNF, interlökin seviyelerinde artış osteoklast aktivitesinde

artışa neden olur. Gastrik by-pass ameliyatlarından sonra kalsiyum ve vitamin-D emilimine ikincil gelişen PTH düzeylerindeki artış geç dönemde osteoporoza neden olur ⁽¹¹⁾.

Hemakromatozis

Hastaların 1/3'ünde ikincil gelişen hipogonadizm, karaciğer yetmezliği ve vitamin-D azlığı sonucu osteoporoz meydana gelir. Aynı zamanda yüksek serum demiri direkt kemiğe etki ederek kemik yıkımını artırır ve yapımını azaltır ⁽¹¹⁾.

Kronik Karaciğer Hastalıkları;

Malnutrisyon, glukokortikoid kullanımı, vitamin-D yetersizliği ve hipogonadizm gibi kompleks mekanizmalar sonucu osteoporoz meydana gelir ⁽¹¹⁾.

NEOPLAZİLER

Multipl Myelom

Kemik iliğinin klonal plazma hücre infiltrasyonu, monoklonal immünglobulin üretimi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliğinin görüldüğü multipl myelom kemikte artmış yıkım ve azalmış yapım sonucu litik lezyonlarla karakterizedir. Myeloma hücreleri sitokin ve RANKL üretimini artırır, OPG etkisini bozar ⁽¹¹⁾.

Sistemik Mastositozis

Hematolojik bir hastalık olan mastositoziste vertebral kompresyon kırıkları yaygındır. Yüksek interlökin-6 ve RANKL düzeyleri kemik yıkımını artırır. Yüksek serum sklerostin düzeyleri Wnt sinyalini ve kemik formasyonunu bozar ⁽¹¹⁾. Wnt hücre çoğalmasını uyaran çözünebilir bir faktördür. Hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak çekirdeğe sinyal gönderir. Wnt sinyal yolu osteoblastların çoğalma ve fonksiyonuna etkilidir. Bu sinyal bozukluğunda osteoblast apoptozisi uyarılır ⁽¹⁹⁾.

Diğer Etkenler

Romatoid artrit; eklem erozyonları, periartiküler osteopeni ve sistemik osteoporoz ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritte vertebral kırıklar sıktır. İnterlökin 1, interlökin 2 ve TNF gibi artmış sitokinler osteoklastik aktiviteyi arttırmırlar. Artmış RANKL ve azalmış OPG düzeyleri kemik kaybına ve eklem yüzeyinde erozyona sebep olur.

Ankilozan spondilit; hastalarda osteoporoz %25, osteopeni %50'den fazla oranda görülür. Ankilozan spondilitte TNF- α en önemli etiyolojik faktördür ⁽¹¹⁾.

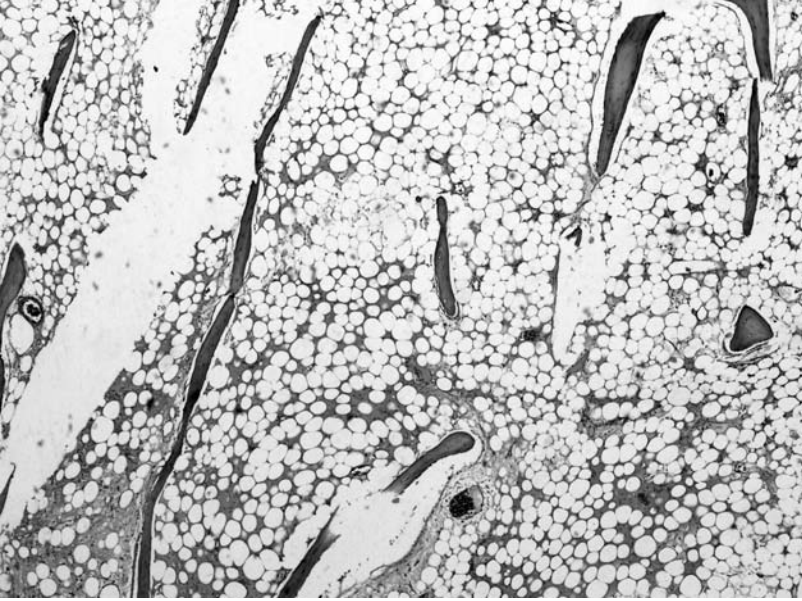
Kronik böbrek yetmezliğinde osteoporoz ve kırık oluşumu multifaktöryel etiyolojiye sahiptir.

Genetik kollajen anormallikleri, artmış β -adrenerjik aktivite, depresyon gibi psikolojik hastalıkların osteoporoz oluşumunda etkileri vardır ^(1,12). Son çalışmalarda Tip-1 kollajen spesifik allellerinin (COL1A1 geni) mutasyonlarında osteoporozun erken yaşlarda olduğu tanımlanmıştır ⁽¹⁴⁾.

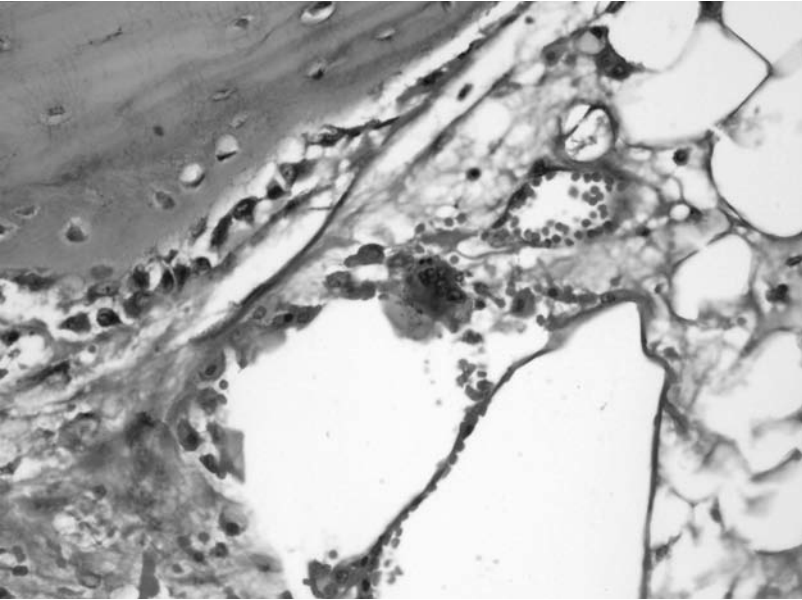
OSTEOPOROZDA HİSTOLOJİ

Osteoporozun özgün bulgusu iskeletin bol trabeküler kemik içeren bölgelerinde belirgin olan kemik kaybıdır. Postmenopozal osteoporozda kemik kaybı özellikle vertebrada kemiklerinde belirgindir. Histopatolojik en önemli bulgu kemik trabeküllerinin normale göre daha ince ve seyrek olmasıdır (Şekil-2).

Havers kanallarında osteoklastik aktivite sebebiyle genişleme görülür. Kemiğin mineral içeriği normaldir. Çoğunlukla osteoblastik ve osteoklastik aktivitede belirgin bir artış ya da azalma yoktur, ancak yüksek döngülü osteoporozda osteoklastik aktivitede artış, düşük döngülü osteoporozda osteoblastik ve osteoklastik aktivitede azalma görülür ^(7,13).



Şekil-2. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi: Kemik trabekülü etrafında osteoblastlar, trabekülde lakünler içerisinde osteositler ve ortada çok çekirdekli osteoklast görülmekte, H&E, x200.



Şekil-3. Osteoporoz histolojisi: İncelmiş kemik trabekülleri arasında yağ hücrelerinden zengin kemik iliği görülmekte, osteoblastik ve osteoklastik aktivitede belirgin artış mevcut değil, H&E, x40.

KAYNAKLAR

- 1- Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo K. Chronic psychological stress as a risk factor of osteoporosis. *JUOEH* 2015; 37: 245-253.
- 2- Bonnelye E, Aubin JE. Estrogen receptor-related receptor alfa: a mediator of estrogen response in bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3115-3121.
- 3- Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in pathogenesis and treatment osteoporosis. *Clin Med* 2015; 15: 92-96.
- 4- Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metabol* 2011; 15: 107-112.
- 5- Eroschenko VP. Bone. Scogno K (Ed). *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005; pp: 73-89.
- 6- Föger-Samwald U, Vekszler G, Hörz-Schuch E, Salem S, Wipperch M, Ritschl P, MOusavi M, Pietschmann P. Molecular mechanisms of osteoporotic hip fractures in elderly women. *Exp Gerontol* 2016; 73: 49-68.
- 7- Khurana JS, Fitzpatrick LA. Osteoporosis and methabolic bone disease. Khurana JS (Ed.). *Bone Pathology*. Humana Press, London 2009; pp: 217-222.
- 8- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk factor for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 2: 493-514.
- 9- Lips P. Vitamin-D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- 10- Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Flavus MJ, Goldring SR, Christakos S (Eds). *Primer on the Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999; pp: 292-296.
- 11- Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and menagement. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 131-151.
- 12- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
- 13- Rosenberg EA. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V (Ed.). *Robbins Basic Patholog*. Elsevier, Philadelphia 2013; pp: 765-796.
- 14- Safadi FF. Bone structure, development and bone biology. In: Khurana JS (Ed.). *Bone Pathology*. Humana Press, Philadelphia 2009; pp: 23-42.
- 15- Seaman E. The structural basis of bone fragility in men. *Bone* 1999; 25: 143-147.
- 16- Simpson Ah, Murray IR. Main differences in osteoporotic fracture models: which should I use? *Injury* 2016; 51: 515-520.
- 17- Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, Kerschach-Schhindl K, Patsch J. Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2009; 10: 230-234.

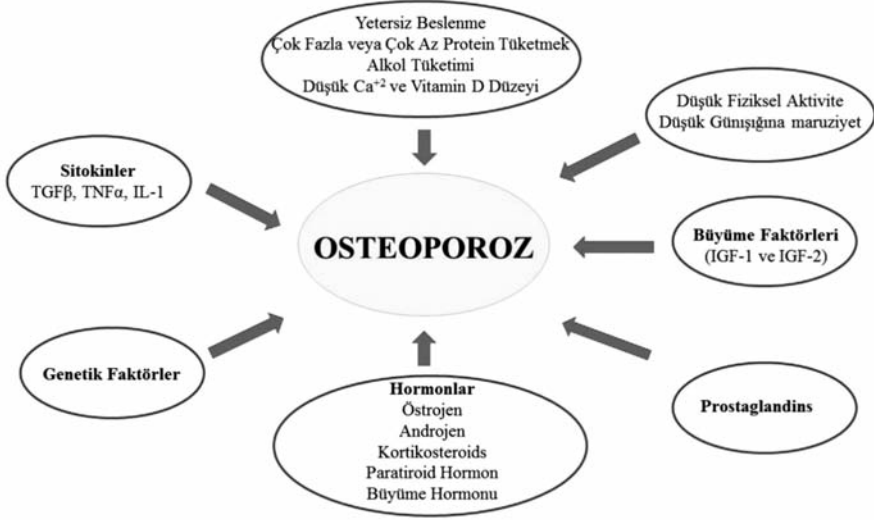
- 18- Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. Perturbed sex steroid status in man with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4949-4953.
- 19- Westendorf J, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts an bone diseases. *Gene* 2004; 341: 19-39.
- 20- Zallone A. Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 173-179.

1.7. Osteoporoz Moleküler ve Genetik Bakış

Seda Güleç YILMAZ, Murat ALTINKILIÇ,
Hüseyin AYHAN, Selvi DUMAN, Turgay İSBİR

OSTEOPOROZ GENETİĞİ

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, hormonal ve çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynadığı multifaktöriyel ve poligenik bir iskelet sistemi hastalığıdır⁽⁷⁾. Yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin osteoporozun patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır^(8,13). Ayrıca sahip olunan genetik özelliklerin kemik fenotipindeki değişikliklerin % 50-85'ninden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Şekil-1)⁽²²⁾.



Şekil-1. Osteoporozu neden olan etkenler

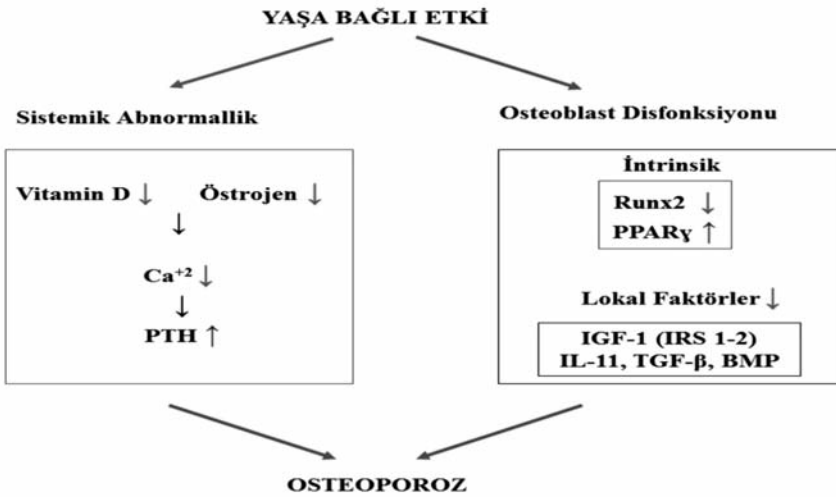
Genetik çalışmalar kapsamında ele alınan polimorfizm araştırmaları çeşitli genlerin farklı toplumlarda etkinliğini incelemektedir. Polimorfizm, gen fonksiyonlarında etki gösteren DNA dizisindeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Bir genin, toplumda % 1'den daha fazla sıklıkla rastlanan varyasyonları polimorfizm olarak ifade edilirken % 1'den daha az görülen değişiklikler mutasyon olarak isimlendirilmektedir. İnsan genomunda en sık rastlanan polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP) ^(23,30). İnsan genomunda çeşitliliğe neden olan SNP'ler bir çok hastalık üzerinde etkin rol oynadığı tespit edilmiştir. SNP'ler fizyolojik ve biyokimyasal yollar üzerine etkili olarak hastalıklara yatkınlığı belirleyebildiği gibi tedavide ilaç yanıtlarını da değiştirebileceği ileri sürülmektedir ^(13,23). Yapılan genetik çalışmalarda hastaların etnik köken, cinsiyet, yaş ve aile öyküsünün polimorfizm etkinliğini belirleyen önemli faktörler olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Hastalığın genetik temellerini aydınlatmak için yapılan araştırmalarda osteoporozla ilişkili çok sayıda aday gen olduğu belirlenmiştir. Söz konusu genler sırasıyla Vitamin D Reseptör Geni (VDR), Tip 1 Kollajen Alfa A1 Zinciri Geni (COL1A1), Östrojen Reseptör Geni (ESRα), İnterlökin Reseptör Geni (IL-R), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), LDL Benzeri

Protein 5 (LRP5), Androjen Reseptör Geni (AR), Progesteron Reseptör Geni (PR), Paratiroid Hormon (PTH), Paratiroid Hormon Reseptörü Geni (PTH1R) olarak örneklendirilmektedir ^(7,22-23). Bireysel farklılıkların önemli bir bölümünden sorumlu olan bu genlerden Vitamin D Reseptör (VDR) ve Östrojen Reseptör (ESR) genleri aşağıda detaylı olarak açıklanmaktadır.

Vitamin-D Reseptör (VDR) Geni

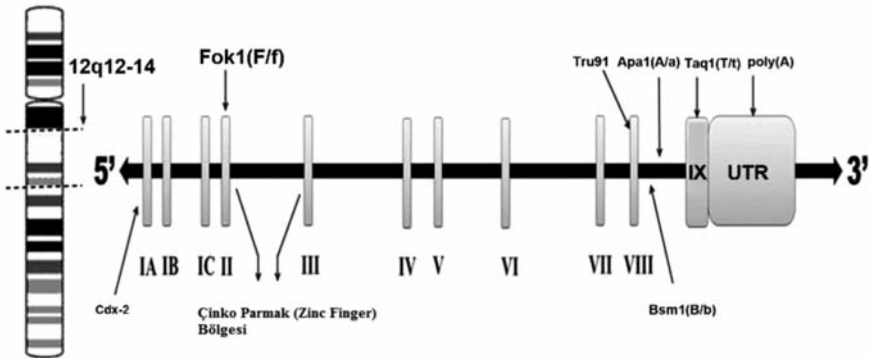
Vitamin D, kalsiyum ve fosfat hemostazında aktif hormonal metabolit olan kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ile etkili olarak kemikte doğru mineralizasyonundan sağlamaktadır. Vitamin D eksikliği çocukluk çağında rikets, yetişkinlerde osteomalaziye neden olmakta ayrıca yetişkinlerde iskelet bütünlüğünün korunmasında da önemli role oynamaktadır ⁽¹²⁾. Yaşlı kişilerde Vitamin D eksikliği, daha az gün ışığı etkisiyle ve böbrekte Vitamin D'nin sentezinin azalması sonucunda oluşmaktadır. Yaşa bağlı Vitamin D eksikliği, vücutta kalsiyum dengesini olumsuz etkilemekte ve parathormon (PTH) düzeyinde artışa neden olarak kemik yoğunluğunda azalmaya kemik kırılma riskinde ise artışa neden olmaktadır (Şekil-2) ⁽⁹⁾.



Şekil-2. Yaşlanmanın Vitamin D sentezi üzerine etkisi

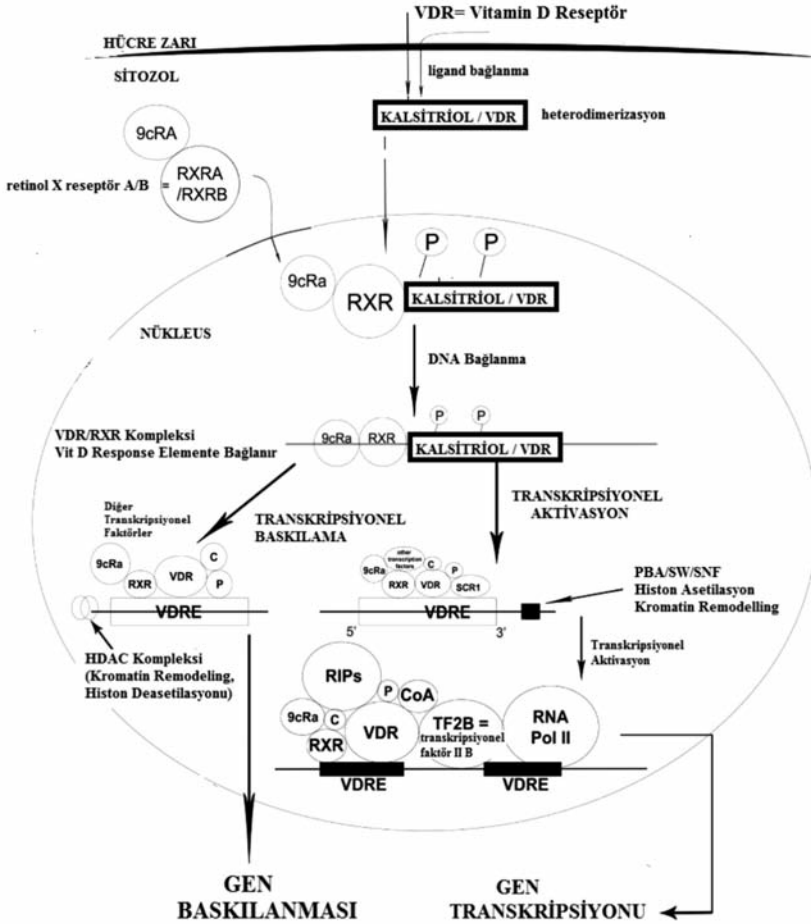
Vitamin D, steroid/tiroid hormon nüklear reseptör ailesinin bir üyesi olan Vitamin D Reseptörü'ne (VDR) bağlanarak fonksiyon gösterir. Kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), ligand olarak görev yaparak VDR'ye bağlanır; kalsiyumun bağırsaktan emilmesini, böbrekten kalsiyum ve fosfatın geri emilimini düzenlerken vücutta paratiroid hormon düzeyinin de belirlenmesinde rol oynamaktadır. VDR proteini, kemik ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen Vitamin D'nin fonksiyonunu belirlemektedir. Bu etki farklı genlerin transkripsiyonunu kontrolü altında gerçekleştirildiği gösterilmiştir ⁽¹²⁾.

VDR geni 12. kromozomun uzun kolunda yer alır (12q13.11). Bu gen 11 ekzondan ve bu ekzonlarla arasında bulunan intronlardan oluşan, yaklaşık olarak 75 baz çifti (bc) içeren bir yapıdır. Onbir ekzondan oluşan bu genin ilk ekzonu transkripsiyonu yapılmazken kalan 10 ekzon VDR proteini kodlar. Yapılan ileri seviye analizlerde ekzonların fonksiyonları daha detaylanmıştır. 1A, 1B, 1C ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar, diğer 8 ekzondan yapısal gen ürünü olan proteinleri transkripsiyonundan sorumludur. VDR geni, 1B ve 1C ekzonlarının fonksiyonu nedeniyle 3 farklı mRNA izoformu oluşturmaktadır. Exon 1A, GC bazları açısından yoğunluk gösterir. Ekzon 2 ve ekzon 3 DNA bağlanma domaini kodlarken ekzon 4 ve 9 ligand bağlanma bölgesini kodlamaktadır. Nüklear reseptörler birçok transkripsiyon başlangıç bölgesine sahiptir ve birçoğu tipik promotör bölge içerirken TATA kutusu içermemesi sıklıkla görülmektedir. VDR geninin ifadesi dokulara özgü promotör bölgeler tarafından kontrol edilmektedir (Şekil-3) ⁽³⁶⁾.



Şekil-3. Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Yapısı

Vitamin D reseptörü ve Kalsiterol oluşturduğu heterodimerizasyona uğrayarak nükleusa geçer, burada kalsitriol-VDR, retinol X reseptör (RXR), 9cRa transkripsiyon faktörü multikompleksi kompleksi oluşturur ve bu kompleks fosforile olarak DNA'nın Vitamin D respond elementine bağlanmasını sağlar. Bu aşamadan sonra birçok ko-aktivatör ve ko-represör molekülün görev aldığı yollar transkripsiyonun yapılmasını veya engellenmesini sağlar. PBA/SW/SNF (Histon Asetilasyonu, kromatin remodeling gerçekleşir) kompleksinin bulunduğu durumda transkripsiyon aktive olur ve RNA Pol II ve Transkripsiyon Faktör IIB aracılığı ile gene transkripsiyonu gerçekleşir. PBA/SW/SNF kompleksinin bulunmaması durumunda ise gen transkripsiyonu gerçekleşmez (Şekil-4) (14).



Şekil-4. VDR Gen Düzenlenmesi

VDR gen polimorfizmleri üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir ⁽³¹⁾. Bunun nedeninin bu genin etkinliğinin Vitamin D düzeyi, Ca⁺² gibi dış nedenlere bağlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. VDR polimorfizlerinin kalsitriol tedavisine cevap olarak farklılık göstermiş olup, bunun yanında kemik yoğunluğu (BMD) ve kemik yapım-yıkım döngüsünden bağımsız olarak kemik kırığı riskini etkileyebileceği savı ileri sürülmektedir ⁽¹⁸⁾. VDR geninin farklı bölgelerindeki polimorfizmlerinin kemik yoğunluğu üzerine etkisi ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda araştırma bulunmaktadır ⁽¹⁷⁾. Bu çalışmalarda çalışılan grupların yaş, cinsiyet ve popülasyon farklarından kaynaklı olarak birbirinden farklı sonuçlar gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda BMD değişimlerinin % 75'inin genotip özelliğine bağlı olduğu savı ileri sürülse de bu ilişkinin daha az düzeyde olduğunu tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (Tablo-1) ^(20,29).

Çeşitli araştırmacılar tarafından VDR geninde tanımlanan çok sayıda polimorfizm bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın incelenenlerin başında *Fok1* restriksiyon enzimi ile tanımlanan varyasyonudur ⁽¹¹⁾. Ekzon 2'de yer alan *Fok1* polimorfizmi kesimin gerçekleştiği allelde transkripsiyonun ilk başladığı ATG dizisinde ise normal (f alleli: doğal tip), bir sonraki ATG dizisinde başladığında ise daha fonksiyonel ancak daha kısa (F alleli: mutant) transkripte edilir. SNP olan varyasyonda başlangıç kodonu olan ATG'de bulunan T→C değişimi olur ATG dizisi ACG ye dönüşür. Bu değişim transkripsiyonun ikinci ATG dizisinden başlamasına neden olarak (F alleli: mutant) 3 amino asit daha kısa olan (424 amino asit) VDR proteini translasyonu sonucunda gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda *Fok1* polimorfizminin BMD üzerine etkisinin etnik köken, yaş, menapoz durumu ve iskelet bölgesine göre değişmesinin yanı sıra kalsiyum tedavisi gibi faktörlerden etkilendiği tespit edilmiştir ^(2,5,11).

Tablo-1. VDR polimorfizm çalışmaları örnekleri ve özet sonuçları.

(n: katılımcı sayısı, BMD: Kemik yoğunluğu, LS: Lumbar omurga, FN: Femur boynu, vs: karşılaştırma, BsmI Polimorfizmi; BB: doğal tip homozigot, Bb: Heterozigot, bb: Mutant homozigot, ApaI Polimorfizmi; AA: doğal tip homozigot, Aa: Heterozigot, aa: Mutant homozigot, EcoRV Polimorfizmi; EE: doğal tip homozigot, Ee: Heterozigot, ee: Mutant homozigot, TaqI Polimorfizmi; TT: doğal tip homozigot, Tt: Heterozigot, tt: Mutant homozigot, FokI Polimorfizmi; FF: doğal tip homozigot, Ff: Heterozigot, ff: Mutant homozigot.)

Polimorfizm n	Popülasyon Özellikleri	Fenotip ve Etki	p Değeri	Referans
BsmI	250 Sağlıklı Beyaz İkiizler	LS'nin BMD, FN, Ward üçgeni (bb>Bb>BB)	LS (0,000054), FN (0,038), Ward's (0,033)	Morrison et al. 1992 ^[19]
BsmI, ApaI, EcoRV	91 Beyaz Irk	Osteokalsin konsantrasyonu (BB>bb; AA>aa; EE>ee)	BB vs bb (0,001), AA vs aa (0,001) EE vs ee (0,015)	Morrison et al. 1994 ^[20]
TaqI	190 95 dizigot ikiz, 50-69 yaş arası postmenapoz kadın	BMD (Lumbar, FN, Ward üçgeni, tüm vücut) (TT>tt)	Tüm vücut (0,007) Ward's (0,008) Lumbar (0,033) Femoral (0,034)	Spector et al. 1995 ^[26]
BsmI, ApaI, TaqI	202 Sağlıklı premenapozal Japon Kadınlar	BMD (Bb<bb) Kalsitriol (Bb>bb) BbAATt<bbaaTT)		Tokita et al. 1996 ^[27]
BsmI, ApaI, TaqI	1782 55-80 yaş kadın erkek	FN BMD (bAT<tüm haplotipler)	0,04	Uitterlinden et al. 1996 ^[28]
FokI	154 Postmenapozal Amerikalı kadınlar	Tüm katılımcı FN BMD (ff<FF) Sadece beyaz BMD (ff<FF)	Tüm katılımcılar (0,015) Sadece beyaz (0,001)	Harris et al, 1997 ^[11]
FokI	72 7-12 yaş arası sağlıklı çocuklar	BMD (FF>Ff>ff) Kalsiyum emilimi (FF>Ff>ff)	0,02 0,04	Ames et al. 1999 ^[2]
BsmI	75 20-29 yaş arası Genç Finliler	LS ve FN BMD (bb>BB)	LS (0,030) FN (0,049)	Viitanen et al. 1996 ^[32]
BsmI	127 20-47 yaş arası Brezilyalı kadınlar	LS BMD (bb>BB) FN BMD (bb>bb>BB)	<0,05	Lazaretti-Castro et al. 1997 ^[18]
FokI	163 Postmenapozal Çinli kadınlar	LS BMD (Ff>ff)	0,029	Chen et al. 2002 ^[5]

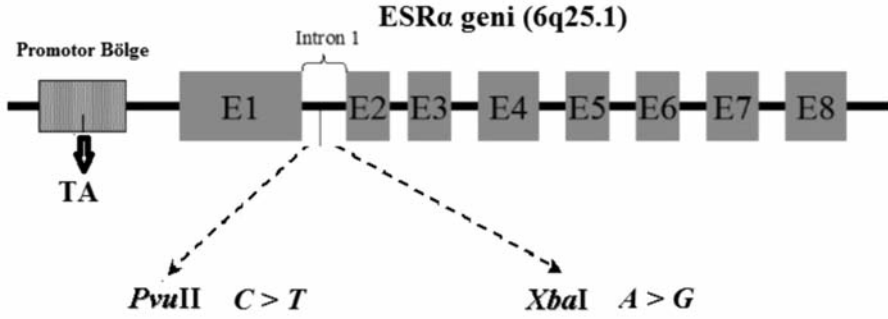
Bsml polimorfizmi intron 8 ile ekzon 9 arasında yer alan bölgede gerçekleşmektedir. Bu polimorfizm sonucunda oluşan amino asit dizisinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı için sessiz (silent) mutasyon olarak adlandırılmakta olup bu varyasyonun mRNA stabilitesinde değişikliğe neden olarak gen ifadesini etkilediği saptanmıştır⁽³²⁾. Bu polimorfizmi tanımlamak için *Bsml* restriksiyon enzimi kullanıldığı için bu isimle anılmakta olup normal dizi b alleli, A→G değişimin olduğu varyasyonu B alleli mutant olarak tanımlanmaktadır. *Bsml* polimorfizminin özellikle popülasyonlar arasında farklı etkinlik düzeyleri göstermektedir^(18,32). Avrupa popülasyonlarında B alleli daha yaygınken Asya popülasyonlarında b alleleline daha sık rastlanmaktadır. Vitamin D metabolitleri ile yapılan tedavilere Asyalıların daha iyi yanıt vermesinin *Bsml* polimorfizminin b allel varyasyonundan kaynaklanabileceği izlenimi vermektedir⁽²⁷⁾.

VDR gen polimorfizmlerinden en sık incelenen diğer bir varyasyon *Apal* polimorfizmidir⁽²⁰⁾. 8. İntronun 5' ucunda yer alan tek nükleotid değişimi (A→C) sonucunda oluşan bu varyasyonda *Apal* restriksiyon enzimi ile tespit edildiği için enzimin ismi ile adlandırılmaktadır. TaqI VDR polimorfizmi aynı isim taşıyan restriksiyon enzimi kullanılarak 9. ekzonda bulunan T→C değişimi sonucunda ATT'nin ATC kodonuna dönüşmesi sonucu oluşmaktadır⁽²⁶⁾.

Östrojen Reseptör (ESR) Geni

Östrojen, kemik metabolizmasında önemli rol oynayan steroid yapıda bir hormondur. Östrojen Reseptör Alfa ($ESR\alpha$) ve Östrojen Reseptör Beta ($ESR\beta$) olmak üzere iki tipi vardır. $ESR\alpha$ Östrojen Reseptör Geni 1 ($ESR1$) tarafından kontrol edilirken ve $ESR\beta$ ise Östrojen Reseptör Geni 2 ($ESR2$) tarafından kodlanmaktadır. $ESR\alpha$ geni 6.kromozomda (6q25.1) alırken $ESR\beta$ geni 14. kromozomda (14q23.2) yer almaktadır⁽¹⁶⁾.

PvuII, *XbaI* ve TA tekrar polimorfizmleri, $ESR\alpha$ geni üzerinde yapılan araştırmalarda en sık incelenen yapılarıdır (Şekil-5)⁽³⁾.

Şekil-5. Östrojen Reseptör Alfa (ESR α) Gen Yapısı

Kullanılan restriksiyon enzimleriyle isimlendirilen *PvuII* ve *XbaI* polimorfizmleri İntron 1'de gerçekleşmektedir. *PvuII* polimorfizmi, sitozin nükleotidinin timine dönüşmesi (C→T), *XbaI* polimorfizminde ise adenin nükleotidinin guanine dönüşümü sonucunda (A→G) sonucu oluşmaktadır^(34,35). *PvuII* enzimi SNP olan bölgeyi tanıyarak kesim yapmakta ve değişim olan bölge p veya t alleli (mutant) olarak tanımlanmaktadır. *XbaI* polimorfizminde kesim olan allel x ya transkripsiyonunda aktif da g alleli (mutant) olarak tanımlanmaktadır. *PvuII* ve *XbaI* polimorfizmlerinin ESR α rol aldığı ve BMD değişimlerine neden olduğu ileri sürülmektedir.^{1,15,24} Farklı popülasyonlarda birbirinden ayrı sonuçlar tespit edilmiş olsa da etkileyen bu polimorfizmlerin sonucunda BMD için önemli proteinlerin sentezinin etkilendiği bilim dünyasında taraftar toplayan bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo-2)⁽³³⁾.

ESR α geninin 5' kontrol bölgesinde yer alan TA polimorfizmi, promotor bölgede yer alan timin ve adenin (TA) tekrar sayısında bir değişim olduğunda oluştuğu tespit edilmiştir. ESR α promotor bölgesi alternatif eksonlar ve farklı transkripsiyonlarının gerçekleşmesine neden olan oldukça karmaşık bir gen organizasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir. TA dinükleotid tekrar uzunluğunda oluşan değişimin, alternatif gen kontrol bölgesi kullanımını etkileyerek farklı ESR α gen ifadesine neden olabileceği belirlenmiştir (Tablo-2)⁽²⁵⁾.

Tablo-2. ESR α polimorfizm çalışmaları örnekleri ve özet sonuçları

(n: katılımcı sayısı, BMD: Kemik yoğunluğu, LS: Lomber omurga, FN: Femur boynu, vs: karşılaştırma, PvuII Polimorfizmi; PP: doğal tip homozigot, Pp: Heterozigot, pp: Mutant homozigot, Xbal Polimorfizmi; XX: doğal tip homozigot, Xx: Heterozigot, xx: Mutant homozigot.)

Polimorfizm	n	Popülasyon Özellikleri	Fenotip ve Etki	p Değeri	Referans
<i>PvuII</i> , Xbal	101	Primer hipertiroidizmlı postmenapozal hastalar	Serum Kalsiyum (PP<Pp, pp) (XX<Xx, xx) LSD BMD (PP<Pp, pp)	(<0,01) (<0,05) (<0,05)	Carling et al. 1997 ^[4]
TA tekrarı	261	28-48 yaş arası pre-perimenapozal kadınlar	Total vücut kalsiyumu	<0,05	Sower et al. 1999 ^[25]
<i>PvuII</i>	54	Tayland premenapoz kadınlar	BMD (Lumbar, FN, Ward üçgeni, tüm vücut) (pp>Pp>PP)	<0,05	Ongphiphadnakul et al. 1998 ^[21]
<i>PvuII</i>	900	55-80 yaş arası postmenapozal Kadınlar	PP genotipi taşıyanlar pp genotipi taşıyanlardan 1 yıl önce menapoza girmektedir	<0,02	Weel et al. 1999 ^[34]
<i>PvuII</i>	253	Pre-postmenapozal kadınlar	LS ve total vücut BMD (pp>Pp>PP)	<0,005	Willing et al. 1998 ^[35]
Xbal	248	Pre-postmenapozal kadınlar	LS (XX>Xx>xx)	<0,05	Willing et al. 1998 ^[35]
<i>PvuII</i>	177	Erken postmenapozal kadınlar	LS'de BMD azalması (PP>Pp>pp)	0,002	Salmen et al 2000 ^[24]
PvuII	108	65 yaş ve üstü sağlıklı beyaz postmenapozal kadınlar	BMI (PP>Pp>pp)	0,04	Deng & Cheng 1999 ^[6]
<i>PvuII</i> , Xbal	229	Postmenapozal Koreli kadınlar	LS BMD (pp<PP) FN BMD (Xx<xx)	<0,05	Kim et al. 2001 ^[15]
<i>PvuII</i> , Xbal	206	Kuzeybatı bölgesin İskoç kadınlar	LS BMD (Px haplotipi taşıyanlar <taşımayanlar) FN BMD (Px haplotipi taşıyanlar<taşımayanlar)	0,002 0,0006	Albagha et al. 2001 ^[1]

KAYNAKLAR

- 1- Albagha OM, McGuigan FE, Reid DM, Ralston SH. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. *J Bone Miner Res* 2009; 16(1): 128-134.
- 2- Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC, Abrams SA. Vitamin D receptor gene FokI polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 1999; 14(5): 740-746.
- 3- Araujo KL, Rezende LCD, Souza LS, Daltoel RD, Madeiral KP, Paesll MF, Herkenhoffll FL, Rangel LBA, Silva IV. Prevalence of estrogen receptor alpha PvuII (c454-397T>C) and XbaI (c454A>G) polymorphisms in a population of Brazilian women. *Braz Arch Biol Technol* 2011; 54(6): 1151-1157.
- 4- Carling T, Kindmark A, Hellman P, Holmberg L, Akerström G, Rastad J. Vitamin D receptor alleles b, a, and T: risk factors for sporadic primary hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231(2): 329-332.
- 5- Chen HY, Chen WC, Hsu CD, Tsai FJ, Tsai CH. Relation of vitamin D receptor FokI start codon polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(2): 93-98.
- 6- Deng HW, Chen WM. Biased tests of association: comparisons of allele frequencies when departing from Hardy-Weinberg proportions. *Am J Epidemiol* 2000; 151(3): 335-337.
- 7- Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5): 723-735.
- 8- Ferrari SL. Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants. *World Rev Nutr Diet* 2005; 95: 35-51.
- 9- Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(2): 319-332.
- 10- Giguère Y, Rousseau F. The genetics of osteoporosis: 'complexities and difficulties'. *Clin Genet* 2000; 57(3):161-9.
- 11- Harris SS, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7):1043-8.
- 12- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) vitamin D: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 543-559.

- 13- Karasik D, Rivadeneira F, Johnson ML. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(6): 323-334.
- 14- Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, Bartnik E, Czarnecki JS, Czarnecka AM, Szczylik C. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches. *Int J Oncol* 2014; 44(2): 349-363.
- 15- Kim JG, Lim KS, Kim EK, Choi YM, Lee JY. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms with bone mass in postmenopausal Korean women. *Menopause* 2001; 8(3): 222-228.
- 16- Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F. Minireview: genomic organization of the human ER α gene promoter region. *Mol Endocrinol* 2001; 15(12): 2057-2063.
- 17- Kurt O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Isbir T, Seyhan MF, Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Mol Biol Rep* 2012; 39(6): 6723-6730.
- 18- Lazaretti-Castro M, Duarte-de-Oliveira MA, Russo EM, Vieira JG. Vitamin D receptor alleles and bone mineral density in a normal premenopausal Brazilian female population. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30(8): 929-932.
- 19- Morrison NA 1992, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(15): 6665-6669.
- 20- Morrison NA 1994, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367(6460): 284-287.
- 21- Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Chailurkit L, Piaseu N, Teerarungsikul K, Sirisriro R, Komindr S, Puavilai G. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with urinary calcium excretion but not with bone mineral density in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(10): 592-596.
- 22- Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2460-2466.
- 23- Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol* 2001; 26(2): 79-94.
- 24- Salmén T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kröger H, Komulainen M, Saarikoski S, Honkanen R, Mäenpää PH. Early postmenopausal bone loss is associated with PvuII estrogen receptor gene polymorphism in Finnish women: effect of hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2000; 15(2): 315-321.
- 25- Sowers M, Willing M, Burns T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch M. Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res* 1999; 14(8): 1411-1419.

- 26- Spector TD, Keen RW, Arden NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ, Baker JR, Sambrook PN, Lanchbury JS. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *BMJ* 1995; 310(6991): 1357-1360.
- 27- Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA, Tawa T, Miura Y, Fukamauchi K, Mitsuhashi N, Irimoto M, Yamamori S, Miura M, Watanabe T, Kuwabara Y, Yabuta K, Eisman JA. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 1003-1009.
- 28- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338(2): 143-156.
- 29- Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, Van Daele PL, Van Duijn CM, Hofman A, Birkenhäger JC, Van Leeuwen JP. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11(9): 1241-1248.
- 30- Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 Sep; 452(2): 287-293.
- 31- Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371(1-2): 1-12.
- 32- Viitanen A, Kärkkäinen M, Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Kainulainen K, Räsänen L, Viikari J, Välimäki MJ, Kontula K. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young finns. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(4): 231-234.
- 33- Wang CL, Tang XY, Chen WQ, Su YX, Zhang CX, Chen YM. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18(3): 295-305.
- 34- Weel AE, Uitterlinden AG, Westendorp IC, Burger H, Schuit SC, Hofman A, Helmerhorst TJ, van Leeuwen JP, Pols HA. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3146-3150.
- 35- Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, Crutchfield M, D'Agostino D, Jannausch M. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4): 695-705.
- 36- Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22(2): 203-217.

II. BÖLÜM
OSTEOPOROZUN
TANISI VE
DEĞERLENDİRİLMESİ

2.1. Osteoporozda Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme

Sinan TANYOLAÇ

Osteoporozda hormonal ve biyokimyasal değerlendirme, gerek hastalığa tanı koymak gerekse ayırıcı tanılara yaklaşımda önem arz etmektedir. Kemik metabolizmasını gösteren bu parametreler osteoblastların ve osteoklastların yan ürünleri olarak kanda ve idrarda tespit edilirler. Bu parametreler ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla, kısa dönem etkinliği yansıtması açısından önemlidirler⁽²³⁾. Bu bölümde biyokimya ve hormon testlerinden ve klinik uygulamasından bahsedilecektir.

BİYOKİMYA TESTLERİ

Kemik dokusu metabolik olarak dinamik bir dokudur. Kemik yapımı ve yıkımı normal şartlar altında bir denge halindedir. Bu süreçte osteoblastlar (kemik yapımı ve formasyonundan sorumlu hücreler), osteoklastlar (kemik resorpsiyonunda rol oynar) ve osteositler (kemik dokusunun idamesini sağlar) ana elementlerdir. Komplikasyonsuz (kırık gelişmemiş) osteoporozda genellikle biyokimyasal parametrelerin normal sınırlarda olduğu gözlemlenir.

Tam Kan Sayımı (Hemogram, TKS)

Tam kan sayımı en çok yapılan kan tahlilidir. Günümüzde otomasyonun yaygınlaşması sonucu birçok parametre tek bir kan örneği ile bakılabilmektedir. Postmenopozal osteoporozda TKS normal sınırlardadır. Sekonder osteoporoz nedenlerinde ise anormallik gösterir. Kronik hastalıklarda (kardiyak, renal, hepatik nedenlere bağlı osteoporozda) anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Osteoporozda karaciğer fonksiyon testlerinin kullanılması öncelikle sekonder osteoporoz etiyolojisini belirlemede kullanılmaktadır. Alanin transaminaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) karaciğer parankim hasarını gösterir. Alkalen fosfotaz (ALP) ve Gamaglutamil transferaz (GGT) ise safra yolları patolojilerinde artış gösterirler. ALP karaciğer kökenli ve daha sonra ayrıntılı bir başlık altında açıklanacak kemik-spesifik ALP olmak üzere alt tipleri mevcuttur. Karaciğer fonksiyon testlerinden osteoporozun tedavisinin takibinde de yararlanılmaktadır ⁽²⁴⁾.

Böbrek Fonksiyon Testleri

Osteoporozun gerek tanı aşamasında gerek ise ilaç seçimi ve takibinde böbrek fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. Bu testler başlıca üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kreatinin klirensi (hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı, eGFR), idrar albümin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein ve idrar kreatinin ve kalsiyum düzeyleridir ⁽²⁰⁾. Üriner kalsiyum düzeyi kalsiyum metabolizması hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Normal düzeyi hakkında genel kabul görmüş bir değer olmasa da kadınlarda 250 mg/24 saat, erkeklerde 300 mg/24 saat yüksek olarak kabul edilebilir ⁽¹⁾. Eğer sekonder osteoporoz nedeni olarak multiple myeloma düşünülüyor ise kanda protein elektroforezi ve idrarda Bence-Jones proteini bakılması gerekir ⁽⁴⁾.

Tiroid Fonksiyon Testleri

Tirotoksikoz durumlarında kemik döngüsünde artış olacağından osteoporozun değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri önem arz eder^(5,14). Hastanın daha önce bir tiroid rahatsızlığı yok ise Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyi bakılması gereklidir.

KEMİK METABOLİZMA TESTLERİ

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde başlangıçta istenmesi gereken kan total kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, albümin ve 25-OH-vitamin-D olmalıdır. Sekonder osteoporoz nedenlerinde, örneğin primer hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, osteomalazi gibi, bu değerlerde anormallikler görülebilir.

Paratiroid hormon (PTH)

PTH paratiroid bezlerinden salgılanan ve kemik metabolizmasında önemli role sahip olan hormondur⁽¹⁸⁾. PTH kanda kalsiyum ve fosfor düzeylerini belirler. Kalsiyum seviyesinin kanda düştüğü durumlarda paratiroid bezinden daha fazla salgılanarak kan kalsiyum düzeyinin normalde tutulmasını sağlar. Bu durumda, vücutta en çok kalsiyumun depo edildiği kemiklerden kana kalsiyum salgılanır. Aynı zamanda PTH böbreklerden kalsiyum ekskresyonunu azaltır. Bununla birlikte vitamin-D'nin aktif forma dönüşünü stimüle ederek, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin artmasına yol açar. Böylece kan kalsiyumunun normal sınırlarda kalmasını sağlar. Kan kalsiyum düzeyinin yüksek olduğu durumda ise PTH salınımı baskılanır.

Vitamin-D

Serum 25-OH kolekalsiferol vitamin-D depolarını en iyi yansıtan testtir. Normal sınırları konusunda dünyada henüz bir uzlaşma olmasa da 30-60ng/ml osteoporoz tedavisinde istenen aralık olarak kabul edilebilir⁽¹³⁾. Vitamin-D intestinal kalsiyum emilimini arttırarak, PTH düzeylerini baskılar. Vitamin-D'nin aktif formu olan 1-25-OH

kolekalsiferol genellikle osteoporozun değerlendirilmesinde yardımcı değildir. Kronik böbrek yetmezliği durumunda 25-OH kolekalsiferolün 1-25-OH kolekalsiferole dönüşümü azalacağından osteoporozun değerlendirilmesinde kullanılabilir ⁽²¹⁾.

KEMİK FORMASYON TESTLERİ

Alkale Fosfataz

ALP kemik metabolizma belirteci olarak yıllardan beri kullanılmaktadır. Serum ALP'nin çeşitli dimerik izoformları mevcuttur. Bu izoformlar; karaciğer, kemik, intestinal, dalak, böbrek ve plasental kaynaklıdır. Karaciğer fonksiyonları normal olan bireylerde total ALP'nin yaklaşık % 50 kadarı karaciğer, %50'si ise kemik kaynaklıdır. Teknolojideki gelişmeler ile kemik spesifik ALP'nin direkt monoklonal antikorlar kullanılarak ölçülmesi sensitivite ve spesifiteyi arttırmıştır ⁽²³⁾. Postmenopozal kadınlarda yüksek düzeylerdeki kemik spesifik ALP değerleri kemik kaybı ve fraktür insidansında belirleyicidir ⁽²²⁾.

Osteokalsin

Osteokalsin 49 aminoasitten oluşan kemik karboksi-glutamik asit içeren bir proteindir. Erişkin osteoblast, odontoblast ve hipertrofik kondroblastlardan salgılanır. Osteoblastlardan salgılanan osteokalsinin bir fraksiyonudur. Serum osteokalsin, osteoblast fonksiyonlarını belirlemede spesifik bir marker olarak değerlendirilmektedir ⁽¹⁰⁾. Serum düzeyi kemik oluşumu ile kuvvetli korelasyon gösterir. Bununla birlikte peptid yapısında olması nedeniyle kanda hızlı bir şekilde degrade olur ve intakt ve fragmente bölümleri kanda bulunur. Osteokalsin fragmentlerinin oluşturduğu heterojenite marker olarak kullanılmasında bazı kısıtlamalar getirmektedir. Serum osteokalsin düzeyleri sirkadyan bir ritim gösterir. Sabahları düzey azalmaya başlar, öğlen en düşük düzeydedir ve akşamüstü yükselip gece yarısından sonra pik seviyesine ulaşır ⁽¹⁷⁾.

Klinik olarak osteokalsinin kemik döngüsünün anlaşılmasındaki en önemli avantajı ise dokuya spesifik olması kişiden kişiye varyasyon

göstermemesidir. Yüksek kemik döngülü hastalıklarda osteokalsin düzeyleri yüksektir. Osteokalsin üretimi 1-25OH kolekalsiferol ile artar. Osteomalazi ve raşitizmde ALP seviyesi yüksek iken osteokalsin düzeyleri düşük olabilmektedir. Glukokortikoid tedavisi görenlerde ise diğer kemik markerlarına göre daha da fazla düşme gösterebilmektedir. K ve D vitamini eksikliğinde, yaşlı hastalarda düşük-karboksillenmiş osteokalsin düzeyleri artmış kırık riski ile birliktelik göstermektedir⁽³⁾.

Prokollojen tip-1(P1NP)

P1NP kollojen oluşumundaki bir önceki basamak olan prokollojenden spesifik proteazları yardımıyla parçalanır. N ve C terminal uzantılara sahiptir⁽¹²⁾. P1NP ölçümü osteoporozda kemik döngüsünü göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Yüksek düzeyleri kemik kaybını ve fraktür riskini belirlemede yol gösterir⁽²⁾.

KEMİK REZORPSİYON TESTLERİ

Kalsiyum

Açlık üriner kalsiyum ölçümü basit ve ucuz bir testtir. Fakat geniş varyasyonlar göstermesi testin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Artmış üriner kalsiyum düzeyleri yüksek osteoklastik aktiviteyi yansıtmaktadır. Osteolitik kemik metastazlı hastalarda da düzey artmış olarak bulunur. Nefrolitiazis eşlik etsin ya da etmesin, hiperkalsiüri düşük kemik yoğunluğunu göstermede önemli bir testtir.

Hidroksiprolin

Kollojenin yıkılması sonucu ortaya çıkan hidroksiprolinin serbest ve proteine bağlı olmak üzere 2 formu bulunmaktadır⁽¹⁶⁾. Kollojen yıkılmasının kemik rezorpsiyonunda en büyük payı olması nedeniyle, idrar hidroksiprolin düzeyleri kemik rezorpsiyonunu göstermesinde önemli bir marker olarak kabul edilmektedir. Fakat hidroksiprolinin % 80-90'ı salgılandıktan sonra metabolize olmaktadır. Diyetle alınan kollojen ve jelatin de idrar ile atılmaktadır. Bu yüzden hidroksiprolin klinik kullanımda daha az kullanılmaktadır.

Kollojen Cross-Linkleri

Hidroksiprolinin aksine piridinolin ve deoksipiridinolin ekstraselüler matrikste kollejeni stabilize eder. Metabolize olmayan bu iki marker da idrarla atılır. Deoksipiridinolin büyük oranda kemik dokusu kaynaklıdır. Bu yüzden piridinoline nazaran kemik rezorbsiyonunu göstermede daha fazla duyarlılığa sahiptir.

Total idrar piridinolin ve deoksipiridinolin ölçümü yüksek performans likit kromatografisi (HPLC) ile yapıldığında kemik rezorbsiyonunu göstermede en hassas yöntemdir. Fakat bu test pahalı ve zaman alıcıdır. Serbest formları için geliştirilmiş immunoassayler, C-terminal telopeptid (CTX) ve N terminal pelopeptid (NTX) gibi cross-link peptid kısımlarına karşı geliştirilmiş immunoassayler rezorbsiyonun derecesini belirlemede daha yaygın olarak kullanılmaktadırlar^(6,9). Kemik döngüsünün belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde bu ölçümler yüksek duyarlılık göstermektedirler. Aynı zamanda düşük kemik yoğunluğuna sahip, hızlı kemik kaybı olan ve büyük ihtimalle kısa süre içerisinde osteoporoz gelişecek olan yüksek kemik döngülü hastaların teşhisinde ve tedavisinde de kullanışlı belirteçlerdir.

Bu belirteçlerin birçoğu sirkadyan ritm göstermekte olup yiyecek ve beslenme durumlarından etkilenmektedirler⁽⁸⁾. Yavropoulou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemik resorbsiyonunun postprandial baskılanmasını araştırmışlardır⁽¹¹⁾. Sonuç olarak kemik dokusunun besin maddelerine fizyolojik cevabının önemli olduğunu saptamışlardır. Açlık serum ve açlık sabah 2. idrar örnekleri en güvenilir sonucu vermektedir.

Diğer Belirteçler

Nonkollejenöz proteinlerin ve glikoproteinlerin göreceli olarak kemik dokusuna yeterli düzeyde spesifiteleri vardır (Tablo-1). Bu da markerların potansiyel olarak kemik döngüsünün değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Kemik sialoprotein (KSP) mineralizasyonunu yeni tamamlamış kemik matriksinde gösterilmiştir. Kuvvetli asidik yapıya sahip KSP'nin hidroksilapatit kristallerine affinitesi yüksektir. Serum seviyeleri özellikle kemik rezorbsiyonu ile birliktelik göstermektedir⁽¹⁵⁾.

Osteoklastlar tarafından salgılanan Tartarat-rezistant asit-fosfotaz-5b ise kemik rezorbsiyonunu göstermede kullanılacak başka bir markerdir^(7,19). Katepsin-K gibi kemik rezorbsiyonunu göstermede kullanılacak belirteçler halen araştırma aşamasındadırlar.

Tablo-1. Kemik dokusunun Non-kollojen Proteinleri *

Kemik dokusunun Non-kollojen Proteinleri

İsim	Muhtemel Fonksiyonu
γ-Karboksiglutamik Asit İçeren Proteinler	
Osteokalsin	Kemik mineral maturasyonunu sağlar
Matriks Gla proteini	Mineralizasyonu inhibe eder
Rgd içeren Glikoproteinler	
Fibronektin	Jelatin ve kollojene bağlanır
Trombospondins	Heparin, kollojen, laminine bağlanır
Vitronektin	Kollojen ve heparine bağlanır
Fibrilin	Elastik fiber formasyonunu regüle eder
Osteopontin	Osteoblast ve osteoklastlarda mekanik stres etkisini düzenler
Kemik sialoprotein	Mineralizasyonu başlatır, kalsiyuma bağlanır
Glikoproteinler	
Alkalin Fosfotaz	Mineralizasyon inhibitörlerini inhibe eder
Osteonektin	Büyüme faktörlerine bağlanır
Tetranektin	Mineralizasyonu düzenler
GAG- İçeren Proteinler	
Biglikan	Kollojen ve TGF-β bağlanır
Dekoran	Fibril çapının belirlenmesinde rol oynar
Fibromodulin	Fibril çapının belirlenmesinde rol oynar, kollojene bağlanır
Osteoadherin	İntegrin aracılıklı hücre bağlanmasını modüle eder
Hyaluronan	Erken kemik formasyonunda sentezlenir

GAG: Glikosaminoglikan, RGD: arginin-glisin-aspartat, TGF- β: Transforming growth factor β.

*17 numaralı referanstan adapte edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000; 67(6): 509-515.
- 2- Bauer DC, Garnero P, Harrison S. For the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Biochemical markers of bone turn- over, hip bone loss and fracture in older men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 2009; 12: 2032-2038.
- 3- Booth SL, Broe KE, Peterson JW. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4904-4909.
- 4- Dimopoulos, M. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23(9): 1545-1556.
- 5- Engler H, Oettli RE, Riesen WF. Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta* 1999; 289: 159-172.
- 6- Fall PM, Kennedy D, Smith JA. Comparison of serum and urine assays for biochemical markers of bone resorption in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy and in men. *Osteoporos Int* 2000; 11: 481-485.
- 7- Halleen JM, Tiitinen SL, Ylipahkala H. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin Lab* 2006; 52: 499-509.
- 8- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 2180-2189.
- 9- Huber F, Traber L, Roth HJ, et al. Markers of bone resorption: measurement in serum, plasma or urine? *Clin Lab* 2003; 49: 203-207.
- 10- Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Relationships between serum osteocalcin vs. serum glucose and lipids levels and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2009; 160: 265-273.
- 11- Karatzoglou I, Yavropoulou MP, Pikilidou M. Postprandial response of bone turnover markers in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9534-9540.
- 12- Klepzig M, Jonas D, Oremek GM. Procollagen type 1 amino-terminal propeptide: a marker for bone metastases in prostate carcinoma. *Anti- Cancer Res* 2009; 29: 671-673.
- 13- Lips P, Hosking D, Lippuner K. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.

- 14- López PJT, López CF, Naharro de Mora F. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011; 8(3): 44–48.
- 15- Malaval L, Wade-Guéye M, Boudiffa M. Bone sialoprotein plays a functional role in bone formation and osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2008; 205(5): 1145–1153.
- 16- Melmed S (Ed.). *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Edition, Chapter 28, Elsevier Saunders, Philadelphia 2015; pp:1316-1317.
- 17- Nielsen HK, Laurberg P, Brixen K, Mosekilde L. Relations between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone, and ionized calcium in normal individuals. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124(4): 391-398.
- 18- Nissenson RA and Juppner H. Parathyroid Hormone. In: Rosen CJ (Ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th Edition, Chapter 26, Wiley-Blackwell, New Jersey 2013; pp: 208-214.
- 19- Obrant KJ, Ivaska KK, Gerdhem P. Biochemical markers of bone turnover are influenced by recently sustained fracture. *Bone* 2005; 36: 786-792.
- 20- Oh MS. Evaluation of renal function, water, electrolytes and acid-base balance. In: McPherson RA, Pincus MR (Eds.). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd edition, 14th Chapter, Elsevier Saunders, Philadelphia 2011; pp: 169-193.
- 21- Rasmussen H. Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 1972; 51(9): 2502-2504.
- 22- Ross PD, Kress BC, Parson RE. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 76-82.
- 23- Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochemist Rev* 2005; 26(4): 97-122.
- 24- Yadav A1, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(1): 52-64.

2.2. Osteoporotik Omurgada Temel Radyodiagnostik

Hanife Gülden DÜZKALIR, Naciye KIŞ

Osteoporoz azalmış kemik yoğunluğu ve kemik dokusundaki mikroyapısal bozulmalarla karakterize, kemik fragilitesinde ve kırıklara duyarlılıkta artma ile sonuçlanan sistemik bir iskelet hastalığıdır⁽⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) 1994 yılında osteoporozu, dual-enerji x-ışını absorpsiyometri (DXA) tekniği ile yapılan ölçümleri temel alarak tanımlamıştır⁽³⁾. Buna göre, kemik mineral yoğunluğu (KMY) normal pik kemik kütlesine göre 2,5 standart sapmanın (SS) altında olan hastalar 'osteoporoz' tanısı alır (Tablo-1).

Tablo-1. DSÖ osteoporoz tanı kriterleri

Normal: Genç erişkin ortalamasına göre -1 SS'dan daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T-skör \geq -1,0)

Osteopeni (Düşük Kemik Kütlesi): Genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 SS arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (-1>T-skör>-2,5)

Osteoporoz: Genç erişkin ortalamasına göre -2,5 SS'nın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T-skör \leq -2,5)

Ciddi osteoporoz (Yerleşmiş Osteoporoz): Genç erişkin ortalamasına göre -2,5 SS'nın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık mevcudiyeti (T-skör \leq -2,5)

Osteoporoz kemiğin en sık görülen metabolik hastalığıdır⁽¹⁶⁾. 'Osteopeni' ise netliği ve tanımlayıcılığı daha az olan, yalnızca radyografilerde iskelet yoğunluğunun azaldığı durumları tanımlar.

Kemik mineralleri ve kemik dokusu oldukça dinamiktir. Her bir dakikada serum kalsiyumunun yaklaşık % 25'i kemiklerdeki kalsiyum tuzlarıyla karşılıklı yer değiştirir. Sağlıklı bireylerde yıllık kemik devir oranı % 5-10'dur. Kemik yoğunluğu çalışmaları, osteoporozun uzamış ve yavaş ilerleyen kemik kaybına bağlı geliştiğini ve bu kaybın trabeküler kemiklerde kortikal kemiklerden fazla olduğunu göstermişlerdir⁽²⁷⁾. Dolayısıyla osteoporoz, trabeküler kemiğin bol olduğu aksiyal iskelette ve uzun kemiklerin proksimal ve distal uçlarında daha belirgindir. Osteoporotik kırıklar radyolojik olarak en sık omurgada izlenmekteyken, klinik semptom yaratma sırasıyla distal radius, kalça, omurga ve proksimal humerustur⁽¹⁷⁾.

Osteoporoz tanısı temel olarak 3 metod ile konur. Bunlar; kemik biyopsisi, biyokimyasal belirteçler ve görüntülemedir. Bu tanı yöntemleri arasında en kullanışlı olanı ise görüntüleme teknikleridir. Osteoporozun değerlendirilmesinde geleneksel radyografi, DXA, morfometri, kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT), kantitatif ultrason ve sanal biyopsili yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır⁽²⁾.

GELENEKSEL RADYOGRAFİLER

Tüm görüntüleme yöntemlerinin temel amacı osteoporozun erken teşhisi ve bu sayede uygun tedavinin başlanıp osteoporotik kırıkların önlenmesidir. Klinik olarak sessiz osteoporotik kırıkların rutin radyoloji raporlarında fark edilmemesi ya da atlanması hiç de nadir değildir (Kuzey Amerika'da % 45, Avrupa'da % 29)⁽¹¹⁾. Bu nedenle raporlarda, gerçekleşmek üzere olan muhtemel bir kırığın radyografik işaretlerinin belirtilmesi büyük önem taşır. Radyografiler kırık ya da ciddi osteoartrit gibi altta yatan diğer komplikasyonların doğrulanmasında, nükleer görüntüleme, DXA veya MRG gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte sıklıkla kullanılır. Maalesef radyografinin osteoporozla ilgili değişikliklere hassasiyeti azdır. Ayrıca, bu değişikliklerin sebebi ne olursa olsun görüntüleri neredeyse aynıdır⁽²⁾. Buna rağmen, radyografilerde izlenen anormallikler kemikteki patolojik değişikliklerle sıkı korelasyon göstermektedirler. Radyografiler

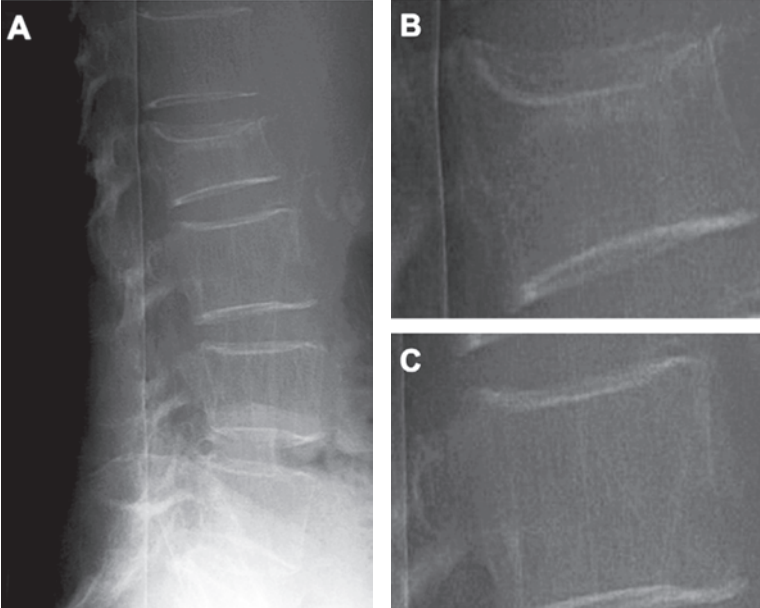
bazen yaygın kemik kaybı ve artmış frajiliteye bağlı kırıkların sebebinin saptanmasında anahtar rolü oynayabilirler. Örneğin; subperiostal rezorbsiyon hiperparatiroidizm için tipik iken, kırık etrafında abartılı kallus oluşumu Cushing hastalığı açısından kuvvetle destekleyicidir ⁽³¹⁾.

Osteoporozun başlıca radyografik bulguları; a) radyolusens artımı, b) kortikal incelme, c) bozulmuş trabeküler patern ve d) kırıklar ve deformitelerdir.

Radyolusens artımı

Kemikteki yetmezliğin direkt bir göstergesidir (Şekil-1).

Bir doku tarafından oluşturulan gölgenin dansitesi, o doku tarafından emilen x-ışını miktarı ile ters orantılıdır. Kemikte bu durum, içerdiği kalsiyumla ilişkilidir. Osteoporotik kemiğin içerdiği mineral miktarı azaldığından, emilen x-ışını da azalır. Sonuç olarak görüntü daha radyolusenttir. Bu durumun radyografide görülebilir hale gelmesi için kemik kitlesinde % 30-50 kaybın gerçekleşmesi gerekir ⁽²⁾.



Şekil-1. (A) Artmış radyolusensin ve kalemle çizilmiş kadar ince kortekslerin izlendiği lateral lomber radyografi, kemik yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak "fazla doz ile çekilmiş" izlenimi vermektedir. (B) L2'de kırığa bağlı üst son plakta fokal kortikal bozulma, subkortikal bant şeklinde dansite artışı ve kamalaşma. (C) L3'de trabeküler kemik yoğunluğunda azalmaya bağlı tipik "Şekil çerçevesi" ya da "hayalet vertebra" görünümü.

Kortikal inceleme

Osteoporoz hem trabeküler hem de kortikal kemiği etkiler. Kortikal kemikteki rezorbsiyon başlıca 3 bölgede gerçekleşir; endosteal, periosteal ve intrakortikal. Yetişkin bir kemiğin tüm yüzeyleri kemiğin yeniden yapılanması için potansiyel alanlardır. Kompakt kemiklerde yeniden yapılanmanın büyük kısmı, korteksin bolca vasküler olan iç ve dış kısımlarında, yani periosteal ve endosteal yüzeylerde gerçekleşir. Osteoporozda rezorbsiyon süreci en aktif olarak endosteal yüzey boyunca görülür. Bu nedenle erken değişikliklerin yorumlanabilmesi güçtür ⁽¹⁴⁾. Ayrıca; hiperparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi gibi kemik devrinin yüksek olduğu durumlarda da benzer değişiklikler izlendiğinden, bu durum kortikal rezorbsiyon açısından spesifik değildir ⁽¹⁶⁾. Osteoporozun erken evrelerinde bazen endosteal taraklanma görülebilse de, yaygın bulgu kortikal incelmeyeyle beraber kemik iliği boşluğunun tedricen genişlemesidir. Şiddetli olgularda korteks kalemle çizilmiş gibi çok ince ve narın izlenir (Şekil-1).

Bozulmuş trabeküler patern

Süngerli kemik daha fazla yüzey alanı sağlar ve metabolik uyarılara daha hızlı yanıt verir. Bu nedenle, osteoporozla bağlı değişiklikleri kortikal kemiğe nazaran daha çabuk yansıtır. Kemik trabeküllerinin kalınlığı 50-200 μm 'dir. Trabeküller uygun ışın dozunda çekilmiş yüksek çözünürlüklü radyografilerde değerlendirilebilirler. Ancak trabeküler patern, komşu doku ve organların diğer bölgelerde neden olduğu gölgeler nedeniyle sadece kalkaneus, distal radius ve bir miktar da kalçada tam olarak değerlendirilebilir ⁽⁶⁾.

Kırıklar ve Deformiteler

Azalmış KMY osteoporotik kırık gelişme ihtimalini artırır. Yine de, bu kırıkların geliştiği hastaların çoğunluğunda KMY osteoporotik aralıktadır ⁽⁹⁾. Kırıkların en sık görüldüğü yerler omurga, kalça ve el bileğidir. Bir kırığın varlığı, yeni kırıkların oluşum riskini artırır. Vertebra kırığının varlığı, takip eden başka bir vertebra kırığı gelişim ihtimalini dört kat artırır ve eklenen her yeni vertebra kırığında diğer vertebralarda kırık riski giderek

artar. Benzer bir şekilde, omurga ya da el bileği kırığı varlığında kalça kırığı gelişme riski iki kat artmıştır⁽²⁰⁾.

Osteoporozda vertebra gövdeleri yoğunluklarını kademeli olarak kaybettiklerinden, radyografilerdeki dansiteleri zamanla çevre yumuşak dokunun dansitesine yaklaşır. Saville⁽²⁸⁾ bu progresif kaybı ve radyolüsen artımını 5 evreye ayırmıştır (Tablo-2).

Tablo-2. Saville indeksi

Evre	Radyografik özellikler
0	Normal dansite
1	Minimal dansite kaybı; son plaklarda hafif belirginleşme
2	Vertikal çizgilenme daha belirgin, son plaklar daha ince görünümde
3	Kemik dansitesinde daha ciddi kayıp, son plaklar daha az belirgin
4	"Hayalet vertebra" / "Şekil çerçevesi" görünümü, trabeküler yapılar görünmez

Ancak bu gibi kalitatif indeksler, yorumlayan hekime göre belirgin farklılıklar gösterebilir. Omurgada kortikal incelme en iyi lateral radyografilerde vertebra son plaklarının değerlendirilmesiyle yapılır. Trabeküler yoğunluğun azalmasıyla birlikte incelmış korteksin çizgisel gölgeleri belirgin hale gelir ve tipik "Resim çerçevesi" görüntüsü oluşur (Şekil-1).

Vertebra kırığı (VK) osteoporozun en sık görülen radyografik bulgusudur. Trabeküllerin kaybı, kırıkların gelişimi için uygun ortamı oluşturur. Osteoporotik VK genellikle karakteristik şekliyle tanınır. Kırıkların dağılımını biyomekanik faktörler etkiler. Fleksiyon esnasında yüklenmenin en belirgin olduğu bölge, torakal kifozun en belirgin olduğu orta torakal bölgedir. Torakolomber bileşkede ise, nispeten daha rijit torakal omurgadan daha hareketli lomber omurgaya geçiş olduğundan, kompresif stres daha fazladır⁽¹⁹⁾. Bu nedenlerden ötürü kırıklar en sık orta torakal ve torakolomber bileşke bölgelerinde gelişir. Vertebra kırıkları T8-L1 ve L4 vertebralarında daha sıktır⁽²⁵⁾.

Vertebra kırıkları anterior, orta ve posterior yükseklik kayıplarına göre tanımlansa da, gereken minimum yükseklik kaybı (örneğin vertebra yüksekliğinin % 15 ya da % 20'si gibi) çeşitli tanımlama şemalarına göre değişir. Genant ve arkadaşları⁽¹³⁾ vertebra kırıklarının ciddiyetinin evrelendirilmesi amacıyla semikantitatif bir skorum sistemi önermişlerdir (Tablo-3).

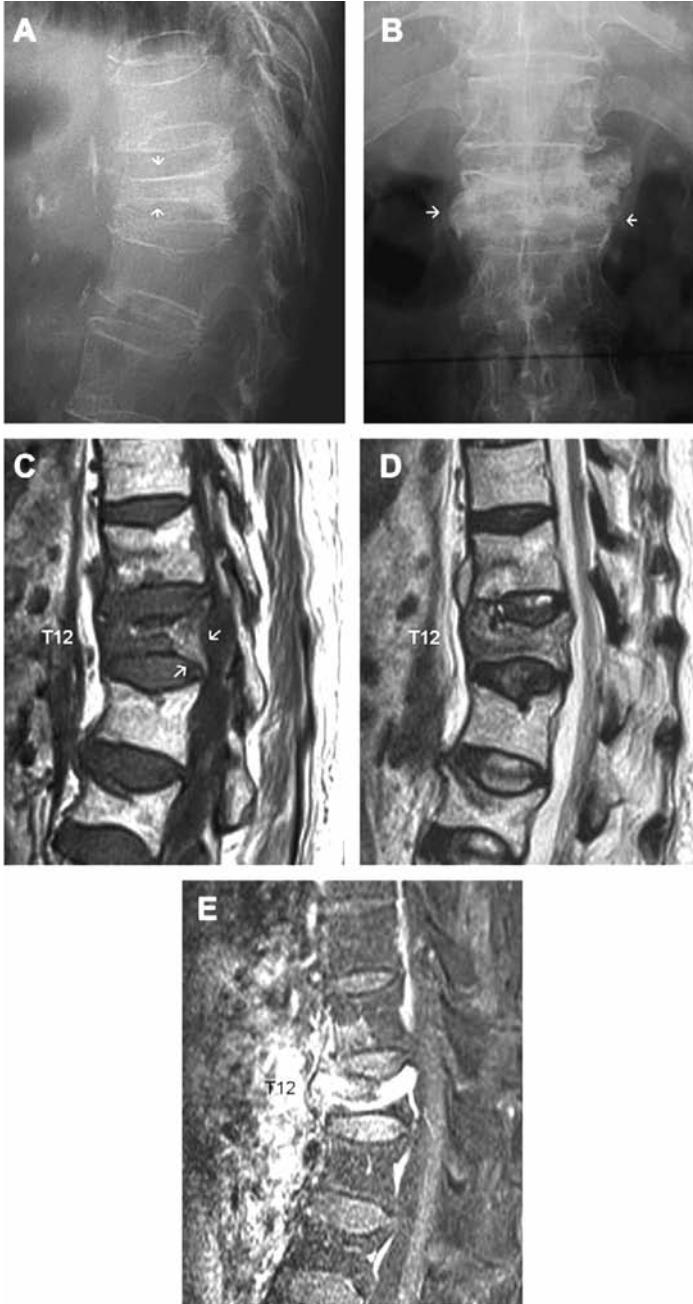
Tablo-3. Genant skorum sistemi

Evre	Radyografik özellikler
0	Normal
1	Hafif deformasyon. Ön, orta ve/veya arka yüksekliklerde yaklaşık %20-25 azalma ve vertebra gövde alanında %10-20 azalma
2	Orta derecede deformasyon. Ön, orta ve/veya arka yüksekliklerden herhangi birinde yaklaşık %25-40 azalma ve vertebra gövde alanında %20-40 azalma
3	Şiddetli deformasyon. Ön, orta ve/veya arka yüksekliklerden herhangi birinde ve vertebra gövde alanında yaklaşık %40 azalma

Bu skorumada; lateral spinal radyografilerde T4-L4 arası vertebraların ön, orta ve/veya arka yüksekliklerindeki azalma oranı ve vertebra gövdelerinin kırık nedeniyle kaybettiği alan miktarı değerlendirilir.

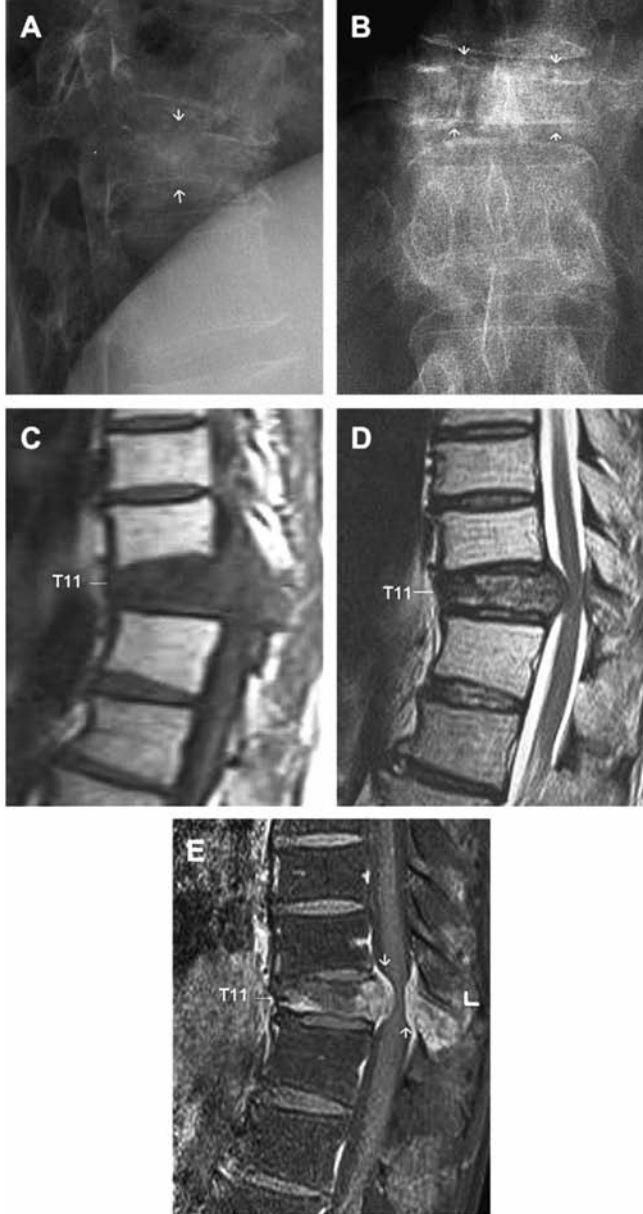
Osteoporotik vertebra kırıklarında tanımlayıcı terminolojinin, kırığın şekline, şiddetine, sayısına ve yerine göre yapılması popülerdir. Anterior yükseklik kayıplarında "kamalaşma" terimi kullanılır. Torakal omurgada posterior yükseklik anterior yükseklikten 1-3 mm fazla olabildiğinden, bu bölgede 4 mm'den fazla yükseklik kayıpları kırık olarak değerlendirilir⁽²³⁾. Omurganın travmatik kompresyon kırıkları osteoporotik vertebra kırıklarını taklit edebilse de, normal kemik yoğunluğu, angüler kortikal defektler ve normal kallus oluşumlarıyla vertebra kırıklarından ayrılabilirler. Osteoporotik vertebra kırıklarında kortekste belirgin kırık ya da belirgin kallus oluşumu nadirdir⁽¹⁶⁾. Travmatik kırıklar nadiren sadece son plakla sınırlı kalırlar. Osteoporozda ise bu durum sıktır.

"Vertebra plana", hem anterior hem de posterior vertebra yüksekliğinin birlikte azaldığı ve sıklıkla birden çok segmenti etkileyen bir deformitedir (Şekil-2).



Şekil-2. "Vertebra plana" tipi benign osteoporotik kırığın lateral (A) ve AP (B) radyografileri ve sagittal T1W (C), T2W (D) ve kontrastlı yağ baskılı T1W (E) manyetik rezonans görüntüleri. Benign osteoporotik kırığı destekleyen bulgular; T1W görüntüde normal kemik iliği sinyalinin bir miktar da olsa izleniyor olması (C, oklar), komşu vertebralarda da kırıklar, T11 ve L2 vertebralalarında kırığı işaret eden bant şeklinde horizontal sinyal azalmaları (C ve D) ve bant şeklinde keskin sınırlı kontrast tutulumudur (E).

Bu durum osteoporozda çok sık izlenmez ve tespiti halinde metastaz ve myelom gibi diğer patolojiler araştırılmalıdır (Şekil-3) ⁽²⁾.



Şekil-3. Malign “vertebra plana” tipi kırığın lateral (A) ve AP (B) radyografileri ve sagittal T1W (C), T2W (D) ve kontrastlı yağ baskılı T1W (E) manyetik rezonans görüntüleri. Malign kırığı destekleyen bulgular; T1W görüntüde normal kemik iliği sinyalinin tamamen kaybolması (C), vertebra arka sınırının omuriliğe basması (D ve E), solid paternde heterojen kontrastlanma (E) ve posterior elemanların ve epidural yumuşak dokunun tutulumudur (E, oklar).

Omurga kırıkları bazen bikonkav izlenebilirler (kum saati vertebra). Osteomalazi, Paget hastalığı ya da hiperparatiroidizmde de kum saati vertebra görülebilir. Osteoporozda ayrıca, yalnızca son plak ve altındaki subkortikal kemiği içeren izole son plak kırıkları da gelişebilir. Bu tip kırıklar en sık L1-L4 arası vertebralarda görülür (Şekil-4).



Şekil-4. Lateral radyografide L1 vertebra gövdesinde osteoporotik son plak kırıkları.

T7 seviyesinin üzerindeki izole kırıklar, osteoporoz dışı sebepler açısından uyarıcıdır ⁽²⁶⁾.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI)

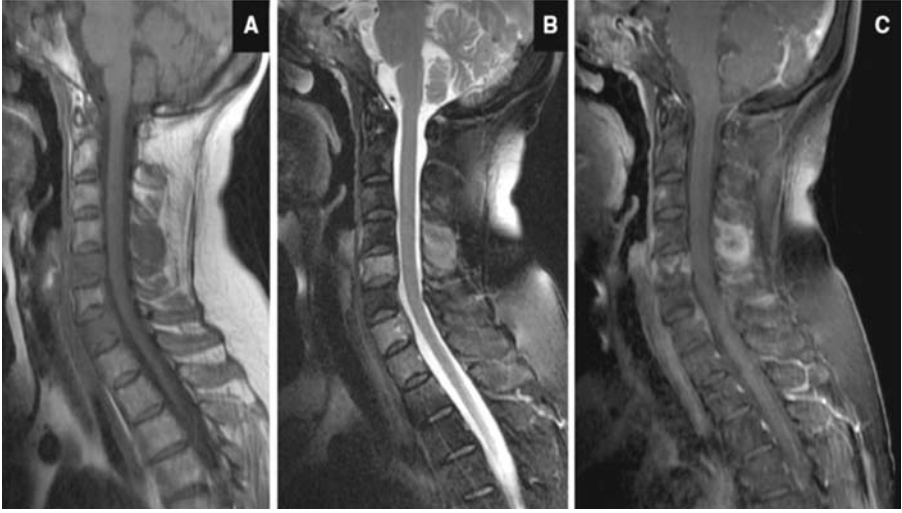
Bilgisayarlı tomografi (BT), kemik yapının ve fragmanların değerlendirilmesi ve kortikal kemik harabiyetinin derecelendirilmesi amacıyla kullanılacak en uygun tekniklerden biridir. MRG ise metastatik ve akut osteoporotik kırıkların ayırımında % 100 duyarlık, % 93 özgünlük ve % 95 doğruluk ile en güvenilir tekniktir ⁽²¹⁾.

Doğru evreleme ve tedavi için osteoporotik VK ile malign kırıkların ayırımı şarttır ⁽⁴⁾. Bunun için radyografi, kemik ve yumuşak doku sintigrafisi, BT ve MRG'nin birlikte kullanılması gerekir. Radyografilerde omurga kırıklarının ayırıcı tanısını yapmak güçtür. Özellikle akut ya da subakut evrede omurga kırıklarının osteoporotik-malign ayırımını yapmak ne radyografilerle ne de sintigrafikle mümkün olamamaktadır ⁽⁷⁾.

Sinyal İntensitesi ve Kontrastlanma Paternleri

Malign kompresyon kırıkları genellikle normal kemik iliğinin total ya da parsiyel değişimi ile karakterizedirler ⁽¹⁾. Çoğu malign vertebral hastalıkta öncelikle hematopoetik doku tutulur ve bunu takiben kemik harabiyeti gelişir. Dolayısıyla malign patolojik kırıklarda kemik iliği tamamen ya da düzensiz ve infiltratif bir paternde maligniteyle yer değiştirir. Benign kırıklar ise kemik yoğunluğunun azalmasına ve kemik dokunun zayıflamasına bağlı gelişir. Ancak kemik iliği nispeten sabit kalır ⁽²¹⁾.

Kemik iliği intensitesinin tamamen değiştiği kompresyon kırıklarının maligniteye bağlı olma olasılığı yüksektir (Şekil-5).



Şekil-5. Multipl metastatik lezyonlar ve C5 alt son plağında kırık. Sagittal T1W (A), yağ baskılı T2W (B) ve yağ baskılı kontrastlı T1W (C) görüntülerde C5 normal kemik iliğinin total infiltrate olduğu izlenmektedir. Yağ baskılı T2W ve yağ baskılı kontrastlı T1W görüntüde ayrıca C7 arka korteksinde konveksite izlenmektedir. Tüm görüntülerde C4 posterior elemanlarında da tutulum izlenmektedir.

Bu durum T1W görüntülerde daha koyu bir sinyal ve özellikle yağ baskılı T2W görüntülerde artmış intensite olarak izlenir. Bahsedilen görünüm parsiyel de olabilir. Ancak bu durumda da kemik iliğinin korunmadığı düzensiz ve asimetrik patern mevcuttur.

Yaşlı hastalarda normal kemik iliği T1W görüntülerde hiperintens izlenir (Şekil-5). İntravenöz kontrast uygulaması sonrası tümörlerin tutulum paternleri oldukça değişkenlik gösterebilir. Genellikle inhomojen ve yamalı bir patern göstermekle birlikte; homojen ya da heterojen, periferik ya da düzensiz, hafif ya da yoğun kontrast tutulumu görülebilir. Özellikle yağlı kemik iliği olan hastalarda malign lezyonların tespitini arttırmak için genellikle yağ baskılı ya da “short tau inversion recovery” (STIR) sekansları da gerekir.

Vertebral malignitelerin sinyalleri T2W görüntülerde genellikle artmış intensite şeklinde izlense de, aslında değişkendir. STIR T2W sekansı intravertebral lezyonların ve infiltratif kemik iliği ödeminin tespitinde daha sensitif olmakla birlikte, ektravertebral tutulumun tespitinde daha duyarısızdır.

Kollabe olmamış komşu bir vertebrada benzer sinyal intesite özelliklerini içeren fokal lezyonların izlenmesi, malignite açısından kuvvetle destekleyicidir (Şekil-6).



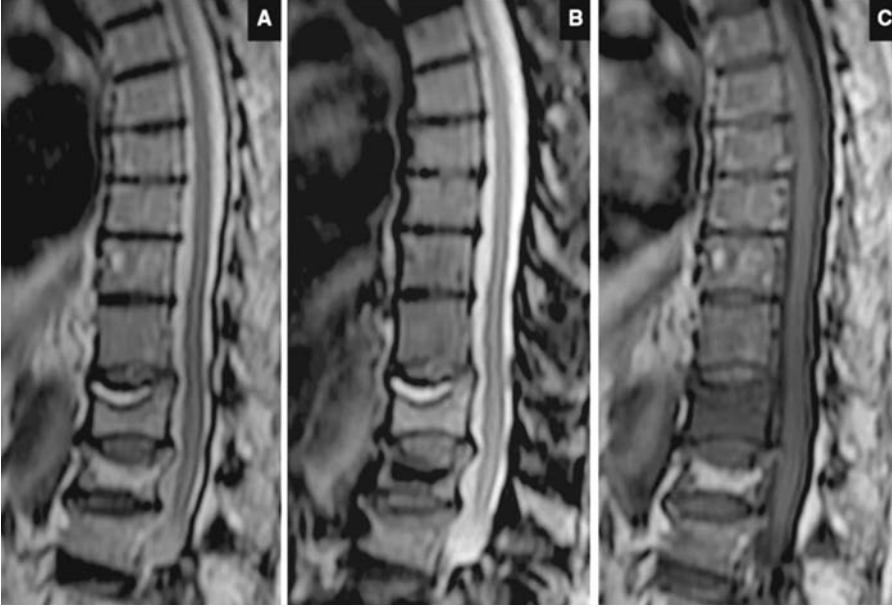
Şekil-6. T12’de akut üst son plak kırığı ve komşu vertebralarda metastatik lezyonlar. Sagittal T1W görüntüde (A) T12 ve L2 gövdelerinde anormal dansite izlenmektedir. Sagittal STIR görüntülerde (B) T12 üst son plağı komşuluğunda kemik iliği ödemi izlenmektedir. Her iki görüntüde de L2 kemik iliğinin tümör tarafından tamamen infiltre edildiği görülmektedir. T11 ve L1’de yuvarlak metastatik odaklar mevcuttur.

Benign vertebral kırıkların sinyal intensiteleri kırığın yaşına göre değişkenlik gösterir. Osteoporotik kırıklarda akut evrede (<2 ay) kemik iliği sinyal intensitesinde fokal değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler genellikle kompresyon deformitesinin vektörleri boyunca uzanan, sıklıkla üst son plağın altında bant şeklinde izlenen, kemik iliği yer değişimine ait dansite farklılıklarıdır (Şekil-6). Bu fenomen özellikle, kemik iliği içine kanama ve belirgin ödem ile ilişkili olan akut benign kırıklarda belirgindir. Bu gibi durumlarda T1W ve T2W görüntülerdeki sinyaller tipik tümör paternini taklit edebilir.

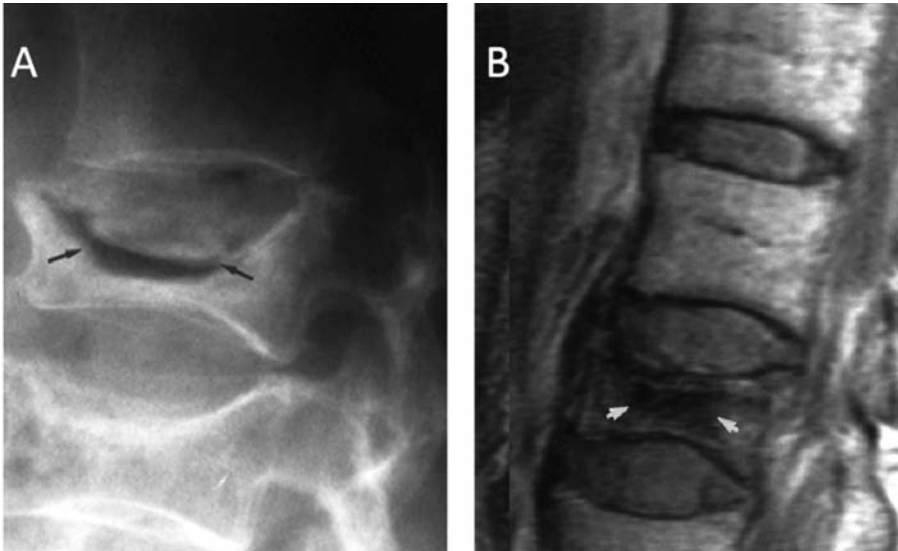
Akut benign kompresyon kırıkları, özellikle T1W görüntülerde, kırılmış olan üst son plağı sınırlayan düşük sinyal intensiteli fokal bant şeklinde alanlar ya da lineer çizgilenmeler şeklinde izlenirler ⁽²¹⁾. Kırık hattı ya da trabeküler sıkışmanın olduğu yeri işaret eden bu alanlar T2W görüntülerde de izlenebilir. Bu bulgu geri dönüşlüdür ve kırık iyileştikçe 2-4 ay içerisinde kaybolur. Çevre kemik iliği T2W görüntülerde reaktif ödeme bağlı artmış sinyal gösterebilir. Bu durum yağ baskılı ya da STIR sekanslarda kolayca tespit edilebilir.

Yağ baskılı IV kontrastlı T1W görüntüler akut osteoporotik kırıkları malign kompresyon kırıklarından ayırmada yardımcı değildir, çünkü her iki durumda da yoğun kontrastlanma izlenir. Kronik osteoporotik kırıklar, kollabe vertebranın anormal sinyal intensitesi göstermemesi nedeniyle MRG ile kolaylıkla tespit edilebilirler ⁽²¹⁾. Akut osteoporotik kompresyon kırığını kuvvetle destekleyen diğer bulgular, vertebral osteoneknozu işaret eden, "intravertebral vakum fenomeni" ve "sıvı işareti"dir. "Sıvı işareti" intervertebral sıvı koleksiyonuna bağlı gelişir. Fokal, lineer ya da üçgen şeklinde, T1W görüntülerde hipointens, T2W görüntülerde hiperintens izlenir (Şekil-7).

"İntravertebral vakum fenomeni" ise vertebra gövdesinde hava birikimine bağlı görülür. Radyografik olarak subkondral kemik içinde veya son plak komşuluğunda lineer ya da yarımay şeklinde radyolüsent gölgelenme olarak izlenir. Gradient echo sekansında daha belirgin olmak üzere MRG'de tüm sekanslarda kontrast tutmayan hipointensite olarak izlenir ⁽³⁰⁾. Nekrotik kemiklerin kırılması neticesinde görülür (Şekil-8).



Şekil-7. Akut osteoporotik kompresyon kırığı içerisinde osteonekroz. Sagittal MRG'de T12 üst son plağında akut kompresyon kırığı ve komşuluğunda sıvı işareti T2W (A) ve yağ baskılı T2W (B) görüntülerde hiperintens olarak izlenmektedir. L1 ve L2 vertebralarında kronik kompresyon kırıkları izlenmektedir. T1W (C) ve yağ baskılı T2W (B) görüntülerde L1 gövdesindeki kronik enflamatuvar değişiklikler ve yağlı infiltrasyon net olarak görülmektedir.



Şekil-8. (A) Lateral radyografide L1'de intraosseöz, yarımay şeklinde radyolüsent alan (oklar) intravertebral vakum fenomenini göstermektedir. (B) Sagittal gradient echo MR'de aynı vertebrada intravertebral hava koleksiyonunu temsil eden anormal düşük sinyal intensitesi izlenmekte (oklar).

Ancak nadiren de olsa, vertebra gövdesinin tümör hücreleriyle dolması nedeniyle, intravertebral vakum fenomeni ve sıvı işareti malign kırıklarda da izlenebilir ⁽⁵⁾.

Pediküllerin ve posterior elemanların tutulumu

MRG'de posterior elemanlar ve pediküllerdeki anormal sinyal intensiteleri malign kompresyon kırıklarında daha sık görülür (Şekil-5) ve sıklıkla da maligniteye spesifik olarak yorumlanır ⁽¹⁸⁾. BT'de vertebra gövdesinin anterolateral ya da posterior kortikal kemik kısmının harabiyeti de malign süreci destekleyen bulgular olarak bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Diğer taraftan, osteoporotik kompresyon kırıklarındaki reaktif kemik iliği değişikliklerinin tipik olarak pedikülleri ve posterior elemanları tutmadığı ifade edilir ⁽²¹⁾. Yine de çeşitli yazarlar, osteoporotik kompresyon kırıklarında olguların yaklaşık % 65'inde pediküllerde anormal sinyal değişiklikleri görüldüğünü bildirmişlerdir ⁽²⁶⁾. Aslına bakılırsa bu oran istatistiksel olarak malign patolojik kırıklarda görülenden farklı değildir. Bu nedenle pediküllerde anormal sinyal değişiklikleri hem malign hem de benign kompresyon kırıklarının bulgusu olabilir. Bununla birlikte, benign kırıklar iyileştikten sonra pediküler sinyal değişikliklerinin de kaybolması muhtemeldir ⁽⁷⁾.

Sonuç olarak osteoporotik kırıklarda pedikül tutulumu nadir değildir. Bu nedenle tek pozitif bulgunun pedikül tutulumu olduğu kompresyon kırıklarında sadece malignite düşünülmemelidir.

Epidural ve paraspinal kitle

Enfeksiyöz hadiselerin dışlandığı durumlarda, epidural ve/veya paraspinal yumuşak dokuda kitle tespiti, malign kırığı kuvvetle destekler. Fokal paraspinal kitleler metastatik kompresyon kırıklarında sık görülürken, diffüz paraspinal kitleler kompresyonun nedeninin ayırımında yardımcı değildirlir ⁽²⁹⁾.

Kontrastlı ve yağ baskılı sekanslarda epidural mesafeye doğru genişleyen tümör dokusu daha net görüntülenebilir (Şekil-5). Paravertebral ve epidural abselerle ilişkili kompresyon kırıkları osteomyelite bağlı gelişebilir. Sessiz osteomyelit ve hematojen yayılıma bağlı sepsis kompresyon kırıklarıyla

sonuçlanıp malign kırıkları taklit edebilir ⁽¹⁰⁾. Kompresyon kırığının enfeksiyona bağlı olduğunun en kuvvetli görüntüleme bulgusu komşu kemikten ayırt edilemeyen disk tutulumudur.

Diğer vertebralarda lezyonlar

Her ne kadar osteoporozda multipl kompresyon kırıkları görülebilsede, bu bulgu benign ya da malign etioloji ayrımı için yeterli değildir. Bunun ötesinde, her iki tip kırık da, özellikle yaşlılarda, aynı hastada izlenebilir (Şekil-6). Kompresyon olan vertebra dışındaki vertebralarda anormal sinyal intensitesi gösteren yuvarlak odaklar metastatik süreçlerde sık görülür. Bu durum servikal ve birinci torakal vertebralarda daha sıktır (Şekil-5).

Diğer MRG teknikleri

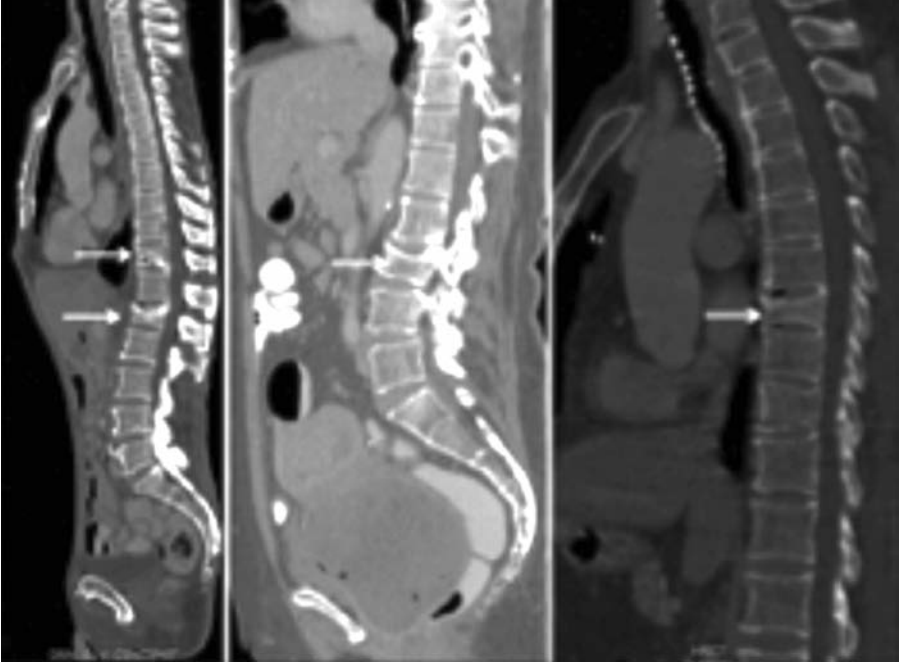
Akut osteoporotik kırıkların malign kırıklardan ayrımı her zaman kolay değildir. Özellikle kanser öyküsü olmayan ya da şüpheli klinik ve MRG bulguları olan hastalarda ayrım daha da güç olabilir. Eğer geleneksel MRG'de bulgular net değilse, akut benign ve patolojik kompresyon kırıklarının ayrımı amacıyla difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) kullanılabilir.

DWI, biyolojik dokunun mikroskobik yapısı ve organizasyonu ile ilgili bilgi sağlayan bir tekniktir. Organ ya da dokulardaki patolojik değişiklikler, su moleküllerinin hareketlerinde değişikliğe neden olur. Bu da MRG sinyal intensitesinde değişikliklerle sonuçlanır.

Tümör dokusunun yüksek sellüleritesi nedeniyle tümöral patolojik kırıklarda difüzyon kısıtlanması belirleyicidir. Tersine; normal ya da artmış difüzyon, akut osteoporotik kırık lehine destekleyicidir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

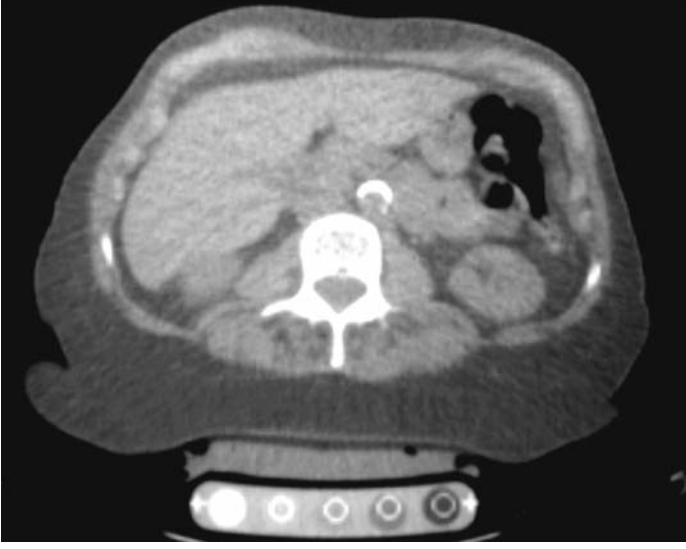
Multidedektör BT cihazlarının yaygınlaşmasıyla, başka patolojiler nedeniyle BT uygulanan hastaların görüntülerinin rutin sagittal reformasyonları sonrasında birçok kırık insidental olarak saptanır hale gelmiştir (Şekil-9) ⁽²⁴⁾.



Şekil-9. Başka patolojiler nedeniyle BT uygulanan 3 farklı hastanın görüntülerinin sagittal reformasyonu sonrası tespit edilen insidental benign kompresyon kırıkları.

BT'nin kemik yapıyı gösterme konusundaki mükemmel becerisi sayesinde kortikal kemik harabiyeti ve posterior elemanların tutulumu kolaylıkla değerlendirilebilir. BT ile ayrıca, benign kırıkların güvenilir bir göstergesi olan intervertebral vakum fenomeni de net olarak görülebilir. Bununla birlikte, yüksek radyasyon yükü ve maliyeti, kırıkların tespitinde kullanımını kısıtlamaktadır.

Kantitatif BT (KBT); omurga, kalça ve el bileği KMY'nun ölçümünde DXA'ya alternatif sunmaktadır. DXA'da olduğu gibi KBT'de de KMY'nun sayısallaştırılarak ölçümü, x-ışınlarının vücuttan geçerken emilimine dayanır. Spinal KBT günümüzde bir yazılım desteğiyle hemen hemen tüm üreticiler tarafından üretilen multidedektör BT cihazlarıyla uygulanabilir. KBT'de hastanın çekimi esnasında referans bir kemik mineral tayfı (phantom) da taranarak g/cm^3 cinsinden değerler elde edilir (Şekil-10).



Şekil-10. Vertebra gövdesinin ortasından geçen tek kesit ile hastanın altında görülen referans mineral yoğunluk tayfının karşılaştırıldığı KBT.

KBT'nin DXA'ya en üstün avantajı, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilmesidir. KBT ile omurga kırıklarının ayrımı ve menapoz sonrası kemik kaybı yeterince değerlendirilebilir ⁽¹⁵⁾. DXA ile karşılaştırıldığında KBT'nin postmenapozal kadınlarda muhtemel omurga kırığı riskinin tahmininde benzer, hatta daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür ⁽²²⁾. KBT yüksek maliyetli yazılımı ve DXA'ya nazaran daha fazla radyasyon yükü nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır.

Sonuç olarak, osteoporoz gerek tanı yöntemlerinin artması, gerek de beklenen yaşam süresinin uzaması nedeniyle giderek daha sık rastlanan ciddi bir hastalıktır. Radyoloji, osteoporozun tanı ve tedavisinde birçok yönden kilit rol oynar. Radyografiler dahi bu sık görülen hastalıkla ilgili bol miktarda bilgi verir. Önemli olan bu bilgileri kullanarak ayırıcı tanıyı yapabilmektir.

MRG şu an osteoporotik kırıklar ile malign kırıkların ayrımında en güvenilir görüntüleme tekniğidir. Osteoporozun tespit ve izleminde kullanılma ihtimali olan birçok yeni teknoloji görüntüleme teknikleri de mevcuttur. Ancak bunlar üzerindeki klinik çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- An HS, Andreshak TG, Nguyen C. Can we distinguish between benign versus malignant compression fractures of the spine by magnetic resonance imaging? *Spine* 1995; 20: 1776-1782.
- 2- Anil G, Guglielmi G, Peh WC. Radiology of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(3): 497-518.
- 3- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. WHO technical report series. World Health Organization, Geneva (Switzerland) 1994; pp: 843.
- 4- Baker LL, Goodman SB, Perkash I. Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assessment with conventional spin-echo, chemical shift, and STIR MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 495-502.
- 5- Baur A, Stabler A, Arbogast S. Acute osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures: fluid sign at MR imaging. *Radiology* 2002; 225(3): 730-735.
- 6- Benhamou C, Lespessailles E, Jacquet G. Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1909-1918.
- 7- Cicala D, Briganti F, Casale L, Rossi C, Cagini L, Cesarano E, Brunese L, Giganti M. Atraumatic vertebral compression fractures: differential diagnosis between benign osteoporotic and malignant fractures by MRI. *Musculoskelet Surg* 2013; 97 Suppl 2: S169-79.
- 8- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
- 9- Cranney A, Jamal SA, Tsang JF. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007; 177: 575-580.
- 10- de Divitiis O, Elefante A. Cervical spinal brucellosis: a diagnostic and surgical challenge. *World Neurosurg* 2012; 78(3-4): 257-259.
- 11- Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB. Under-diagnosis of vertebral fractures is a world-wide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 557-563.
- 12- Elefante A, Caranci F, De Caro MLDB. Paravertebral high cervical chordoma. *Neuroradiol J* 2013; 26(2): 227-232.
- 13- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
- 14- Grampp S, Steiner E, Imhof H. Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 1997; 7(Suppl 2): S11-19.
- 15- Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6: 219-227.
- 16- Guglielmi G, Muscarella S, Leone A. Imaging of metabolic bone diseases. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 703-733.
- 17- Hegeman JH, Oskam J, Van der Palen J. The distal radial fracture in elderly women and the bone mineral density of the lumbar spine and hip. *J Hand Surg Br* 2004; 29: 473-476.

- 18- Ishiyama M, Fuwa S, Numaguchi Y. Pedicle involvement on MR imaging is common in osteoporotic compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(4): 668–673.
- 19- Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int* 1999; 9: 206–213.
- 20- Johnell O, Kanis JA, Oden A. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 175–179.
- 21- Jung HS, Jee WH, McCauley TR. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics* 2003; 23(1): 179-187.
- 22- Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002; 30: 247–250.
- 23- Lunt M, Ismail AA, Felsenberg D. Defining incident vertebral deformities in population studies: a comparison of morphometric criteria. *Osteoporos Int* 2002; 13: 809–815.
- 24- Müller D, Bauer JS, Zeile M, Rummeny EJ, Link TM. Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities. *Eur Radiol* 2008; 18: 1696-1702.
- 25- Patel U, Skingle S, Campbell GA. Clinical profile of acute vertebral compression fractures in osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 418–421.
- 26- Quek ST, Peh WCG. Radiology of osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6: 197–206.
- 27- Riggs BL, Wahner HW, Seeman E. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 1982; 70: 716–723.
- 28- Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 416–422.
- 29- Tan SB, Kozak JA, Mawad ME. The limitations of magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologic vertebral fractures. *Spine* 1991; 16: 919–923.
- 30- Theodorou DJ. The intravertebral vacuum cleft sign. *Radiology* 2001; 221(3): 787–788.
- 31- Vogler JB, Kim JH. Metabolic and endocrine diseases of the skeleton. In: Grainger RG, Allison D, Adam A (Editors). *Diagnostic radiology. A textbook of medical imaging*. 4th edition, Churchill Livingstone, London 2001; pp: 1925–1965.

2.3. Kemik Dansitometre ve Diğer Teknolojiler

Naciye KIŞ, Hanife Gülden DÜZKALIR

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz ile ilişkili en sık görülen kırıklar kalça, omurga ve el bileğinde meydana gelmekte, özellikle kalça ve omurga kırıklarının olasılığı kadınlarda ve erkeklerde yaşlanma ile birlikte artmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ), osteoporozu Dual X-Işını absorpsiyometri (DXA) tekniği ile yapılan ölçümleri temel alarak tanımlamıştır (Tablo-1) ^(23,50).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü osteoporoz tanısını koymada, kırık riskini değerlendirmede ve hastaların takibinde kullanılmaktadır ^(25,34,41). Kemik mineral dansitometre cihazları ile yapılan ölçümlerde, belirli bir radyasyon miktarının kemik tarafından absorbe edilmesine neden olan mineral miktarının yorumlanması esas alınmaktadır (Tablo-2).

Tablo-1. Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanı kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanı kriterleri

Normal: Genç erişkin ortalamasına göre -1 standart sapmadan daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T-skor \geq -1,0)

Osteopeni (Düşük Kemik Kütlesi) : Genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 standart sapma arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (-1>T-skor>-2,5)

Osteoporoz: Genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart sapmanın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri (T-skor \leq -2,5)

Ciddi osteoporoz (Yerleşmiş Osteoporoz): Genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart sapmanın altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık mevcudiyeti (T-skor \leq -2,5)

Tablo-2. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (International Society for Clinical Densitometry) tarafından belirtilen KMY ölçüm endikasyonları

Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (International Society for Clinical Densitometry) tarafından belirtilen KMY ölçüm endikasyonları

-65 yaş ve üzeri kadınlar,

-65 yaş altı postmenopozal kadınlarda düşük kemik kütlesi için bir risk faktörü varsa (düşük vücut ağırlığı, önceden geçirilmiş kırık, riskli ilaç kullanımı, kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durum),

-Düşük vücut ağırlığı, daha önceden geçirilmiş kırık veya riskli ilaç kullanımı gibi kırık için risk faktörü olan perimenopozal kadınlar,

-70 yaş ve üzeri erkekler,

-70 yaş altı erkeklerde düşük kemik kütlesi için bir risk faktörü varsa (düşük vücut ağırlığı, önceden geçirilmiş kırık, riskli ilaç kullanımı, kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durum),

-Frajilite kırığı olan yetişkinler,

-Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybı ile ilişkili hastalık veya durumu olan erişkinler,

-Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybı ile ilişkili ilaç kullanımı olan erişkinler,

-Farmakolojik tedavi düşünülen kişiler,

-Tedavi edilen kişilerde tedavi etkisini izlemek için,

-Tedavi görmeyen fakat kemik kaybı olan ve bu nedenle tedavi gerekebilecek kişilerdir.

OSTEOPOROZ TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

İlk olarak 1963 yılında appendiküler iskelet sisteminde meydana gelen değişimleri belirlemek üzere single photon absorpsiyometri (SPA) yöntemi geliştirilmiştir. Takiben bu yöntem aksiyel iskelet sistemi değişimlerini belirlemek amacıyla dual photon absorpsiyometri (DPA) olarak geliştirilmiştir. Single (SXA) ve DXA yöntemleri daha sonra geliştirilmiştir. DXA yöntemi şu anda en çok kullanılan yöntemdir.

Single Photon Absorpsiyometri (SPA)

İlk olarak 1963 yılında kullanılan bu yöntemde radius ve kalakaneus düzeyinde ölçümler gerçekleştirilir. γ -ışını enerji kaynağı olarak I^{125} (27,3 KeV) kullanılır. Vücudu çaprazlayan fotonlar sodyum iodid sintilasyon dedektörü tarafından algılanır. İncelenen bölgedeki yumuşak dokudan kaynaklanan hatayı en aza indirmek için su yastığı kullanılır. Ölçümler tercihen daha az kullanılan ön-kol bölgesinde gerçekleştirilir. Alınan radyasyon miktarı $0,6 \mu\text{Sv}$ düzeyinde olup çok düşüktür ⁽⁴⁶⁾. Toplam görüntüleme zamanı 10-15 dakikadır. Cihazda kullanılan I^{125} in yarı ömrü 60 gün düzeyinde olup yılda 2 ya da 3 kez yenilemek gerekebilir. Bu yöntemin yerini son zamanlarda X-ışını radyasyon kaynağı olarak kullanan SXA almıştır.

Dual Photon Absorpsiyometri (DPA)

SPA'da güvenilir ölçümlerin sadece periferal iskelet sisteminde yapılabilmesi, spinal sistem ve kalçada daha etkin ve güvenilir sonuç veren DPA'nın kullanıma girmesine neden olmuştur. Bu yöntemde enerji kaynağı olarak kullanılan Gd^{153} , 44 ve 100 KeV olmak üzere iki farklı enerji üretir ⁽⁴⁶⁾.

İki farklı enerji düzeyindeki γ -ışını, uniform bir yumuşak doku kalınlığı sağlamak için kullanılan su yastığına ihtiyacı ortadan kaldırır. Bu şekilde femur ve spinal sisemde ölçüm yapmak mümkün hale gelmiştir. Sintilasyon dedektörü tarafından bu iki farklı enerji düzeyindeki foton ayrı ayrı algılanır. Düşük ve yüksek enerjili bu fotonlar kemik ve yumuşak dokularda farklı attenüasyon gösterir.

Düşük enerjili fotonlar sadece kemiği çevreleyen yumuşak dokuyu geçerken, yüksek enerjili fotonlar hem yumuşak dokuyu hem de kemiği geçerler. Veriler hastanın içinde bulunduğu normal yaş grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Spatial resolüsyon düşük, görüntüleme zamanı uzundur. Vertebral seviyede gerçekleştirilen mineral ölçümleri ile femoral düzeyde yapılan ölçümlerin gösterdiği korelasyonun düşük olduğu izlenmiştir. Alınan radyasyon miktarı femur düzeyindeki uygulamalarda $3\mu\text{Sv}$, vertebral uygulamalarda ise $5\mu\text{Sv}$ düzeyindedir.

Gerek SPA gerekse DPA'da kullanılan foton kaynaklarında zaman içinde gelişen güç kaybı, uzun çekim süreleri ve spatial resolüsyonun düşük olmasından dolayı X-ışını kaynağının kullanıldığı absorbsiyometrik yöntemler ön plana gelmiştir.

Single Enerji X-ışını Absorbsiyometri (SXA)

SXA'daki fizik prensipler enerji kaynağı haricinde SPA ile aynıdır. SXA'da enerji kaynağı olarak X-ışını (55 kV, $300\ \mu\text{A}$) kullanılır. Kemiğin üzerindeki yumuşak dokudan kaynaklanan hataları düzeltmek için ön-kol, radius su yastığının içine konulur. DXA kullanıldığında su yastığı kullanılmasına gerek yoktur. Çekim süresi 5 dakika düzeyindedir. Hata oranı % 3 olup varyasyon katsayısı %1'den düşüktür. Alınan radyasyon dozu $0,1\ \mu\text{Sv}$ düzeyindedir.

Dual enerji X-ışını Absorbsiyometri (DXA), (DEXA)

1987 yılında kullanıma giren DXA ile KMY ölçümü osteoporozun tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir ^(7,39).

Değişik yöntemlerle herhangi bir bölgeden yapılan KMY ölçümü kırık riskini öngörebilir. Ancak omurga, kalça ve ön-kol DXA değerlendirmesi, frajilite kırığı yokluğunda osteoporoz tanısı koymada tek ve KMY'deki değişiklikleri izlemede en iyi yöntemdir. Çünkü biyomekanik çalışmalar kemik gücü ve DXA ile ölçülmüş KMY arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir. DSÖ osteoporoz tanı kriterleri ve kırık riskinin hesaplanmasında kullanılan Fracture Risk Assessment

Tool (FRAX) değerlendirmesi DXA ile elde edilmiş referans verilere dayalıdır ⁽¹⁷⁾.

DXA cihazlarında iki farklı enerji düzeyinde X-ışını (ortalama 40 kV-140 kV) kullanıldığından, SXA'dan farklı olarak vücutun femur ve vertebra gibi daha kalın-hacimli bölgelerini incelemek mümkündür. DXA cihazı mobil bir radyograf, hasta yatağı ve dedeksiyon sisteminden oluşur. Sürekli ve puls olmak üzere iki farklı enerji düzeyinde foton hüzmeleri oluşturan X-ışını kaynağı yatağın altındadır ve dedeksiyon sistemi ile birlikte hareket eder. Çalışma sistemi, çift enerjili X-ışınlarının kemiği geçerken bir kısmının kemik tarafından absorbe edilmesi sonucu kalan radyasyon miktarının hassas olarak ölçülmesi ve birim alanda absorbsiyona neden olan kemiğin mineral içeriğinin tahmin edilmesi prensibine dayanır. Çift enerji kullanımının ana amacı çevredeki yumuşak dokuların ölçümlere etkisini ortadan kaldırmaktır. Biri yüksek diğeri düşük enerjili iki ışının yumuşak dokulardan geçerken absorbsiyonları arasındaki fark orantılı iken, kemikten geçerken absorbsiyonları orantısızdır. Bu farklılık sayesinde matematiksel işlemler sonucunda görüntüleme alanına giren kemik dışındaki yapıların değerleri sıfırlanarak sadece kemiğin absorbsiyon değeri belirlenir ^(3,7,17,28,40).

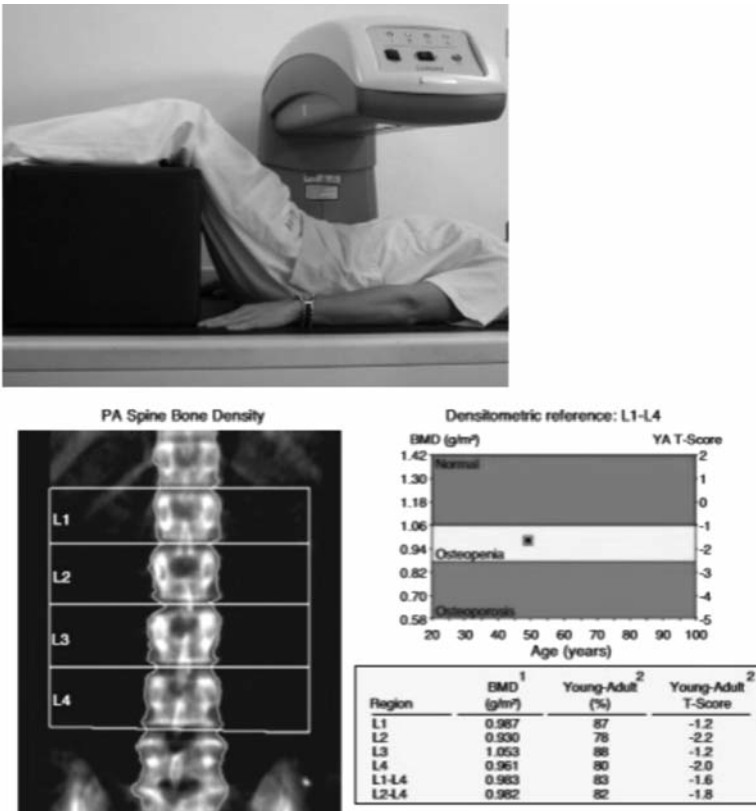
Radyasyon dozu düşüktür ⁽²⁸⁾. Bir DXA ölçümünde hastanın aldığı radyasyon dozu görüntü sayısı, hastanın kilosunu, cihazın özel tasarımı, ışın filtrasyonu, tüp akımı, görüntüleme hızı, uzunluğu ve genişliği gibi birçok parametreye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Vücut doku ve organlarında absorbe edilen dozun birimi Gray (Gy) , etkin dozun birimi Sievert (Sv) olarak ifade edilir. Erişkin lomber omurga DXA ölçümünde radyasyon etkin dozu 0,013 mSv, organ dozu 0,003 mGy, erişkin kalça ölçümünde radyasyon etkin dozu 0,009 mSv, organ dozu 0,005 mGy olarak belirlenmiştir. Etkilenen organlar lomber omurga ölçümünde kemik iliği ve overler, kalça ölçümünde bağırsaklardır ⁽³⁾.

Diğer birçok radyolojik incelemede olduğu gibi DXA uygulamalarında da klinik bilgi KMY'nin doğru belirlenmesi aşamasında çok önem taşımaktadır. Olgunun yaş ve cinsiyeti yanında kadınsa menopoz süresi, geğerilmiş hastalıklar ve ameliyatlar ile alınmakta olan ilaç tedavisi gibi risk faktörleri bilinmelidir ^(24,36).

Ölçüm Bölgeleri

DSÖ, osteoporoz tanısının DXA ile ölçülmüş femur boynu T-skoruna göre koyulmasını önermektedir. National Osteoporosis Foundation (NOF) ve International Society for Clinical Densitometry (ISCD) ise osteoporoz tanısında L₁-L₄ lomber vertebra, total proksimal femur boynuna ait en düşük T-skorunun değerlendirmeye alınmasını tavsiye etmektedir.

Vertebral DXA incelemeleri L₁-L₄ vertebralarını içerecek tarzda posterior-anterior (PA) yönde ve daha az olmakla beraber lateral planda gerçekleştirilir. Kritik nokta omurga kutusunun doğru yerleştirilmesidir. Omurganın her iki tarafında yeterli miktarda yumuşak doku olmalıdır, aksi takdirde KMY düşük çıkar. İncelemede lumbal bölge lordozunu ortadan kaldırmaya yönelik olarak hastanın dizleri altına yükseklik konur (Şekil-1).



Şekil-1. Dual X-ışını absorpsiyometri ile lomber Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

Hastaya yanlış pozisyonun verilmiş olması, vertebral osteofitik dejeneratif değişimler, kompresyon fraktürleri, aort kalsifikasyonları ve vertebral enstrümanlar yanıltıcı sonuçların elde edilmesine yol açar. Lateral DXA incelemeleri özellikle dejeneratif değişimlerin daha fazla gözlemlendiği yaşlı hastalarda tercih edilir. Lateral DXA ölçümünü her cihazda yapmak mümkün değildir. Hareketli C-kola sahip cihazlarda yapılan ölçümler daha geçerlidir. Bozuk para, metal obje, baryum sülfat gibi artefaktlarda, osteofit, sindesmofit, kompresyon fraktürü, aort kalsifikasyonu gibi lokal yapısal değişikliklerde KMY olduğundan daha yüksek çıkar. Laminektomi ya da spina bifida gibi omurgada kemik olmayan durumlarda ya da idiopatik skolyoz gibi vertebral rotasyonda ise KMY olduğundan daha düşük çıkar. Bu yüzden lokal yapısal değişikliğe uğramış vertebralalar analizden çıkarılmaldır. Ancak ölçüm için en az iki vertebra değerlendirilebilir durumda olmalıdır^(19,31).

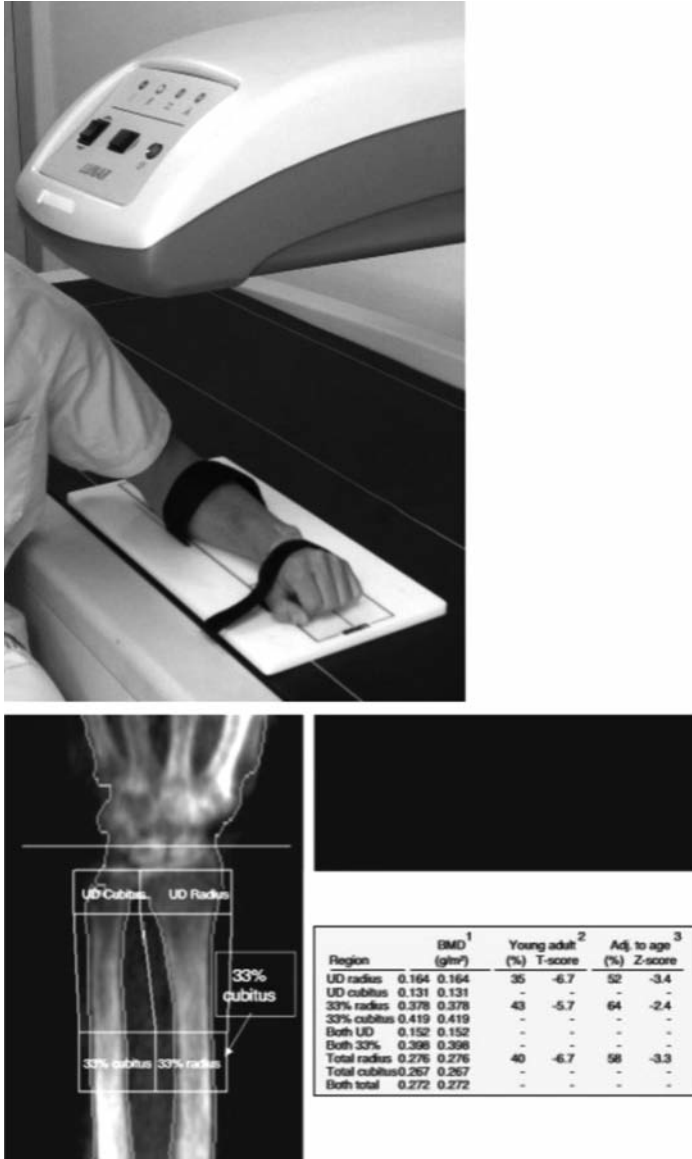
Femur boynu incelemeleri dominant olmayan femur düzeyinde, femura hafif internal rotasyon ve abduksiyon yaptırılarak gerçekleştirilir (Şekil-2).



Şekil-2. Dual X-ışını absorpsiyometri ile femur Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

Görüntüde trokanter minör ya hiç görünmemeli ya da çok az görünmelidir. Kalça ölçüm bölgesi femur boynu, trokanter ve total kalçayı içerir. Ward's üçgeni ve trokanter major ölçümü tanı için kullanılmamalıdır (19,27,28,34).

Periferik DXA incelemeleri en sık radius distalinden gerçekleştirilir (Şekil-3).



Şekil-3. Dual X-ışını absorpsiyometri ile radius Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

Aksiyel iskelet sistemi ölçümlerine göre % 60 farklılık göstermesi nedeniyle primer osteoporoz düşünülen olgularda radius ölçümleri tercih edilmemektedir. Omurga ve/veya kalçanın ölçülemediği ya da şiddetli dejeneratif hastalık ve yaygın cerrahi enstrümantasyon gibi ölçümün yorumlanamadığı durumlarda, hiperparatiroidizmde ve DXA masasının limitlerinin üzerindeki boyut ve kiloda olan çok obez hastalarda 1/3 distal radius bölgesi ölçümde kullanılır.

Sonuçların Yorumu ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

DXA kemik mineral içeriği (bone mineral content, BMC; gram) ve kemik alanını (bone area, BA; cm²) ölçer, alansal kemik mineral yoğunluğunu (aBMD; gr/cm²) hesaplar. Günlük pratikte, DXA sonuçlarına dayanan osteoporoz teşhisi yapılırken ham KMY değerleri yerine T ve Z skorları kullanılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunu genç yetişkinlere göre değerlendirmede T skor, yaş ile cinsiyete göre değerlendirmede ise Z skor kullanılmaktadır. Tanı koymada T skor daha sık kullanılan parametredir. Genç yetişkin popülasyonun KMY ortalaması ve standart sapması ile tetkiki yapılan kişinin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılmasını verir^(23,50). Z skoru ise hastanın KMY sonuçları ile aynı cinsiyet ve yaş grubundaki kontrollerin ortalama KMY farkını standart deviasyon olarak ifade eder.

Klinik açıdan T skoru kadar değerli olmamakla birlikte, Z skorundaki normalden sapmalar, hastanın mutlaka metabolik kemik hastalıkları ve ikincil osteoporoz nedenleri açısından detaylı bir şekilde araştırılmasını gerektirir^(9,12). Postmenopozal kadınlar ile 50 ve üzeri yaş erkeklerde değerlendirmede T skoru, menopoz öncesi kadınlarda ve 50 yaşından genç erkeklerde değerlendirmede Z skoru dikkate alınır. Sonuçlar DSÖ'nün koyduğu kriterlere göre dört basamakta yorumlanır⁽⁴⁹⁾. a) T skoru > -1: KMY normal, b) -1 > T skoru > -2,5: osteopeni, c) -2,5 > T skoru: osteoporoz, d) -2,5 > T skoru ve eşlik eden kırık: ileri derecede osteoporoz.

Yirmi yaşın altında kız ve erkeklerde ise KMY sonuçlarını yorumlamak oldukça güçtür⁽¹⁹⁾. Adölesan ve çocuklarda osteoporoz tanısında T skoru kullanılmamalıdır, bunun yerine Z skoru kullanılmalıdır. Eğer Z skoru -2,0'nin altında ise "kronolojik yaş için düşük kemik yoğunluğu" veya "yaş için beklenenden düşük KMY" yorumu yapılmalıdır. Z skoru -2,0'in üzerindeyse "yaşa göre beklenen aralıkta" olarak yorumlanır.

T ve Z skorunun belirlenmesinde patolojisi bulunmayan normal populasyonun ortalama KMY değerlerinin bilinmesi gereklidir. KMY yaş ve cinsiyete göre değiştiği gibi toplumdan topluma gerek genetik gerekse beslenme ve spor alışkanlığı, sigara kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir⁽³⁰⁾. Bu nedenle incelemenin yapıldığı bölgedeki toplumu oluşturan sağlıklı bireylere ait normal referans verilerinin bilinmesi gereklidir.

Ülkemizde pazarlanan cihazların hemen hepsinde sağlıklı toplum referans değerleri olarak Amerika ve Avrupa verileri kullanılmakta olup normal populasyon referans değerleri yönünden yapılan araştırmalar ve veri birikimi kısıtlıdır⁽³³⁾.

Osteoporoz sistemik bir hastalık olmakla beraber aynı olguda vücudun farklı bölgelerinden elde edilen değerler farklılık göstermektedir. Bu farklılık normal karşılanmalıysa da iki bölge arasında T skoru değeri numerik olarak 1,5'den fazla fark gösteriyor ise, bu uyumsuzluk gerek çekim hatası gerekse hastalık yönünden araştırılmalıdır.

Osteoporaza yönelik yapılan DXA incelemelerinde vertebra ve kalça düzeyinden elde edilen T skoru değerleri olguların fraktür risklerini belirlemede de kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾. Vücudun değişik bölgelerinde farklılık göstermekle beraber genel olarak T skoru standart sapma değerinde izlenen her bir birimlik numerik değişimin fraktür riskini ortalama 2'nin katları tarzında arttırdığı kabul edilir. Örneğin T skoru -3 bulunmuş bir hastada fraktür riski $2^{1-31} = 8$ olur. Referans alınan normal 30 yaş grubuna göre fraktür riski 8 kez fazla anlamına gelir.

Seri KMY ölçümleri genellikle tedavi olan hastalarda tedaviye cevabı, tedaviye cevapsız hastalarda ise tedaviyi tekrar değerlendirmek ya da sekonder osteoporoz nedenlerini belirlemek amacıyla yapılır. Olguların DXA ile takibinde, takibin aynı DXA cihazı ve mümkünse aynı merkezde yapılması gereklidir. Karşılaştırma için T skoru yerine KMY değeri kullanılmalıdır. KMY ölçümü sıklığının her hastanın klinik durumuna göre belirlenmesi gerekir. ISCD, genel olarak tedavi başlangıcını ya da tedavi değişikliğini takiben bir yıl sonra, terapötik etki saptandıktan sonra daha uzun aralıklarla, glukokortikoid tedavisi gibi hızlı kemik kaybı ile ilişkili durumlarda ise daha sık ölçüm yapılmasını önermektedir⁽¹⁹⁾. NOF, genel

olarak tekrarlanan ölçümlerin iki yılda bir yapılmasını önermekle birlikte, belli durumlarda daha sık yapılmasını kabul etmektedir ⁽³⁴⁾.

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUK ÖLÇÜMÜNDE DİĞER TEKNİKLER

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Kantitatif bilgisayarlı tomografi aksiyel görüntü avantajı ile korteks ve trabeküler kemik hakkında ayrı ayrı gr/cm^3 cinsinden hacimsel KMY değeri verebilen tek yöntemdir. Yaş ve hastalığa bağımlı olarak kortikal ve trabeküler kemik düzeyinde meydana gelen kemik kaybının aynı olmadığı bir gerçektir. Bu nedenle her iki anatomik bölgeden elde edilen değerlerin birbirlerini minimum düzeyde etkilemesi önemlidir. Volümetrik KBT, standart KBT'ye göre spinal ölçümlerin iyileştirilmesini sağlayan ve proksimal femurun da değerlendirilebilmesinin olanak sağlayan yeni bir tekniktir. KBT vertebral kırıkları öngörmede ve kemik kaybının izlenmesinde DXA'ya göre daha sensitiftir. DXA'dan ana üstünlüğü omurganın mekanik direncine katkıda bulunmayan yapıların ölçümünü hariç tutması ve selektif olarak trabeküler kemiği ölçmesidir. Kemik dışı kalsifikasyonlardan etkilenmez. Omurgasında DXA kullanımını engelleyen yapısal anormallik olan hastalarda KMY değişikliklerini takip etmede yararlıdır. Dezavantajları yüksek radyasyon dozu, düşük duyarlılık, yüksek maliyet ve fazla yer kaplamasıdır. KBT, DSÖ tanısal sınıflama kriterlerinde kullanılamaz ^(7,41). ISCD'nin önerilerine göre, postmenopozal kadınlarda vertebra kırığını öngörmede KBT ile ölçülen spinal trabeküler KMY, en az santral DXA ile ölçülen spinal KMY kadar etkindir. Kalça kırığını öngörmede ise spinal KBT'yi önermek için yeterli kanıt yoktur. Postmenopozal kadınlarda ön kol periferik KBT ölçümü ise kalça kırığını öngörmede üstündür. Tedavi kararını vermede mümkünse omurga ve femurun santral DXA ile ölçümü tercih edilir. Eğer santral DXA yapılamıyorsa, spinal KBT ya da radius periferik KBT ölçümü yapılır, ölçüm sonuçlarına göre kırık riski yüksekse tedavi başlanabilir. KBT ile ölçülen lomber omurga trabeküler KMY, yaş, hastalık ve tedavi ile ilişkili KMY değişikliklerini izlemede kullanılabilir ⁽¹⁹⁾.

Çok dedektörlü BT ile üç boyutlu görüntüleme elde edilerek KMY ve kemik geometrisi değerlendirilir. Radyasyon dozunu azaltmak amacıyla omurgada L₁-L₂ veya L₁-L₂-L₃ vertebralardan, kalçada ise femur boynu, trokanter ve intertrokanterik bölgelerden ölçüm yapılır ⁽³⁾.

Kantitatif Ultrasonografi (KUS)

Ultrason dalgalarının kemik içerisinden geçerken zayıflayarak ölçülmesi prensibine dayanır. KUS ile radius, ulna, proksimal falankslar, patella, tibia, metatarslar ve kalkaneustan ölçüm yapmak mümkündür, ancak değerlendirme sıklıkla kalkaneus (topuk) bölgesinden yapılır. KUS ile genellikle ultrason zayıflaması [broadband ultrasound attenuation (BUA)] ve ses hızı [speed of sound (SOS)] olmak üzere iki parametre değerlendirilir. Ayrıca bu ölçümlerden özel formüllerle kantitatif ultrason indeksi [quantitative ultrasound index (QUI)] hesaplanabilir. BUA kemik dansitesi ve kemik mikromimarisi hakkında bilgi verirken, SOS kemiğin dansite ve elastisitesinden etkilenir. KUS, osteoporotik kırık riski için iyi bir belirleyicidir. Maliyetinin düşük olması, taşınabilir olması ve radyasyon maruziyetinin olmaması avantaj sağlar. KUS, DSÖ tanısal sınıflama kriterlerinde kullanılamaz. Presizyonunun kısıtlı ve periferik bölgelerde kemik kütlelerinin değişim hızının çok düşük olması nedeniyle osteoporoz tedavisi alan hastaların takibinde güvenli şekilde kullanılmasını engeller ^(7,27,42).

Dijital X-ışını Radyogrametri (DXR)

Elin postero-anterior grafisi dijital olarak çekilip, bilgisayarlı aktif sınırlama metodları ile metakarplar işaretlenir. Uygulaması kolay ve ucuz bir tekniktir. DXR'nin, önkol DXA ile korelasyonu yüksektir. Tekniğin avantajı, geriye dönük filmler üzerinde değerlendirme yapabilme kapasitesi, sınırlılığı ise yük taşımayan kortikal kemikler hakkında bilgi vermesidir ^(16,43).

Radyografik Absorbsiyometri (RA)

Standart el radyografilerindeki kemik dansitesinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alimünyum kama ile karşılaştırılma esasına dayanan bir yöntemdir. Filmler, sofistike bilgisayar analizleri ile değerlendirilir. Ek bir cihaza gereksinim yoktur. Araştırmalar, RA'nın radius, vertebra ve femur

boyun DXA ve KBT sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir. Kırık riski konusunda da fikir vermektedir ⁽¹²⁾. Yapılmasının kolay olması, düşük radyasyon dozu ve çocuklarda kullanılabilirliği avantajları, kişi bağımlı olması, sadece periferik iskeleti değerlendirebilmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yetersiz oluşu dezavantajlarıdır ^(41,43).

Osteoporozda MR görüntüleme

Kemiğin trabeküler yapısı hakkında non-invaziv olarak MR görüntüleme ile bilgi edinmek mümkündür ⁽³⁷⁾. Bu yapıların incelenmesinde özellikle kullanılan MR sekansı önemlidir. Gerek spin eko, gerekse gradient eko sekanslarında trabeküller gerçek boyutlarından daha farklı gözlenirler. Gradient direncinde yakın zamanda meydana getirilen artımlar sayesinde gradient eko görüntülemeye eko zamanı (TE) 10 ms'nin altına çekilebilmiştir (görüntüleme zamanının belirgin bir şekilde düşürülmesi anlamına gelir).

MR görüntüleme, DXA ya da kantitatif BT ile elde edilemeyen ek bilgiler sağlamaktadır. MR görüntüleme ile kemik iliği yağ içeriği, kemik iliği difüzyon ve perfüzyon değişiklikleri saptanabilir ve osteoporoz ile ilişkisi değerlendirilebilir ⁽¹⁴⁾.

MR spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda, kemik dansitesinin azalmasıyla, vertebral yağ içeriğinin arttığı gösterilmiştir ^(14,51). Perfüzyon MR çalışmalarında vertebral kemik iliğinin vaskülarizasyonunun azaldığı ve bu azalmanın kemik iliğindeki yağ miktarındaki artışla paralel olduğu belirtilmiştir ⁽¹⁴⁾. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye, kemik iliğindeki yağ miktarındaki artış ile birlikte ekstrasellüler difüzyonun kısıtlanmasına bağlı olarak, ADC ve difüzyon sinyal intensitesinde azalmanın olduğu bildirilmektedir ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

MR görüntülemeye izlediğimiz dokular arası intensite farklılıkları, MR relaksometri ile elde edilen T2 haritaları üzerinden kantitatif olarak yapılabilmektedir. Böylece dokular arası T2 relaksasyon zamanları arasındaki farklar, kantitatif olarak ayırt edilebilmektedir. Kemik iliğindeki dokular arasındaki farklılıklar, manyetik duyarlılık etkisine bağlı ortaya konulur ^(22,32). Bu farklılıklardan yola çıkarak, kemikte meydana gelen yapısal değişiklikler ortaya çıkartılabilir.

İLERİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Kemik mimarisini değerlendirmek için yeni teknikler geliştirilmiştir ^(11,20,29). Her ne kadar günümüzde osteoporoz tanısı DXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğunun ölçümüne dayansa da bazı sınırlılıklar varlığından dolayı osteoporozun tanısında ve patogenezinin aydınlatılmasında ileri radyoloji modaliteleri olan BT ve MR gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaya çalışılmaktadır. Periferik KBT'de radius, tibia ve metakarpaller gibi periferik bölgeleri değerlendirmek için özelleşmiş cihazlar kullanılır. XtremeCT (Scanco, Brütisellen, İsviçre) ön kol ve tibia için kullanılabilir olan ticari bir yüksek rezolüsyonlu periferik KBT tarayıcısıdır. Periferik KBT ile toplam, kortikal ve süngerimsi KMY ile alanı ayrı olarak hesaplanabilir ve kemik mimarisi değerlendirilir ^(10,38). Kortikal gözenekler izlenebilir. DXA'nın aksine, tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Periferik KBT küçük çocuklarda oldukça değerlidir, çünkü volümetrik dansite ölçer ve kemik boyutundan etkilenmez. Kemik dansitesi değil, kemik boyutları 3 ve 4 yaşlarındaki çocuklarda kilo ve boy ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ^(2,21).

Mikro BT kemik yapısı hakkında en iyi çözünürlüğü sağlar ⁽¹¹⁾. Kemik spesimen biyopsilerine ihtiyaç duymaktadır. Kemik dokusunun 3 boyutlu analizini verir ⁽⁴⁷⁾. Sonlu eleman analizi gerçekleştirilebilir ve kemik gücü ile o kemiğin fraktür riski hakkında modeller oluşturabilir ⁽⁸⁾. İnsanlarda sıklıkla iliak krestten alınan biyopsi spesimenleri kullanılır. Çoğu deneysel çalışma laboratuvar hayvanlarında gerçekleştirilmiştir.

Kemik iliği yağı ve kemik volüm fraksiyonu ile korele olan ve trabeküler kemiği ölçen kemik iliği duyarlılığının MR görüntülemesi ile, kemik dansitesi ve trabeküler kemik yapısını ölçmek üzere teknikler geliştirilmiştir ^(26,48). MR görüntülemede rutin sekanslar kortikal kemikte sinyal göstermezler. Yeni bir sekans olan ultrakısa TE, su sinyalinin kortikal kemikte görüntülenmesini ve yapılacak MRI özelliklerinin ölçülmesini sağlar, böylelikle kortikal kemiğin MR değerlendirmesi yapılabilir ⁽⁶⁾. Kemikteki yağ fraksiyonu osteoporozda artar. Bu, MR spektroskopisi ile ölçülebilir. Kemik yapısını değerlendirmek üzere MR, BT ve DXA'da sonlu eleman analizi yapılabilir ^(1,4,13,35). Kırık riski ile ilişkili olan kalça aksiyel uzunluğu, femoral boyun uzunluğu ve femoral boyun genişliği tespit edilerek DXA ile femoral boyun geometrisi değerlendirilebilir ⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR

- 1- Alberich-Bayarri A, Marti-Bonmati L, Angeles Pérez M, Sanz-Requena R, Lerma-Garrido JJ, Garcia-Marti G, Moratal D. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. *Med Phys* 2010; 37: 4930-4937.
- 2- Binkley TL, Specker BL. pQCT measurement of bone parameters in young children: validation of technique. *J Clin Densitom* 2000; 3: 9-14.
- 3- Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol* 2010; 20: 2707-2714.
- 4- Danielson ME, Beck TJ, Karlamangla AS, Greendale GA, Atkinson EJ, Lian Y, Khaled AS, Keaveny TM, Kopperdahl D, Ruppert K, Greenspan S, Vuga M, Cauley JA. A comparison of DXA and CT based methods for estimating the strength of the femoral neck in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(4): 1379-1388.
- 5- Dincel VE, Sengelen M, Sepici V, Cavusoglu T, Sepici B. The association of proximal femur geometry with hip fracture risk. *Clin Anat* 2008; 21: 575-580.
- 6- Du J, Bydder GM. Qualitative and quantitative ultrashort- TE MRI of cortical bone. *NMR Biomed* 2013; 26(5): 489-506.
- 7- Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R- Special Topics* 2012; 5: 6-10.
- 8- Evans SP, Parr WC, Clausen PD, Jones A, Wroe S. Finite element analysis of a micromechanical model of bone an a new 3D approach to validation. *J Biomech* 2012; 45: 2702-2705.
- 9- Faulkner KG. Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27: 81.
- 10- Fouque- Aubert A, Boutroy S, Marotte H, Vilayphiou N, Lespessailles E, Benhamou CL, Miossec P, Chapurlat R. Assessment of hand bone loss in rheumatoid arthritis by high-resolution peripheral quantitative CT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1671-1676.
- 11- Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 9-16.
- 12- Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Gökçe-Kutsal Y (Ed.). *Osteoporoz*. Güneş Kitabevi, Ankara 2005; pp: 103-124.
- 13- Graeff C, Marin F, Petto H, Kayser O, Reisinger A, Peña J, Zysset P, Gluer CC. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite- element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2013; 52: 568-577.

- 14- Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Lee FK, Hong AW, Wong SY, Lau EM, Leung PC. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology* 2006; 241: 831-838.
- 15- Hatipoglu HG, Selvi A, Ciliz D, Yuksel E. Quantitative and diffusion MR imaging as a new method to assess osteoporosis. *AJNR* 2007; 28: 1934-1937.
- 16- Hoff M, Dhainaut A, Kvien TK, Forslind K, Kälvesten J, Haugeberg G. Short-time in vitro and in vivo precision of direct digital X-ray radiogrammetry. *J Clin Densitom* 2009; 12: 17-21.
- 17- <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
- 18- <http://www.iofbonehealth.org/>
- 19- International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions- Adult. Available from: <http://www.iscd.org/officialpositions/2013-iscd-official-positions-adult>, 2013.
- 20- Ito M. Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 131-140.
- 21- Kalkwarf HJ, Laor T, Bean JA. Fracture risk in children with a forearm injury is associated with volumetric bone density and cortical area (by peripheral QCT) and areal bone density (by DXA). *Osteoporos Int* 2011; 22: 607-616.
- 22- Kang C, Paley M, Ordidge R, Speller R. In vivo MRI measurements of bone quality in calcaneus: a comparison with DXA and ultrasound. *Osteoporos Int* 1999; 9: 65-74.
- 23- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.
- 24- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for Diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
- 25- Kleerekoper M. Screening for osteoporosis. Available from: www.uptodate.com. Last updated: October 17, 2013.
- 26- Lammentausta E, Hakulinen MA, Jurvelin JS, Nieminen MT. Prediction of mechanical properties of trabecular bone using quantitative MRI. *Phys Med Biol* 2006; 51: 6187-6198.
- 27- Lewiecki EM. Osteoporotic fracture risk assessment. Available from: www.uptodate.com. Last updated: April 17, 2013.
- 28- Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Available from: www.update.com. Last updated: October 31, 2013.
- 29- Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012; 263: 3-17.
- 30- Lunt M, Felsenberg D, Adams J. Population based geographic variations in DXA bone density in Europe: The evos study. European vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 175-189.

- 31- Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM* 2008; 101: 605-617.
- 32- Majumdar S, Genant HK. In-vivo relationship between marrow T2* and trabecular bone density determined with a chemical shift-selective asymmetric spin-echo sequence. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 209-219.
- 33- Manisalı M, Özaksoy D, Yılmaz E, Senocak O, Tatari H, Baran O, Havitcioglu H. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of Izmir, Turkey. *Eur Radiol* 2003; 13: 157-162.
- 34- National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available from: www.nof.org, 2014.
- 35- Naylor KE, McCloskey EV, Eastell R, Yang L. Use of DXA based finite element analysis of the proximal femur in a longitudinal study of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2013; 28(5): 1014-1021.
- 36- Ooms ME, Lips P, Von Linger A, Valkenburg HA. Determinant of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 669-675.
- 37- Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, Dunn TC, Newitt D, Lochmueller EM, Eckstein F, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference. *Radiology* 2006; 239: 488-496.
- 38- Rubinacci A, Tresoldi D, Scalco E, Villa I, Adorni F, Moro GL, Fraschini GF, Rizzo G. Comparative high-resolution pQCT analysis of femoral neck indicates different bone mass distribution in osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1967-1975.
- 39- Sindel D. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DXA yöntemi. *Galenos Dergisi* 1998; 11: 8-11.
- 40- Sindel D. Tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Osteoporoz Özel Sayısı* 2002; 2: 17-29.
- 41- Sindel D. Tanı ve ayırıcı tanı. In: Kutsal YG (Ed.). *Osteoporoz Cep Kitabı*. Güneş Kitabevi, Ankara 2005; pp: 69-87.
- 42- Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemlerinde gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Osteoporoz Özel Sayısı* 2009; 2: 50-61.
- 43- Sindel D, Ketenci A. Osteoporozda klinik bulgular ve görüntüleme. In: Ataman Ş, Peyman Y (Eds.), *Romatoloji Kitabı*. Ankara 2012; pp: 1125-1140.
- 44- Takada J, Iba K, Yamashita T. Diagnostic imaging of treatment in osteoporosis: SERM. *Clin Calcium* 2011; 21: 1047-55.
- 45- Tournis S, Samdanis V, Psarelis S, Liakou C, Antoniou J, Georgoulas T, Dontas I, Papaioannou N, Gazi S, Lyritis GP. Effect of rheumatoid arthritis on volumetric bone mineral density and bone geometry, assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women treated with bisphosphonates. *J Rheumatol* 2012; 39: 1215-1220.

- 46- Wahner HW. Single and dual photon absorptiometry in osteoporosis and osteomalacia. *Semin Nucl Med* 1987; 17: 305-315.
- 47- Wang H, Ji B, Liu XS, Guo XE, Huang Y, Hwang KC. Analysis of microstructural and mechanical alterations of trabecular bone in a simulated three-dimensional remodeling process. *J Biomech* 2012; 45: 2417-2425.
- 48- Wehrli FW, Song HK, Saha PK, Wright AC. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* 2006; 19: 731-764.
- 49- World Health Organisation (WHO). Scientific group on research on the menopause. *Research on the menopause*. WHO technical report series 670, Geneva, 1981.
- 50- World Health Organization. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
- 51- Yeung DK, Wong SY, Griffith JF, Lau EM. Bone marrow diffusion in osteoporosis: evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 222-228.

2.4. Osteoporotik Kırıklarda Risk Analizi

Yusuf Emrah GERGİN, Luay ŞERİFOĞLU,
Hikmet Turan SÜSLÜ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır ⁽⁸⁾. Osteoporoz'un (OP) ilk defa tarifi 1829 yılında histolojik olarak gözenekli kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında patolog Lobstein tarafından yapılmıştır ⁽⁵⁾.

OP'un tanımı, 1996 yılında Dünya OP Kongresi sonunda oluşturulan konsensusa göre düzenlenmiş olup tanımlama DXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmıştır ⁽⁴⁾.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı OP sınıflaması Tablo-1'de gösterilmiştir.

T skoru, genç erişkine göre KMY'nin SS değeri iken; Z skoru, kendi yaş grubuna göre olan SS değeridir.

Tablo-1. Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Sınıflaması

Normal	KMY'nin genç erişkinlere göre 1 SS'in altında olması
Osteopeni	KMY'nin genç erişkinlere göre -1.0 ile -2.5 SS arasında olması
Osteoporoz	KMY'nin genç erişkinlere göre -2.5 SS'den daha düşük olması
Yerleşmiş osteoporoz	KMY'nin genç erişkinlere göre -2.5 SS'den daha düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması

KMY: Kemik mineral yoğunluğu; SS: Standart sapma.

Osteoporoz, özellikle gelişmiş ülkelerde uzayan yaşam süresi ile insidansı gittikçe artan önemli bir halk sağlığı problemidir. OP gelişiminde bilinen bazı risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörlerin erken tanımlanması; önlemeye yönelik programların geliştirilmesi, hastalığın artışı durdurmaya, kırıkların önlenmesine, sağlık giderlerinin azaltılmasına yardımcı olur ⁽⁹⁾.

Osteoporoz riskini etkileyen faktörler; yaş, cinsiyet, vücut yapısı, reproduktif nedenler, genetik ve irksal nedenler, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, immobilizasyon, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar şeklinde özetlenebilir ⁽⁶⁾.

Vertebra kırıkları, dünya genelinde yaygın bir sorun olan düşük kemik hacmiyle ve kırık oluşturma potansiyeli ile karakterize olan OP'un en sıklıkla neden olduğu bir durumdur ⁽³⁾. Vertebra kırıklarının ortaya çıkartılması önemlidir, çünkü bu durum hastaların hayat kalitesini düşürmektedir ve artmış mortalite ve morbidite oranıyla ilişkilidir ⁽¹⁾. Vertebra kırık değerlendirmesinde direkt grafi ve DXA kullanılır.

Osteoporotik kırıkların yarısından fazlası T skoru -1 ile -2.5 arasında oluşmaktadır ⁽²⁾. Bu durum; kırık riskinin hesaplamasında, sadece T skorunun ideal bir belirteç olmadığına dair önemli bir kanıttır.

DSÖ Metabolik Kemik Hastalıkları Grubu bu yetersizliği gidermek ve kırık riski taşıyan olguları daha erken aşamada tanıyabilmek amaçları ile FRAX denilen bir osteoporotik kırık değerlendirme aracı geliştirmiştir ⁽⁷⁾.

Klinik risk faktörleriyle ilişkili kırık riski ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modellerini temel alır.

FRAX® modelleri Avrupa, Kuzey Amerika, Asya ve Avustralya'da yapılan toplum temelli kohort çalışmalarına dayanarak geliştirilmiştir. Bunların arasındaki en gelişmiş form, bu sitede yer alan ve bilgisayarla çalıştırılan FRAX® aracıdır. Mevcut risk faktörlerinin sayısına göre, daha basit çizelgeleri de bulunmaktadır ve bunlar klinikte kullanılmak için bilgisayara indirilebilir. Bu uygulama her ülkeye uygun kendi algoritmasını içinde barındırır ve o ülkeye uygun hesaplama yapar (Şekil-1).

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: Türkiye Adı / ID: Risk faktörleri hakkında

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi
Yaş: Doğum tarihi: Y: A: G:

2. Cinsiyet Erkek Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık hayır evet

6. Ebeveynde kalça kırığı hayır evet

7. Mevcut sigara kullanımı hayır evet

8. Glukokortikoidler hayır evet

9. Romatoid artrit hayır evet

10. Sekonder osteoporoz hayır evet

11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü hayır evet

12. Femur boynu KMY (g/cm²)
Seçiniz BMD: Temizle Hesapla



Vücut ağırlığı biriminin çevrilmesi
Pound ⇄ kg
Çevir

Boy ölçüm biriminin çevrilmesi
Inç ⇄ cm
Çevir

00192660
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Şekil-1. FRAX®

FRAX® algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı). FRAX'ta hesaba katılan risk faktörleri, geçirilmiş osteoporotik kırık öyküsü, ebeveynlerde kalça kırığı, sigara kullanımı, üç aydan fazla günde 5 mg'dan fazla kortikosteroid kullanımı, romatoid artrit, sekonder OP ve günde üç kadehten fazla alkol kullanımının varlığıdır⁽¹⁰⁾. Bireyin kırık riski analizi, 10 yıllık kalça kırığı ya da major osteoporotik kırık

riski olarak hesaplanmaktadır. Major osteoporotik kırık; omurga, kalça, ön kol ve humerus kırığı olarak tanımlanmıştır. FRAX klinisyenlere kimin OP tedavisine ihtiyacı olduğunu ya da olmadığını belirlemede yardımcı olur ⁽¹¹⁾.

Şekil-1’de görüldüğü gibi Türkiye için bir sistem oluşturulmuş olup faktörler aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir:

Hastanın yaşı: Gün, ay ve yıl bilgisi girilmektedir. FRAX modeli, 40 ile 90 arası yaşları kabul etmektedir. Eğer bunlardan düşük veya yüksek yaş girilirse, program sırasıyla 40 yaş ve 90 yaştaki olasılıkları hesaplamaktadır.

Cinsiyet: Kadın/ Erkek seçimi yapılmaktadır.

Vücut ağırlığı: Bunun, “kg”(kilogram) olarak kaydedilmesi gerekmektedir.

Boy: Bunun “cm”(santimetre) olarak kaydedilmesi gerekmektedir.

Geçirilmiş kırık: Geçirilmiş bir kırık, erişkin yaşam sırasında kendiliğinden oluşan bir kırığı veya sağlıklı bir bireyde kırıkla sonuçlanmayacak bir travmadan kaynaklanan bir kırığı işaret etmektedir. Evet veya hayır olarak giriş yapılmaktadır.

Ebeveynde kalça kırığı: Bu soru, hastanın annesinde veya babasında kalça kırığı öyküsü olup olmadığını araştırmaktadır. Evet veya hayır olarak giriş yapılmaktadır.

Mevcut sigara kullanımı: Hastanın halen tütün içip içmemesine göre evet veya hayır olarak giriş yapılmaktadır.

Glukokortikoidler: Eğer günde 5 mg veya daha yüksek dozda prednizolonu (veya diğer glukokortikoidlerin eşdeğer dozlarını) 3 aydan daha uzun süreyle oral yolla kullanma öyküsü varsa “evet”, aksi durumda “hayır” seçimi yapılmaktadır.

Romatoid artrit: Hastada tanı konulmuş bir romatoid artrit teşhisi varsa, evet olarak, yoksa hayır olarak giriş yapılmaktadır.

Sekonder OP: Eğer hastanın OP ile güçlü bir ilişkisi bulunan durumu varsa, evet olarak giriş yapılmaktadır. Bunlar arasında Tip 1 (insüline bağımlı) diyabet, erişkinde osteogenesis imperfekta, tedavi edilmemiş uzun

süredir mevcut olan hipotiroidizm, hipogonadizm veya erken menopoz (45 yaş öncesi), kronik malnütrisyon veya malabsorbsiyon ve kronik karaciğer hastalığı yer almaktadır.

Alkol tüketimi: Eğer hasta günde 3 birim ve üstü alkol tüketiyorsa, evet olarak giriş yapılmaktadır. Bir birim alkol, 8-10g arasında değişen miktarlarda alkol içeriğini ifade etmektedir. Bu miktar, standart bir bira bardağına (285 ml), alkollü içkilerin tek bir ölçüğüne (30 ml) ve orta büyüklükte bir kadeh şaraba (120 ml) eşdeğerdedir.

Kemik mineral yoğunluğu: Öncelikle kullanılan DXA tarama cihazının markası seçilmekte ve sonra femur boynu KMY (g/cm^2) değeri girilmektedir. KMY ölçümü bulunmayan hastalarda bu alan boş bırakılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Eds.). *Tıbbi Rehabilitasyon*. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2004; pp:1199-1220.
- 2- Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. *Faseb J* 2001; 15(10): 1677-1687.
- 3- Marcus R. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego 1996; pp: 647-659.
- 4- Sedlak CA, Doheny MO, Jones SL. Osteoporosis education programs: changing knowledge and behaviors. *Public Health Nurs* 2000; 17(5): 398-402.
- 5- Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omurga F, Yang JH, Szejnfeld J. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica* 2010; 44(3): 479-85.
- 6- El Maghraoui A, Mounach A, Gassim S, Ghazi M. Sağlıklı erkeklerde omurga kırığı değerlendirmesi: Prevalans ve risk faktörleri. *Bone* 2009; 1(1): 42-47.
- 7- Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007; 18(5): 575-584.
- 8- Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(2 Suppl 1): 95-112.
- 9- Van Den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(3): 131-137.

- 10- Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Kutsal YG (Ed.). *Osteoporoz*. 2. Baskı. Güneş Kitabevi; Ankara 2005; pp:125-145.
- 11- Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM* 2004; 97(9): 569-574.

2.5. Osteoporozda Ayırıcı Tanı

Evren AYDOĞMUŞ, Alptekin GÜL, Mehmet TİRYAKİ

Osteoporozun benzer şekilde kemik yapım ve yıkım döngüsü dengesinin bozulduğu metabolik kemik hastalıkları olmak üzere, hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, metastatik kanserler ve granümatöz hastalıklarla ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayene, laboratuvar verileri, radyolojik tetkikler klinisyene bu aşamalarda yol gösterici olacaktır.

Sıklıkla öyküsünde sırt ve bel gibi kemik ağrısı olan, fizik muayenede postür değişiklikleri saptanan hastalar, direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildikten sonra ileri tetkik ve ayırıcı tanı amacıyla bir dizi biyokimyasal laboratuvar testlerine tabi tutulmalıdır (Tablo-1).

Bu aşamada, tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, serum proteinleri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, sedimentasyon, C reaktif protein, protein elektroforezi, tiroid hormonları, paratiroid hormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D₃ (25 (OH) D₃), osteokalsin, hidrokspirolin, hatta gerekliyse histopatolojik değerlendirme olarak iliak kanat biyopsisinden de faydalanılabilir⁽⁴⁾.

Tablo-1. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Çeşitli Hastalıkların Laboratuvar Bulguları. Kalsiyum, Fosfat, Vitamin D serum değerleri ⁽¹⁰⁾. (N: Normal, ↑:Yüksek, ↓: Düşük)

	Kalsiyum	25(OH)D	1,25(OH)D	Fosfat
Vit. D intoksikasyonu	↑	↑	↓, N	N, ↑
Primer hiperparatiroidizm	↑	N	N, ↑	↓
Sekonder hiperparatiroidizm	↓	↓,N,↑	↓,N, ↑	↓,N, ↑
Tersiyer hiperparatiroidizm	N, ↑	↓,N, ↑	↓,N, ↑	↓,N, ↑
Malignite	↑	N	↓, N	↓
Vit D yetersizliği	↓	↓	↓, N, ↑	↓
Renal yetmezlik	↓	N	↓	↑
Hiperfosfatemi	↓	N	↓	↑
Raşitizm	↓	N, ↑	↓, N, ↑	↓
Granümatöz hastalık (Sarkoidoz, Tüberküloz)	↑	↓, N, ↑	↑	N, ↑
Osteoporoz (Postmenopozal, senil)	N	N	N	N
Osteomalazi	↓, N	↓, N	↓	↓,N, ↑

Osteoporoz ayırıcı tanısında, klinikte en sık karşılaşılan birkaç hastalığa aşağıda özetle değinilecektir.

HİPERPARATİROİDİZM

Primer olarak paratiroid hiperplazisi, adenomu veya karsinomuna bağlı olabileceği gibi, kronik böbrek yetmezliği ve barsak emilim bozuklukları gibi sekonder nedenlere bağlı da görülebilir ⁽⁸⁾. Ciddi primer hiperparatiroidizmde görülen kemik lezyonları genel olarak osteitis fibroza sistika olarak adlandırılır. Semptomatik primer hiperparatiroidizmde, paratiroid hormonun kortikal kemik üzerindeki katabolik etkileri nedeniyle hastalarda kemik ağrılarının eşlik ettiği proksimal kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi, anksiyete ve depresyon görülebilir. Paratiroid hormonun aşırı salgılanması ile önce osteopeni oluşur, sonrasında da geç dönem rezorpsiyonun etkisiyle kemik dokunun yerini fibröz doku alır. Radyolojik olarak, kafatasında tuz-biber görüntüsü (Şekil-1) tipik olup, ekstremitelerin uzun kemiklerinde patolojik kırıklarla seyreden diffüz demineralizasyon alanları görülür ⁽¹⁾.



Şekil-1. Yan kafa grafisinde tuz-biber görüntüsü

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA

Kalıtımsal bir bağ doku hastalığı olan osteogenezis imperfekta, cam kemik hastalığı olarak da isimlendirilmektedir. Alt tiplerinin çoğunda, tip-1 kollajen sentezinde görevleri genlerin otozomal dominant mutasyonlarına rastlanmıştır (Şekil-2)⁽³⁾.



Şekil-2. Tip-3 osteogenezis imperfektada torakolomber skolyoz

Tip-1 ve Tip-4 osteogenezis imperfekta, primer juvenil osteoporoz ya da çocukluk çağı sekonder osteoporoz nedenleriyle karışabildiğinden, ayırıcı tanıda, kollajen ile kemik histolojisi çalışmalarından faydalanılabilir (3,16). Tip-3 osteogenezis imperfekta ise ciddi osteoporoz ve mikromelinin eşlik ettiği infantil hipofosfatazyadan ayırt edilmelidir. Hipofosfatazya, düşük serum alkalin fosfataz ve yüksek inorganik pirofosfat seviyeleri ile seyrederken, Tip-3 osteogenezis imperfektada serum alkalin fosfataz düzeyleri normal ya da artmıştır (15).

OSTEOMALAZİ

Vitamin D metabolizmasındaki eksikliklere bağlı olarak, yeni matriksin mineralizasyonunda bozukluk ve azalmış kemik dansitesi ile karakterize bir hastalıktır. Epifiz plaklarının kapanmasını takiben ortaya çıkan, erişkin çağın kemik hastalığıdır. Kesin tanısı biyopsi ile konur (5). Genellikle asemptomatik olmasına karşın, semptomatik halinde proksimal kas güçsüzlüğü, yaygın kemik hassasiyeti ve ağrısı, ördek şeklinde yürüyüş görülebilir. Radyolojik olarak, falankslarda subperiosteal rezorbsiyon, kemik kistleri gibi sekonder hiperparatiroidizmin bulguları görülebilir. Codfish-bikonkav vertebra (Şekil-3) ve osteomalazi için patognomik olan Looser zonları veya Milkman kırıkları (Şekil-4) olarak da bilinen psödofraktürler rastlanılabilecek radyolojik bulgulardır (9).



Şekil-3. Codfish-bikonkav vertebra



Şekil-4. Looser zonları

MULTİPL MYELOM

Kemik iliğinde, malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile giden, bir plazma hücre neoplazisidir. Hastaların başvuru şikâyetleri çoğunlukla bel ağrısı olup, direkt grafilerde litik kemik lezyonlarına rastlanılır (Şekil-5).



Şekil-5. İki ayrı multipl myelom vakasında, osteolitik kemik kaybı ve bikonkav kırıklar

Halsizlik, ateş, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilir. Serum ve idrar immüno-elektroforezi, serum ve idrar protein elektroforezi, tam kan ve biyokimya testleriyle multipl myelom ekarte edilmelidir ⁽¹⁷⁾.

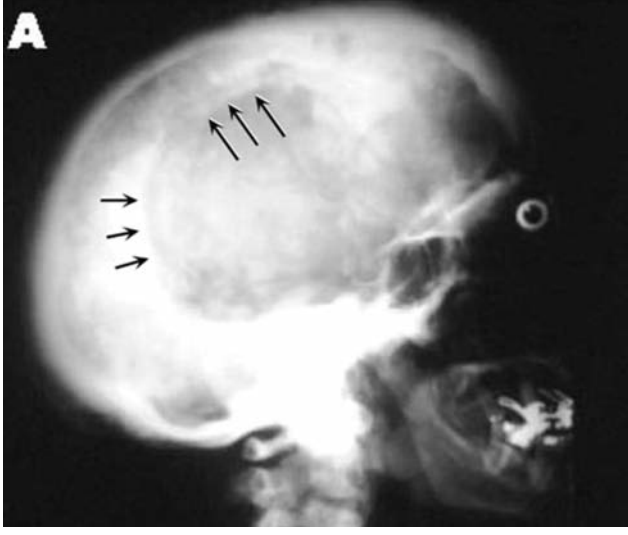
PAGET HASTALIĞI

Kemiğin Paget hastalığı (osteitis deformans); kemiğin yeniden yapılanma hızının arttığı ve tutulan bölgelerde kemikte aşırı büyüme ve kemiğin bütünlüğünde bozulma ile giden bir kemik metabolizması hastalığıdır. Osteoblastik aktivitenin artmasına bağlı olarak alkale fosfataz artar, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri normaldir.

İdrarda hidroksipirolin atılımı artar. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri immobilizasyona bağlı olarak görülebilir ^(6,12). Radyografide genişlemiş vertebra cismi ve kalınlaşmış korteks ile "çerçeve" görüntüsü oluşur (Şekil-6). Uzun kemiklerde kama şeklinde litik yapılar ve kafatasında "osteoporosis circumscripta" (Şekil-7) olarak adlandırılan radyolüsen alanlar izlenir ^(2,14).



Şekil-6. Paget Hastalığı. Lateral direkt grafide L3 vertebra korpusunda radyodens genişleme ile korteks ve trabekülde kalınlaşma



Şekil-7. Paget Hastalığı, temporal kemikte osteoporosis circumskripta

RENAL OSTEODİSTROFİ

Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, 1,25 dihidroksi vitamin D sentezi bozulduğundan, serum kalsiyum seviyeleri azalmış olup, serum fosfat düzeyleri de böbrekten yeterince atılım olmadığından artmıştır. Sonuç olarak serum kalsiyum düzeylerini arttırmak üzere salınımı artan paratiroid hormon, hem blastik hem de litik aktivite ile farklı kemik lezyonlarına yol açar ⁽¹¹⁾. Radyolojik olarak “rugger jersey” (Şekil-8) adı verilen, vertebra end-plate bölgelerine komşu alanlardaki sklerotik görünüm ile vertebra korpusuna ait radyolüsen alanlardan oluşan yatay çubuklu rugby formasına benzer görünüm izlenir ⁽⁶⁾.

METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİ

Genellikle, osteoporozda olduğu gibi ilk ve en yaygın klinik bulgu kemik ağrısıdır. Son yıllarda en sık akciğer, meme (Şekil-9) ve prostat kanserlerine bağlı kemik metastazları görülmekte olup, bu kanserlerin spinal metastazları tanı aldıktan sonra, hastaların sadece % 20'sinin sağ kalım süresi 2 yılı aşabilmektedir ⁽¹⁰⁾. Tüm vücut kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi tarama yöntemleri başka odaklar da gösterebileceğinden ayırıcı tanıda fayda sağlamaktadır.



Şekil-8. Rugger jersey omurga



Şekil-9. Metastatik meme kanseri

KAYNAKLAR

- 1- Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia* 2014; 58(5): 553-561.
- 2- Britton C, Walsh J. Paget disease of bone - an update. *Aust Fam Physician*. 2012; 41(3): 100-103.
- 3- De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K. *Osteogenesis imperfecta*, MD Text.com Inc, South Dartmouth (MA) 2000.
- 4- Eryavuz M. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, *Osteoporoz Sempozyumu*, İstanbul 1999; pp: 51-56.
- 5- Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J* 2015; 62(8): 665-671.
- 6- Griz L, Fontan D, Mesquita P, Lazaretti-Castro M, Borba VZ, Borges JL, Fontenele T, Maia J, Bandeira F. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(6): 587-599.
- 7- Karl SD, Wendtner C, Eich HT, Eysel P. The Treatment of Spinal Metastases, *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(5): 71-80.
- 8- Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32(1): 58-66.
- 9- McKenna MJ, Kleerekoper M, Ellis BI, Rao DS, Parfitt AM, Frame B. Atypical insufficiency fractures confused with Looser zones of osteomalacia. *Bone* 1987; 8(2): 71-78.
- 10- McPherson RA, Pincus MR (Eds.). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd edition, Elsevier, Missouri 2016; pp:188.
- 11- Meo S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-1953.
- 12- Mira M, Jawad A. Pathological fracture due to Paget's disease of bone. *Saudi Med J* 2015; 36(6): 765.
- 13- Mitwalli AH. Spectrum of renal osteodystrophy in dialysis patients at a tertiary hospital, riyadh, saudi arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9(2): 128-133.
- 14- Pestka JM, Seitz S, Zustin J, Püschel K, Amling M, Barvencik F. Paget disease of the spine: an evaluation of 101 patients with a histomorphometric analysis of 29 cases. *Eur Spine J* 2012; 21(5): 999-1006.

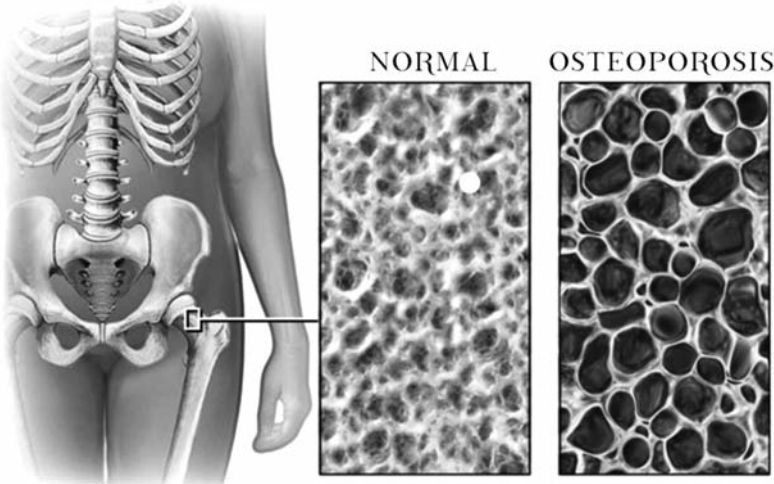
- 15- Sillence DO, Barlow KK, Cole WG, Dietrich S, Garber AP, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *American journal of medical genetics* 1986; 23: 821-832.
- 16- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics* 1979; 16: 101-116.
- 17- Weinstein SL, Buckwalter JA. *Turek's Orthopaedics: Principles and Their Application*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.

III. BÖLÜM KONSERVATİF TEDAVİ

3.1. Osteoporozda Hasta Seçimi ve Tedavi Seçenekleri

Ayşegül GÜLBAHAR, Serdar KABATAŞ

Osteoporoz (OP); kemik mineral yoğunluğunun azalması, kemik dokusunun mikrostrüktürel yapısının dejenerasyonu, kemik direncinde azalma ve kırık riskinde artış şeklinde kendini gösteren kronik, dejeneratif iskelet sistemi hastalığıdır. OP'da erken tanı konulması yanı sıra hasta seçimi ve doğru tedavi seçeneğinin sunulması ile kırığın önlenmesi bu hastalığa yaklaşımda temel ilkelerdir (Şekil-1).



Şekil-1. Normal ve Osteoporotik Kemik Yapısı

OSTEOPOROZDA HASTA SEÇİMİ

OP'un önlenmesi ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi alması planlanan her hasta danışmanlık almalı ve tedavi planlanması öncesinde klinik açıdan değerlendirilmelidir. OP tedavisi planlanırken yaşam kalitesinin artırılması ve yeni kırık gelişimini azaltmak esastır. OP riski altında olduğu düşünülen hastalar tüm bu risk faktörleri açısından araştırılmalıdır (Tablo-1) ⁽⁸⁾.

Tablo-1. Osteoporoz risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
65 yaş	Romatoit Artrit
Vertebral kompresyon kırığı	Hipertiroidi öyküsü
40 yaşından sonra frajilite kırığı	Kronik antikonvülzan tedavi
3 aydan uzun süreli sistemik steroid kullanımı	Diyetle düşük kalsiyum alımı
Malabsorpsiyon sendromu	Sigara
Primer hiperparatiroidizm	Aşırı alkol alımı
Düşmelere eğilim	Aşırı kafein tüketimi
Röntgende osteopeni görünümü	Ağırlık 57 kg
Hipogonadizm	25 yaşında ağırlıkta % 10 kayıp
Erken menapoz (<45y)	Kronik heparin tedavisi

OP bulguları açısından bu hastalara gerekli muayene ve tetkikler yapılmalı, hastaların kemik mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density, BMD) ölçülmelidir. Uygun hastalarda 10 yıllık kalça ve OP'a bağlı kırık riski skorlaması (Fracture risk assessment tool, FRAX) ve gerekli durumlarda vertebra görüntüleme yapılmalıdır. Tüm bu bilgiler doğrultusunda hangi hastaya ne tedavi verileceği planlanmalıdır.

Bu hastaların tedavi stratejisinde ise farmakolojik yaklaşımların yanında, kişinin yaşam tarzına yönelik önlemler; sigarayı bırakma, aşırı alkol alımından kaçınma, hareketsizlikten kaçınma, kişiye uygun egzersiz programı, kalsiyumdan (Ca) zengin diyetle beslenmek ve yeterli vitamin-D alımı gibi ilaç dışı yöntemler de mutlaka yer almalıdır ⁽⁸⁾.

Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) 2013 kılavuzuna göre OP tanısı BMD ölçümlerine dayanır ve Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) bu ölçümde altın standart tekniktir, BMD kemik gücünün en önemli belirleyicisidir. DEXA kullanımıyla erken dönemde OP tanısının koyulması, tedavi kararının verilmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sağlanabilir.

NOF tarafından 2013 yılında yayınlanan kılavuzda OP tedavisinin aşağıdaki özellikleri taşıyan postmenapozal kadınlara ve ≥ 50 yaş erkeklerle uygulanması önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

1. Kalça veya vertebra kırığı olanlar (klinik olarak aşikâr veya vertebra grafisinde görüntülenmiş),
2. Femur boyun, total kalça veya lomber vertebra toplam t skoru $\leq -2,5$ olanlar,
3. Düşük kemik kütlesi (femur boyun, kalça ve lomber vertebra toplam t skoru $-1,0$ ile $-2,5$ arasında) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kırık risk modeline (Fracture Risk Algorithm, FRAX) göre 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq \%3$ olanlar veya FRAX'a göre 10 yıllık OP ile ilişkili majör kırık riski $\geq \%20$ olanlar

WHO'nun kırık risk değerlendirme algoritmasını incelediğimiz de ise BMD'nin 1 SD'nin (standart deviasyon) altında olmasını "normal", -1 SD ile $-2,5$ SD arasında olması "osteopeni", $-2,5$ SD'den fazla olması "osteoporoz", bir yada daha fazla kırık olması "yerleşmiş osteoporoz" olarak kabul edilmektedir (Tablo-2).

Tablo-2. WHO'nun BMD'ye göre tanı sınıflaması

Tanım	T-skoru	Kırık Riski
Normal	T-skor > -1	Düşük risk
Osteopeni	$-1 > T\text{-skor} > -2,5$	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	T-skor $< -2,5$	Yüksek risk
Yerleşik Osteoporoz	T-skor $< -2,5$ ve kırık varlığı	Çok yüksek risk

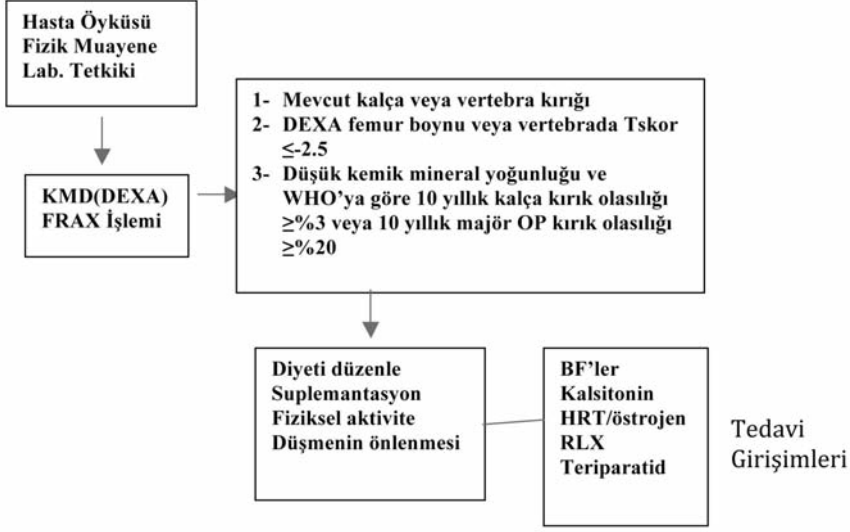
Bu sınıflamaya göre yüksek risk grup hastalara tedavi planlaması yapılırken, orta risk grubundakilerin tüm BMD değerlendirmelerine göre riski hesaplanıp tedavi planı yapılır, düşük risk grubundaki hastalara ise yaşam tarzı değişiklikleri önerilir ⁽³⁵⁾.

Ayrıca WHO 2008 yılında FRAX adında kırık risk değerlendirme aracını kullanıma sunmuştur (Fracture Risk Algorithm (FRAX®) ; www.NOI.org ve www.shf.ac.uk/FRAX). FRAX 10 yıllık kalça kırık riski ve 10 yıllık majör OP riski (vertebra, kalça, önkol, humerus) olasılığını hesaplamak için geliştirilmiştir. Hesaplamaya femur boynu KMD'si ve klinik risk faktörleri alınmıştır. Bu değerlendirmede ülke seçimi yapılarak hastanın yaşı, cinsiyeti, kilo, boy, kırık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, sigara, alkol kullanımı, romatoid artrit öyküsü sorgulanmaktadır ve kırık riski yüzdesi hesaplanmaktadır. Bu hastalara risk gruplarına göre tedavi planı yapılmaktadır.

Yine postmenapozal kadınlarda kırık risk faktörüne göre tedavi algoritması incelendiğinde önceden frajilite kırığı olanların belirlenip tedavi planlaması yapılması, diğer kırık risk faktörleri mevcut olan hastaların 65 yaş üzeri olanlarına tedavi başlanması 65 yaş altı hastaların ise T skor değerleri ve öykülerine göre tedavi planının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Ailede kalça kırığı öyküsü olan ve T skoru ≤ -1 olan hastalara, glukokortikoid kullanım öyküsü ve T skoru ≤ -2 olan hastalara, sekonder OP sebeplerinden biri veya sigara, 3ünite/gün alkol kullanım öyküsü olan ve T skoru ≤ -2.5 altında olan hastalara ise vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır ⁽¹⁹⁾.

OSTEOPOROZDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

OP kemik gücünde azalma, kırık riskinde artma ile karakterize bir hastalıktır. OP tedavisindeki temel amaç kırıkların ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesidir. Kırıkların önlenmesi ve tedavinin belirlenmesi sırasında kişilerin BMD değerlerinin yanı sıra risk faktörlerinin belirlenmesi, fizik muayene ve laboratuvar değerleri de önemlidir (Şekil-2).



Şekil-2. Osteoporoz tedavi algoritması

NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Dengeli beslenme, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ilaç dışı tedavinin temelini oluşturur. Yaşam tarzına yönelik önlemler; sigarayı bırakmak, aşırı alkol alımından kaçınmak, düzenli ağırlık egzersizleri yapmak, sedanter yaşamdan kaçınmak, adet düzensizliğine sebep olabilecek aşırı diyet ve egzersizden kaçınmak, besinler ile yeterli miktarda Ca ve vitamin-D alımını sürdürmek şeklinde sıralanabilir. Kemik mineral dansitesinin devamlılığı ve artması için hastalara iskelete yük bindirici egzersizler verilmelidir. Ayrıca fleksiyon egzersizleri yapılmamalı, ekstansiyon egzersizlerine ağırlık verilmelidir.

OP'un önlenmesinde gerekli olan diyet yeterli kalori, Ca ve vitamin-D içermelidir. Günlük yeterli miktarda Ca ve vitamin-D alımı kişinin kırık riskinde azalmaya yardımcı olabilecek en güvenli ve ucuz yöntemdir. Kontrollü klinik çalışmalar Ca ve vitamin-D kombinasyonunun kırık riskinde azalmaya yardımcı olduğunu göstermektedir ⁽²²⁾.

Kalsiyum

Yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 1200 mg yani ortalama vücut ağırlığının % 2'si kadar Ca bulunur. NOF'nin desteklediği Tıp Enstitüsünün (Institute of Medicine, IOM) önerdiği Ca alımları 50-70 yaş arası erkekler için günlük 1000 mg/gün iken 51 yaş ve üzeri kadınlar ve 71 yaş üzeri erkekler için 1200 mg/gün'dür ⁽³⁰⁾. 1200 mg üzeri günlük Ca alımlarının böbrek taşı ve kardiyak hastalıklar riskini arttırdığı belirtilmektedir ⁽²⁷⁾. Hastaların doruk kemik mineral yoğunluğuna ulaşmak için hayat boyu yeterli Ca almaları gerekmektedir.

Vitamin-D

Vitamin-D yağda eriyen ve kemik sağlığı için gerekli olan bir vitamindir. Klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir dolayısıyla hormon olarak da adlandırılır. İnce bağırsaklardan Ca'nın emilimini ve kemik yapımında kullanılmasını kontrol eder. Vitamin-D, Ca emiliminde major rol oynamakta olup, günlük D vitamini alım düzeylerini NOF 50 yaş ve üzeri bireyler için 800 ile 1000 internasyonal unite (IU) arası olarak bildirmiştir ⁽³⁰⁾.

Beslenme

Çocukluk ve erişkin dönemde iyi beslenmenin günlük yeterli Ca ve vitamin-D alımının kemik sağlığı üzerindeki etkisi kaçınılmazdır. Günlük 1000 mg Ca alımının kemik mineral yoğunluğunu gelişimini belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir ⁽¹⁸⁾. Yine puberte öncesi vitamin-D takviyesi yapılan kadınların femur boynu kemik kitlesinin yapılmayanlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ⁽³⁶⁾. Genç kızlar arasında sıklıkla görülen anoreksiya nervozasında vücut kitle indeksinde ciddi azalmaya sebep olduğu ve kemik kırık riskini arttırdığı gözlenmiştir ⁽³⁴⁾.

Yine OP'un önlenmesinde, süt ve süt ürünleri, et, yumurta, kuru baklagiller, taze sebze ve meyveler; ekmek ve tahıl grubundan oluşan besin öğeleri kişinin ihtiyacına göre dengeli bir şekilde her öğünde tüketilmelidir.

Egzersiz

Her bireyin günlük düzenli egzersiz yapması kişilerin BMD'sinin azalmasını engellediği gibi, kas gücü ve denge yeteneklerinin de gelişmesine yardımcı olur. Bu da OP ve kırık riskinde belirgin azalma sağlar. NOF kırık ve düşme riskini azaltmak için ağırlık kaldırma, kas gerdirme gibi bir takım egzersizler önermektedir. Bu egzersizlerin düzenli yapılması önemlidir. Önerilen OP tanısı olan hastaların günlük 30 dakika haftada üç gün bu egzersizleri düzenli yapmasıdır ⁽²⁰⁾.

OP hastaları arasında yapılan prospektif bir çalışmada haftalık 4 saat yürüyüş yapan ve haftalık bir saatten az yürüyen hastalar karşılaştırılmış ve haftalık düzenli yürüyüşlerin kırık riskini %40 oranında azalttığı gözlenmiştir ⁽¹⁷⁾.

Yürümenin yanında önceden de bahsedildiği gibi ağırlık, aerobik, gerdirme egzersizlerinin de kemik gelişimi üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır. Bu egzersizlerin vertebradaki kemik mineral yoğunluğunda artışa yardımcı olduğu gözlenirken, yürüyüş yapmanın hem vertebra hem de kalça mineral yoğunluğunda artış sağladığı gözlenmiştir ⁽⁷⁾. Egzersizlerin düzenli yapılması ve hayat boyu alışkanlık haline getirilmesi önemlidir egzersizlerin bırakılmasının kemik mineral yoğunluğunun geriye dönmesine sebep olacağı unutulmamalıdır.

Sigara

Sigaranın bırakılmasının kemik mineral yoğunluğunun artışı üzerinde etkisinin olduğu araştırmalarla kanıtlanmıştır. Günde 1 paket sigara içilmesinin kemik mineral yoğunluğunda % 5-10 arasında azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Yine OP sebebiyle östrojen replasman tedavisi sırasında sigara içilmesinin tedavinin başarısını azalttığı bilinmektedir ⁽²¹⁾.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Riskin ortadan kaldırılması, tedavi edilmesi, kırıkların önlenmesi, kemik yoğunluğunun stabilize edilmesi ve yaşam kalitesinin arttırılmasında medikal tedavi ön plandadır. NOF önceden kalça veya vertebra kırık öyküsü olan, ikincil OP sebepleri ortadan kaldırıldıktan sonra T skoru ≤ -2.5 olan,

düşük kemik mineral yoğunluğu (T-skoru -1 ve -2.5 arasında olan) ve 10 yıllık kalça kırık riski %3'ün üzerinde olan veya majör OP riski 10 yıllık %20 ve üzerinde olan hastalara ve WHO kırık risk değerlendirme algoritmasına göre risk grubunda olan hastalara medikal tedavi başlanmasını önermektedir. İlaç seçiminde; ilaçların vertebra ve vertebra dışı bölgelerdeki etkinlikleri arasındaki farklılıklar, etkinlik başlama süresi, tolerabilitesi, hastanın tedaviye uyumu, ilaç maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde OP tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve ilaç Denetim Kurumu (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmış ilaçlar arasında bifosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit), kalsitonin, selektif östrojen reseptör modülatörleri-SERM (raloksifen), teriparatid (paratiroid hormon), östrojen ve denosumab (RANKL/RANKL İnhibitör) yer almaktadır ⁽¹¹⁾.

BİFOSFANATLAR

Alendronat (tedavi dozu: 10 mg/gün veya 70 mg haftalık oral dozlar, önlem dozu: 5 mg/gün veya 35 mg haftalık oral dozlar) , risedronat (5 mg/gün veya 35 mg haftalık veya 150 mg aylık dozlar) ve ibandronat (150 mg oral veya 3 mg IV her üç ayda bir) OP'un önlenmesi ve tedavisinde en etkin olan anti-rezorptif ilaçlardır. Ayrıca yılda bir defa 5mg IV kullanımı olan Zoledronik asit de OP'un tedavisinde diğerleri kadar etkindir. Bu ilaçlar kemik mineral yoğunluğunu arttırıp, kırık riskini azaltmaktadır. Tüm bifosfanatların yan etkileri aynıdır hastalar mide ağrısı, yutkunmada zorluk şikâyetleri ile başvurabilirler.

Alendronat

Tedavi dozu önlem dozunun iki katıdır. Yapılan çalışmalar alendronatın 3 yıllık kullanımı sonrasında hastalarda kemik mineral yoğunluğunda % 1-4 oranında artış olduğunu göstermektedir. 3 yılın sonunda plasebo grubunda ise kemik mineral yoğunluğunda % 2-4 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Fakat alendronat tedavisi kesildikten sonra etkisinin hızlı bir şekilde yok olduğu gözlenmiştir ⁽²⁸⁾.

Yine alendronatın önceden kırık öyküsü olan hastalarda 3 yıllık kullanımı sonrasında kırık riskinin % 50 oranında azaldığı, kırık öyküsü olmayan hastalarda ise riskin % 48 oranında azaldığı tespit edilmiştir^(3-4,13). Yine yaşlılığa bağlı OP'un tedavisinde de etkili bir ilaç olan alendronatın omurga ve özellikle de kalça kırıkları üzerinde ayrıca erkek OP'unun tedavisinde ve kortizon kullanımına bağlı OP'un tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾.

Risedronat

İki yıllık çalışmada risedronat alan grupta kemik mineral yoğunluğunda % 1,5 artış izlenirken plasebo grubunda % 4,3 oranında kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmiştir⁽²⁵⁾. Yine erkek OP'unun tedavisinde ve kortizon kullanımına bağlı OP'un tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

İbandronat

İbandronat postmenapozal OP tedavisinde yüksek etkili bir bifosfonattır. İbandronat vertebral kırıkları azaltmaktadır. Non-vertebral kırıklar için yüksek riskli hasta gurubunda etkilidir, kemik mineral yoğunluğunu tüm bölgelerde etkin olarak arttırır, kemik döngü hızını Premenapozal seviyelere düşürür, yan etki profili plasebo ile benzerdir^(10,29).

Zoledronik asit

Önceden vertebra da kırık öyküsü olan ve kalça BMD'sine göre OP'u olan hastalarda zoledronik asitin 3 yıllık kullanımı vertebra kırığını % 70, kalça kırığını % 41 ve vertebra dışı kırık oranını % 25 oranında azaltmaktadır.⁵ Ayrıca hafif travma ile kalça kırık öyküsü olan hastalarda tekrardan kırık olma olasılığını azaltmak için zoledronik asit kullanılması önerilmektedir. En az 1 yıl glukokortikoid kullanım öyküsü olan hastalarda da zoledronik asit kullanım OP'u önleme ve tedavide etkin bir yöntemdir⁽²³⁾.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatör (Raloksifen)

OP'lu postmenapozal kadınlarda vertebral kırıkları önlemede etkilidir, vertebra ve kalçada BMD'yi arttırır, non-vertebral kırıklarda etkisi henüz gösterilmemiştir ⁽¹⁶⁾. OP tedavisinin yanında meme kanseri riskini azalttığı da tespit edilmiştir, koroner arter hastalıkları üzerinde bir etkisi yoktur; endometrial hiperplazi ve vajinal kanama yapmaz, ayrıca serum total kolesterol ve LDL düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. Derin ven trombozu riskini östrojen tedavisi ile aynı oranda arttırdığı gözlenmiştir ⁽¹⁾. Sıcak basması ve bacaklarda kramp bu ilacı kullanan hastalarda görülen diğer şikâyetlerdir. 3 yıllık araştırma sonunda raloksifenin vertebra kırık öyküsü olan hastalarda % 30, kırık öyküsü olmayanlarda % 55 oranında kırık riskinin azalttığı gözlenmiştir ⁽¹⁶⁾. Menopoz sonrası östrojeninde azalması ile vücuttaki Ca emilimi de azalır östrojen tedavisi Ca emilimini arttırırken elementer Ca takviyesinin yapılması OP tedavisinin etkinliğini daha da arttıracaktır.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

Östrojen progesteron tedavisinin OP tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Meme kanser riski, inme, derin ven tromboz riski, koroner arter hastalık riski göz önüne alınırsa OP tedavisinde ilk seçenek değildir. Postmenopozal semptomları olan ve antiresorptif tedavi sonrasında yan etkilerin fazla görüldüğü hastalarda HRT tedavisi tercih edilebilir. WHI (Women's Health Initiative) östrojen ve progesteron tedavisi ile sadece östrojen tedavisi karşılaştırıldığında kombine tedavinin kalça ve vertebra kırık riskini daha da azalttığını belirtmiştir. Yine 5 yıllık çalışmada vertebra ve kalça kırık riskinde % 34, diğer OP'a bağlı kırıklarda % 23 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir ⁽³¹⁾.

Paratiroid Hormon

Rekombinant human PTH olan teriparatide subkutan günlük enjeksiyonlarının kemik oluşumunu resorpsiyondan daha çok etkilediği, kırık risk azalmasında hem kadınlarda hem de erkeklerde etkin olduğu gösterilmiştir. Özellikle glukokortikoid tedavisi alan yüksek risk grubundaki kadın ve erkeklerde tedavide kullanımı belirtilmiştir ⁽³³⁾. BMD'yi % 12 arttırdığı, vertebra kırık riskini % 65, vertebra dışı kırıkları % 53 azalttığı, vertebral BMD'yi % 10-14 oranında arttırdığı, femur boynu BMD'sini % 3-5

oranında arttırdığı, kemik alanını, volümünü, trabeküler konnektivite, morfoloji ve kortikal kalınlığı arttırdığı araştırmalarda gösterilmiştir ⁽²⁶⁾.

PTH tedavisinin kontraendike olduğu durumlar: Hiperkalsemi, şiddetli böbrek yetersizliği, açıklanamayan alkalin fosfataz artışları, eksternal radyasyon tedavisi, OP dışında metabolik kemik hastalıkları (hiperparatiroidi, kemik Paget hastalığı), kemik metastazları, kemik maligniteleri (osteogenik sarkom) şeklinde sıralanır.

PTH tedavisinin etkinlik ve güvenliliği 2 yıldan uzun değerlendirilmemiştir. Bu yüzden 2 yıldan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Hastalara 2 yıl sonrasında tedavinin etkinliğinin geri dönmemesi için bifosfonat türevi ilaçlara geçmeleri önerilir ⁽¹¹⁾.

Kalsitonin

Tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden salınan peptid yapısında bir hormondur. Osteoklast formasyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Subkutan enjeksiyon ve nazal sprey formu (200 IU) vardır. Nazal kalsitonin şiddetli OP'li postmenapozal kadınlarda vertebral kırıkların önlenmesinde etkilidir.

Kalsitonin kalça ve vertebrada BMD'yi korur veya minimal artışa neden olur. Non-vertebral kırıkların önlenmesinde etkisi gösterilememiştir. Önceden vertebral kırık öyküsü olan hastalarda kırık riskini %30 oranında azaltır ve akut vertebral kırıklara eşlik eden ağrıyı azaltmada etkilidir ⁽²⁹⁾.

Nazal kalsitonin, OP' si olan postmenapozal kadınların tedavisinde ikinci seçenektir. Nazal veya paranteral kalsitonin ise akut vertebral kırıklara eşlik eden ağrının tedavisinde ilk seçenektir ⁽¹²⁾. Araştırmalar OP tedavisinde bifosfonat ve PTH tedavisi ile karşılaştırıldığında kalsitonin tedavi etkinliğinin daha az olduğunu göstermiştir ⁽¹⁵⁾.

Stronsiyum Ranelat

Ca duyarlı reseptörler aracılığı ile Ca homeostazında anahtar rol oynar, özel hücrelerin Ca'daki değişiklikleri algılamasını sağlar, Ca reseptörler aracılığı ile osteoblast ve osteoklast prekürsörlerinde hem kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, hem de kemik formasyonunu stimüle eden tek ajandır. Stronsiyum, trabeküler mikro mimariyi iyileştirmekte, kortikal hacmi ve kalınlığı arttırmaktadır.

İki yıl süre ile en az bir adet vertebral kırığı olan postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmada plasebo grubu ile karşılaştırıldığında lomber kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve iki yılın sonunda yeni vertebra kırık riskinin stronsiyum ranelat kullanan grupta belirgin azaldığı gözlenmiştir ⁽²⁴⁾. Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada da 3 yıl süre ile stronsiyum ranelat alan ve plasebo grup arasında karşılaştırma yapılmış ve ilaç alan grubun yeni vertebra kırık riski oranında % 41 azalma tespit edilmiştir, lomber kemik mineral yoğunluğunda ise plasebo grubuna göre % 8 artış gözlenmiştir ⁽⁶⁾.

RANKL/RANKL inhibitor (denosumab)

Yüksek kırık riski grubunda olan postmenopozal kadınlarda tedavide kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Denosumab 3 yıllık kullanım süresinde vertebral kırık riskini % 68, kalça kırık riskini % 40, non-vertebral kırık riskini ise % 20 oranında azaltmaktadır ⁽¹⁴⁾. Denosumab ayrıca yüksek kırık riski olan erkeklerde de kemik mineral yoğunluğunu arttırmaktadır. Yine aromataz inhibitör tedavisi alan meme kanseri kadınlarda ve prostat kanseri tedavisi alan erkeklerde kemik kaybını önlemede tedavi seçeneğidir ⁽¹¹⁾.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE FARMAKOLOJİK İLAÇ SEÇİMİ

OP tedavisinde ilaç seçimi sırasında, ilaçların vertebra ve vertebra dışı bölgelerdeki etkinlikleri arasındaki farklılıklar, etkinlik başlama süresi, tolerabilitesi, hastanın tedaviye uyumu ile ilaç maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ardışık tedavi olarak, anaboliklerin antiresorptif ilaçlar tarafından izlendiği uygulamalar yapılabileceği gibi ciddi olgularda kombinasyon tedavisine geçilebilir.

Amaç vertebra kırığını azaltmak ise; Alendronat, risedronat, raloksifen, stronsiyum ranelat, ibandronat, kalsitonin, vertebra dışı kırıkları azaltmak ise; alendronat, risedronat, stronsiyum ranelat tercihte göz önünde bulundurulmalıdır. Buna rağmen kalça ve vertebra kırığı olan ciddi olgularda teriparatid ve anti-rezorptiflerin birlikte kullanılabilceği ifade edilmektedir ⁽¹¹⁾.

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Fizik tedavi ve rehabilitasyon OP hastalarında motor ve denge fonksiyonlarını geliştirdiği gibi hastaların sık düşme ve yaralanma riskinin de azalmasında yardımcı olur. Tedavi ve rehabilitasyondaki amaç hastanın günlük yaşam aktivitelerini geliştirmektir. Tüm bunları yaparken öncelikli hedef rehabilitasyona başlamadan önce kişinin fiziksel, sosyal ve medikal statüsünü analiz etmek ve ona göre kişiye uygun bir program düzenlemektir.

Terapinin amaçları arasında kişinin bozulan postürünü düzeltmek, dengesini sağlamak, kasları güçlendirmek yer almalıdır⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak tüm hastalarda sırasıyla OP ve kırıklarla ilişkili risk faktörleri araştırılmalıdır. OP'a yol açan sekonder nedenler gözden geçirilmeli, yeterli miktarda Ca (en az 1200 mg/g) ve vitamin-D (800-1000 IU/g), protein alımı (1 gm/kg) sağlanmalı, düşme ve kırık riskini azaltmak için düzenli egzersizler yapılmalı, sigara ve aşırı alkol alımından kaçınılmalıdır. Kadınlarda ≥ 65 yaş, erkeklerde ≥ 70 yaş, postmenopozal kadınlarda risk faktör profiline göre ve önceden kırık öyküsü olan hastalarda hastalığın şiddetinin saptanması için KMD ölçümü yapılmalıdır.

Eğer postmenopozal kadınlarda vertebra veya kalça kırığı öyküsü mevcut ise, DEXA'da kalça (femur boynu) veya vertebra T-skor ≤ -2.5 ise, postmenopozal kadınlarda KMD'de femur boynu, total kalça veya vertebrada T-skor -1.0 ile -2.5 arasında ve FRAX'da 10 yıllık kalça kırık olasılığı $\geq \%3$, majör OP kırık olasılığı $\geq \%20$ ise hastalara ilaç tedavisi önerilmelidir. Hastalar tıbbi gereksinim durumuna göre 2 yılda bir veya daha sık laboratuvar bulguları ve KMD sonuçlarına ile tedavinin devamı açısından değerlendirilmelidir.

Düşme ile ilgili risk faktörlerinin modifikasyonu, yürümede yardımcı araçlar kullanımı, kalça koruyucu fizik tedavi uygulamaları, günlük ağırlık yükleyici aktiviteler medikal tedavi yanında OP hastalarında uygulanabilecek diğer yardımcı yöntemlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2): 125-137.
- 2- Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, Vally T, Trout R, Miller C, Buben CE, Gilligan JP, Krause DS. For the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) Investigators. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27(8):1821–1829.
- 3- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348(9041): 1535–1541.
- 4- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4118–4124.
- 5- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, BoonenS, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrick P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809–1822.
- 6- Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. *J Clin Densitom* 2007; 10(2): 113-119.
- 7- Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD000333.
- 8- Brown JP1, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Osteoporosis Guidelines Committee. Canadian Consensus Conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(2 Suppl 1): S95-112.
- 9- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4): 267–276.

- 10- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD, Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241-1249.
- 11- Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R (Eds.). *National Osteoporosis Foundation's Newly Revised 2013 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Springer Verlag, Berlin 2013.
- 12- Cranney A, Guyatt G, Griffith L. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 570-578.
- 13- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett -Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.
- 14- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-765.
- 15- Downs RWJ, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, Wang L, Smith ME, Gormley GJ, Melton ME. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(5): 1783-1788.
- 16- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7): 637-645.
- 17- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(18): 2300-2306.
- 18- Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
- 19- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.

- 20- Kemmler W, Von Stengel S, Engelke K. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors and health care cost in older women. *Arch Intern Med* 2010; 170: 179.
- 21- Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on risk for hip fracture among women. *Ann intern Med* 1992; 116(9): 716-721.
- 22- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3- year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 370–378.
- 23- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799–1809.
- 24- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate:dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2 year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(5): 2060-2066.
- 25- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 396-402.
- 26- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Shalmon SI, Genant HK, Wang O, Mellström D, Oefjord ES, Suchowierska EM, Salmi J, Mulder H, Halse J, Sawicki AZ, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344(19): 1434-1441.
- 27- Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski- Wende J, LaCroix AZ, Anderson GL, Chlebowski J, Manson E, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, LeBlanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women’s Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24(2):567–580.
- 28- Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gillchrist NL, Sambrook P, Fogelman I, Krupa D, Yates AJ, Daifotis A, Fuleihan GE. Alendronate in early postmenopausal women: effect on bone mass during long-term treatment and after withdrawal Alendronate osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4): 1492-1497.

- 29- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Marion N, Bonvoisin B, Drenzer MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 280.
- 30- Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD (Eds.). *Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium*, National Academies Press (US) , Washington (DC) 2011.
- 31- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-333.
- 32- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 292-299.
- 33- Saag K, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2028-2039.
- 34- Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effect of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4489-4496.
- 35- World Health Organisation. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. WHO Technical Report Series, volume 843, Geneva 1994.
- 36- Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO, Bonjour JP. Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 454-451.

3.2.1. Osteoporozun Medikal Tedavisi

İsmail İŞTEMEN, Ali İhsan ÖKTEN

Osteoporoz, kemik mimarisinde bozulma, kemik kalitesinde azalma ve kırılabilirliğinde artış ile karakterize bir hastalıktır^(22,49). Diğer bir tanımlama ise osteoporoz konsensus toplantısında, kırık riskinin artışına sebep olan kemik kaybı ile karakterize hastalık şeklindedir⁽⁶³⁾. Dünya Sağlık Örgütü ise osteoporozu kemik kütlesi ölçümünün genç yetişkin ortalamasına göre 2,5 standart deviyasyon (SD) altında olması olarak tanımlamaktadır. Bu değer 1,5 SD'a kadar normaldir, 1-2,5 SD arasında ise düşük kemik kütlesi yani osteopeni olarak adlandırılır. Osteoporotik kemiğin patolojik incelemesinde ana mikroskobik değişiklik trabeküllerde incelleme ve havers kanallarında genişlemedir. Osteoklastlar vardır, ancak artmamıştır.

Osteoporoz kırık oluşmadıkça sessiz seyreden bir hastalıktır. Yaklaşık 200 milyon insan osteoporozdan etkilenmiştir ve yıllık olarak dünya genelinde yaklaşık 9 milyon insanda kırık meydana gelmektedir. Elli yaş üzeri kadınların yaklaşık yarısı, erkeklerin dörtte biri hayatlarında bir osteoporotik kırıkla karşılaşır⁽⁶⁵⁾. Kırık oluşana kadar genellikle semptom vermez ve bu nedenle sessiz hırsız diye adlandırılır. Amerika'da 2005'te osteoporotik kırığa bağlı tedavi giderleri 19 milyar dolar civarındadır ve

bunun 2025 yılında 25 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir ⁽¹³⁾. Osteoporoza bağlı kırıklar en sık vertebra korpusunda görülürken mortalite ve morbidite açısından proksimal femur kırıkları daha risklidir ^(1,23,33,53). Toplumumuzda da beklenen yaşam süresi arttıkça tedavi giderleri de artacaktır. Kalça kırığı sonrası operasyon ve rehabilitasyon için gereken yıllık maliyet kırık oluşmaması için verilen medikal tedavi maliyetlerinden daha fazladır ⁽³⁷⁾.

Osteoporoz oluşumunda çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Sık rastlanan risk faktörleri arasında ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, erken menopoz, sigara, D vitamini eksikliği, endokrin hastalıklar, steroid kullanımı, alkol alımı, hareketsizlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, trisiklik antidepresan kullanımı, tedavi edilmemiş hipogonadizm, organ nakli, hematolojik hastalıklar sayılabilir. Risk faktörleri Tablo-1’de ayrıntılı olarak sıralanmıştır.

Tablo-1. Osteoporoz oluşumunda risk faktörleri

Yaşamsal faktörler	Ca ve D vitamini yetersiz alımı, alkol, kafein, immobilizasyon, zayıflık, sigara, düşme
İlaçlar	Heparin, glukokortikoid, antikonvülzanlar, barbitürat, kemoterapi ajanları, lityum, parenteral beslenme, gonadotropin releasing hormon agonistleri
Genetik ve endokrinolojik hastalıklar	Kistik fibrozis, ehler danlos, hipofosfatemi, idiopatik hiperkalsiüri, gaucher hastalığı, hemokromatozis, marfan sendromu, homosistinüri, osteogenesis imperfecta, cushing sendromu, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus, tirotoksikoz, adrenal yetmezlik
Gonadal faktörler	Androjen duyarlılığı, anoreksia nervosa, turner ve klinefelter sendromları, hiperprolaktinemi, panhipopitüiterizm, sporcu amenorezi
Hematolojik ve romatizmal hastalıklar	Hemofili, lösemi, lenfoma, multipl myeloma, talasemi, orak hücreli anemi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozis
Diğer	Kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, amiloidoz, metabolik asidoz, amfizem, sarkoidoz, depresyon, transplantasyon, çölyak hastalığı, siroz

Osteoporozun primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere 2 tipi vardır. Primer osteoporozun patogenezi halen tam anlaşılamamıştır. Son derece yaygındır. Primer osteoporoz denilince özellikle senil ve postmenopozal osteoporoz akla gelir. Diğer tipleri idiopatik juvenil osteoporoz ve bölgesel osteoporozdur. Sekonder osteoporoz ise herhangi bir patolojiye bağlı gelişen osteoporozdur. Sekonder osteoporozu yol açan patolojiler:

- *Endokrin patolojiler:* Cushing sendromu, tirotoksikoz, primer hiperparatiroidi, diabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği, östrojen eksikliği, testosteron eksikliği.
- *Hematolojik hastalıklar:* Multipl myelom, lösemi, lenfoma, talasemiler, orak hücreli anemi.
- *İlaç kullanımı:* Glukokortikoid, antikonvülzan, heparin warfarin, metotreksat, siklosporin.
- *Genetik hastalıklar:* Osteogenezis imperfekta, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, homosistinüri, hipofosfatazya.
- *Alışkanlıklar ve beslenme:* Alkol alımı, immobilizasyon, sigara kullanımı, malabzorbsiyon, malnütrisyon, C vitamini ve K vitamini eksikliği, kalsiyum (Ca) eksikliği.
- *Diğer:* Kronik böbrek yetmezliği, renal hiperkalsiüri, gebelik, laktasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, malignite, karaciğer yetmezliği.

MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavide amaç iki temel unsur üzerinedir. Osteoporoz oluşumunu önlemek ve oluşmuşsa tedavi etmek⁽⁴⁾. Bu kapsamda tedavi, bir bütün olarak hastanın şikâyetlerini gidermek, yaşam kalitesini arttırmak, kemik kalitesini korumak ve arttırmak, komplikasyonları engellemek, oluşmuşsa tedavi etmek, sekonder risk faktörlerini bulup bertaraf etmek şeklinde olmalıdır. İlk adımda osteoporozun önlenmesi için risk faktörlerinin önlenmesi ve medikal tedavi verilmesi şarttır. Risk grubunda olan hastalara Ca ve vitamin-D verilmelidir. Alkol, sigara, kafein gibi alışkanlıklardan uzaklaşmalı, immobil yaşam şartları değiştirilmeli egzersize başlanmalıdır^(38,48,71,84,89,91).

Tablo-2. Kemik kitlesini değerlendiren tetkikler

Tek foton absorbsiyometri (single photon absorptiometry) SPA
Çift foton absorbsiyometri (dual photon absorptiometry) DPA
Tek enerji X-ışını absorbsiyometri (single energy X-Ray absorptiometry) SEXTA
Çift enerji X-ışını absorbsiyometri (dual energy X-Ray absorptiometry) DEXA
Kantitatif bilgisayarlı tomografi(quantitative computed tomography) QCT
Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi(peripheric quantitative computed tomography) pQCT
Kantitatif ultrason QUS
Yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans hrMR
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi hrCT
Radyografik absorbsiyometri RA
Kemik sintigrafisi

Gonadal durum, endokrin veya hematolojik eşlik eden patoloji varsa tedavi edilmelidir. Güneş ışığından daha fazla yararlanılmalıdır. Egzersizin kemik kütlesini arttıran etkisi olduğu gibi kas gücü, kitlesi ve koordinasyonunu da arttırıcı etkisi vardır. Bu sayede kırık oluşabilecek düşmeleri azaltarak kırık oluşumunu azaltır. Yaşam alışkanlıklarını ve beslenmeyi düzenleyip, risk faktörlerini bertaraf etmenin yanında ilaç tedavisi de verilmelidir. İlaç tedavisi iki başlık altında toplanır. Kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve kemik yapımını arttıran ilaçlar.

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar

- o Kalsiyum
- o D vitamini
- o Hormon replasman tedavisi (östrojen) HRT
- o Selektif östrojen reseptör modölatörü (SERM)
 - Raloxifene
 - Lasofoxifene
 - Droloxifene
 - Arzoxifene

- o Kalsitonin
- o Bifosfonatlar
 - Alendronate (FDA onaylı)
 - Risedronate (FDA onaylı)
 - İbandronate (FDA onaylı)
 - Zoledronate (FDA onaylı)
 - Etidronate
 - Tiludronate
 - Pamidronate
- o Anabolik steroidler
- o Tibolon
- o Stronsiyum ranelat
- o Deneysel ilaçlar
 - Flavonoidler
 - K vitamini
 - Büyüme faktörleri
 - Kemik yapımını arttıran ilaçlar
- o Parathormon (PTH) teriparatide
- o Sodyum florür
- o Stronsiyum ranelat

Tablo-3. DEXA kullanım endikasyonları

Öyküde risk faktörleri olan hastalarda (bkz Tablo1) kırık riskini ve tedavi edilecek hastaları belirlemek

Tedaviye yanıtın takibi

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda tarama amaçlı

Tedaviye hasta uyumunun sağlanması

Kalsiyum

Mineralize dokunun en önemli komponenti kalsiyumdur. Otuzlu yaşlara kadar artan ve otuzlu yaşlardan sonra azalmaya başlayan kemik kitlesinin korunması için yeterli Ca alınması şarttır. Ca ve süt ürünlerinin günlük yeterli miktarda alınması büyüme sırasında kemik oluşumunu arttırarak ulaşılabilecek tepe kemik kütlelerinin artışına ve yaşlı popülasyonda yaşa bağlı kemik kaybının azalmasına ve dolayısı ile osteoporotik kırıkların oluşmasında azalmaya yardımcı olur ^(3,31,41). Ca'un yeterince alınması yanında emiliminde yeterli olması gerekir. Barsaktan emilimi D vitaminine bağımlı olarak aktif taşıma ile kemik dokusunda ve jejunumda gerçekleşir. Ayrıca pasif difüzyonla jejunum ve ileumda da olmaktadır. Bu da yeterince D vitamini ve güneş ışığı alınması gerektiğini göstermektedir. Ca'un atılımı ise böbrekler yoluyla olur ⁽⁸⁵⁾. Fazla alınması bu nedenle böbrek taşına yol açar ⁽⁵⁹⁾. Ca'un alınmasında en etkin yol kalsiyumdan zengin gıdalar (süt ve süt ürünleri, yeşil sebzeler, Ca'dan zengin maden suları) tüketmektir. Normal diyetle yeterli alım sağlanamazsa ilaç eklenmelidir. Alınan miktar mg/gün olarak hesaplanır. Alınması gereken miktar yaşa göre Tablo-4'te verilmiştir ⁽⁸⁶⁾.

Tablo-4. Ca doz şeması

	Çocuk	0-6 ay	300-400
6ay-1yaş	400		
1-3 yaş	500		
3-6 yaş	600		
6-9 yaş	700		
10-18 yaş	1300		
Yetişkin	Kadın		19yaş-menopoz 1000
Postmenopoz	1300		
Son trimester gebe	1200		
Emziren	1000		
Erkek		14-65 yaş	1000
65 yaş üstü	1300		

Ayrıca ilaç alımı sırasında uyulması gereken bazı basit hususlar mevcuttur. Tek seferde 500 mg dan fazla, yemeklerle ve Ca'un emilimini azaltan gıdalarla alınmamalıdır. Örneğin ıspanak, kahve, alkol, antiasitler, demir, lifli yağlı gıdalar, laktasifler ve çinko ile alındığında emilimi azalır.

Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülzanlar, kortikosteroidler Ca emilimini bozar. Fosfor bazlı içecekler, oksalatlı gıdalar (fındık, çay, çikolata, pancar, çilek) ve aşırı tuzla beraber alındığında böbrek taşı oluşumu artar. Beraberinde bol su alınmalıdır ⁽⁷⁰⁾. Hastalarda karında şişlik ve konstipasyon olabilir.

Alınan Ca'un etkisi içerdiği elemental Ca miktarına bağlıdır. Tablo-5'te Ca bileşiklerinin içerdiği elemental Ca oranı gösterilmiştir.

Tablo-5. Elemental Ca oranları

Kalsiyum bileşiği	Elemental kalsiyum oranı
Kalsiyum karbonat	%40
Kalsiyum fosfat	%31
Kalsiyum sitrat	%21
Kalsiyum laktat	%13
Kalsiyum glukonat	%9
Kalsiyum laktat glukonat	%12,4

Kalsiyum karbonat preparatları istenilen elemental kalsiyum dozuna ulaşmak için daha az Ca tableti kullanımı gerektirmektedir ve biyoyararlanımı diğer preparatlardan daha iyidir. Yan etkisi daha azdır. Bu nedenle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Vitamin-D

Kalsiyumun en önemli düzenleyicilerinden birisidir. Birlikte alınmaları aditif etki sağlar ⁽⁵¹⁾. Ana fonksiyonu serum Ca düzeyini normal sınırlarda tutmaktır. Kalsiyum ve fosforun barsaklardan emilimini sağlar, böbrekten atılımını azaltır. PTH seviyesini düşürür. Kemik formasyonunu ve

rezorbsiyonunu arttırır. Kemik mineralizasyonunu sağlar. D vitamini 2 formda mevcuttur. Ergokalsiferol (D₂) bitkisel, kolekalsiferol (D₃) hayvansal gıdalarda mevcuttur. D₂ vitamini diyetle alınır. D₃ vitamini ise ultraviyole ışınları ile ciltte 7-dehidrokolesterolden sentez edilir. D₃ vitamini karaciğerde hidroksile edilir ve kalsidiol (25 (OH) D₃) oluşur. Ardından böbrekte kalsitriole (1,25 (OH)₂ D₃) dönüşür. Kalsitriol aktif formudur. İleri yıllarda güneşe maruziyetin azalması, diyetle alımın azalması, böbrek yetmezliğine bağlı hidroksilasyonda azalma gibi sebeplerle D vitamini seviyesi düşer. Takipte en uygunu 25(OH)D₃ vitamin seviyesi ölçümüdür. Ciddi boyutlarda D vitamini eksikliğinde raşitizm ve osteomalazi gelişir. Ankara Tıp Enstitüsü yaşa göre değişen D vitamini dozlarını Tablo-6'daki gibi bildirmiştir ^(40,83).

Tablo-6. Yaş göre D vitamini dozları

0-50 yaş	200 IU
50-70 yaş	400 IU
70 yaş üstü	600 IU

Tolere edilebilen maksimum doz 2000 IU, gebe ve emziren kadınlarda günlük doz 200 IU, osteoporozlu postmenopozal kadında ise günlük doz 800 IU olarak bildirilmiştir.²⁰ Özellikle yaşlı eve bağımlı yaşayan hastalarda D vitamini eksikliği sıkır ve bu hastalarda günlük 600 IU tedavi osteoporoz gelişimi ve buna bağlı kırık gelişimine karşı koruyucudur ^(16,17,25,62,66).

Plasebo kontrollü, geniş ölçekli randomize Decalyos 1 ve 2 çalışmalarında, sağlıklı kadınlara Ca ve D vitamini birlikte verilmiştir ve 1. çalışmada 18 ay, 2. çalışmada 2 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmalarda kalça ve vertebra kırıklarında plasebo gruplarına göre ciddi düşüş saptanmıştır. D vitamini Ca homeostazını sağladığı için ve Ca ile kombine edildiğinde nöromusküler koordinasyonu arttırarak ve kas gücünü arttırarak yaşlı hastalarda düşme eğilimini azaltır. Dolayısı ile osteoporotik kırık gelişimini engeller ^(12,44). D vitamininin tek başına verilmesinden Ca ile kombine edilmesi osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak tedavi olmalıdır.

HRT (Östrojen) ve SERM

Postmenopozal dönemde oluşan vazomotor semptomların, kas-iskelet, kardiyovasküler ve genitoüriner sistemlerde oluşan değişikliklerin önlenmesinde en klasikleşmiş tedavi hormon replasman tedavisidir. Standard osteoporoz önleme ve tedavisi için kullanılan doz 0,625 mg konjuge östrojendir. Medroksi-progesteron asetat ile kombine edilebilir. Kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır. Postmenopozal semptomatik tedavide de etkilidir ancak uzun süreli kullanımda kanama, memede hassasiyet, meme kanseri, endometrium kanseri, tromboemboli oluşma riski nedeni ile kullanımı kısıtlanmıştır⁽²¹⁾.

Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekolojik Obstetri Derneğinin HRT ile ilgili aldığı ortak kararda osteoporozda HRT'nin halen önemli olduğu, meme kanseri riskinin arttığı ancak alkol alımı ve kiloya bağlı risk artışından daha tehlikeli olmadığı, HRT'de yara zarar ve maliyet dengesinin daima gözetilmesi gerektiği vurgulanmıştır. HRT tedavisi geçmişte olduğu kadar geçerli değildir. Ancak erken menopoz (40 yaş altı) varlığında cerrahi menopoz geliştiğinde, vazomotor semptomlar sıkırsa, kardiyovasküler hastalık ve inme riski düşükse, ailede meme kanseri öyküsü yoksa HRT uygundur. Aksi taktirde kemik ve yağ metabolizması üzerine östrojen benzeri etki eden ancak meme ve uterus üzerinde östrojenin istenmeyen etkilerini oluşturmayan selektif östrojen reseptör düzenleyicileri sıklıkla tercih edilirler. Raloxifene, droloxifene, lasofoxifene, arzoxifene bu grupta yer alırlar.

Raloxifene

SERM grubunda FDA onaylı kullanılan tek ilaçtır. Uygun doz günlük 60 mg'dır. LDL kolesterolü düşürür. Kemik rezorpsiyonunu azaltır. Ancak endometrium ve meme dokusuna proliferatif etkide bulunmaz^(15,26). Raloxifene östrojen gibi venöz tromboemboli riskini 3 kattan fazla artırır. Tromboembolizm öyküsü olan hastalarda kontraendikedir⁽²⁸⁾. Ayrıca ateş basması bacak krampları, periferik ödem, endometrial sıvı birikimi görülebilir^(24,74). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation-MORE) sonuçlarında vertebral kırıklarda kırık riskinde % 39 azalma saptanmıştır. Günlük dozun 60 mg veya 120 mg olması sonucu değiştirmemiştir. Vertebra dışı kırıklarda plasebo

grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır ⁽²⁸⁾. MORE çalışmasında ve devamı olan CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) çalışmasında invaziv meme kanseri riskinde anlamlı düşüş saptanmıştır ^(15,81).

Sonuç olarak raloxifene kemik kitlesini, kalitesini olumlu yönde etkiler, vertebral kırık riskini azaltır, östrojenin istenmeyen yan etkilerinden yoksun olduğundan uzun süre tedavide kullanılabilir. Meme kanserini önleyici kardiyak riskleri düşürücü olumlu etkileri vardır ^(5-6,35,39,80-81).

Kalsitonin

Polipeptid yapıda, tiroidin parafoliküler-C hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Asıl etkisini osteoklastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak osteoklastları inhibe ederek gösterir ⁽⁷⁸⁾. Bu sayede kemik yıkımını durdurur ⁽⁵⁸⁾. PROOF (Prevention of Recurrent Osteoporotic Fracture) çalışmasında kalsitonin nazal tedavisinin kırık riskini % 36 azalttığı görülmüştür ^(18,69). Kalsitonin tedavisinin kemiğin trabeküler yapısını düzelttiği ve kemik kalitesini arttırdığı, KMY'nu ve kemik kitlesini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir ^(19,32,52,67).

Ayrıca kalsitoninin analjezik etkisi de vardır ⁽⁵⁶⁾. Muhtemelen β endorfin düzeyini arttırarak bu etkiyi sağlamaktadır. Nazal sprey, rektal, cilt altı ve intramusküler enjeksiyon şeklinde kullanılır. Sıklıkla nazal sprey kullanılır. Burun mukozasında iritasyon, bulantı, sıcak basması gibi yan etkileri olabilir. Önerilen doz günlük 200 IU nazal sprey şeklindedir. Toksik etkisi yoktur. Gebelikte ve emzirme sırasında kullanılabilir. Kalsitonin birinci seçenek bir tedavi değildir. Genel olarak kullanıldığı hastalar; postmenopozal ve senil osteoporozu olan ve beraberinde ağırlı kırığı olan hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar, analjeziklerle ağrısı geçmeyen ve analjeziğe bağlı gastrointestinal sistem (GIS) semptomları olan hastalar, yatan ve dik duramayan hastalardır.

BİFOSFONATLAR

Doğal kemik yıkım inhibitörü pirofosfat analogudur, sentetik bileşiklerdir ⁽⁷⁷⁾. Bifosfanatların etki mekanizmaları; osteoklastların inhibisyonu, osteoklast apoptozunun uyarılması, osteoblast aracılı osteoklast olgunlaşmasının engellenmesi, osteoklast öncüllerinin inhibisyonudur ^(4,30,45). Oral yoldan alındıklarında % 0,6-3 kadarı emilir. Mide boşken sabah suyla

alınmalı ve dik pozisyonda durulmalıdır. Bu sayede reflü-özefajiti de engellenmiş olur. Böbreklerden doğrudan atılır. Böbrek yetmezliği varsa dikkatli kullanılmalıdır ancak kontraendikasyon yoktur. Yan etkileri arasında GİS yakınmaları, özefajit, hipokalsemi, PTH artışı, üveit, allerjik deri döküntüsü görülebilir. İntravenöz (i.v.) formda ateş myalji, lenfopeni, kemik ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. İlk yılda KMY'da artış en fazla olur. Kırık insidansında da anlamlı düşüş olur ^(47,55,87). FDA onayı olanlar, alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronattır.

Alendronate

Osteoporozu önleme ve tedavi etmede önemli bir anti-rezorptif ilaçtır. Bifosfonatların GİS yan etkileri elbetteki alendronatta da görülür. Günlük 10 mg veya haftalık 70 mg dozda kullanımı önerilir. Her iki kullanımda da benzer etkiler elde edilmiştir ⁽⁴³⁾. Haftalık kullanımda GİS yan etkileri daha azdır ve tedaviye uyum daha iyidir. KMY'nu arttırır ve kemik yıkımını azaltır. Vertebral ve non-vertebral kırık gelişme oranını % 44-56 arasında azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur ^(29,11,29,79,87,90). Beş yıllık tedavi sonrası tedavi kesilen hastalarda sonraki beş yılda kemik mineralizasyonunda azalma olmuştur ancak yine de tedavi öncesi değerlerden daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Alendronat osteoporozu önlemek amacıyla 5 mg/gün, tedavi etmek amacıyla 10 mg/gün dozlarında FDA onayı almıştır. Postmenopozal, senil, glukokortikoid osteoporozunda güvenle uzun süreli kullanımı uygundur ⁽²⁹⁾. Erkek osteoporozunda da güvenilir bir tedavi seçeneğidir ⁽⁴⁶⁾.

Risedronate

Alendronate benzeri etki gösterir. GİS yan etkileri daha iyi tolere edilir. Günde 5 mg, haftada 35 mg, ayda iki gün üst üste 75 mg dozlarında kullanılabilir. Aylık tek doz 150 mg oral dozu da mevcuttur. Postmenopozal osteoporozda KMY'nu arttırır ve bu etki yeddi yılsonunda da devam eder ^(43,92). Vertebral ve non-vertebral kırıklarda sırası ile % 49, % 33 oranlarında düşüş gözlenmiştir ^(42,72). Yan etki profili de alendronata benzer şekildedir. GİS yan etkileri için aynı önlemlerin alınması önerilir. Postmenopozal ve glukokortikoide bağlı osteoporozun tedavisinde FDA onayı almıştır.

Ibandronate

Nitrojen içeren bir bifosfonattır. Günlük 2,5 mg doz ile postmenopozal osteoporoz tedavisi için FDA onayı almıştır. KMY'nu arttırıp kemik yıkımını azaltarak etki eder⁽⁶⁸⁾. Monthly ibandronate in ladies (MOBILE) çalışmasında ayda bir 100 veya 150 mg doz verilerek, 2,5 mg/gün doz uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Aylık kullanımda yan etkilerin az olması ve tedavi uyumu avantaj olarak görülmüştür. Ayda bir doz oral kullanım şeklinde veya 3 ayda bir i.v. 3 mg dozda kullanımı günümüzde yaygındır⁽⁵⁷⁾.

Zoledronate

İmidazol halkası içeren, osteoklastları baskılama özelliği en güçlü olan bifosfonattır. Yılda bir kez i.v. kullanımı vardır. İnfüzyon süresi diğer i.v. formlara göre daha kısadır. Yapılan çalışmalarda vertebral ve non-vertebral kırıklarda belirgin azalma görülmüştür, KMY'da artış olmuştur. Yeni kırık oluşumunu önlemektedir^(10,75). Yan etkileri arasında en sık ateş, myalji, atrial fibrilasyon ve inme görülür. Yan etkileri oral bifosfonatlardan daha fazla değildir. Yılda bir kez i.v. olarak kullanılması büyük kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Etidronat

Osteoporoz tedavisinde ilk kullanılan bifosfonattır. Uzun süreli kullanımda osteomalaziye benzer rahatsızlık meydana gelir. Vertebra kırıklarında etkilidir ancak non-vertebral kırıklarda etkisi yoktur.

Tibolon

Sentetik bir steroiddir, etkili olabilmesi için metabolize olması gerekir. Östrojenik androjenik ve prostojenik özelliklere sahiptir. KMY'nu arttırır. Etkisini östrojen reseptörleri üzerinden gösterir⁽⁷⁻⁸⁾. Androjenik etkisi olduğundan kemikte anabolik etki de oluşturduğu düşünülmür.

Parathormon

Anabolik etkili parathormon rekombinant formu olan teriparatid tedavide kullanılan formudur. FDA onayı almış tek kemik yapımını arttıran ajandır. Ancak iki yıldan fazla kullanılmaması önerilir. Avrupa'da ise 18 aydan uzun kullanımı önerilmez. Uzun ve sürekli kullanımda osteoklastik

aktivite artar ve kemik rezorpsiyonu olur. Bu nedenle aralıklı tedavi verilmelidir. Aralıklı tedavide osteoblastlar aktive olur, osteoblast apoptozu baskılanır, osteoblast sayısı artar ⁽⁴³⁾. Hayvan deneylerinde sıçanlarda osteosarkom geliştiği bildirilmiştir ancak insanda görülmemiştir ⁽⁸⁸⁾. Yine de çocuklara, Paget hastalığına, kemiğe radyoterapi alanlara, hiperkalsemisi olanlara, laktasyon döneminde olanlara, hamilelere ve kemik tümörü olanlara verilmesi kontraendikedir ⁽⁶¹⁾. Kemik yapımını ve KMY'nu artırır ⁽⁷⁶⁾. Vertebral ve non-vertebral kırıkları sırası ile % 69- % 40 oranlarında azaltır ⁽⁶⁰⁾. Önerilen doz 20 µg/gün'dür. Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Kemik yapımını arttıran bir ajandır ve kemik yıkımını azaltan ilaçlarla kombine edilmesi PTH ile elde edilen kemik kazancının korunması açısından uygundur. Bifosfonatlar ve östrojenik ajanlar tercih edilebilir.

Stronsiyum Ranelat

Hem kemik yapımını arttıran hem de kemik yıkımını azaltan etkiye sahip olan tek oral ilaçtır. Osteoblast aktivitesini artırır ve osteoklast oluşumunu yavaşlatır ^(43,60). Ovariectomy ve immobil farelerde yapılan deneylerde kemik oluşumunu arttırdığı ve kemik yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir ⁽⁶⁰⁾. "The spinal osteoporosis therapeutic intervention" (SOTI) ve "Treatment of peripheral osteoporosis" (TROPOS) çalışmalarında KMY'da plasebo grubuna göre artış % 14,4 ile en fazla lomber bölgede olmuştur. Kemik kırıklarında birinci yıl sonunda % 49, üçüncü yıl sonunda % 41 oranında azaltmıştır ^(27,73). Kullanım dozu 2 gr/gün'dür. Yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı, diyare, egzama, venöz tromboemboli, pulmoner emboli görülebilir. Ancak genelde iyi tolere edilebilir ⁽⁵⁴⁾. Tedaviye uyum % 83 oranı ile plasebo grubu (% 85) ile yakın düzeydedir ⁽⁷³⁾.

Denosumab

Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand'a (RANKL) karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. Osteoklastların fonksiyonunu bozar, sayısını azaltır. Yüksek riskli kadın ve erkek osteoporozunun tedavisinde FDA onayı almıştır. Altı ayda bir 60 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Özellikle vertebral kırık riskini oldukça azaltır (% 68). Hipokalsemi ve cilt enfeksiyonu yapabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporosis Int* 2009; 20(10): 1633-1650.
- 2- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211.
- 3- Alaimo K. Dietary intakes of vitamins, minerals, and fiber of persons 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1988-91. *Adv Data* 1994; (258): 1-28.
- 4- Atik OS (Ed.). *Osteoporoz*. 1.baskı. Meteksan AŞ. Ankara 1998; pp: 2-23.
- 5- Barreitt-Connor E, Wenger NK, Grady-D. Coronary heart disease in women in randomized clinical trials. *HERSMaturitas* 1998; 31: 1-7.
- 6- Barreitt-Connor E, Grady D, Sashegy A. Raloksifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four years results from the MORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation) Randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
- 7- Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996, 19(4): 395-399.
- 8- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(7): 2419-2422.
- 9- Black D, Schwartz A, Ensrud K. A 5 year randomized trial of the long term efficacy and safety of alendronate: the FIT Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004; 19(suppl 1): s45.
- 10- Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med* 2007; 356: 18.
- 11- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP. Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.

- 12- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haetjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1415-1423.
- 13- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Min Res* 2007; 22(3): 465-475.
- 14- Canalis E Hott. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996; 18: 517-523.
- 15- Cauley JA, Martine S, Barrett-Connor. Effect of raloxifene on invasive breast cancer incidence in postmenopausal women stratified by Gail risk assessment: Results of the continuing outcomes relevant to evista (CORE) trial. 2004 ASCO Annual Meeting. Abstract no:1018.
- 16- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
- 17- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994; 308: 1081-1082.
- 18- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study (PROOF). *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
- 19- Chesnut CH III, Majumdar S, Newitt DC, Shildes A. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 10.
- 20- Clinician guide to prevention and treatment osteoporosis. National osteoporosis foundation. 2008.
- 21- Collaborative Group on Hormonal Therapy in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047-1059.
- 22- Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international* 1991; pp:114-117.
- 23- Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Life time risks of hip, colles or vertebral fracture and coronary heart disease among with postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; 149(11): 2445-2448.
- 24- Davies GC, Huster WJ, Lu Y. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-565.

- 25- Dawson-Hughes B, Haris SS, Krall EA. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one two dosages of vitamin D1-4. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1140-1150.
- 26- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH. Effect of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
- 27- Emkey R, Koltun W, Beusterien K. Patient preference for once monthly ibandronat ver sus once-weekly alendronate in a randomised, open label , crossover trias: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO) *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895-1903.
- 28- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial; *JAMA* 1999; 282: 637-645.
- 29- Faustino PLR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004; 48: 179-192.
- 30- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1): 80-100.
- 31- Food and Nutrition Board. Insitute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and flouride*. National Academy Pres, Washington DC 1997; pp: 48-51.
- 32- Gennary C, Chierichetti SM, Bigazzi S. Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985; 38: 455-464.
- 33- Goldshtein I, Chandler J, Shalev V. Osteoporosis in the Community: Findings from a Novel Computerized Registry in a Large Health Organization in Israel. *J Aging Res Clin Practice* 2015; 4(1): 59-65.
- 34- Gosfield E, Bonner FJ Jr. Evaluating bone mineral density in osteoporosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 283-291.
- 35- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E. For the multiple outcomes of raloxifene evaluation investigators. Safety and adwers effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-844.
- 36- Griffith JF. Bone mass and architecture determination: state of the art. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2006; 2(5): 737-764.
- 37- Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S. The economic cost of hip fractures among elderly women. *J Bone Joint Surg* 2001; 83(4): 493-493.
- 38- Hallström H, Wolk A, Glynn A. Michaelsson Coffe tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporosis Int* 2006; 17(7):1055-1064.

- 39- Haris ST, Siris ES, Stock JL. Increases in bone mineral density are maintained after 7 years of raloxifene therapy: results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study. *ASMBR 26. Meeting 2004*; pp: 56.
- 40- Health professional's rehabilitation guide for osteoporosis. Washington DC: National osteoporosis foundation, 2002.
- 41- Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(2 Suppl): 83S-99S.
- 42- Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 501-505.
- 43- Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1): 181-194.
- 44- Heike A, Bischoff F, Walter C, Willett, John B. Wong, Edward Giovannucci, Thomas Dietrich, Bess Dawson H. Fracture Prevention with Vitamin D supplementation A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-2264.
- 45- Hepgüler S. Medikal Tedaviler. In: Osteoporoz Cep Kitabı. Ed. Kutsal YK. Güneş kitabevi. Ankara 2005; pp:159-180.
- 46- Ho Yo, Frauman AG, Thomson WW, Seman E. Effects an alendronat on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 98-101.
- 47- Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002; 166(11): 1426-1430.
- 48- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 737-742.
- 49- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57.
- 50- Kazakia G, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of oteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 67-74.
- 51- Lips P. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.
- 52- Macintyre I, Stevenson JC, Whitehead MI calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; 1: 900-902.
- 53- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Principles of Endocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Eds). *Williams' Textbook of Endocrinology*. Elsevier Health Sciences; Philadelphia 2011; pp: 2-12.

- 54- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2060-2066.
- 55- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103(6): 468-476.
- 56- Miller PD. Antiresorptives in the manegement of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2008; 2(5): 849-868.
- 57- Müller R, Recker RR. Biphosphonate action on bone structure and strength: preclinical and clinical evidence for ibandronate. 2007; DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.004.
- 58- Nanes MS. Osteoporosis: Calsitonin, vitamin D, and calcium. *South Med J* 1999; 92: 1128-1131.
- 59- National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment for osteoporosis. www.nof.org
- 60- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-1441.
- 61- Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2008; 2(5): 869-883.
- 62- NIH Consensus Conference. Optimal Ca intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-1948.
- 63- NIH Consensus Statement. *Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy* 2000; 17(1): 1-45.
- 64- Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 7-22.
- 65- NOF. Fast facts. 2008. Available from: URL: <http://www.nof.org/> about osteoporosis.
- 66- Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-1058.
- 67- Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB. Effect of calcitonin given intranasal on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556-561.

- 68- Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis *IJCP* 2003; 57(5): 417-422.
- 69- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-1374.
- 70- Prevention of osteoporosis. <http://www.iofbonehealth.org/>
- 71- Ramp W.K, Lenz L.G, Galvin RJ. Nicotine inhibits collagen synthesis alkaline phosphatase activity, but stimulates DNA synthesis in osteoblast like cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197: 36-43.
- 72- Reginester JY, Minne HV, Soranson OH, Hooper M, Packs E. Randomised trial of risedronat on vertebral fracture in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
- 73- Reginster JY, Deroisi R, Jupsin I. Strontium Ranelate. A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of today* 2003; 39(2): 89-101.
- 74- Reginster JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Rel Res* 2006; 443: 48-54.
- 75- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandy ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 653-661.
- 76- Rubin MR. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 267-277.
- 77- Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporosis Int* 1999; 9(Suppl 2): S66-80.
- 78- Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40years. *Bone* 2011; 49(1): 2-19.
- 79- Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7 year follow up. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 483-488.
- 80- Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM. Comparison of fracture, cardiovascular event and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1543-1548.
- 81- Siris ES, Haris ST, Eastell R. Effect of raloxifene on the risk of nonvertebral fractures after eight years: Result from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study. *ASMBR 26. Meeting* 2004; pp: 96.
- 82- Smith SE. Conventional radiography. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4. ed., Mosby Elsevier; Spain 2008; 317-337.

- 83- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Institute of Medicine. National Academy Press, Washington DC 1997; pp: 23-58.
- 84- Stevensen JC, Marsh MS (Eds.). *An Atlas of Osteoporosis*. 3rd ed. Informa Healthcare, London 2007; pp: 1-9.
- 85- Susan AL. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 163-176.
- 86- The FOA/WHO recommendation 2002. Human Vitamin and Mineral Requirements <http://www.iofbonehealth.org/>
- 87- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3109-3115.
- 88- Wallaya J, Chailurkit OR. Effect of teriparitede on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenoposal osteoporosis. *J Bone Mineral Metab* 2003; 21: 421-427.
- 89- Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 410: 213-224.
- 90- Wells GA, Cranney A, Peterson J. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD001155.
- 91- Wong PKK, Chiritie JJ, Wark JD. The effects of smoking bone health. *Clin Sci* 2007; 113: 233-241.
- 92- Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24(1): 253-262.

3.2.2. Osteoporoz ve Rehabilitasyonu

Demet OFLUOĞLU

Osteoporoz (OP) kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemiğin mikro-mimarisinde bozulma ile seyreden, en sık rastlanan progresif, metabolik bir iskelet hastalığıdır ^(1,11). Sıklıkla 50 yaş üstü kişilerde görülmektedir ve genellikle artmış kırık riski ile ilişkilidir. Buna bağlı olarak da kişilerin yaşam kalitesinde belirgin azalma ve toplumsal artmış ekonomik yük mevcuttur. Elli yaş üstü kadınların ¼'ünde osteoporozla bağlı kırık görülür. En sık rastlanan kırıklar vertebra, el bilek ve kalça kırıklarıdır. Her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 1.5 milyon yeni osteoporotik kırık oluşmaktadır. Tüm bir ömür boyunca herhangi bir bölgede osteoporotik kırık gelişme riski beyaz kadınlarda % 40, erkeklerde ise % 13'dür ⁽²⁾. Bu kırıkların yaklaşık % 50'sini vertebra kırıkları oluşturmaktadır. Hayat boyu vertebra kırığı gelişme riski ise kadınlarda % 16, erkeklerde ise % 5'dir. Osteoporotik vertebra kırıklarına bağlı boyda kısalma, kifoz, sırt ağrısı, fonksiyonel problemler, depresyon ve sağ-kalımda azalma görülebilir. Dolayısı ile osteoporoz yaşam kalitesini önemli oranda etkileyen bir sağlık sorunudur.

Osteoporoz ve osteoporotik kırıkların tedavisinde tek başına farmakolojik tedavi veya cerrahi tedavi yeterli olmayıp rehabilitasyon yaklaşımları ile kombine edilmesi bütünlüycü bir tedavi metodunu oluşturur ⁽⁸⁾. Kişinin ağrısının, düşme ve kırık riskinin azaltılması, aktivitelerinin düzenlenmesi, kas kütlesinin artırılması, osteoporozdan korunma, ve neticede yaşam kalitesi ile fonksiyonel seviyenin iyileştirilmesi için rehabilitasyon yaklaşımları son derece önemlidir. Hastanın ağrısı ve hareketlerini kısıtlanması yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerdir. Beraberinde depresyonda görülme sıklığı artmıştır. İlk olarak ağrı varsa ağrı ile mücadele, aerobik kapasiteyi ve mobilizasyonu artırmak için düzenli egzersiz programları ve yaşanan ortam düzenlenmeleri yapılmalıdır.

AĞRI VE YÖNETİMİ

Ağrı hastaları hekime getiren semptomdur. Erken dönemde vakaların 1/3'ünde osteoporotik kırık ağrısı mevcuttur, geri kalan asemptomatiktir ve tesadüfi olarak bazen kırıklar çekilen vertebral grafilerde görülebilir. Bazen çekilen grafilerde makroskopik bir kırık görülme de manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkiklerde vertebral ödem görülür. Bu durumda kollaps, henüz oluşmamış olsa da mevcut mikro-kırıklar nedeniyle ağrı meydana gelebilmektedir. Bu durum mikro-kırık sonrası meydana kimyasal değişikliklerin nosiseptörler aracılığı ile ağrılı uyarın olarak üst merkezlere taşınması ile açıklanabilir. Yine de OP' nin kemik ağrı mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Vertebra kırığı sonrasında akut başlangıçlı ağrı olabildiği gibi asemptomatik kişilerde ve vertebral deformateler başladığında, yumuşak doku değişikliklerinin de eklenmesi ile daha sonra kronik ağrı olaya dâhil olabilir. Bazen de kırık iyileşmesi olmadığı için uzun dönem hastaların ağrısı devam edebilir. Ağrı yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli semptomlardan biridir. Ağrı nedeniyle hastaların yatak içi hareketleri kısıtlanır, mobiliteleri kısıtlanır, günlük yaşam aktivitelerini yapmada zorlanırlar. Ağrı uzun sürerse artan anksiyete veya depresyon gibi psikolojik bulgular eklenir.

Akut ağrı varlığında basit analjezikler, non-steroid antiinflamatuar ajanlar ile opioid analjezikler ve kas spazmının eşlik ettiği vakalarda kas gevşeticiler kullanılabilir. Lokal olarak topikal analjezikler oral ajanların yanına eklenebilir. Bu dönemde yine TENS gibi analjezik elektrik stimulasyonları gibi fizik tedavi modalitelerinden yararlanılabilir ⁽¹⁵⁾. Akut dönem geçince lokal ısı ajanları bu tedaviye eklenebilir. Ayrıca ağrı varlığında spinal ortez kullanımından da yararlanılabilir. Akut ve Kronik ağrı yönetim stratejileri Tablo-1' de özetlenmiştir.

Tablo-1. Osteoporozda akut ve kronik ağrı yönetimi

Akut Ağrı Yönetimi	Kronik Ağrı yönetimi
Kısa süreli yatak istirahati (2-7 gün)	Kemik metabolizması üzerine etkili medikal tedaviler
Basit analjezikler	Fizik tedavi modaliteleri
Fizik tedavi modaliteleri (TENS, ısı ajanları)	(TENS; ısı ajanları)
Gerekirse NSAİİ'lar	Terapötik egzersizler (sırt, bel ve abdominal kasları güçlendirme, postür egzersizleri)
Spinal ortez kullanımı	Spinal ortez kullanımı

Analjezik ajanların yanı sıra kemik metabolizması üzerine etkili ajanların kullanılması da kemik ağrısını azaltır. Yaptığımız bir çalışmamızda salmon kalsitonin kullanımı ile OP'ye bağlı vertebral ağrıda belirgin azalma, serum beta-endorfin seviyelerinde artma ve yaşam kalitesinde kısa sürede düzelme tespit ettik ⁽⁷⁾. Benzer bulgular bifosfonatların kullanımında da mevcuttur.

OSTEOPOROZDA SPİNAL ORTEZLER VE KULLANIMI

Akut ağrılı dönemde bir başka konservatif yöntem spinal korselerin kullanımınıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 250.000'den fazla yeni spinal ortez reçete edilmektedir. Spinal ortezler koronal planda lateral fleksiyon, sagittal planda fleksiyon/ekstansiyon, transvers planda aksiyel rotasyonu kısıtlayan, omurga ve gövdeyi stabilize eden, destek

sağlayan, dışardan uygulanan cihazlardır ⁽⁴⁾. Geçtikleri ve kapsadıkları bölgelere göre spinal ortezler Tablo-2’de görüldüğü şekilde isimlendirilirler.

Tablo-2. Spinal ortezlerin terminolojisi

Sakro-iliak ortezler (SIO)	Sakral ve iliak spinal bölge ile pelvisi içine alır
Lumbo-sakral ortezler (LSO)	Lomber ve sakral bölgeyi içine alır
Torako-lumbo-sakral ortezler (TLSO)	Torakal, lomber ve sakral bölgeyi içine alır
Serviko-torako-lumbo-sakral ortezler (STLSO)	Servikal, torasik, lomber ve sakral bölgeyi içerir
Servikal ortezler (SO)	Sadece servikal bölgeyi içerir
Serviko-torasik ortezler (STO)	Servikal ve torasik bölgeyi içerirler

Bu terminoloji karışıklıkları gidermek amacıyla 1973 yılında Amerikan Akademinin kurduğu ortopedistlerden oluşan bir komisyon aracılığı ile düzenlenmiştir. Osteoporozda genellikle alt torakal ve lomber bölgeyi içeren kırıklar olduğu için TLSO ve LSO tipi ortezler kullanılmaktadır ⁽³⁾. Bu ortezlerin tipleri ve özellikleri Tablo-3 ve Tablo-4’ de özetlenmiştir.

Osteoporozda spinal ortez kullanım endikasyonlarını şu şekilde sınıflandırabiliriz:

- Ağrının azaltılması
- Kas spazmının azaltılması
- Postürün düzeltilmesi
- Kırığın iyileşmesine yardımcı olmak
- Yetersiz kas kuvvetine destek olmak
- Kifoplasti/cerrahi sonrası

Tablo-3. Omurga hareketlerini kısıtlayan lumbosakral ortezler

Chairback Ortezi*	Sagital planda lumbo-sakral hareketi kontrol eder. İki paraspinal bara bağlı pelvik ve torasik bantlar mevcuttur. Bir tam gövde korsesi paraspinal barlara bağlanır.
Knight Ortezi*	Lumbo-sakral omurganın sagital ve koronal planda hareketini kontrol eder. Paraspinal barlara ek olarak lateralde de barlar vardır. Torasik ve pelvik bantlar bu barlara bağlanır. Orjinali spinal tüberküloz için yapılmıştır. Omurganın stabil fraktürlerinde kullanılabilir. Fakat kompresyon fraktürü veya kompleks spinal yaralanmaların varlığında pelvis ve toraksı yeterince kontrol edemez.
Williams ortezi	Ekstansiyon ve koronal plan hareketlerini kısıtlar. Bir çift lateral bar ve torasik ve pelvik bandlar mevcuttur. Lateral barlar ile torasik bant arasında eklemlili oblik bir bar, pelvik bant ile lateral barlar arasında ise eklemsiz barlar yardımı ile gövdenin kısmi fleksiyonu yapılabilirken, ekstansiyonu kısıtlanır.
Boston Breysi	Termoplastik materyalden yapılmış, her 3 planda omurga hareketlerini kısıtlayan LS tip ortezdir. Orta-alt lomber stabil fraktürlerde, spondilolisis ve spondilolistesizde kullanılır.
Raney Ceketi	Williams fleksiyon ortezinin termoplastik molded tipidir. Williams ortezi dinamik iken, ekstansiyona izin verirken, Raney ceketi lumbo-sakral omurgayı fleksiyon pozisyonunda tutar.

*TLSO tipleri de mevcuttur.

Tablo-4. TLSO tipi ortezler

Jewitt Ortezi	Fleksiyon kontrolü yapan ortezdir. Lomber ve alt torakal vertebralarda kompresyon fraktürü varlığında fleksiyonun kısıtlanması için kullanır. Sternum ve pubis ile lomber bölgede aliminyum çerçeveye yerleştirilmiş petler mevcuttur. Üç nokta prensibi ile çalışır.
CASH hiperekstansiyon ortezleri	Fleksiyon kontrolü yapan ortezdir. Lomber ve alt torakal vertebralarda kompresyon fraktürü varlığında fleksiyonun kısıtlanması için kullanır. Anteriorden haç şeklinde sternum, pelvis ve lateralde petli posteriorde bantlı bir ortezdir. Üç nokta prensibi ile çalışır.
Taylor ortezi	Pelvik bant, iki paraspinal bar, interskapular bant ve bir çift aksiller kayış mevcuttur. Sagital plan hareketleri kısıtlar. İnterskapular bantlar anteriore doğru kuvvet uygular ekstansiyonu kısıtlar, aksiller kayışlar posteriore doğru kuvvet uygular fleksiyonu kısıtlar.
Knight-Taylor ortezi	Sagital ve koronal plan hareketlerini kısıtlar. Taylor ve Kinght ortezinin birleşimidir. Pelvik, torasik bantlar ve lateral barlar ve paraspinal barlar içerir. Skapular çıkıntıya kadar uzanır. İnterskapular bant ve aksiller kayışları vardır. Böylece ekstansiyon, fleksiyon ve lateral fleksiyonlar kısıtlanır.
Subklavikular ortez	Üç planda hareketi kısıtlar. Pelvik bant, yan barlar, paraspinal barlar ve torasik bant içerir. Subklavikular uzantıları nedeniyle gövdenin fleksiyon/ekstansiyon ve lateral fleksiyonuna ek olarak rotasyonlarını da kısıtlar. Bu ortez termoplastik gövde ceketine alternatif metal bir ortezdir. Alt torasik ve lomber yaralanmalarda kullanılır.
Molded TLSO	Termoplastik materyalden yapılır. İki tipi vardır: 1. Tek parça halinde açıklığı önde olan tip, 2. ön ve arka olmak üzere iki parçalı tip. Üst hat önde klavikuların altında, arkada skapula çıkıntısının hemen alt hizasında kalır. Altta ön tarafta distal pubise kadar uzanır, lateralde oturmaya yardımcı olmak için yükselerek devam eder ve arkada sakro-koksigeal bölgeye kadar uzanır. Eğer üst torasik bölge immobilize edilecekse o zaman sterno-oksipito-mandibuler immobilizer gibi bir ek yapılarak ortez boyun bölgesini de içine alacak şekilde dizayn edilir. Eğer lumbo-sakral bölge stabilize edilecekse o zaman kalça eklemine içine alacak aparat eklenir.

Aynı zamanda spinal ortezlerin kullanımı dengeyi düzeltebilir ve dolayısı ile düşmeleri önleyebilir. Vertebra fraktürü olan 47 osteoporotik kadın hastada Knight-Taylor tipi ortezin kullanımı ile kompüterize dinamik postürografi ile denge değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda dengede düzelme ile düşme riskinde artış tespit edilmiştir. Klasik TLSO' ların yanı sıra OP tedavisinde kullanılan yeni dizayn edilmiş ortezler de mevcuttur. Bunlar SpinoMed, Aktif SpinoMed ve OsteoMed olarak isimlendirilir ⁽⁴⁻⁵⁾. SpinoMed tipi ortezde omurgaya denk gelen "şekillendirilebilir" bir metalden yapılan destek yumuşak materyellerle vücuda tutturulur. Bu ortez sagittal plan hareketlerini kısıtlar. Posteriora doğru olan kuvvetler omuz bantları ile sağlanır. Ortez oldukça hafiftir (450 gr).

OsteoMed'in ise rijit stabilizatörleri yoktur. Lumbosakral bölgede velkro ve içi hava ile doldurulan bölümler vasıtası ile paravetrebral basınç uygular. Aynı zamanda kapı kontrol teorisi kapsamında ağrıyı azaltır. Vertebral kompresyon kırığı olan hastalarda SpinoMed tipi ortezin günde 2 saat süre ile 6 ay boyunca giyilmesi neticesinde sırt ekstansör kas gücünde % 73 artış, kronik ağrıda % 38 azalma, günlük yaşam aktiviteleri kısıtlılığında % 27 azalma, yaşam kalitesinde % 15 artış ve ek olarak, boyda artış, kifoza açısında azalma ve vital kapasitede artış olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada SpinoMed ile elastik lomber korselerin OP'da vertebral kırıklar üzerine etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaya yaş ortalaması 81 olan 51 akut dönem vertebral kırıklı kadın hasta dâhil edilmiştir. Tüm hastalara akut dönemde 1 hafta boyunca 24 saat giyilmek üzere rijit TLSO kullanılmıştır. Sonra 2 gruba ayrılarak 1. gruba günde 3 saat, 3 hafta SpinoMed ve geri kalan zamanda lomber korse, 2. gruba ise 3 hafta boyunca sadece elastik lomber korse giyilmesi önerilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda her iki tip ortezin kullanılması ile ağrıda belirgin azalmanın yanı sıra, SpinoMed kullanan grupta daha fazla olmak üzere "fonksiyonel bağımsızlık düzeyi"nde artış tespit edilmiştir. OsteoMed ile yapılan bir başka çalışmada da maksimal istemli dik durmanın plasebo grubuna göre daha fazla olduğu ve torakal kifoza azalma olduğu gösterilmiş ve bunu otörler ortezde mevcut petlerin uyguladığı basıncın mekonoreseptörü uyarması ve kasların aktif kullanımı yolu ile olduğu kanaatine varmışlardır.

TSLO ve kifo-ağırlıklı postür düzeltici ortezlerin etkinliğinin karşılaştırılmasında 16 hafta boyunca korse kullanımı sonucunda postür düzeltici destek kullanan grupta hasta uyumunun çok daha iyi olduğu, sırt ekstansör kas gücünün hem kontrol grubunda hem de postür düzeltici destek kullanan grupta artmış olduğu gösterilmiştir.

Bunların yanı sıra OP'ye bağlı vertebra kırığında en sık kullanılan ortezler Jewitt ve CASH tipi ortezlerdir. Her iki ortezde fleksiyon kontrolü yapar, 3 nokta prensibine göre çalışır. Jewitt ortezi sternum ve pubis ile lomber bölgede alüminyum çerçeveye yerleştirilmiş petler içerir. CASH ortezi ise anteriordan haç şeklinde sternum, pelvis ve lateralde petli, posteriorda bantlı bir ortezdir ⁽⁶⁾.

Kifo-ağırlıklı postür düzeltici ortez bir yelek gibi olup, arkada yaklaşık 1 kg'a kadar ağırlık konulabilen bir cebi mevcuttur. Bu ağırlık yardımı ile postürün düzeltilmesi hedeflenir. Kronik dönemde, vertebral deformite varlığında kullanılabilir. Aynı zamanda ekstansör kas grubunu güçlendirmeye yardımcıdır.

Osteoporozda kullanılan spinal ortezlerin avantaj ve dezavantajları Tablo-5' de gösterilmektedir.

Tablo-4. TLSO tipi ortezler

Ortez	Avanta	Dezavantaj
Geleneksel TLSO'lar Kight-Taylor Rijit TLSO	İyi stabilizasyon	Kısıtlayıcı, Atrofi ve kas güçsüzlüğü Pulmoner komplikasyonlar Kötü hasta uyumu
Hiperekstansiyon ortezleri Jewitt CASH	Anterior kompresyon Fx Kırık iyileşmesini artırır Daha az kısıtlayıcı	Hasta uyumu kötü
Yeni dizayn edilenler SpinoMed OsteoMed	Geleneksel TLSO'lara benzer etki Hasta uyumu iyi Kas gücünü artırır Kolay giyilip-çıkarılma	Pahalı
Postür düzeltici destek (Ağırlıklı kifo ortezi)	Hasta uyumu iyi Atrofi yok, postür düzeltir Kas gücünü artırır	Stabilite sağlamaz
Elastik TLS Korseler	Tam kontakt, ağrı ve kas spazmını azaltır	Stabilite sağlamaz

Hangi ortezin, kime, ne süre ile verileceği konusu halen tartışmalıdır. Kırığın akut-kronik süreçte olması, stabil-anstabil olması ortez seçiminin önemli belirleyicileridir. Akut ve unstabil kırıklarda cerrahi yerine konservatif bir metot düşünülüyorsa o zaman daha rijit bir ortez (Boston tipi TLSO) gibi seçmek ve kullanmak gerekir. Fakat bu tip ortezlerin uzun zaman giyilmesi hastanın toleransını bozabilir ve hastalar genellikle bu tip ortez kullanımından hoşlanmazlar. Kırık akut fakat stabil ise Jewitt veya CASH gibi bir hiperekstansiyon ortezi veya yeni dizayn (SpinoMed, OsteoMed) ortezlerden yararlanılabilir⁽³⁻⁶⁾. Fakat yine bu tip ortezlerin kullanımında hasta uyumu iyi değildir. Kronik ağrı varlığında ise hedefler omurga stabilizasyonundan çok kaslara destek ve güçlendirme olduğu için kifo-ağırlıklı postür düzeltici ortez veya elastik ortezlerin kullanımı tercih edilir. Kullanım süresi değişkendir.

Akut kırık varlığında spinal ortezlerin tüm gün giyilmesi uygun iken kronik ağrı varlığında gün içinde ayakta kalma gibi aktiviteler sırasında olmak üzere toplamda 2-3 saat giyilmesi uygundur. Yine bir başka sorun ne zamana kadar ortez kullanılmasının devam edeceğidir. Murata ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 75.3 yıl olan 55 akut kırıklı osteoporotik hastaya günde 24 saat olmak üzere rijit TLSO verilmiştir⁽⁶⁾. İkinci, 3. ve 6. aylarda dinamik radyografiler ile omurga stabilitesi değerlendirilmiştir. İkinci ayda hastaların sadece % 54,7'inde, 3. ayda % 79,2'inde, 6. ayda ise % 88,7'inde kırıkta iyileşme görülüyor. Her ne kadar kullanım süresi tartışmalı olsa da bu çalışma sonuçlarından da anlaşılacağı gibi kırık stabilitesi takip edilmeli ve ortez kullanım süresi buna göre ayarlanmalıdır. Tabi bu kişilerin yaşlı olduğu, komorbiditelerinin olduğu unutulmamalıdır. Uzun süreli ortez kullanımı solunum ve kas-iskelet sistemi başta olmak üzere çeşitli sistemleri olumsuz etkileyebilir.

Spinal ortezlerin osteoporozda kırık riskini azaltma üzerine etkisi konusundaki bilgilerimiz ise tartışmalı ve bilimsel kanıtlar yetersizdir. Bununla birlikte Postür düzeltici korselerin ve spinomed'in spinal paravertebral kas gücünü artırdığı, kifotik deformiteyi azalttığı bilinmektedir.

EGZERSİZLER

Osteoporozda egzersizin önemi 1980'li yılların başında iyice netleşmiştir. Aksiyel kas grubunun güçlendirilmesi yaşlı kişilerde mobilitayı artırır, düşme riskini azaltır ve dolayısı ile kırık riskini azaltır. Kas iskelet sağlığı üzerine bu olumlu etkilerinin yanı sıra egzersizler yaşam kalitesini de olumlu etkilemektedir. Diğer yandan bu kişilerin ileri yaşta olduğu ve çoğunun ko-morbiditeleri olduğu düşünüldüğünde egzersizlerin aynı zamanda kardiovasküler sistem üzerine olumlu etkileri, diabetin, hiperlipideminin, depresyonun kontrolünde yararlı olduğu akıldan bulundurulmalıdır ⁽⁹⁾.

İlerleyen yaşla birlikte sırtta artmış bir kifoz meydana gelir. Bu kifoz artışı sırt kaslarının zayıflığı, vertebral kemik kaybı veya kırıklar neticesinde görülür. Sırt kaslarının gücü ile kifoz ve vertebral kırık sayısı arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Hiperkifoz aynı zamanda postural instabilite ile de ilişkilidir. Sırt ekstansör kas grubunu güçlendirmek vertebral kemik kitlesini önemli oranda artırır. Aynı zamanda kifotik postürü de düzeltir. Yapılan bir çalışmada 2 yıl sırt ekstansör kas güçlendirme programının kesilmesinden 8 yıl sonra bile halen kontrol grubuna göre kas gücünün daha iyi olduğu ve bu 2 yıllık egzersiz programının vertebra kırığı gelişimini rölatif olarak azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. Osteoporotik kırık varlığında vertebraya güçlendirme programı yaparken aksiyel planda yük bindirici-ağırlıklı egzersizlerden kaçınmak gereklidir. Çünkü osteoporotik omurga kompresif güçleri kaldıramaz.

Frajil bir omurga varlığında sırt kaslarını güçlendirme egzersizlerine oturur pozisyonda başlanır ve sonra pron yatar pozisyon ile devam edilir. Oturur pozisyonda sırt ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri yeni kırık oluşumu için güvenli egzersizlerdir. Kırık riski azaldığında sırt ekstansör kaslarının progresif-resistif olarak güçlendirilmesi ile programa devam edilir. Güçlendirme egzersizleri ile kemikler üzerine etki eden tensil güçler sebebi ile kemik mineral yoğunluğunda küçük de olsa artışlar elde edilir ⁽¹²⁾.

Sırt ekstansör kas güçlendirme programına, eklemler ve ligamanlar üzerine fazla yüklenmeden, üst ekstremitte güçlendirme egzersizleri de eklenmelidir. Ayrıca vücut ağırlığı ile yapılan yürüme, koşma, merdiven çıkma, Tai-chi, dans ve tenis gibi sporların da osteoporozda kemik kitlesi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bu tip aerobik aktiviteler aynı zamanda kardiovasküler sistem üzerine de etkilidirler. Denge ve koordinasyonu düzenler ve düşme riskini azaltır.

DÜŞMELERİN ÖNLENMESİ

Altmış beş yaş üstü erişkinlerin % 28-35'i yılda en az bir kez düşerler. İlerleyen yaşla düşme riski giderek artar. Düşme ile ilişkili risk faktörleri Tablo-6'da görülmektedir. Bu düşmelere bağlı olarak çeşitli bölgelerde %5-10 oranında kırık görülür. Düşmelerin önlenmesi ve kırık riskinin azaltılması osteoporoz rehabilitasyonunun majör komponentlerinden biridir.

Tablo-6. Düşme riskini artıran faktörler

İntrensek faktörler

Düşme öyküsü

Kol ve bacakta kas gücü kaybı

Yürüyüş ve denge bozukluğu

Baş dönmesi, görme bozukluğu

Kognitif disfonksiyon

Depresyon, aritmi

Düşük vücut kitle indeksi

Üriner inkontinans

Ortostatik hipotansiyon

Kadın cinsiyet, 80 yaş üzeri

D vitamini yetmezliği

Kifozun artması, kemik gücünün zayıflaması dolayısı ile kas gücünün zayıflaması ileri yaş grubunda osteoporotik kişilerde düşme riskini artırmıştır. Düşmeler kırık gelişimi ile korelidir. Gerek spinal ekstansör kas gücünün, gerek alt ekstremitte kas gücünün artırılması, postür düzeltici ortezlerin ve yürümeye yardımcı cihazların kullanılması, beraberinde D vitamini desteği ile çevre düzenlemelerinin (halıları kaldırılması, gece aydınlatma sistemleri, v.s.) yapılması ile düşmeler önlenir. Aynı zamanda Tai Chi, yoga gibi denge egzersizlerinin eklenmesi düşme riskini azaltır ve kas gücünü artırır ⁽¹³⁾.

POSTOPERATİF DÖNEM VE REHABİLİTASYON

Hasta mümkün olan en kısa zamanda gerekirse spinal ortez ve yardımcı cihaz ile mobilize edilmelidir. Erken dönemde hem üst hem de alt ekstremitte eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlanmalıdır. Solunum egzersizleri hemen başlanmalıdır. Ağrı tedavisi düzenlenmelidir. Omurga stabilizasyonu sağlanınca öncelikle hafif, sonra artan dirençte sırt ekstansör kas kuvvetlendirme egzersizleri başlanmalıdır. Yüzme erken dönem aerobik kapasiteyi artırmak ve güçlendirmek amaçlı başlanabilir. Takip eden süreçte yürüyüş ve dans gibi yük bindirici aktivitelerin eklenmesi uygun olur.

Özetle, osteoporoz ve ona bağlı vertebral kompresyon kırıklarının tedavisinde ilaç ve cerrahi tedavinin yanı sıra rehabilitasyon yaklaşımları gereklidir. Spinal ortezler akut ve kronik dönemde kullanılabilir. Her dönemde kullanılacak spinal ortezler farklıdır ⁽¹⁴⁾. Bunların yanı sıra kırık stabil olduğunda hemen egzersiz programına başlanmalıdır. Sırt ekstansör kas grubunu güçlendiren egzersiz programı vertebral kemik mineral yoğunluğunu artırır. Bunun yanı sıra yürüme, hafif koşu, dans gibi yük bindirici sporlar eklenmelidir. Bu tip aktiviteler kardiopulmoner kapasiteyi de artırır. Bu hasta grubunun yaşları göz önünde bulundurulduğunda düşmelere karşı artmış eğilim olduğundan düşmelerin önlenmesi diğer bir konudur. Bu nedenle denge egzersizleri, yürümeye yardımcı cihaz kullanımı, ortam düzenlenmesi alınması gereken önlemlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the osteoporosis Society of Canada Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 12(Suppl.-10): S1-S34.
- 2- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 669-674.
- 3- Kaplan RS, Sinaki M, Hameister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: A pilot study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(3): 235-241.
- 4- Li M, Law S-W Cheng J, Kee HM, Wong MS. A comparison study on the efficacy of SpinoMed® and soft lumbar orthosis for osteoporotic vertebral fracture. *Prosthet Orthot Int* 2015; 39(4): 270-276.
- 5- Liaw MY. Effects of Knight-Taylor brace on balance performance in osteoporotic patients with vertebral compression fracture. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2009; 22: 75-81.
- 6- Murata K, Watanabe G, Kawaguchi S, Kanaya K, Horigome K, Yajima H, Morita J, Yamashita T. Union rates and prognostic variables of osteoporotic vertebral fractures treated with a rigid external support. *J Neurosurg Spine* 2012; 17: 469-475.
- 7- Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheum* 2007; 26(1): 44-49.
- 8- Peker OM. Osteoporozda Rehabilitasyon ve Egzersiz . *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics* 2012; 5(3): 119-124.
- 9- Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. ASBMR working group on musculoskeletal rehabilitation. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208-1214.
- 10- Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review, *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208-1214.
- 11- Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I. Visual assessment of vertebral deformities by x-ray absorpsiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 2000; 11: 660-668.
- 12- Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a progressive 10 year follow-up of postmenopausal wone. *Bone* 2002; 30: 836-841.

- 13- Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, Itoi E, Rizzoli R, Boonen S, Geusens P, Minne HW. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos* 2010; 8: 138-144.
- 14- Vogt L Hübscher M, Brettmann K, Benzer W, Fink M. Postural correction by osteoporosis orthosis (Osteo-med): A randomized placebo-controlled trial. *Prosthet Orthot Int* 2008; 32(1): 103-110.
- 15- Weiss M, Ben-Shlomo AB, Hagag P, Rapoport M. Reference data base for bone speed of sound measurement by novel quantitative multi-site ultrasound device. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 688-696.

IV. BÖLÜM
OSTEOPOROTİK
OMURGA
DEFORMİTELERİ VE
CERRAHİ TEDAVİ

4.1. Osteoporotik Spinal Deformitelerde Epidemiyoloji, Klinik ve Tanı

Erek ÖZTÜRK, Ayçiçek ÇEÇEN, Gültekin Sıtkı ÇEÇEN

EPİDEMİYOLOJİ

Vertebra kırıklarının çoğu asemptomatiktir ve bu hastalardaki radyolojik tanılarla ilgili tartışmalar sürmektedir. Yapılan çalışmalarda toplumlardaki radyolojik taramalarla, tüm vertebral deformitelerin kalça kırıklarından 3 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Prospektif bir çalışma olan Avrupa Vertebral Osteoporoz Çalışması (EVOS) geniş bir nüfus içinde osteoporotik vertebra kırıklarının doğru değerlendirilmesi konusunda önemli veriler sağladı. EVOS ile 50 yaşın üzerinde osteoporotik kırıkları olan 6344 erkek ve 6788 kadın hasta prospektif olarak takip edildi. 75-79 yaş arası erkeklerde vertebra kırıkları insidansı yılda 13,6/1000 iken, kadınlarda 29,3/1000 idi ⁽²²⁾. EVOS genel yaşa standardize insidans ise erkeklerde yılda 5,7/1000 iken kadınlarda 10,7/1000 olarak değerlendirilmiştir. Avrupa'da osteoporotik vertebra kırıklarının prevalansı erkeklerde genel yaşa standardize % 12 olup kadınlarda 50-79 yaş arası % 12 olarak ölçülmüştür ⁽¹⁸⁾.

Tarihsel bilgi olarak kadınlarda erkeklere göre osteoporotik spinal kırıkların daha fazla olduğu düşünülmektedir. EVOS'un bu çalışmasıyla genç yaşlarda bu durumun muhtemel daha yüksek travma insidansına bağlı olarak değişebildiği gösterilmektedir. Özellikle 50-60 yaş arası osteoporotik vertebral deformite prevalansının cinsiyete göre dağılımının neredeyse eşit olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Daha yaşlı kadınlarda ise vertebral kırıkların çoğunun normal günlük yaşam sırasındaki hareketlerle oluştuğu bilinmektedir.

EVOS çalışması ülkeler arasında osteoporotik spinal deformite prevalansında 3 kata kadar farklılık olabildiğini göstermiştir. Merkezler arası prevalans aralığı erkeklerde % 7,5 - % 19,8 ve kadınlarda % 6,2 - % 20,7 arasında bir yelpazede bulunmuştur. En yüksek oranlar ise İskandinavya'da tespit edilmiştir. Farklılıkların fiziksel aktivite ve vücut kitle indeksi (BMI) farklılıklarından ileri geldiği düşünülmektedir ⁽³⁾.

Spinal kırık sonrası mortalite, travma sonrası tanı zamanının gecikmesi ile artmaktadır. Birleşik Krallık Genel Pratik Araştırmalar Veritabanı (GRPD) incelendiğinde, kadınlarda vertebral kırık sonrasındaki 12 ayda gözlenen sağ kalım, beklenen % 93,6 olmasına karşın % 86,5 olarak bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım ise beklenen % 69,9 olmasına karşın % 56,5 olarak izlenmiştir. Klinik önem arz eden vertebral kırıkların azlığına rağmen, her yıl 45 yaşın üzerinde; Amerika'da 52000, İngiltere'de 2188 hastane başvurusu raporlanmıştır. Vertebral kırıkların majör klinik sonuçları sırt ağrısı, kifoz ve yükseklik kaybıdır. Yaşam kalitesi (QUALEFFO) puanları vertebra kırıklarının sayısı arttıkça azalmaktadır ⁽¹⁷⁾.

Osteoporotik spinal deformitelerin kalça kırığı riskini arttırdığı da çalışmalarla ortaya konmuştur ^(1,10). Radyolojik olarak bir veya daha fazla torasik veya lomber vertebra kırıkları olanlarda kalça kırığı riski 4,5 kat, 2 veya daha fazla aşikâr vertebra kırığı olanlarda bu riskin 7,2 kat arttığını tespit edilmiştir.

KLİNİK-PATOGENEZ

Vertebral kırıklar, osteoporotik kırıkların en sık görüleni olmalarına ve kalça kırıklarından daha çok oluşmalarına rağmen, tanı aşamasında sıklıkla atlanırlar. Çünkü bu kırıklarla ilgili semptomlar dinlenmekle, aktivite değişikliği ve ağrı kesicilerle azalır. Bu nedenle sırt ağrısı olan birçok hastanın kırık oluştuğunda radyolojik tanısı yoktur. Bununla birlikte, vertebral kırıkların neredeyse yarısı minimal semptomatik veya asemptomatiktir; bu sebeple tanı almazlar ⁽¹¹⁾.

Normal spinal sagittal dizilim ile dik duran kişinin ağırlık merkezi omurganın önünde olduğu için öne eğilme hali yaratır. Bu eğilme hali, spinal rotasyonun merkezi ile ağırlık merkezi arasındaki mesafeden kaynaklanır. Normal spinal dengede öne eğilme hali, posterior spinal kaslar ve ligamanların gerilme gücü ile dengelenir. Fleksiyon ve ekstansiyon güçleri arasındaki rotasyon merkezi, vertebral korpusta lokalize olur. Vertebral korpus, dengedeki güçler ve normal kemik yapısı ile günlük yaşamdaki yükleri taşır ⁽²³⁾.

Osteoporoz, kemik mineral içeriğinin kaybı ve mikro yapısal değişiklikler ile spongios kemiğin yapısal gücünü azaltarak vertebral korpusu zayıflatır ve normal yükler altındaki kırıklara yatkınlığa neden olur ⁽¹⁵⁾. Torakal omurgada kırıklar, torasik spinal kifozu arttırır. Lomber omurgadaki kırıklar ise, lomber lordozu azaltarak rölatif bir lomber kifozu neden olur. Vertebral korpus 'kama' kırıkları ve oluşan kifotik spinal açılanma ile ağırlık merkezi rotasyon merkezinden ileri kayarak artmış öne eğilme hali yaratır.

Genç hastalarda % 50'den az yükseklik kaybı olan tek bir vertebral korpus kompresyon kırığı, iyileştikten sonra stabildir ve hastada hasar kalmaz ⁽⁴⁾. Sadece bir osteoporotik spinal kırığı olan hastalarda tespit edilebilir hasar kalmadığı rapor edilmiş olsa da, daha yakın dönemde osteoporozu spesifik hayat kalitesi belirleyicileri kullanılarak yapılan bir çalışmada bir kırıkla bile hasar gösterilmiştir ^(14,21). Sağlıklı kemiğe sahip travmatik vertebral korpus kompresyon kırığı olan hastaların aksine, osteoporotik vertebral kırıkları olan hastalarda sıklıkla haftalar veya aylarca süren progresif vertebral kollaps gözlenir ⁽⁹⁾.

Kırık sonrası normal spinal sagittal dizilim sağlanamazsa, daha sonra oluşabilecek ilk torakal veya lomber kırık varlığı ağırlık merkezini öne taşıyan angüler deformiteyle sonuçlanır. Bu durum öne eğim halini artırır ve deformitenin apeksinin çevresinde stres oluşturur. Zayıflamış kemiğin hemen üstündeki vertebra seviyesindeki kemik artmış strese dayanamaz ve apeksinde yeni kırık oluşur. Her yeni kırıkta, omurganın diğer segmentlerindeki stres artar. Bu olayların biyomekanik sıralaması klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Ardışık osteoporotik spinal kırık riski her yeni vertebral kırıkla artmaktadır. Bu risk kemik mineral yoğunluğundan bağımsızdır ^(12-13,20). Aynı zamanda osteoporotik spinal kırıkların öyküsüyle ilişkili yapılan geniş bir çalışmada, birden fazla kırığı olan hastaların % 58'inde ilişkili kırıklar saptanmıştır.

Artmış öne eğilme hali, artmış denkleştirici kas ve ligamanlardan kaynaklı posterior güç gerektirir; bu güç olmazsa denge kaybolur. Hasta artmış öne eğilme halini dengelemek için dizlerini kırar ve kalçasını dışa kaldırıp posterior kaslarını kasar. Bu hareket başı ve omuzları kaldırır fakat duruş dengesini ve kasılmış hamstring kaslarıyla ilişkili hareketleri bozar ⁽¹⁹⁾. Ayrıca bu durum paraspinal kasları yorar ve osteoporotik spinal kifotik deformite ilişkili kronik sırt ağrısına neden olur ⁽¹⁹⁾. Posterior yapılarıdaki (faset ve pars) artmış gerilim, kronik ağrı ve spondilolistezise neden olur ⁽¹⁹⁾.

Vertebral kırıkların kırığa bağlı ağrı geçtikten çok sonra bile hayat kalitesine çok büyük etkisi vardır. Kompresyon kırığı olan hastalarda, kronik sırt ağrısı, boy kısalması ve lokalize kifoz görülebilmektedir. Deformite arttıkça, baş ve boynun ileri pozisyonu kaslardaki zayıflama, dik postürü imkansızlaştırır, yürümeye yardımcı aletlere ihtiyaç duyulabilir ⁽⁸⁾. Kas ve ligamanların değişmiş fonksiyonları, omuz ve kolların etkin fonksiyonunu bozarak uzanma ve çekme hareketini engeller ⁽⁸⁾. Göğüs kafesi iliak krestin üzerine dayanır ve ağırlı olabilir. Spinal deformite ve vertebral yüksekliğin kaybı, göğüs ve abdominal boşlukların volümünü azaltarak, göğüs ve abdominal organların restriksiyonuna neden olur. Böylece şişkinlik, distansiyon, kabızlık, geğirme ve erken doyma, azalmış zorlu vital kapasite ve zorlu ekspiratuvar volüme neden olan restriktif akciğer hastalığı ile artmış mortaliteye sebep olur ⁽¹¹⁾.

Kompresyon kırığı olan hastalarda, kronik sırt ağrısı, boy kısalması ve lokalize kifoz görülebilmektedir. Kifoz, vücudun santral aksına bağlı olarak başın pozisyon değiştirmesinden kaynaklanır. Dengeyi sağlamak için, hastalar pelvisi fleksiyona getirerek kompanse ederler. Bu durum da abdominal boşluğun volümünü gittikçe azaltır. Hastadaki kifoz arttıkça, bu postür düşme riskini artırır ve osteoporotik kırıklara, laserasyonlar, kafa travmaları eklenir. Postürdeki değişiklik ve vertebral yüksekliğin kaybı, paraspinal kasların gücünü azaltır ve kronik sırt ağrısına neden olur. Sonuç olarak omurgadaki değişiklikler spinal stenoz, artrit ve sinir kökü kompresyonu semptomları artırır.

Vertebral kompresyon kırıkları tipik olarak üç şekilde meydana gelir. En sık görüleni anterior 'wedge' kırığıdır ve vertebral korpusun anterior kısmı kollaps olur. Bunun sonucunda yükseklik kaybı olur ve lokalize spinal açılanma ile kifoz gelişir. 'Crush' kırıkları vertebral korpusun tamamının kollaps olmasıdır ve daha nadir görülür, ancak vertebranın posterior duvar segmentlerinin spinal kanalın içine itilmesi riski oluşur. Üçüncü tip kırık ise bikonkav kırıktır. Vertebral korpusun superior ve inferior endplate kısımları kollaps olur, anterior ve posterior segmentler sağlam olduğundan vertebral yükseklik korunur. Omurganın yapısal bütünlüğüne en az zarar veren tiptir ve genellikle osteoporotik kırıkların erken işaretidir. Bikonkav kırık, sıklıkla omurganın diğer kırıklarıyla ilişkilidir. Kırıklar en sık torakolomber bileşkede (T₁₂-L₁) ve midtorasik bölgede (T₆-T₈) olmakla beraber diğer seviyelerde de görülebilir.

TANI

Genellikle orta ve ağır vertebral korpus kırıklarının tanısında sorun yaşanmamaktadır. En büyük zorluk hafif vertebral kırık tanısındadır, çünkü omurgada kırıkla ilişkisi olmayan çeşitli değişiklikler vardır. Sık görülen ve yanlış tanıya sebep olabilen başlıklar ⁽⁷⁾:

Fizyolojik kamalaşma

Hafif anterior veya posterior kamalaşma torasik ve lomber vertebra korpuslarının normal fizyolojik özelliğidir. Özellikle L₁-L₂ vertebralarda anteriorda, L₄-L₅ vertebralarda posteriorde fizyolojik kamalaşma görülebilir.

Kısa vertebral yükseklik

Kısa vertebral yükseklik, artan yaş ve artan dejeneratif değişikliklerle oluşan sık görülen bir özelliktir. 30-70 yaş arasında T₄-L₅ arasında vertebral korpusların toplam anterior yüksekliği yıllık 1,5 mm azalırken, toplam orta ve posterior yüksekliği yıllık 1,2 mm azalır ^(6,16). Kısa vertebral yükseklik, beklenen vertebral yüksekliğin % 20' sine kadar olan azalmaları içerir. Kısa vertebral yükseklik ile hafif vertebral kırık ayrımı, muhtemelen en zor olandır.

Scheuermann hastalığı

Scheuermann hastalığı nadir görülen bir torakolomber omurga bozukluğudur. Endplateelerde çentikler, azalmış disk yüksekliği, azalmış vertebral yükseklik, artmış vertebral anteroposterior çapı ve artmış disk dejenerasyonu görülür.

Dejeneratif skolyoz

Dejeneratif skolyoz orta yaş veya yaşlı omurgada sık görülen ve vertebra korpuslarında oblikleşme ile seyreden bir patolojidir. Lateral görüntüleme, bu oblikleşme vertebral son plaklarda sahte bir bikonkav hat oluşturur ve şiddetli olursa, vertebral kırık olarak yanlış teşhis konulabilir. Anteriorposterior (AP) görüntüleme, vertebral cisimleri özellikle kıvrımın apeksinde olmak üzere konkav bölgede kısalır ve konveks bölgede normal hatta uzamıştır. Bu skolyotik kamalaşma, skolyozun şiddetine uygun olarak bir tarafta daha baskındır. Vertebral kırıklarla karıştırılmamalıdır.

Schmorl nodülleri

Schmorl nodülleri dejeneratif disk hastalığı ile ilişkili olarak son plaklarda oluşan çentiklerdir. Küçük Schmorl's nodülleri, spinal görüntülemelerin % 40-75'inde bulunan sık bir bulgudur. Orta ve büyük boyuttaki nodüller ise çok daha nadir olup endplate kırıkları ile

karıştırılmamalıdır. Ayrıca, endplate kırıklarından farklı olarak Schmorl's nodülleri intakt sklerotik kenar ile iyi sınırlı yuvarak kontura sahiptir ve son plakların tüm uzunluğunu kaplamaz.

Cupid's bow deformitesi

"Cupid's bow" deformitesi sık görülen bir gelişimsel endplate kontür anomalisidir. Sıklıkla dördüncü ve beşinci vertebral korpusların son plaklarının inferior bölgesini, nadiren de superiorunu tutar ⁽²⁾. Cupid's bow deformitesi vertebral korpusun parasagittal bölgesindeki son plakların kırıldak komponentinde fokal eksiklikten kaynaklanır. AP görüntüleme deformitenin şekli Cupid's bow (eros yayı) a benzer. Lateral görünümde inferior endplatein posterior 2/3'ü çökmüş görünür ve son plaklarda depresyona sebep olmuş kırığı andırır.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Spinal Radyografi

Radyografi hızlı, ulaşılabilir ve ucuz olmakla birlikte vertebral kırıkların tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Lateral spinal grafiler kırıkları göstermede etkilidir. Lateral spinal grafilerde üst torakal vertebra cisimleri sıklıkla net görüntülenememektedir, ancak çoğu osteoporotik kırık midtorasik ve T₄ altı torakolomber bölge yerleşimlidir. Lateral spinal grafilerde osseöz anatominin daha iyi görülmesi için efektif radyasyon dozu torakal bölgede 0,3 mSV, lomber bölgede 0,7 mSV olmalıdır ⁽⁵⁾.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi kemik anatominin ayrıntılı incelenmesi için ideal bir görüntüleme yöntemidir. Hızlı çekim tekniğinin kolaylığı yanında radyasyon maruziyeti dezavantajdır.

Manyetik Rezonans (MR)

Vertebra görüntülemesinde sıklıkla başvurulan bir yöntem olup özellikle yağ baskılı (STIR) sekans içeren MR teknikleriyle kırığın yeni olup olmadığı hakkında fikir edinilebilmektedir.

Özetle, osteoporoza bağlı spinal deformitelerin görülme sıklığı oldukça fazla olup, tanı almamış vakaların da varlığı akılda tutulmalıdır. Tedavi seçenekleri kararlaştırılırken hastanın klinik durumu ve radyolojik tetkikler ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, tedaviden beklentilerin hastanın sosyokültürel seviyesine göre uygun şekilde anlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral fractures but not wrist fracture. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-828.
- 2- Chan KK, Sartoris DJ, Haghighi P, Sledge P, Barrett- Connor E, Trudell DT, Resnick D. Cupid's bow contour of the vertebral body: evaluation of pathogenesis with bone densitometry and imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1997; 202: 253-256.
- 3- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001-1005.
- 4- Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics, and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 774-778.
- 5- Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol* 2010; 20: 2707-2714.
- 6- Diacinti D, Acca M, D'Erasmus E, Tomei E, Mazzuoli GF. Aging changes in vertebral morphometry. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 426-429.
- 7- Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5(4): 592- 602.
- 8- Gold D, Lyles KW, Shipp KM, Harper KD, Drezner MK. Unexpected consequences of osteoporosis: an evolving basis for treatment decisions. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). *Osteoporosis* Academic Press; San Diego 1996; pp:1089- 1095.

- 9- Heggenes MH, Mathis KB. An orthopedic perspective of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). *Osteoporosis*. Academic Press; San Diego 1996; pp: 1097–1111.
- 10- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Armas JB, Cannata JB, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Eastell R, Ershova O, Falch JA, Felsch B, Havelka S, Hozzowski K, Jajic I, Kragl U, Johnell O, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Janott J, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, Ambrecht G, Gowin W, Felsenberg D, Lunt M, Kanis JA, Reeve J, Silman AJ, O'Neill TW. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 85–90.
- 11- Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: A prospective study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215–1220.
- 12- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fracture have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2001; 15: 721–739.
- 13- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–323.
- 14- Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Martinez S, Mulhausen PL. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am Med J* 1993; 94: 595–601.
- 15- Marcus R. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). *Osteoporosis*. Academic Press; San Diego 1996; pp: 647–659.
- 16- Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, Nakashima E, Nakamura T. Historical height loss, vertebral deformity, and health-related quality of life in Hiroshima cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1493–1499.
- 17- Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1384–1392.
- 18- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010–1018.

- 19- Raisadeh K. Surgical management of adult kyphosis: idiopathic, posttraumatic and osteoporotic. *Semin Spine Surg* 1999; 10: 367–381.
- 20- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Arch Intern Med* 1991; 114: 919–923.
- 21- Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2611– 2619.
- 22- The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–724.
- 23- White AA, Panjabi MM. Practical biomechanics of scoliosis and kyphosis, part 2: kyphosis. In: White AA, Panjabi MM (Eds.). *Clinical Biomechanics of the Spine*. 2nd ed. Lippincott, Philadelphia 1990; pp: 155–168.

4.2.1. Juvenil Osteoporoz - Osteogenezis İmperfekta ve Cerrahi Tedavisi

Hatice ÖZTÜRK, Halil CAN, Erdiñç CİVELEK

JÜVENİL OSTEOPOROZ

Osteoporoz, çocuk ve adölesanlarda nadir görülür ve genellikle bir hastalık veya ilaç kullanımından kaynaklanmaktadır. Bu durum için sekonder osteoporoz tanımı kullanılır. Bazen de hastada neden saptanamaz ve idiopatik osteoporoz olarak adlandırılır.

Nedeni ne olursa olsun, juvenil osteoporoz çocuğun temel kemik yapısının oluştuğu dönemde gerçekleştiğinden önemli bir problemdir.

Çocuklarda kemik mineral dansitesi (BMD) ve kemik mineral içeriği (BMC) zirve seviyesine ulaşmadığından T-skoru ile ölçüm yapılamaz. Bu nedenle aynı yaş, cinsiyet ve vücut oranına sahip sağlıklı çocuklarla karşılaştırma olanağı sağlayan Z-skoru sistemi kullanılır. Fakat, Z-skorunu sağlıklı çocuklarda oluşturmak ve ölçmek zor olduğundan çocuklarda kesin bir osteoporoz tanımı yoktur.

Bu zorluklar nedeniyle, çocuklarda osteoporoz tanısı koymak ve kırık riskini belirlemek için uzlaşılan tanımlamalar şu şekildedir^(3,17).

- Çocuk ve adölesanlarda osteoporoz teşhisi sadece dansitometrik kriterlere dayandırılmaz.
- Fokal hastalık veya yüksek enerjili travma olmaksızın bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığı osteoporoz için önemli bir göstergedir.
- Vertebral kompresyon kırığı yokluğunda, klinik olarak belirgin kırık öyküsünün ve BMD Z-skoru (-2.0)'ye eşit veya daha küçük olması ile osteoporoz tanısı konur.
- BMC ve BMD Z-skorunun (-2.0)' den büyük olması, iskelet frajilitesi ve artmış kırık riskini değiştirmez.

Patofizyoloji

Çocuklarda düşük BMD, kemik yapımı-yıkımı arasındaki orantısızlığa bağlı olarak kemik kaybı veya kemik boyutuna uygunsuz mineral depolanmasının bulunması ile teşhis konur. Düşük BMD'nin bazı nedenleri de kollajen miktarını etkileyen osteogenesis imperfekta gibi kalıtsal nedenlerdir. Düşük turn-over; az kemik yapımına neden olan kronik karaciğer hastalığı veya yanık gibi durumlar ve kemik iliğini etkileyen hastalık ve tedavileri sırasında görülür. Yüksek turn-over; hiperparatiroidizm veya hipertiroidizm durumlarında görülür ve kemik yıkımında artış olur.

Kalsiyum, fosfat veya D vitamini metabolizmasında eksiklik olduğunda veya kemik normal fiziksel/mekanik strese maruz kalmadığında normal kemik yapısı oluşamaz. Buna en güzel örnek prematüre bebeklerdir. Çünkü anneden bebeğe kalsiyum üçüncü trimesterde geçecekken bebeğin çeşitli sebeplerle erken doğmasıyla birlikte bu geçiş kesilir. Postnatal ihtiyacı artan, parenteral beslenmeyle yeterli kalsiyum ve fosforu alamayan prematüre bebekte kemik mineralizasyonu bozularak bebek osteoporoz açısından riskli hale gelir⁽²⁵⁾.

Diğer bir mekanizma da enflamatuvar yanıtla bağlı kemik kaybıdır. Interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekrosis faktör α (TNF- α) gibi sitokinlerin üretimi kemik rezorpsiyonunu artırır.

Etiyoloji

Çocuklarda kemik kitlesinin genç erişkin zirve kemik kitlesi değerlerine ulaşması temel olarak genetik yapıya bağlıdır. Kalsiyum, fosfor ve D vitamininin uygun miktarlarda günlük alımı normal kemik yapısı için kritik öneme sahiptir⁽¹⁹⁾. Diğer bir faktör ise kemiğin güçlenmesi için gereken mekanik stresi sağlamak için yapılan egzersizdir⁽²¹⁾.

Kemik mineralizasyonunu ve kemiğin gücünü olumsuz etkileyerek pediatrik osteoporoza neden olan birçok neden vardır. Primer osteoporoz, genetik veya idiyopatik kaynaklıdır. Osteogenezis imperfekta en sık görülen genetik defektir. Sekonder osteoporoz ise, iskelet sistemini olumsuz etkileyen kronik sistemik hastalıklardan veya tedavilerinden kaynaklanır. İmmobilite, lösemi, enflamatuvar hastalıklar, steroid tedavisi, hipogonadizm ve malnütrisyon örneklerden bazılarıdır⁽³³⁾.

İDİYOPATİK JÜVENİL OSTEOPOROZ (IJO)

IJO nedeni bilinmeyen primer bir hastalıktır. Tanısı diğer juvenil osteoporoz nedenleri dışlanarak konur. Osteoporozun bu nadir formu, tipik olarak daha önceden sağlıklı olan çocukta puberte başlangıcından hemen önce olur⁽³⁷⁾. Ortalama başlangıç yaşı 7 yaş olmakla birlikte 1 ile 13 yaşları arasında görülebilir. Sevindirici olarak, birçok çocukta kemik yapı tam olarak iyileşebilmektedir⁽²²⁾.

IJO'nun ilk bulguları genellikle sırt, kalça ve bacaklarda ağrıdır; sıklıkla yürümekte zorluk eşlik eder. Diz ve ayak bileğinde ağrı ve alt ekstremitelerde kırıklar olabilir. Kifoz, boy kısalması, çökmüş toraks ve/veya ekstremiteler de görülebilen fiziksel malformasyonlardır. Bazen bu fiziksel malformasyonlar, IJO'nun kendi seyrinde geri dönüşlü olabilir.

IJO'lu çocukların X-ray görüntülemelerinden, düşük kemik dansitesi, ağırlık taşıyan kemiklerde kırıklar ve kollaps olmuş veya şekli bozulmuş vertebralar görülebilir. Fakat, konvansiyonel X-ray'ler ile belirgin kemik kitlesi kaybedilinceye kadar osteoporoz tespit edilemeyebilir. DEXA gibi metodlarla daha erken ve doğru tanı konulabilir. IJO olan birçok çocukta

kemik dokuda tam iyileşme görülür. Büyüme akut fazda olumsuz etkilense de, sonrasında olması gereken boy ve gelişim yakalanır. Ne yazık ki bazı vakalarda IJO, kifoskolyoz veya pektus ekskavatus gibi kalıcı sakatlığa neden olabilir.

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA

Osteoporozda klasik olarak iskelet sisteminde frajilite ile uzun kemiklerde ve vertebralarda hafif veya önemsiz travmalarla kırıklara yatkınlık görülmektedir. Kalıtsal veya edinilmiş özellikte olabilir.

Osteogenezis imperfekta (Cam kemik hastalığı-OI), osteoporozun en sık genetik nedenidir ve bağ dokusunun generalize bir bozukluğudur. OI spektrumu oldukça geniştir. Perinatal periyotta letal seyreden ağır form ile yetişkinde muğlak tanı ile seyreden hafif formlar arasında çeşitlilik vardır⁽²³⁾.

Etiyoloji

Tip-1 kollajenin yapısal veya miktarsal defektleri OI spektrumunun klinik bulgularına sebep olur. Klinik olarak ayırım yapılamayan OI vakalarının % 10'unda Tip-1 kollajende moleküler defekt yoktur. Bu vakaların bir kısmında biyokimyasal olarak normal kollajen vardır ve genetik defekt bilinmemektedir. Diğer vakalarda aşırı değişmiş kollajen vardır ve şiddetli veya letal OI-benzer kemik displazileri görülür. Bu vakalarda; kollajen modifiye edici enzim, prolil-3-hidrokdilaz-1 veya ilişkili proteini olan CRTAP' de resesif mutasyonlar vardır.

Epidemiyoloji

OI'nın otozomal dominant formu tüm ırk ve etnik gruplarda eşit sıklıkta iken otozomal resesif form, akraba evliliği olan etnik gruplarda daha sık görülmektedir. Afrikan Amerikalılarda, Tip-8 OI mutasyonu taşıma sıklığı 1/200-300 olarak bulunmuştur. İnfantlarda tespit edilebilen OI insidansı yaklaşık olarak 1/20000 dir.

Patoloji ve Patogenez

Tip-1 kollajen, iki $\alpha 1$ zincirini ve bir $\alpha 2$ zincirini içeren heterotrimer yapıdadır. Tip-1 kollajen kemik, tendon, ligaman, cilt ve skleranın önemli bir yapısal proteinidir. Kollajenin yapısal mutasyonları OI kemik yapısına neden olur. Kemik matriksi anormal Tip-1 kollajen fibrilleri içerir ve Tip-3 ile Tip-5 kollajen miktarları nispeten artmıştır. Ayrıca, kemik matriksinin çeşitli nonkollajenöz proteinleri de azalmıştır. Bu matrikste depolanan hidroksiapatit kristalleri fibrillerin uzun aksında aynı hizada dizilmemiştir.

Tanımlanmış moleküler defektleri olan hastalarda, OI genellikle tip-1 kollajenin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini kodlayan genlerin mutasyonu sonucu veya tip-1 kollajenin posttranslasyonel modifikasyon defektleriyle oluşur. OI olan birçok hastada COL1A1 veya COL1A2' de otozomal dominant mutasyon vardır ve bu tip-1 kollajenin iki alfa zincirinden birinin yapısını etkiler. Klinik bulguların şiddetini mutasyonun derecesi belirler^(6,10-11,13,36).

FK506 bağlayıcı protein (FKBP10 veya FKBP65) genindeki mutasyonlar, resesif kalıtımla Türk ailelerinde ve Meksikalı ailelerde saptanmış olup orta-şiddetli OI' ya neden olur⁽¹⁾. FKBP10 mutasyonları Tip-1 prokollajen salınımını etkiler. FKBP10 mutasyonları ayrıca Bruck sendromuna da neden olabilir.

Klinik bulgular

Genel olarak klinik belirtiler arasında aşırı veya atipik kırıklar(cam kemik), kısa boy, skolyoz, baziler kranyum defektleri(nörolojik bulgulara neden olabilir), mavi sklera, işitme kaybı (ileri yaşta), diş çürümesi, ligamanlarda ve ciltte laksite artışı, "wormian" kemikleri (kranial sütürler boyunca küçük, irregüler kemikler), kolay morarma sayılabilir^(18,35). OI için özellikle kırılğan kemikler, mavi sklera ve erken sağırlık bir triad oluşturmaktadır. Çocuklarda ossiküler dislokasyon, stapes fiksasyonu veya orta kulak kemiklerinin mikrofraktürleri sonucu iletim tipi sağırlık görülebilmektedir. OI'lı çocuklarda hiperkalsiüri sık olmakla beraber renal fonksiyonlar genellikle etkilenmez (Şekil-1)⁽⁸⁾.



Şekil-1. Osteogenesis imperfektalı hastanın femoral "bowing" görüntüsü
(Dr. Turgut Akgül'ün izniyle)

Ayrıncı tanıda çocuk istismarı, raşitizm, osteomalazi, Bruck sendromu, osteoporoz-psödogliom sendromu, panostotik fibröz displazi, juvenil Paget hastalığı, hipofosfatazya, Cole-Carpenter sendromu ve idyopatik juvenil osteoporoz yer alır.

OI Ti- 1 (Hafif)

OI Tip-1 geniş ailelerde sıklıkla bulunan hafif formdur. Birçok tip-1 ailelerinde mavi sklera, çocuklukta tekrarlayan kırıklar ve erken yaşlılıkta duyma kaybı (% 30-60) vardır. Hem Tip-1 hem de Tip-4 OI, A ve B alt gruplara ayrılır. Hastada dentinogenezis imperfekta varsa A grubu, yoksa B grubundadır. Diğer muhtemel bağ dokusu anormallikleri de kolay morarma, eklem laksitesinde artış ve diğer aile üyelerine göre daha kısa boydur. Kırıklar hafif-orta travmalarla oluşur ve puberteden sonra azalır.

OI Tip-2 (Perinatal Letal)

OI Tip-2 olan infantlar ölü doğabilir veya ilk yılda ölüm görülebilir. Doğum ağırlığı ve boyu, gestasyonel yaşa göre küçüktür. İskelet ve diğer bağ dokular aşırı frajildir. Uzun kemiklerde multiple intrauterin kırıklar vardır. Aşırı mikromeli ve ekstremitelerde eğrilik vardır. Multiple kaburga kırıkları boncuklu görünüm yaratır ve küçük toraks ile respiratuvar yetmezliğe neden olur. Kafatası vücuda göre büyüktür, anterior ve posterior fontaneler geniştir. Koyu mavi-gri sklera vardır. CRTAP mutasyonları OI Tip-2'ye neden olabilir ^(2,20,40).

OI Tip-3 (Progresif Deformasyon)

OI Tip-3, OI' nın en şiddetli letal olmayan formudur ve belirgin fiziksel sakatlığa neden olur. Doğum ağırlığı ve boyu sıklıkla normalin altındadır. Kırıklar genellikle intrauterin dönemde başlar. Rölatif makrosefali ve triangüler yüz vardır. Kardiyovasküler anomalilerin daha sık görüldüğü tiptir ⁽²⁹⁾. Postnatal dönemde, önemsiz travmalarla kırıklar oluşur ve deformiteyle iyileşir. Kemik matriksinin disorganizasyonu metafizlerde patlamış mısır görünümüne yol açar. Göğüs kafesi basıktır ve pektal deformite sıktır. Hemen hemen bütün tip-3 hastalarda skolyoz ve vertebral kompresyon vardır (Şekil-2).



Şekil-2. Osteogenesis imperfecta Tip-III hastada görülen geniş skolyoz (Dr. Turgut Akgül'ün izniyle).

Büyüme bir yılda büyüme eğrisinin altına iner ve bütün hastalar aşırı kısa yapıdır. Sklera rengi beyaz-mavi arasındadır.

OI Tip-4 (Orta-Ağır)

OI Tip-4, intrauterin dönemde oluşabilen kırıklar veya uzun kemiklerde eğrilikler ile doğumda bulgu verebilir. Ayrıca, hasta hareket etmeye başladıktan sonra da tekrarlayan kırıklar görülür. Birçok çocukta kırıklar sık olmasa da orta derecede eğrilik görülür. OI Tip-4 olan çocuklara ortopedik müdahale ve rehabilitasyon gerekebilse de, genellikle topluma uyum sağlayabilirler. Kırıkların oranı puberteden sonra azalır. Radyolojik olarak osteoporotik kemik yapısı, metafizlerde genişleme ve vertebralarda kompresyon vardır. Orta derecede kısa yapıdırlar ve skleralar mavi-beyaz arasındadır⁽²³⁾.

OI Tip-5 (Hiperplastik Kallus)

OI Tip-5 ve 6 hastaları klinik olarak Tip-4 OI özellikleri içerir fakat kemik histolojisinde belirgin farklılıklar vardır. Tip-5 hastalarında hiperplastik kallus, ön kolun intraosseöz membranında kalsifikasyon ve radyopak metafizyel bant vardır. İnterferon uyarılmış transmembran protein 5 (IFITM5) geninde tekrarlayan mutasyonun, OI Tip-5'e neden olduğu düşünülmektedir⁽⁹⁾. OI' lı hastaların % 5' i bu gruptadır.

OI Tip-6 (Mineralizasyon Defekti)

FKBP10 mutasyonları ile ilişkili OI fenotipidir. Şiddeti ve gidişatı açısından OI Tip-3 ve 4 ile benzese de lamellar yapının histolojik bulguları ve artmış alkalen fosfataz ile farklılık gösterir⁽¹⁵⁾.

OI Tip-7 ve Tip-8 (Resesif Form)

OI Tip-7 ve Tip-8 hastalarında sırasıyla CRTAP ve LEPRE-1 de sessiz mutasyonlar vardır^(7,27,39). Klinik olarak Tip-2 ve Tip-3' ü taklit ederler fakat beyaz sklera, rizomeli ve küçük baş çevresi gibi ayırıcı özellikler içerirler. Hayatta kalan çocuklarda aşırı kısa boy ile şiddetli osteokonrodizplazi ve dual enerji X-ray absorptimetride (DEXA) L1-L4' ün Z-skoru (-6) ile (-7) aralığındadır.

OI Tip-9

PPIB mutasyonları OI tip-9 ile ilişkilendirilmiştir^(4,28,38). Multipl kırıklar ile şiddetli seyreder. Kısa bacaklı cücelik görülür. Dentinogenezis imperfecta vardır. Mavi sklera görülür.

OI Tip-10

SERPINH1 mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Multipl kırıklar ile şiddetli seyreder. Aşırı kısa boy vardır. Dentinogenezis imperfekta ve mavi sklera görülür.

OI Tip-11

FKBP10 mutasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Multipl kırıklarla şiddetli seyreder. Aşırı kısa boy vardır. Skleralar normaldir.

Laboratuvar

OI Tip-1,2,3,4,7,8 tanuları dermal fibroblast kültürleri kullanılarak konulabilir. OI Tip-1'de, Tip-1 kollajen miktarındaki azalma jel elektroforezinde Tip-3 kollajenin Tip-1 kollajene oranında artışla sonuçlanır. DNA sekansında COLLA1, COLLA2, LEPRE1 veya CRTAP mutasyonları tanımlamak tipleri ayırmada, aile taramasında ve prenatal tanıda faydalıdır. Yenidoğan döneminde alkalen fosfatazda artış OI ile hipofosfatazya arasında ayrımı sağlar.

Komplikasyonlar

OI'nın morbidite ve mortalitesi kardiyopulmoner sebeplere bağlıdır. Çocuklarda tekrarlayan pnömoniler ve azalan pulmoner fonksiyon, yetişkinlerde cor-pulmonale görülür. Nörolojik komplikasyonlar; baziler invajinasyon, beyin sapı basısı, hidrosefali ve siringohidromyelidir. OI Tip-3 ve Tip-4 olan birçok çocukta baziler invajinasyon vardır fakat beyin sapı basısı nadirdir. Baziler invajinasyon, en iyi kraniyo-servikal bileşke tomografisi ile tanınır.

Jüvenil osteoporoz ile Osteogenesis imperfekta ayrımı

Osteogenesis imperfekta (OI) genetik bir bozukluktur. Jüvenil osteoporozda olduğu gibi belirli bir neden olmadan kemiklerde kolay kırılma ile karakterizedir. OI olan birçok çocukta normal kemik kitlesi olmadığından, sekonder osteoporoz da OI' ya eşlik eder. OI' da jüvenil osteoporozdan farklı olarak pozitif aile öyküsü ve mavi sklera tespit edilebilir. Bazı vakalarda klinik ayırım yapılamadığından genetik test veya kemik biyopsisi gerekebilir.

TEDAVİ

Jüvenil osteoporoz için kesin bir medikal veya cerrahi tedavi yoktur. Bazı vakalarda hiç tedavi gerekmez çünkü bu durum genellikle kendiliğinden iyileşir. Fakat, idiopatik jüvenil osteoporozun erken tanısı önemlidir çünkü çocuğun omurga ve diğer kemikleri remisyona kadar kırıklardan korunmalıdır. Fizik tedavi, kalsiyum ile D vitamininden zengin diyet faydalıdır. Jüvenil osteoporozun şiddetli ve uzun sürdüğü durumlarda bifosfonatlar kullanılabilir.

OI için küratif bir tedavi yoktur. Şiddetli nonletal OI için erken dönemde aktif fiziksel rehabilitasyon, cerrahi yönetimden daha fazla fonksiyon sağlayabilir. OI tip-1 ve bazı OI tip-4'lü çocuklar kendiliğinden mobilize olabilir. OI tip-3 ve OI tip-4' lü çocuklar, yüzme ve egzersiz programları ve yürüme desteklerinden fayda görebilir. OI'lı ergenler, vücut imajı sorunlarından dolayı psikolojik desteğe ihtiyaç duyabilirler.

OI'nun cerrahi yönetiminde, kırık yönetimi ve deformitenin yeterli fonksiyonu sağlayacak kadar düzeltilmesi amaçlanmaktadır. Kırıklar atel veya alçıya alınmalıdır. OI kırıkları güzel iyileşir ve alçı çıkartılması osteoporozu minimize etmek amaçlıdır. Uzun kemik deformitelerini düzeltilmesinde osteotomi prosedürü ve intramedüller rod yerleştirilmesi gerekmektedir.

Bifosfonatlar (intravenöz pamidronat veya oral olpadronat) OI tip 6 dışında birçok OI formunda kırık önleyici tedavinin temel ilacıdır. OI' lı çocukların bifosfonatlarla uzun yıllar tedavisi bazı faydalar sağlayabilmektedir^(5,32). Bifosfonatlar osteoklastlarla kemik yıkımını azaltır

ve OI hastalarında defektif kollajen içeren artmış kemik volümü oluşur. Bifosfonatlar uzun kemiklerden (kortikal kemik) çok vertebra (trabeküler kemik) için daha faydalıdır. 1-2 yıllık tedavi sonucunda L1-4 DEXA' da artış, daha önemlisi vertebral kompresyonda azalmayla skolyozda gecikme sağlanabilir veya önlenir.

Uzun kemiklerde de kırık riskinde rölatif olarak orta derecede azalma sağlar. Ancak uzamış tedavide uzun kemikler zayıflayabilir ve osteotomi sonrası kaynamama riski artabilir. Bifosfonatların skolyoz ve baziler invajinasyon gibi değişikliklerdeki uzun dönem etkileri ise net değildir. Bifosfonatların mobilite skorlarına, kas gücüne veya kemik ağrısına etkisi yoktur. Bifosfonat tedavisindeki en uygun doz oranı, doz aralığı, tedavi süresi, uzun dönem etkileri ve güvenlik aralığı henüz netleşmemiş olsa da çocukluk döneminde tedaviyi 2-3 yıl olarak sınırlandırmak, faydaları arttırmayı ve uzun kemiklerdeki negatif etkiyi minimize etmeyi sağlayabilir⁽¹²⁾.

Bifosfonat tedavisinin faydaları tedavi sonrası yıllarca devam eder. İntravenöz pamidronat tedavisinin kısa dönem endokrin ve metabolik etkileri kısa süreli serum kalsiyumunda azalma, parathormon düzeyinde artış, 1,25 dihidrokdivitamin D düzeyinde artış, tip-1 kollajen yıkım ürünlerinin idrarda atılımında azalma olarak sayılabilir⁽³¹⁾.

Grip benzeri sendrom (ateş, miyalji, döküntü, kusma), açıklanamayan hızlı kilo artışı, üveit (ilaç kesildikten sonra düzelir), 2 yaşın altında solunum sıkıntısı, çenede osteonekroz, kemik eklem ve kas ağrıları, atipik uzun kemik kırıkları (uzun süre kullanımda özellikle femur subtrokanter bölgesinde) pamidronat tedavisinin yan etkileri arasında yer almaktadır^(14,16,24,26,30,34,41).

Hastalığın cerrahi tedavisi konusunda baziler invajinasyon ve spinal deformitelerin cerrahisi ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Baziler invajinasyonda beyin sapı, üst servikal ve kraniyal sinirlere direk basıdan kaynaklanan kord bulguları ve solunum depresyonuna neden olabilir. Nörolojik bozuklukları olan olgular için cerrahi planlanabilir. En iyi tedavi kraniyo-servikal bileşkenin stabilizasyon ve dekompresyonudur. Spinal deformiteler konusunda ise rijid ortezler; skolyoz ve kifoz gibi spinal deformitelerin tedavisinde efektif değildir, çünkü göğüs kafesi rijid ortezin

basıncını omurgaya iletmek için çok hassastır. Ayrıca, eksternal basınç toraks deformitelerini kötüleştirebilir. Cerrahi; kabul edilebilir kemik kalitesinin bulunduğu, açının 45'den büyük olduğu hafif OI veya 30-35'den büyük olduğu şiddetli OI olan progresif skolyozlarda endikedir. Posterior spinal artrodez tedavi seçimidir ve en iyi segmental enstrümantasyonla yapılır. Sıklıkla, yeterli düzeltme ve fiksasyon yapılamaz. Cerrahi öncesi pamidronat ile tedavi ise cerrahi başarıyı arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJ, Pyott S, Byers PH, Eyre DR, Baldrige D, Lee B, Merrill AE, Davis EC, Cohn DH, Akarsu N, Krakow D. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010; 87(4): 572-573.
- 2- Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Uveges TE, Ashok A, Flor AW, Mulvihill JJ, Wilson PL, Sundaram UT, Lee B, Marini JC. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006; 355(26): 2757-2764.
- 3- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1): 6-21.
- 4- Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, Weis M, Chang W, Makareeva E, Leikin S, Rotimi CN, Eyre DR, Raggio CL, Marini JC. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 521-528.
- 5- Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev* 2010; 86(11): 743-746.
- 6- Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one alpha 1(I) collagen allele (COL1A1). *J Biol Chem* 1988; 263(16): 7855-7861.
- 7- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiff CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007; 39(3): 359-365.

- 8- Chines A, Boniface A, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. *Bone* 1995; 16(3): 333-339.
- 9- Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet* 2012; 91(2): 343-348.
- 10- Cohn DH, Apone S, Eyre DR, Starman BJ, Andreassen P, Charbonneau H, Nicholls AC, Pope FM, Byers PH. Substitution of cysteine for glycine within the carboxyl-terminal telopeptide of the alpha 1 chain of type I collagen produces mild osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1988; 263(29): 14605-14607.
- 11- Cohn DH, Byers PH, Steinmann B, Gelinus RE. Lethal osteogenesis imperfecta resulting from a single nucleotide change in one human pro alpha 1(I) collagen allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(16): 6045-6047.
- 12- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 23(7): CD005088.
- 13- Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Pol* 2002; 49(2):433-41.
- 14- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339(14): 947-952.
- 15- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1): 30-38.
- 16- Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(3): 349-353.
- 17- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17 (2): 219-224.
- 18- Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(1): 32-36.
- 19- Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 82-87.
- 20- Labuda M, Morissette J, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 2002; 31(1): 19-25.

- 21- Lappe JM, Watson P, Gilsanz V, Hangartner T, Kalkwarf HJ, Oberfield S, Shepherd J, Winer KK, Zemel B. The longitudinal effects of physical activity and dietary calcium on bone mass accrual across stages of pubertal development. *J Bone Miner Res* 2015; 30 (1): 156-164.
- 22- Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 70 (5): 395-397.
- 23- Marini JC. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Chapter 692. In: Osteogenesis imperfecta. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Berhman RE (Eds.). Lippincott, Philadelphia 2011, pp: 2437-2440.
- 24- Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 231.
- 25- Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999; 45(3): 363-366.
- 26- Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22(5): 346-350.
- 27- Osteogenesis imperfecta, type VIII. In: Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University Press, Baltimore. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=610915 (Accessed on April 10, 2007).
- 28- Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, Pepin MG, Leistritz DF, Dineen R, Harris C, Burton BK, Angle B, Kim K, Sussman MD, Weis M, Eyre DR, Russell DW, McCarthy KJ, Steiner RD, Byers PH. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet* 2011; 20(8): 1595-1609.
- 29- Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM, Steine K. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 2011; 161(3):523-529.
- 30- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363(9418): 1377-1385.
- 31- Rauch F1, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 986-992.
- 32- Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2): 73-80.
- 33- Saraff V, Högler W. Endocrinology and Adolescence: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (6): 185-197.
- 34- Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(6): 537-542.

- 35- Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1681-1687.
- 36- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16(2): 101-116.
- 37- Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34(1): 68-77.
- 38- van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Fratantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Roij MH, Elting MW, Verbeke JL, Wijnaendts LC, Shaw NJ, Högler W, McKeown C, Sistermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009; 85(4): 521-527.
- 39- van Dijk FS, Nikkels PG, den Hollander NS, Nesbitt IM, van Rijn RR, Cobben JM, Pals G. Lethal/severe osteogenesis imperfecta in a large family: a novel homozygous LEPRE1 mutation and bone histological findings. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14(3): 228-234.
- 40- Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31(1): 12-18.
- 41- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 1030-1036.

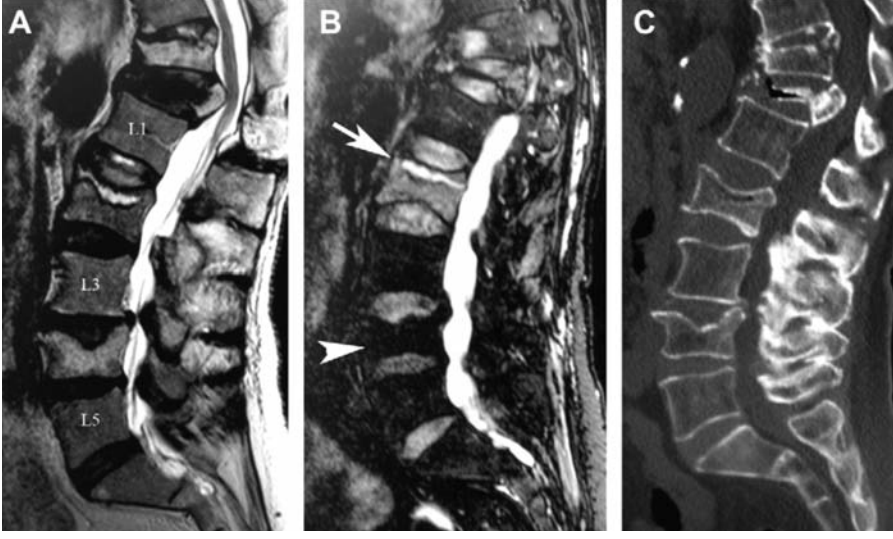
4.2.2. Erişkin Osteoporotik Deformite Cerrahi Tedavisi

Ali Haluk DÜZKALIR, Serdar KAHRAMAN

Osteoporoz özellikle yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ^(3,18,23). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyon osteoporoz hastası ve osteoporoz gelişim riski taşıyan 34 milyon (50 yaş üstü nüfusun % 55'i) kişi yaşamaktadır ⁽²³⁾. Osteoporoz, ilerleyici spinal deformiteler ve nörolojik kötüleşmeye sebep olması gibi morbid etkileri nedeniyle ciddiye ele alınmalıdır.

Ortalama beklenen yaşam süresi arttıkça omurga cerrahisi uygulanan hastaların da ortalama yaşları artmaktadır ⁽⁶⁾. Literatürde erişkin tip skolyoz ya da dejeneratif spondilolistezis ile osteoporoz arasında bir ilişki gösterilememişse de, dejeneratif spinal hastalığı veya deformitesi olan yaşlı hastaların çoğunda osteoporoz da görülür. Elli yaşın üzerinde omurga cerrahisi uygulanan erkek ve kadınların sırasıyla % 46,1 ve % 41,4'ünde osteopeni, % 14,5 ve % 51,3'ünde ise osteoporoz insidansı bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Osteoporotik kırıkların en sık formu vertebral kompresyon kırıklarıdır (Şekil-1).



Şekil-1. Osteoporotik vertebra kırıkları. **A)** T11, L2 ve L4 seviyelerinde kompresyon kırıkları ve T12 seviyesinde burst kırığının izlendiği sagittal T2 manyetik rezonans görüntüsü. L2 seviyesinde, benign osteoporotik kırıklarda görülen hiperintens sinyal artış çizgisi izlenmektedir. **B)** Sagittal short inversion time recovery (STIR) manyetik rezonans görüntüsü. L2 seviyesinde hiperintens sinyal akut kırık ve buna bağlı ödemi işaret eder. L4 seviyesinde olduğu gibi, kronik kırıklarda sinyal artışı izlenmez. **C)** Aynı hastanın sagittal rekonstrüksiyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Osteoporoz hastalarında gelişen vertebral kompresyon kırıklarında, omurga yapısında bölgesel (kırığın olduğu seviyede) veya yaygın (farklı vertebral seviyeler boyunca) değişikliklerin gelişim riski, sagittal imbalans veya dejeneratif değişikliklere bağlı gelişen spinal stenoz riskleri daha fazladır ^(13,17).

Belirtilen deformitelerin tedavisi osteoporoz hastalarında daha güçtür. Bu hastalarda komorbiditeler, enstrümantasyon sonrası gelişen vertebral kırıklar, psödoartroz ve osteoporotik kemikte zayıf fiksasyona bağlı enstrüman başarısızlıkları siktir.

Osteoporotik omurga kırıklarının cerrahi tedavi endikasyonları diğer omurga kırıklarıyla benzer olup instabilite, radikülopati, myelopati, mekanik ağrı, ilerleyici spinal deformite, nörojenik kladikasyon ve konservatif tedavilere yanıtızlığı kapsar. Osteoporotik hastaları ameliyat etmeden önce detaylı bir risk/fayda analizi yapılmalıdır. Bu gruptaki hastalarda cerrahi riskler daha fazla olmakla birlikte, stabil bir fiksasyon

ve füzyon sağlanabilmesi halinde, fiziksel ve sosyal fonksiyonlarda iyileşme, yaygın ağrılarda azalma ve genel durumlarında belirgin düzeltilmeler görülmektedir ⁽¹⁾. Okuda ve arkadaşları, posterior lomber cisimler arası füzyon oranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 70 yaşın üzerindeki hastaların % 10'unda füzyonun geciktiğini, % 13'ünde kollaps ile füzyon geliştiğini ancak sonuç olarak 70 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında benzer füzyon oranları görüldüğünü bildirmişlerdir ⁽²⁴⁾. Bu gruptaki uygun seçilmiş hastaların cerrahi tedavisi makul ve uygulanabilir gözükmemektedir ⁽¹¹⁾.

Konservatif tedaviye yanıt alınmayıp cerrahi tedavi gerektiğinde, uygulanacak olan girişim detaylı bir şekilde irdelenmelidir. Osteoporotik omurgaya uygulanacak deformite cerrahisinde "az ve öz" prensibiyle hareket etmek büyük önem taşır. Çoklu seviye dekompresyon ve düzeltmelerden ziyade, probleme yol açan sinir köklerine ya da en ciddi kompresyonun izlendiği seviyelere spesifik müdahaleler tercih edilmelidir. Agresif deformite düzeltmeleri sonrasında implantlara aşırı yüklenme ve enstrüman yetersizliği görülebilir ⁽²⁰⁾.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Omurga cerrahisi planlanan osteoporoz hastalarında geç füzyon gelişme olasılığı muhakkak akılda tutulmalıdır. Diğer akılda tutulması gerekenler ise osteoporoz ve kötü klinik sonuçlar arasında direkt ilişki olduğu, aksine klinik sonuçlar ile radyolojik füzyon oranları ya da düzeltilmiş deformitenin tekrar kaybı arasında kanıtlanmış bir ilişkinin olmadığıdır ^(24,32). Cerrah; füzyon cerrahisi uygulanacak hastanın almakta olduğu bifosfonat tedavisinin füzyonu geciktirebileceğini unutmamalıdır ^(2,4). Ameliyat öncesinde bu tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Deformite cerrahisi planlanan osteoporotik hastalarda preoperatif biyomekanik planlama, erişilebilecek en iyi düzeltme ve stabilitenin sağlanması açısından çok önemlidir. Hem mümkün olan en iyi sagittal dizilimin kazanılması, hem de omurganın yeterli esnekliğini sağlayacak şekilde osteotomilerin yapılabilmesi açısından ameliyat öncesinde kalça ve dizlerin açık olduğu ayakta direkt radyografiler mutlaka değerlendirilmelidir.

CERRAHİ TEKNİKLER VE DİKKATE ALINMASI GEREKENLER

Omurga cerrahisi ile ilgili enstrüman yorgunluğuna bağlı başarısızlıklar, yani çekme-sıyrılma gücü, giriş torku gibi tüm biyomekanik unsurlar direkt olarak kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidirler ⁽²²⁾. Osteoporotik omurgada kemik-implant başarısızlığının en sık nedeni vidanın dışa sıyrılması ya da çıkması olup, kemik-vida yüzeyinin uygun hazırlanması ile bu başarısızlığın oranı azaltılabilir ⁽⁹⁾.

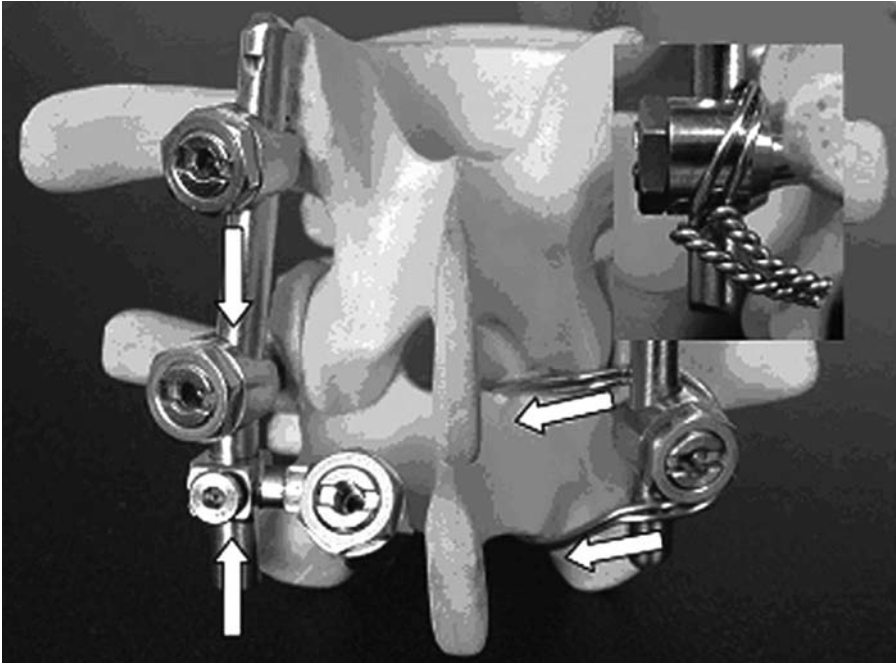
Uygulanacak olan omurga cerrahisinden bağımsız olarak, özel tekniklerin kullanımı sayesinde fiksasyon iyileştirilebilir. Uygulanacak konstrüksiyonun uzunluğu, füzyon tekniği, pedikül vidalarının yerleştirilme metotları ve osteoporozun medikal tedavisiyle cerrahinin başarısı arttırılabilir.

Osteoporotik hastalarda spinal füzyon sağlanmasında enstrümanın rolü net olarak açıklanamamıştır ⁽²⁰⁾. Bu hastalarda daha uzun seviye stabilizasyon daha fazla sayıda fiksasyon noktası sağlayarak segmental başarısızlığı azaltmakla birlikte, yaşlı hastalarda (≥ 60 yaş) stabilizasyon seviyesi arttıkça bileşke kifoza gelişme riskinin de arttığı bilinmektedir ^(9,19). Artmış bileşke gerilimi hızlı ve ilerleyici deformiteye neden olabileceğinden, fiksasyonun bitiş noktalarının seçimi önemlidir ⁽¹⁹⁾. Servikotorasik ve torakolomber bileşkeler gibi geçiş noktalarında füzyonu sonlandırmaktan kaçınılmalıdır. Aksi halde, özellikle osteoporotik hastalarda, proksimal bileşke kifoza gelişebilir (Şekil-2).

Sistemin gerilimini azaltmak amacıyla, deformite apeksinin en az üç seviye aşağısını ve yukarısını kapsayacak şekilde enstrümantasyon uygulanmalıdır ⁽⁹⁾. Pedikül vidaları, sublaminar teller ve laminar kancalar gibi hibrid posterior sistemlerin kullanılması, osteoporotik kemikteki çekme gücünü arttırabilir ve sistemin genel stabilitesini kuvvetlendirebilir (Şekil-3) ⁽¹⁶⁾.



Şekil-2. L3 kompresyon kırığı nedeniyle L1-L5 stabilizasyon uygulaması sonrası gelişen proksimal bileşke kifoza.

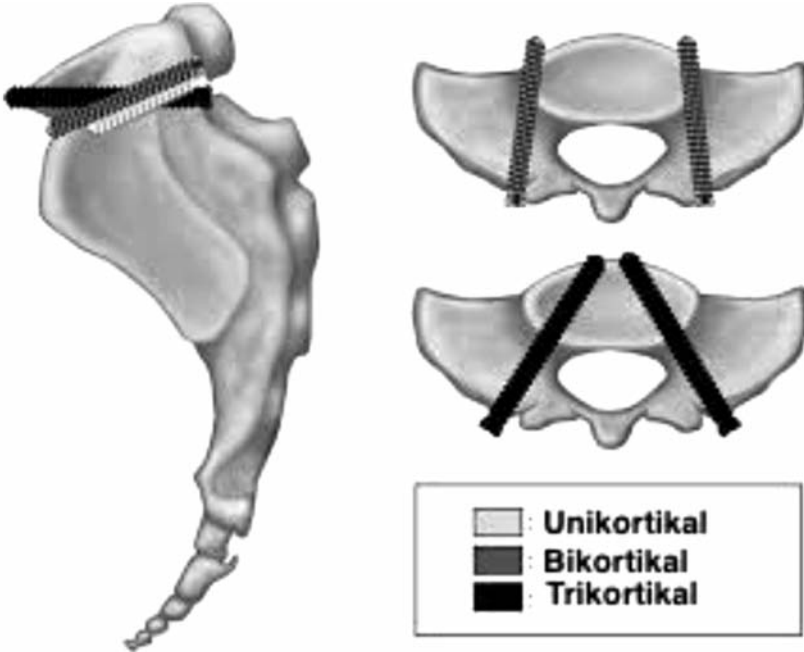


Şekil-3. Laminar kanca (sol) ve sublaminar teller (sağ) ile desteklenen hibrid posterior sistem.

Laminar kanca ve pedikül vidalarının birlikte kullanılmasıyla çekme kuvvetinin % 100'e kadar arttığı gösterilmiştir ⁽¹²⁾. Çoklu seviye sistemlerin en alt kısmındaki pedikül vidalarında çimento kullanımının, sistemin başarısız olma ihtimalini azalttığı bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Sistem üzerindeki gerilimi azaltmak amacıyla deformedede hedeflenen düzeltme açısını mümkün olan en az derecede tutmak da başarısızlık ihtimalini azaltır ⁽¹⁵⁾.

Osteoporotik omurgaya lumbosakral girişimlerde sakral yetmezlik kırıklarının önlenmesi amacıyla mümkün ise iliak ve/veya sakral fiksasyonun eklenmesi önerilmektedir ⁽²⁰⁾. Yine bu bölgede distal pelvik fiksasyon da eklenerek stabilite artırılıp, psödoartroz ve implant başarısızlığı riski azaltılabilir ⁽¹⁶⁾. Promontoryuma trikortikal yerleştirilen vidaların giriş torkunun bikortikal yerleştirilenlerden iki kat fazla olduğu gösterilmiştir ⁽²¹⁾. Dolayısıyla, mekanik gücü arttırmak için sakral vidaların yönelimi promontoryuma doğru olmalıdır (Şekil-4).

Sakral fiksasyonun korunmasında bir diğer seçenek de S2 alar iliak vidalamadır. Kombine anterior-posterior girişimler yük paylaşımını artırarak sistem üzerindeki gerilimi azaltır. Bu da sistemin stabilitesinin

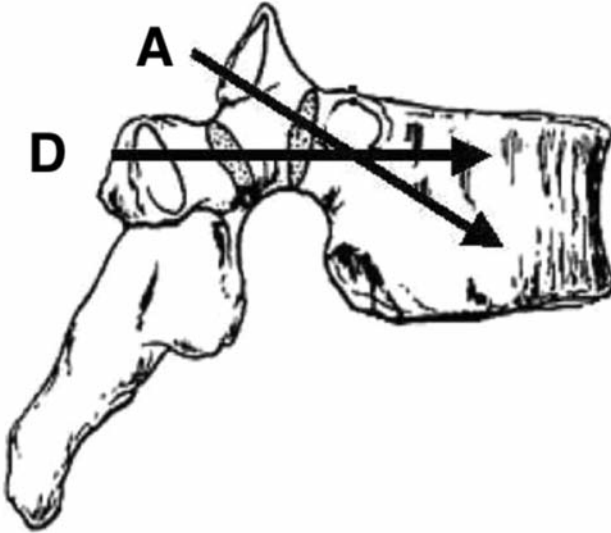


Şekil-4. S1 unikortikal, bikortikal ve trikortikal pedikül vida yönelimleri.

artmasına katkı sağlar⁽²⁰⁾. Anterior yaklaşım ile daha iyi dekompresyon ve anterior interbody greft/kafes kullanımı ile kesit ve füzyon alanının artırılması sağlanabilir. Vida yerleştirilecek vertebra korpusuna çimentolama yapılması ve böylelikle daha yoğun bir vertebra gövdesine vida yerleştirilmesi, sıyrıma kuvvetlerine direnç oluşturacaktır⁽²⁹⁾. Kombine anterior-posterior yaklaşım izole posterior enstrümantasyonla karşılaştırıldığında, sistemin stabilitesini artırma avantajına sahiptir. Ancak osteoporotik hastalarda anterior kolonu içeren füzyon prosedürlerinde, interbody implantların vertebra gövdelerine gömülme (subsidence) ihtimalleri de göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁴⁾. Bu nedenle implantı apofizeal halka boyunca yerleştirmeye ve disk mesafesini hazırlarken son plağı korumaya özen gösterilmelidir.

İdeal fiksasyonun sağlanabilmesi amacıyla pedikül vidalarının yerleştirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde osteoporotik omurga cerrahisindeki başarısızlıklardan sorumlu tutulan temel unsur kemik-implant yüzeyidir ve fiksasyon kuvvetini arttırmak amaçlı pedikül vidasının yerleştirilme ve yönelim teknikleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Torakal omurgada maksimum giriş torku ve çekme kuvveti anatomik yönelimden ziyade vidanın düz yerleştirilmesiyle sağlanabilir (Şekil-5)⁽²²⁾.



Şekil-5. Torakal vertebrada pedikül vidasının anatomik (A) ve düz (D) yönelimi.

Vidanın son plağa yakın subkondral kemiğe yönlendirilmesiyle daha güçlü bir fiksasyonun yanında daha fazla giriş torku da sağlanır ⁽⁹⁾. Vidaların mediale yönlenmesi, vertebra gövdesinin %80'i boyunca uzanması ve transvers bağlantı kullanılmasının da çekme gücünü arttırdığı gösterilmiştir ⁽²⁵⁾. Sagittal planda birbirine paralel olmayan vidaların aksiyal yük taşıma kapasitesini arttırdığı belirtilse de, bunun ideal giriş torkunu etkilediğine dair karşıt görüşler de mevcuttur ⁽⁹⁾.

Bazı yazarlar çekme kuvvetinin oluşmasında vida tasarımının giriş torkundan daha önemli bir rolü olduğunu, bazıları da giriş torkunun çekme kuvvetinin belirteci olduğunu ileri sürmektedir. Giriş torku sağladığı taktik his sayesinde ideal vida boyunun ve çekme gücünün seçiminde faydalı olabilir ⁽¹⁴⁾. Yine de pedikülün kalınlığı iyi değerlendirilmeli ve osteoporoz nedeniyle zaten zayıf olan pedikül gereğinden fazla kalın vidalar ile zorlanmamalıdır. Pedikülün inferior kısmı daha güçlü fiksasyon sağlar ^(14,22). Osteoporotik omurgada mümkün olan en iyi fiksasyon, pedikül vidalarının ideal ölçülerde seçilmesi ve uygun yerleştirilmesiyle sağlanır.

Son zamanlarda vida tasarımlarındaki gelişmeler sayesinde osteoporotik kemikte fiksasyonun daha iyi olması muhtemeldir. Genişleyebilir pedikül vidaları ile çekme kuvveti de arttırılabilir ⁽¹⁰⁾. Bu tip vidaların lomber füzyon uygulamalarında gevşeme ya da füzyon kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir ⁽³¹⁾.

Pedikül vidasının vertebra gövdesinin içine, baş kısmı lamina korteksine sıkıca oturacak kadar gönderilmesi sıklıkla uygulanan yöntemdir. Ancak bu uygulamanın fiksasyon gücünü arttırdığı düşünülse de biyomekanik çalışmalar çekme gücünün bu teknikle azaldığını göstermiştir ⁽²⁶⁾. Ayrıca, rod redüksiyon (persuader) aletlerinin kullanılmasının da tüm sistemin çekme gücünü azalttığı gösterilmiştir ⁽²⁷⁾.

Lomber ve torakal omurgada posterior fiksasyon amacıyla en sık kullanılan enstrüman pedikül vidası olsa da, bunların osteoporotik hastalarda kullanımı rölatif kontrendikasyon taşır. Bunun sebebi, kemik-vida yüzeyindeki yetersizliğe bağlı vidanın vertebra gövdesinden çıkma/sıyrılma riskinin yüksek oluşudur. Böyle bir durumda uygulanacak revizyon cerrahisi de oldukça güç ve komplikasyon potansiyeli yüksek bir

cerrahidir. Sonuç olarak, osteoporotik omurgada pedikül vida fiksasyonunu iyileştirme amacıyla yeni yaklaşım ve enstrümanlar geliştirilmektedir. Pedikül vidalarının polimetil metakrilat (PMMA) ya da kalsiyum fosfat enjeksiyonu ile desteklenmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır^(5,7,28,30).

Çimento enjeksiyonu ve vida tasarımlarındaki gelişmeler sayesinde fiksasyonun başarısında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Çimento enjeksiyonu ile pedikül vidası yerleştirilmesinde temel olarak iki teknik kullanılmaktadır. İlkinde; vida pedikülden vertebra gövdesine ilerletilir ve geri çıkarılır. Oluşan delikten gövde içerisine çimento enjekte edilir ve takiben vida tekrar yerleştirilir. İkinci teknikte ise içerisinde çimentonun geçişine izin veren bir lümen ve çimentonun vertebra gövdesine geçişini sağlayan pencerelerin olduğu kanüllü vidalar kullanılır. Vida yerleştirildikten sonra, vida başındaki kanül girişinden vertebra gövdesi içerisine çimento enjekte edilir. Kanüllü vidalarda çimentonun omurga dışına kaçma riski daha azdır. Ancak ilk tekniğin kullanılması durumunda çekme kuvvetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca, PMMA enjeksiyonuyla füzyon oranlarının daha yüksek olduğu ve düzeltilmiş deformitede korreksiyon kayıp oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

KOMPLİKASYONLAR

Osteoporotik omurgada cerrahi esnasında veya hemen sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar diğer spinal girişimlerden farklı olmamakla birlikte genellikle daha yüksektir.

Erken postoperatif komplikasyonlar (<3 ay) pedikül kırıkları ve komşu vertebralarda kompresyon kırıklarıdır. Bu komplikasyonlar % 13 oranında bildirilmiştir⁽⁸⁾. Geç komplikasyonlar (>3 ay); enstrümantasyon başarısızlığı, psödoartroz, komşu segment hastalığı, son vertebrada vida gevşemesi, stabilizasyonun üst kısmında akut disk hernisi, stabilizasyonun üst kısmında ilerleyici kifoz (% 26, en yüksek) ve kompresyon kırıklarıdır^(8,20). Yine de, sonuçları etkileyecek birçok faktörün varlığı nedeniyle, bu komplikasyon oranlarını osteoporotik olmayan hastalardan elde edilen oranlarla karşılaştırmak mümkün değildir.

İnterbody/intervertebral füzyon uygulanan hastalarda implantın korpuslara gömülmesi ve disk mesafelerinde kollaps görülebilmekle birlikte, bunların klinik sonuçlara etkisi belirgin değildir⁽²⁴⁾. Osteoporotik hastalarda gecikmiş füzyonun yanı sıra uzamış yatış süresi ve uzamış postoperatif entübasyon gibi komplikasyonlar bildirilmişse de, osteoporozun bunlarla direkt ilişkili olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

ÖZET

Osteoporoz hızla yaygınlaşan ciddi bir sağlık problemidir. Yarattığı komplikasyon ve morbiditelerin hızla fark edilip uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir. Osteoporozlu hastalarda omurga cerrahisi zorlu olup, cerrahi gerekliliği doğan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası medikal tedavinin düzenlendiği multidisipliner yaklaşım önemlidir. Preoperatif planlama ve cerrahın olası komplikasyon ve tuzakların bilincinde olması, başarılı sonuçların alınabilmesinde kritik önem arz eder. Fiksasyon ve enstrümantasyonun stabilitesini iyileştirme amaçlı farklı teknikler kullanılabilir. Bu tekniklerle ilgili literatür kanıta dayalı yeni çalışmalarla sürekli olarak gelişmeye devam etmektedir. Osteoporotik omurga cerrahisi tüm güçlüklerine rağmen uygun hasta ve cerrahi teknik seçimiyle ağrıda azalma, deformite düzeltimi ve bozulmuş fonksiyonların geri kazanımı gibi yaşam kalitesini yükselten sonuçlar sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Albert TJ, Purtill J, Mesa J. Health outcome assessment before and after adult deformity surgery. A prospective study. *Spine* 1995; 20(18): 2002–2004.
- 2- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline on The Treatment of Symptomatic Osteoporotic Spinal Compression Fractures. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, September 2010 . <http://www.aaos.org/Research/guidelines/SCFguideline.pdf>.
- 3- Bonnick SL. Osteoporosis in men and women. *Clin Cornerstone* 2006; 8: 28–39.
- 4- Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(10): 1459-1471.

- 5- Chen LH, Tai CL, Lee DM. Pullout strength of pedicle screws with cement augmentation in severe osteoporosis: A comparative study between cannulated screws with cement injection and solid screws with cement pre-filling. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12 (33): 33.
- 6- Chin DK, Park JY, Yoon YS. Prevalence of osteoporosis in patients requiring spine surgery: Incidence and significance of osteoporosis in spine disease. *Osteoporos Int* 2007; 18(9): 1219-1224.
- 7- Choma TJ, Pfeiffer FM, Swope RW, Hirner JP. Pedicle screw design and cement augmentation in osteoporotic vertebrae: Effects of fenestrations and cement viscosity on fixation and extraction. *Spine* 2012; 37(26): E1628-E1632.
- 8- DeWald CJ, Stanley T. Instrumentation- related complications of multilevel fusions for adult spinal deformity patients over age 65: Surgical considerations and treatment options in patients with poor bone quality. *Spine* 2006; 31(19 suppl): S144-S151.
- 9- Dodwad SM, Khan SN. Surgical stabilization of the spine in the osteoporotic patient. *Orthop Clin North Am* 2013; 44 (2): 243-249.
- 10- Gazzeri R, Roperto R, Fiore C. Litanium expandable pedicle screw for the treatment of degenerative and traumatic spinal diseases in osteoporotic patients: Preliminary experience. *Surg Technol Int* 2012; 22: 320-325.
- 11- Glassman SD, Carreon L, Dimar JR. Outcome of lumbar arthrodesis in patients sixty-five years of age or older. *Surgical technique J Bone Joint Surg* 2010; 92-A(Suppl.-1): 77-84.
- 12- Hasegawa K, Takahashi HE, Uchiyama S. An experimental study of a combination method using a pedicle screw and laminar hook for the osteoporotic spine. *Spine* 1997; 22: 958-962.
- 13- Heini PF. The current treatment—a survey of osteoporotic fracture treatment. Osteoporotic spine fractures: the spine surgeon's perspective. *Osteoporos Int* 2005; 16: S85-92.
- 14- Helgeson MD, Kang DG, Lehman RA Jr, Dmitriev AE, Luhmann SJ. Tapping insertional torque allows prediction for better pedicle screw fixation and optimal screw size selection. *Spine J* 2013; 13(8): 957-965.
- 15- Hu SS. Internal fixation in the osteoporotic spine. *Spine* 1997; 22: 43S-48S.
- 16- Kebaish KM. Sacropelvic fixation: techniques and complications. *Spine* 2010; 35(25): 2245-2251.
- 17- Keller TS, Harrison DE, Colloca CJ. Prediction of osteoporotic spinal deformity. *Spine* 2003; 28: 455-462.
- 18- Kilbanski A, Adams-Campbell L, Bassford T. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 785-795.
- 19- Kim HJ, Bridwell KH, Lenke LG. Patients with proximal junctional kyphosis requiring revision surgery have higher postoperative lumbar lordosis and larger sagittal balance corrections. *Spine* 2014; 39(9): E576-E580.

- 20- Lehman RA Jr, Kang DG, Wagner SC. Management of osteoporosis in spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23(4): 253-263.
- 21- Lehman RA Jr, Kuklo TR, Belmont PJ Jr, Andersen RC, Polly DW Jr. Advantage of pedicle screw fixation directed into the apex of the sacral promontory over bicortical fixation: A biomechanical analysis. *Spine* 2002; 27(8): 806-811.
- 22- Lehman RA Jr, Polly DW Jr, Kuklo TR, Cunningham B, Kirk KL, Belmont PJ Jr. Straight-forward versus anatomic trajectory technique of thoracic pedicle screw fixation: A biomechanical analysis. *Spine* 2003; 28(18): 2058-2065.
- 23- National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis. Available at: http://med-docs.creighton.edu/images/Creighton_FIRST/Osteo_Spotlight/Fast_Facts.pdf. Published July 2005.
- 24- Okuda S, Oda T, Miyauchi A. Surgical outcomes of posterior lumbar interbody fusion in elderly patients. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-A(12): 2714-2720.
- 25- Ono A, Brown MD, Latta LL, Milne EL, Holmes DC. Triangulated pedicle screw construct technique and pull-out strength of conical and cylindrical screws. *J Spinal Disord* 2001; 14(4): 323-329.
- 26- Paik H, Dmitriev AE, Lehman RA Jr. The biomechanical effect of pedicle screw hubbing on pullout resistance in the thoracic spine. *Spine J* 2012; 12(5): 417-424.
- 27- Paik H, Kang DG, Lehman RA Jr, Gaume RE, Ambati DV, Dmitriev AE. The biomechanical consequences of rod reduction on pedicle screws: Should it be avoided? *Spine J* 2013; 13(11): 1617-1626.
- 28- Pfeifer BA, Krag MH, Johnson C. Repair of failed transpedicle screw fixation: A biomechanical study comparing polymethylmethacrylate, milled bone, and matchstick bone reconstruction. *Spine* 1994; 19(3): 350-353.
- 29- Reinhold M, Schwieger K, Goldhahn J, Linke B, Knop C, Blauth M. Influence of screw positioning in a new anterior spine fixator on implant loosening in osteoporotic vertebrae. *Spine* 2006; 31(4): 406-413.
- 30- Sawakami K, Yamazaki A, Ishikawa S, Ito T, Watanabe K, Endo N. Polymethylmethacrylate augmentation of pedicle screws increases the initial fixation in osteoporotic spine patients. *J Spinal Disord Tech* 2012; 25(2): E28-E35.
- 31- Wu ZX, Gong FT, Liu L. A comparative study on screw loosening in osteoporotic lumbar spine fusion between expandable and conventional pedicle screws. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012; 132(4): 471-476.
- 32- Yagi M, King AB, Boachie-Adjei O. Characterization of osteopenia/osteoporosis in adult scoliosis: Does bone density affect surgical outcome? *Spine* 2011; 36(20): 1652-1657.

4.2.3. Vertebroplasti ve Kifoplasti

Selçuk ÖZDOĞAN, Özgür ŞENOL, İ.Teoman BENLİ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin arttığı ve travmaya bağlı kompresyon kırıkları ile karakterize bir hastalıktır. Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak osteoporotik vertebra kırıklarının da görülme sıklığı son yıllarda artmaktadır⁽²⁾. Osteoporotik kırıklar nedeniyle vertebra ön kolonunda yükseklik kaybı oluşur ve spinal deformite, azalmış akciğer kapasitesi, iç organlarda baskı ile devam eden komplikasyonlarla hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına yol açar⁽⁵⁾.

Osteoporotik vertebra kırığı (OVK) için yatak istirahati, korse, medikal tedavi ve fizik tedavi gibi konservatif tedavi yöntemleri kullanılmaktadır⁽²²⁾. Yaşlı hastalarda kırıklara bağlı gelişen kifotik deformite ve spinal kolonda meydana gelen biyomekanik değişikliklerin düzeltilmesinde konservatif tedaviler yetersiz kalabilmektedir. Bu tip hastalarda osteoporotik kemik kalitesinin iyi olmaması nedeniyle cerrahi tedavi de başarısız olabilmektedir.

Konservatif ve cerrahi tedavinin yetersiz kaldığı OVK olan hastalar için perkütan vertebroplasti (PVP) ve perkütan kifoplasti (PKP) gibi iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu prosedürlerin ağrıyı dindirdiği ve deformiteyi düzeltmeye katkıda bulunduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir^(4,9,12).

Endikasyon – Kontrendikasyon

Vertebroplasti ve kifoplasti için endikasyon ve kontrendikasyonların çoğu benzer şekildedir. Klinik olarak endikasyon kararı hastanın anamnezinin ayrıntılı olarak alınması ve fizik muayenesinin dikkatlice yapılması ile alınır. Radyolojik olarak manyetik rezonans görüntüleme ile özellikle yağ baskılı (STIR) sekanslarda ve T1 ağırlıklı görüntülemelerde kırık ve ödemi görülebilir⁽¹⁶⁾. Bilgisayarlı tomografide kanal içi invazyon olup olmadığı ve kırık tipi ortaya çıkarılır. Endikasyonlar arasında 3 haftalık konservatif tedaviye yanıt vermeyen ağırlı osteoporotik kompresyon kırıkları, agresif vertebral hemanjiomlar, osteolitik metastazlar, multipl myeloma bağlı ağrılar ve patolojik kompresyon kırıkları sayılabilir^(16,19).

Kontrendikasyonlar ise gebelik, düzeltilemeyen koagülopati, asemptomatik kırıklar, vertebra plana gibi teknik olarak yapılamayan durumlar, osteoblastik tümörler, aktif sistemik enfeksiyonlar, arka kolonun bütünlüğünü bozan patlama kırıkları, ağır iyot-Gadolinium-PMMA allerjisi, nörolojik defisit, spinal kanal içerisine invazyon gösteren fragman varlığı, ağır kifotik deformite, myelopati varlığı ve ağrının kaynağının lokalize edilemediği durumlardır^(16,19).

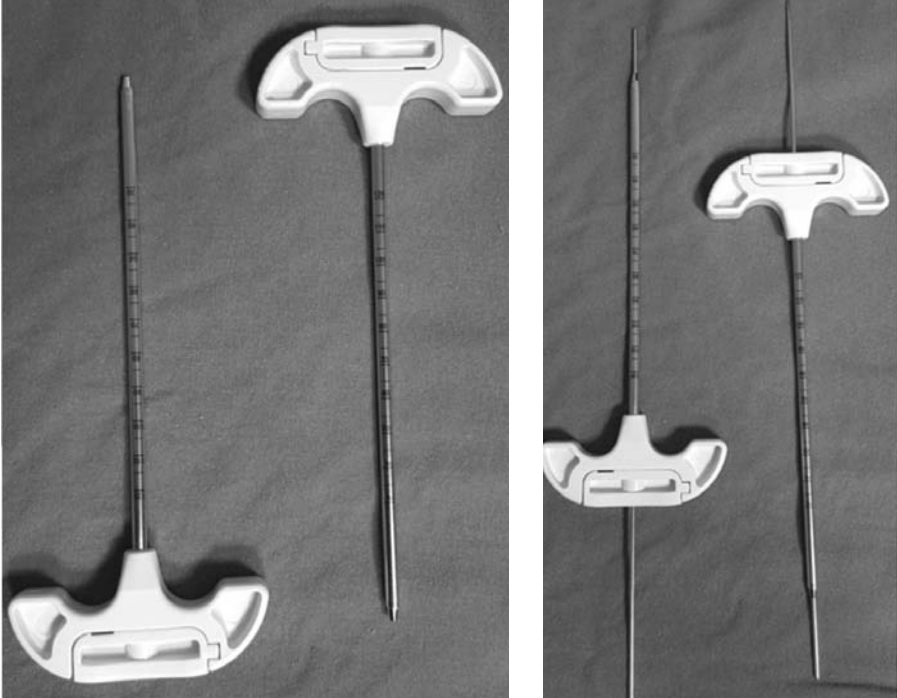
Röllinghoff ve ark., yaptıkları çalışmaya göre OVK' nda çökme oranı % 30'dan az ise vertebroplasti, %30'dan fazla ise kifoplasti önermişlerdir⁽¹⁶⁾. % 70'den fazla çökme var ise rölatif kontraendikasyon sayılmasını bildiren yayınlar da bulunmaktadır⁽⁷⁾. Kırığın üstünden 3 ay geçtikten sonra ise kifoplasti yerine vertebroplasti tercih edilmelidir. Bu süreden sonra kifoplasti ile kırığın düzeltilmesi mümkün olmayacağı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

VERTEBROPLASTİ

PVP ilk defa 1987 yılında Fransa'da C₂ vertebrada bulunan hemanjiomun tedavisi için Galibert ve arkadaşları tarafından visköz polimetilmetakrilat (PMMA)'ın vertebra cismine perkütan enjeksiyonu olarak tarif edilmiştir⁽⁶⁾.

PVP prosedüründe hasta tercihen sedasyon anestezi altında pron pozisyonda ameliyat masasına alınır. Teknik floroskopi yardımı ile yapılacağı için pediküller görülmeli, orta hat vertebra dizilimi ve simetrik tabanı görünmeyen end-plate görünümünün uygun pozisyona getirilmesi sağlanmalıdır. Skopi ile kırık yeri belirlenerek lokal anestezi uygulanır. Eğer cerrah tecrübesiz ise veya hasta ile kooperasyon kurulamıyor ise genel anestezi altında da yapılabilir. Transpediküler veya ekstrapediküler giriş yolları tercih edilebilir. Genellikle üst torakal bölgelerde ekstrapediküler, alt torakal ve lomber bölgelerde ise transpediküler giriş yolu tercih edilmektedir.

Bistüri ile küçük bir cilt insizyonunun ardından kırık vertebranın pedikülüne skopi eşliğinde Jem-Shidi iğnesi ile çekiç kullanılarak girilir ve vertebra cisminde olup olmadığı skopi yan ve ön-arka görüntüler ile kontrol edilir (Şekil-1).



Şekil-1. a) İlk resimde Jem-Shidi iğnesi ve b) ikinci resimde ortasından Kirschner teli geçirilmiş çalışma kanülleri görülmektedir.

Pediküle giriş noktası olarak sol taraf için saat 10 hizası, sağ taraf içinse saat 2 hizası kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Pedikül içerisinde ön-arka grafide pedikülün ortasına gelene kadar ilerlenerek yan grafiye geçilir (Şekil-2).



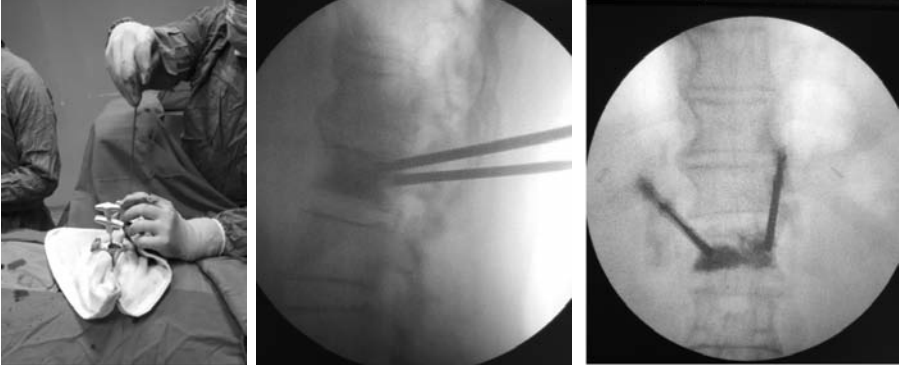
Şekil-2. a) İlk resimde çalışma kanülünün lateral skopi görüntü kontrolü ve drilleme görüntüsü, b) ikinci resimde ise kanül yerleştirme işlemi görülmektedir.

İğnenin pedikülün ortasında olup olmadığı kontrol edilir. Eğer iğne pedikülün başında ise medialde, korpusa girmiş görünüyorsa lateralde kalındığı anlaşılabilir olarak tekrar giriş yapılır. İğne ilerletilerek korpusa girmesi sağlanır. Bu esnada hasta ile kooperasyon kurulur ve radiküler ağrısı olup olmadığı kontrol edilir. Kirschner teli ile kemik dokuda olup olmadığını kontrolü yapılarak tel vertebra ön alt duvarına yerleştirilerek iğne çıkartılır. Kirschner teli kılavuzluğunda çalışma kanülü yerleştirilir (Şekil-3). Kirschner teli çıkarılarak biyopsi kanülü ile kemik iliğinden örnekleme yapılmalıdır. Patolojik kırıklar ve enfeksiyon tanılarında önemlidir.

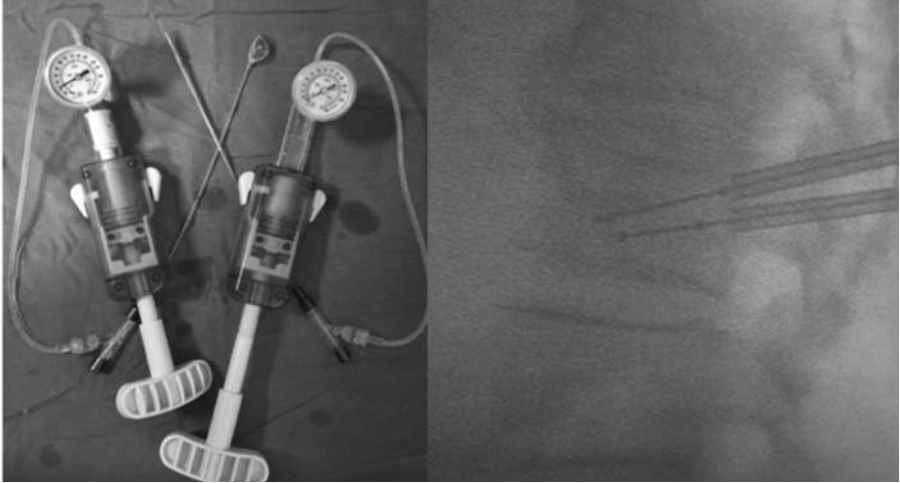
Kırık içinde PMMA enjeksiyonu için drilleme ile yer açılır.

Drillemenin ardından kontrast madde ile karıştırılmış PMMA kanülün içinden hafif sıvı halde basınçlı olarak verilirken eş zamanlı olarak skopi ile vertebra cisminin dolup dolmadığı veya PMMA'nın kırık dışına kaçıp kaçmadığı kontrol edilir (Şekil-4).

Arka kolona doğru kaçış var ise nörolojik defisit riski yaratmamak için doldurma işlemi durdurulmalıdır. Sıkılan PMMA miktarı ile ağrının geçme miktarı arasında korelasyon yoktur ⁽¹⁾. PVP işlemi tek veya iki taraflı da yapılabilir. İki taraflı yapılması kemik dayanıklılığını arttırmaktadır. Torakal ve lomber bölgede 2cc enjeksiyon yeterlidir. PMMA enjeksiyonunun ardından kanül çıkarılır ve cilt insizyonu sütüre edilerek işlem sonlandırılır.



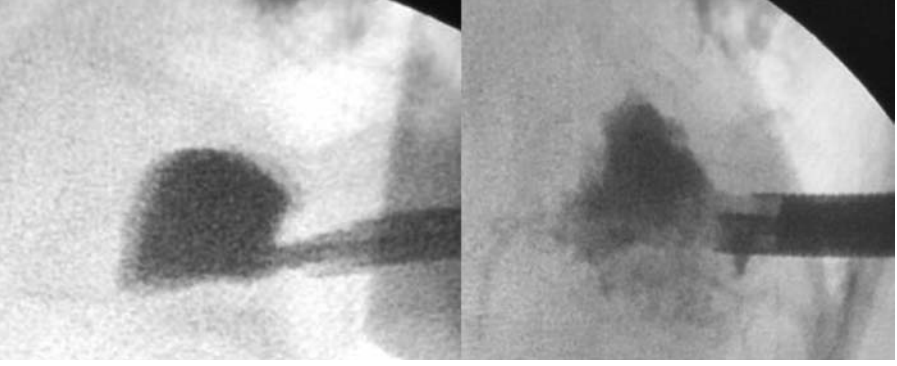
Şekil-3. a) İlk resimde PMMA gönderilme işlemi, b) ikincide lateral skopi görüntü kontrolü, c) üçüncü resimde ise ön arka skopi görüntüsü yer almaktadır.



Şekil-4.a) İlk resimde kifoplasti balonlar, b) ikinci resimde balonların kanül ucu yerleştirilmesi şişirilme öncesi görülmektedir.

KİFOPLASTİ

Kifoplasti 1998 yılında Mark Reiley tarafından geliştirilmiş ve Garfin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ^(1,14). PKP işleminin PVP işleminden tek farkı vertebra pedikülünden PMMA enjeksiyonu öncesinde kanülden içeriye gönderilen bir kılavuzun ucundaki balon şişirilerek kavite oluşturulur ve vertebraya yükseklik kazandırılmaya çalışılır. Balon şişirilirken basınç göstergesinden takip edilir ve içerisindeki radyopak sıvı sayesinde ne kadar şişirildiği skopi ile görülebilmektedir (Şekil-5).

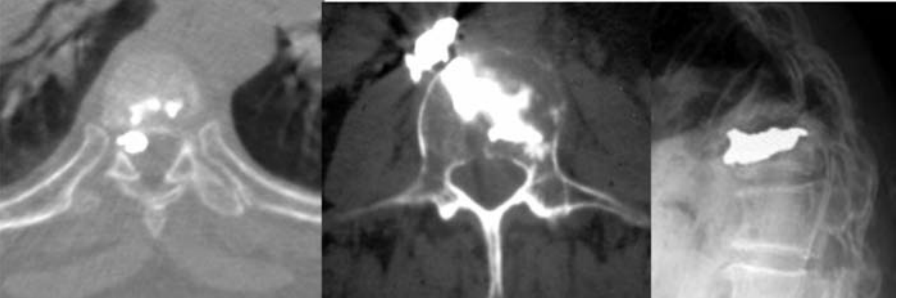


Şekil-5. a) İlk resimde kifoplasti balonunun şişirilmesi, b) ikinci ise açılan kaviteye doldurulan PMMA görülmektedir.

Balon end-plate hizasından fazla şişirilmemelidir. Oluşturulan kavitenin içerisine macun kıvamında PMMA doldurularak skopi ile kontrol edilir. Prosedürün diğer kısımları PVP ile tamamen aynıdır.

KOMPLİKASYONLAR

PVP ve PKP minimal invaziv perkütan girişimler olmasına karşın ciddi komplikasyonlara yol açabilecek işlemlerdir⁽³⁾. En çok görülen komplikasyon PMMA kaçağıdır⁽¹⁰⁾. Bu kaçaklar kanül giriş yolu boyunca yumuşak dokuya ve disk aralığına olabileceği gibi kırık hattından da olabilmektedir (Şekil-6)⁽¹⁷⁾.



Şekil-6. a) İlk resimde spinal kanala, b) ikinci resimde yumuşak dokuya ve c) üçüncü resimde ise disk aralığına kaçmış PMMA görüntüleri bulunmaktadır.

Spinal kanal içine kaçak sonucu radiküler ağrı, nörolojik defisit hatta parapleji olabilmektedir ⁽¹¹⁾. Venöz kaçak sonucu pulmoner emboli bildirilmiştir ⁽³⁾. PMMA doldurulan vertebranın diğer komşu vertebralardan daha sert ve dayanıklı olması nedeniyle komşu segment kırıklarında risk artışı bildirilmiştir ⁽¹³⁾. İlk 2 ay bu riskin çok yüksek olmasının belirlenmesiyle bu dönemde destekli korseler kullanımı ile bu risk azaltılmaya çalışılmaktadır. Perkütan prosedürler olması sebebiyle kanama ve enfeksiyon riskleri minimaldir. Yine de kanama zamanı ve sistemik hastalıklar kontrol altında iken prosedürlerin yapılması önerilmektedir.

PKP işleminin ek olarak balonun patlaması ile radyopak madde kaçağı ve enfeksiyon riski bulunmaktadır ⁽³⁾. Ayrıca balonun fazla şişirilmesine bağlı ek kırık veya kanal içerisine kemik basısı olabilmektedir.

Komplikasyonları önlemek için işlemlerin tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması, kaliteli skopi kullanımı ve işlem öncesi radyolojik ve biyokimyasal verilerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

TEDAVİ SONUÇLARI

VVP ve PKP osteoporozun ciddi bir komplikasyonu olan çökme kırıklarına minimal invaziv, güvenli, hızlı ve etkili çözüm olarak kullanılmaktadır ⁽⁸⁾. Hastaların hayat kalitelerinin artmasında etkinlerdir ⁽¹⁵⁾. İki yöntem OVK tedavi sonuçları yönünden birçok araştırmada karşılaştırılmıştır ^(4,9-10,12,20).

PMMA' nın ağrıyı dindirme mekanizması kırık bölgenin mekanik stabilizasyonu ve tedavi sırasında oluşan ısı ile nöral termal nekroz meydana getirmesi olarak düşünülmektedir.

VVP ve PKP sonrası ağrı skorları karşılaştırılmış ⁽¹⁸⁾. Bu çalışmalarda Vizüel Analog Skala(VAS) ve Oswestry Disability Index (ODI) ağrı skora sistemleri kullanılmış ve uzun dönem sonuçlarına bakıldığı zaman prosedürler arasında bir fark saptanmamıştır. Birkaç çalışmada kısa dönemde PKP sonuçlarının daha iyi olduğu raporlanmıştır ⁽²⁰⁾.

Kifoz açısının düzelmesi yönünden yapılan karşılaştırma sonuçlarının çoğunda PKP daha başarılı bulunsa da aralarında fark olmadığını söyleyen çalışmalar da literatürde bulunmaktadır ⁽²⁰⁾. Kifotik açının düzelmesinde kırık iyileşmesinin de önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir diğer faktörün de yapılan açılı ölçümlerinin ölçen kişi ve hastanın filminin çekilme esnasındaki pozisyonu ile değişebileceği yönündedir.

Vertebranın iyileşmesi ve tekrar şekillenmesi yönünden karşılaştırıldığında ise PKP yönteminin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Balon şişirilmesi nedeniyle iyileşme ve tekrar şekillenmenin PVP yöntemine üstünlüğü gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

Komşu segment kırık oranları karşılaştırıldığında prosedürler arasında fark saptanmamıştır.

Komplikasyon oranları karşılaştırıldığında aralarında bir fark görülmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda PKP işleminde balon kaviteyi oluşturduğu için PMMA kaçak riskinin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir ⁽¹³⁾.

Sonuç olarak OVK tedavisinde PVP ve PKP güvenli, hızlı ve iyi sonuç veren; hastaların yaşam kalitesinin hızlıca artmasını sağlayan tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Hangi prosedürün seçileceğine hastanın radyolojik ve biyokimyasal verileri dikkatle incelendikten sonra cerrahın tecrübesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Cömert S, Sönmez E, Caner H. Vertebroplasti ve kifoplasti. Zileli M, Özer AF (Eds.). *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. İntertıp Yayınevi, İzmir 2014; pp: 1251-1257.
- 2- Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000; 54 Suppl 1: 58-63.
- 3- Düzkalır AH, Özdoğan S, Tiryaki M, Gül A, Yaltrık CK, Köken M. Complications of percutaneous vertebroplasty. *JTSS* 2015; 26(3): 255-262.
- 4- Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: A meta-analysis of the literature. *Spine* 2008; 8: 488-497.
- 5- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB,

- Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Schedit-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Yershova OB, Reeve J, O'Neill TW. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–724.
- 6- Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987; 33: 166–168.
 - 7- Gangi A, Guth S, Imbert JP, Marin H, Dietemann JL. Percutaneous vertebroplasty: indications technique, and results. *Radiographics* 2003; 23(e2): e10.
 - 8- Grohs JG, Matzner M, Trieb K, Krepler P. Minimal invasive stabilization of osteoporotic vertebral fractures: A prospective nonrandomized comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 238–242.
 - 9- Kumar K, Nguyen R, Bishop S. A comparative analysis of the results of vertebroplasty and kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures. *Neurosurgery* 2010; 67: 171–188.
 - 10- Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, Stanley T, Park D, Singh K. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: A meta-analysis of complications. *Spine* 2009; 34: 1228–1232.
 - 11- Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, Westesson PL. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 175–180.
 - 12- Lovi A, Teli M, Ortolina A, Costa F, Fornari M, Brayda-Bruno M. Vertebroplasty and kyphoplasty: Complementary techniques for the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. A prospective non-randomised study on 154 patients. *Eur Spine J* 2009; 18(Suppl 1): 95–101.
 - 13- Movrin I, Vengust R, Komadina R. Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: A comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130: 1157–1166.
 - 14- Okutan Ö, Zileli M. Osteoporozda cerrahi tedavi. Zileli M, Özer AF (Eds.) *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. İntertip Yayınevi, İzmir 2014; pp: 1243-1248.
 - 15- Phillips FM. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2003; 28(15 Suppl): S45–53.

- 16- Röllinghoff M, Zarghooni K, Brust KS, Sobottke R, Schlegel U, Eysel P, Delank KS. Indications and contraindications for vertebroplasty and kyphoplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130: 765-774.
- 17- Sabuncuoğlu H, Dincer D, Guclu B, Erdogan E, Hatipoglu HG, Ozdogan S, Timurkaynak E. Intradural cement leakage: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 811-815.
- 18- Santiago FR, Abela AP, Alvarez LG, Osuna RM, García Mdel M. Pain and functional outcome after vertebroplasty and kyphoplasty. A comparative study. *Eur J Radiol* 2010; 75: e108-113.
- 19- Sebaaly A, Nabhane L, El-Khoury FI, Kreichati G, El-Rachkidi R. Vertebral augmentation: State of the art. *Asian Spine J* 2016; 10(2): 370-376.
- 20- Shi-Ming G, Wen-Juan L, Yun-Mei H, Yin-Sheng W, Mei-Ya H, Yan-Ping L. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: A metaanalysis. *Indian J Orthop* 2015; 49(4): 377-387.
- 21- Yaltirik K, Ashour AM, Reis CR, Özdoğan S, Atalay B. Vertebral augmentation by kyphoplasty and vertebroplasty: 8 years experience outcomes and complications. *J Craniovertebr Junction Spine* 2016; 7(3): 153-160.
- 22- Yan D, Duan L, Li J, Soo C, Zhu H, Zhang Z. Comparative study of percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131: 645-650.

V. BÖLÜM
OSTEOPOROTİK
OMURGADA AĞRI
YÖNETİMİ

5. Osteoporotik Ağrı ve Analjezikler

Eyüp Can SAVRUNLU, Nail DEMİREL, Hüsnü SÜSLÜ

Osteoporoz prevalansı yaşla beraber belirgin olarak artar. 50 yaşındaki kadınlarda prevalans % 2 iken 80 yaşındaki kadınlarda % 25'ten fazladır ⁽²¹⁾. Şu anda dünya genelinde 200 milyonun üzerinde insanın osteoporoz nedeniyle hayat kalitesinin düştüğü tahmin edilmektedir. Osteoporozun en korkulan komplikasyonlarından biri de ağrıdır. Osteoporozlu hastaların yaklaşık % 85'i kemik ağrısı yaşamaktadır; bilhassa yaşlı popülasyonda kas iskelet sistemi kaynaklı ağrıların önemli bir kısmını da bel ağrısı oluşturur.

AĞRI TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

Kronik ağrı tedavisinde en sık kullanılan terapötik strateji, orta ve ciddi ağrıda opioid kullanımını içeren üç basamaklı yaklaşımı temel alır ⁽¹⁹⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da önerildiği gibi analjezik tedavisi kronik ağrının şiddetine göre belirlenmelidir ⁽²⁰⁾. 0 ağrısız, 10 en ciddi ağrıyı belirtecek şekilde Numaralandırılmış Ağrı

Skalası'na (NAS) göre 3 ve altı hafif ağrı olarak tanımlanır ve bu grup için, non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar (NSAID) veya advujanlar ile birlikte de kullanılabilir. Asetaminofen kullanılması önerilir. Orta şiddetli ağrıda (NAS 4-6) önerilen tedavi daha az opioid ile desteklenen NSAID veya asetaminofen ile birlikte ve olası adjuvanlar eklenerek kullanılması önerilirken; ciddi ağrıda (NAS \geq 6), DSÖ daha fazla opioidler ile desteklenen NSAID ve ya parasetamol ile birlikte olası advujanları içeren bir tedavi planı öngörmektedir ⁽²⁰⁾.

Adjuvan ilaçlar, analjeziklerin etkilerini artırarak ağrının azaltılmasına katkıda bulunan moleküllerdir. Adjuvan ilaçlar olarak bisfosfanatlar, benzodiazepinler, antiepileptikler, kortikosteroidler, antidepresanlar ve diğer sınıflardaki ilaçları sayabiliriz. Bu ilaçlar zaman zaman ağrının özelliklerine bağlı olarak tedavinin ilk basamağı olabilirler (örneğin, osteoporotik kırıklarda bisfosfanatlar ve ya nöropatik ağrıda antiepileptikler). Bu stratejinin kronik ağrıda etkinliği ispatlanmıştır; ağrının başlamasını önlemek için ilaçları sabit zamanlarda ve yarılanma zamanı ile farklı formülasyonlardaki etkinlik süresi göz önünde bulundurularak kullanılması önerilir. Ayrıca bu tedavi, kolay uygulanabilir (tercihen oral), hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanabilmelidir. Bununla beraber, ağrı için analjezik tedavi basamakları DSÖ tarafından 1986 yılında güncellenerek yayınlanmış ve dünya genelinde olumlu sonuçlar almıştır ⁽²⁰⁾. Ağrının basamak tedavisindeki ilaçlara duyarlı olmaması özelleşmiş uygulamalar gerektirebilir (örneğin subaraknoid infüzyon).

ANTIENFLAMATUAR İLAÇLARIN TEDAVİDEKİ ROLÜ

NSAID ağrının tüm basamaklarında dünyada en fazla reçete edilen ilaçlar arasındadır. Yaşlı hastaların % 70'i, hastanede yatan hastaların yaklaşık % 20'si NSAID'ler ile tedavi edilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında cox selektif ilaçların plasebo ile karşılaştırıldığında majör vasküler olaylarda 3 kat, majör koroner olaylarda $\frac{3}{4}$ kat artmış risk ile ilişkili olduğuna dair anlamları veriler mevcut ⁽⁴⁾. Yüksek doz diklofenak kullanımının da orta düzey coxib

rejimi ile benzer vasküler risk taşıdığı da aynı çalışmada ortaya konmuştur. Tüm NSAID'ler kalp yetmezliği riskini iki kat, üst gastrointestinal komplikasyonları ve hastane yatışını gereksimini yaklaşık 2-4 kat arasında artırmaktadır^(6,16).

Birleşik Devletler'de her yıl NSAID'ler AIDS ile karşılaştırılabilecek bir rakam olan 16.500 ölüme neden olan klinik belirtileri olan ve ya olmaksızın gelişen farklı gastrointestinal lezyonların tetikleyicisi olabilir⁽⁴⁾. Tüm bu nedenler bize gösteriyor ki NSAID'lerin kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir ve bu moleküllerin kullanımını iyi muhakeme etmek faydalı olacaktır. Bu ilaçları mümkün olduğunca kısıtlı doz ve sürede kullanmak gerekmektedir.

ANALJEZİK BASAMAKLARDA İKİNCİ ADIMIN ROLÜ

Orta derecede ağrının tedavisinde DSÖ zayıf opioidler ile karakterize ikinci basamak tedavisinin uygulanmasını önermektedir. Kodein ve tramadol zayıf opioidlerin tipik örneklerindedir. Bu ilaçlar, analjezik etkinliklerini göstermeleri için sitokrom P2D6 aracılı oksidatif süreçlerle aktif ara maddelere dönüşmeleri gerekmektedir, bu yolla kodein morfine ve tramadol ise O-desmetiltramadol'e dönüşür. Kodein ve tramadolün analjezik etkinliği aşağıdaki nedenlerden dolayı her zaman tahmin edilebilir değildir⁽⁵⁾:

- CYP2D6 beyaz ırkta yaklaşık % 10 oranında eksiktir.
- Amiodoron, fluoksetil, paroksetil, sertralin, prometazin gibi birçok ilaç CYP2D6 üzerinde inhibitör etkiye sahiptir.
- Bazı hastalarda kodein ve tramadolü yıkan enzimleri kodlayan genlerde DNA mutasyonu mevcuttur.

Bu nedenler (O-metiltramadol ve morfinin majör opioidler olduğunu göz önünde bulundurarak) bize ikinci basamağı atlayarak hastaları 3. basamağa ait düşük doz opioidler ile tedavi etmiş olduğumuzu düşündürebilir.

ANALJEZİK BASAMAKLARINDA 3. ADIMIN OPIOİDLERİ

Günümüzde analjezik basamaklarında üçüncü adımda kullanılan opioidlerin preparatları azaltılmış dozlarda, eşit salınım formülasyonlarındadır; bu sayede kodein ve tramadolün aksine birkaç farklı seçenek sunar ^(15,19). Kronik ağrının analjezik tedavisinde, eğer hastanın fiziksel durumu el veriyor ise oral yol tercih edilmelidir ⁽²⁾. Opioidlerin transdermal bant formları aralıksız ağrı olan ve oral yolu kullanamadığımız hastalar için uygundur. Daha önce opioid kullanmamış hastalarda opioidler yan etkileri azaltmak için düşük doz ve titrasyonda yavaş olarak başlanmalıdır ⁽¹¹⁾. Uzun etkili opioidler 24 saatlik dozlar ile daha düşük bağımlılık ve kötüye kullanma riski, artmış hasta uyumluluğu ile daha kalıcı bir ağrı kontrolü sunarlar ⁽¹²⁾.

Oral Morfin

Oral morfin üçüncü basamağın altın standart ilacı olarak önerilmekte ve DSÖ'nün listesinde de gerekli ilaç olarak geçmektedir. Oral biyoyararlanımı % 20-30 arasında değişmekte ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Vücuttan atılımı idrar yolu ile olmaktadır. Yarılanma ömrü 2-4 saat arasında değişmektedir. Yaş arttıkça etki süresi uzamaktadır.

Tapentadol

Etkisini m-opioid reseptör agonisti ve noradrenalin alım inhibitörü olarak gösterir. İlk etkisi akut ağrıları azaltırken ikinci etkisi ise kronik ve nöropatik ağrılar üzerine etkindir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğu için ilaç etkileşimleri az miktardadır.

Oksikodon

Oksikodon morfinden iki kat daha etkili bir yarı-sentetik preparattır. % 87'lere varan oral biyoyararlanımı bulunmaktadır. % 45 oranında albümine bağlanır ve böbreklerden atılır. Preparatları parasetamol ve naloksen ile kombine edilerek salınım süreleri değiştirilmektedir.

Buprenorfin

Tebainden elde edilen yarı-sentetik ve yüksek oranda lipofilik bir preparattır. Morfinden 30-40 kat daha etkindir. Transdermal bantları 96 saate kadar etkindir ve oral alımı olmayan hastalar için iyi bir seçenektir. Karaciğerde metabolize olur ve böbrek yetmezliğinden etkilenmez.

Hidromorfin

Yarı-sentetik bir preparat olan hidromorfin oral alımda % 50 biyoyararlanıma sahiptir. Oral morfine göre 5 kat daha etkindir. Karaciğerde metabolize olarak böbreklerden atılır.

Fentanil

Meperidinden elde edilen fentanil morfinden 100 kat daha etkin, lipofilik ve kısa etkili bir preparattır. Karaciğerde metabolitlere ayrılmaz ve idrarla atılır. Transdermal bantları 72 saate kadar etkin olabilirken 2. uygulama için en az 24 saat beklenmesi gerekir. Bu preparat yutma zorluğu olan ve çiğneyemeyen hastalarda kullanılmalıdır.

Metadon

Yarı ömrü 2-3 saat olan eroin bağımlılık tedavisinde kullanılan yarı sentetik bir preparattır. Kullanım dozu yüksek ve sık aralıklarda olursa birikim problemi olabilmektedir. metadon diğer opioidlerin işe yaramadığı zaman kullanılmalıdır çünkü çapraz reaksiyon oranı çok yüksektir.

OPIOİDLERİN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ

Tüm opioid kullanıcılarının yaklaşık % 50'si en az bir defa yan etki ile karşılaşmıştır ve % 20'den fazlası ciddi yan etkilere bağlı olarak tedaviyi devam ettirememişlerdir ⁽¹³⁾. Opioidlerin sık karşılaşılan yan etkileri konstipasyon, bulantı, kusma, gecikmiş mide boşalması, kaşıntı, sersemlik hissi ve sedasyondur ⁽¹⁴⁾.

Opioid ilişkili konstipasyon zamanla ilerlemeyeceği gibi bu yan etkiye genellikle tolerans gelişmez. Daha az sıklıkla görülen yan etkiler arasında terlemek, üriner retansiyon ve hipogonadizm (azalmış testosteron, östrojen, LH ve GnRH düzeylerine bağlı olarak) sayılabilir ⁽¹⁾. Tolerans, opioid tedavisinde sık rastlanan adaptasyon fenomenidir ⁽⁸⁾. Bu komplikasyon sadece kötü bir yan etki olarak görülmemelidir çünkü tedavinin erken evrelerinde sıklıkla görülen yan etkilerin azalmasına ve görülmemesine de neden olur. Yani opioid toleransı, zamanla aynı doz opioidin daha az etki göstermesine neden olur. Tedavi süresince tolerans problemi ortaya çıkarsa ilk yaklaşım opioidin dozunu artırmak, güvenli olarak ağrıyı geçirebilecek başka terapötik prosedürler ile idamesini sağlamak olmalıdır. Oysa bu gerçek dozda bir artışa neden olur, başka bir opioid ile değiştirilmesi denenebilir, çünkü klinik çalışmalar bize birçok opioid arasında çapraz toleransın eksik olabileceğini göstermektedir ⁽⁹⁾.

Toleransın aksine fiziksel bağımlılık opioid çekilme sendromu ile birlikte ortaya çıkan bozulmuş psikolojik durumdur ve tedavinin kesilmesini gerektirir. Hastalar, abdominal kramplar, diyare, piloreksiyon, terleme, bulantı-kusma, kas ağrıları, lakrimasyon, ajitasyon, anksiyete ve/veya tremor nedeniyle kendilerini hasta hissettiklerini belirtebilirler ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Opioidlerin kullanımında her zaman için dozun kademeli olarak azaltılmadığında çekilme sendromu ile karşılaşılacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bağımlılık veya psikolojik bağımlılık, kompulsif kullanım, acı çekmesine rağmen kullanıma devam etme, ilaca karşı istek ile karakterize ilacın kullanımında kontrolün kaybını ifade eden kompleks nörobiyolojik süreçlerdir. Bununla birlikte bazı uzmanlar 'psödobağımlılık' terimini, kronik ağrı tedavisi gören hastalarda geri dönebilen bir durumu tanımlamak için kullanırlar. Bu değişken davranışlar ağrı kontrol altına alındığında ortadan kalkar.

KİŞİSELLEŞMİŞ ANALJEZİK TEDAVİ

Kronik ağrı, ona sebep olan hastalık kadar öneme sahiptir ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Hekimler kronik ağrının yönetimi ile ilişkili zorlukların bunaltıcılığı karşısında her hastanın ağrısının geçmişi ve sonuçları ile değerlendirerek ağrı tedavisini kişiselleştirmelidir ⁽¹⁷⁾. Bu, hastanın önceden kullandığı ilaçların gözden geçirilmesi, fizik muayene bulguları, önceki tetkikleri ve ek hastalık öykülerinin bilinmesini kapsar. Farmakolojik tedavi stratejilerine ek olarak non-farmakolojik tedavi opsiyonları da gözden geçirilmelidir. Bu non-farmakolojik tedaviler fiziksel rehabilitasyon programlarını ve ağrı yönetimine biyopsikososyal yaklaşım içerisinde davranışsal yönetimi de içeren tedavi planının dinamik bir parçasıdır.

KLİNİK SONUÇLAR

Opioidler osteoporozda orta ve ciddi ağrıda ilk seçenek olarak kullanılabilme imkânı sunarlar. Yayınlanan kılavuzlarda ve DSÖ'nün aksine kronik ağrı yönetiminde ağrı basamakları suboptimal kalmaktadır ⁽³⁾. Kötü ağrı tedavisine yol açan faktörler arasında sağlık profesyonellerini, sağlık sistemlerini ve hastaları kapsar. Sağlık profesyonellerinin ağrı değerlendirmesi ve yönetiminde yetersiz bilgisinin yanı sıra kontrolsüz ilaçların düzenlenmesi, hastaların tolerans gelişimi veya bağımlılığı riski ve analjeziklerin yan etkileri (konstipasyon, bulantı, kusma, sersemlik vb.) için endişeleri olabilir ⁽¹⁸⁾.

Opioid tedavisinin izleminde temel strateji diversiyon riskini azaltmak ve önlemektir ⁽⁷⁾. Bağımlılık veya tolerans gelişmesi riski bu ilaçların kullanılmasında engel olarak görülmemelidir. Opioidlerin analjezik ajanlar olarak cazip olmalarına rağmen, bunların kullanımı dikkatli olarak izlenmeli ve geçici olarak düşünülmelidirler. Psikofizyopatolojisi ve osteoporozun kronik ağrısının problemlerinin kompleks olmasından kaynaklı farklı biçimlerde ve multidisipliner yaklaşımın halen bu problemin en iyi tanısal ve tedavi yolu olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Aloisi AM, Aurilio C, Bachiooco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, Paci V, Pari G, Passavanti G, Ravaioli L, Sindaco G, Vellucci R, Ceccarelli I. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(Suppl 1): S162-168.
- 2- Collett BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth* 2001; 87(1): 133-143.
- 3- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C. American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. *J Pain* 2009; 10(2): 113-130.
- 4- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanan A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769-779.
- 5- Gaedigk A, Blum M, Geadigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 943-950.
- 6- Gené E, Calvet X, Moron A, Iglesias M. Recommendations for the use of anti-inflammatory drugs and indications for gastroprotection in emergency departments. *Emergencias* 2009; 21(4): 295-300.
- 7- Glajchen M. Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14(3): 211-218.
- 8- Graziottin A, Gardner-Nix J, Stumpf M. Opioids: How to Improve Compliance and Adherence. *Pain Prac* 2011; 11(6): 574-578.
- 9- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl: 2477-2497.
- 10- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain (fourth edition)2009: Available from:http://www.icsi.org/pain_chronic_assessment_and_management_of_14399/pain_chronic_assessment_and_management_of_guideline.html.

- 11- Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012; 22(Suppl.-1): 53-63.
- 12- Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic nonmalignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5): R1046-R1051.
- 13- NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/Conditions_Behaviors/osteoporosis_arthritis.asp.
- 14- Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate, NICE Technology Appraisal Guideline (January 2011).
- 15- Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain* 2002; 18 (Suppl.-4): S28-S38.
- 16- Scheiman JM, Fendrick AM. Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(Suppl.-4): S23-29.
- 17- Stannard C, Johnson M. Chronic pain management—can we do better? An interview-based survey in primary care. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(8): 703-706.
- 18- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56(6): e202-e205.
- 19- Vellucci R, Mediati RD, Ballerini G. Use of opioids for the treatment of osteoporotic pain. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2014; 11(3): 173-176.
- 20- WHO. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
- 21- Woo J, Leung J, Lau E. Prevalence and correlates of musculoskeletal pain in Chinese elderly and the impact on 4-year physical function and quality of life. *Public Health* 2009; 123(8): 549-556.

VI. BÖLÜM OSTEOPOROZDAN KORUNMA

6. Osteoporozdan Korunma

Banu SÜZEN, Recep BAŞARAN

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik dokusunun bozulmasına bağlı olarak kırık riskinde artışa neden olan metabolik bir iskelet hastalığıdır. Her kronik hastalıkta olduğu gibi kemik yoğunluğunda da azalmaya neden olan pek çok değiştirilebilir ve değiştirilemez faktör vardır. Genetik faktörler, menopoz ve yaşlık gibi değiştirilemeyen faktörlerken, fiziksel aktivite, sigara ve alkol alışkanlığı ve beslenme alışkanlıkları değiştirilebilir faktörlerdir. Beslenme, kemik kütlelerinin oluşması ve korunması için önemli bir etken olduğu kadar osteoporozun önlenmesi ve tedavi sürecinde de etkindir. Osteoporoz riskinin azaltılması için yaşam boyu sağlıklı beslenme bilincinin gelişmesi önemlidir. Uluslar arası rehberler sağlıklı beslenme ve ideal vücut ağırlığının korunmasının, fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadırlar. Güçlü kemik yapısının sağlanması ve kemik kaybının önlenmesi için dengeli sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir.

OSTEOPOROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır⁽¹⁷⁾. Avrupa Birliğinde, 2008 yılında 85 milyon 2060 yılında 151 milyon 65 yaş üstü birey olması öngörülmektedir. Yaşlanmanın küresel bir eğilim olmasının yanında, yaşla birlikte kemik kırılabilirliğinin artması büyük bir halk sağlığı problemi olarak osteoporozun önemini göstermektedir⁽³²⁾. Santos ve Eggiman⁽²⁴⁾, 10 Avrupa ülkesinde kemik kırılabilirliği ve pre-kemik kırılabilirliği prevalansının 65 yaş üstü bireylerde kemik kırılabilirliği %27,3 ve pre-kemik kırılabilirliği %35-51 arasında tahmin etmişlerdir.

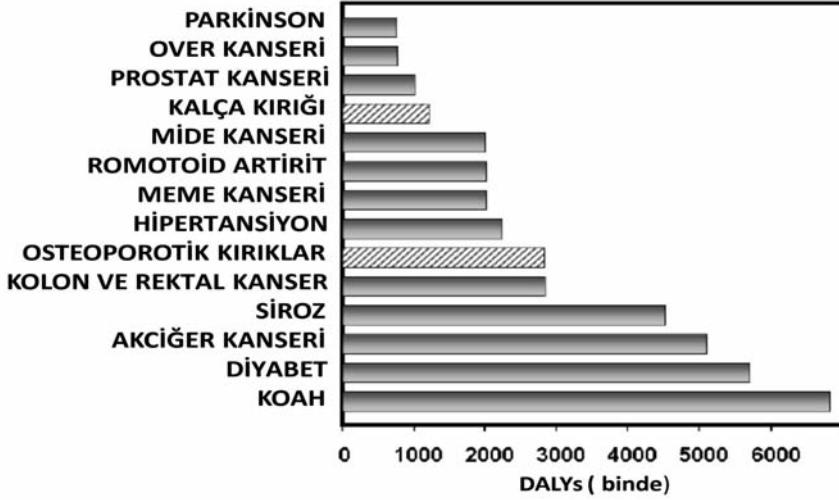
Kemik hasarına bağlı olarak kırık insidansındaki artış morbidite ve iş gücü kaybı ve tedavi maliyetleri ekonomik yükünün fazla olmasına neden olmaktadır⁽¹⁹⁾. Dünya genelinde osteoporozun, yılda 8,9 milyondan fazla kırığa neden olduğu ve her 3 saniyede bir osteoporotik kırık olduğu belirtilmektedir⁽¹⁸⁾. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasına göre Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) postmenapozal beyaz kadınların %30'unda osteoporoz, 80 yaş ve üzeri kadınlarda ise osteoporoz sıklığı %70'e kadar çıkmakta ve yaşlı popülasyonda görülen kırıkların yaklaşık %75'i osteoporoz nedeniyle oluşmaktadır⁽²⁹⁾. Osteoporoz tüm ırklarda ve etnik gruplarda görülmekle birlikte genellikle beyazlarda özellikle Kuzey Avrupa'lı ve Asya'lı kadınlarda daha sık görülmektedir⁽¹⁾. Dünya genelinde 200 milyon kadını etkilediği tahmin edilmekte, 50 yaş kadınların yaklaşık yirmide birinde, 60 yaş kadınların onda birinde, 80 yaş kadınların beşte ikisinde ve 90 yaş kadınların üçte ikisinde osteoporoz riskinin varlığından söz edilmektedir. Dünya genelinde 50 yaş üzerindeki her 3 kadından 1'inin ve her 5 erkekten 1'inin yaşamlarının kalan bölümünde bir osteoporotik kırık yaşayacağı öngörülmektedir⁽¹⁸⁾. Uluslar arası osteoporoz vakfının (IOF) verilerine göre yaşlı popülasyonda düşme ile oluşan kalça kırıkları ilk bir yıl içinde mortalitesi %20-24, yaşam kalitenin düşmesi ve bağımlılık %40, tamamen iyileşme oranı ise %33'tür⁽¹⁴⁾. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışma grubunun verilerine göre ABD, Avrupa ve Japonya'da tahmini olarak 75 milyon kişi osteoporoz hastasıdır⁽³⁰⁾. Osteoporoz nedeniyle yaşanan kırıklar yaşam kalitesini düşürmekte, bağımlılığı arttırmakta ve mali yükü

arttırmaktadır. Oluşan komplikasyonlar yaşlılarda yaşamı tehdit edebilmektedir. Amerika ve Avrupa osteoporotik kırıklar, sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (DALY) için hesaplandığında, her yıl için 2. 8 milyon kişi etkilenmektedir⁽³⁰⁾. Türkiye’de toplumu yeni yaşlanmaya başlamıştır. MEDOS çalışmasında Avrupa ülkelerine göre kırık riski düşük olmasına rağmen FRAKTÜRK çalışmasına göre son 20 yılda belgelenen oranlar çok daha yüksek bulunmuştur. Türkiye’de 50 yaş ve üzeri bireylerin yarısında osteopeni, dörtte birinde osteoporoz saptanmıştır. Türkiye Osteoporoz Derneği’nin verilerine göre 50-64 yaş grubunda osteoporoz prevalansı %17,1 iken 65 yaş üstü nüfusta %33,7’dir. Öngörülen 2050 yılında yaşlanan nüfus ile birlikte osteoporoz riskinde büyük bir artışın olacağıdır⁽¹⁾.

Osteoporoz sadece kemik kütlesindeki birim hacmin azalmasına bağlı oluşan bir metabolik hastalık değil aynı zamanda ekonomik kayıplara ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olan bir halk sağlığı problemidir. Osteoporozdan korunmak ve tedavi için kemik yapısının fonksiyonlarının iyi anlaşılması gerekmektedir.

KEMİK YAPISI VE FONKSİYONLARI

Kemik dokusu canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Yapısı ve kompozisyonu 3 ana fonksiyon için düzenlenmiştir: Metabolik: Mineral homeostazı ile ilgili metabolik olayların süregeldiği bir yapı olarak, vücut minerallerinin (kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum ve diğerleri) depo yeri, Mekanik: Kaslara ve yapıya hareket edebilme yeteneğini sağlar, Koruyucu: Organları korur. Kemik statik bir doku olmayıp, çok dinamik bir dokudur ve yaşam boyunca sürekli olarak yıkılır ve yeniden yapılır. Yeniden yapılanma, yapılanma devresi tamamlandığında başlar. Kemiğin yaşam boyu maruz kaldığı mikro travmalar kemiklerde mikro zedelenmelere neden olur. Oluşan zedelenmelerin tekrar onarılır. Yeniden yapılanmanın amacı, oluşan mekanik etkilere kemiği adapte etmek, mekanik yorgunluk hasarının birikimini önlemek ve oluşan mikro hasarın tamirinin sağlanmasıdır. Bu şekilde kemiğin biyomekanik yeterliliğini korunur. Metabolik olarak kemik dokudan kalsiyum deposu olarak vücudun kalsiyum homeostazını ve serum kalsiyumunun belirli sınırlar içinde tutulmasını sağlamaktadır⁽²⁶⁾.



Şekil-1. Sakatlığa Uyarlanmış Kayıp Yaşam yılları olarak tahmin edilen hastalıkların yükü (DALY) 2002 (World Health Organization, 2007)

Kemik dokusunun %60'ı inorganik, %30'u organik geri kalanı da sudan oluşmaktadır. İnorganik kısım kalsiyum, fosfor ve su bileşimidir. Bunların dışında potasyum, magnezyum, stronsiyum ve sodyum gibi mineraller, klor ve flor iyonları bulunmaktadır ⁽²⁶⁾.

Kemik dokusunun gelişimi intrauterin dönemde başlamakta ve 30'lu yaşların sonuna kadar devam etmektedir. Bu dönemde kemik olgunlaşması tamamlanır ve doruk kemik kütlesine ulaşılır. Doruk kemik kütlesini ve kemik gücü çeşitli genetik, hormonal ve ırksal faktörlerden etkilenmektedir. Bu etkiler dışında beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, alışkanlıklar (sigara ve alkol) kemik yapısında değişimlere neden olan faktörleridir.

YAŞAM DÖNGÜSÜ İÇİNDE KEMİK SAĞLIĞI VE BESLENME İLE İLİŞKİSİ

Beslenme yaşam döngüsü içinde kemik sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Yaşamın farklı dönemlerinin kemik dokusuna, çocukluk ve adolesan dönemde genetik yapı ile doruk kemik kütlesine ulaşılır, yetişkinlik döneminde erken kemik kaybının önlenmesi ve sağlıklı

iskelet yapısını korunması ön plana çıkar, yaşlılık döneminde ise osteoporozun önlenmesi ve tedavi gibi etkileri mevcuttur. Anne karnında başlayan erken yaşam ortamının iskelet kas sistemi üzerinde uzun vadeli sonuçları mevcuttur⁽²²⁾. Doğum ağırlığı ve yetişkin dönemde kemik kütlesi ile ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda doğum ağırlığındaki her 1 kg artışın kemik mineral yoğunluğunda 1,49g ve kalça kemiğinde kemik mineral yoğunluğunda 1,41g'lık artış ile ilişkilidir⁽²⁾. Gebelik döneminde annenin beslenmesi, fetal beslenmenin temel belirleyicisidir ve çocukluk döneminde kemik kütlesi üzerine etkileri mevcuttur⁽²²⁾. Bir başka çalışmada çocukluk çağındaki zayıflığın yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalça kırığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Gebelik döneminde beslenmenin fetusun kemik gelişimi üzerine etkileri aşikardır, bunun dışında annenin serum D vitamini düzeyi ve kalsiyum alımı da kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi üzerine etkileri mevcuttur. Gestasyonel dönemde yetersiz serum D vitamini düzeyi olan annelerin çocuklarında tüm vücut ve lomber kemik mineral yoğunluğu ve kemik kütlesi düşük bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

Anne karnında başlayan kemik gelişim süreci doğum sonrasında devam etmekte ve süt çocukluğu döneminin sonuna kemiğin logitudinal büyümesi ekstremitelerde, gövdeye göre daha fazla olmaktadır. Adölesan döneme kadar bu şekilde devam eder. Puberte döneminde seks hormonlarının salgılanması ile aksiyal kemik büyümesi hızlanır. Kemiklerin antropometrik büyümelerinin yanında kemik kütlesi de puberte döneminde hızla artar. Adölesan dönemde gerçekleşen ve vücut kompozisyonunun yansıyan bu büyüme ve gelişmenin sağlıklı beslenme ile desteklenmesi gerekir. Bu dönemde yetersiz beslenen çocuklarda lineer büyüme geriliği, kronik beslenme yetersizliği, pubertenin başlama yaşında gecikme ve matürasyon sürecinin hızında yavaşlama olur. Yetersiz beslenme zirve boy uzamasının gecikmesine neden olur. Her ne kadar osteoporoz yaşlı popülasyonda sıklıkla görülse de erken yaşlarda, özellikle kemik gelişiminin en hızlı olduğu dönemlerde kemik kütlesinde mineral birikimi ve ileri yaşlarda ortaya çıkan kemik kayıpları arasındaki denge, osteoporozun gelişimini belirleyen önemli bir faktördür⁽⁴⁾.

İlerleyen yaşlarda kemik yapısında meydana gelen değişimler ve yaşam şekli osteoporoz riskini daha da arttırmaktadır. Özellikle kadınlarda gebelik ve laktasyon döneminde yetersiz kalsiyum alımı, düşük D vitamini düzeyleri ve yetersiz beslenme vücut depolarının hızlı bir şekilde azalmasına ve kemik dokudan kalsiyumun hızlı bir şekilde kullanılmasına neden olmaktadır. Gebelik döneminde, hormonal değişiklikler, ağırlık artışı, aktivite kısıtlanmasına neden olabilen gebelik komplikasyonları, ilaç kullanımı maternal kemik sağlığını etkilemektedir. gebelik ve laktasyon döneminde kemik ve mineral metabolizmasındaki değişiklikler fetüse yeterli kalsiyum geçişine izin vermektedir. Maksimal kemik kitlesi, erkek ve kadında 35 yaşlarında sağlanır, 40 yaşından sonra yılda %0.5 arasında kayıp başlar⁽¹⁰⁾. İnsan yaşamı süresince kemik kütlesi kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %40-50'dir. Kayıp kadınlarda daha erken başlamakta ve erkeklere göre daha hızlı olmaktadır. Kadınlarda kemik kitlesi kaybı over fonksiyonunun kaybıyla hızlanır. Menopozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir ve bir kadın bu dönemde kemik yoğunluğunun %20 kadarını kaybeder. Menopoz sonrası ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl içinde %3.9/yıl, bunu izleyen yıllarda ise %1/yıl dolaylarındadır^(10,18). Hormonlar kemik yapısının önemli düzenleyicileridir. Östrojen normal kemik olgunlaşması ve mineral kazancı için gereklidir. Premenopozal dönemde estradiolün normal düzeylerde olması, iskeleti kemik döngüsündeki negatif artışa karşı korumaktadır. buna bağlı olarak menopozun erken döneminde oluşan östrojen yetersizliği ile birlikte diyetle kalsiyum ve D vitamininin yetersiz olması barsaktan kalsiyum emiliminin azalması serum kalsiyum düzeylerinin düşmesine neden olur. buna bağlı olarak paratiroid hormonunun arttırılması kalsitriolün azalması sonucu yüksek kemik rezorpsiyonu oluşur ve kemik kaybı görülür. Benzer şekilde diyetle sodyum alımı östrojen yetersizliğinde idrarla kalsiyum atımının artmasına ve kemik kaybı riskine yol açar⁽¹⁸⁾.

OSTEOPOROZDA RİSK FAKTÖRLERİ

Yaşam süresi içinde osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve değiştirilebilir majör ve minör risk faktörlerinin modifiye edilerek kırık

oluşumunun önlenmesi gerekmektedir. Konsensus raporlarında risk faktörleri değerlendirildiğinde pratikte majör risk faktörleri arasında önemli olan 4 anahtar risk faktörü: süşük kemik mineral yoğunluğu, osteoporotik kırıklara ait aile hikayesinin olması, 40 yaş sonrası önceden oluşmuş frajilite kırığı, 65 yaş üstü olunmasıdır. Bu risk faktörlerinin dışında yapısal ve genetik faktörler, yaşam şekli ve beslenme, ilaç kullanımı ve kronik hastalık öyküsü, düşme risk faktörleri, immobilizasyon gibi faktörler de osteoporoz gelişme riskini atırmaktadır⁽²⁸⁾.

Uzun süreli furosamide grubu diüretikler, antikonvülsan ve kortikosteroid grubu ilaçların kullanımı yaygın kemik kaybına yol açarak fraktür gelişimine neden olabilir. Ayrıcamethotrexate ve antikoagülan gibi ilaçların ise, kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır⁽²⁹⁾.

Tüm bu risk faktörleri içinde yaşam şekli değişikliği ve beslenme alışkanlıkları osteoporozdan korunmada en önemli konu başlıklarını oluşturmaktadır.

Osteoporozdan korunmasa iki yaklaşım mevcuttur. Primer korunma topluma yönelik olan doruk kemik kütesinin en yüksek düzeyde tutulması için intrauterin dönemden itibaren yaşamın her evresinde bireylerin bilinçlendirilmesidir. Topluma yönelik korunmada beslenme ve fiziksel aktivite en etkin faktörlerdir. Sağlıklı beslenme, kalsiyum alımının sağlanması ve D vitamini düzeylerinin korunması ve fiziksel olarak aktif olunması önerilmektedir. İkincik koruma, yüksek risk yaklaşımı, risk grubunda olan bireylerin tespit edilmesi ve bunun için öncelikle farkındalık ve eğitim programlarının uygulanmasını içermektedir. Farkındalık ve koruma programları multi disipline bir çalıma gerektirmektedir⁽⁹⁾.

FİZİKSEL AKTİVİTE VE BESLENME

Sedanter yaşam tarzı ve alkol, sigara kullanımı osteoporoz için risk faktörü olarak gösterilmektedir. Rehber önerilerde düzenli fiziksel aktivite yaşam şekli değişikliği yapılması tüm kronik hastalıklar için önleyici ve koruyucu faaliyetler içinde yer almaktadır.

Fiziksel aktivite, pik kemik kütlesinin oluşumuna, kazanılmış kemik mineral yoğunluğunun sürdürülmesine ve yük binen iskelet bölgelerinde fraktür riskinin azalmasına katkıda bulunurken sedenter yaşam tarzının ise artmış fraktür riskiyle birlikte olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Fiziksel aktivite, kemik kitlesinin yapısal yeterliliğini devam ettirir ve düzeltir. Fiziksel aktivite ile yükün iskelete nakledilmesi ya vücut ağırlığı taşıma aktivitesinden kemiğin direkt etkilenmesi ya da yapışan kası çekmek ve germek yoluyla olur. Yüksek seviyede fiziksel aktiviteler, kemik üzerinde yüksek düzeyde mekanik güç oluşturur ki bu mekanik güçler kemiğin kuvvetini artırır⁽⁹⁾.

Beslenme alışkanlıkları, yaşam şeklini oluşturan diğer bir önemli konudur. Yaşamın her evresinde beslenme kemik sağlığı için kilit noktayı oluşturmaktadır. Anne karnında başlayan beslenme ve kemik sağlığı, yaşamın ilerleyen evrelerinde osteoporoz riskinin temelini oluşturmaktadır. Yine adölesan dönemde kazanılan kötü beslenme alışkanlıkları yetişkinlik ve yaşlılık döneminde osteoporoz riskinde artışa neden olmaktadır.

Kalsiyum

Kalsiyum kemiğin temel mineralidir. Kemik gelişimi ve kemik kütlesinin idamesi için organizmada önemli rol oynar⁽²⁶⁾. Vücutta sadece beslenme yolu ile alınmaktadır. Besinler ile kalsiyum alımı günlük 400-1500mg olmasına karşılık bireysel farklılıklar ve beslenme alışkanlıkları kalsiyum alımını değiştirmektedir. Besinler ile alınan kalsiyumunun emilimi bağırsaklardan olmakta ve %25-60 oranında emilim sağlanmaktadır. Emilmeyen kısım feçes ve idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bağırsaktan emilim oranı yaş, kalsiyum tüketimi, D vitamini ve homeostatik sistemlerin çalışma durumu ile besinlerin kalsiyum içeriğine bağlıdır. Alınan kalsiyum aktif transport ile proksimal bağırsaktan, pasif difüzyon ile ince bağırsakların bir çok bölgesinden emilmektedir. Parasellüler kalsiyum emilimi günlük kalsiyum alımının %5'idir. Aktif transportla emilim D vitamininin aktif formuna bağımlı bir taşıma sistemidir ve emilim %20-70 arasındadır. Normal ve düşük

kalsiyum alımında aktif transport, yüksek kalsiyum alımında pasif difüzyon etkindir ⁽⁵⁾. Kalsiyumun optimal emilimi için mide asidi gereklidir. Alkolik bireylerde veya gastrik asit inhibasyonu yapan ilaç alanlarda kalsiyum emilimi azalır. Pankreas enzimleri ve safra yetersizliğine neden olan hastalıklarda kalsiyum emilimi azalabilir, tıkanma sarılıklarında D vitamini absorbe edilemediği için kalsiyum absorpsiyonu etkilenmektedir ⁽²⁶⁾.

Yetersiz kalsiyum alımı çocuklar, adölesanlar ve yetişkin dönemde sıklıkla görülmektedir. emziren annelerin yeterli süt üretimi için günlük 300mg kalsiyum yeterlidir. Anne yetersiz kalsiyum alsa da bebek için yeterli kalsiyumu sağlamaktadır. Çocukluk döneminde süt ve süt ürünleri günlük kalsiyum ihtiyacının %80'nini karşılamaktadır ⁽²²⁾. Adölesan dönemde beslenme alışkanlıklarının değişmesi, aileden bağımsız beslenme tercihlerinin yapılabilir olması ve psik-sosyal faktörler yetersiz kalsiyum alımına neden olan öğün atlama, fastfood tüketimi ve öğün atlama gibi beslenme davranışlarının sıklıkla ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Adölesan ve yetişkin dönemde şekerli ve gazlı içecek tüketiminin süt tüketiminin yerine geçmesi diğer bir kalsiyum alımını bozan etmendir. Adölesan kızların kısıtlayıcı beslenme alışkanlıkları ve hızlı kilo verdiren beslenme programlarına daha çok eğilmeleride kalsiyum alımının yetersiz olmasına neden olmaktadır ⁽⁴⁾. Amerikan Ulusal Beslenme araştırmasına göre 14-18 yaş arasındaki adölesan erkeklerin yaklaşık yarısı, adölesan kızların ise %10'nunun kalsiyum alımı istenilen düzeyin üzerinde olduğu gösterilmiştir ⁽¹²⁾. Bir başka büyük ölçekli çalışmada erkek adölesanların kalsiyum alımı kızlara göre daha yüksek, pek çoğunun ise yetersiz kalsiyum aldıkları bulunmuştur ⁽²¹⁾.

Sağlıklı erişkinlerde kalsiyumdan fakir beslenme kemik döngüsünün hızını arttırmakta, kalsiyumdan zengin diyet ise döngünün hızını yavaşlatarak parathormonu stimüle eder ve döngü aktivasyonunu artırır. Sonuç olarak yıkım artar ve kemik kitlesinde azalma olur. Bu nedenle yaş gruplarına göre kalsiyum alımının sağlanması gerekmektedir ⁽⁹⁾. Yaş gruplarına göre önerilen günlük kalsiyum miktarları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Yaş Gruplarına Göre Günlük Kalsiyum Alım Düzeyleri (International Osteoporosis Foundation)

Yaş grubu	Kalsiyum (mg/gün)
İnfant ve çocuk	
0-6 ay	300-400
7-12 ay	400
1-3 yaş	500
4-6 yaş	600
7-9 yaş	700
Adolesan	
10-18 yaş	1300
Kadın	
19 yaş- menapoz	1000
postmenapoz	1300
Gebelik süresince	1200
Laktasyon	1000
Erkek	
19-65 yaş	1000
+ 65 yaş	1300

Kalsiyumun en iyi kaynağı süt ve süt ürünleridir. Pekmez, susam, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar, yeşil yapraklı sebzeler ve kuru meyveler kalsiyumun iyi kaynaklarıdır. Yumurta, portakal, limon ve çilekte kalsiyum içermektedir. Dengeli beslenme için her besin grubunda yeterli miktarda tüketim kalsiyum alımının da yeterli olmasını sağlayacaktır⁽¹⁸⁾.

Kemik sağlığının korunması ve kalsiyum Emilimi için gerekli olduğu bildirilen besin öğelerinden biride magnezyumdur. Menopoz sonrası kadınlarda supplement olarak kullanımının sonuçlarına yönelik veriler yeterli değildir. Magnezyum yanında potasyum ve fosfor da kemik sağlığı ve kemik yapısı için önemli olan besin öğeleridir⁽¹⁸⁾.

Tablo-2. Bazı Süt ürünlerinin her 100g bulunan kalsiyum, potasyum, fosfor ve protein miktarları (T, 2014)

Süt ürünü	Kalsiyum(mg)	Potasyum(mg)	Fosfor (g)	Protein (g)
Tam yağlı süt	119	151	93	3,3
Yağsız süt	122	156	101	3,4
Az yağlı yoğurt	183	234	144	5,3
Meyveli az yağlı yoğurt	169	216	133	4,9
Kaşar peyniri	721	98	512	24,9
Köy peyniri	86	137	190	10,3
Dondurma (çikolata)	131	177	116	4,1

D Vitamini

D vitamini kalsiyum emiliminde kemik sağlığının korunmasında, kas performansının sağlanmasında ve kronik hastalıklardan korunmada önemli rol oynamaktadır⁽¹⁸⁾. D vitamini yetersizliği dünya çapında pek çok yetişkinde görülmektedir. güneş ışınlarından minimal düzeyde yararlanımın olduğu bölgelerde yaşayan, obez olan, koyu ten rengine sahip, güneş ışınlarından medikal ya da kültürel nedenlerle yararlanamayan ve bağırsakta D vitamini emilimini azaltan bir hastalığa sahip olan kişiler D vitamini yetersizliği riski altındadır.

D vitamininin kemik sağlığı üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri mevcuttur. Serum D vitamini düzeyi yüksek olan kişilerde kalsiyum emilimi daha yüksek oranda olmaktadır⁽¹¹⁾. Kemik mineralizasyonunda önemli rol oynamaktadır. İliak biyopsi alınan ve patolojik mineralizasyon defekti olan hastaların serum D vitamini düzeyleri 20ng/ml altında saptanmıştır. Düşük serum PTH konsantrasyonu ile birlikte yüksek serum D vitamini düzeyi, PTH kaynaklı kemik kaybının azalmasını sağlamaktadır⁽²⁵⁾. Günlük 20ng/ml altında D vitamini alımı kalsiyum emiliminde etkin değildir ancak 30ng/ml kemik mineral yoğunluğunda olumlu etkiler göstermektedir. Bu düzey yaş, boy, kilo, mevsim, coğrafi bölge, beslenme ve ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir. Günlük alınması önerilen D vitamini düzeyleri yaş gruplarına göre Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3. Günlük Yaş Grublarına Göre Alınması Önerilen D Vitamini Miktarları (International Osteoporosis Foundation)

Yaş grubu	RNI (IU/d)	RNI (µg/d)
0-9 yaş	200	5
10-18 yaş	200	5
19-50 yaş	200	5
51-65 yaş	400	10
65+ yaş	600	15
Gebelik	200	5
Laktasyon	200	5

D vitamininin temel kaynağı güneş ışıklarıdır. Deride mevcut olan ön maddeden kana geçen prehormondan önce karaciğerde 25 hidroksi kolekalsiferol, daha sonra böbrekte hidroksilasyona uğrayarak, aktif hormon 1,25 hidroksi kolekalsiferole dönüşür. Bağırsaktan fraksiyonel kalsiyum absorpsiyonu kandaki 1,25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleriyle pozitif orantılıdır. Besinlerde yeterli miktarda bulunmasa da bir miktarı besinlerle karşılanmaktadır. D vitamini kaynağı olarak yağlı balıklar (somon, uskumru, kılıç balığı, morina, ton balığı, kaya balığı, ringa), balık yağı, yumurta sarısı, peynir ve bazı mantar çeşitleri kullanılabilir⁽²⁶⁾.

Protein

Proteinler kemik sağlığı üzerinde etkin olan bir diğer besin ögesidir. Proteinler vücut için gerekli olan aminoasitleri içerir ve kemik matriksinin yapılanmasını sağlar. Beslenme ile alınan proteinler kemik yapımını uyararak benzeri büyüme faktörü-1'i aktive ederler. Yetersiz protein alımı dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü-1'in azalmasına neden olmaktadır. Protein ihtiyacının karşılanamaması, çocuk ve adölesanlarda malnutrisyona bağlı protein yetersizliği, gecikmiş iskelet büyümesi ve düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olmaktadır. Yaşlı bireylerde kas proteinlerinin azalması ile karakterize sarkopeni ile düşme, kırık rikkinde artış hareket koordinasyonunda azalmaya neden olmaktadır⁽²⁶⁾. Framingham Osteoporoz Çalışması, yaşlı kadınlarda yeterli protein alımının

kemik kaybının azaltılmasının yanında kalça kırıkları sonrasında mortalite, ve hastanede kalış süresinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁸⁾. Proteinlerin yetersiz alımlarının yanında fazla protein alımı da kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Proteinden zengin diyetlerin idrarla kalsiyum atılımını artırmaktadır. Bu etki, yüksek fosfat içeriği ve beraberindeki asidik yüklenme nedeniyle hayvansal proteinlerde daha fazladır. Yüksek proteinli diyetler aynı zamanda fosfor alımını da arttırmaktadır. Yüksek fosfat alımı idrarla kalsiyum atılımını azaltırken feçesle atılımını artırmaktadır. Protein kalsiyum metabolizmasını değişik yollarla etkilemektedir. Proteinler organik asitlere metabolize olur ve bunlar da kemik minarelleri yardımıyla tamponlanırlar. Proteinle birlikte bikarbonatların verilmesi durumunda kalsiürinin azalması bu görüşü desteklemektedir. Yüksek hayvansal protein içeren bir beslenme özellikle, böbrek fonksiyonlarında yavaşlama nedeniyle tamponlama kapasitesinin azaldığı yaşlı kişilerde kalsiyum homeostozisini olumsuz etkileyebilir. Proteinler ayrıca glomerül filtrasyon hızını artırarak da kalsiyum atılımını etkilemektedirler. Normal bir beslenme düzeninde protein alımı genellikle kalsiyum alımı ile bağlantılıdır. Vücuttaki adaptif mekanizmalar sayesinde bağırsaktan kalsiyum emiliminde artış yoluyla, fazla proteinin olası kalsiyum kaybettirici etkisinin normal sağlıklı kişilerde büyük oranda önlendiği düşünülmektedir⁽⁸⁾.

Beslenmesi normal olan çocuk ve adölesanlarda protein alım miktarı 0.8-1.5g/kg/gün, sağlıklı yetişkin bireyler için önerilen protein alım miktarı 0.8-1g/kg/gün'dür⁽²⁶⁾. Avrupa Geriyatrik Tıp Derneğinin uluslar arası çalışma grubunun 2013'de yaşlılarda günlük protein gereksinmelerine yönelik olarak önerileri⁽³⁾:

- Sağlıklı yaşlı bireylerin protein gereksinmeleri genç bireylere göre daha fazladır, 1-1.2g/kg/gün
- Bazı yaşlı bireylerin akut veya kronik hastalık nedeniyle günlük protein ihtiyaçları artmaktadır, 1,2-1,5g/kg/gün,
- Ciddi hastalık ve malnutrisyon varlığında 2g/kg/gün
- Böbrek yetmezliği durumunda protein kısıtlaması
- Yetersiz besin ve protein alımı durumunda protein suplementasyonu ve egzersiz önerilmektedir.

Vücut ağırlığı

Obezite ve frajilite kırıkları dünya genelinde sıklıkları giderek artan iki önemli halk sağlığı sorunudur. Obezitenin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inme gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşumunda etkisi olması dışında, frajilite kırığı riskini de artırdığı yönünde bulgular nedeniyle dikkat çekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması şeklinde tanımlamaktadır⁽²³⁾. Postmenopozal 54 kadın hastanın incelendiği bir çalışmada vücut kitle indeksi ile femur boyun kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuş ve postmenopozal kemik kaybının önlenmesi için vücut ağırlığının osteoporozdan koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür⁽³³⁾. Beden kitle indeksi (BMI) yüksek olan bireylerde yüksek kemik mineral yoğunluğu görülmesi ve kalça kırık sıklığının düşük olması yönündeki klinik gözlemlerin de etkisi ile uzun yıllar obezitenin kırıklara karşı koruyucu olduğu görüşü savunulmuştur. Bu görüşün dayanak noktası yüksek vücut ağırlığının neden olduğu mekanik yüklenmenin kemik mineral yoğunluğunda artışı sağladığı yönündedir. Bunun yanında yüksek yağ kitlesi mekanik yüklenme kemik kütlelerinde apoptozu azaltarak osteoblast proliferasyonunu arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek vücut ağırlığının osteoporoz için bir koruma olmadığı, kemik mineral yoğunluğunun her obez bireyde yüksek olmayacağı, osteoporoz ve obezitenin ortak patofizyolojik mekanizmaların sonucu olabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır^(6,20).

Obezite kemik ilişkisinin en önemli göstergelerinden birisi osteoblastlar ve adipositlerin aynı mezenkimal kök hücrelerden köken almalarıdır. Obezitenin neden olduğu artmış adipogenez, osteoblast yapımında azalmaya neden olmaktadır. Obezite düşük seviyeli bir kronik enflamasyon ile ilişkilidir⁽²⁰⁾. Obez bireylerde C reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksektir ve yüksek CRP düzeyleri ile düşük kemik mineral yoğunluğu ve kırık riskinin artmasıyla ilişkilidir⁽⁷⁾. Obez kişilerde IL-6 ve TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Obezitenin proenflamatuvar sitokinler üzerinden nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) upregülasyonuna ve sonuç olarak osteoklast aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. IL-6 ve TNF- α ayrıca insülin direncinin artmasına ve tip-

2 diyabet gelişimine neden olmaktadır. İnsülin osteoblastları stimüle eder, insülin direnci durumunda ise kemiğin olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Yüksek insülin düzeyleri osteokalsin karboksilasyonunu azaltıp, RANKL yapımını artırarak kemik yıkımını arttırmaktadır (20).

Yapılan çalışmalarda obez bireylerin serum D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (31). Serum parathormon (PTH) seviyeleri ise vücuttaki yağ kitlesi ile orantılı olarak artmaktadır. Yüksek PTH düzeyleri özellikle kortikal kemiği olumsuz etkileyerek; humerus ve ayak bileği gibi kortikal kemiğin yoğun bulunduğu bölgelerde kırık riskinin artmasına yol açmaktadır (20).

Kırık geçiren obez hastalarda postoperatif komplikasyonlar, komorbidite, hastanede yatış sürelerinin uzaması, yüksek beden kütlelerinin rehabilitasyon sürecine olumsuz etkileri gibi nedenlerle obez olmayanlara göre morbidite ve ekonomik kayıpların daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca obez kişilerde tedavi sonrasında uzun dönem yaşam kalitesinin daha düşük, fonksiyonel kayıpların ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (20).

Tuz Kullanımı ve Osteoporoz

Beslenme ile sodyum alımının artması sonucu, sodyum atılımının artmakta, beraberinde artan kalsiyum atılımı kemik mineral yoğunluğunu azaltması osteoporoz için hazırlayıcı ve bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (13). Postmenapozal kadınlarda diyet kalsiyum ve tuz miktarının kalsiyum mekanizması ve kemik sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, diyetle kalsiyum (yüksek ve düşük) ve tuz (yüksek ve düşük) alımını düzenlediği 5 haftalık beslenme planlaması ile takip edilen kadın katılımcılarda, yüksek tuz ve yüksek kalsiyum alımının sağlandığı beslenme programlarında kemik kalsiyum dengesinin anlamlı düzeyde etkilendiği ve üriner kalsiyum atılımında önemli bir artış olduğu belirlenmiştir (27). Her ne kadar beslenme yüksek tuz miktarı alımı sağlık açısından risk oluşturmuş olsa da kemik mineral yoğunluğunu ve osteoporoz riskini doğrudan arttırdığına yönelik kanıtlar yeterli değildir.

OSTEOPOROZDAN KORUNMAK YAŞAM SÜRESİNCE ÖNERİLER

Osteoporoz oluşumunda besin öğelerinin ve beslenme alışkanlıklarının oluşturduğu faktörler korunmada ve tedavi sürecinde önemli yer tutmaktadır.

Osteoporozdan korunmak için sağlıklı ve dengeli beslenme;

1. İdeal vücut ağırlığının korunması hem osteoporoz hem de diğer kronik hastalıklardan ve yan etkilerinden korunmayı sağlamaktadır. Artan vücut ağırlığı osteoporoz riski yüksek olan kişilerde kemik hasarlarının artmasına ve kırılan kemiğin iyileşme sürecini olumsuz etkilemekte, fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına ve hareketsiz bir yaşama neden olmaktadır. Fazla kilolu olan kişilerde doğru beslenme planlamasının yapılması kemik mineral yoğunluğunun korunmasını, sağlıklı ve bilinçli beslenmeyi sağlamaktadır.
2. Kalsiyum, kemik sağlığı için ön plana çıkan bir mineral olmasına karşılık, tüm vücut fonksiyonları için önemlidir ve belirli bir düzeyde bulunması gerekmektedir. Kalsiyum ihtiyacının yeterli düzeyde karşılanamaması, vücutta kalsiyum deposu olan kemiklerden kullanılması anlamına gelir ki bu durum kemik yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Kalsiyum ihtiyacı cinsiyet, yaş ve osteoporoz riskine bağlı olarak değişse de özellikle kemik gelişiminin doruk noktaya eriştiği adolesan dönem, gebelik- emzicilik ve menapoz sonrasında günlük 1000-1500mg'dır. İhtiyacın karşılanması için kalsiyumdan zengin besinlerin günlük olarak tüketilmesi gerekmektedir. En iyi kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir. Bir su bardağı süt veya yoğurttta yaklaşık olarak 220- 240mg, 50g beyaz peynirde yaklaşık 50mg kalsiyum vardır. Koyu yeşil yapraklı sebzeler, kuru meyveler, kurubaklagiller, yağlı tohumlar diğer kalsiyum kaynakları olarak kullanılabilir.
3. Osteoporoz riskinin azaltılması için sadece kalsiyum alımının artması yetmemektedir. Bunun yanında besinlerle yeterli düzeyde karşılanması zor olan temel kaynağı güneş ışınları ile sentezlenen D vitamininin de yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Çok az bir miktar, yaklaşık olarak %10'nu besinler ile karşılanmaktadır. En iyi kaynak balıktır.

4. Yüksek düzeyde hayvansal protein alımı kalsiyumun idrarla atımını arttırmaktadır. Bu nedenle tek çeşit beslenme programları uygulamak yerine dengeli protein alımını sağlayan beslenme seçenekleri tercih edilmelidir.
5. Aşırı miktarda kahve tüketimi kalsiyum atımını arttırmakta, aşırı alkol tüketimi kalsiyum emiliminde azalmaya neden olmaktadır. Asitli içeceklerin tüketilmemesi önerilmektedir.
6. Düzenli fiziksel aktivite kas kütlesini ve kemik kütlesini korunmasında önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Arasıl T. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. *Türkiye Klinikleri J PM and R* 2012; 5:3-5.
- 2- Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22:1323-1334
- 3- Bauer J, Biolo G, Cederholm T. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:542-559.
- 4- Büyükgebiz B. Adölesan döneminde yoğurt öncelikli olmak üzere süt ve süt ürünleri tüketimi ve önemi. [yazan] Yücecan S. Yoğurt Lezzetin ve Sağlığın Öyküsü. Danone Enstitüsü Beslenme Serileri, İstanbul 2014.
- 5- Cormick C. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002; 132:3428-30.
- 6- Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1629-36.
- 7- Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Sur Res* 2011; 6:30.
- 8- Dinç A, Eryavuz M. Osteoporoz ve Diyet. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8:89-93.
- 9- Eskiurt N. Osteoporozdan Korunma; Genel Önlemler (Kalsiyum, D vitamini ve Fiziksel Aktivite). *Türkiye Klinikleri* 2012; 5:3.
- 10- Fakılı FE. Menapoza girmiş kadınların beslenme durumları ile fiziksel aktivite ve beslenme bilgi düzeylerinin belirlenmesi. s.l. : Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2013; Cilt Yüksek lisans bitirme tezi.
- 11- Farr JN, Amin S, Melton LJ 3rd, Kirmani S, McCready LK, Atkinson EJ, Muller R, Khosla S. Bone strength and structural deficits in children and adolescents with a distal forearm fracture resulting from mild trauma. *J Bone Miner Res* 2014; 29:590-599.

- 12- Health., American Academy of Pediatrics Committee on School. Policy Statement, soft drinks in schools. *Pediatrics* 2004; 113(1):152-4.
- 13- Ilich JZ, Brownbill RA, Coster DC. Higher habitual sodium intake is not detrimental for bones in older women with adequate calcium intake. *Eur J Appl Physiol* 2011; 109:745-755.
- 14- International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation. <http://www.iofbonehealth.org>.
- 15- JavaidMK, Eriksson JG, Kajantie E, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Cooper C. Growth in childhood predicts hip fracture risk in later life. *Osteoporos Int* 2011; 22:69-73.
- 16- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study G. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367:36-43.
- 17- Karnis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11(3):192-202.
- 18- Köksal E. Kadın ve Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet* 2015; 1(1).
- 19- Melikoğlu MA. Osteoporoz Tanımlama ve Sınıflaması. *Türkiye Klinikleri J PM and R* 2012; 5(3).
- 20- Mesci E. Obezite ve fragilite kırıkları. *Medeniyet Medical Journal* 2016; 31(1):58-64.
- 21- Mesias M, Seiquer I, Navarro MP. Calsiyum nutrition in adolescence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51(3):195-209.
- 22- Mitchell PJ, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon CM, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos Int* 2015; 26:2723-2742.
- 23- Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010; 25:292-7.
- 24- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(6):675-81.
- 25- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294:2336-2341.
- 26- Sözen T. Süt ve Süt ürünleri tüketiminin kemik sağlığına etkileri. [yazan] Yücecan S. Yoğurt Lezzetin ve Sağlığın Öyküsü. Danone Enstitüsü Derneği Beslenme Serileri, İstanbul 2014.
- 27- Teucher B, Dainty JR, Spinks CA. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(9):1477-1485.

- 28- Uğur M. Osteoporozda Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J PM and R* 2012; 5(3).
- 29- Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A, Balnaloğlu Ö, Eray İK. Osteoporozun sınıflandırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bir dakikalık osteoporoz risk testi. *Euras J Fam Med* 2013; 2(3):107-114.
- 30- World Health Organization. Who Scientific Group on the Assesement of osteoporosis at Primary Health Care Level. World Health Organization, Brussels 2007.
- 31- Worstman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreases bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-3.
- 32- Vuolo L, Barrea L, Savanelli MC, Savastano S, Rubino M, Scarano E, Soprano M, Illario M, Colao A, Di Somma C. Nutrition and Osteoporosis: Preliminary data of campania region of european personalized ICT supported service for independent living and active aging. *Translational Medicine* 2015; 13(3):13-18.
- 33- Yanık B, Atalar H, Külcü DG, Gökmen D. Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kütle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. *Turk J Osteoporos* 2007; Cilt 13.

İNDEKS

A

alendronat 158, 162, 179, 185
alkalen fosfataz 6, 7, 88, 139, 142, 144, 161, 222
analjezik 178, 191, 255, 256, 257, 258, 261

B

beslenme 18, 48, 90, 124, 134, 155, 156, 170, 171, 267, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 281, 282, 283, 284
bifosfonat 161, 225, 233
bilgisayarlı tomografi 96, 103, 125, 139, 172, 211, 232
biyomekanik 99, 118, 208, 233, 234, 238, 243, 269
boston breysi 193
buprenorfin 259
büyüme hormonu 13, 18, 49, 61, 171

C

C reaktif protein 139, 280
chairback ortezi 193
columna vertebralis 23, 24

D

denosumab 158, 162, 165, 181
dexa 43, 118, 153, 163, 172, 173, 217, 222, 225
diabetes mellitus 58, 61, 66, 92, 170, 171
dual photon absorpsiyometri 117
dünya sağlık örgütü 47, 95, 115, 116, 133, 134, 153, 169, 255, 268, 280

E

egzersiz 16, 48, 152, 155, 157, 190, 198, 200, 201, 224, 279
ekzon 72, 74, 76
end-plate 36, 37, 145, 245, 248
epidemiyoloji 205, 218
esr 71, 76
etidronat 180
etiyojoloji 48, 50, 109, 217, 218

F

faset eklem 37
fizik tedavi 163, 191, 224, 243
fraktürk 269
frax 119, 130, 134, 135, 136, 137, 152, 153, 154, 163

G

genetik 18, 23, 51, 57, 64, 69, 70, 124, 134, 170, 171, 217, 218, 224, 267, 270, 273

H

hemogram 86

hemokromatozis 170

hidroksiprolin 20, 89

hiperkalsiüri 49, 50, 51, 89, 144, 170, 171, 219

hiperparatiroidizm 19, 48, 50, 57, 58, 60, 62, 97, 98, 140, 152, 170, 216

hipertiroidizm 19, 48, 49, 58, 60, 61, 216

hipofosfatazya 142, 171, 220, 223

hipogonadizm 48, 50, 51, 58, 61, 63, 137, 152, 170, 217, 260

homeostasis 41, 52

hormon replasman tedavisi 160, 172

İ

ibandronat 158, 159, 162, 179, 184

intron 76, 77

J

jewitt ortezi 194, 196

juvenil osteoporoz 142, 215

K

k vitamini 171, 173

kallus 10, 13, 15, 17, 97, 100, 222

kalsitonin 11, 12, 18, 158, 161, 162, 173, 178, 191

kalsiyum 4, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 42, 48, 49, 51, 57, 59, 60, 62, 63, 71, 72, 74, 75, 78, 86, 87, 89, 96, 139, 140, 144, 145, 152, 156, 171, 172, 174, 175, 216, 217, 224, 239, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 281, 282, 283

kamalaşma 97, 100, 209, 210

kansellöz 3, 4, 15

kantitatif ultrasonografi 126

karsinomatozis 58

kemik 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 55

kemik dansitometre 115

kemik mineral yoğunluğu 43, 44, 47, 51, 95, 115, 116, 120, 121, 122, 131, 134, 135, 152, 158, 234, 271, 273, 280

kemik morfojenik protein 6, 60

kifoplasti 192, 243, 244, 247, 248, 250

kırık iyileşmesi 190

knight ortezi 193

kollajen 4, 7, 8, 12, 51, 64, 70, 141, 142, 216, 218, 219, 223, 225

kompresyon kırığı 107, 152, 195, 207, 208, 209, 216, 235
korpus 33, 36, 207, 209
kortikal 3, 4, 13, 30, 34, 35, 36, 42, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 108, 110, 111, 125, 126, 128, 140, 161, 225, 281
kortikosteroidler 58, 175, 256

L

looser zonları 142, 143

M

manyetik rezonans görüntüleme 96, 103, 190, 244
mavi sklera 219, 220, 223, 224
metastaz 102
mezenkimal kök 4, 5, 6, 8, 9, 14, 15, 17, 280
milkman kırıkları 142
molded tıso 194
morfin 258
multipl myelom 49, 58, 63, 143, 144, 171

O

oksikodon 258
omur 23, 24, 25, 26, 36
omurga 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205
opioid 191, 256, 258, 259, 260, 261, 262, 263
ortez 191, 192, 194, 195, 196, 197, 200
osteoblast 4, 5, 6, 7, 8, 9, 17, 19, 49, 52, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 88, 91, 161, 178, 181, 187, 280
osteogenesis imperfecta 19, 58, 141, 142, 170, 171, 215, 217, 218, 221, 224
osteindüksiyon 16, 17
osteointegrasyon 17
osteokalsin 7, 10, 12, 19, 75, 88, 89, 91, 139, 281
osteoklast 5, 7, 9, 12, 57, 59, 62, 65, 161, 178, 181, 280
osteokondüksiyon 17
osteomalazi 19, 50, 87, 89, 98, 103, 142, 176, 220
osteopeni 18, 61, 64, 95, 96, 116, 123, 134, 140, 152, 153, 169, 231, 269
osteoporotik kırık 30, 43, 50, 95, 98, 109, 116, 126, 134, 135, 136, 176, 189, 190, 198, 211, 268
osteoporoz 6, 20, 28, 30, 33, 35, 37, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 69,

86, 87, 90, 95, 96, 98, 103, 111, 115, 116, 117, 118, 120, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 131, 133, 134, 138, 140, 142, 147, 151, 152, 153, 155, 162, 169, 170, 171, 176, 177, 180, 185, 189, 190, 199, 200, 205, 207, 215, 216, 217, 220, 224, 231, 232, 233, 238, 240, 243, 255, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 278, 280, 281, 282, 283

osteosit 4

P

paget hastahğı 19, 50, 103, 144, 145, 161, 220

paratiroid hormon 11, 49, 57, 71, 72, 87, 139, 145, 158, 160

pedikül 26, 34, 37, 108, 234, 236, 237, 238, 239, 246

periost 3, 6, 13

polimetilmetakrilat 244

polimorfizm 70, 74, 75, 76, 78

primer osteoporoz 47, 58, 59, 123, 171, 217

prokollajen 4, 19, 219

R

radyodiyagnostik 95

radyografik absorbsiyometri 126, 172

raloksifen 158, 160, 162

raney ceketi 193

rankl 5, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 158, 162, 181, 280, 281

rehabilitasyon 131, 137, 163, 170, 190, 200, 201, 222, 224, 261, 281

remodelling 14, 15, 16, 18

renal osteodistrofi 98, 145

risedronat 158, 159, 162, 179, 187

romatoid artrit 49, 58, 64, 135, 136, 154, 170, 171

rugger jersey 145, 146

S

saville indeksi 99

schmorl nodülleri 210

sekonder osteoporoz 47, 58, 60, 86, 87, 124, 142, 171, 215, 217, 224

senil osteoporoz 42, 59

sigara 18, 44, 48, 49, 50, 51, 124, 134, 135, 136, 152, 154, 157, 163, 170, 171, 267, 270, 273

single photon absorbsiyometri 117

sistemik mastositozis 63

skolyoz 121, 141, 210, 219, 221, 225, 231

spinal deformite 206, 208, 232, 243

T

T-skoru 153, 158, 215

tapentadol 258

taylor ortezi 194

tens 191
tibolon 173, 180
tiso 192, 193, 194, 195, 196, 197

U

ulusal osteoporoz vakfi 153

V

vakum fenomeni 106, 108, 110
vdr 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 80
vertebra 26, 28, 33, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 60, 62, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 111, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 134, 135, 142, 144, 145, 152, 153, 154, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 170, 176, 177, 180, 189, 190, 195, 196, 198, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 225, 232, 237, 238, 239, 243, 244, 245, 246, 247
vertebra plana 100, 101, 102, 244
vertebroplasti 243, 244, 250
vitamin d 12, 48, 51, 52, 53, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 79, 80, 81, 92, 139, 140, 142, 145, 166, 167, 183, 184, 185, 186, 188, 284, 285

W

williams ortezi 193
wolff kanunu 9

Z

Z-skoru 215, 216, 222
zoledronik asit 158, 159

