

Bölüm 5

OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİ, SEMPTOM, TANI VE TEDAVİSİ

Fatma Gönül BURKEV¹

GİRİŞ

Kas iskelet sistemi kemikler, kaslar, ligamentler, tendonlar ve diğer bağ dokularından oluşmaktadır. Kas iskelet sistemi hareketin sağlanmasında sinir sistemi ile birlikte işlev görür. İskelet sisteminde depolanan kalsiyum ve diğer minerallerin gerekli durumlarda kullanılmasını sağlayarak homeostazisin korunmasında da rol oynamaktadır (1,2).

Kemikte yapısal değişikliklere, kemik dansitesinde ve kuvvetinin azalmasına çeşitli kemik metabolizma hastalıkları neden olmaktadır. Bu hastalıklardan osteoporoz dünya genelinde ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan sağlık sorunudur (3). Genetik hastalıklar, yaşam biçimi, endokrin, otoimmün ve romatolojik kronik hastalıklar osteoporoz için risk faktörleridir. Osteoporozla bağlı oluşan kırıklar ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (4). Bu nedenle osteoporozun tedavisinden daha çok risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve korunma önemlidir.

KEMİKLER VE KEMİĞİN YAPISI

İskelet sistemini oluşturan kemikler, iskelet kas bağlantısı ve hareketi, uygun pozisyonda hayati yapıların korunması ve devamlılığı; vücudun dengesinin sağlanması ve şeklinin korunmasını sağlar. Kemikler kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi minerallerin depolanması ve hematopoetik doku için kan hücrelerinin üretimi belirli kemiklerin kemik iliği kavitesinde gerçekleşmektedir (2).

¹ Uzm. Hemşire, Kayseri Şehir Hastanesi, fatmaburkev@gmail.com

Kemiklerin Sınıflandırılması

Kemikler gelişim evrelerine göre primer (olgunlaşmamış) ve sekonder (olgun) kemik dokusu vardır. Primer kemik dokusu intrauterin hayatta oluşmaya başlar şekillenir, gelişimle birlikte olgunlaşır sekonder yapıya dönüşür. Sekonder kemik dokusu lamelli bir yapı gösterir. Sekonder kemikler yapılarına ve şekillerine göre farklı tipte sınıflandırılır (2).

Kompakt (Kortikal) Kemik Yapısı :

Kemiğin dış katmanını oluşturan kompakt kemik dokusu daha sert yapıdadır. Kompakt kemikte osteonlar (haversian sistemleri) olarak adlandırılan silindirik yapısal birimler yoğun kemik yapısını oluşturur. Osteon yapısını sinir ve kan damarlarını içeren havers kanalı beslemektedir. Periosteum ve medüler boşluğun damar ve sinirlerini Volkman kanalı birbirine bağlar(2,5).

Süngerimsi (Trabeküler) Kemik Yapısı :

Süngerimsi kemik dokusu kompakt yapıya göre daha hafif ,ince yapıda, esneklik, gerilme gücü ve ağırlığı taşıyabilme özelliğine sahiptir. Bu kemik dokusunda kemik iliği bulunur. Kemik iliğinden kan kemik hücrelerine taşınır. Kompakt kemik yapısında bulunan havers ve volkman kanalları süngerimsi yapıda bulunmaz (6).

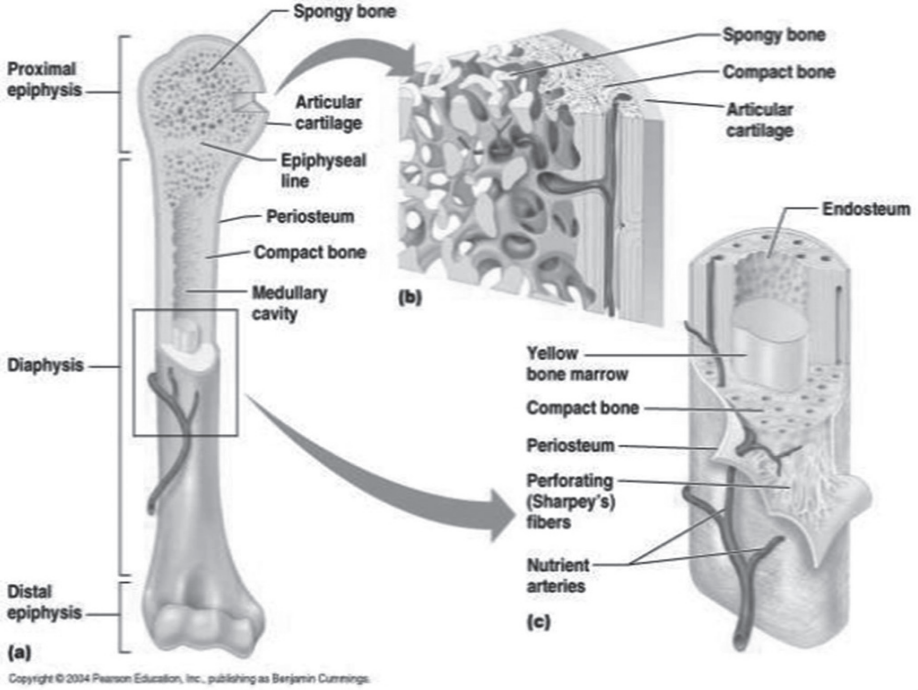
Şekillerine Göre Kemikler:

Kemikler şekillerine göre uzun, kısa, yassı ve düzensiz şekilli kemikler olarak sınıflandırılır. Uzun kemikler alt ve üst ekstremitelerde bulunur. Kısa kemikler el ve ayak bileklerindeki düzensiz şekilli kemiklerdir. Yassı kemikler iki katman süngerimsi kemik arasında bir katman süngerimsi kemikten oluşmaktadır. Çene ve omurga kemiklerini düzensiz kemiklerden oluşur (6).

Kemiğin Yapısı

Kemik dokusu hücreler, lifler ve hücre dışı matriksten oluşan yaşam boyu yenilenen bir bağ dokusudur. Kemikler periosteum adı verilen zarla çevrilidir. Periosteum dışta bağ doku tabakası ve içte osteoblastlardan faklılaşan osteo-progenitör hücrelerin fazla olduğu bölümlerdir. Kan ve lenf damarları bulunan bu yapı kemik oluşturucu (osteojenik) özelliindedir. Endosteum süngersi kemik boşluklarını ,kemik iliği boşluğunu ve kompakt kemik hava kanallarını saran zardır. Periosteum ve endosteumun başlıca görevi; kemik dokusunun beslen-

mesi, kemiğin büyümesi ve sürekli onarımı için gerekli yeni osteoblastların sağlanmasıdır (6).



Şekil 1. Kemik dokusu. (<https://www.slideshare.net/ArenUlaGabel/kemik-dokusu-88955361>)

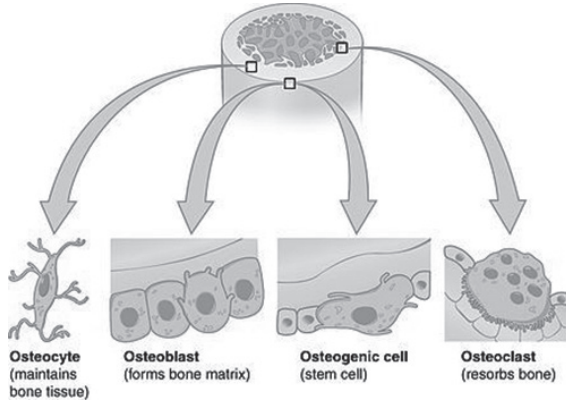
Kemik Matriksi

Kemik dokusunun %30-40'ını organik matriks, %60-70 'ini inorganik matriks bölümünden oluşur (7). Vücudumuzun dişlerden sonra en sert dokusu kemiklerdir. Kemik yapısında organik matriks kemiğin esnek yapısını oluşturur. Kemiğin organik bölümü %98'i matriks, %2 'si hücrelerden meydana gelmektedir (Kutlu ve Odabaşı 2004). Kemik matriks yapısında nonkollojen protein ve tip1 kollojen (% 95) bulunur. Büyüme faktörleri, sitokinler, proteoglikanlar, fosfolipidler, glikoproteinler ,osteoponin, osteokalsin nonkollojen olan önemli maddelerdir. Kemiğin organik yapısı kemiğin oluşumu ve onarımı için gerekli metabolik işlemlerle önemli rol oynar (2,8,9). Kemik dokusunun %70'i inorganik matriksten oluşur. İnorganik matrikste yüksek oranda hidroksiapatit kristaller

formunda kalsiyum fosfat(%85), magnezyum, sodyum ve potasyum ,kalsiyum florit ve alkali tuzlar bulunur. Kemiğin sertliğini inorganik yapısı sağlamaktadır (7,2,8,9).Ayrıca kemik dokuda yüksek oranda bulunan kalsiyum, kan kalsiyum seviyesi düştüğünde kana salınarak; kas kontraksiyonu, sinir impluslarında iletiler ve hücre membran geçirgenliğinde önemli rol oynamaktadır(10).

Kemik Hücreleri

Kemik dokusunun yapımında ve yenilenmesinde dört tip hücre çeşidi rol oynamaktadır. Bu hücre tipleri osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır(Şekil.2). (11-14).



Şekil.2. Kemik Dokusu Hücreleri

- **Osteoprogenitör Hücreler:**

Osteoprogenitör hücreler; periosteum, endosteum ve büyüyen kemiğin epifiz plağında, havers ve volkman kanallarını çevreleyen gevşek bağ doku içinde bulunan farklılaşmış hücrelerdir. Kemik morfolenik proteinleri (BMPs) dönüştürücü büyüme faktörleri tarafından harekete geçirildiğinde hücre bölünmesiyle (Mitoz bölünme) osteoblastlara dönüşürler (8).

- **Osteoblastlar**

Osteoblastlar kemik matriksini salgılayan ve kemiği oluşturan mezenkimal kaynaklı hücrelerdir. Osteoblastlar kemik hücrelerinin yaklaşık % 6 'sını oluşturur, tip1 kollojeni ve osteodi biçimlendiren kemik matriks proteinlerini (proteoglikan, glikoproteinler) sentezlerler. Osteosid mineralleşmemiş kemik

oluşumudur. Osteoblastlar kemik dokunun kalsifikasyonunda görev alır. Osteoblastlar tarafından kalsiyum ve fosfat seviyelerinin artmasını sağlayan alkelen fosfataz enzimi salgılanır. Kemik hasarı ve kırıklarında alkelen fosfataz düzeyinde görülen artış osteoblastların aktivitesi nedeniyle kemik yapım hızının arttığını gösterir. Osteoid içerisinde aktivileri azalarak osteositlere dönüşürler (15,16).

- **Osteositler**

Osteositler kemik dokunun canlılığından ve kemik matriksinin sentezi ve yıkımından sorumlu hücrelerdir. Kemik hücrelerinin yaklaşık %95'ini oluştururlar. Travma, yaşlanma ve apoptoz yoluyla osteositlerin ölümü, osteoklastlar tarafından kemik matriksinin rezorpsiyonuyla osteoblastlarla kemiklerin yeniden yapılanması sağlanır (17).

- **Osteoklastlar**

Hematopoetik progenitör hücrelerden köken alan çok çekirdekli yapıda kemik hücreleridir. Organik matriks ve mineral içeriği uzaklaştırarak kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirirler. Osteoklastların oluşumu kırmızı kemik iliğinin stromal hücreleriyle ilişkilidir. Stromal hücreler makrofajlar ve osteoklastların ayrışmasını sağlayan sitokinleri salgılar. Bu sitokinler osteoklast progenitör hücrelerini uyarma veya osteblastların parakrin sisteme katılma işlevini sağlar (15,18).

Kemiğin Yeniden Yapılanması ve Yıkımı (Kemik Remodeling)

Kemiğin yeniden yapılanması osteoklast hücreleri tarafından yaşlanmış kemik yapının kaldırılması ve yerine osteoblast hücrelerinin yeni kemik dokusunu oluşturması şeklinde olan döngü “Kemik Remodeling”olarak adlandırılır. Kemiğin yeniden yapılanması, hasarlı kemik dokusunun tamir edilmesi, maruz kaldığı yüke bağlı adaptasyonla kalınlaşma (gücünün artması) ve yaşlanan dokunun yenilenmesini sağlar.

Kemik yapım ve yıkım döngüsünü birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler osteoklastların uyarılmasını sağlayan; RANKL (receptor aktivator of NF-KB ligand interlökinler (IL-1,IL-6,IL-12,IL-17,IL-18), tümör growft faktör beta(TGF- β), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), paratiroid hormonu, d vitamini, kalsitonin gibi hormonlardır. Kemiğin yeniden yapılanması trabeküler ve kortikal kemik yapıda dört evrede oluşmaktadır. Bunlar; (19-22).

1. Evre: Aktivasyon

Kemik dokusunda kemik iliği öncül hücrelerinin kemikten ayrılması ile dirençli çok çekirdekli yapıdaki osteoklastlara dönüşümü ile yeniden yapılanmanın ilk aşaması aktivasyon evresi başlar. Paratroid ve tiroid hormonları aktivasyonun başlamasında etkilidir. Aktivasyon evresini kalsitonin ve gonodal steroidler inhibe eder.

2. Evre: Rezorpsiyon

Olgun kemik osteonlardan yada kemik tabakalarından ve havers kanallarından oluşmaktadır. Kemik rezorpsiyonu kalsitonin ve paratroid hormonlar, osteoblastların RANKL salgılaması aktive eder. Kemik rezorpsiyon hücreleri olan osteoklastların kemik dokusuna yakın olan yüzeylerinde stoplazmik uzantıları bulunur. Osteoklastlar kompakt kemik yüzeyi ve süngerimsi kemik iç kısımlarına lizozom enzim içeriği 4-12 gün süre ile (kollajenaz, hidrojen fosfataz, proteolitik enzimler) yüzeyi eritir, organik matriks (protein matriksi) yıkımlanır. Hidrojen iyon açığa çıkması sonucu inorganik matriks (mineral) azalır ve kemik dokuda çukurlaşmalar meydana gelir. Kemik matriks yıkımı Howship lakunları ve Havers kanallarını oluşturur. Bu durumda tek çekirdekli hücreler çok çekirdekli hücrelerin yerine geçer ve kollajen oranı düşük olan (proteoglikan, asit fosfataz ve glikoprotein oranı yüksek) dolgu maddesi 7-10 gün süre ile depolanır. Osteoklastik rezorpsiyon sonlanır.

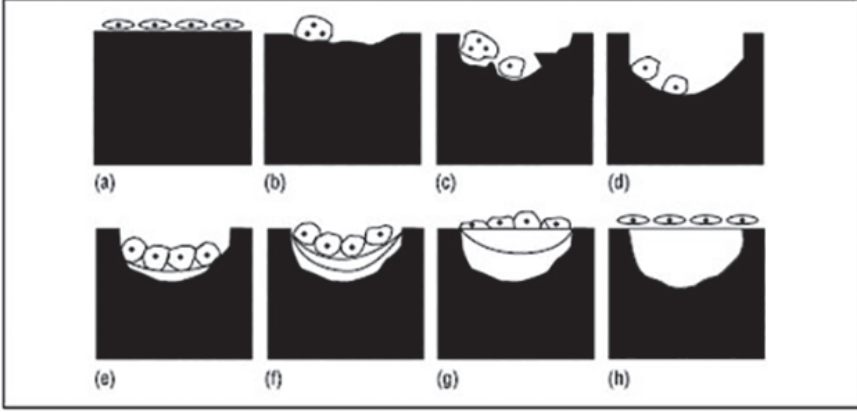
3. Evre:Formasyon

Kemik rezorpsiyonundan sonra açığa çıkan sitokinlerin olduğu bölgelere osteoblastlar gelir. Osteoblastlar minerilizasyon ve organik matriks oluşumu için osteoid sentezlerler. Kemik dokusu yeniden oluşmaya başlar. Osteositlerin kontrolü ile normal kemik formunun şekillenmesi sağlanır. Bu döngü yaklaşık olarak 4 ay süre ile tekrarlanır.

4. Evre: Minerilizasyon

Osteoblastların matriks sentezini takip eden birkaç gün içinde yeni oluşan osteoid minerilizasyonu gerçekleşir. Kemik rezorpsiyonunu kemik oluşumuna bağlayan yolak osteoblastlardan salınan RANKL ve reseptörü olan RANK ve osteoprotegerin (OPG) parakrin sistemden oluşur. Osteoblastlar tarafından salınan RANKL osteoklastların farklılaşmasını sağlayan RANK'A bağlanır. Osteoprotegerin (OPG) monekülü sahte reseptör görevi görerek RANKL etkisini

engeller ve kemik oluşumunun rezorpsiyonuna eşitlenmesi sağlanır. Minerilizasyon oluşumu ile remodeling döngüsü tamamlanmış olur.



Şekil 3. Kemikte remodelling safhaları(23).

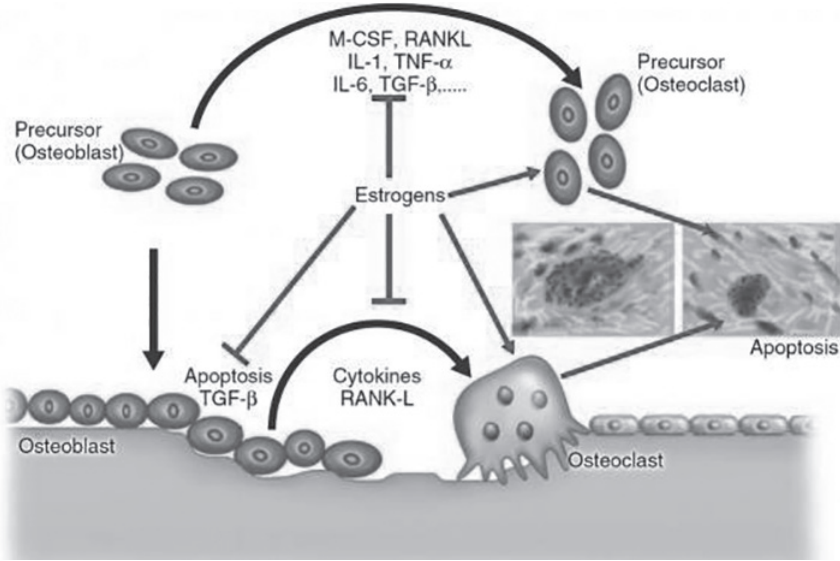
- Dinlenme fazındaki kemik yüzeyi
- Osteoklastların fokal çekimi ile kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu
- Osteoklastlar tarafından rezorpsiyon kavitesinin oluşturulması.
- Mononükleer hücrelerin erozyon kavitesini düzgün hale getirmesi (geri dönüşüm).
- Erozyon kavitesi içinde osteoblastların farklılaşması (coupling).
- Matriks sentezi ve mineralizasyonun başlaması
- Matriks sentezinin tamamlanması.
- Kemik yüzeyinin yeniden astar hücreleri ile kaplandığı ve 'remodelling' in tamamlandığı dönem

Osteoporozun Etyolojisi ve Patogenezi

Bireylerde kortikal kemik yapısı 20-24 yaşları arasında maximum kemik yoğunluğuna ulaşmaktadır. Bu zirve kemik yapısı olarak tanımlanır. Zirve kemik kütlesi osteoporoz ve osteoporotik değişimler sonucu kırıkların en önemli belirleyicilerindedir. Erişkin bireylerde zirve kemik kütlesini dengeli beslenme, kalsiyum ve d vitamini alımı önemli faktör olmakla birlikte erkeklerde belirgin ölçüde yüksektir. Zirve kemik kütlesine ulaşıldıktan ve 30 yaşından sonra her

iki cinsiyette de (kadın cinsiyette menapoza kadar) aynı derecede azalmaya başlar. İlerleyen yaşla birlikte Kortikal kemik dokusu iç kısmındaki yapı bozulur, trabeküler kemik yoğunluğu azalır ve kemikteki boşluklar artar. Kemik mineral dengesini kemik yapım yıkım döngüsü (remodeling) sağlar. Bu döngüde osteoblast ve osteoklast hücreleri aktif rol oynar (24).

Osteoklastlar kemik yüzeyine tutunarak matürasyonu tamamladıktan sonra, yıkımı başlatıp mineral rezorpsiyonunu sağlarlar. Bu bölgeye osteoprogenitör hücreler gelir ve osteoblastları oluşturur ve kemik yapımını başlatır. Osteoklastların yüzeyindeki reseptörler RANK ve osteoblastlar tarafından sentezlenen RANKL proteinlerinin etkileşimi ile osteoklast matürasyonu uyarılır. Osteoblastların salgıladığı osteoprogeninler ile etki inhibe olması ile denge yapım yönüne değişir. Osteoklast aktivasyonunda IL-1,IL-6, TNF- α gibi sitokinler etkili role sahiptir. Bu dengenin rezorpsiyon yöne kayması osteoporozu neden olmaktadır(25).



Şekil 4. Östrojen Merkezli Sitokin Sentezi(26).

Bireylerde aromataz enzimi androjenleri östrojene dönüştürür. Kadınlarda postmenepozal steroidler östrojenin kaynağı olduğundan osteoporoz riski artar. Erkek cinsiyette de ilerleyen yaşla birlikte kemik kütleini androjen etkilediği belirlenmiştir.

Kemik yapım ve yıkım döngüsünde kemik dokuda araşidonik yıkım ürünleri olan prostaglandin E 2 ve lökotrenerin önemli rolü bunlunmaktadır. Anti-inflamatuar ilaçların uzun süreli kullanımlarında kırık riskinde artma olduğu görülmüştür (27,28).

Düşük Kemik Kütlesi Nedenleri;

Optimal zirve kemik kütlesine ulaşılmasını genetik faktörler, yaşam tarzı , beslenme alışkanlıkları, yeterli miktarda kalsiyum alınmaması ve fiziksel inaktivite etkilemektedir.

Östrojen ve testesteron eksikliği, parathormon fazla salınması, hipertiroidi, endokrin hastalıklar nedeniye artan kemik rezorpsiyonu artmaktadır.

İlerleyen yaşa bağlı olarak osteoblast aktivitesinde azalma, aşırı kemik rezorpsiyonu, kemik yapımında rol oynayan sistemik ve lokal faktör kaynaklı kemik yapının kaybı nedeniyle kemik yapımının azalması düşük kemik kütlesiyle sonuçlanır(27,28).

Kemiğin Mineral Dengesinin Hormonal Düzenleyicileri

Kemiğin mineral dengesini sağlayan hormonal düzenleyiciler şunlardır(10,28,29);

Paratroid Hormon: Kanda kalsiyum seviyesi düştüğünde seviyesi artarak kemikten kalsiyumu kana salınmasını sağlamaktadır. Böbrekten kalsiyum emimini artırırken fosfat emilimini azalmasına neden olur. Kalsiferolün dönüşümü (25-hidroksikolekalsiferolün 1.25- dihidroksikolekalsiferole) ve bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Osteoblastların aktivasyonu ve ömürlerini(anabolik etki) artırır. Kalsiyum ve D vitamininden yetersiz beslenme nedeniyle oluşan hiperparatroidizm sonucu kemik kaybına yol açar.

Kalsitonin: Troid bezinden salgılanarak kan kalsiyum seviyesini azaltır. Osteoklastik aktiviteyi yavaşlatır ve eksikliğinde osteoporoz gelişebilmektedir.

D vitamini: Osteoklastik aktivite düzeyini artırır.Bu sayede kemikten kana kalsiyum geçişini artırır. Besinlerle alınan D vitamini güneş ışığının etkisi ile kastrole dönüşümü (aktif D₃) sonucu böbrekten fosfat, bağırsaklardan kalsiyum emilim düzeyini artırır. Kalsiyum ve fosfatın böbrekten geri emilimi ve kandan kemik dokuya geçmesini sağlar.

Büyüme hormonu: Osteoblastların olgunlaşması,kemiğin yeniden şekillenmesi döngüsünde osteoblast ve osteoklast hücrelerinin oluşumu ve yok edilmesinde büyüme hormonu görevlidir. Osteoporozda etkisi düşük düzeydedir.

Östrojen, Androjen Ve Testesteron: İskelet gelişiminde önemli rolleri vardır. Kadınlarda östrojen düzeyi (postmenapozal dönemde) ve erkekte testesteron düzeyi (40 yaş sonrası) azalmasıyla osteoporoz riski artar. Androjenler kemik yapımının uyarılması, steroid hormonlar ise kemik yıkımının inhibe edilmesinde etki gösterir. Ayrıca östrojen osteoblastlardan TGF- β (transforming growth factor) salınımını artmasını sağlar.

Glukokortikoidler: Kemik oluşumunu engellenmesine bağlı olarak osteoporoz (osteoblast ve osteositlerin apoptozu) neden olur. Kalsiyum emilimini bağırsaklardan azaltırken böbrekten artırır ve hiperparatroidiye yol açar.

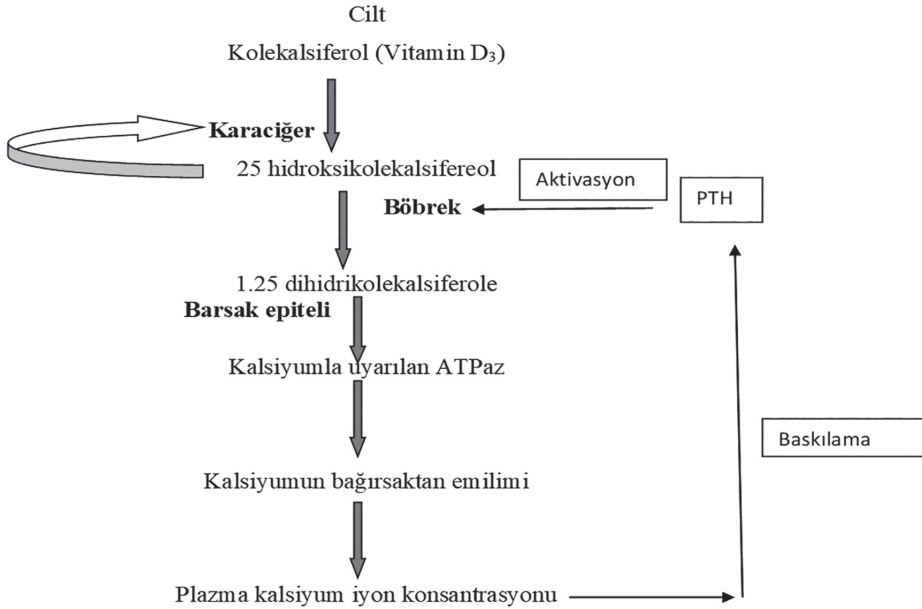
Tiroid hormonu: Kemik yapımı ve rezorbsiyonunu aktive eder. Kemik yapım yıkım döngüsünü hızlandırmasına bağlı paratroid hormon ve katriol düzeyi düşer. Bu durumda bağırsaktan kalsiyum fosfor emilimi azalır.

İnsülin: Osteokalsin üretimi ve aktivasyonunda etkilidir.

Prostoglandinler: Kemik oluşumu ve rezorbsiyon düzenlenmesinde EP2 ve EP4 reseptörleri rol alır.

Kemik morfojenetik proteinler: Kemik defekti ve kırıldak onarımını sağlar.

Sitokinler: Kemik rezorbsiyonu ve osteoklast hücrelerinin aktivasyonunda rol alır(10,28,29).



Şekil 5. D vitamininin aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonu kontrolünde D vitamininin rolü (9).

OSTEOPOROZ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucunda , kemikte kırık eğiliminin artışı ile ortaya çıkan ilerleyici metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporotik kırıklar ciddi morbiditeye yol açmakta en sık görülen vertebra ve kalça kırıkları nedeniyle mortalite oranlarının yükseldiği görülmektedir (31, 2,32,33).

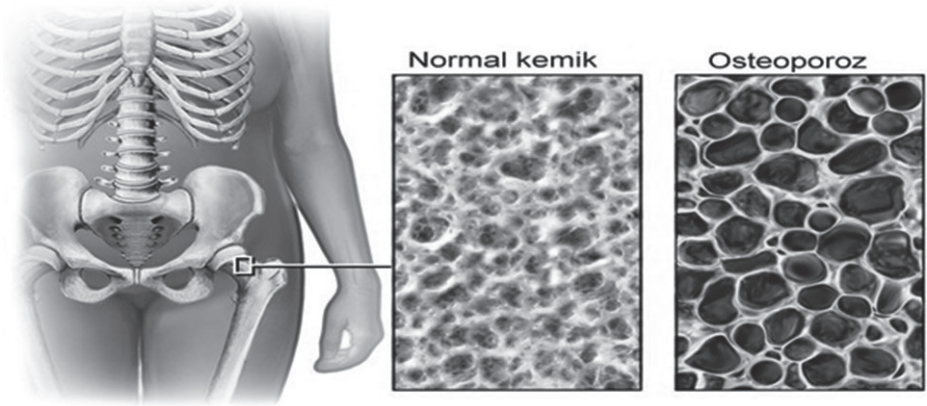
Osteoporoz Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, hastanın kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlere oranla 2,5 standart sapmanın altında olmasıdır(3,32,33).

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlere göre -1 standart sapmadan daha düşük olması(T skoru>-1,0)

Osteopeni: Kemik Mineral yoğunluğunun genç erişkinlere göre -1,0 Sd ile -2,5 Sd arasında olması (T skoru -1,0 ile 2,5 arasında)

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlere göre -2,5 Sd 'dan fazla olması (T skoru <2,5)

Yerleşmiş Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğu genç erişkinlere göre -2,5 Sd 'nın üstünde olması ve eşlik eden bir veya daha fazla kırık bulunması (T skoru<2,5 ve ek kırık varlığı)



Şekil 6. Osteoporozlu kemik yapı (34)

Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporozda risk faktörlerinin erken tanınması, osteoporozu yatkın bireylerin belirlenmesi ve önleme programlarının geliştirilmesi ile osteoporoz gelişimi ön-

lenebilir. Risk faktörleri kemik mineral yoğunluğunda azalmaya veya düşmelere neden olarak kırık gibi komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar. Bu önemli risk faktörleri(35,36)

Kişisel özellikler: İleri yaş (Yaş >50), Kadın cinsiyet, geç menarş, Menapoz (yaş<45 veya cerrahi girişim sonrası),

Yaşam Tarzı : Sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel inaktivite, kalsiyum ve d vitamini eksikliği, sık düşmeler.

- **Hastalıklar:**

Genetik hastalıklar: Marfan sendromu, hemositeinüri, kistik fibrozis

Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar: Ankilozan spondilit, romatoid artrit

Nörolojik hastalıklar: Epilepsi, Multipl skleroz, Parkinson hastalığı

Gastrointestinal Hastalıklar: Çölyak hastalığı, gastrik bypass, inflamatuvar barsak hastalığı

İlaç Kullanımı: Antikolvülzan ilaçlar, barbituratlar, paranteral beslenme, litium, troid hormonu (37).

Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere göre etyolojik olarak primer ve sekonder sınıflandırılır.

Primer osteoporoz : Postmenapozal (tip1) ve senil osteoporoz (tip2) olarak ikiye ayrılır.

Postmenapozal osteoporoz (Tip 1) ; Menapoz sonrası , endojen östrojen eksikliğine bağlı trabeküler kemik kaybı oluşur ve süreç hızlı seyreder. Kadınlarda 50-70 yaş aralığında daha sık görülür. Vertebra ve Radius kırıkları daha sık görülür. Vertebraadaki deformiteler ve kırıklar dorsal kifoz artışına neden olabilmektedir.

Senil osteoporoz (Tip 2): 75 yaş üstü kadın ve erkeklerde kortikal ve trabeküler kemiğin kaybı ile gelişmektedir. Senil osteoporozun patogeneğinde osteoblast fonksiyonlarının bozulması ve renal endokrin yetmezlik rol oynamaktadır. D vitaminin sentezinde bozulma nedeniyle kalsiyum emilimindeki azalmaya bağlı hiperparatiroidizm gelişmektedir. Kadınlarda östrojenin, erkeklerde ise östrojen ve testosteron seviyelerinin azalması ile ilerleyen yaşla birlikte kalsiyum gereksinimi artmakta ve kalsiyum dengesi bozulmaktadır. Aynı

zamanda ilerleyen yaşa bağlı kalsitonin seviyesi azalmaktadır. Senil osteoporoz proximal humerus-tibia femur boynu,vertebra ve pelvis kırıkları olmak üzere tüm iskelet sisteminde kırık nedeni olarak görülebilmektedir (31,38).

Tablo.1.Osteoporoz Tip1 ve Tip2 Karşılaştırması (33)

	Tip 1 Postmenepozal osteoporoz	TİP 2 Senil osteoporoz
Yaş	50-75	>75
Temel neden	Menapoz	Yaşlanma
Patogenez	Osteoklastik aktivitede artış Kemik rezorpsiyonunda artış	Osteoklastik aktivitede azalma Kemik formasyonunda azalma
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler kemik
Kırık yerleşimi	El bileği ve vertebra	Humerus üst ucu ve proximal femur
Kemik kayıp hızı	Kısa sürede ve hızlı	Uzun sürede ve yavaş

Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz genetik hastalıklar, endokrin problemler, emilim bozuklukları, hematolojik ve romatizmal hastalıklar ,konjestif kalp yetmezliği, depresyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi nedenlerle gelişebilmektedir. Erkeklerde kemik yapısının bozulması ve kırılabilirliğin artması nedeniyle görülme sıklığı daha yüksektir. Sekonder osteoporoz gelişme nedenleri (2);

Endokrin Ve Metabolik Nedenler: Tip 1 ve 2 diyabet(büyüme faktörü ve sitokin kaynaklı), büyüme hormonları patolojileri, hiperkortikolizm, hiperparatiraidizm, hipertiroidi, hipogonadizm

Beslenme Ve Emilim Sorunları: Alkol, kalsiyum yetersizliği, malabsorbsiyon, malnütrisyon, d vitamini eksikliği, paranteral beslenme

Kollojen Metabolizması Bozuklukları: Ehlers-danlos sendromu, Homosisteinüri, Marfan sendromu

Gastrointestinal Sistemsel Nedenler: Gastrointestinal sistemden kalsiyum ve d vitamini emilim bozuklukları nedeniyle gelişen hiperparatroidizm kaynaklı kemik rezorpsiyonu, gastrektomi, karaciğer hastalıkları, intestinal obstrüksiyon

İlaçlar: Antiepileptikler, kemoterapik ilaçlar, glukokortikoidler, lityum, proton pompa inhibitörleri

Diğer Nedenler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hemofili, depresyon, maliniteler, ankilozan spondilit, romatoid artrit, gebeliğe bağlı gelişen sorunlar, lösemi

İdiopatik Osteoporoz (Juvenil): Yaşa bağlı sınıflandırıldığında 8-14 yaş grubunda kemik yapım yıkım döngüsünün yüksek olduğu osteoporozun nadir görülen tipidir. Juvenil osteoporozda büyümenin durması ve çoklu kırıklar görülebilir. Kalsiyum dengesi ile ilişkili olduğu düşünülmekte esas nedeni bilinmemektedir.

Erişkin İdiopatik Osteoporoz : Erişkin İdiopatik osteoporoz az görülen bir tablodur. Premenapozal genç kadınlar ve genç erkeklerde görülmektedir. Kalsiyum metabolizması bozukluğu olmaksızın östrojen eksikliği, osteoblast fonksiyonunun bozulması sonucu gelişebilmektedir. Kifoz gelişimi olmadan yükseklik kaybı klinik bulgularıdır.

Geçici İdiopatik Osteoporoz: Kemik iliği yaralanmaları, venöz tıkanıklıklar ve C vitamini eksikliğine bağlı olarak, gebelik son döneminde, erken doğum yapan kadınlarda nadir görülürken, genç erkeklerde daha sık görülmektedir.

Gebelik Sürecinde Osteoporoz: Gebelik osteoporozu nadir görülmekte, genellikle ilk gebelikte; ilk ve son trimesterde trabeküler kemik kaybı ve vertebra kırıklarına neden olmaktadır.

Laktasyon Sürecinde Osteoporoz: Laktasyon süreci uzun süren kadınlarda trabeküler kemik kaybına neden olmaktadır. Gebelik sürecine göre kemik kaybı daha fazladır. Laktasyon döneminin bitmesi ve menstrual siklusun başlaması ile 6-18 ay arasında normal kemik yoğunluğu değerlerine ulaşmaktadır.

Glikokortikoid Kullanımı Nedeniyle Gelişen Osteoporoz: Kortizon ve glikokortikoidler kemik hücrelerinden osteoblastların fonksiyonlarını inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu hızlandırır. Glikokortikoidler kalsiyumun barsaklardan emilimini engellerler.

Hipogonadizme Bağlı Osteoporoz: Hipotalamusun gonatropin hormonunu yetersiz salgılaması durumunda gelişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Hipotalamustan salınan gonadotropin hormonu düzeyi aşırı fiziksel aktivite ve anksiyete gibi durumlarda azalmaktadır. Bu azalma ile birlikte estradiol yapımının azalması, kemik rezorbsiyonunun hızlanması sonucunda osteoporoz gelişir (2,33).

Osteoporoz Klinik Özellikler

Osteoporoz genellikle semptom vermeden sessiz ilerleyen, akut veya kronik ağrı semptomu ile ortaya çıkan , ilk klinik bulgusu iskelet kırığı olarak ortaya çıkmaktadır.

Osteoporoz tanı ve osteoporotik değişiklikler sonucu oluşabilen kırık riskinin değerlendirilmesinde hasta öyküsü(anamnez), fizik muayene ve çeşitli tanısal testler yapılmaktadır. Hastaların anamnezlerinde ailede kırık öyküleri, menopoza yaşı, kronik hastalıkları ve geçirilmiş kırık öyküsü sorgulanmalıdır. Osteoporoz klinik tanısı için iki koşuldan birinin bulunması gereklidir (39,40);

1. Ciddi travma olmaksızın özellikler ön kol ,omurga, humerus, kalça veya kostada fraktür

2. Dual enerji x ışını absorpsiyometri (DEXA) ile saptanan kemik mineral yoğunluğunun T skoru \leq -2,5 standart sapma ve altında olması

Fizik muayenede kifoz ve boya kısalma varlığı gibi osteoporotik vertebra kırığı risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (41).

Osteoporozun kesin tanısı için düşük enerjili kırık varlığı yeterlidir. Kırık olmadığı durumlarda kemik mineral yoğunluğunun ölçümü ile değerlendirilir.

Osteoporozla bağlı kırıklar en çok vertebra kompresyon kırığı, humerus, proximal femur, distal radiusa görülmektedir. Hastalarda boy kısalmasının olması, farkedilmeyen vertebra kırıklarında (trokal 11-12) gelişmektedir.

Vertebra kırıklarında pubis verteks mesafesinin kısalması sonucu gastrointestinal sistem alanının daralması nedeniyle batında distansiyon, dispeptik şikayetler ,göğüste trokal vertebra yükseklik kaybı nedeniyle akciğer ekspansiyon kapasitesinde azalma ve solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Kırıklar tipik olarak ani gelişir ve düşme, ani hareket ,tırmanma ve bir öksürme sonucu bile oluşabilir.

Osteoporoz tanılı hastalarda tedaviye başlamadan önce kırık riski değerlendirilir. WHO kırık risk değerlendirmesinde FRAX skorlamasını önermiştir (33).

FRAX :10 yıllık majör osteoporotik kırık gelişme olasılığı veya kalça kırığı gelişme olasılığını hesaplayan yöntemdir. Frax skorunu yaş, cinsiyet, alkol alımı (günde 3 ve üzeri) sigara kullanımı, glukortikoid kullanımı, sekonder osteoporoz varlığı, romatoid artrit gibi risk faktörleridir (41).

FRAX skorlaması:

yıllık kalça kırığı riski \geq %3

Majör osteoporotik kırık riski \geq %20 tedaviye başlanması gerekir.

Osteoporotik kırıklarda ağrı deformite ve postür bozuklukları harekette azalma görülmektedir. Osteoporozda gelişen vertebral kırıklar asemptomatik seyreder. Bireyin öksürme, eğilme ve yük kaldırma gibi hareketleri sırasında aniden gelişerek ağrıya neden olur. Ağrı bir iki haftalık veya aylık süreci takiben kronik ağrıya dönüşebilir. Kronik ağrı, künt sızlama şeklindedir. Vertebra kırıklarının çoklu olması boyda kısalma ve kifoz artışı (dowager kamburu), boyun kaslarında ağrı, iç organlarda sıkışma, göğüs kafesi mesafesinin azalması sonucu dispne, erken doyma ve konstipasyon gibi gastrointestinal şikayetler, kronik ağrı nedeniyle fonksiyon kaybı ve fiziksel inaktiviteye bağlı anksiyete ve depresyon görülebilmektedir. Osteoporozda kalça kırıkları ilerleyen yaşlarda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (42).



Sekil 7. Kırık Risk Faktörleri (33).

Tablo.4 TEMD Önerileri (33).

Osteoporoz Klinik Değerlendirme - TEMD Önerileri

- Her muayenede hastaların boy ve kilo ölçümü yapılmalıdır (Sınıf O).
- Yıllık olarak boy ölçümü yapılmalıdır. Bu şekilde veretebral kırıklar saptanabilir (Sınıf A).
- Bir önceki yıl içindeki düşmelerin Hikayesi sorgulanmalıdır. Eger bir düşme varsa, düşme ve kırık riski için yeniden değerlendirme yapılmalıdır (Sınıf A).
- Hastanın ellerini kullanmadan sandalyeden kalkıp kalkmadığı sorgulanmalıdır (Sınıf A).

Evde Yasayan Yaşlılarda. Düşmeleri Önlemek İçin Alınacak Önlemler - TEMD Önerileri

- Yürüme egzersizleri, hastaya gerekli kullanılacak destek aygıtların (önerilmesi ve kullanımının gösterilmesi (Sınıf B).
- Kullanılan ilaçların (özellikle psikotropik) gözden geçirilmesi (Sınıf B).
- Egzersiz programları (özellikle denge ile ilgili) öğretilmesi (Sınıf B). m Postural Hipotansiyonun tedavisi (Sınıf B).
- Çevresel düşme riski yaratan faktörlerin değiştirilmesi (Sınıf CJ).
- Kardiyak sorunların özellikle aritmilerin tedavisi (Sınıf D).

Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, ileri yaş ve yaşam tarzı değişiklikleri ile nedeniyle dünya genelinde prevalansı gittikçe artan sistemik bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından küresel sağlık sorunu olarak belirlenmiştir. Osteoporozun 2006 yılında yapılan bir araştırmada dünya genelinde 8,9 milyondan fazla kırığa neden olduğu belirtilmektedir (42). Bu kırık oranlarının büyük bir çoğunluğunu Avrupa ve Amerika (%51) oluşturmaktadır. Osteoporozla ilgili çalışmalarda osteoporoz görülme sıklığının Danimarka'da %40,8 ,Japonya'da %35,4, İsviçre'de %24,9 olduğu belirlenmiştir (43,44,45) Kırıkların oluşması ile birlikte ağrı semptomları ve bozulan mobilite nedeniyle uzun süreli bakım ve rehabilitasyon gereksinimlerine yol açmaktadır (45). Kırıklar vertebra ve kalça kırığı olarak sıklıkla görülmekte ve yüksek morbitide ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde yapılan FRACTURK çalışmasında 50 yaş üzeri kadınların %25 inin osteoporoz olduğu ve her yedi kadından birinin kalça cerrahisi geçirebileceği öngörülmektedir. Cerrahi sonrasındaki üç yılda mortalite oranlarının arttığı belirlenmiştir (15,43).

Osteoporoz Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanısında kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için, anamnez, fizik muayene, çeşitli testler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Fizik Muayene

Osteoporoz fizik muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon kullanılmaktadır. Bireyin boy kilo ölçümü yapılarak önceki boy ve kilosu ile karşılaştırma yapılır. Spinal deformite kaynaklı ağrı yakınması olan hastanın aktivite ile ağrısı artarken dinlenme esnasında azalır. Vertebranın (trokal/lomber) palpasyonla muayenesinde bireyin ağrısında artma görülür. Osteoporoz nedeniyle oluşabilen kompresyon kırıklarında kişinin hareketleri kısıtlayan ve hassasiyetle seyreden sırt ağrısı mevcuttur. Bir çok hastada bu durum , solunumsal problemler ve abdominal distansiyon ve konstipasyona neden olabilmektedir(46).

Laboratuvar Tetkikleri

Kan testlerinde değerlendirmeler şunlardır (48,49);

Tam kan sayımı: Yaş>65 üzeri kişiler ve anemili hastaların multiple myelom yönünden değerlendirilmesi

Biyokimya: Hiper-hipokalseminin değerlendirilmesi altta yatan maglinensi, hiperparatroidizm hastalıkları hakkında bilgi verir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki AST, ALT, GGT ve bilirubin değerlerinde alkolizmde değişiklikler görülmektedir.

Tiroid stimülan hormon(TSH): Tiroid disfonksiyonu osteoporozla ilişkili olduğu için değerlendirilmelidir.

Kandaki **25 OH D Vitamin** düzeyi ölçümü yapılır.

Sekonder Osteoporoz için

Parathormon (PTH): Primer hiperparatroidizm ve hiperkalsemi yönünden değerlendirilir.

Tirotropin: Tiroid tedavisi alanlarda

Testesteron Ve Gonadotropin :Düşük kemik dansitesi olan erkeklerde seks hormonları eksikliğinin belirlenmesi

İdrarda Serbest Kortizol: Adrenal hipersekresyonun değerlendirilmesi ,Cushing sendromu dışlama kriteri

Serum ve idrar elektroferezi: Multiple myelom bakımından değerlendirilmesi

Kemik İliği Biyopsisi: Hematolojik patolojilerin belirlenmesi

Kemik döngüsünde biyokimyasal parametreler kemik rezorbsiyon ve formasyonunun hızını belirtir.

Kemik formasyonunu belirlemede Kemik -spesifik alkalen fosfataz, osteokalsitonin, karboksitermal propeptid tip 1 kollojen, amino terminal propeptid tip 1 kollojen, rezorbsiyonu için hidroksiprolin, N-terminal telopeptid (NTx) ve C-terminal telopeptid(CTx) (kollojen çapraz bağları)

Osteokalsitonin düzeyinin yüksek olması osteoporozun hızlı kemik döngüsünde olduğunu gösterir (48,49).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri

Osteoporozun nedenlerini belirlemek için laboratuvar testlerine ek olarak kemik kaybını ve kırık oluşum riskini belirlemek için kemik mineral yoğunluğu ölçümleri gereklidir. Bazı durumlarda tanı kemik biyopsisi ile kesinlik kazanır.

Görüntüleme Yöntemleri

- 1. Konvansiyonel Radyografi:** Düz radyografi ile kırıkların yeri belirlenir ve iskelet sistemi değerlendirilir. Hastanın boyundaki 3,8 cm den daha fazla kısalma osteoporoz tanısını değerlendirilmesinde kullanılır. Osteoporoz daha çok trabeküler kemikleri etkilediğinden , kortikal kemikleri etkileyene kadar (kemik kaybı yaklaşık %30 olunca etkilenir) değişiklikler düz grafide görüntülenemez (50).
- 2. Dual Enerji X Işını Absorbsiyometrisi (DXA= Dual Energy X-Ray Absorbtiometry)**

Yaşlılarda osteoporoz taramasında sık kullanılan yöntemdir. Kalça, vertebral korpus , proximal ve distal femurun kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ,majör osteoporoz kırık gelişimini belirler. Osteoporoz tanısı için WHO'ya göre bu tarama yönteminin kullanılması belirleyicidir. ABD önleyici hizmetler görev gücü (USPSTF) 65 yaş üstü ve 60-64 yaş arası artmış kırık riski olan kadınlarda DEXA çekilmesini önermektedir. Ulusal osteoporoz vakfı ise; 70 yaş üstü veya 50-69 yaş arası risk faktörleri olan erkeklerde DEXA taramasını önermektedir. Radyasyon maruziyeti en az olan yöntemdir (51).

Dexa sonuçları yorumlanırken T ve Z skorlaması kullanılmaktadır.

T skoru :WHO 'e göre sadece 50 yaş üstü erkek ve postmenopozal kadınlarda kullanılır. Kemik kütlelerinin erişkin popülasyonun ortalama zirve kemik

kütlesi ile karşılaştırılmasının standart sapma olarak değeri T skorunu belirler. 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda kullanılan skordur.

Z skoru: Kemik kütlesinin yaş ve cinsiyete göre referans değer ile karşılaştırılmasının standart sapma olarak kullanılmasıdır. Premenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda kullanılan skordur.

Z Skoru < -2 sd (standart sapma):Kronolojik yaşa göre beklenilenden düşük kemik kütlesi

Z skoru > -2 sd(standart sapma) :Kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak değerlendirilir (33)

1. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Omurga ve kalçadaki kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunun ölçümünde kullanılır. Radyasyon oranı yüksek olduğu için kullanımı tercih edilmemektedir.

2. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografisi(SPECT)

Lomber omurga lezyon tespitinde kullanılan, daha hassas ve doğru sonuçlar veren bir yöntemdir.

3. Kantitatif ultrasonografi

Kalkaneusa sık uygulanan, radyasyon içermemesi nedeniyle avantajı olan bu yöntemin diğer yöntemlere göre doğruluğu zayıf bir yöntemdir.

4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Metabolik kemik hastalıkları ve kırıkların tanılanmasında yağ dokusu bazlı çekim yapılarak ,kırıkla uyumlu kemik iliği ödeminin belirlenmesini sağlar.

5. Kemik Tarama

Radyasyon yayan bir radyonüklid ile organların doku metabolizması ve faaliyetleri belirlenir. Bu yöntem osteoblastik aktivite artışını göstermektedir.

Kemik Biyopsisi: Kemiğin metabolik hastalıklarında ayırıcı tanısı olarak kullanılır (52,53).

Osteoporozda Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde amaç kemik yoğunluğunu, gücünü artırarak kırık oluşumunun önlenmesidir. Osteoporoz tedavisinde nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır(51).

Fiziksel aktivite: Düzenli olarak fiziksel aktivite kemik kütlesinin korunmasını sağlar. Kas güçlendirme ve ağırlık kaldırma egzersizleri ,kırık oluşumunun

önlenmesi için önemlidir. Osteoporozlu hastalarda sakıncası yoksa; haftada en az 3 kez 30 dakikalık yürüyüşler ,günlük sırt ve postür egzersizleri uygulamaları önerilmektedir. Ağırılık taşıyıcı egzersizler tenis, ağırılık kaldırma, kürek çekme, koşma ,kas güçlendirici egzersizler pilates ve yoga gibi postür egzersizleridir(53).

Kalsiyum alımı: Kalsiyum günlük ihtiyacı diyet ile karşılanması gereklidir. Erişkin bireylerde günlük yeteri kadar besin alınmazsa kalsiyum 800-1000 mg kalsiyum alınması ve premenepozal kadınlara günde 1000 mg'dan fazla, postmenepozal kadınlarda günde ise en az 1200 mg kalsiyum alımı önerilmektedir (54).

D vitamini: 50 yaş üstü tüm bireylerde 800-1000 IU ve postmenepozal dönemdeki kadınlarda 800-1200 IU d vitamini takviyesi almaları önerilmektedir. Kan serum 25(OH) D vitamin düzeyinin 30 ng /ml 'nin üstünde olması tedavide amaçlanmaktadır. Kan serum 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml altında olanlarda ilk olarak yükleme tedavisi haftalık 50000 IU oral vitamin D3 (kolekalsiferol), 8 hafta süre ile verilir. Tedavi yüklemeyi takiben 1500-2000 IU ile devam ettirilir. Kan serum 25(oh) D düzeyi 20-30 ng/ml arasındaki değerlerde olan bireylerde 1500-2000 IU vitamin D kullanılır. Özellikle kronik hastalığı(kronik böbrek hastalığı), emilim bozukluğu(çölyak hastalığı gibi) ve sınırlı güneş ışığına maruz kalan bireyler, obezler, d vitamini eksikliği açısından risk grublarıdır. İleri yaşlarda d vitamini sentezi azaldığı için kalsiyum seviyesinde azalmaya neden olur. Bu durum paratiroid hormon salımını artırır ve kemik rezorbsiyonu başlar ve kırık oluşabilir (33,40).

Biofosfanatlar: Kemik rezorbsiyonunun etkin inhibitörleridir. Osteoporoz tedavi ve korunmasında kullanılan alendronat, risedronat, ibandronat gibi biofosfanatlar (vucut tarafından yıkılmayan endojen inorganik pirofosfat analogları) en etkili ajanlardır. Kemikte osteoklast aktivitesini engelleyerek yıkımı önlerler. Yan etki olarak yutma güçlüğü ve mide bağırsak problemleri görülebilmektedir. Biofosfanatların yararlı etkileri kemikte tedavi kesildikten 1-2 yıl veya 3 yıl gibi değişik sürelerde etkileri devam eder ve kemik döngüsü yeniden başlar (55,56) .

Östrojen: Postmenepozal osteoporoz önlenmesi için kullanılır. Uterusu alınan (histerektomi) kadınlarda tek başına, uterusu olan kadınlarda endometrial kanseri önlemek amaçlı progesteronla birlikte kullanılır. Kırık riskini azaltarak meme kanseri, inme ve kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle kullanımı sınırlandırılmıştır (33).

Raloksifen (SERM): Selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Postmenopozal kadınların osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde kanıtlanmış etkiye sahiptir. Postmenopozal kadınlarda vertebra ve kalça kırıkları riskini azaltmasını sağlar. Raloksifen kullanan bireylerde koroner arter hastalığı, inme, venöz tromboemboli gibi ciddi yan etkileri gelişebilir (57).

Teriparatid(Rekombinan insan paratroid hormonu): Osteoblast aracılığıyla kemiklerin yeniden oluşumunu ve yapılanmasını uyarır. Kırık insidansında azalma ile birlikte normal kemik oluşumu gerçekleşir. Böbrek 1 α hidroksilaz aktivitesinin artması ile vitamin d düzeyi artar. Barsaktan ve böbrek distal tubuluslarından kalsiyumun geri emilimi artar. Ülkemizde tedavi onayı almış tek anabolik ajan olan teriparatidin tedavide kullanımı 2 yıl sürelidir. Kadın ve erkeklerde kırık riski yüksek olan gruplar teriparatidin ile tedavi edilmektedir. Abaloparatid yeni sklerostin inhibitörü olan tedavi ajanıdır. Ülkemizde henüz tedavide kullanımına onay verilmemiştir (1,58).

Denosumab (İnsan monoklonal antikor): Rankl inhibitörü olan denosumab postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı onay almış ilk biyolojik ajandır. Tedavi etkinliği için tedaviye ek olarak antirezorptif ile devam edilmektedir. Hipokalsemi açısından tedavi öncesi sekonder hiperparatroidizm, kalsiyum ve d vitamini eksikliği kontrol altına alınmalıdır. Böbrek hastalarının kullanımında kalsiyum seviyeleri takip edilmelidir (2).

Kalsitonin: Osteoklastik aktiviteyi engelleyen endojen bir peptittir. Nazal kalsitonin sprey ve enjeksiyonluk formları vardır. Kalsitonin yapılan çalışmalarda vertebra kırıkları ve postmenopozal osteoporozda etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak diğer kırıklarda etkinliği belirlenemediği için ve daha etkili ilaçlar mevcut olduğundan tedavide ilk seçenek olarak kullanılmamaktadır. Kemik kütlelerinin üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmakla birlikte analjezik etkileride bulunmaktadır (2).

Cerrahi Tedavi

Osteoporoz nedeniyle oluşan kalça kırıklarında ; femur boyun kırıkları , trokanterik kırıklar olarak görülür. Genç bireylerde açık redüksiyon ve internal fiksasyon (vidalarla tespit ve kemik grefti) uygulanır. Yaşlı kişilerde osteoporoz nedeniyle oluşan femur boyun kırıkları artroplastisi ve protez ile tedavi edilir. Trokanterik bölge kırıkları kırığın bulunduğu alana göre cerrahi yada konservatif tedavi edilir. Kronik hastalığı olan , terminal dönem öncesi ve yatağa bağımlı hastalarda konservatif tedavi uygulanır. Konservatif tedavi; bölge traksiyon uy-

gulanarak mobilizasyon, kırık bölgeye yüklenmeden yürüteç yada koltuk değneği ile yürüme, yatak istirahatini içermektedir (59).

Osteoporoz kaynaklı kemik kitle kayıpları , konservatif tedavi ile geçmeyen 8 haftadan uzun süren ağrı ağrının varlığında yada vertebrada çoklu kompresyon kırıkları ve kifoz durumlarında vertebroplasti uygulanır (60).

Osteoporoz ve Korunma

Osteoporozda korunma; birincil, ikincil ve üçüncül korunma olarak üç tiptedir(61-63,15);

Birincil Koruma

Birincil korunmada öncelikli olarak hasta olmadan önce değiştirilebilir risk faktörlerini kontrol altına alınması, yaşam tarzı değişiklikleri ile hastalığa yakalanma yaşının geciktirilmesi ve yakalandıktan sonraki hastalık etkilerinin en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Yaşam boyu devam fiziksel aktivite (Kas güçlendirme ve germe egzersizleri, postür ve denge egzersizleri) , düzenli ve dengeli beslenme gibi sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının geliştirilmesi korunmayı destekler. Çocukluk çağında ve yeterli kalsiyum ve d vitamini alımı kemik kütlelerinin artmasına, gebelik döneminde ve yeterli kalsiyum alımı osteoporoz riskini azaltmaktadır.

İkincil Koruma

Hastalıklarda ikincil korunmada riskli gruplar üzerinde taramalar yapılarak erken tanı ve tedavi ile hastalık komplikasyonları önlenir. Kemik mineral yoğunluğunun korunması ve kırık riskinin azaltılması amacıyla ; bireyler dengeli beslenme, egzersiz, alkol ve kafein tüketiminin azaltılması gibi yaşam tarzı uygulamaları geliştirilebilir. Farmakolojik tedaviye 50 yaş üstü erkekler , menapoz döneminde kadınlar ,kalça veya vertebrada kırık varlığı, kalça ve bel kemik mineral yoğunluğu T skoru<-2,5 sd 'nın altında olması gereklidir.

Üçüncül Koruma

Osteoporoz oluştuktan sonra hastalık nedenli komplikasyonları azaltmak için yapılan tedavi ve rehabilitasyonlarla bireyin yaşam kalitesini artıran uygulamalardır. Osteoporozu olan hastalarda kırık riskini azaltmak için yaşadığı yerlerde düşme riski oluşturan çevresel faktörler(ev içi kaymaz halı kullanımı, banyoda zeminin kaymasını önleyen paspas ve tutunma aparatları, yatak odasında

gece lambası bulundurulması) düzenlenmelidir. İleri yaşla birlikte sedanter yaşam ,hormonal değişiklikler, kemik kütlesi ,kas kuvveti azalmakta düşmeler sık görülmektedir. Osteoporoz hastaları sağlık profesyonellerinin verdiği diyet ve fiziksel aktivite programlarına uymalıdır. Özellikle kırıkların tedavisinde immobilizasyonun en aza indirilmesi önemlidir (61-63,15).

OSTEOPOROZ VE HEMŞİRELİK

Osteoporozun önlenmesi , tedavisi ve rehabilitasyon uygulamalarında hemşirelerin önemli rolü bulunmaktadır. Hemşireler risk gruplarının belirlenmesi, korunmada rehberlik ve eğitim programları oluşturulması, tanı alan hastalara tedaviye etkin katılma, hastalıkla başetme stratejileri geliştirme ve uyum sağlamada davranış tarzı değişiklikleri ile komplikasyonları önlenebilir hale getirilmesini görev olarak üstlenmelidirler. Kemik büyümesi intrauterin hayatla birlikte başlayıp gelişmektedir. Kadınlara gebelik ve emzirme döneminde yeterli miktarda kalsiyum alımı ve dengeli beslenmeleri konusunda eğitim verilmelidir. Gebelerde günlük kalsiyum alımı 1000mg/gün ve emzirme dönemindeki kadınlarda 1300 mg/gün olarak tavsiye edilmektedir. Kalsiyumdan zengin beslenmenin önemi anne kemik sağlığının korunmasını , bebekte sağlıklı kemik büyüme ve gelişiminde sağladığı faydalar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Çocukluk ve adolesan dönemde zirve kemik kütlesine ulaşmada yeterli kalsiyum alımı ve fiziksel aktivitedir. Erişkinlik döneminde zirve kemik kütlesine ulaşmada kalsiyum alımı önemli belirteçlerdendir (2,41,46,63,64).

Osteoporozlu hastalarda görülen ağrı semptomlarına yönelik masaj, kas güçlendirici hafif egzersiz , müzik dinleme gibi gevşeme teknikleri kullanılır. Kronik ağrılarda tens ,sıcak uygulama, akupunktur, elektroterapi gibi fizyoterapi yöntemleri uygulanır (2,33).

Hastaların yataklarının düz ve ortopedik özellikte olması, aşırı fleksiyon gerektiren aktivitelerden kaçınılması, güneş ışığından yeterince faydalanılması (günde 15 dakika), diyetle sodyum ve protein alımının kalsiyum emilimini azalttığı için kısıtlı tüketimin önemi hakkında bilgi verilir (33).

Bireylere ve ailelerine düşme riskinin önlenmesi için yeterli ev aydınlatmasının olması, banyo ve tuvaletlere, koridora tutunma aparatı konulması, yatağının alçak seviyede olması, zeminde kaymaz halıların olması, yaşlı hastalarda yürüteç ve baston gibi yardımcı araç gereçlerle aktivitelerin desteklenmesi, ağırlık taşıma gibi aktivitelerden kısıtlanı(66,67).

Bireylere sedanter yaşamdan uzak durmaları, kahve ve çay gibi kafein içeren içeceklerin (kalsiyumun idrarla atılımı sonucu kemik sağlığını olumsuz etkilemesi) tüketiminin azaltılması, sigara ve alkol tüketiminden kaçınmaları, premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların kemik dansitelerini ölçtürmeleri, osteoporozla neden olan ilaç kullanımlarında gerekli kontrol ve düzenli beslenme konusunda hemşireler bilgilendirme ve rehberlik yapmalıdırlar.(68).

SONUÇ

Osteoporozla bağlı oluşan kırıklar yaşam süresini ve kalitesinin azalmasına neden olarak yüksek mortalitelerle sonuçlanan bir sağlık sorunudur. Bu nedenle osteoporozun tedavisinden önce osteoporoz risk faktörlerinin değerlendirilmesi, gerekli kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve tahlillerin yapılması önemlidir. Bireylerin dengeli ve düzenli beslenmesi, farkındalığın oluşturulması ve hastalık geliştikten sonraki süreçte bakımlarında hemşirelere önemli roller düşmektedir. Bu bağlamda hastalık oluşmadan önce korunmaya yönelik bir rehberlik programının oluşturulması osteoporoz gelişimini önlemede yarar sağlayacak olup, hastaların tedavilerine katılmalarında yetkinliği artacak, davranış değişikliği ile birlikte komplikasyonlar önlenebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Seeman E., Delmas P.D., Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility, *N Engl J Med.*, 2006, 354(21):2250-2261.
2. Porth C.M., Caspard K.J., Tanrıöver M.D., Sarı A., *Patofizyolojinin Temelleri*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2018.
3. Kanis J.A., (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. *World Health*, [Internet];339. Available from: http://www.shf.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
4. Erçalık, C., Adar, S., Başkaya, Ç., M., Özkan, P., Ö., Sanem Şener, S., Uğur, E., Beslenme ve Diyetetik-Fizyoterapi Öğrencilerinde Osteoporoz Bilgi Düzeyi Karşılaştırılması, *Türk J Osteoporoz* 2019; 25:83-7, DOI: 10.4274/tod.galenos.2019.93585
5. Ovayolu N. ve Ovayolu Ö., *Temel İç Hastalıkları Hemşireliği Ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar*, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, 2016, s.1-805
6. Garcia RA, Klein MJ, Schiller AL. Bones and Joint. In: Rubin R., Strayer D.S., Eds.; *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of medicine*, 6th ed., Philadelphia, PA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012, p. 1199-1218, p.1250-1254
7. Akdemir N. Metabolik kemik hastalıkları ve hemşirelik bakımı, Edt: Kapucu S., Kutlutürkhan S., Akyar İ., L., *İç Hastalıkları Ve Hemşirelik Bakımı*, Güncellenmiş 7. Baskı, 2021, p. 879-884.

8. Eşrefoğlu M. Kemik dokusu. Genel Histoloji, 2009, p. 171-181.
9. Hall JE., Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, d vitamini, kemik ve dişler (Çeviri: Sami Aydoğan). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı, 2017, p. 1001-1019.
10. Topaloğlu U, Ketani MA, Güney Saruhan B. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2017;10(1):62-71.
11. Termine JD., Bone Matrix Proteins and Mineralization Process. En: Favus MJ. ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Second Edition Nueva York: Raven Press:1993, 21-24.
12. Thibodeau GA, Patton KT. Stress (Chapter 21). (In) Anatomy & Physiology, 2015, 7th edition. Mosby, St. Louis.
13. Bayar G R. Ooferektomi Uygulanmış Tavsanlarda Periosteal Distraksiyon ile Elde Edilen Yeni Kemik Dokuların Degerlendirilmesi, Dishekimligi Bilimleri Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Programı Doktora Tezi, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2004
14. Kierszenbaum AL. Histoloji ve hücre biyolojisi: Patolojiye giriş. Mosby Inc, St. Louis, (Çeviri editörü: Prof. Dr. Ramazan Demir) Palme yayıncılık,2006, 4. baslık, p.118
15. Tüzün Ç. Normal İnsan Kıkırdığının Yapısal Ve Fonksiyonel Özellikleri, Osteoartroz. (Editör: Kutsal YG), Ankara: Güneş Kitabevi;,2000, p.11.
16. Fleisch H. Bisp hosp honates in bone disease. Third ed. Parthenon publ., London, New York, 1997.
17. Silva RF, Silva Sasso GR, Cerri ES, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Article, 2015, ID 421746: 17
18. Tresguerres IF, Gil H, Alobera Gracia MA, Pingarrón MC, Jerez LB. Physiological Bases of Bone Regeneration I, Histology and physiology of bone tissue Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal .2006, 11: p.7-51.
19. Bayliss L, Mahoney DJ, Monk P. Normal bone physiology, remodeling and its hormonal regulation. Surgery.2012, 30(2), 47-53.
20. Hadjidakis JD, Androulakis II. Bone remodeling. Ann NY Acad Sci 2002, 1092. 385-396
21. Henriksen K, Neutzky-Wulff AAV, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodeling. Bone. 44. 1026-33
22. Hofbauer L.c.,Schoppet M., (2004). Clinical Implications of osteoprotegerin/RANKL/ RANK System for bone and vascular Disease,JAMA. 2007 ;292(4):490-495.
23. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. InRecker R(ed). Bone Histomorphometry, Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton 1983; pp.143-223.
24. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1999;14(4):633-43
25. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. Annual review of immunology. 2002;20:795-823.

26. Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*.2010 ;54(2):186-99.
27. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist Jm, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. 2006;260(3):245-54.
28. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2012 .;23(11):576-81
29. Riddle RC, Clemens TL. Insulin, osteoblasts, and energy metabolism: why bone counts calories. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1465-1467.
30. Li M, Rhompson DD, Paralkar VM. Prostaglandin E2 receptors in bone formation. *Int Orthop*, 2007;31(6):767-772.
31. Kargın NÇ, Marakoğlu K. Osteoporoz Genel Yaklaşım. *Euras J Fam Med* 2016; 5(3):95-102.
32. Kısacık, B., BES,C., Koca, SS. *Klinik Romatoloji, Türkiye Kitabevi*, 2021, 651-656. Ankara.
33. TEMD (2020), Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu. 15. Baskı;:29-75.
34. Heaney R. Osteoporosis: Coulston AM, Rock CL, Monsen ER (eds). *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. A Harcourt and Technology Company, USA, 2001:653.
35. Yağmur Y. Genç kadınlara uygulanan osteoporozdan korunmaya yönelik sağlığı geliştirme programının etkinliğinin değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;3(4): 257-62. 12.
36. Lunt M, Masaryk P. The effects of lifestyle, dietary dairy intake, and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporos Int* 2001;12(8):688-98.
37. Lane, NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis, A.m. *J.Obstet Gynecol*;2006, 194; s;3-11
38. Kışlak P. Genç F, Osteoporoz ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences* July 2019, Volume 3, Issue 1, 1--18.
39. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al.(2014). The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. ;25(5):1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z.
40. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos*, 2014, Int.;25(10):2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
41. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case 45 finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-1408. doi:10.1007/S00198-008-0712-1
42. Arasil T. Osteoporoz, Osteoporoz konseyi. İstanbul; Epsilon Matbaası, 2002. p. 5-11.
43. Zakroyeva, A., Lesnyak, O., Cazac, V. et al. Epidemiology of osteoporotic fracture in Moldova and development of a country-specific FRAX model. *Arch Osteoporos* 15, 13 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0669-z>

44. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: A nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int*. Published, online 2005. doi:10.1007/s00198-004-1680-8
45. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How Many Women Have Osteoporosis? *J Bone Miner Res*. Published online 2005. doi:10.1359/jbmr.2005.20.5.886
46. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int*. Published online 2001. doi:10.1007/s001980170073
47. Murray, C.A. Interventions for Clients with Musculoskeletal Problems. İçinde D.D. Ignatavicius, M.L. Workman ve E. Sounders (Ed.), *Medical-Surgical Nursing Critical Thinking For Collaborative Care*. (5th ed.). Elsevier Saunders;2006, 1157-1169.
48. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res*.2006 ; 37(4):511-6. 68
49. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Chen Y, Zhang LZ, Sun LH, et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26(2):159-64.
50. Nayak S, Robert MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2011; 155(11):751-61.
51. Resnick D, Kransdorf M. *Osteoporosis. Bone and Joint Imaging*. Third Edition. 2005. P. 551. 65.
52. Bethel M, et al. Medscape, *Osteoporosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/330598-overview#a3> Erişim tarihi:22.03.2022.
53. Ardiç F. Egzersizin Sağlık Yararları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*.2014 ;60(2):9-14.
54. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:595.
55. Kirazlı Y. Osteoporozda Medikal Tedavi. In: Sindel D, Şen Eİ, editors. 83 *Türkiye Klinikleri*. 1st ed. Ankara; 2019, p. 87–93. 62.
56. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. (2017)., Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
57. Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Cmaj*. 2002;167(10).
58. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21;374(3):254-62. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.
59. Domaniç, Ü. ve Göksan, B. (Ed.). *Osteoporoz*. İstanbul: Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği Yayınları. 2000, s64-73.
60. Hacıyakupoğlu, E., Kınalı, B., Oktay K., Yılmaz, M.D., Hacıyakupoğlu,S. *Vertebroplasti, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*, 2012; 21(4):283-298
61. Akdeniz, M. ve Kavukçu, E. (2017). Dördüncül koruma: Önce zarar verme, *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*,2017, 21, 74-81. DOI: 10.15511/tahd.17.00274

62. Kalkım, A. Kadınlara Yönelik Teori Temelli Osteoporozu Önleme Eğitim ve Danışmanlık Programının Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2015
63. Kolaç, N. ve Yıldız, A. Postmenopoz dönemindeki kadınlarda sağlık inanç modeli temelli kısa grüşmelerin osteoporozdan korunma bilgi, tutum ve davranışlarına etkisi. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi, 2019, 28,145-151.
64. Kutsal, Y.G. Osteoporoz , Modern Tıp Seminerleri: 19, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
65. Kaplan S. Postmenopozal osteoporozda risk faktörleri ve korunma yolları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2007, 2(4):23-31
66. Ünal, M., Aksoy, Y.D., Güler, S. Osteoporozda Güncel Tedavi, ACU Sağlık Bil Derg,2006, 1, 20-27.
67. Carpenito-Moyet, L.J. Hemşirelik Tanıları El Kitabı, (Çeviri: Prof. Dr. Firdevs Erdemir, Prof. Dr. Gülelgün TÜRK),İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri. 2005. p. 1-790.
68. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. J Womens Health, 2014 :23(7): 563–572.
69. Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi, A. (2013). Synthesis Methods for Nanosized Hydroxyapatite with Diverse Structures, Acta Biomaterialia, 2012, 9: 7591-7621.
70. Kutlu M, Odabaşı E, Kemik Doku Ve Fizyolojisi, Türkiye Klinikleri J Endocrin, 2004. 2(2):73-89.
71. .Robert MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women. Ann Intern Med. 2011; 155(11):751-61
72. Meeta, Harinarayan, C.V., Marwah, R., Sahay, R., Kalra, S., & Babhulkar, S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: *An executive summary and recommendations. Journal of Mid-Life Health, 2013, 4, 107 - 126.
73. Hidaka, S. , Okamoto, Y. , Uchiyama, S.,Nakatsuma, A. , Hashimoto, K. Ohnishi, S.T. , Yamaguchi, M. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. Ecam. 2006; 3(3):339-348.
74. Schiller J, Korallus C, Bethge M, Karst M, Schmalhofer ML, Gutenbrunner C, Fink MG. Effects of acupuncture on quality of life and pain in patients with osteoporosis-a pilot randomized controlled trial. Arch Osteoporos. 2016 Dec;11(1):34. doi: 10.1007/s11657-016-0288-x. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27766596.
75. Alkan , H., 65 Yaş Üstü Osteoporozlu Kadınlarda Vestibüler Rehabilitasyon Programı Ve Postural Feedback Tedavisinin Düşme Riski Üzerine Etkinliği (Danışman: DOÇ. DR. OYA TOPUZ), Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı,2007, s, 16-20 .101 s.
76. Muhlbauer RC Lozano A Palacio S Reinli A Felix R .Common Herbs, Essential Oils, And Monoterpenes Potently Modulate Bone Metabolism. Bone.2003;32:372–380.
77. Kim HJ Bae YC Park RW , et al. Bone-protecting effect of safflower seeds in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int. 2002;71:88–94.
78. Altan MF Kanter M Donmez S Kartal ME Buyukbas S . Combination therapy of Nigella sativa and human parathyroid hormone on bone mass, biomechanical behavior and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. Acta Histochem. 2007;109:304–314.

79. Seidlova-Wuttke D Jarry H Pitzel L Wuttke W . Effects of estradiol-17beta, testosterone and a black cohosh preparation on bone and prostate in orchidectomized rats. *Maturitas*. 2005;51:177-186.
80. Özbek.G., Reflorlu H., Karatepe,G.A., Kaya,T., Rezzan Günaydın, R., Özer N.,Fien, N., Gebeliğe Bağlı Osteoporoz: Olgu Sunumu *Osteoporoz Dünyasından* 2006; 12 (3): 39-42.