

OSTEOPOROZ



Düzenleyenler:

Prof. Dr. Ünsal Domanıç

Doç. Dr. S. Bora Göksan

2000

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği tarafından yayınlanmıştır

İçindekiler

Editörlerden

Neden osteoporoz ?

Ünsal Domanıç 1-2

Temel bilimler

Kemik dokusu, metabolizması ve hormonal düzenleyicileri

Feza Korkusuz, Petek Korkusuz, Namık Kemal Aras 3-21

Neden osteoporoz ?

Ünsal Domanıç 22-24

Osteoporozun sınıflaması

O. Şahap Atik 25-27

Osteoporozlu hastanın değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısı

Primer ve sekonder osteoporoz tanısında laboratuvar tetkikleri ve biyokimyasal kemik döngü göstergeleri

Refik Tanakol 28-33

Kemik Dansitometresi

Nedim Selim 34-53

Osteoporozun tedavisi

Osteoporozdan korunma

Faik Altıntaş 54-58

Osteoporoz tedavisinde hormon replasman tedavisinin (HRT) yeri ve tedavi seçenekleri

Ahmet Büyükören 59-63

Osteoporoz tedavisinde kalsitonin, flor, PTH ve diğer tedaviler

Refik Tanakol 64-73

Osteoporozda fizik tedavi

Dilşad Sindel 74-80

Osteoporotik kalça kırıkları

Metin Türkmen 81-83

Osteoporotik vertebra kırıkları

Cüneyt Şar 84-94

Osteoporotik hastalarda radius alt uç kırıkları ve tedavisi

Ünal Kuzgun 95-99

Osteoporotik Hastalarda Proksimal Humerus Kırıkları

Osman Güven 100-104

EDİTÖRLERDEN

Osteoporoz, kemiğin kütlesinin azalması ve mikromimarisinin bozulması ile karakterize, kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı bir hastalıktır. Osteoporozun klinik önemi büyük oranda kırık ve olası komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Yaşlı ve osteoporozlu bir hastada kırık, hem sağlık yönünden hem de ekonomik yönden, o kişiye büyük bir bedel ödetebilmektedir. Ayrıca, prevalansı en yüksek kemik hastalığı olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Hipokrat zamanında belirlenen "zarar verme" prensibi günümüzde de geçerli olmakla birlikte, hastalıklar hakkındaki bilgilerimizin çok artması tıpta daha proaktif bir yaklaşımı gerekli kılmış ve "zararı önle" prensibini gündeme getirmiştir. Sessiz seyreden ve ilk kez bir kırıkla karşımıza gelebilen osteoporozun önlenabilir ve tedavi edilebilir olması son yıllarda giderek artan bir ilginin odağı haline gelmesine yol açmıştır.

Ancak, uygulamada bir karmaşa ve belirsizliğin hakim olduğu görülmektedir. Bu hastalığın tanımı, tanısı, korunması ve tedavisi konusunda belirli bir berraklığa ulaşmak amacıyla, ülkemizde Ortopedi ve Travmatolojinin kurucusu olan, Ord. Prof. Dr. Akif Şakir Şakar adına düzenlenen günlerin XVIII'incisinde osteoporoz işlenmiştir. 8-9 Nisan 1999 tarihinde yapılan bilimsel toplantılarda osteoporozla ilgili hem kuramsal hem de uygulamaya yönelik bilimsel veriler ve gelişmeler bu konuda deneyim ve bilgileri olan meslektaşlarımız tarafından bizlere aktarılmıştır. Akif Şakir Şakar günlerindeki konuşmaları bir yıl sonra kitap halinde sizlere ulaştırmak artık geleneksel bir uygulama olmaya başladığından osteoporoz toplantısıyla ilgili konuşmaları size ulaştırmaktan kıvanç duymaktayız.

Kitaptaki yazılar, osteoporozla ilgili konulardaki bilgileri ve deneyimleri içeren derlemeler tarzında hazırlanmıştır. Bu konuda derli toplu bir Türkçe kaynak kitap olması ve gerektiğinde okuyucuyu başvuracağı diğer kaynaklara yönlendirmesi amaçlanmıştır.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarları ve Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği sekreteryasına teşekkür ederiz. Osteoporoz kitabının hastalara ve meslektaşlarımıza faydalı olması en büyük dileğimizdir.

Prof.Dr. Ünsal Dermaniç
Doç.Dr. S. Bora Göksan

Neden osteoporoz ?

Ünsal Domanıç

Prof. Dr., İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Kemik kütlesinin azalması, mimari yapısının bozulması sonucu kemiğin fragilitesi ve kırılma riskinin artması ile karakterize osteoporoz insan iskeletinin en sık görülen hastalığıdır.

Özellikle bayanlarda yaşlanma ile birlikte osteoporoz insidensi dramatik olarak artmaktadır. Amerikada yapılan bir çalışmada, 45 yaşın üstündeki hanımların yarısından fazlasında osteoporoz belirtileri vardır. 75 yaşın üstündekilerin %90'ında osteoporoz gösterilmiştir. Bu hastaların beşte birinde omurga kırığı belirlenmiştir. Yine bu çalışmaya göre 45 yaşın üzerindeki hanım hastalarda görülen kırıkların yaklaşık %70'i osteoporozla ilişkilidir.

Yine Amerikan Osteoporoz vakfı (NOF)'nın verilerine göre; menopoza girmiş beyaz ırka mensup kadınların %13-18'inde (4-6 milyon kişi) osteoporoz, %30-50'sinde (13-17 milyon kişi), kalçada osteoporoz ve kırık riski yaratan düşük kemik dansitesi vardır ve her yıl bu ülkede, osteoporozla ilgili 1,5 milyon civarında kırık oluşmaktadır. Bunların tedavi masrafı yaklaşık 13.8 milyar dolardır.

Osteoporoz, sistemik bir hastalık olması nedeniyle, tüm kemiklerde kırığa yol açabilmesine karşın en sık görülen kalça, omurga ve radius alt uç kırıklarıdır.

Bu kırıkların tedavisinden sonra tam düzelme olabildiği gibi, kronik ağrı, sakatlık ve hatta ölüm meydana gelebilmektedir.

Kalça kırıklarında bir yıl içinde ölüm görülme oranı %10-20 oranındadır. Yine bu olguların yaklaşık %25'i uzun süreli ev tedavisine bağımlı kalmaktadır.

Omurga kırıklarında sıklıkla sırt ağrısı, boy kaybı, kifoz gibi komplikasyonlarla karşılaşmakta, bu sorunlar hastanın aktivitesini kısıtlamakta, hatta bazen multipl torakal ve lomber omurga kırıklarına bağlı, restriktif akciğer hastalığı, kronik karın ağrısı, konstipasyon, iştahsızlık gibi yaşamı zorlaştıran ciddi sorunlara yol açabilmektedir.

Ve yine kalça ve omurga kırıklarının yarattığı başta depresyon olmak üzere psikolojik sorunlar, hasta ve ailesini zor durumda bırakabilen, problemin bir diğer ciddi

boyutunu oluşturmaktadır.

Ülkemizde, düzenli istatistiki veriler olmamasına karşın, konuyla ilgili tüm hekimlerin de gözüdeği gibi, özellikle menopoza bağlı osteoporoz ve ortalama yaşam süresinin artması ile orantılı olarak yaşlanmaya bağlı osteoporozlu hasta ve bunun yol açtığı kırık sayısında hızlı bir artış olduğu gözlenmektedir.

Ve yine ülkemizde, pek çoğumuzun da müşterek gözlemi olduğunu sandığım, osteoporozun gerek tanısı gerekse tedavisi konusunda büyük bir karmaşa yaşanmaktadır. Benzer karmaşa, prevansiyonu konusundaki uygulamalarda da gözlenmektedir.

İşte bütün bu nedenlerle toplantının konusu osteoporoz olarak seçilmiş ve bunun çağdaş bilimin ışığında değerlendirilmesi, özellikle; gerek önlenmesi, gerek tanı ve tedavisi konusunda, uyulması gereken kurallar ve yapılması gereken işlemlerin açık net ve anlaşılabilir bir şekilde, konunun, ülkemiz düzeyinde önde gelen uzmanları aracılığıyla ortaya konması bu toplantının amacını oluşturmuştur.

Kemik dokusu, metabolizması ve hormonal düzenleyicileri

Feza Korkusuz⁽¹⁾, Petek Korkusuz⁽²⁾, Namık Kemal Aras⁽³⁾

1. Doç. Dr., Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Sağlık ve Rehberlik Merkezi, Ankara

2. Y. Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samanpazarı, Ankara

3. Prof. Dr., Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara

I. Giriş

Kemik dokusu metabolik yönden oldukça aktiftir. Yapısı nedeniyle incelenmesi diğer organlardan daha zor olan bu doku son yıllarda gelişen yeni tekniklerle daha kolay araştırılabilir hale gelmiştir. İleri derecede organize bir yapı olarak kabul edilen kemiğin işlevleri; (1) harekete izin verecek desteği sağlamak, (2) iç organları dış etkenlerden korumak, (3) kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırmak ve (4) organizmanın gereksinimi olan mineralleri bulundurmak şeklinde sıralanabilir [1].

Kemik dokusu özgül ağırlığının %30'u, temelde Tip I kollajenden oluşan organik çatıdır. Geriye kalan inorganik yapının % 95'ini hidroksiapatit kristalleri [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], su ve eser elementler oluşturur. Organik ve inorganik yapı birbiriyle uyum içindedir. Kollagen, üzerinde mineral yapının gelişmesine izin veren ana iskeleti oluşturur. Mineralizasyon ve osifikasyon kollagen çatı üzerinde suyun buza dönüşmesine benzer bir faz değişimiyle gerçekleşir [2]. Osteoblastların veziküllerinde bulunan az miktardaki kalsiyumun, faz değişimini başlattığı öne sürülmektedir. İnorganik yapıdaki eser elementlerin ise üç boyutlu kollagen çatı üzerinde mineralizasyon ve osifikasyonun hatasız gerçekleşmesini sağladığı varsayılmaktadır. Kırık iyileşmesine yönelik deneysel bir çalışmada, kal dokusunda mineral yoğunluğun azalmasına rağmen atomik değerlerin korunduğu saptanmıştır. Diğer bir deyişle ortamda kalsiyum ve fosfor iyonları (veya atomları) korunmakta; ancak mineral yapıyı oluşturan biçimleri bozulmaktadır [3].

Olgun kemik dokusu kortikal ve kanselöz (süngerimsi, spongiyöz) olmak üzere iki türdür (Tablo 1). Periosteum, kortikal kemiği dıştan saran bağ dokusudur. Dışta fibroz bir kat ile içte (kemiğe yakın bölgede) hücreden zengin kambiyum tabakasından oluşur. Kambiyum tabakası kemik yapımında etkin görev alır. Endosteumdan farklı ola-

	Kortikal	Kanselöz
Kemik tipi	Mekanik	Metabol
Yerleşimi	Apendiküler	Aksiyel
Etkisi	Yük taşımak, Enerji soğurmak	Kalsiyum homeostazi, Hematopoiez
Hücreleri	Az	Çok
Kan akımı	Az	Çok
Değişim oranı	Az	Çok

Tablo 1. Kortikal ve Kanselöz Kemik İşlevsel Olarak Karşılaştırılması

rak periosteal kemik yapımı ömür boyu devam eder.

Dinlenme halindeki uzun kemikte herhangi bir iç veya dış uyarıyla osteoklast öncülü hücreler yıkımı başlatır. Bu uyarı kimyasal bir sinyal veya mikroskopik düzeyde bir kırık olabilir. Nedeni ne olursa olsun, osteoklast öncülü hücreler hızla osteoklasta dönüşerek hasarlı kemiği belirli bir oranda yıkar. Yıkımı durduran sinyal henüz bilinmemekle birlikte yıkımdan sonra bölgeye damar yapılarında yer alan endotel hücreleri ve beraberinde osteoblastlar gelir. Osteoblastlar yeni kemik çatısını sentezler. Yeni kemik yapımı, doku normal yapısını kazanıncaya kadar devam eder. Yıkım ve yapım işlevi sonucu oluşan yeni kemiğe "yapısal kemik ünitesi (bone forming unit)" adı verilir (Şekil 1).

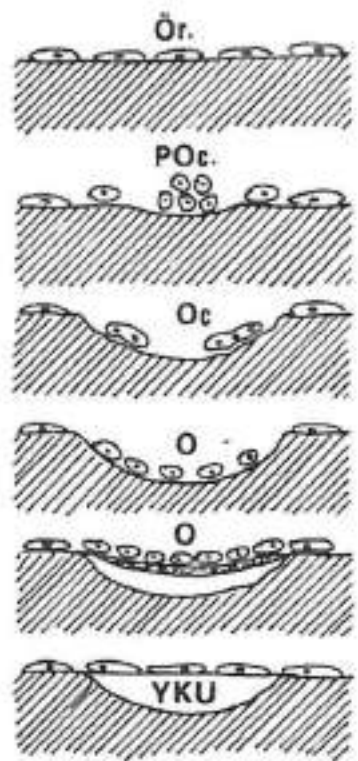
Kemik büyümesi, iyileşmesi veya metabolik hastalıklarında ortaya çıkan değişiklikler yerel ya da sistemik hormon veya aktif maddelerin hücre düzeyindeki kontrolüyle gerçekleştirilir. Kemikte etkili hormon veya aktif maddeler endokrin sistem, bağışıklık sistemi veya sinir sistemi kökenlidir. Hormon veya aktif maddeler son organ olan kemiğe kan yoluyla veya sinir sistemi ve bağışıklık sistemine ait hücreler aracılığıyla iletilir (Şekil 2). Fiziksel ve çevresel faktörler de etkilerini yerel düzenleyiciler üzerinden göstermektedir.

II. Kemik Dokusunun Hücreleri

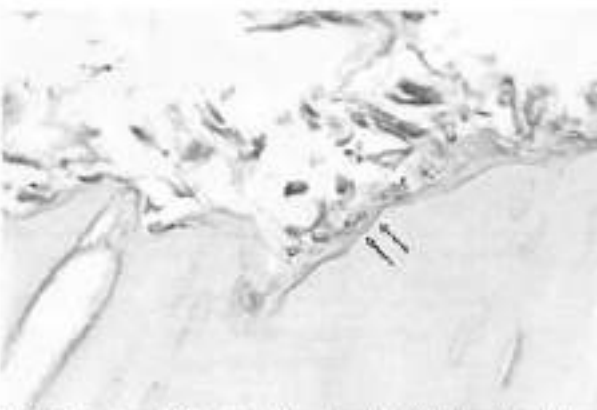
Osteoblastlar, Osteositler ve Örtü Hücreleri (Bone lining cells)

Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik yapısının organik bölümünü sentezleyen, inorganik kısmının oluşumuna aracılık eden ve yapımından sorumlu hücrelerdir. Bunlar, kemik yüze-



Şekil 1. Yapısal kemik ünitesi (YKU): Örtü hücreleri (Ör.), pre-osteoklast (POc.), osteoklast (Oc) ve osteoblast (O).



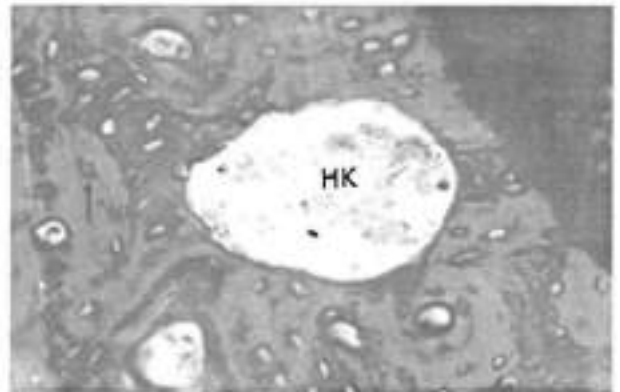
Şekil 4. Kemik Hücreleri: Kemik trabekülünün yüzeyinde dizilmiş osteoblastlar (ok) oval çekirdekleriyle aktif biçimde izlenmektedir. Hematoksilen Eozin, x40

tanımlanan ve lakünalarında tek olarak bulunan osteositler çoğalmazlar. Kortikal kemikte Havers sistemleri içindeki konsantrik lameller üzerinde dizili osteositler, kanaliküller içinde seyreden sitoplazma uzantıları aracılığıyla birbirleriyle bilgi alışverişinde bulunabilirler. Osteositler birbirlerine, gap junction türündeki bağlantı birimleriyle bağlıdır. Bu bağlantı birimleri sayesinde moleküller hücreden hücreye kolayca geçebilir. Bu özgün organizasyon onların Havers sistemi içinde damar ve sinirlerle olan iletişimlerini sağlar. Böylece kan yoluyla ve sinir uzantıları aracılığıyla gelen uyarılara göre davranırlar. Havers sistemlerinin iyi gelişmediği kanselöz kemikte benzer bir iletişim, periosteum ve endosteumdaki hücreler, damar ve sinir yapıları ile olan etkileşimle sağlanır. Bu yönleriyle endosteum ve özellikle periosteum, kemik yapım ve yıkımının düzenlenmesinde önem taşır (Şekil 5) [5].

Yakın zamanda izole osteoklastlarda yapılan çalışmalarda, bu hücreleri uyarak kemik yıkımını başlatmada osteoblast serisi hücrelerin önemi ortaya konmuştur [6]. Osteoklastlar PTH, PTHrP, 1-25 dihidroksivitamin D ya da diğer kemik yıkımı uyaranları ile etki- leştiklerinde, mineralize kemik dilimlerinde rezorpsiyon çukuru oluşturma kapasiteleri artmamaktadır. Osteoblastlar ya da osteoblast benzeri özellik taşıyan osteosarkoma hücreleri sisteme eklendiğinde, osteoklast aktivitesi uyarılmakta, söz konusu hormonlarla aktivite daha da artmaktadır. Buradan hareketle, hücreler arasında ilişkiyi sağlayan henüz tanımlan-

oblastlar, hormon ve sitokinlere bağlı fenotipik değişikliklere gelişimlerinin farklı aşamalarında farklı seçicilik ve duyarlılık gösterirler.

Osteoblastlar, komşuluklarındaki diğer osteoblastlarla sitoplazma uzantıları aracılığıyla ilişki- dedirler. Osteoblastın çevresi yeni sentezlediği kemik çatı ile tümüyle çevrildiğinde bu hücre lakünasının içindeki daimi yerini alır ve artık osteosit olarak adlandırılır. Olgun kemik hücreleri olarak ta-



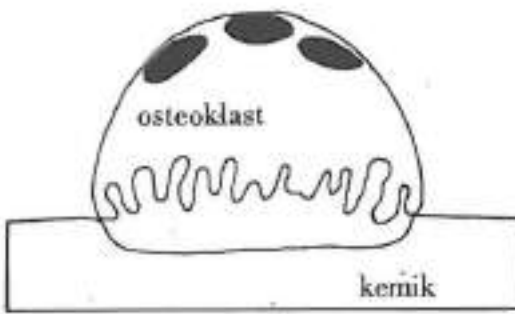
Şekil 5. Havers Sistemleri: Kompakt kemiğe ait Havers sistemlerinde konsantrik Havers lamelleri arasında yerleşmiş osteositler (ok) izlenmektedir. HK: Havers kanalı. Masson Trikrom, x40

mamış özgün bir ya da birden fazla aracı maddenin varlığından söz edilmektedir. Osteoklast oluşumu için hücre-hücre temasının gerekliliğini ortaya konmaktadır. Böylece zar bağımlı bir faktör, hatta sıkı bağlantı birimleri aracılığıyla gerçekleşen bir sitoplazmik alışveriş, uyarı için gerekli ilk basamağı oluşturmaktadır. Uyarıcı madde salgılamaya ek olarak, osteoblastlar kemik yüzeyini kemik yıkımını hazırlayabilirler. Kemik yüzeyindeki proteinin (özellikle kollagen'in) ortadan kalkması ile geride tümüyle mineralize bir matriks kalmakta, böylece osteoklastların tutunmaları ve aktiviteleri artmaktadır. Proteinler ve proteoglikanların kemik yüzeyinden ayrılmaları osteoblast kaynaklı prokollagenaz ve plazminojen aktivatörü ile tam olarak gerçekleşmektedir. Bir varsayıma göre, plazminojen aktivatörü plazminojen-plazmin sisteminin kollajenaz ve diğer metalloproteinazları uyarmakta, bunlar da matriks bileşenlerini yıkıma uğratmaktadır [7]. Örtü hücrelerinin işlevi ile ilgili olarak son varsayım, Rodan ve Martin tarafından ortaya atılmıştır [8]. Bu araştırmacılara göre normal koşullarda kemik yüzeyinde osteoklastların etkisini önleyen örtü hücrelerinin, bu etkiye izin verebilmeleri için, bazı biçimsel değişikliklere uğramaları gerekmektedir. Nitekim söz konusu varsayımla uyumlu olarak kemik yıkımını uyaran bazı hormonlar, osteoblastlarda biçim değişikliklerine neden olmaktadır.

Osteositler osteoblastlara göre daha yassı biçimlidir. Bu hücrelerin sentez hücrelere (osteoblastlara) özgü organeller olan endoplazma retikulumu ve Golgi bileşiği içerikleri daha az, çekirdek kromatinleri ise osteoblastlarınkine göre daha yoğundur. Bunlar, kemik matriksinin devamlılığında sorumlu hücrelerdir ve osteoklastların yürüttüğü matriks rezorpsiyonu ile kontrollü hücre ölümüne (apoptoz) giderler.

Osteoklastlar

Osteoklastlar, 150 μm 'den daha büyük çapa ve 50'ye yakın çekirdeğe sahip hücrelerdir. Bu hücreler polarite gösterirler. Yüzeyi düzgün serbest kenarlarına yakın çekirdekleri yerleşirken, kemiğe komşu yüz fırçası kenarlarını oluşturur. Elektronmikrograflarda bu kenarın tipik fırçası kenardan daha düzensiz olduğu ve birbirlerinden yarıklarla ayrılan zar katlantılarından oluştuğu görülmektedir. Tipik fırçası kenarda olduğu gibi sabit bir zar özelleşmesi söz konusu olmayıp, osteoklastın işlev evresine göre şeklini değiştirebilmektedir. Çekirdeklerin görünümü, sayılarının çokluğu dışında herhangi bir ayrıcalık göstermemektedir. Her çekirdek, bir golgi kompleksi ve bir çift sentriyol ile ilişkidir. Pekçok diplozo, tek ve geniş bir sentrozom bölgesinde birleşir. Çevre sitoplazmada, dağınık yerleşmiş bol miktarda endoplazma retikulumu ve fırçası kenara doğru yönelmiş, değişik uzunlukta çok sayıda mitokondriyon izlenmektedir. Sitoplazmanın bu kısmında aynı zamanda 0.5 μm çapında çok sayıda elektron yoğun özellikte lizozom ve 3 μm 'den büyük, bazıları asit fosfataz pozitif keseler bulunmaktadır. Kenardaki plazmolemma, sitoplazma yüzünde tomurcuklanır, 20 nm'lik aralıklarla dizilmiş, 15-20 nm uzunlukta ince kıl benzeri zar eklerinden yapılı sert bir kılıf oluşturur. Fırçası kenarı oluşturan bu kısım, kemiğe oldukça yakın komşuluk yapar ve he-



Şekil 6. Osteoklastın şematik çizimi.

men alttaki sitoplazma parçası aktin filamanlarından zengindir. Kemikle osteoklastın fırçası kenarı arasındaki subosteoklastik kompartmanı birbirine bağlayan bu bölge, "yapışma bölgesi" ya da "saydam bölge" olarak isimlendirilmektedir. Osteoklastlar, kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz ve kalsitonin reseptörleri içerirler (Şekil 6)

Osteoklastların kökeni hakkında yapılan pekçok çalışma sonucunda bunların diğer kemik hücreleri gibi mezenşimal hücrelerden değil, bir tür kan yapıcı kök hücreden türedikleri fikri oluşmuştur. Osteoklastların, tek çekirdekli öncül hücrelerin çekirdeklerinin bölünmesi ile ortaya çıktıkları düşünülmüş, ancak daha sonra osteoklast çekirdeklerinin bölünmedikleri, aksine birbirleriyle birleştikleri ve öncüllerinin muhtemelen kemik iliğinde olduğu, işaretleme yöntemleri ile ortaya konmuştur. Bu aşamada osteoklastların kan monositlerinden köken alabilecekleri düşünülmüştür. Monositler ve makrofajlar birleşerek osteoklast benzeri çok çekirdekli dev hücreler meydana getirebilmekte, ancak bu dev hücreler kemiği eritememektedir. Kan yapıcı öncül hücrelerden osteoklastların oluşumunu uyaran pekçok faktör tanımlanmaktadır. Kemik implantı kullanılarak yapılan çalışmalar bazı matriks bileşenleri veya mineralin kendisinin önemli bir uyarıcı olduğunu göstermektedir; bu kemik iliği kültürlerinde de ortaya konmaktadır.

Monositler, makrofajlar ve osteoklastların, kemik iliğinde granülosit-makrofaj öncülü hücrenden (granulocyte-macrophage progenitor cell) türedikleri, ileri farklanma sürecinde bir osteoklast öncülü hücrenin olduğu ve bunun kandan kemiklere aktarıldığı düşünülmektedir. Her ne kadar preosteoklastların lizozomlarında tıpkı monositler gibi tartarata dirençli asit fosfataz içerdikleri belirtilse de, bu öncül hücreler kemik dışı dokularda sınırlı sayıda bulunmakta ve bulunsalar da buralarda bireşmemekte, sadece kemikte osteoklastları oluşturmak üzere birleşebilmektedirler. Bu son farklanma aşaması bazı özgün faktörlere bağlı olmaktadır. Yüzey antijenleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar özellikle genç osteoklastların makrofaj, megakaryosit ve diğer hemopoetik ya da mezenşimal kökenli hücrelere ait işaretleyicileri taşıdıklarını ancak bunlardan farklı olarak kendilerine özgün antijenleri de eksprese ettikleri bilinmektedir. Bu antijenlerin çoğu, adezyon reseptörleri ailesine aittir. Osteoklastlara özgün bazı antijenler, pekçok türde aynıdır ve hücrenin işlevlerini aydınlatmada yardımcı olurlar.

Kemik yıkımını sağlayan kendilerine özgü niteliğe sahip osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak üç farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Buna benzer bir bölge, substratlarına bağlandıklarında makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri gibi sindirici özellik taşıyan hücrelerde de izlenmektedir. Osteoklastlar bu hücrelerden

farklı olarak mineralize yüzeylere özgün olarak tutunmaktadırlar. Fırçamsı kenar bölgesi kendi başına kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir. Fırçamsı kenara komşu alanda bulunan, kemiğin organik ve inorganik bileşenlerini yıkan elemanların aktivasyonu, hücre dışı alanın asitleşmesine bağlıdır. Bu asitleştirme mekanizması bir sodyum potasyum ATPaz proton pompası ile sağlanmaktadır. Osteoklasttaki bu proton pompasının özellikleri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen N-etilmaleimid'e duyarlıdır [9]. Omeprazolün yüksek dozları ile inhibe olan pompa için gerekli ATP, osteoklasttaki zengin mitokondriyonlarca sağlanır [10]. Kemik matriksinin yıkımı, pH 6.7'de kollagen yapıda olan ya da olmayan kemik bileşenlerinin lizozomal enzimlerce sindirilmesidir. Osteoklastların ürettiği pekçok çeşit katepsin, tartarata dirençli asit fosfataz ve diğer eritici enzimler kollageni düşük pH'da yıkabilmektedirler. Serbest oksijen radikallerinin osteoklastlarca üretildikleri ve fırçamsı kenarda yoğunlaşabilecekleri ile ilgili veriler mevcuttur [11]. Dokuyu süperoksit anyonlarından temizleyen süperoksit dismütaz, kemik yıkımını durdurabilir; bu enzimin varlığı, osteoklastlarda tanımlanmıştır [12].

Kemik yıkımı, fırçamsı kenarının, kemik yüzeyine bağlanma gücü ile orantılıdır. Yapışma bölgesi karmaşık bir adezyon sistemi içermektedir. Ayrıntıları tam olarak aydınlatılamamış olsa da temelde sistemin bileşenleri kemik yüzeyindeki ligandlar ve osteoklastların yüzeyindeki reseptörlerdir. Osteoklastlar üzerinde hem mineralize kollagen hem de adezyon reseptörlerine bağlanan kemik proteinleri bulunmaktadır. Osteonektin, osteopontin ve vitronektin reseptörlerine bağlanan Arg-Gly-Asp (RGD) dizilimi içeren glikozillenmiş fosfoproteinler gibi pekçok ligand proteini tanımlanmıştır. Vitronektin reseptörü $\beta 3$ integrin şeklinde, osteoklast yüzeyindeki ayakçı çıkıntılarda, vin-kulin ve talin ile beraber yerleşmiştir. Bu moleküller, yapışmanın gücünü arttıran, aktin içeren hücre iskeleti bileşenlerine tutunmuşlardır. Mekanizma hormonal kontrol altındadır.

Osteoklastlar, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu belli başlı hücrelerdir. Kalsiyumun kemikten kana verilmesinde osteoblastlar ve osteositlerin doğrudan işlev gördüğüne ait düşünceler olmasına karşın, bu konuda kesin deneysel veriler bulunmamaktadır. Yine de serum kalsiyumunu in vivo arttırdığı bilinen ajanların hemen hepsi osteoklastların işlevini arttırmakta, serum kalsiyumunu azaltan hormon ve ilaçlar ise osteoklastların işlevini baskılamaktadır.

Osteoklastlar, kemiğin fizyolojik yapılanmasının yanında, yeniden yapılanmasında da kritik işleve sahiptirler. Örneğin osteoklastlar erişkinde uzun kemiklerin tübüler kısımlarının periosteal yüzlerinde nadiren görülürlerken, çocukta uzun kemiklerin uzanmasına büyümesi sürecinde metafizlerin kapanmasını düzenlerler [13].

Osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı, metabolik kemik hastalıklarının patogeneğinde özellikle önem taşımaktadır. Osteoporozda, osteoklastlara bağlı kemik yıkımı yalnızca kemik kütlesindeki kayıptan sorumlu olmakla kalmayıp, perforasyonlara yol açarak trabeküllerin devamlılığını bozmakta, böylece kemikteki esnekliği azaltmakta

ve korteksin porozitesini arttırmaktadır (Şekil 7).

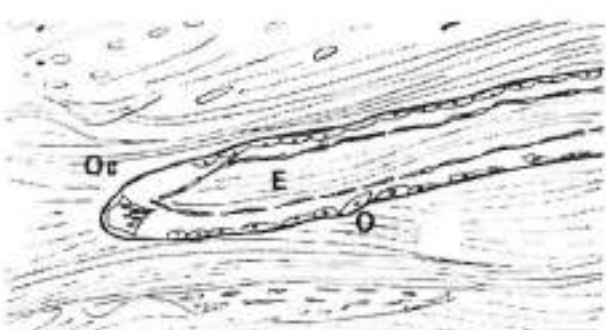
III. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

Düzenleyici faktörlerin çoğu primer etkilerini osteoblast serisi hücreler üzerinden gösterirler [8]. Son görüşlere göre PTH, 1-25 dihidroksi vitamin D₃, interleukin-1, prostaglandin E₂ ve diğer kemik yıkımı uyarıcıları hem cAMP

bağımlı olan hem de bağımlı olmayan mekanizmalarla etki göstermektedirler [14]. cAMP bağımlı olmayan mekanizmalara örnek olarak fosfatidil inositol yolağı aktive olabilmekte ya da doğrudan kalsiyum kanallarının geçirgenliği artabilmektedir. Osteoblastlarda etkinin başlangıç basamağında yukarıdaki mekanizmalardan açıkça söz edilebilirken, osteoklastların uyarılmasındaki yerleri açık değildir. Bazı durumlarda kemik yıkımı, osteoblastlar yerine kemik iliğindeki stroma hücrelerince de başlatılabilir. Kıvrımağın kalsifiye olması ve Havers sistemlerinin yeniden yapılanmalarında damar invazyonu önemlidir. Ancak burada etkili sistemik ya da lokal faktörler ve endotel hücrelerinin rolü açıkça ortaya konmuş değildir.

Kemik yıkımının son basamağı, yeni osteoklastların toplanmalarıdır. Fizyolojik ya da patolojik koşullarda olsun kemik yıkımındaki artış kemik yüzeyinde tamamen farklılaşmış osteoklastları uyarmaktan çok yeni osteoklastların toplanmalarının artması ile seyreder. Oysa ki kemik yapımında eğer yeterince öncül hücre varsa, osteoblastlarda hücre replikasyonu olması gerekmemektedir. Nitekim sıçan uzun kemik organ kültürlerinde PTH ve IL-1 ile uyarılan kemik yıkımı DNA yapımını durduran hidroksiüre ve afidikolin ile inhibe olmamaktadır. Buna karşın dinlenme koşullarında herhangi bir uyarı olmaksızın olan bazal kemik yıkımıyla EGF, TGF α , PG E₂, forbol esterleri ile uyarılan kemik yıkımı, sözkonusu ilaçlarla durdurulabilmektedir. Bu göstermektedir ki bazal koşullardaki kemik yıkımı, osteoblast öncüllerinin replikasyonu ile gerçekleşmektedir ve sözkonusu olayda muhtemelen proteinkinaz C işlev göstermektedir [15].

Tam olarak gelişip farklılaşmış osteoklastların işlevlerinin düzenlenmesi daha sınırlı olarak gerçekleşmektedir; kalsitonin ve yüksek konsantrasyondaki prostaglandinler muhtemelen cAMP yapımını arttırmak suretiyle olgun osteoklast işlevini iki aşamalı olarak önce uzun bir süre uyarıp, sonra azaltırlar. Osteoklastlarda cAMP'yi arttıran diğer ajanlar (adenilat siklazı arttıran forskolin ve kolera toksini, cAMP'yi yıkan fosfodiesterazı inhibe eden izobütil metil ksantin, ayrıca PGE₂) aynı etkiyi taklit ederler [16]. Burada sözü edilen incelemeler hep hücre kültürlerinde yapıldıkları için, cAMP



Şekil 7. "Cutting-cone" olarak adlandırılan ve osteoklast (Oc) öncülüğünde gerçekleştirilen kemik yıkımı. Osteoklast damarları oluşturan endotel hücreleri (E) izlenmektedir. Osteoblastlar (O) ise yeni kemik yapımını başlatmak üzere osteoklastın uçtağı ortama yerleşirler.

ile osteoblastların uyarılmalarını yansıtmamaktadır.

Kemiğin yeniden yapılanma sürecinde, osteoklastların işlevlerini başlatan ve sonlandıran faktörler tam olarak bilinmemektedir. Osteoklastların işlevlerini düzenleyen yerel faktörler kemikte çok kısa sürelerle çok küçük miktarlarda bulunmaktadır ve bunların kanda düzeyleri ölçülememektedir. Yeni geliştirilen hücre kültürü yöntemlerine rağmen, osteoklastların uyarılmaları, üretilmeleri ve kemiğin mineral ve matriks bileşenlerini ortadan kaldırmalarını basamak basamak yansıtan ideal in vitro modeller bulunmamaktadır. Bilgilerin PCR, in situ hibridizasyon ve modern immünohistokimyasal yöntemler gibi yeni tekniklerle geliştirilmesi, böylece olaylara çok yönlü yorumlar getirebilmek gerekmektedir. Bu arada osteoklastlara bağlı kemik yıkımının durdurulmasına yönelik çareler ararken, bu hücrelerin yalnızca patolojik süreçlerde değil, normal kemiğin yapısal bütünlüğünün korunmasında ve yeniden yapılanma sürecinin tamamlanmasında hayati rolü olduğu unutulmamalıdır. Osteoklastlara bağlı kemik yıkımı, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasında da önem taşımaktadır. O nedenle düzeylerinin dengede tutulması çok büyük önem taşımaktadır.

IV. Kemik Dokusunu Etkileyen Faktörler

A. Mekanik Etkenler

Kemik dokusu başta yer çekimi olmak üzere değişik yöndeki kuvvetlerinin etkisi altındadır. Wolf kanunu kemik dokusunun işlevini yerine getirecek en uygun biçimde düzenlendiğini göstermektedir. Mekanik etkenlerin kemikteki işlevini anlayabilmek için çekme veya itme kuvvetlerinin yönünü, şiddetini, frekansını, çevresel gerilme gradientlerini, elektrokinetik yapıyı ve sıvı akışkanlığını bilmek gerekir. Kemiğin inorganik yapısı kalsiyum hidroksipatit kristallerinden oluştuğundan, böyle bir yapının piezoelektrik kurallarınca elektrik akımı üretmesi olağandır. Uygun oranlardaki çekme ve itme kuvvetleri kemik yapımını artırırken, oluşan elektrik akımına bağlı olarak kemikte yıkım veya yapım uyarılabilmektedir. Mekanik uyarılar kemikteki etkilerini, osteositler üzerinden gösterirler. Kırık iyileşmesinden örnek verilecek olursa, iyileşmekte olan kal dokusunda yeniden yapılandırma (remodeling) bu akımların etkisiyle olmaktadır. Eksi akım olan gerilmenin olduğu alanda kemik yıkımı devam ederken artı akımın olduğu bölgede yapım artarak devam etmektedir. Tüm bunlardan başka kompresyon güçlerinin osteoklastlara bağlı kemik yıkımını azalttığı bilinmektedir [17].

Kemiğin mekanik uyarılara yanıtından yola çıkarak özellikle kemikte impakt oluşturan egzersizin kemik yapımında olumlu etkisi olduğu ve kemik mineral yoğunluğunu artırdığı bilinmektedir [18, 19]. Ancak jimnastik veya Çinlilerin gölge dansı gibi dengeye dayalı egzersizlerin kemik mineral yoğunluğunun nasıl korunduğu veya arttırıldığına dair ayrıntılı çalışmalar yoktur.

Sistemik ya da yerel moleküllerin kemikteki etkileri doz ve süre bağımlıdır. Kemik gelişiminin farklı aşamalarında hormon veya sitokin uyarıcı bir etki gösterirken farklı bir aşamada durdurucu etki gösterebilir.

1. Parathormon-Paratiroid Hormonu (PTH)

Üzerinde en çok çalışılan hormonlardan biri olmasına rağmen etkisiyle ilgili belirsizlikler devam etmektedir. PTH, böbrekten kalsiyumun geri emilimini artırır. Kan-da kalsiyum oranı düştüğünde kemikten kalsiyumu ayırarak kan dolaşımına aktarır. Etkilerini osteoblast yüzeyindeki reseptörleri üzerinden gösterir. Osteoblastlar osteoklastları uyatarak kemik yıkımını başlatırlar. Doku kültüründe etkisini gösterebilmesi için in vivo koşullarda verildiğinden daha yüksek dozlarda uygulanması gerekmektedir. Bu, kültür ortamında hızla yıkılması ya da özgün olmayan yerlere fazlaca bağlanması nedeniyle olabilir. PTH kemikte endojen prostaglandin yapımını artırmaktadır; ancak bu kemiği yıkıcı etkisinde gerekli değildir. PTH aynı zamanda kemik hücrelerinin IL-6 üretmesini de uyarmaktadır. IL-6 doğrudan kemik yıkımında etkili olmamasına rağmen, IL-1'e olan yanıtı güçlendirmektedir [20].

2. PTH ile bağlantılı protein (PTH related protein; PTHrP)

Hiperkalsemiyle seyreden kanserli hastalardan izole edilmiştir. PTH'nın 13 aminoasitli zincirinin 8 aminoasidiyle eşdeğerdir. PTHrP, PTH ile benzer etki göstermektedir. Farklı olarak hipofizden salgılanır. Her iki madde de osteoblastlar üzerinden osteoklastları uyaran maddelerin salınımına neden olmakta, böylece kemik yıkımını artırmaktadır.

3. Tiroid Hormonu (TH)

Kemiğin metabolik aktivitesini artırıcı yönde etki gösteren, peptid yapıda bir hormondur. Klinikte hipertiroidili hastalarda kemik yıkımı saptanmasına rağmen, bu hastalıkta osteoporozun doğrudan uyarılması söz konusu değildir. Tiroksin ve tri-iyodotironin, fetal sıçan uzun kemiklerinde ve yenidoğan fare kafa kemiklerinde kalsiyum salınımını artırmaktadırlar [21].

4. Kalsitonin

Otuziki aminoasitli bir polipeptiddir. Etkisini doğrudan osteoklastlar üzerinden gösterir. En fazla çalışılmış ve kemik yıkımını kuvvetle önlediği bilinen bir maddedir. Osteoklastların hızla kasılmalarına ve hareketliliklerini kaybetmelerine yol açarak, belirgin ama geçici olarak kemik yıkımını durdurmaktadır. Bir süre sonra osteoklastlar hareketlilik kazansalar da, kemik yıkımı engellenmeye devam eder. Etkinin geçiciliği "kaçış fenomeni" olarak adlandırılmakta ve kalsitonine dirençli yeni osteoklastların yapılması için gerekli replikasyon süreci olarak açıklanmaya çalışılmaktadır [22]. Kan hormon düzeyleri yüksek seviyede kalmaya devam ederken izole edilen osteoklastların yi-

kıcı etki gösterebildiği bildirilmektedir ve bu yukarıdaki varsayımı çürütmektedir. Asıl nedenin kalsitonin reseptörlerinin aşağı regülasyonu olduğu kabul edilmektedir [22].

5. Gonadal Steroidler

Gonadal steroidler in vivo koşullarda, fizyolojik konsantrasyonlarda kemik yıkımını belirgin olarak önlerken, bu etki in vitro ortamda yeterince açık değildir. Bu hormonlar vücutta kemik yıkımını azaltıcı ve yapımını uyarıcı etki göstermektedirler ve etkileri doğrudandır. Bunlar ayrıca kemik hücrelerinde PTH ile uyarılmış cAMP üretimini azaltırlar. Östrojenler etkilerini prostaglandinler üzerinden ya da onlardan bağımsız olarak gösterebilirler. Östrojenler aynı zamanda dolaşımdaki makrofajlarda IL-1, TNF α ve GM-CSF yapımını azaltmaktadırlar. Östrojenler etkilerini androjenler, büyüme hormonu ve benzeri diğer hormonların varlığında gösterirler. Kadında menapozda bunların ortamdaki kalkmasıyla kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bilinmektedir. Endometriyum kanserini önleyici etkisi nedeniyle östrojenle birlikte kullanılan progesteronun kemik hücrelerinde doğrudan etkisi araştırılmış ve kemik yapımını uyardığı saptanmıştır. Testosteron ve kemik metabolizması arasındaki ilişki henüz çok açık değildir.

6. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler in vivo ve in vitro koşullarda doğrudan kemik yıkımını önlemektedir. Bazı çalışmalarda ise kemik yıkımını uyaran etkisinden söz edilmektedir. Glukokortikoidler olasılıkla geçici olarak osteoklastların yapımını ya da işlevini uyararak, ancak uzun sürelerde öncül hücrelerde çoğalmanın durmasıyla yıkım azalmaktadır. Glukokortikoidlerle in vivo koşullarda gözlenen yıkım etkisinin nedeni kalsiyum emiliminin bozulması ve sekonder hiperparatiroidizm'dir. Glukokortikoidler prostaglandinlerin üretimini önleyerek, bunlar aracılığıyla olan kemik yıkımını azaltırlar. Yine PTH ve vitamin D3 ile olan kemik yıkımına etkisi daha az olmak üzere, IL-1 ile olan yıkıma çok daha kuvvetli önleyici etki göstermektedirler.

7. Prostaglandinler (PG)

Prostaglandin E2, kemik yıkımının yerel olarak düzenlenmesinde birinci derecede önemli görev alırlar [23]. In vivo çalışmalarda, uzun süreli hareketsizliğe bağlı kemik yıkımının prostaglandin sentez inhibitörleri ile azaltılabileceği; yerel PGE2 uygulaması sonrası ise kemik yıkımının arttığını ortaya koymaktadır [24]. Diğer yandan IL-1'e bağlı gelişen hipokalsemi, PGE2'nin osteoklastların işlevlerini durdurmasına bağlıdır. PGE2 'den başka diğer E serisi prostaglandinler de kemikte yıkıcı etki göstermektedir [25]. Prostasiklin (PGI2), PGE2'den sonra kemikte en etkili etki gösteren arazidonik asit ürünü olmasına rağmen kemik yıkımı yanıtında önemli rol oynamadığı saptanmıştır [26]. Kemikte az miktarda PGF2 α 'da üretilmektedir ve dışarıdan verilen PGF2 α 'nın kemik yıkımını artırabildiği bildirilmiştir. Söz konusu etkinin kısmen endojen PGE2 üzerinden olduğu düşünülmektedir [27]. Lipooksijenaz ürünü olan lökotrienler de kemik yıkımını uyarmakta; ancak burada da endojen PGE2 'nin rolü oldu-

8. D Vitamini

D vitamini kemikteki etkisini steroid hormonlar gibi hedef genlerin yazılımı üzerinde gösterir. Kolesterol yapı, deride B tipi ultraviyole ışınları ve ısı sayesinde 7 dihidrokolestreol'den, kolekalsiferole (vitamin D3) dönüştür. Bu yol D vitaminin endojen üretim yoludur. D vitamini ayrıca gıdalarla bağısaktan da emilir. Kolekalsiferol önce karaciğerde sonra böbrekte hidroksilasyona uğrayarak 1,25-dihidroksikolekalsiferol olan aktif metabolitine dönüştür. Diğer etkenlerle birlikte kemik yapımında önemli görev alır.

In vitro koşullarda kültür ortamında 1-25 dihidroksi vitamin D3, PTH'a göre kemik yıkımını daha kuvvetle uyarıyor görünse de in vivo koşullardaki etkisi daha çok kemik yapımı yönündedir. Buna karşılık kemik yıkımını uyararak vitamin D3 konsantrasyonu kanda saptanabilir. Bunun için hormonun plazma proteinlerine bağlanmamış serbest fraksiyonunun oranının bilinmesi gerekmektedir. Aşırı kalsiyum eksikliğinin olduğu durumlarda, kanda toplam vitamin D3 konsantrasyonunun 10^{-11} M ve serbest fraksiyonun da 10^{-9} M olması, kemik yıkımının uyarılması için yeterlidir. Buna karşılık tavşanda gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, 50.000 IU/kg vitamin D3'ün kas içi uygulanmasıyla femoral kırık bölgesinin birim alanda soğurduğu enerji ve dayanıklılığını vitamin D3 uygulanmayan kontrol grubuna oranla anlamlı olarak artışı saptanmıştır [29].

9. A Vitamini

A vitamini (retinol) in vitro olarak kemik yıkımını uyardığı gösterilen ilk ajandır. Retinoidler in vivo koşullarda kemik yıkımını uyararak hiperkalsemi oluşturmada kullanılmışlardır. Retinoik asit aynı zamanda kemik hücrelerinin farklılaşmasını uyarmaktadır. Retinoik asit osteoklast işlevini etkilemede vitamin D3 kadar güçlü değildir. Retinol aynı zamanda izole osteoklastlardaki ayaksı çıkıntıların dağılımını değiştirmektedir.

10. Büyüme Hormonu (Growth Hormon; GH) ve Sitokinler

Büyüme hormonunun, osteoblast ve osteoklast işlevlerini başlatma ve sonlandırma etkili olduğu sanılmaktadır (Tablo 2). Büyüme hormonu yerel etkisini IGF üzerinden göstermektedir. GH kemiğin boyuna uzamasını uyarır.

11. İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor; IGF)

Büyüme ve gelişmede etkilidir. PTH ve PTHrP ve IGF-1 salınımını artırır. Farklanmış osteoblast fenotipinin korunmasını sağlar.

12. Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth factor beta; TGF β)

Sitokinler*	<i>In vivo etki</i>	<i>In vitro etki</i>
IL-1	Rezorpsiyon	Rezorpsiyon, hiperkalsemi
TNF	Rezorpsiyon	Rezorpsiyon, hiperkalsemi
LT	Rezorpsiyon	Rezorpsiyon, hiperkalsemi
IL-6	Minimal rezorpsiyon	Hafif hiperkalsemi
LIF	Rezorpsiyon	?
TGFβ	Rezorpsiyon ↓, ↑	Formasyon
IL-1RA	Rezorpsiyon ↓	Rezorpsiyon ↓, hiperkalsemi ↓
M-CSF	Osteoklast formasyonu	Osteoklast formasyonu
TGFα	Rezorpsiyon	Rezorpsiyon, hiperkalsemi
BMP'ler	Osteoblast farklılaşması	Formasyon

Tablo 2. Osteotrofik Sitokinler

santrasyonlarda 1-25 dihidroksi vitamin D3 ve prostaglandinler üzerinden osteoklast yapımını artırırken, yüksek dozda azaltılmaktadır. Kemik yıkımını sonlandıran asıl etkenin TGFβ olduğu düşünülmektedir [30]. TNFα, TGFβ 'dan daha zayıf etkilidir.

13. Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor; FGF)

Heparini bağlayıcı bir polipeptiddir. Asit ve baz iki tipi vardır. Fibroblast üzerinde mitotiktir ve iskelet sisteminin büyüme ve gelişmesinden sorumludur. Kemik dokusundaki tamirin erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Kemik yapımında doz bağımlı etkisi vardır. Kemik yıkımında da görev aldığı ortaya çıkarılmıştır.

14. Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor; EGF)

Endojen PGE2 üzerinden kemik yıkımını uyarırlar. EGF'nin hiperkalsemi yaptığı ve osteoklast sayısını artırdığı bildirilmektedir [31].

15. Trombosit kökenli büyüme faktörü (Platelet derived growth factor; PDGF)

Kemikteki asıl etkisini DNA sentezinin uyarılması ve hücre çoğalması üzerine gösterir. Üç izoformu vardır. Bunlardan BB izoformu AA ve AB den daha güçlü uyarıcı etki göstermektedir.

16. İnterferon gama (IFNγ)

Kemik yüzeyinde bulunan makrofajlardan salındığı varsayılan interferon gama (IFNγ), osteoklastların yapımını azaltmakta; PTH, PG E2 ve daha kuvvetli olarak IL-1 ile uyarılan kemik yıkımı durdurmaktadır. Bu maddenin etkisinde kalsitoninde olduğu gibi kaçış fenomeni gözlenmemekte ve etkinin, öncül hücrelerin yapımının azaltılması şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir.

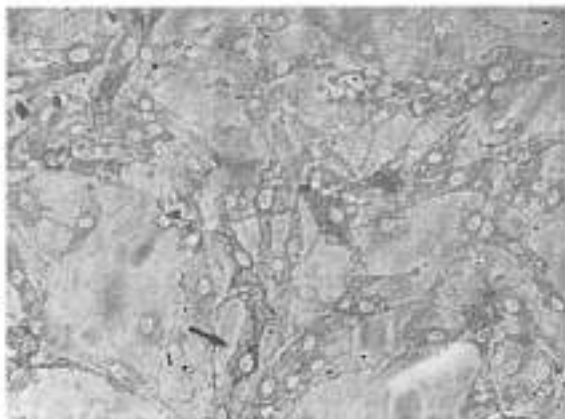
Kültür ortamında prostaglandinler üzerinden kemik yıkımını arttırıyorsa da, doğrudan etkisi önleyici yöndedir. Ayrıca PTH gibi yıkımı uyaran hormonlar, kültür ortamında TGFβ seviyesini arttırmaktadır. Kemik kaynaklı TGFβ, büyük bir olasılıkla kemik yıkımına yanıt olarak geç dönemde salınmaktadır. TGFβ in vitro koşullarda osteoklast işlevini önlemekte, yapımında ise bifazik etki göstermektedir. Düşük kon-

17. Koloni uyartıcı faktör (Colony stimulating factor; CSF)

Hücre replikasyonu ve farklılaşmasını osteoklastlardan başka hücrelere yönlendirerek, yıkım bölgesinde osteoklastların toplanmalarını önlerler.

18. Lökemi inhibe edici faktör (Leukemia inhibiting factor; LIF)

Prostaglandinler üzerinden kemik yıkımını uyarmaktaysa da asıl etkisi yıkımı önleyici yöndedir.



Şekil 8. Kültüre insan periost hücrelerinde P maddesine (SP) ait bağlanma bölgeleri immünohistokimyasal yöntemle işaretlenmiştir. x20

C. Nörotransmitterler, Yerel Etkili Diğer Moleküller

1. P maddesi (substance P; SP)

11 amino asitli bir polipeptid olan P maddesi, kemikte etkili önemli yerel düzenleyicilerden biridir. Periferik sinir sisteminde çoğunlukla küçük çaplı, miyelinli olmayan serbest sinir sonlanmalarında saptanmıştır. Kemikte periosteumda ve büyüme plağına yakın kırık-dak-kemik geçiş bölgesindeki sinir liflerinde yoğun olarak bulunur. Küçük damarlarla birlikte bulunması nedeniyle kemikteki kan dolaşımını, dolayısıyla metabolizmayı kontrol ettiği sanılmaktadır. Bjurholm ve arkadaşları [32] kemikte etkili nöromediatörleri saptamış ve kemik hücrelerinde bunlara ait reseptörleri incelemiştir. Periferik sinirlerin periosteumda sonlandığı gerçeğinden yola çıkarak periosteal hücreler izole edilmiş ve kültür ortamında SP reseptörlerinin bu hücrelerdeki varlığı araştırılmıştır (Şekil 8) [33]. Periosteum hücrelerinde SP reseptörlerinin varlığının saptanmasının



Şekil 9. 20 µg SP içeren PHBV'nin, kemik içinde oluşturulan defekte uygulanmasından bir hafta sonra elde edilen doku örneğine ait mikrografur. Pmaddesinin uyarıcı etkisiyle hücresel zengin, sıkı bağ dokusu (sbd) yapısındaki, kontrol grubuna göre çok kalınlaşmış periost (P) izlenmektedir. Masson Trikrom, x10

takiben bu nöromediatörün periosteumdaki uzun süreli etkisini incelemek üzere P maddesi polihidroksi-bütirat-hidroksi-ko-valerat (PHBV) taşıyıcıya yüklenmiş ve bu polimerden kontrollü salımı sağlanarak kemikteki olası etkisi incelenmiştir. İki farklı doz uygulanmış ve 4 haftalık takipte 20.0 µg SP'nin periosteal kemik oluşumunu erken dönemde yoğun uyardığı, uyarının 4. haftada yerini olağan kemik iyileşmesine bıraktığı saptanmıştır (Şekil 9).

2. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (calcitonin gene related peptide; CGRP)

Yüksek dozlarda kemik yıkımını durdurmaktadır. CGRP'in cAMP üzerinden, kalsitonine dirençli hücre gruplarında önleyici etki göstermesi, bu peptidin yerel düzenleme mekanizmalarında önemli işlevi olduğunu vurgulamaktadır.

3. Nöropeptid Y (Neuropeptid Y, NPY)

Kemiğin gelişim ve iyileşme sürecinde periosteumdaki sinir liflerinde noradrenalin ile birlikte yoğun bir biçimde dağılım göstermektedir. Kırık iyileşmesinde diğer nöropeptidlerle birlikte osteoblastlar üzerinden trofik etkili olabileceği düşünülmektedir.

4. Vazoaktif İntestinal Poliipeptid (Vasoactive Intestinal Polypeptid, VIP)

Adıgeçen diğer nöropeptidlerle birlikte kemiği saran sinir ağında dağılım göstermektedir. Diğer nörotransmitterlere zıt bir biçimde osteoblastlar üzerinden kemik yıkımını uyardığı bilinmektedir.

5. Nikotin

Otonom sinir sistemine ait nikotinerjik sinir liflerinden salındığı bilinen bu nörotransmitter, kemikte önemli etkilere sahiptir. Yapılan bir çalışmada, nikotinin kırık iyileşmesi sürecinde kemik yapımını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttığı saptanmıştır [34]. Buradan yola çıkarak dışarıdan verilen nikotinin kemik metabolizmasını olumsuz etkileyeceği varsayılabilir.

6. Hücre Adezyon Molekülleri

Kemik hücreleri, yüzeylerinde pekçok hücre adezyon molekülünü bulundurlar. In vitro koşullarda hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, osteoblastların primer olarak $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\beta 1$ ve zayıf olarak da $\alpha 2$ integrinleri eksprese ettikleri; osteoklastların ise $\alpha 2$, αv , $\beta 1$ ve $\beta 3$ integrinleri eksprese ettikleri bildirilmiştir. Her iki hücrede de $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ ve $\beta 2$ integrinlere ait ekspresyon gözlenmemiştir. $\beta 1$ integrinler tüm osteoblast serisi hücrelerce sentezlenirken, $\alpha 1$ ve $\alpha 3$ integrin yalnızca aktif olarak kemik yapan osteoblastlar ve bazı örtü hücrelerince eksprese edilirler [35]. Sıçan kemiklerinin metafiz bölgesinden elde edilen osteoklastların, kemik matriksine karşılık gelen zar bölgesi (saydam bölge) $\alpha v \beta 3$ integrinlerden zengindir ve bunlar osteoklastların kemiğe tutunmalarında rol oynarlar [36]. Sıçan ve fare kaynaklı osteoklastlarda yapılan çalışmalarda $\alpha v \beta 3$ integrinlerin ligandlarıyla olan etkileşimlerinin hücre içi kalsiyuma bağımlı olarak düzenlendiği ve integrin ekspresyonu arttığında osteopontin üzerinden hücre içi kalsiyumu azaltılıp, etkinin sonlandırıldığı bildirilmektedir [37]. Osteoklastlara bağlı kemik yıkımında osteoklastların kemik matriksine yapışmalarını RGD dizilimine sahip matriks proteinlerini tanıyan vitronektin reseptörü ($\alpha v \beta 3$ integrin) sağlamaktadır. Kemikte yüksek miktarda bulunmasına rağmen osteoklastların kemiğe tutunmalarını kolagen değil, RGD dizisi içeren vitronektin, osteopontin, siyaloprotein gibi ekstraselüler

matriks proteinleri düzenlemektedir. Bu proteinlere ait hücre adezyon reseptörleri ($\alpha\beta3$) kemiğe yapışmayı aynı yolla kontrol etmektedirler [38]. RGD dizilimine sahip ve reseptöre bağlanarak onu bloke eden "echistatin" gibi maddelerle kemik yıkımı durdurulabilir [39]. 1-25 dihidroksivitamin D3 $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunu doz bağımlı olarak arttırmaktadır [40, 41].

7. Eser Elementler

Kemikte mineralizasyonun olabilmesi ve var olan mineral yapının korunabilmesi için belirli bir oranda eser elementin varlığının gerekmektedir. 46-68 yaş arası erkeklerde diyetle çinko'nun 10 mg'dan az olmasının kırık riskini artırdığı bildirilmiştir [42]. Eser elementlerle kemik yoğunluğu arasında ilişki kurabilmek için osteoporoz dışı nedenlerle cerrahi geçiren 15-50 yaş arası 12 kişiden iliak kemik örneği alınmış, atomik soğrulma spektrofotometrisi (AAS) ve nötron aktivasyon analiziyle (NAA) kortikal ve kanselöz kemikteki eser elementler ölçülmüştür. Kemik dokusunun alım sırasında kontaminasyonunun önlemek ve örneklerden kanın arıtılması için standart geliştirilmiştir [43]. ASS ile kalsiyum, sodyum, potasyum magnezyum ve çinko NAA ile ayrıca brom, demir, baryum, krom, stronsiyum ve selenyum ölçülmüştür. Geliştirilen yöntemle kemikte eser elementlerin hassasiyetle ölçümü sağlanmıştır. Denek sayısının azlığı nedeniyle eser elementlerle kemik yoğunluğu arasında bir ilişki kurulamamış olmakla birlikte çalışmalar devam etmektedir [44].

D. Kemik Metabolizmasında Etkili Bazı Farmakolojik ve Patolojik Ajanlar

1. Hormon analogları: Tedavide kullanılmaktadır. Öreğin PTH'un etkilerini önlemek için kullanılan PTH analogları, uzun etki süreli oldukları için kalsitonin analogları ve selektif etki gösterdikleri için D vitamini analogları yaygın olarak kullanılmaktadır.

2. Fosfat bileşikleri: Yüksek dozlarda kemik yıkımını önlemektedirler. Bunlardan bifosfonatlar, düşük dozda etkili oldukları için Paget hastalığının tedavisinde kullanılırlar.

3. Enzim inhibitörleri: Kollagenaz, plazminojen aktivatörü ve lizozomal enzimler gibi kemik yıkımında işlev gören enzimlerinin inhibitörleri, osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

4. İyon taşınım inhibitörleri: Hhidrojen iyonunun salgılanmasını, kalsiyum taşınımını ve klor-bikarbonat değişimini önleyen ajanlar, kemik yıkımını önleyebilmektedir. Kalsiyum antagonistleri ve omeprazol gibi ilaçlar bu gruptadır.

5. Diğer farmakolojik ajanlar: Kanserlerdeki hiperkalsemiye kullanılan DNA bağımlı RNA sentez inhibitörleri ve tiyofen-2-karboksilik asit, bilinmeyen bir yolla kemik yıkımını önlemektedir. Bakteriyel lipopolisakkaritler kemik yıkımını uyarmaktadırlar. Yüksek dozlarda flor kemik yıkımını önlemektedir. Alüminyum ve kadmiyum,

kemik yıkımını arttırmakta ve lityum, kalsitoninin osteoklastlar üzerindeki etkisini bloke etmektedir.

Kaynaklar:

1. Recker RR: Embryology, anatomy and microstructure of bone. in Disorders of Bone and Mineral Metabolism (Eds) Coe, FL, and Favus, MJ, Raven Press, New York, 219-240, 1992.
2. Glimcher MJ: The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. in Instructional Course Lectures 32 (Ed) Griffin, PP, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, IL, USA, 49-69, 1987.
3. Akkuş O, Akın S, Korkusuz P, Korkusuz F: Fracture callus mineral density and content evaluation by quantitative computerized tomography. Turkish Journal of Arthroplasty and Arthroscopic Surgery 9: 131-137, 1998.
4. Fawcett DW: A textbook of histology (12th edition). Chapman & Hall, New York, USA, 194-233, 1994.
5. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO: Basic histology (8th edition). Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, USA, 132-151, 1995.
6. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D: In vivo distribution of parathyroid hormone receptors in bone: evidence that a predominant osseous target cell is not the mature osteoblast. Endocrinology 123: 187-191, 1988.
7. Thomson BM, Atkinson SJ, McGarrity AM, Hembry RM, Reynolds JJ, Meikle MC: Type 1 collagen degradation by mouse calvarial osteoclasts stimulated with 1,25-dihydroxyvitamin D3 evidence for a plasminogen plasmin-metalloproteinase activation cascade. Biochim Biophys Acta 1014: 125-132, 1990.
8. Rodan GA, Martin TJ: Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. Calcif Tissue Int 33: 349-351, 1981.
9. Bekker PJ, Gay CV: Biochemical characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. J Bone Miner Res 5: 569-579, 1990.
10. Bekker PJ, Gay CV: Characterisation of a Ca-ATPase in osteoclast plasma membrane. J Bone Miner Res 5: 557-567, 1990.
11. Key LL, Rirs WL, Tavlör RG, Hays BD, Pitzer BL: Oxygen derived free radicals in osteoclasts: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. Bone 11: 15-19, 1990.
12. Oursler MJ, Li L, Osdoby P: Characterization of an osteoclast membrane protein related to superoxide dismutase. J Bone Miner Res 4 (Suppl 1): 591 A, 1989.
13. Weinreb M, Rodan GA, Thompson DD: Osteopenia in the immobilized rat hind limb is associated with increased bone resorption and decreased bone formation. Bone 10: 187-194, 1989.
14. Stern PH, Stathopoulos VM, Shankar G: Second messengers in thrombin stimulated bone resorption. J Bone Miner Res 5: 443-449, 1990.
15. Lorenzo JA, Sousa S: Phorbol esters stimulate bone resorption in fetal rat long bone cultures by mechanisms independent of prostaglandin synthesis. J Bone Miner Res 3: 63-68, 1988.
16. Lerner UH, Ransjö M, Klaushofer K, Norander H, Hoffman O, Czerwienka E, Koller K, Peterlik M: Comparison between the effects of forskolin and calcitonin on bone resorption and osteoclast morphology in vitro. Bone 10: 377-388, 1990.
17. Klein-Nulend J, Vridhuijzen JP, Vanstrieën ME, Dejong Burger EH: Inhibition of osteoclastic bone resorption by mechanical stimulation in vitro. Arthritis Rheum 33: 66-72, 1990.
18. Wolf I, vanCroonborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR: The effects of exercise training

- programs on bone mass: a meta analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 9: 1-5, 1999.
19. Ağaçgözü E, Özmançelebioğlu F, Sirek N, Tuncel E, Korkusuz F: Effects of basketball on the bone mineral density of adolescent. *Journal of Physical Education and Sports Sciences* 2: 1-15, 1997.
20. Feyen JHM, Elford P, Di Padova FE: Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroidal hormone. *J Bone Miner Res* 4: 633-638, 1989.
21. Klaushefer K, Hoffman O, Gleispach H, Leis HJ, Czerwenka E, Koller K, Peterlik M: Bone-resorbing activity of thyroid hormones is regulated by prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria. *J Bone Miner Res* 4: 305-312, 1989.
22. Findlay DM, Michelangeli VP, Robinson J: Protein kinase C induced down-regulation of calcitonin receptors. *Endocrinology* 125: 2606-2663, 1989.
23. Harvey VV, Bennett A: Prostaglandins in bone resorption. Boca Raton, Florida, USA, 134-176, 1988.
24. Murray DW, Rushton N: The effect of strain on bone cell prostaglandin E2 release. *Calcif Tissue Int* 47: 35-39, 1990.
25. Raisz LG, Alender CB, Simmons HA: Effects of prostaglandin-E3 and eicosapentaenoic acid on rat bone in organ culture. *Prostaglandins* 37: 615-625, 1989.
26. Tashjian A, Bosma TJ, Levine L: Use of minoxidil to demonstrate that prostacyclin is not the mediator of bone resorption stimulated by growth factors in mouse calvariae. *Endocrinology* 123: 969-974, 1988.
27. Raisz LG, Alender CB, Fall PM, Simmons HA: Effects of prostaglandin F2a on bone formation and resorption in cultured neonatal mouse calvariae: role of prostaglandin E2 production. *Endocrinology* 176: 1076-1079, 1990.
28. Meghji S, Sandy JR, Sutt AM, Harvey W, Harris M: Stimulation of bone resorption by lipoxygenase metabolites of arachidonic acid. *Prostaglandins* 36: 139-149, 1988.
29. Ömeroğlu H, Ateş Y, Akkay O, Korkusuz F, Bigimoğlu A, Akkay N: Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch Orthop Trauma Surg* 116: 271-274, 1997.
30. Bonewald LE, Mundy GR: Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop Rel Res* 250: 261-276, 1990.
31. Marie PJ, Holt M, Perheentupa J: Effects of epidermal growth factor on bone formation and resorption in vivo. *Am J Physiol* 258: 275-281, 1990.
32. Bjurholm A: Neuroendocrine peptides in bone. *Int Orthop* 15: 325-329, 1991.
33. Korkusuz F, Korkusuz P, Özkul A, Ercan ZS, Burgu İ: Substance P receptors on fibroblast like cells indicate neuroendocrine regulation of periosteal bone healing. 40th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, February 21-24, New Orleans, Louisiana, USA, 1994. (Published in: *Orthop Transactions* 18:515-516, 1994).
34. Yorgancıgil H, Özerdemoğlu RA, Korkusuz F, Erdoğan N, Mumcu EF: The effects of nicotine on fracture healing in rats. *J Musculoskeletal Res* 2: 289-296, 1998.
35. Shankar G, Davison I, Helfrich MH, Mason WT, Horton MA: Integrin receptor mediated mobilisation of intra nuclear Ca in rat osteoclasts. *J Cell Sci* 105: 61-68, 1993.
36. Hultenby K, Reinholt FP, Heinegard D: Distribution of integrin subunits on rat metaphysal osteoclasts and osteoblasts. *Eur J Cell Biol* 62: 86-93, 1993.
37. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, Teti A, Grano M, Colucci S, Zamboni-Zallene A, Ross FP, Teitelbaum SL, Cheresch D: Binding of osteopontin to the osteoclast integrin alpha v beta 3. *Osteoporosis Int* 3 (Suppl 1): 132-135, 1993.
38. Ross FP, Chappel J, Alvarez JJ, Sander N, Butler WJ, Farach-Carson MC, Mintz KA, Robery PG, Teitelbaum SL, Cheresch D: Interactions between the bone matrix proteins and the osteoclast integrin

alfa v beta 3 potentiate bone resorption. *J Biol Chem* 268: 9901-9907, 1993.

39. Fisher JE, Caulfield MP, Sato M, Quartuccio HA, Gould RJ, Garsky VM, Rodan GA, Rosenblatt M: Inhibition of osteoclastic bone resorption in vivo by echistatin, an RGD containing protein. *Endocrinology* 132: 1411-1413, 1993.
40. Mimura H, Cao X, Ross FP, Chiba M, Teitelbaum SL: 1,25-dihydroxyvitamin D3 transcriptionally activates the beta 3 integrin subunit gene in avian osteoclast precursors. *Endocrinology* 134: 1061-1066, 1994.
41. Medhara MM, Teitelbaum S, Chappel J, Alvarez J, Mimura H, Ross FP, Hruska K: 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 up-regulates expression of the osteoclast integrin alpha v beta 3. *J Biol Chem* 268:1456-1461, 1993.
42. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johell O, Elmstahl B: Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporosis Int* 8: 333-340, 1998.
43. Aras NK, Yılmaz G, Alkan S, Korkusuz F: Trace elements in human bone determined by neutron activation analysis. *J Radioanal Nuc Chem* 239:79-86, 1999.
44. Aras NK, Yılmaz G, Korkusuz F, Ölmez İ, Bode P: Multielement analysis of iliac crest bone by neutron activation. *J Radioanal Nuc Chem* 1999.

Osteoporozun Fizyopatolojisi

Ünsal Domanıç

Prof. Dr., İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

İskeletin yaşam boyu sağlıklı kalması, remodelasyon işleminin düzenli (fizyolojik) yürütmesine bağlıdır.

Remodelasyon işleminde düzenli olarak eski (yaşlı) kemik alınır ve yerine yeni kemik yapılır.

Eski kemiğin emilimi ve yerine yeni kemik yapımı arasındaki denge bozulup, yıkıldandan daha az kemik yapılması kemik kaybı ile sonuçlanır.

Böylece kemik kütlesi azalır ve kırık riski artar.

Kemiğin remodelasyonundan sorumlu ana hücreler:

Osteoblastlar: Osteoid dokuyu salgılar (bu kemik matriksi oluşumunun organik fazını oluşturur, bu doku daha sonra ekstra selüler olarak mineralize olur).

Osteoklastlar: Çıkardıkları asit salgılarıyla kemiğin mineral ve organik matriksini parçalayarak, kemik emilimini sağlar.

Bu hücrelerin söz konusu işlemlerinin regülasyonu vücudun değişen mekanik ve metabolik ihtiyaçlarına göre bir çok farklı doku tarafından üretilen sistemik ve lokal etmenlerce ayarlanır.

Bu etmenler (faktörler)in belli başlıkları şunlardır:

- D vit. + Ca
- Paratiroid Hormonu (DTA)
- Calcitonin
- Büyüme hormonu
- Östrojen (Estrogen)
- Kortikosteroidler
- Tiroid hormonları

D vitamini

Endojen [(7-dihidrokoolesterol 1UV kolekalsiferol(vit D3)] ve eksojen (ergo kalsiferol) yolla temin edilir. Sonra karaciğer ve böbrekte hidroksilasyona uğrayarak 1,25 dihidro vit D'ye dönüşür.

Asli görevi: serum kalsiyum seviyesini korumaktır. Bunun için:

1-Kalsiyum taşıyıcı protein yapımını artırarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır.

2-Proksimal renal tubuluslarda kalsiyum ve fosforun reabsorbsiyonunu artırır.

3-Kemikler üzerine etkisinin mekanizması tam bilinmemektedir.

Yaşlılarda, böbrekte 1-a hidroksilaz aktivitesinin azalması sonucu aktif D vit. yapımının ve barsakta Ca emiliminin azalmasına bağlı Ca homeostazı bozulmuştur.

Paratiroid Hormonu (PTH):

D vit. ile birlikte PTH vücudun en önemli Ca ve fosfat regülatörüdür.

Etkisi öncelikle böbrek üzerinedir. Böbrekten kalsiyumun geri emilimini, fosfatın elimine olmasını, 1,25, dihidrovit. D yapımını, dolayısıyla indirekt yolla barsaktan Ca emilimini sağlar.

PTH'nın kemiğe etkisi; osteoblastları stimüle ederek;

- Osteoklastları aktive ederek eriyebilen faktörler salgılatır.
- Organik matriksi degrade ederek nötral proteazların salgılanmasını temin eder.
- Daha sonra, yeniden mineralize olacak osteoid doku yapımını sağlar.

PTH, ilginç olarak, etkisi osteoklastik olarak bilinmekle beraber direkt osteoblastları etkiler. Osteoklastlarda PTH reseptörü yoktur. Osteoklastik etkisi indirekt, osteoblastik etkisi direkt yolla olur.

D vitaminine olduğu gibi PTH'ya da yaşlanmayla dokuların duyarlılığı azalmaktadır. Nitekim böbrekteki 1-a hidroksilaz enziminin de (ki PTH'nın sıkı kontrolü altındadır) yaşlanmayla PTH'ya duyarlılığı azalmaktadır.

Bu nedenle yaşlılarda serum vit.D oranı düşmekte ve Ca balansı negatife dönmektedir. Negatif Ca balansı, PTH salgılanmasını artırmakta ve vücutta PTH seviyesi yükselmekte ve böylece kemik kaybı olayı, artarak ilerlemektedir.

Calcitonin

Tiroid bezinin C hücreleri (parafoliküler hücreler) tarafından hiperkalsemiye cevaben salgılanan bir kalsitrofik hormondur.

Kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği ve böylece kemik kaybını önlediği kabul edilmektedir. Zira osteoklastların kalsitonin reseptörü vardır ve bu nedenle rezorbsiyonu inhibe edici etkisi direk yolla olur.

Ca homeostazisi üzerine etkisi tam bilinmemektedir.

Gelişme Hormonu

Hipofiz ön lobunun polipeptid karakterli bu hormonu büyüme çağında aksiyel uzamayı, erişkin çağda ise kemiklerin enine gelişmesini sağlar ve kemik remodelasyonunu etkilediğine inanılır.

Bu etkisini başta karaciğer olmak üzere kemik dahil birçok dokuda yapılan insuline benzer gelişme faktörleri aracılığıyla sağlar.

Osteoblastları etkileyen bu insülin benzeri faktörler ve gelişme hormonu yapımı, yaşlanmayla azalır.

Östrojen (Estrogen)

Eksilmesi (menopoz) kemikte remodelasyonu artırır, kemik yapım-yıkım dengesini, yıkım lehine çevirir.

Östrojen eksikliğinde en fazla trabeküler kemik kaybı olur. (Tip I osteoporoz).

Bu nedenle kırıklar, trabeküler kemiğin en fazla olduğu, omurga, kalça ve radius alt uçta görülür.

Östrojen, kemik rezorbsiyonunu inhibe etmesine rağmen, etki mekanizması tam bilinmemektedir. Osteoklastların östrojen reseptörü olduğu, böylece kemik remodelasyonunun düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğine dair deneysel bulgular vardır.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, osteoblastik aktiviteyi baskılayıp, osteoklastik aktiviteyi teşvik ederek kemik kaybına neden olur.

Osteoblastik aktivite üzerindeki baskılayıcı etkisi direktir ve serum osteokalsin seviyesi hemen düşer (kortiko steroid kullanmaya başlanmasından bir hafta sonra)

Keza yine kortikosteroidler, barsaktan Ca emilimini ve tubuluslarda Ca geri emilimini bozar, hiperkalsüriye yol açar. Buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm ve osteoklastik aktivite artışı olur.

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları kemik yapımı ve yıkımını artırır. Ancak hakim karakter yıkımdır. Bu nedenle hipertroidizmi olan veya haricen tiroid hormonu alanlarda osteoporoz riski yüksektir.

Tip I osteoporozda, (post menopozal) kemik kaybı daha çok trabeküler kemikte meydana gelir. Zira burada yüzey-volüm oranı yüksektir. Trabeküllerde meydana gelen incelme ve kemik kitlesi kaybı kırılma riskini çok artırır.

Tip II osteoporozda, (yaşlanmaya bağlı-senil) kemik kaybı daha globaldir ve kortikal spongios bölgede olur. Kırıklar en çok femur boynu kırığı şeklindedir.

Yaşlanmada görülen kemik kütlesi azlığı, sadece kemiğin yaşa bağlı remodelasyon yeteneğindeki değişmeye değil, aynı zamanda, kişinin genetik ve olgunluk dönemindeki erişebildiği kemik kütlesi değerine (peak bone mass) da bağlıdır.

Osteoporozun sınıflaması

O. Şahap Atik

Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Osteoporoz klinik olarak kemik kütlesinin azalması sonucu kırık riskinin artması diye tanımlanırken fizyopatolojik anlamda kemik yapım ve yıkım dengesinin yapım aleyhine bozulmasıdır. Son yıllarda tanımlama Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) yöntemiyle elde edilen değerlere ve kırık olup olmamasına göre yapılmaktadır. Eğer kemik mineral yoğunluğu genç erişkine göre $-2,5$ SD'dan fazla ise osteoporoz; ve bu duruma ek olarak bir veya daha fazla kırık varsa yerleşmiş osteoporoz söz konusudur (Dünya Sağlık Örgütü – WHO).

Ortalama yaşam süresinin giderek arttığı toplumlarda osteoporoz sorunu, hekimler ve hastalar tarafından daha çok ilgi görmeye başlamıştır. Tanı ve tedavide iyi sonuçlar alabilmek için sınıflandırmayı da iyi bilmek gerekir.

Değişik sınıflandırmalar vardır (2, 7, 10, 12, 13, 16).

A. PRİMER OSTEOPOROZ

Birincil osteoporozda hastalığa neden olabilecek bir hastalık veya olay yoktur.

1. Juvenil Osteoporoz
2. Genç Yetişkinlerin Osteoporozu
3. İnvolusyonel-Osteoporoz
 - a. Postmenopozal Osteoporoz (Tip I)
 - b. Senil Osteoporoz (Tip II) (8)

İnvolusyonel osteoporoz daha sık görülür.

Tip I osteoporoz daha çok 51-75 yaşlarında, Tip II osteoporoz ise 70 yaşından sonra görülür.

Kemik kaybı Tip I osteoporozda trabeküler iken Tip II osteoporozda trabeküler ve kortikaldır.

Kemik kaybı hızı Tip I osteoporozda akselere iken Tip II osteoporozda sabittir.

Kırıklar Tip I osteoporozda omurga ve el bileğinde iken Tip II osteoporozda kalçadadır.

Paratiroid fonksiyonu Tip I osteoporozda azalmış iken Tip II osteoporozda artmıştır.

Temel neden Tip I osteoporozda menopoza (östrojen azalması), Tip II osteoporozda yaşlanmadır (hiperparatiroidi ?). Deneysel ve klinik kanıtların ışığında çinko eksikliğinin endojen heparin ve prostaglandinlerin artışıyla yol açtığı düşünülmektedir. Bunlar ise parathormonun kofaktörüdürler ve senil osteoporoz patogeneğinde önemli role sahip olabilirler (8).

B. SEKONDER OSTEOPOROZ

İkincil osteoporozda altta yatan hastalık veya nedenler olabilir.

1. Endokrin Bozukluklar

- Hipogonadizm
- Hiperparatiroidizm
- Hipertiroidizm
- Diabetes Mellitus (11)
- Cushing Hastalığı

2. Sindirim Sistemi Bozuklukları

- Gastrektomi
- Malabsorpsiyon
- İntestinal Obstrüksiyon
- Karaciğer Hastalıkları

3. Diyetle Bağlı

- Açlık
- Protein, Kalsiyum, Çinko, Vitamin C ve B12 eksikliği (5, 6)

4. İlaçlar

- Heparin (1, 3)
- Antikonvulsanlar
- Metotraksat
- Glukokortikoidler (14)

5. Malign Hastalıklar

- Multipl Myelom
- Mastositozis
- Lösemi
- Lenfoma

6. Bağ Dokusu Hastalıkları

- Romatoid Artrit (15)
- Osteogenezis İmperfekta
- Ehler Danlos Sendromu

7. Diğer

- PG-E2 Benzeri Aktivitenin artması (4, 6)
- Alkol
- Sigara
- Vitamin D fazlalığı
- İmmobilizasyon (9)
- Gebelik

Kaynaklar:

1. Atik OŞ, Bor N, Kutkam T, Göğüş T: Heparin secreted from marrow mast cells and osteoporosis. *Hac Bull Med Surg*, 12:18, 1979.
2. Atik OŞ: Osteoporoz nedenleri. *Hac Tıp Cer Bül*, 13:106, 1980.
3. Atik OŞ, Bor N, Kutkam T, Göğüş T: Mast hücresi-Heparin-Osteoporoz. *Doęa*, 5:1, 1981.
4. Atik OŞ, Surat A, Göğüş T: PG E2-like activity and senile osteoporosis. *Prostaglandins Leukotriens Med*, 11:105, 1983.
5. Atik OŞ: Zinc and senile osteoporosis. *J Am Geriatric Soc*, 31:796, 1983.
6. Atik OŞ: Etiology of senile osteoporosis. 1 st International Congress on Advances in Orthopaedics and Traumatology, Palm Springs, California, USA, 1984.
7. Atik OŞ: Osteoporoz oluşumunda bazı faktörler. *Tür Kli Araş Der*, 4:10, 1986.
8. Atik OŞ: Etiology of senile osteoporosis. *Balkan Contribution of Endocrinology/ Metabolism*, 1:486, 1986.
9. Atik OŞ, Telli İ: Zinc and Sudeck atrophy. *J Is Ac Sci*, 2:126, 1989.
10. Atik OŞ (Ed.): Osteoporoz. TEKTEV Yayınları, Ankara, 1998.
11. Health H, Melton LJ, Chu CP: Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Eng J Med*, 303:567, 1980.
12. Newitt ME: Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 20:535, 1994.
13. Riggs BL, Melton JL: Osteoporosis. Raven Press, New York, 1988.
14. Sambrook PN, Jones G: Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatology*, 34:8, 1995.
15. Spector TD, Hall GM, Mc Closkey EV: Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Br Med J*, 306:558, 1993.
16. Vaananen KV: Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 49:11, 1991. sk

Primer ve sekonder osteoporoz tanısında laboratuvar tetkikleri ve biyokimyasal kemik döngü göstergeleri

Refik Tanakol

Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluk ölçümleri yapılarak konulabilir. Osteoporozda laboratuvar testlerinin önemi, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların araştırılmasında ortaya çıkar. Primer osteoporoz tanısı konulmadan önce sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması gereklidir. Bunun için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimentasyon hızı gibi tetkikler habis hastalıkları ekarte etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili (pH dahil), asit-baz değerlendirmesi, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, intakt parathormon (PTH), açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, γ GT, serum proteinleri, serum 25OHD vitamin düzeyleri (gerekten vakalarda 1,25(OH) $_2$ D düzeyleri), TSH, serbest T $_4$, premenopozal kadınlar ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma östradiol veya testosteron düzeyleri, serbest idrar kortizolü ve bir gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testi, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum miktar tayini yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği durumlarda idrarda homosistin, Bence Jones proteinürisi, anti-gliadin antikorları ve son olarak da kemik biopsisi (tetrasiklin işaretlemesi ile histomorfometrik tetkik) ve/veya kemik iliği aspirasyon biopsisi yapılabilir.

Osteoporoz Tanısında Mutlaka Yapılması Gerekli Tetkikler:

- Hb, sedimentasyon, lökosit, lökosit formülü (Hematolojik malignite)
- Şeker, kreatinin (Diabet, kronik böbrek hastalıkları)
- Parathormon, kalsiyum (Hiperparatiroidi)
- AST, ALT, GGT, serum elektroforezi (Kronik karaciğer hastalığı)
- Prolaktin (Prolaktinoma, hiperprolaktinemi)
- Gonadotropinler, gonad hormonları (hipogonadizm)
- Serbest T $_4$, TSH (Tirotoksikoz)
- Serum ve idrar elektroforezi, Bence Jones proteinürisi (Multipl myelom)
- Kemik iliği biopsisi (Myelomatozis)
- Kemik biopsisi (Osteomalasi, alüminyum toksisitesi, mastositosis, sarkoidoz)

Sekonder Osteoporoz Ayırıcı Tanısında Yapılması Gerekli Tetkikler:

- Sintigrafi (İskelet metastazı)
- PTH (Osteomalasi, sekonder hiperparatiroidi)
- Serum demiri, ferritin (Hemokromatozis)

PPD, ACE (Sarkoidoz)
Serum kalsitriol (Granulomatöz hastalık)
Serum kalsidiol (Osteomalasi)
Üriner fosfoetanolamin (Hipofosfatazya)
Üriner serbest kortizol, 1mg DXM süpresyonu (Cushing sendromu)

BIYOKİMYASAL KEMİK DÖNGÜ GÖSTERGELERİNİN ÖNEMİ

Osteoporoz prognozunu belirleyen 3 faktör vardır:

- 1) Kemik kitlesinin kantitatif değeri
- 2) Daha önce fraktür mevcudiyeti
- 3) Kemik kayıp hızı.

Kemik kayıp hızı menopozdan sonra eksponansiyel olarak artar. Postmenopozal ilk 5-8 yıldan sonra kemik kaybı yavaşlayarak, yılda %1 kemik kaybı olur. Yetmiş beş yaşından sonra kemik kaybı tekrar hızlanır. Bu dönemlerde kalsiyum, alkali fosfataz, parathormon, hidroksiprolin gibi konvansiyonel kemik döngü (turnover) biyokimyasal parametreleri genellikle normal kalır. Buna karşılık üriner çapraz bağlar %50-150, osteokalsin ve kemik alkali fosfatazı %50-100 artabilir. Osteoporozlu hastalar: a) Hızlı kemik kaybedenler b) Yavaş kemik kaybedenler şeklinde ikiye ayrılabilir. Hızlı kemik kaybeden osteoporozlu hastalar, tüm hastaların yaklaşık %10-20'sini oluştururlar. İlk defa müracaat eden bir hastada, kemik mineral yoğunluğu ölçerek o hastanın hızlı mı, yoksa yavaş mı kemik kaybettiğini anlamak mümkün değildir. Yüksek kemik döngüsü, kısa zamanda büyük kemik kaybına yol açacağından, kırık için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu gruptaki hastalar biokimyasal kemik döngüsü (turnover) parametreleriyle erken dönemde tanınabilirler. Yüksek turnover'li hastaların 12 yılda düşük kemik turnover'li vakalara göre %50 daha fazla kemik kaybettikleri gösterilmiştir (Garnero ve ark. ları). Yüksek kemik döngüsü olan vakalarda femur fraktürü 2 kat fazla görülmektedir.

Ayrıca biyokimyasal kemik yapım-yıkım göstergeleri, uygulanan tedaviye cevabı 3-6 ay gibi kısa bir zamanda göstermeleri bakımından önemlidirler. Kemik döngü göstergeleri, tedavi şeklinin belirlenmesinde de yardımcı olurlar. Hızlı kemik döngüsü olan hastalarda daha çok antirezorptif tedaviler, düşük kemik döngüsü olan hastalarda kemik formasyonunu uyaran ilaçlar kullanmak gerekmektedir. Örneğin bir antirezorptif ajan olan kalsitonin yüksek kemik döngülü hastalarda daha olumlu sonuç vermektedir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu normal olduğu halde, kemik döngü göstergelerinin yüksek olması tedavi indikasyonu olabilir.

Kemik Turnover Ölçümü

1) İliak krestten yapılan histomorfometrik ölçümler kemik yapım hızı hakkında bilgi verirse de yıkım hızını göstermede yetersizdir. Biopsi ile trabeküler kemik ile kortikoendosteal bölge arasında kalan dar bir alandaki döngü araştırılmaktadır. Buradaki kemik döngüsünün, bütün iskelet sisteminin yapım-yıkımını yansıtmaması

mümkün değildir.

2) Kalsiyum kinetik çalışmaları genç kadınlarda doğru sonuç vermekteyse de yaşlı kadınlarda aynı değere sahip değildir.

3) İşaretili bisfosfonatlarla yapılan tüm vücut retansiyon testleri de kemik döngüsünü gösterir fakat çok hassas değildir.

İşte bu sayılan nedenlerle kemik döngüsünü gösteren hassas biyokimyasal testlere ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde birçok biyokimyasal döngü parametresi kullanılmaktadır. Kemik yapım ve yıkım göstergeleri , kemik döngüsü hızını gösterdiklerinden hızlı kemik kaybedenleri, yavaş kemik kaybedenlerden ayırt etmeğe yararlar. Kemik döngüsü parametrelerinin artışı diğer risk faktörlerinden bağımsız bir kırık risk faktörüdür. Bu nedenle başka bir risk faktörü olmasa dahi yapım ve yıkım parametrelerinin arttığı kişilerde kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi gereklidir. Yapım yıkım parametrelerinin kullanım alanlarından bir diğeri tedavi takibidir. Bugün en gelişmiş DXA ölçüm cihazları ile tedaviye yanıt en az bir veya iki yıl içinde belli olmaktadır. Buna bir istisna periferik kantitatif bilgisayarlı tomografidir (pQCT). Ancak bu yöntem henüz yaygın olarak kullanıma girememiştir. Kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri 1-3 ay içinde tedavinin yaralı olup olamayacağını gösterirler. İbandronat ile yapılan bir çalışmada CTX (crosslaps) 1 ay içinde alendronat ile yapılan bir başka çalışmada piridinolin 6 haftada normal sınırlara inmiştir. Kemik döngüsü denildiği zaman kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge anlaşılmaktadır. Herhangi bir nedenle ya yapım azalmış (hipogonadizm, kortikosteroid osteoporozu gibi) ya da yıkım artmış (erken menopoz) olabilir. Kemik yapım ve yıkım parametreleri bu durumları ayırt edebilir.

KEMİK YAPIM GÖSTERGELERİ

- 1) Serum total ve kemik alkali fosfatası
- 2) Serumda osteokalsin (BGP-bone Gla protein)
- 3) Prokollagen I Extension peptid
- 4) PICP: Karboksi terminal peptid
- 5) PINP: Aminoterminal peptid

1. TOTAL ALKALİ FOSFATAZ

Nonspesifik bir kemik yapım göstergesidir, çünkü kemik, karaciğer, böbrek, barsak, plasentadan da salgılanır. Kan alkali fosfataz düzeylerine tokluk veya açlık farketmeksizin herhangi bir zamanda bakılabilir. Osteomalasiye, renal tübüler hastalıklarda ve Paget hastalığında artar. Hipofosfatazyada azalır. Alkali fosfatazın 2

kattan fazla artması nadirdir. Eğer artmışsa osteomalasi, primer hiperparatiroidi, osteoblastik aktivite gösteren kemik metastazları ve Paget hastalığı düşünülmelidir. Karaciğer hastalıklarını ekarte etmek için 5' nükleotidaz veya gama glutamil transferaz bakılmalıdır. Fraktür gibi lokal kemik lezyonlarında da alkali fosfataz artar ve aylarca yüksek kalabilir.

NORMAL DEĞER: Adult: 20-75İ Ü/l, Çocuk: 20-150 İÜ/l, Bebek: 50-165 İÜ/l

2. KEMİĞE ÖZGÜ ALKALİ FOSFATAZ

Kemik formasyonunun spesifik ve sensitif "marker"ıdır. Yüksek turnover göstergesi olarak kullanılabilir. Kemik alkali fosfatazi renal osteodistrofide, Paget hastalığında, hiperparatiroidide artar. Açlık serumunda bakılmalıdır. IRMA, sıcak denatürasyon, elektroforez, kinetik aktivite inhibisyon yöntemleri ile bakılabilir.

Normal değerleri: Premenopozal kadın < 15 ng/ml, Postmenopozal kadın 4.4-23 ng/ml, Erkek: 4.3-19 ng/ml

3. OSTEOKALSİN (BGP)

Osteokalsin, non-kollajen bir matriks proteindir. Kemik ve dentinde bulunur. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilir. Osteokalsin düzeyleri, diurnal varyasyon gösterir. Sabah 04'de en yüksek, 17'de en düşük seviyededir. Dolaşımda intakt BGP, N-terminal midfragment ve karboksi terminal olmak üzere 3 tip osteokalsin bulunur. Hipotiroidi, hipoparatiroidi, glukokortikoid kullanımı, multipl myelom, malignite hiperkalsemisinde osteokalsin azalır. Pratikte sığır osteokalsini kullanılır ve bu osteokalsinin C-terminalini ölçmeğe yarar. Bu nedenle oldukça nonspesifiktir. Buna karşılık insan osteokalsin assayleri ve N-midfragment assayleri oldukça spesifiktir. İntakt osteokalsin oda sıcaklığında N-midfragment forma döner bu nedenle intakt form ile birlikte N-mid fragment de ölçülmelidir.

Osteokalsin düzeyleri, yüksek turnover göstergesi olarak kullanılabilir. Osteokalsinin arttığı durumlar, hiperparatiroidi, D vitamini ve dilantin tedavisi, akromegali, büyüme ve egzersizdir. Düzeyleri kalsitriol ve K vitaminine bağımlıdır. Karboksile olmamış BGP artışı ile femur fraktürü arasında pozitif korelasyon vardır. Karboksile BGP artışı ile birlikte BMD de düşürse femur fraktürü riski 5 kat artar. (EPİDOS çalışması ve Sculz, Bone, 1996). Böbrek yetmezliğinde osteokalsin birikerek, kan düzeyi artar. Açlık serumunda RİA yöntemi ile ölçülür.

Normal değerler: Premenopozal kadında: 0.4-8.2 ng/ml, Postmenopozal: 1.5-11 ng/ml, Erkek: 3-13 ng/ml, Çocuk: 2.8- 41 ng/ml

4. PROKOLLAJEN I EXTENSION PEPTİDLER

Prokollajen tip I, kemik ve deride bulunur. Serumda RİA ile bakılır. İki formu vardır: Bunlar PICP ve PINP olup, kemik formasyon parametresidirler. Hiperparatiroidi, Paget hastalığı ve normal adolösansta artarlar. Osteogenesis

imperfektada azalırlar. PINP'nin diurnal varyasyonu vardır. PINP daha hassastır ve dolaşımında intakt ve Col 1 domain olarak bulunur. İntakt PINP'nin sensitivitesi daha yüksektir.

KEMİK YIKIM GÖSTERGELERİ

- 1) Açlık üriner kalsiyum/kreatinin oranı
- 2) Üriner hidroksiprolin
- 3) Hidroksilizin glikozidler (GHYL, GGHYL)
- 4) Plazma tartrat rezistan fosfataz (TRAP)
- 5) Kollajen Piridinyum Crosslinks
 - Piridinolin, deoksi-piridinolin
 - N-telopeptid (NTX), C-telopeptid (crosslaps)

1. AÇLIK ÜRİNER KALSİYUMU

En ucuz kemik yıkım marker'ıdır. Açlık üriner kalsiyum artışı, ya kemik rezorpsiyon artışını veya kemik yapım hızının azalmasını veya her ikisini birden gösterir. Menopozun erken döneminde ve sekonder osteoporozda kalsiyum ekskresyonu artar.

2. ÜRİNER KALSİYUM (24 SAATLİK)

24 saatlik üriner kalsiyumun artışı, kemik rezorpsiyonunun arttığını veya sarkoidoz, D vitamini intoksikasyonu ve nefrojenik hiperkalsiüri gibi hastalıkların bulunduğunu gösterir. Böbreklerin maruz kaldığı hiperkalsiüri tehlikesi konusunda da uyarıcıdır. Sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Diyet ile ve uygunsuz idrar toplama ile sonuçlar etkilenir. Normal değeri: 24 saatlik idrarda 100-300 mg'dır.

3. HİDROKSİPROLİN

Hidroksiprolin, kemik ve deri kollajeninin son yıkım ürünü olmakla beraber idrardaki hidroksiprolin, total kollajen katabolizmasının ancak %10'unu temsil eder. Diurnal ritmi vardır. İdrardaki hidroksiprolin, diyetteki prolinli gıdalardan etkilenir. C1q kompleman fragmanının %40'ı hidroksiprolin içerdiği için yanlış pozitiflik olabilir. Paget hastalığı, hiperparatiroidi, hipertiroidi ve büyüme çağında hidroksiprolin düzeyleri artar. Diurnal ritmi olduğu için 24 saatlik idrarda tayin edilmesi daha uygundur.

Problemler: Nonspesifik olarak tüm kollajenlerin yıkımını yansıtır. Kollajen içeren gıdalar hidroksiprolinin yüksek çıkmasına sebep olur. İdrarın iyi toplanamaması, iyi asitlendirilmemesi yanlış sonuç verebilir. Diğer yıkım marker'larından daha az sensitiftir.

4. HİDROKSİLİZİN

Hidroksilizin, kollajene özgü bir proteindir. Bir kere yıkıldıktan sonra tekrar kullanılmadığı için (hidroksiprolin gibi) kollajen yıkımının hassas bir göstergesidir.

Hidroksilizin iki şekilde bulunur. Galaktozil hidroksilizin (GHYL) veya glukozil-galaktozil hidroksilizin (GGHYL). Deride, GGHYL / GHYL oranı 1:1.6 olup, bu oran kemikte (GGHYL/ GHYL) 1:7 gibidir. Bu nedenle kemik yıkım parametresi olarak GHYL daha spesifiktir.

5. PLAZMA TARTRAT REZİSTAN ASİT FOSFATAZ (TRAP)

Asit fosfataz prostat, kemik, trombosit, dalak ve eritrositlerde bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemikteki asit fosfataz, tartrata rezistandır. TRAP osteoklastların bir enzimidir bu nedenle kemik yıkımını gösterir. Ancak TRAP spesifik değildir, çünkü donmuş örneklerde stabilitesi azdır. TRAP'a karşı geliştirilen monoklonal antikorlar daha spesifiktir ve bu nedenle TRAP gelecekte umut vaat etmektedir.

6. KOLLAJEN PİRİDİNYUM ÇAPRAZ BAĞLAR (CROSSLINKS)

Kollajende bulunan, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel çapraz bağlar yaparlar. Bunlar kollajeni stabilize ederler. Daha sonra bu bağlar, piridinolin (Pyr) ve deokspiridinoline (D-Pyr) dönüşürler. Piridinolin, kemik ve kartilaj kollajeninin yıkımını gösterir. Deokspiridinolin ise kemiğe daha spesifiktir. Ayrıca Pyr ve D-Pyr kollajen ve elastinde de bulunurlar. Bu nedenle tendonlar ve aortun yapısında yer aldıkları halde, deride bulunmazlar. Pyr ve D-Pyr idrarda %40 serbest, %60 oranında peptide bağlı olarak atılırlar. Çapraz bağlar menopoz sonrası dönemde %50-150 artarlar. Barsaktan geri emilmezler bu nedenle idrar toplarken diete gerek yoktur. Fakat kişisel varyasyon fazladır. Osteoporoz, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Paget hastalığında piridinolinler artar. Östrojen tedavisi ile hem bağlı, hem serbest piridinolinler azalır. Bisfosfonat tedavisiyle sadece peptide bağlı fraksiyon azalır.

Çapraz bağlar için, sabah ilk idrardan sonra 2 saat idrar toplanır. HPLC ve ELISA ile ölçüm yapılabilir. Günlük varyasyonun yüksek olması sebebiyle borik asit içinde 24 saatlik idrar da toplanabilirler.

Normal: D-Pyr Kadında: 4-21 nmol/mmol Cr, Erkek: 4-19 nmol/mmol Cr

Kollajen Crosslink Telopektidler : Kemik rezorpsiyon parametresidirler. Bunlar D-Pyr ve Pyr ile ilgili peptidlerdir. Kemik yıkımı için yüksek derecede spesifiklik gösterirler. Diurnal ritimleri vardır. Bunlardan ICTP (Kollajen tip I telopeptid) serumda; N-telopektid (NTX) ve C-telopektid (CTX-crosslaps) idrarda ölçülürler. Tayinler için 2 veya 24 saatlik idrar toplanır.

Telopektidlerin izomerleri spesifik hastalıkların teşhisinde yardımcı olabilirler. Örneğin, Alfa CTX/Beta CTX oranı Paget Hastalığında 3'ün üzerindedir (nonlamellar kemik yapımını yansıtır). Primer hiperparatiroidide (lamellar kemik yapımı) alfa/beta CTX oranı aynı kalır.

Kemik Dansitometresi

Nedim Selim

Dr., Bestaş Group – LUNAR Türkiye

DANSİTOMETRE NEDİR?

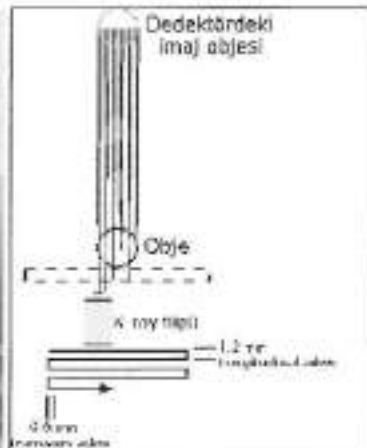
Dansitometreler kemik yoğunluğunu indirekt olarak ölçmek maksadı ile geliştirilmiş radyasyonla çalışan cihazlardır. Hastanın yatırıldığı masanın altında bulunan bir X-ray tüpünden çıkan röntgen ışını, ölçümü yapılan kemiğin bulunduğu bölgeden geçtikten sonra hastanın diğer yanında yer alan hassas bir dedektör – sintilatör – tarafından kaydedilir. Dokudan geçen ışının absorpsiyonuna bağlı olarak kemik yoğunluğu hesaplanır. (şekil 1)

Kaynak, çekim yapılan bölgeyi belli bir intizam içinde tarar. Bunun karşısında yer alan dedektör de kaynağı senkron olarak izler (şekil 2).

Dansitometrelerin geliştirilmesi süreci esnasında, yoğunluğu bilinen çok çeşitli



Şekil 1



Şekil 2

maddelerden yapılmış fantomlar, deney hayvanları ve kadavra kemikleri üzerinde onbinlerce defa ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümlerin sonuçları, fantomların içerdiği madde miktarı ile ve kemiklerin bilahare yapılan kimyasal analiz sonuçları ile karşılaştırılarak sonuçların doğruluk ve hassasiyeti kontrol edilmiştir. Söz konusu hassasiyetteki fantomların yapımı tıbbi ve teknik araştırma grupları ve çok büyük

maddi yatırımlar gerektirmektedir. Daha sonra Amerika ve çeşitli ülkeler de ırklar üzerinde çok detaylı referans çalışmaları yapılmıştır. Günümüzde hassasiyet rakamları %99.5'lara kadar ulaşan dansitometreler geliştirilmiş bulunmaktadır.

DANSİTOMETRENİN FİZİK TEMELİ

Radyasyon kullanan kemik dansitometreleri genel olarak yumuşak dokunun içine gömülü olan kemik mineral'e (kalsiyum hidroksiapatit) bağlı zayıflatma farkını esas almıştır. Single (tek) enerjili ölçümler kemiği sabit kalınlıkta yumuşak dokunun içinde gömülü gibi gösterir. Sabit kalınlık su banyosu, su içeren esnek torba veya kol ve bacağın etrafının doku muadili jel ile kalıplanması ile sağlanabilir. Gövdenin değişik kalınlığa ve kompozisyona haiz olmasından dolayı, ölçümler kolaylıkla yapılamaz. Buna karşılık doku kalınlığının tümünün ölçümü Dual (çift) enerjili DEXA sistemli modern dansitometrelerde yüksek enerji zayıflatması ile yapılır. Dolayısı ile sabit kalınlığı suni şekilde elde etmeye gerek yoktur. Böylece DEXA sistemi gövdedeki iskelet alanlarının ölçümlerine ve tüm vücut ölçümlerine de izin verir.

DANSİTOMETRENİN BİYOLOJİK TEMELİ

Mevcut olan herhangi bir teknikle ölçülen kemik mineral içeriği (BMC, gram şeklinde) ve kemik mineral dansitesi (BMD, gram/cm² şeklinde) kemik gücünü temsil ettikleri için klinik ilgi alanına girerler. Nihayetinde ise BMD kırık riskinin belirleyicisidir. Geçmiş dekadlarda bir çok çalışmada kemik kütle ölçümlerinin ve invitro kemik gücü biomekanik testlerinin arasında bir ilişki gösterilmiştir. Tipik olarak korelasyon yaklaşık 0.9'dur, buda kemik güçteki farklılıkların %80'ini BMD'ye bağlar. Görüldüğü gibi sadece biomekanik testlerle yetinmek çok yetersizdir.

Yaşlı ve osteoporotik popülasyonda BMD, kemik gücünün teşhisinde geçerlidir. Fakat kemiğin tangücünü belirleyici olarak destekleyen diğer faktörlerde var. Bu faktörler genellikle strüktür (yapı) olarak adlandırılır ve kemiğin materyalini içerir, örneğin:

- Mikrostrüktür.
- Spine ve femur'un anatomik şekli.
- Alandaki kemik dağılımı.
- Kemikte defektler.

Teşhiste bunları gözönünde tutmakta fayda vardır.

Kemik yapısal faktörleri ile ilgili büyük bir tartışma vardır, ama yaşlanma ile kırık riskinin artmasında hangi önemli faktörlerin rol aldığı hakkında yeterli delil yoktur. Yaşlanma ile seyreden kemikteki bir çok yapısal değişikliklerin (örneğin, trabeküler kalınlığında azalma, trabeküler birleştirilicisinde azalma, trabeküler aralığında genişleme, kompakt cidar kalınlıkta azalma, ve kortikal porositide

yükselme) kemik dansitesi ile doğrudan ilişkili olduğu görülüyor. Bundan dolayı BMD bu yapısal faktörleri ve aynı zamanda kemik miktarında temsil eder.

Geleneksel olarak osteoporoz kırık eşiğine göre tanımlanmıştır. Anormalitenin anlamı T skor veya yüzde azalması metodu ile bölgeye göre dramatik şekilde değişir (tablo 1). Bu kırık eşiği ölçüm bölgesine bağlı (tablo 1) BMD derecesine dayanır. Yani 2 ila 2.5 SD (T-skor) genç erişkin kişilerin ortalamasından az ve yaklaşık 0.5 ila 1.5 SD kendi yaş grubu (Z-skor) ise post menopozal kadınların ortalamasından az olmalıdır. Son zamanda WHO (Dünya Sağlık Örgütü) osteoporozu normal gençlerin 2.5 SD (T-skor) derecesinin altındaki BMD olarak tanımlamıştır. (1)

Bir çok uzman kemik dansitometre ölçümü beraberinde biokimyasal markerlerine fazla ihtiyaç duyulmadığında birleşmiştir. 20 yıldır araştırmacılar yükselen kemik resorpsiyonunu belirlemek için idrarda kalsiyum ve hidroksirolini araştırmışlardır. Halbuki kemik döngüsü için serum osteokalsin yükselen şekilde marker olarak kullanılmaktadır. İdrardaki kolajen yıkım ürünlerinin yeni markerleri ümit verici ama araştırma safhasındadır. Ancak bu markerler çok kısıtlı diagnostik kullanıma sahiptirler. Nihayetinde onlar tedavi (özellikle antiresorptif tedavisi) ile seyreden kemik döngüsünün kısa süreli değişikliklerinin değerlendirilmesinde faydalı olabilirler.

Bununla beraber, idrar markerlerinin yüksek presizyon hataları (%30 veya daha fazla), ve hatta serum markerlerinin de (%15) presizyon hataları, klinik kullanımlarını engelleyebilir. (tablo 1-2). Eğer presizyon hataları azaltılırsa, markerler hastanın dansitometre monitorizasyona ekleyici bilgiler sağlayabilirler. Ama onlar BMD'ye bir alternatif değildir.

Epidemiyolojik datalar retrospektif ve prospektif çalışmalarda, kırık riskinin kemik kütlesi veya dansitesi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu gösteriyor. (2-4) Tipik olarak herhangi bölgenin BMD'sindeki her %10 kayıp = (1 SD) karşılığı olarak kırık

TABLO 1-1. Değişik bölgelerdeki mevcut değişik metodlar ile presizyon, T skor ve Z skor kıyaslamaları.

Bölge	Metod	Presizyon (%)	Fark (%) ¹	Z skor ²	T skor ³
Radius	SXA/DEXA	1	10	0.8	2.8
Radius	pQCT	2	15	0.8	2.8
Os Calcis	SXA/DEXA	2	15	0.8	2.8
Os Calcis	US	2	18	1.1	3.2
Femur	DEXA	2	20	1.3	3.3
AP spine	DEXA	1	20	1.3	3.3
Lateral	DEXA	2	30	1.3	3.3
Spine	QCT	4	40	1.3	3.3
Tüm Vücut	DEXA	0.5	15	1.3	3.3

1 Yaş grup kontrollerine bağlı osteoporotikler.

2 Yaş grup kontrollerine bağlı.

3 Genç normal kontrollerine bağlı.

TABLO 1-2. Biyokimyasal markerlerin spine BMD ile korelasyonları

	Presizyon hatası	Postmenopozal (55 yaş)		Spinal osteoporoz (70 yaş)		Antirezorptif tedavi	
	1 SD	Δ	Δ /SD	Δ	Δ /SD	Δ /yıl	Δ /SD
Alkalik fosfataz	10%	+10%	+1.0	+20%	+2.0	-10%	-1.0
Osteokalsin	25%	+25%	+1.0	+50%	+2.0	-25%	-1.0
İdrarda kalsiyum	40%	+15%	+1.0	+40%	+1.0	-30%	-0.8
İdrarda hidroksiprolin	30%	+15%	+0.5	+40%	+1.3	-30%	-1.0
İdrarda kolajen bağları	30%	+40%	+1.3	+100%	+3.3	-60%	-2.0
Spine BMD	1%	-8.0	-8.0	-33.0	-33.0	+2%	+2.0

riksklerinin de %50 ila %100 arası (1.5 – 2 kat) artırır. Fakat spesifik bölgelerin kırık riski (spine ve femur gibi) her %10 kayıp için (%200-%300) artar. Hatta mortaliteninde %20 olarak düşük BMD ile beraber arttığı tesbit edilmiştir. Görülüyorki BMD biyolojik durumun endikatörüdür ve aynı zamanda iskeletin durumunu göstermektedir.

Osteoporotik kırık bölgelerinde BMD ile kırık riski arasında büyük bir korelasyon mevcuttur. Kalça kırığı için proksimal femur BMD ölçümü ve vertabral kırık için spine BMD ölçümleri de iyi bir endikatördür. Spine ve femur BMDsinde her 1 SD azalma fraktür riskini 2 yada 3 kat artırır. Buna karşılık periferik bölgelerin ölçümü tüm vücut için genel kırık riskini tam olarak vermez. Özellikle ölçüm yapılan bölgeyi temsil eder. Genelde kırık riski olarak kabul edilen odaklar önköl, spine ve femur kırıklarıdır. Femur halk sağlığı için büyük bir problem olarak tanımlanmıştır. Harcamaların %90'ı kalça kırıklarını teşkil eder.

Periferik kullanım için teşhis yerine genel osteoporoz taraması yapmak alternatif olduğu zaman, os- calcis (topuktan) tercih edilen periferik bölge oldu. Çünkü tamamen trabeküler kemikten oluştuğundan osteoporoz riskinin belirlenmesinde diğer periferik bölgelere nazaran daha etkilidir. (2) Ancak bu metotta Osteoporoz riski yakalandığında hastanın BMD analizi ve takibi için DEXA sistemine gönderilmesi şarttır.

DANSİTOMETRE TEKNOLOJİSİ VE TERMİNOLOJİSİ HAKKINDA BAZI BİLGİLER

Dansitometre piyasasında karışık bir teknik terminolojiye rastlanır. Bu cihazlar, bilim dünyasının en yeni ürünleri arasındadır. Piyasaya sunulup kullanılmaya başlanmalarından sonra ortaya çıkan problemler, hassasiyeti etkileyen olumsuzluklar, cevap isteyen yeni gereksinimler sonucunda cihazlarda önemli teknolojik değişiklikler yapılmıştır. Başlangıçta kullanılan Single Photon Absorbsiyometri (SPA) tekniği daha sonra terkedilmiş, Dual Photon Absorbsiyometri (DPA) teknolojisinin yeni imkanlar sağladığı görülerek bu teknolojiye yönelinmiştir. Bu yöntemlerin her birinde radyoizotop; örneğin Gadolinium kaynak kullanılmıştır. Bunların eksik ve sakıncalarını gidermek için yapılan çalışmalar SXA ve DEXA sistemlerini ortaya

çıkarmıştır. Arada da kalıcı olmayan bazı teknolojik denemelerin uygulandığı görülmüştür.

Bazı cihazlarda "fan beam", büyük kısmında ise "pencil beam" teknolojisi kullanılmıştır. Halen herbiri değişik maksatlara yönelik uygulanmaktadır.

Tüm bu değişiklikler son on yılda meydana geldiği için tüm terminoloji içiçe girmiş ve bugün bırakılmış olan teknolojilere ait terimler dahi ortalıkta dolaşmaktadır.

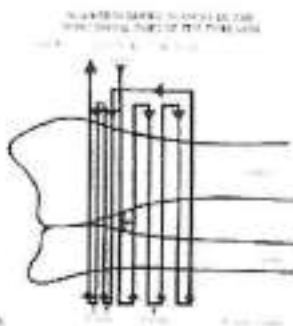
ÖLÇÜM METODLARI

SPA (SINGLE PHOTON ABSORBTIOMETRY)

SPA tekniği 1970'li yıllarda Wisconsin üniversitesinden John Cameron tarafından Radyonuklid kaynak ve dedektör kullanarak geliştirilmiştir. Monoenerjik radyonuklid kaynak (I-125, 28 keV veya americium 241, 60 keV) tarafından dar radyasyon ışını meydana gelmiştir. Işın yüksek kolimatörlü dedektör tarafından



Şekil 3



yakalanır ve tek kanallı analizöre yollarır. Bu da ışının dağılımının minimale indirgenmesini sağlar. Dar bir ışın ilgili alan üzerinden geçer. Sadece periferel bölgeler ölçülebilir. Ölçüm için doku eşdeğerini (jel veya su banyosu) kullanarak sabit kalınlıkta dokunun, ışın geçitinde sabit tutulması gerekmektedir. (şekil 3) Ölçümler yaklaşık 10 dk. sürer ve presizyon (hata payı) yaklaşık %2'dir. Radyonuklid kullanım belgesi gerekmektedir. Bu sebeple Amerika ve

diğer ülkelerde SPA sistemi kullanımı terk edilmiştir.

DPA (DUAL PHOTON ABSORBTIOMETRY)

DPA'da kaynaktan çıkan ışın single foton'dan farklı olarak gamma radyasyonunun iki ayrı enerji seviyesindeki fotonlardan meydana gelmiştir. Düşük enerjili fotonlar sadece kemiği çevreleyen yumuşak dokuları geçebilir. Buna karşın yüksek enerjili fotonlar hem kemiği hem de yumuşak dokuları geçebilir. Dokulardan geçen ışın miktarı bir dedektör tarafından sayılır düşük enerji kanalına ait ölçümle yüksek enerjili fotonların ölçümü bilgisayar tarafından ayrılarak sadece kemiğe ait son bilgiler elde edilir, böylelikle kemik - yumuşak doku sınırları daha net bir şekilde belirlenir.

Femur ve özellikle omurga, bol miktarda yumuşak doku ile çevirili bölgelerdir. Bu yumuşak dokular çok çeşitlidir ve homojen bir dağılım göstermez. Kemik ve yumuşak dokuyu sağlıklı olarak ayıramayan tek fotonlu SPA (ve ileride görüleceği

üzere SXA) cihazları ile bu bölgelerden ölçüm yapılamamasının nedeni budur. Çift fotonlu DPA (ve ileride görüleceği üzere DEXA) ile, distal radius ve kalkaneus'a göre daha fazla trabeküler kemik içeren ve yoğunluğu klinik uygulamada daha önemli görülen omurga ve femur gibi bölgelerin dansitesi ölçülebilir.

DPA ile çekim süresi 20 ile 40 dakika arasında zaman alır. Gerek SPA gerekse DPA iki boyutlu ölçüm yaparlar ve hassasiyet hatası %2-4 arasındadır. Bu sebeplerle artık kullanılmamaktadır.

SXA (SINGLE ENERGY X-RAY ABSORBTIOMETRY)

Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir teknolojidir. SPA'dan farkı, radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpü bulundurmasıdır. Bu teknoloji, radyoizotop kaynağın birçok sakıncalarını ortadan kaldırmıştır. Çekim süreleri 5-15 dakika arasına inmiş ve hasta dozu azalmıştır.

Ancak radyoaktif kaynaklı single-photon cihazları gibi bu teknolojiye de yumuşak dokunun non-homojen dağılımının yanılgıya yol açan etkisi giderilmemiştir. Bu nedenle SXA cihazları ile SPA gibi, ancak yumuşak doku miktarının minimal olduğu ön kol veya kalkaneus gibi periferik bölgelerde ölçüm yapılabilir (şekil 4,5).

DEXA (DUAL ENERGY X-RAY ABSORBTIOMETRY)

Bu sistemde de DPA ve SPA'da kullanılan radyoizotop kaynaklarına alternatif olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Bu yanı ile SXA'ya benzer. Ancak DEXA'da ışın dual-fotonludur.

X ışınının küçük çapı ve daha yüksek yoğunluğu, radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede doğruluk, çok daha kısa çekim süresi ve daha yüksek rezolüsyon getirmiştir. Bu cihazlarla, radyoizotop yenileme masrafı ve lisans formaliteleri de ortadan kalktığı gibi, hastanın ve kullanıcının maruz kaldığı radyasyon dozu da çok düşmüştür. DEXA cihazları ile yapılan kemik kitlesi ölçümlerinde %99.5 civarında çok yüksek bir hassasiyet elde edilebilmektedir.



Şekil 4



Şekil 5

Günümüzde tüm dansitometre üreticilerinin en ileri teknoloji olarak kabul ettikleri ve yönedikleri sistem DEXA sistemidir. Bu konuda rutin olarak dansitometre kullanan araştırmacı ve klinisyen hekimler de görüş birliği içindedir.

QCT (QUANTITATIVE COMPUTER TOMOGRAPHY)

Bilgisayarlı tomografi cihazları ile de kemik yoğunluğu incelemesi yapılabilir (QCT). Standart CT cihazlarının kemik yoğunluğu ölçümünde kullanımı için özel software hazırlanmıştır. İlk geliştirilen sistemlerde bir de kalibrasyon fantomu bulunmaktadır. Bu fantomu meydana getirmek için, yapısı suya eşdeğer bir katı bileşik içine – insan kemiğinin majör komponentini oluşturan – hidroksiapatit yerleştirilmiştir. Fantom ile hasta simültane olarak taranır, hastanın vücut yapısı ve kompozisyonu ile ilgili gereken düzeltmeler yapılır ve kemik yoğunluğu belirlenir. Daha sonraları fantomsuz çalışan cihazlar da geliştirilmiştir.

Bu sistemler, bilgisayarlı tomografinin üç boyutlu görüntüleme yeteneği sayesinde trabeküler kemiğin kortikal kemikten hassas bir şekilde ayırımını sağlayabilmekle beraber hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu bunlara göre çok fazladır. BT cihazları çok daha acil ve hayati diagnostik prosedürleri gerçekleştirmek üzere hemen hemen daima angaje durumda olduğundan cihazın dansitometrik ölçüme ayrılması zor ve kısıtlı olmakta, ölçümlerin maliyeti de yükselmektedir.

QCT'nin en büyük olumsuzluğu ise düşük hassasiyeti ve perifer olarak sadece vertebral ölçüm yapabilmesidir. Çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermekle beraber %8 civarında bildirilen hassasiyet yılda sadece %1-2 değişiklik gösterebilen kemik mineral yoğunluğunun izlenmesinde açık bir yetersizlik ifade etmektedir.

MRI

Halen MRI ile dansitometrik ölçüm yapılabilmesi için bazı lokal çalışmalar yapıldığı bildirilmektedir. Bu sistemin aşırı yüksek maliyet başta olmak üzere BT'dekine benzeyen diğer sakıncaları osteoporoz tanısında yaygın olarak kullanılmasını zorlaştıracı olacağı düşünülmektedir.

KANTİTATİF ULTRASON DANSİTOMETRESİ (KUS)

Kemikten ultrason geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir ($r < 0.9$). Ultrason ölçümü kemiğin yapısından da etkilenir. Cihaz üç parametre ölçer. Bunlardan ilki SOS (Speed of Sound – Ses Hızı)'dır. İkincisi BUA (Broadband Ultrasound Attenuation – Ultrason Zayıflaması)'dır. Üçüncü parametre ise bu ikisinin kombinasyonu olup Stiffness olarak adlandırılır.

Stiffness'in (kemik katılığı) ilk iki parametreden daha yüksek hassasiyet sağladığı, BMD ile daha iyi korelasyon gösterdiği ve klinisyene yorum kolaylığı sağladığı bildirilmektedir. Ancak bu tür cihazlar küçük yerleşim bölgelerini ile özellikle Kadın Doğum, Fizik Tedavi, Ortopedi ve Dahiliye muayenehanelerine müracaat eden

her kişinin ön taraması için kullanılabilir. (şekil 6) Bu cihazlar Kadın Doğum uzmanları tarafından hamilelerin ve ileri yaşlarda menopoza dönemi risk durumunun tespiti için yapılan taramalarda ideal kullanım bulmaktadır. Koruyucu hekimlik alanı, KUS dansitometreler ile yeni ve önemli bir yardımcıyı kazanmış görünmektedir. Bunlar ölçüm esnasında Kuru (jel kullanan) ve Islak (su kullanan) sistemler olarak iki

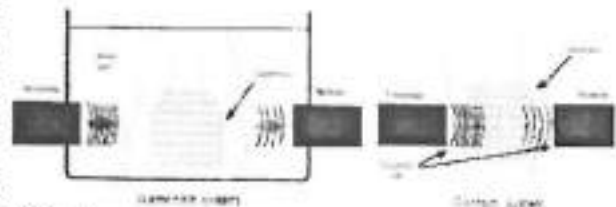


Şekil 6

tip üretimde bulunmaktadır. Kuru sistemlerde ultrason probu hareketli olup topuğu iki taraftan sıkıştırır. Ultrason geçirgenliğini sağlamak için arada bol miktarda jel kullanılır. Özellikle ödemli olan ayaklarda iyi netice vermez.

Yaşlı popülasyonun ayak ve bilek ödeminde problem yaşadığı bilinir. Ödemin şiddetinin gün içinde ve günden güne değişken olmasından dolayı, kemik ultrason ölçüm protokollerinde ödemin şaşırtıcı etkilerine dikkat edilmesi gerekir.

Kuru sistemlerin kemiğe yakın ve cilde baskı yaptırılarak kullanılması prensibi sebebi ile, hastada ayrıca ödemde varsa SOS ve BUA değerlerinin yanıltıcı değişiklikler gösterdiği yapılan araştırmalar ile tesbit edilmiştir. (5,7) Kuru sistemlere bir örnek'te İsrail'den çıkmıştır. Sadece SOS ölçümü ve Ultrasonografinin elle kullanılan



Şekil 7

probenin bir bilgisayara uygulanması ile portatifik kazandırılan Omnisense denilen cihazda neredeyse tüm periferik kemiklerin ölçülebileceği iddia edilmektedir. SOS (ses hızı)'un yumuşak dokudaki haliyle kaybedeceği hız faktörüne hiç değinmeden yükseltilmiş ses hızının yumuşak dokuya geçip herhangi bir kemik kütlesine ulaşmış olmasını geçerli kabul etmişlerdir. Fizik kurallarına da uygun olmayan bu sistemin kabul edilmiş bir uygulama alanı yoktur. Sadece bir deneme olarak literatüre geçmiştir. Kuru sistemlerde Stiffness özelliği de yoktur. Sulu olan sistemlerde ise bu problemlerin hiçbirisine rastlanmamıştır. (şekil 7)

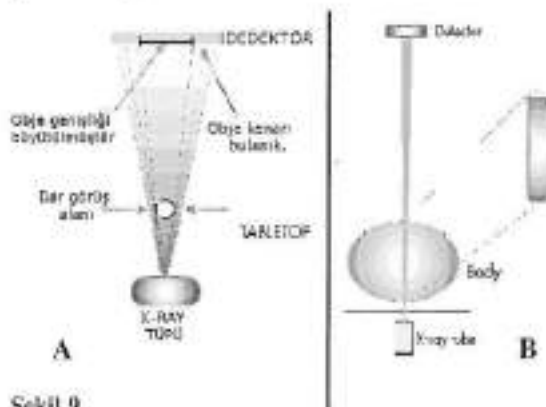
DEXA'larda PENCIL BEAM

Röntgen tüpünden çıkan ışın, bir kollimatör ile inceltildiği için ince bir demet halindedir. (şekil 8). Genel kabul görmüş ve "Altın Standart" olarak adlandırılmıştır.

Radyasyon kaynağından çıkan ışın demeti, kaynaktan uzaklaştıkça genişleyerek üçgen şeklini almaktadır. Bu nedenle "fan" beam olarak adlandırılmaktadır (şekil 9). Fan Beam sistemlerindeki magnifikasyon hatası göz önünde tutulmalıdır. Ancak araştırmalarda Morfometri çalışması yapılacaksa Fan Beam gereklidir. Bilindiği gibi klinik çalışmalarda osteoporoz teşhis ve takibinde Morfometri gerekli değildir. A: Fan Beam sistemlerinde obje dedektöre olduğundan büyük olarak



Şekil 8



Şekil 9

yansıtılır, bu sebeple magnifikasyon 100%'dur. B: Pencil Beam sistemlerinde ise tarama nokta nokta olduğundan, obje'nin görüntüsü dedektörde birebir olarak yansıtılır. Böylece magnifikasyon 0%'dır.

K - EDGE CERIUM
FİLTRE

Radyoizotop kaynaktan (ör.Gd 153), kaynağın zamanla zayıflaması ve tükenmesi bir yana bırakılırsa, dar bir enerji bandı içinde oldukça stabil bir radyasyon salınımı söz konusudur. X-ray tüpünden ise enerji düzeyleri geniş bir spektrum oluşturan - veya birbirinden çok farklı enerji düzeylerinde - fotonlar salınır. Ayrıca röntgen tüpü enerji kaynağındaki çok küçük değişkenliklerden etkilenir, buna bağlı olarak fotonların enerji spektrumu değişir. Bu sebeple cihazların kullanıldığı yerlerde 220 Volt 50 Hz. enerjinin sabit çıkışlı olması sağlanmalıdır. Bazı sistemlerde 50 yerine 60 Hz. titreşim kullanılmaktadır. Presizyon ve röntgen tüpünün ömrü için 50 Hz. olmasına dikkat edilmelidir.

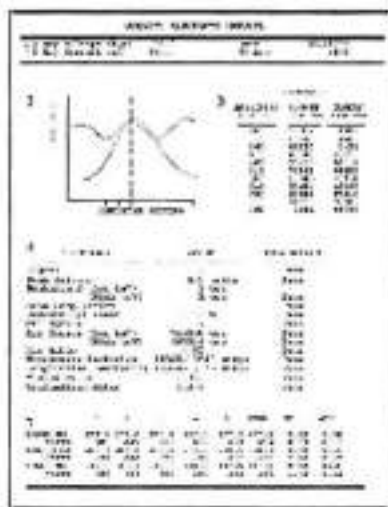
Absorbiyometri için gereken ışın stabilitesinin ve DEXA'nın karakteristik dual enerji spektrumunun sağlanması için cihazlarda ışınlar enerji - selektif olarak filtre edilir ve ışın bu suretle iki dar enerji bandına indirgenir. (şekil 11) Kullanılan filtre 400 mg/cm²'lik K - Edge Cerium filtredir. Bu filtre X-ray tüpünden çıkan ışının önüne yerleştirildiğinde sadece iki enerji bandına ait ışınları geçirir. Elde edilen enerji spektrumu, dual fotonlu ölçüm için idealdir.

Bu teknoloji, enerji girişindeki küçük değişikliklerden kolayca etkilenen X-ray tüpünün, bunlara bağlı olarak değişebilen foton çıkış yoğunluğunun sürekli olarak

kontrolünü ve düzeltme yapılması gereğini ortadan kaldırır. Bu özellik şebeke voltajındaki değişikliklerin ölçüm hassasiyetine etkisine karşı ideal bir güvence de sağlamaktadır. Her iki enerji düzeyindeki fotonlar zaman farkı ile değil simültane olarak geçtiğinden dedektör düzeyinde de aynı anda sayılabilir. Böylece bazı dancitometre sistemlerinde ölçüm hassasiyeti %99.5 düzeyine ulaşmıştır. Bu hassasiyette araştırma ve geliştirme gruplarının geliştirdiği günlük ve aylık sistem testi fantomlarının da katkısı büyüktür. (şekil 10) Bu fantomlar sayesinde sistemler otomatik olarak her sabah ve her ay kendisini bir kaç dakika içinde test eder. Böylece sabit standartlarla hasta takibi güvenli olarak yapılabilir.

KV SWITCHING (Switched – pulse dual energy)

Röntgen tüpünün enerji spektrumunu filtre kullanmadan iki dar enerji bandına indirgemenin diğer yolu olarak, tüpe giren enerji voltajının milisaniyeler içinde sürekli değiştirilmesidir. (şekil 11) Bu yöntemde yüksek ve düşük enerjili fotonlar tüpten simültane olarak değil zaman farkı ile çıkarlar. Dokudan geçme ve dedektöre ulaşma da haliyle farklı zamanlardadır. Bu nedenle dedektör düzeyinde, ölçümü yapılan dokuya ait her örnek alan için iki ölçüm yapılması gerekir. Başka bir anlatışla dedektör önce birinci enerji düzeyindeki fotonları sayar, sonra voltajın - ve foton enerjisinin - değişmesini bekler ve diğer enerji bandına ait fotonları sayar, (Comprised of a rotating calibration wheel / Telafi çarkı). Bu sistemde stabil olmayan foton çıkış yoğunluğunun sürekli kontrol edilmesi ve foton sayımında buna göre düzeltme yapılması gerekir. Bu

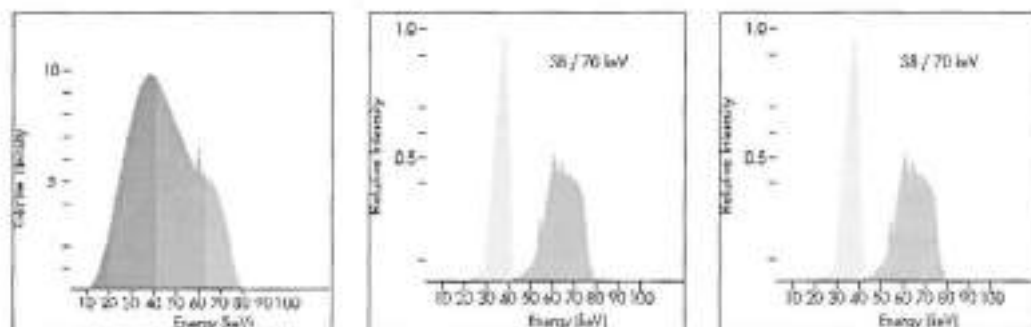


Sekil 10. Günlük Sistem Testi

Günlük QA sistem testi 10 dk. tutan otomatik prosedürdür.

Güne başlarken hasta ölçümünden önce sistemi kontrol eder.

Basit pass/hata değerlendirmesi vardır



Cerium filter'den sonra Dual energy Switching sonrası Dual energy

da ölçüm sırasında nokta , nokta kalibrasyon yapılması anlamına gelir. Bir cihazın hasta üzerinde kullanılırken bir taraftan da kalibre edilmesinin tıbben kabul edilmesi doğru değildir. İki ayrı enerji ve iki doku komponenti (kemik ve yumuşak doku) söz konusu olduğundan, kemik mineral muhtevasını hesaplayabilmek için ölçümün her aşamasında kalibre edilmesi sakıncalıdır. Günlük sistem testi imkanı da bu otomatik kalibrasyon probleminden dolayı bu sistemlerde olmadığı için geçen süre içinde sistemin belli olmayan kalibrasyonu için şüpheler ortaya çıkmaktadır. Pencil Beam veya Fan Beam olarak çalışan bu sistemlerde tüpün giriş enerjisinin değiştirilmesi ile kemik ve yumuşak doku kontrast ayırımının yeterince sağlanabilmesi için radyasyonun yüksek olması da gerekmekte (140 keV) böylece hasta dozu da iki kat artmaktadır. Tüpün ömrü ise haliyle yarı yarıya düşmektedir.

Klinik Aplikasyonlar

DEXA kullanım endikasyonları değişiktir. Bazı uzmanlar, dansitometre ölçümünün iskelet entegrasyonunu etkileyecek herhangi bir durumda yapılmasına inanmaktadır. "Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı" özelde beş ana endikasyon başlığına işaret koymuştur (7):

- Böbrek Hastalıkları
- Kadınlarda estrogen eksikliği.
- Uzun süreli kortizon kullananlar.
- Primer hiperparatiroidizm.
- Kırık veya radyografik anormalite ile osteopeni konfirmasyonu.

Genelde ise; diabetes, düzensiz beslenme, malabsorpsiyon, çok sayıda doğum, immobilizasyon, geç kalınmış olsada; menopoza ve andropoz, iskelet kemiğinin araştırılmasını gerektirir. Ek olarak, bir çok ilaç tedavileri (örneğin, heparin, antikonvülsanlar, metotreksat, tiroid hormonu, antiasitler) kemik kaybına yol açar.

Teknolojinin ilerlemesi ile son zamanlarda özellikle kortikal kemiği etkileyen hastalıklarda Tüm Vücut ölçümleride klinik değerlendirmelerde önem kazanmıştır. Örneğin;

- kortizon kullanımı,
- tüm pediatrik ölçümlerde,
- AP spine ve femur çekimi yapılamayan durumlarda (kireçlenmeler, osteofitler, protezler ve implantlar),
- Büyüme hormon tedavilerinde,
- Primer hiperparatiroidizmde,
- Sekonder hiperparatiroidizmde,
- Anorexia nervosada,
- Cushing's sendromlarında,

- Müsküler distrofilerde,
- Kaşektik bozukluklarda,
- Malabsorptif sendromlarında,
- Zayıflama tedavilerinde.

Kemik Dansitometresinde Referans Data Bilgileri

Kemiği etkileyen kronik hastalıklardan arınmış ve kırık geçirmemiş olan genel populasyondan hareketli kişiler seçilerek referans datalar toplanmıştır. Aynı zamanda bu kişiler kemiği etkileyecek herhangi bir ilaç almamıştır.

Analiz sırasında referans dataların nasıl ortaya çıktığı gelecek paragraflarda anlatılacaktır.

Kemik Mineral Dansitesi (BMD)

Seçilen bölgenin alansal dansitesinin BMD değerlerini gram/cm² olarak verir. Fizisyenler tarafından kullanılan BMD, hastaların kemik durumunun klinik endikatör anahtarıdır.

Presizyon BMD'de BMC'den (kemik mineral içeriği) çok daha iyidir. Dansitometre programları hastanın BMD'sini yaşa göre Referans grafiğine yerleştirir. Şekil 12'de 62 yaşında bir bayanın spine BMD'si 0.96 gram/cm²'dir. Grafideki bölmeler 1 SD'ye (standart deviasyon) tekabül eder.

% Genç Erişkin (T-skör)

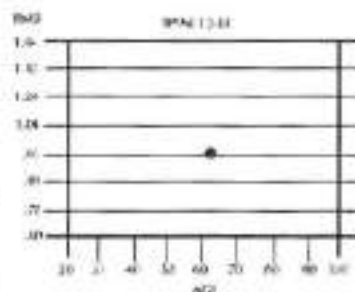
Hastanın BMD'sinin aynı cins ve uyruktaki 20-40 yaşlarındaki sağlıklı kişilerin tahmin edilen doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasıdır.

Grafiğin üst kısmındaki koyu yeşil çubuk (şekil 13), genç erişkinlerin BMD alanını gösterir. Koyu yeşil çubuktan geçen çizgi ise (şekil 13) genç erişkin ortalama değerini işaretler. Genç erişkin alanın altındaki her renk değişikliği, AP spine ve femur için 1 SD'yi temsil eder.

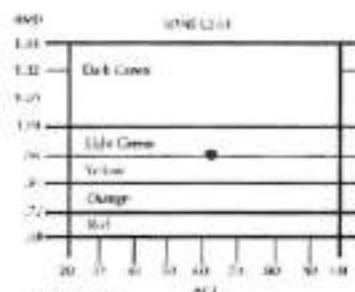
Şekil 13'de gösterilen grafiğin üzerine 62 yaşındaki kadının BMD değeri olan 0.96 gram/cm² işaretlenmiştir. Buda Genç Erişkin (T-skör) ortalama değerinin 2 SD altındadır.

%Kendi Yaş Grubu (Z-skör)

Hastanın BMD'sinin aynı yaş, uyruk ve cins'teki sağlıklı kişilerin tahmin edilen kemik kütlesi ile kıyaslanmasıdır. Bu Yaş Grubu (Z-skör) kıyaslanması referans



Şekil 12



Şekil 13

grafideki regresyon eğrisinde gösterilmiştir. (şekil 14)

Karşılaştırma yapılan hastanın kendi normal kalıbındaki yaş, uyruk, cins, kilo ve etnik arka planındaki (kilo ve etnik faktörler aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır) sapmanın belirlenmesi için kullanılmıştır. Çubuğun ortasındaki kalın çizgi ortalama BMD değerini belirler. Kalın çizginin üstündeki ve altındaki alan ortalamanın üstündeki ve altındaki sabit SD'yi belirler.

40 yaşına kadar BMD değerlerindeki değişiklikler az olur, sonra azalmaya başlar. Yaş Grubu (Z-skor) çubuğunun altında olan BMD değerleri, yaşlılıkla beraber başka faktörlerinde hastanın BMD'sini etkileyebildiğini öne sürmektedir.

Örnek olarak; şekil 12 ve 13'te gösterilen hastanın BMD'sinin yaşa göre işaretlenmesi şekil 14'te gösterilmiştir. BMD değeri hala Genç Erişkin (T-skor) ortalama değerinin 2 SD altında, ama Yaş Grubu (Z-skor) regresyon çubuğu limitleri içindedir. Buda gösteriyorki hastanın BMD'si Genç Erişkin (T-skor) ortalama değerinin altında olduğu halde, düşük BMD değeri kendi yaş grubu için normaldir!

Şekil 15 ise şekil 14'te gösterilen 62 yaşındaki bayan hastanın aynı BMD (0.96 gram/cm²) değerine sahip olan 45 yaşındaki bir başka hastayı gösteriyor. 62 yaşındaki hastanın regresyon çubuğunun içinde olan BMD'sine karşılık, 45 yaşındaki hastanın BMD'si Yaş Grubu (Z-skor) regresyon çubuğu limitinin belirgin şekilde altındadır. Bu da gösteriyorki yaşlanmaya ek olarak başka faktörlerde kemik kaybına yol açmaktadır. Sekonder osteoporozu açan faktörler tablo 3'te sıralanmıştır.

Tablo 3.Sekonder Osteoporozun sebepleri:

Hastalıklar

hipertiroidizm

hiperparatiroidizm

hipogonadizm

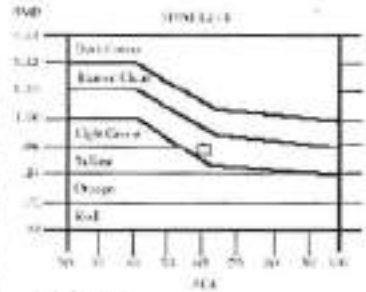
Cushing's sendromu

Büyüme hormon eksikliği

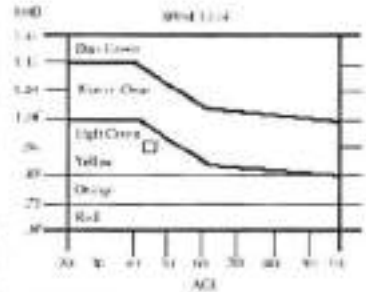
Jüvenil diyabet ve diyabet

renal yetmezliği ve dializli hastalarda

idyopatik hiperkalsiuri



Şekil 14



Şekil 15

karaciğer hastalığı / yetmezliği

Kalıtımsal Hastalıklar

Turner sendromu

Klinefelter sendromu

osteogenesis imperfekta

hipofofatasia

hemolitik anemi

talasemi

Tümörler / Kanser

multipl miyelom

metastatik kemik hastalığı

lemfoma

İlaçlara bağlı (İyatrojenik)

kortikosteroidler

antikonvülsanlar

heparin (uzun süreli kullanım)

kanser ilaçları

glutetamid

tiroid hormonu

LHRH, GnRH agonistleri

siklosporin

metotrexat

litium

antiasitler

Diyet/Malabsorpsiyon-Sendromları

gastrektomi

intestinal bypass

sprue

steatorrhea

kalsiyum eksikliği

vitamin D eksikliği

vitamin C eksikliği (scurvy)

laktöz intolerans

anorexia

Diğerleri

immobilizasyon

sistemik mastositoz

radyasyon terapi

romatoid artrit

alkolizm

% Yaş Grubu (Z-skör): Kilo Ayarlamaları

Hastanın kilosu BMD değerlerini etkiler. Kilolu hastalar normal popülasyondan daha yüksek BMD değerlerine sahiptir. Zayıf hastalar ise daha az değerlere sahiptir. Dansitometre programları hasta BMD'lerini kendi Yaş Grubu (Z-skör) ile karşılaştırdığında aşağıda açıklandığı gibi ayarlama yapabilmelidir.

Çalışmalar neticesinde vücut ağırlığındaki normalin üstünde veya altında 1 kg'lık farkın etkisi, AP spine BMD'sinde 0.004 gram/cm² ve femur BMD'sinde ise 0.003 gram/cm² ile eşlik eder. Eğer kilo ayarı seçilmiş ise, ortalama kilodan her 1 kg'lık deviyasyon için program, AP spine'da 0.004 gram/cm² ve femur'da 0.003 gram/cm² değerine göre Yaş Grubu (Z-skör) standart deviyasyonunu ayarlar.

Hasta kendi yaş, uyruk ve cins ortalama kilosundan daha ağır ise, program Yaş Grup (Z-skör) regresyon eğrisini yukarıya doğru alır. Hastanın kilosu ortalama kilodan daha az ise, regresyon eğrisi aşağı doğru iner. Kilo ayarlaması % Genç Erişkin (T-skör) değerlerini etkilemez. Sadece Yaş Grubu (Z-skör) regresyon eğrisinin yerini yukarı veya aşağı çeker.

% Yaş Grubu (Z-skör): Etnik Köken Ayarlamaları

Etnik köken ayarlaması etnik köken faktörünün (Siyah veya Beyaz) son Yaş Grup (Z-skör) kıyaslamasına dahil edilmesine izin verir. Siyahların referans popülasyonu beyazlardan %6 daha fazladır. Eğer programda etnik köken ayarlaması aktif hale getirilmiş ise, Yaş Grup (Z-skör) regresyon eğrisi yukarı veya aşağı doğru çekilir. Eğer referans popülasyon değerleri beyazlardan daha yüksek ise, regresyon eğrisi yukarı çekilir. Referans popülasyon değerleri beyazlardan daha düşük ise program regresyon eğrisini aşağı çeker.

Etnik köken ayarlaması, kilo ayarı gibi sadece regresyon eğrisini etkiler. % Genç Erişkin (T-skör) değerlerini etkilemez. Etnik köken ayarlama faktörü, spesifik uyruğa dayanan referans dataları (gelecek paragrafta açıklandığı gibi) ile karıştırılmamalıdır.!

% Yaş Grubu(Z-skör): Uyruk Referans Data

Programlar spesifik uyruğa bağlı referans data kullanımını sağlar. Her cihaz değişik bir kaç uyruk referans popülasyonları içerir. Seçilen uyruk referansı regresyon eğrisinin yerini etkiler. Örnek olarak, eğer Fransız referansı seçilirse (ortalama kadın kilosu- 56 kg), Amerikan regresyon eğrisinden (ortalama kadın kilosu- 65 kg) biraz düşük olacaktır. Buda her iki uyruğun farklı vücut hacmini aksettirir. (Haliyle BMD değerlerindeki etkiler). Haliyle kullanılan dansitometre cihazının bu programları uygun

bir şekilde kapsamı gereklidir.

Programlar spesifik uyuşa bağlı referans data kullanımını sağlar. Her cihaz değişik bir kaç uyruk referans popülasyonları içerir. Seçilen uyruk referansı regresyon eğrisinin yerini etkiler. Örnek olarak, eğer Fransız referansı seçilirse (ortalama kadın kilosu- 56 kg), Amerikan regresyon eğrisinden (ortalama kadın kilosu- 65 kg) biraz düşük olacaktır. Buda her iki uyuşun farklı vücut hacmini aksettirir. (Haliyle BMD değerlerinde etkiler). Haliyle kullanılan dansitometre cihazının bu programları uygun bir şekilde kapsamı gereklidir.

Referans Grafiği: Kadın ve Erkek

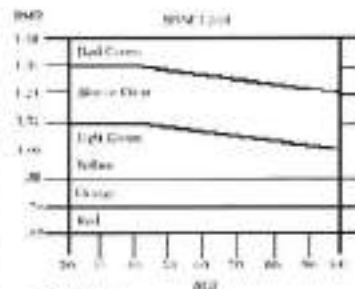
Şekil 12 ve 15 kadın referans grafiğini gösterir. Erkek referans grafiği de aynı prensiplere dayanır. Erkeklerde % Genç Erişkin (T-skor) skalası ve Yaş Grup (Z-skor) regresyon eğrisi kadınlara göre biraz farklıdır. (Şekil 16) (Erkekler 40 yaş sonrasında tek bir düşüş kaydeder. Kadınlarda ise iki düşüş gösterir, buda menopoz dönemine bağlıdır).

Referans Grafiği: Diğer Ölçüm Bölgeleri

Şekil 12'den 16'ya kadar AP spine'nin L2-L4 referans değerlerini gösterir. Diğer bölgelerin referans grafiğide aynı prensipler ile çalışır. Ama farklı % Genç Erişkin (T-skor) değerleri ve Yaş Grup (Z-skor) regresyon eğri çubukları kullanılır.

KEMİK DANSİTOMETRELERİNDE BULUNMASI GEREKEN STANDART TIBBİ SOFTWARE ÖZELLİKLERİ

1) TOTAL BODY BMD (Tüm Vücut Kemik Mineral Yoğunluğu) = Gelişen teknoloji ve yapılmış araştırmalar neticesinde artık dünya'da Klinisyenler tarafından birçok yönlü olarak kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin, Bifosfonatların kullanıldığı tedavilerin kontrol analizlerinde AP Spine ve Femur yanında total body BMD Analizide standart olarak yapılmaktadır. Böbrek hastalarında meydana gelebilecek sekonder hiperparatiroidizm



Şekil 16



Şekil 17



Şekil 18



Şekil 19

veya Transplant hastalarındaki dializ kimyasallarına bağlı aşırı BMD azalmasını belirlemek ve takip edebilmek için, Hipogonadizm tedavisinin kontrolü, Kortizon kullanımının kontrolü, alt ekstremitayı değerlendirmek ve fraktür risklerini belirlemek içinde total body BMD analizi uygulanmaktadır. (şekil 17,18) Ayrıca hastanın lokal analiz yapılan yerinde kireçlenme, protez veya implant gibi problemlerde oluşmuş olabilir. Bu durumda da total body BMD analizi şarttır. Standart Referans Popülasyon Değerleri vardır.

Örneğin, Avustralya'da yeni başlatılan bir çalışma ile AP Spine ve Femur analizlerinden daha anlamlı neticelerin Pelvis analizi ile yapılabileceği öngörülmektedir. Pelvis analizinde total body BMD analizi ile yapılabilmektedir.

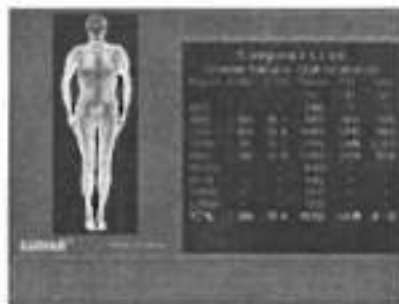
2) BODY COMPOSITION (Tüm Vücut Yumuşak Doku ve Yağ Analizi) = Total Body software'i içinde bulunur. Tüm vücudun kemik haricinde, yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı ayrımlarını yapabilmekte, kollar, bacaklar ve abdome a ait bu analizleri vücudu 9 ayrı bölgeye bölerek sağ ve sol ayrı ayrı yüzde ve gram cinsinden belirlemekte ve sonuçta bu 9 bölgedeki yağ ve kas oranlarının yüzde ve gram cinsinden ayrıntılı analizi ile beraber toplam vücut kilosunda verebilmektedir. (şekil 19,20,21) Bu özellikler, endokrinoloji ve diyet hastaları için büyük önem taşımaktadır. Tüm Vücudun haricinde manual olarak seçilen bölgesel analizlerde yaptırılabilir.

3) AP SPINE SOFTWARE'i ve 4) FEMUR SOFTWARE'i = Ön kontrol tarama analizleridir. Femur analizlerine artık Total Femur'da ilave edilmiştir. Bu iki software aşağıda belirtilen özel ihtisas analiz software'lerinin yerini tutamazlar. En iyi olarak kendi bölgelerini temsil ederler. (şekil 22,23)

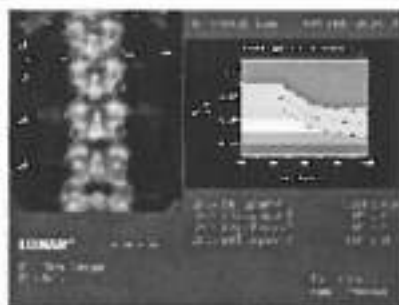
5) SCOLIOTIC SPINE SOFTWARE'i = Skolyozlu hastalar için özel hazırlanmış bir programdır. Skolyozlu omurgalar açılarına göre işaretlenerek diğer kemikler karışmadan müstakil analizleri yapılma payı olmadan yapılmaktadır.



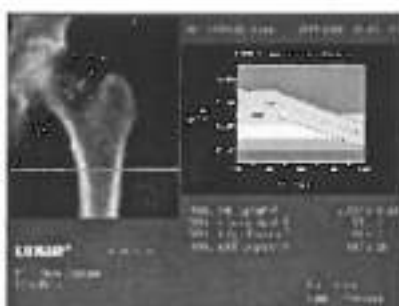
Şekil 20



Şekil 21

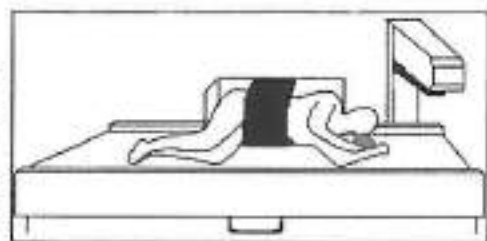
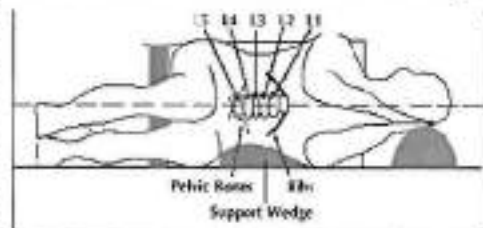


Şekil 22



Şekil 23

6) LATERAL SPINE SOFTWARE'i = Genelde ileri derecede kireçlenme ve osteofitli hastalarda önerilmektedir. Bilindiği gibi Spine çekimlerinde değerlendirilmeye alınması gereken L1, L2, L3, L4'den sadece L3 Lateral çekimde sağlıklı olarak değerlendirmeye alınabilmektedir. Bunun sebebidir L1 ve L2'ye Kostalar, L4'e ise İliak Kemigi karışmaktadır. İşte bu sebeplerle en sağlıklı analizi yapabilmek için kemik dansitometrelerinde de hastaya Lateral pozisyon verdirilmesi tavsiye edilmektedir. (şekil 24) Bazı C kollu olan sistemlerde hasta sırt üstü yatarak lateral spine çekimi yapılabilir.



Şekil 24

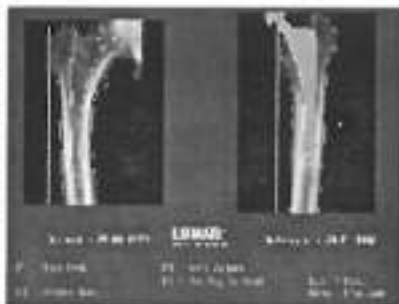
Fakat hasta sırt üstü yatsada yukarıda izah edilen problemlerden dolayı gene sadece L3 analizi yapılabilir. Diğer perifer analizlerin olmadığı dönemde kullanımda olan Lateral Spine analizi klinik kullanımdan ayrılarak artık sadece özel araştırmalarda yer bulabilmektedir.

7) ORTOPEDİ SOFTWARE'i = Öncelikle total kalça protezi etrafındaki Shielding Stress'e bağlı kemik kaybının belirlenmesi, takibi ve gelişimi karşılaştırmalı olarak yapılmaktadır. (şekil 25,26) Bunun dışında Femur Şaftı, Diz ve Tibiada cement, implant ve çivinin etrafındaki kemik kaybının veya gelişimin analizini ve takibinde karşılaştırmalı olarak yapılmaktadır. Ortopedi uzmanlarının bu software'i iyi tanımaları ve yerinde kullanmaları çok önemlidir.



Şekil 25

8) PEDIATRİ SOFTWARE'i = 20 yaşından küçük olanlarda, nefrolojik hastalıklar, konjenital hastalıklar, malabsorpsiyon sendromları, genetik ve düzensiz beslenme ile gelişim bozuklukları gibi hastalıklarda oluşabilecek %0,5'lik kemik kaybının bile teşhisi ve takibinde kullanılan özel geliştirilmiş bir software'dir. Pediatri olarak; Total Body, Body Composition, AP Spine ve Scoliotic Spine software'lerini ayrı ayrı kullanma imkanı vardır. (şekil 27) Amerika ve Avrupa'da pediatrist'ler bu özel software'i yoğun olarak kullanmaktadır. Pediatristlerin software detaylarını araştırmasında



Şekil 26

fayda vardır.

9) FOREARM SOFTWARE'i = Bazı ekollerde ve özellikle Fizik Tedavi'de AP Spine ile Femur standart analizi yanında Forearm (ökol) ve Hand (el) analizlerinde talep edilmektedir. (şekil 28,29) Örneğin, klinik çalışmalarda Colles kırıklarının riskinin azaltılması için Forearm analizi istenmektedir. İleri aşamalarda Sudeck atrofi'den oluşan osteoporozun takibinde ve Ortopedi'de ön kola uygulanan implantların etrafındaki gelişimin takibi içinde kullanılmaktadır.

10) HAND SOFTWARE'i = Hand (el) programı genelde Romatoid Artrit'de oluşabilen eklemler hasarlarında, hem hastalığın hemde hastalık ile ilgili uygulanan ilaçların akibetinin takibi için ve ayrıca el cerrahisinden sonra kemik gelişiminin takibi için önemli olarak kullanılmaktadır. (şekil 29)

11) DUAL FEMUR SOFTWARE'i = Yeni geliştirilmiş bir software olup; Sağ ve Sol iki femuru ortak ölçer. Smart Scan ile ölçüm zamanını kısaltır, Sol Femur için tahminde bulunmayı ve şüpheli giderir. Sonuçta iki femur'un ortak ölçümü osteoporoz monitorizasyon hassasiyetini artırmıştır.

Bu analiz software'lerine ne zaman ihtiyaç duyulacağına sistemi kuran teşhis merkezinin peşinen karar veremeyeceği açık bir gerçektir. Her an bunlara ihtiyaç duyulan hastalar sevk edilebilir. Bu software'ler komple olarak mevcut olursa ilgili uzmanlık dallarına bilgi verilebilir ve araştırma teşvik edilebilir. Özellikle Özel İhtisas Software'leri ile Ortopedi, Fizik Tedavi ve Pediatristler çalışmalar yapabilir. İşte tüm bu sebeplerle artık tüm dünya'da bu software'ler Dansitometreler ile birlikte standart olarak verilmektedir. (şekil 30)

SONUÇ

Bugün kemik dansitometresi klinik araştırmada ve klinik tedavide geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Tüm vücut BMD ölçümleri artık bir kaç dakikada



Şekil 27



Şekil 28



Şekil 29

yapılabildiği için, klinik olarak yoğun bir şekilde kullanılacaktır. Primer fizisyenler ise (örneğin, kadın doğumcular ve dahiliyeciler) yükselen bir şekilde KUS dansitometresini kendi özel muayenehanelerinde düşük maliyeti ve geniş kullanımı yüzünden osteoporoz ön tarama cihazı olarak kullanacaklardır.



Şekil 30. Dual Femur software'i her iki femuru (sağ ve sol) otomatikman ve hastaya yeni pozisyon vermeden ölçümünü yapar.

Konu ile direkt ilgili Fizik Tedavi, Kadın Doğum, Ortopedi, Endokrinoloji, Pediatri doktorlarına veya kliniklerine herhangi bir sebeple başvuran her hastanın kontrol olarak istisnasız bir kere Kemik Mineral Yoğunluğu Analizi yapılması, herhangi bir bulguda özelliğine ve tedaviye göre altı ay veya bir yılda bir tekrarlanması, eğer osteoporoz bulunmazsa, hastanın yaşı ve durumuna göre daha ileri tarihlerde kontrol analizi tavsiye edilmesi, böbrek / dializ problemi olanların ise üç ayda bir kontrol analizlerine alınması genel kabul görmüştür. Doktor ve kliniklere başvurmamış diğer kimseler içinde kendilerinin kontrol için gelmelerini sağlamak yönünden radyo, televizyon, basın, el broşürü gibi bilgilendirme yollarının zorlanması gereklidir. Adı üstünde "Sinsi bir hırsız" olan OSTEOPOROZ'un yarattığı tahribat ileri yaşlarda durdurulamayacak seviyelere geldiğinde, insanların dinlenerek geçirmeleri gereken dönemleri boy kısaltmaları, kamburluk, ağrı şikayetleri ile hastane kapılarında geçmektedir. Halbuki erken teşhisle Kemik Mineral Analizlerinin zamanında yapılması ve ilaç tedavisi ile kaybı durdurmak artık mümkündür.(8)

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for postmenopausal Osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series, 1994:843.
2. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-75.
3. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-923.
4. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993;8:1227-1233.
5. A Johansen, M D Stone. The effect of ankle oedema on bone ultrasound assessment at the heel. *Osteoporosis Int* 1997;7(1):44-47.
6. A Johansen, M D Stone, W D Evans and C N Jenkins. Bone ultrasound assessment: Soft-tissue swelling as a potential source of imprecision. Bone Research Unit, Department of Geriatric Medicine and Department of Medical Physics, University of Wales College of Medicine, Cardiff, UK and Department of Radiology, Charing Cross Hospital, London, UK.
7. Jonston CC, Melton LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. A report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1989;4(suppl 2):1-28.
8. Menopoz / Osteoporoz Kongresi 24-28 Eylül - 1997 Antalya.

Osteoporozdan korunma

Faik Altıntaş

Doç. Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapı bozukluğuyla, kemik fragilitesi ve kırık riskini artıran bir iskelet sistemi hastalığı olan osteoporoz 20. Yüzyılın son çeyreğinde önde gelen sağlık sorunlarından biri olmuştur.

50 yaş üstü beyaz kadında yaşam boyu osteoporozla bağlı minör travma ile kırık gelişme riski % 40 tır. (3) İnsan ömrünün, ortalama yaşam süresinin tüm dünyada giderek artması, osteoporozu ve osteoporozda yaşa bağlı kırık riskinin giderek artmasına neden olmuştur. 1950'li yıllara kadar yaşlıların kalça bölgesi kırıkları en önemli ölüm nedeniydi. Bu günlerde ise kalça kırığı geçiren yaşlılarda ilk yıl içinde ölüm oranı %20'nin üzerindedir. (8) Bir insanı osteoporozdan korumak kırık riskini azaltmaktır. Kırık riskini azaltmak ise en azından azalttığımız oranda ölümden korumak demektir. Osteoporozdan korunmanın önemi buradadır.

Maliyet hesabı yapıldığında, osteoporozla bağlı kırık tedavi maliyeti her zaman korunmanın maliyetinden yüksektir.

Osteoporozu primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayırabiliriz. Sekonder osteoporoz endokrin nedenler, malign hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, kollojen sentezi kusurları gibi daha bir çok nedene bağlı olarak oluşur. Tabii ki sekonder osteoporozdan korunmak için primer nedeni ortadan kaldırmak gerekir. Sekonder osteoporozda, primer neden ortadan kalkabiliyorsa osteoporoz için koruma gerekmez. Primer nedenin ortadan kaldırılamadığı hastaları da osteoporozdan korumak gerekir.

Primer osteoporoz ise tip 1 ve tip 2 osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Kadınlarda post menopozal dönemde görülen tip1 osteoporoz östrojen eksikliğine bağlı olup trabeküler kemik kaybı ile kendini gösterir. Daha çok vertebra çökme kırığı görülür. Tip 2 osteoporoz ise yaşa bağlı olarak ileri yaşta ortaya çıkar. Senil osteoporoz adıyla da anılır. Daha çok kortikal kemik kaybı ile kendini gösterir. Tip 2 osteoporozda daha çok minör travma ile kalça kemiği kırığı oluşur.

Osteoporozda belirli yaş sonrası fizyolojik olarak kemik kaybı oluşmaktadır. O halde hedef kayıp öncesi en yüksek kemik kütlesine ulaşmak daha sonraki yıllarda kayıpları en düşük düzeyde tutmak olmalıdır.

En yüksek kemik kütlesi oluşması 25 yaş öncesi mümkündür. Yani vücutta maksimum kemik kütlesine ulaşmak yaşamın osteoporoz bakımından hiç riski olmayan bir döneminde, ilk 25 yıl içinde oluşmaktadır. Gelecekte osteoporoz riski için hayatın ilk 25 yılında kemik kütlesini ne kadar çok artırırsak (bir bankaya para yatırmak ve biriktirmek gibi) gelecekte fizyolojik kayba uğrayacak kemik kütleimiz o kadar çok olur.

Osteoporozdan korunmak için :

- 1.Yeterli beslenme
- 2.Yeterli egzersiz
- 3.Risk faktörlerinden uzak durma
- 4.Hormon replasman tedavisi

Yerleşmiş osteoporoz varsa, osteoporozdan korunmak için gerekli faktörlere ilaveten;

- 5.İlaç ile tedavi
- 6.Kırıkları önlemek için yeterli çevre düzenlenmesi gerekmektedir.

1.Yeterli beslenme:

Hayatın ilk anlarından başlamak üzere yeterli beslenmek esastır. Kalsiyum ve D Vitamini 'nin kemik oluşumunda aynı bir yeri vardır. Kalsiyum, iskeletin normal gelişmesi ve korunması açısından mutlak gereklidir ve esas mineraldir. Yeterli kalsiyum alımını maksimum kemik kütlesinin oluşumu ve sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Yaşlanma ile oluşan kemik kaybı hızını azaltır. Gerekli olan kalsiyum miktarı, günlük beslenmede alınan kalsiyum miktarına ve bu kalsiyumun bağırsaklardan ne derece emildiğine bağlıdır. Yaş ilerledikçe bağırsaktan kalsiyum emilimi azalacağından günlük diyetle yeterli alındığı sanılan kalsiyum bağırsaktan emilememesi sonucu yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı yaşa göre değişir. (6,7)

Yaşa göre kalsiyum ihtiyacı:

0-1 yaş	400-600 mg
1-10 yaş	800-1200 mg
10-25 yaş	1500 mg
25-50 yaş	1000 mg
50 yaş üstü	1500 mg'dır.

Günlük kalsiyum ihtiyacının üzerinde kalsiyum alımı çocukluk ve adolesan

çağda kemik kütlesini artırmada faydalıdır. İleri yaşta kalsiyumun ihtiyaçtan fazla alınması plasebo etkilidir.

D Vitamini'nin fonksiyonu kalsiyum ve fosforun kemik mineralizasyonunda kullanılmasını sağlamaktır. Diyetle alınan kalsiyum, yeterli D vitamini yoksa kemikleşemez, kemik metabolizmasında fonksiyonsuz kalır. Dolayısıyla diyetle yeterli D vitamini alınması gerekir. Ve alınan bu vitaminin aktif hale geçebilmesi için insan vücudunun yeterli güneş ışığı alması gerekir. Günlük D vitamini ihtiyacı çocuk ve yaşlılarda ortalama 400-800 İ.Ü'dir. (6,7)

İnsan vücudu için dengeli beslenmede önemli olan besinleri düzenli bir şekilde almak gerekir. Proteinler, fosfat,sodyum, çinko, B6, B12, C ve K vitaminleri eksikliklerinde kemik metabolizmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir. (5)

2.Yeterli Egzersiz

Fiziksel aktivite ve egzersiz kemik kütlesinin gelişmesi, artırılması ve korunması için çok önemlidir. Uzun süre hareketsiz kalan kişilerde, plejilerde, alçıya alınan ekstremitelerde, sedanter yaşayanlarda ve yer çekimi etkisinin ortadan kalktığı uzay yolculuğu sırasında kemik kütlesinde önemli azalmalar olmaktadır. İnsan vücudunda feed-back mekanizmasının iyi işlediği yerlerden birisi de kas-iskelet sistemidir. Kas-iskelet sistemi kullanıldığı ölçüde kuvvetli, sağlam ve sağlıklı, kullanılmadığı ölçüde de zayıf ve sağlıklı olmaz.

Gençlerde ve genç erişkinlerde yeterli kalsiyum ve D vitamini alınımıyla beraber fiziksel aktivite ve spor en yüksek kemik kütlesinin oluşumunda çok önemlidir. Kemik kütlesini artırır. Bu da gelecekteki kırık riskinin azalması demektir.

Egzersiz tipi, derecesi ve periyodikliği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte ağır derecede egzersizle kemik kütlesi en fazla artmakta, orta ve hafif derecelerde daha az artmaktadır. Kişinin her yaş grubunda mutlaka aktif hareketli yaşamı ile birlikte yaşına, ilgisine bağlı olarak sportif egzersizleri yapması osteoporozun korunmasında çok önemlidir. (4)

3.Risk faktörlerinden uzak durma:

Osteoporozda risk faktörleri yaş, cinsiyet, boya göre az kilo, sigara, alkol, kafein sürekli bazı ilaçların kullanımı, östrojen yokluğu, yetersiz diyet ve sedanter yaşam olarak sıralanabilir.

Yaşlanma ve cinsiyet değiştiremeyeceğimiz faktörlerdir. Değiştirmemiz gereken varsa kötü alışkanlıklarımız ve boya göre kilo azlığımızdır.

Sigara:

Sigara'nın kemik yoğunluğu üzerine etkisi dolaylıdır. Menopoz öncesi kadında östrojen metabolizmasına etki ederek, muhtemelen hızlandırarak erken menopoza

neden olabilir. Ayrıca sigara içenler içmeyenlere oranla daha zayıftırlar. Bu iki neden osteoporoz için predispozan faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda sigara içen kadın ve erkekte sigara içmeyenlere göre kemik yoğunluğunun daha düşük olduğu görülmüştür. (4)

Alkol:

Fazla alkol alınımı ile vücutta protein metabolizması olumsuz etkilenmektedir. Beslenme bozukluğu ve bazı sistemik hastalıklar gelişmektedir. Karaciğer hastalıkları oluşmaktadır, gonadların fonksiyonları azalmaktadır. Ayrıca alkol'ün kemik yapım hızını azalttığı bilinmektedir. (7)

Kafein:

Kafein'in kemik kütlesi üzerine etkisi konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Kafein kalsiyumun idrarla atılımını artırabilir. Yetersiz kalsiyum alınımı ile birlikte günde ortalama bir fincandan fazla kafein alan olgularda osteoporoz saptanmıştır. (5)

4. Hormon Replasman Tedavisi (HRT):

Östrojen kemik yıkım hızını azaltarak kemik yoğunluğunun korunmasında çok önemli bir hormondur. Menopoza giren kadında östrojen seviyesi hızla azaldığından, kadında hızla spongios kemik kaybı görülür (2,7) O halde menopoz döneminde östrojen veya kombine hormon tedavisi uygulanırsa hızlı kemik kaybının önleneceği açıktır. Meme ve endometrium kanseri riski olmayan menopoza giren her kadına HRT uygulamak kadında osteoporozun önlenmesinde çok önemlidir. HRT ideal olarak menopozdan hemen sonra başlanmalıdır. İlk beş yıl önemlidir. Aylar yada yıllar geçtikten sonra da başlanabilir ama arada geçen sürede hızlı kemik kaybı olacağı unutulmamalıdır. HRT kontrendikasyonu olmadığı sürece ömür boyu devam etmelidir. (2)

5. İlaç tedavisi:

Osteoporozun önlenmesinde ilaç tedavisi bilimsel olarak tartışmalıdır. Osteoporozun tedavisinde yeri olan bifosfanatlar, kalsitoninler, paratiroid hormonları normalde profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Ancak osteoporoz için risk faktörü olan hastalarda örneğin, sedanter yaşam, sigara, alkol kullanımı yada kontrendikasyonu nedeniyle HRT yapılamayan olgularda osteoporoz gelişmeden de profilaktik olarak yukarıdaki ilaçlar kullanılabilir. Tıpkı beslenme yetersizliğine bağlı gelişmesi muhtemel osteoporozda kalsiyum, fosfor, D vitamini kullanılması gerekliliği gibi.

6. Kırıkları önlemek için çevre düzenlemesi:

Osteoporoz gelişmişse tedavi etmek gerekliliği ile birlikte osteoporoz nedeniyle olması muhtemel kırıkların önlenmesi gerekir. Yaşlılarda minör travma ile oluşan omuz çevresi, el bilek ve kalça çevresi kırıkların önlenmesi için yaşanılan konutta yeterli

çevre düzenlemesi yapmak önemlidir. Örneğin ayağın takılması muhtemel kordon, eşik, halı yada kilimlerin kaldırılması, yerin kaygan olmasının önlenmesi, özel ayakkabıların giyilmesi, tuvalet ve banyonun oturma ve yatak odasına yakın olması, banyo ve tuvalete tutunma barı konulması, gece gündüz devamlı ışıklandırma, yürüyüşte destek cihazların kullanılması, yaşlıların trokanterik bölgelerine yastık konulması alınacak önlemler arasında sayılabilir. (1)

Sonuç:

Osteoporoz yaşam süresi uzadıkça oluşan fizyolojik bir olgudur. Fizyolojik osteoporozun gelişimini geciktirmek yada patolojik osteoporozu önlemek gerekir. Her zaman olduğu gibi korunmak, tedavi etmekten daha kolaydır. Kemik yapım ve yıkım dengesini her zaman iyi kurmak gerekir. Bugün için tam bilemediğimiz genetik faktörleri bir kenara bırakarak, yapımın arttığı ilk 25 yıl içinde kemik kütlesini maksimum hale getirmek gerekir. Kemikte yapım ve yıkım dengesini olumsuz etkileyen risk faktörlerinden uzak durmak en iyi önlemdir. Örneğin dengeli beslenme, hareketli yaşam, sigara, alkol, kafein gibi alışkanlıklardan uzak durma ve fizyolojik olarak oluşan östrojen yetersizliğinin giderilmesi osteoporozdan korunma için yeterlidir. Osteoporoz gelişen kişilerde tedavi ile birlikte kırık oluşmasını çevre düzenlenmesi ile önlemek bugün için başvurulacak yöntemdir. Osteoporozun geniş bir yelpaze olduğu unutulmamalıdır. Hangisine koruma, hangisine tedavi kararı yaşam içinde verilmelidir. Osteoporozun bugün için tanınabilir, önenebilir ve tedavi edilebilir olduğu unutulmadan hedef ilk yirmibeş yıl içinde en yüksek kemik kütlesine ulaşmak, daha sonraki yıllarda kayıpların en düşük düzeyde tutulmasını sağlamaktır.

Kaynaklar:

1. Boonen S. Prevention in old age. Ed. Geusens P. Osteoporosis in clinical practice. Springer – Verlag London Ltd. p.101-110 1998
2. Christiansen C. New horizons in Osteoporosis The Parthenon Publishing Group Ltd. Manchester Great Britain p.13-19 1988
3. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 332:767-773 1995
4. Gueguen Y, Bard M. The understanding and recognition of osteoporosis Ed. Coissac P. Bone Diseases Switzerland p.31-43 1990
5. Kanis JA. Osteoporosis Reprinted Blackwell Science Ltd. Oxford, p 81-113 1998
6. Tanakol Refik. Osteoporozda Kalsiyum, D vitamini, Kalsitonin tedavisi. Ed. Candeğer Y. Osteoporoz Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara p.107-119 1997
7. Yalman Ayşe. Osteoporozdan korunma. Prospect. Cilt 2 sayı 3 P. 161-67 1998
8. Zuckerman JD. Hip fracture. N Engl J Med 334:1519-25 1996

Osteoporoz tedavisinde hormon replasman tedavisinin (HRT) yeri ve tedavi seçenekleri

Ahmet Büyükören

Doç. Dr., İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Bu yüzyılın başından itibaren bilimin her alanında yaşanan gelişmeler, ortalama insan ömrünü uzattı. Böylece ömrü uzayan insanoğlu yaşlanmanın kaçınılmaz etkileriyle de tanışmış oldu. Bu etkilerden biri ve belkide en önemlisi osteoporozdur. Dolayısıyla osteoporoz bir anlamda 20. yüzyılın hastalığıdır.

Ne yazık ki Türkiye’de bir yılda ortaya çıkan postmenapozal osteoporozla bağlı sekellerin sayısı, hastaların hastahane de kalış süreleri ve toplam maliyet hakkında net bilgi sahibi olmak imkansızdır. Verilen örnekler Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerine aittir. Almanya’da her yıl ortalama 70 bin femur boynu kırığı olduğu ve bu hastalara uygulanan tedavi maliyetinin yaklaşık 1 milyar markı bulduğu ileri sürülmüştür. Tüm dünyada, osteoporozla ilgili yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusunun bildirildiği ve bu hastaların maliyetinin yaklaşık 6 milyar dolar olduğu iddia edilmektedir.

Bir başka yayında, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya’da her yıl toplam 700.000 kalça kırığı görüldüğü ve bu olguların % 20’sinin 6 ay içinde öldüğü bildirilmektedir. Diğer bir değişle yılda 140 bin veya saatte 16 kişi osteoporozla ilgili kalça kırığı sebebiyle ölmektedir!!! Bunun yanında, osteoporoz nedeniyle ABD’de her yıl 1.5 milyon kırık meydana gelmektedir ve sağlık harcamalarında bunun maliyeti 6 milyar dolar civarındadır. 2000 yılı sonunda bu rakamın iki katına çıkacağına inanılmaktadır. Kalça kırığı kadınlarda erkeklere oranla 6 kat fazla görülmektedir ve 50 yaş sonrası kadınlarda kalça kırığı riski her 10 yılda bir ikiye katlanmaktadır. 65 yaş sonrası ise her üç kadından birinde vertebra kırığı saptanmaktadır.

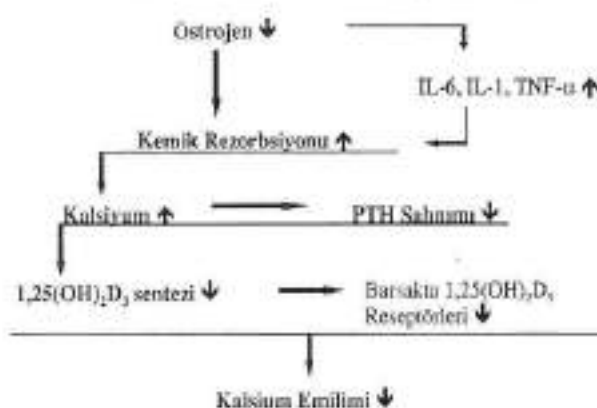
Kemik kütlesinin yapımı yaşamın erken yaşlarında başlar ve vücut kemik kütlesi 18-20 yaşında maksimum kitlesine ulaşır. Tüm yaşam boyunca kadınlar kemik kitlelerinin % 30-40’ını, erkekler ise % 20-30’unu kaybederler. Postmenapozal dönemde gelişen osteoporoz tüm postmenapozal kadınları etkilemez. Burada patogenezi etkileyen farklı ek faktörlerde bulunmaktadır. Ancak postmenapozal osteoporozda (55-70 yaş arası) erken dönemde aşırı bir kemik kemik kaybı vardır. Trabeküler kemikte ciddi bir kayıp meydana gelir.

Postmenapozal Osteoporoz ile beraber görülen risk faktörleri

- Kilo kaybı veya aşırı zayıf olmak
- Beyaz veya Asyalı olmak
- Aile hikayesi olması
- Yaşam süresi içinde kalsiyum alımının (Diyete bağlı) kısıtlı olması
- Erken menapoz (Cerrahi menapoz)
- Sedanter hayat tarzı
- Nulliparite
- Alkol alımı
- Sigara
- Yüksek oranda kafein, fosfat ve protein alımı
- İkincil hastalıklara bağlı kayıplar: steroid tedavisi, hipertiroidizm, hipoparatiroidizm)

Östrojen eksikliğine bağlı olarak kemikte meydana gelen ve osteoporozu tetikleyen mekanizma üç temel faktörü içerir:

a. Östrojen eksikliği osteoklastik aktiviteyi artırır. Buna bağlı kemik rezorpsiyonu artar. Yine östrojen eksikliği prostoglandin ve sitokin salınımını artırır. Bu moleküller ise kemik rezorpsiyonunu artıran diğer faktörlerdir.



Şekil 1. Östrojen eksikliğine bağlı gelişen osteoporozun fizyopatogenezi.

b. Bu iki mekanizma ile artan kemik rezorpsiyonu sonucu kanda Ca^{++} seviyesi yükselir ve dolayısıyla PTH seviyesi düşer. PTH seviyesinin düşmesi ile 1,25(OH)₂D₃ sentezi azalır. Buna bağlı olarak barsakta bulunan 1,25(OH)₂D₃ reseptörleri azalır (Vit D Rezistansı m.g.) ve barsaktan kalsiyum emilimi düşer.

c. Östrojen seviyesindeki azalma ile tiroid bezinden kalsitonin salgılanması da azalır. Bu duruma sebep olan mekanizma

bilinmemektedir. Ancak HRT ile kalsitonin sekresyonunda artış olmaktadır (Şekil 1.).

Osteoporoz Tedavisinde Temel Yaklaşımlar

- Koruyucu Tedavi.
- Hastayı hareketsizliğe iten ağrıyı ortadan kaldırmak .
- Artmış kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek.

d. Yeni kırık oluşma hızını düşürmek. Fizyolojik kemik oluşumunu stimüle etmek.

Koruyucu tedavinin temel kuralı zamandır. Postmenapozal dönemde gecikmeden başlanacak HRT ile kemik kaybı önlenecektir. HRT'nin temel amacı kemik kütleini korumaktır. Klinik olarak aşikar olan osteoporozun HRT ile tedavisi düşünülemez. Östrojen ile sağlanan temel fayda kemik kaybının önlenmesidir. Kaybedilmiş kemik kütlesi östrojen ile yerine konulamaz. Dolayısıyla HRT ile amaçlanan "Preventiv Tedavi"dir. HRT ile beraber varsa belli risk faktörleri (Aşırı kafein alımı, sedanter yaşam vs.) ortadan kaldırılmalıdır. Hastaya belli bir egzersiz programı çizilmeli, hasta bir ekip çalışması ile doğru yönlendirilerek izlenmelidir.

Uygulanan HRT sırasında verilen östrojenin tek etkisi kemik kütleinin korunması ile sınırlı değildir. HRT'de amaçlanan uzun dönemde kemik kütlesi ile beraber kardiovasküler sisteminde korunarak olası risklerin azaltılmasıdır. Östrojenin kardiovasküler sistem üzerine olan etkileri şu şekilde sıralanabilir:

1. LDL kolesterolü düşürür, HDL kolesterolü artırır
2. Arterlerde antiatherosklerotik etkisi vardır.
3. Nitrit oksit ve Prostosiklin gibi antiplatelet agregasyon faktörlerini artırır
4. Kalp üzerine direk inotropik etkisi vardır.
5. Lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder.
6. Dolaşımdaki insülin seviyelerini etkiler.

Hormon replasman tedavisinde (HRT) kullanılabilen değişik tipte östrojen ve gestajenler bulunmakta, bunlar oral yada parenteral gibi farklı yollardan hastalara verilebilmektedir. Bu nedenle, hastalara en uygun hormon preparatının seçilmesi ve ilacın verilme şeklinin hastanın ihtiyacı doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla tedavinin düzenlenmesinde uyulması gerekli temel prensipleri sıraladıktan sonra, HRT sırasında sık karşılaşılan bazı klinik antitelerin üzerinde, yaklaşımın belirlenmesi ve uygulanacak tedavinin yönlendirilmesi amacıyla, ayrıca durduk.

HRT ile Osteoporoz Tedavisinde Temel Prensipler

1. Artmış olan osteoklastik aktivitenin normal sınırlara çekilerek kemiğin yeniden yapılanmasındaki dengenin tekrar sağlanması,

2. Kalsitonin salınımının artırılması,

3. Barsaktan kalsiyum emiliminin artırılması,

**** HRT'nin temel amacı varolan kemik kütleini korumaktır.**

Postmenapozal Osteoporoz ve Senil Osteoporozda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

A. Kemik rezorbsiyonunu engelleyen ajanlar: Östrojenler, kalsitonin, aktif D-vitamini türevleri, bifosfonatlar

B. Kemik kitlesini arttıran ajanlar: Fluoridler, anabolik steroidler, gestajenler, paratiroid hormon, büyüme hormonu, kemik büyüme faktörleri

C. Kemik kalitesini arttıran ajanlar: Aktif D3-vitamini türevleri, paratiroid hormon, ikinci ve üçüncü jenerasyon bifosfonatlar

Bu temel prensipleri vermemize ve osteoporoz tedavisi amacıyla farklı disiplinler tarafından kullanılan ilaçları detaylandırmamıza rağmen burada konunun ayrıntısına girmeden HRT'nin kullanımı ve özelliği olan gruplarda uygulanma şekilleri üzerinde durmak istiyoruz.

Trigliseridi Yüksek Olan Hastalar:

Menopoza giren hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, Lp(a), trigliseridler artmakta, HDL kolesterol azalmaktadır. HRT ile total kolesterol, LDL kolesterol, Lp(a) azalmakta, HDL kolesterol ise artmaktadır. Ancak, HRT'de kullanan östrojenler trigliseridleri farklı etkilemekte, bazı tip östrojenler trigliserid ile artarken bazı tipleri ile azalmaktadır. Trigliseridlerdeki artış faktör VII artışı ile paraleldir ve önemli bir kardiyovasküler morbidite, mortalite sebebidir. Bu nedenle, trigliseridi yüksek olan hastalarda östrojen seçiminde transdermal östrojenler ilk seçenek olmalıdır.

Obesite, Body-Mass Index'ine Göre Kilolu Diabetes Mellitus'u Olan Hastalar:

Menopozda insülin rezistansı artar. İnsülin sekresyonu azalır. Ancak , hepatik insülin "uptake" 1 de azaldığı için glikoz tolerans testinde önemli bir değişiklik olmaz ve normal glikoz tolerans testine (GGT) rastlanır. İnsülin rezistansının artması sonucu plazma insülini yükselmekte, bu durum trigliseridlerde artışa, HDL'de düşüşe dolayısı ile buskas hücre proliferasyonuna ve arterlerde lipid depolanmasına sonuç olarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Bazı tip östrojenler insülin rezistansını arttırarak glükoz tolerans testini önemi ölçülerde bozmakta, hiperglisemik bir duruma sebep olmakta, hatta diabetojenik bir etki yapmaktadırlar. Her ne kadar küçük dozlarda bu tip östrojenlerin böyle bir etki yapmadığı ileri sürülsede bu tip hastalıklara meyli olanlarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır. En fazla insülin rezistansını arttıran östrojenlerin başınsa ise konjüge östrojenler gelmektedir. Oral östradiollerde ise bu minimal seviyelerdedir. Transdermal östradiollerde ise insülin rezistansında bu tip bir artış görülmemektedir. Dolayısıyla bu hastalarda, transdermal östrojenler tercih edilmelidir. Östrojenle beraber kullanılan gestajenlerinde insülin rezistansı üzerine etkileri vardır. İnsülin rezistansını arttıran bir östrojenin yanına örneğin bir konjüge östrojenin yanına

yine aynı şekilde etki gösteren gestajen örneğin bir medroksiprogesteron asetat (MPA) (en güçlü gestajen) eklenirse GGT önemli ölçülerde bozulabilir. Bu sebeple bu hastalarda, transdermal östrojenlerin yanında insülin rezistansını en az arttıran bir gestajen kullanılmalıdır.

Hipertansiyonu Olan Hastalar:

Oral yoldan verilen östrojenler direk karaciğere uğrayarak orada ilk etkilerini yapmakta ve bu etkileri sonucu plazma rennin substratı ve aldosteron artmakta ve hastalarda hipertansiyona sebep olmaktadır. Transdermal yoldan verilen östrojende ise bu tip bir etki olmadığından, hipertansiyonu olanlarda veya bu hastalığa meyli olanlarda transdermal östrojenler kullanılmalıdır.

Tromboembolik Hastalık Geçirmiş Olan Hastalar:

Oral yoldan kullanılan östrojenler direk karaciğer üzerine etki ederek karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin yapımını arttırmalar. Bu etki konjüge östrojenlerde diğer östrojenlerde daha barizdir. Transdermal östradiolde ise böyle bir etki yok denecek kadar azdır. Dolayısıyla bu hastalarda transdermal östrojenler tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Dambacher M.A., Schacht E.; Osteoporosis and active vitamin D metabolites; EULAR Publishers, Basle, Switzerland 1996.
2. Melton L.J.; Epidemiology of osteoporosis; in Hormon Replacement and it's impact on osteoporosis; ed: Christiansen C.; Balliere's Clinical Obstetrics and Gynecology, Balliere-Tindall, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto; vol:5/4, p:785-805, 1991.
3. Dawood M.Y.; Menopause; in Textbook of Gynecology, ed: Copeland L.J.; W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Sydney, Tokyo; p: 619-640, 1993.
4. Manolagas S.C.; Role of cytokines in bone resorption.; Bone, 16(1) p:91S, 1995
5. Gallagher J.C.; The pathogenesis of osteoporosis; Bone miner., 9:215-227, 1990
6. LaTour D., Mohan S., Linkhart T.A.; Inhibitory insulin-like growth factor binding protein: cloning complete sequence and physiological regulation.; Mol. Endocrin., 1806-1814;4, 1990.

Osteoporoz tedavisinde kalsitonin, flor, PTH ve diğer tedaviler

Refik Tanakol

Prof. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

KALSİTONİN

Osteoklastlarda kalsitonin (CT) reseptörleri bulunur. CT uygulandıktan 30 dakika sonra osteoklast internal strüktürü bozulur, osteoklast yaşam süresi kısalmır. Tedavide somon, yılan balığı, insan kalsitonini kullanılmaktadır. Kalsitoninin ağrı kesici etkisi klinik uygulamada önem kazanmaktadır. Kalsitoninin intramüsküler subkutan, rektal, pulmoner yollardan kullanılması mümkündür.

Osteoporozdan Korunma:

Kalsitonin, 50 İÜ/gün nazal spray 5 yıl süreyle 5 gün/hafta kullanılarak BMD azalmasını önlemiştir. Fakat kortikal kemik kaybını 100 İÜ kalsitonin bile önleyememektedir. Reginster, 1991. Am J Med - Reginster, 1994 J BMR

200 İÜ/gün nazal kalsitoninin ön kol ve vertebrada kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Thomsborg 1991 Calcit Tissue Int

Post menopozal kadınlarda 100 İÜ kalsitonin kemik kaybını önlerse de, perimenopozal dönemde bu doz yetersiz kalmaktadır. Arnall, 1996, Bone

Bir çalışmada 2 yılda toplam 5000 İÜ insan kalsitonini kullanılması ile östrojene eşdeğer bir kemik kazancı elde edildiği bildirilmiştir. Ancak birçok hasta bu çalışmaya devam edememiştir, çünkü günde 50 İÜ kalsitonin haftada 5 gün parenteral uygulanmıştır. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri de uzun sayılabilecek bu süre zarfında reseptör 'down' regülasyonuna bağlı bir aktivite kaybının ortaya çıkmamış olmasıdır. Bunun nedeni ya kullanılan dozun düşüklüğünden dolayı kalsitonin reseptörlerinde saturasyonun olmayışdır veya haftada 2 gün ara vermekle osteoklastların reseptörlerindeki duyarsızlaşmanın ortadan kalkmasıdır.

MacIntyre 1988 Lancet

Nazal salmon kalsitonin, subkutan veya intramüsküler kalsitonine göre ancak %10-25 biyoyararlılığa sahiptir. Özellikle erken postmenopozal dönemde kalsitonin,

östrojene benzer şekilde kemik kaybını durdurmaktadır.

Literatürde haftada 5 gün ve günlük 50 IU intranazal kalsitonin uygulaması ile kemik kaybının durdurulabildiğini bildiren çalışmalar vardır. Eldeki veriler, kalsitoninin tüm vücut kalsiyumunda küçük, fakat anlamlı bir artışa yol açtığını, böylece postmenopozal kemik kaybını önlediğini, vertebra kırık riskini azalttığını düşündürmektedir.

Register Lancet 1987

Günlük 50 IU dozunda salmon kalsitoninin, trabeküler kemik kaybını önlediği başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

Register Am J Med 1993

Bütün bu çalışmaların aksine, kalsiyum ile birlikte verilen 100 IU/gün veya günde 200 IU intranazal kalsitoninin, kemik kaybını önlemediğini bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır.

Stevenson J Bone Miner Res, 1992, Ribot J Bone Miner Res 1992

Tedavi:

Yerleşmiş osteoporozda parenteral kalsitonin tedavisinin yararı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Yerleşmiş osteoporozda uygulanan kalsitonin tedavisi ile kemik kaybının durduğu ve hatta femur ve vertebrada kemik kazanımı olduğu bildirilmektedir.

Gruber 1984 Metabolism Mazzuoli 1986, Calcif Tissue Int

Kırıkları ve yerleşmiş osteoporozu olan kadınlarda 5 yıla kadar kullanılan intranazal salmon kalsitonin ile kemik yapım-yıkımının biyokimyasal parametreleri baskılanmış ve özellikle lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğunda net bir artış sağlanmıştır. Aynı araştırmacılar, devamlı uygulamaya nazaran aralıklı kalsitonin uygulamasının ön kol kemik kitlesinin korunmasında daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Overgaard Osteoporosis 1990

Yerleşmiş osteoporozu olup daha önce kırık geçirmiş hastalarda 200 IU/gün nazal kalsitonin uygulanması ile kemik kaybının önlenebileceği, bu dozda 3 yıl sürekli intranazal kalsitonin uygulanması ile %15'lik kemik mineral yoğunluk artışı sağlandığı fakat kortikal kemik üzerinde yararlı etkilerin ancak intermittent uygulama ile görüldüğü bildirilmektedir. Tedavi yapılan sürenin tedavisiz döneme oranının 1:2 veya 2:3 olması halinde optimal kortikal kemik korunması gerçekleştirilebilir denilmektedir.

Reid 1993 The N Eng J Med, Overgaard 1990 Am J Med

Bir başka çalışmada kalsitonin tedavisine başlangıçta 100 IU/gün dozu ile başlanıp daha sonra haftada 3 gün 50 IU/gün dozu ile devam edilebileceği bildirilmektedir. Kalsitonin tedavisinin 12 ay boyunca günde 50 IU subkutan uygulandığı bir çalışmada düşük kemik turnover'li olgularda vertebra kemik mineral yoğunluğu değişmezken, femurda BMD azalmış; buna karşılık yüksek turnover'li olgularda vertebrada BMD anlamlı şekilde artmış, femurda BMD azalmamıştır.

Civitelli 1988 J Clin Invest

Gennari ve ark.ları yerleşmiş osteoporozu olan 100 hastada, 100 İÜ nazal kalsitonin spreyin devamlı ya da 2 aylık aralarla (siklik) kullanımını karşılaştırmışlardır. İlk yıl devamlı kalsitonin tedavisi yapılan grupta kemik kitle artışı daha belirgin olmuş ancak 2.yılda siklik tedavi gören grubun kemik kitle artışı, devamlı tedavi grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Kemik turnover parametreleri de siklik tedavi grubunda daha iyi baskılanmıştır. Nazal kalsitonin spreyin 50 ile 400 İÜ'lik dozlarda kemik kaybını önlediği başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir.

Çeşitli yayınlarda bildirilen çelişkili sonuçlar muhtemelen osteoporotik hasta gruplarının heterojen olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü kalsitonin tedavisinin etkili olduğu hasta grupları yüksek kemik dönüşüm (turnover) hızına sahip olanlardır. Bu grup hastalarda kalsitonin tedavisi, hem aksiyal hem de apendiküler kemikte bir kazanım sağlamaktadır.

Osteoporoz tedavisinde esas amaçlardan biri de fraktürlerin azaltılmasıdır. Christiansen ve ark.ları osteoporozlu hastalarda 2 yıllık intranazal salmon kalsitonin tedavisinin yıllık fraktür sayısında 2/3 oranında azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Christiansen ve ark.ları bu çalışmalarında, erken postmenopozal osteoporozdakine benzer şekilde geç dönem postmenopozal osteoporozda da kalsitoninin yararlı olduğunu göstermişlerdir.

Christiansen Osteopress, 1993

Kalça fraktür riskini araştıran epidemiyolojik bir çalışmada 50 yaş üzerindeki 5618 hasta incelenmiş diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra kalsitonin kullanan kadınlarda kalça fraktürü için relatif risk 0.69 bulunmuştur.

Kanis 1992 Br Med J

200 İÜ nazal CT ile kantitatif USG'de BUA artmaktadır (Kemik kalitesinin düzeldiğini gösteren bir bulgu).

Schoff 1995, J Bone Miner Res

Kalsitoninin koruyucu etkisinin, tedavi süresiyle arttığı, yaşlı ve genç osteoporozlu hastalarda eşit ölçüde yararlı olduğu belirtilmiştir. Kalsitoninin kemik fraktürleri üzerine olan etkisini inceleyen bir başka çalışmada da vertebrada birden fazla kompresyon fraktürü olan postmenopozal kadınlara iki yıl boyunca ayda 10 gün 100 İÜ salmon kalsitonin intramüsküler uygulanmış, yeni vertebra fraktürlerinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir.

Kalsitoninin kemik kitlesi üzerine olan pozitif etkilerinin yanı sıra analjezik etkisi de çok önemli yararlar sağlamaktadır. Özellikle kompresyon fraktürü gelişen osteoporozlu hastalarda çok belirgin bir analjezik etkisi vardır. Analjezik etkisi prostaglandin sentezinin baskılanması, β -endorfin sentezinin artması, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun modülasyonu ile ilgili olabilir. Intranazal salmon kalsitoninin 200 İÜ/gün dozu ile hem istirahat hem de hareket ağrıları hafifletmekte analjezik ihtiyacında bir azalma görülmektedir.

Kalsitoninin yan etkileri bulantı, el şişmesi, ürtiker, karında kramplardır. Bulantı tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Yüzde kızarma ve baş ağrısı

genellikle daha hafif şiddette olmaktadır. Kalsitoninin pahalı olması da göz önüne alınması gereken bir unsurdur. Birkaç ay ile birkaç yıl kullanımdan sonra kalsitonin tedavisinin yararı giderek azalmaktadır, çünkü kemik yapımında bir azalma ortaya çıkmaktadır. Kalsitonin tedavisinin yararı 2 ay kullanılıp 2 ay kesilmesi ile artırılabilir. Birkaç aylık subkutan salmon kalsitonin kullanımından sonra birçok hastada antikorlar oluşmaktaysa da, eğer bu antikorlar çok yüksek titrede değilse tedaviye büyük bir direnç oluşturmamaktadırlar. Çünkü bu antikorlar nötralizan karakterde değildir. Buna rağmen uzun süreli kullanımdan sonra salmon kalsitonine karşı direnç oluşursa insan kalsitoninine geçilmesi önerilmektedir. Nazal uygulamadan sonra da hastaların %50'sinde antikor gelişmektedir, ancak bu durumda da tedavinin etkinliği pek nadiren azalmaktadır. Kalsitonin kullanımı sırasında kalsitoninin etkinliğinin azalmasının bir başka izah tarzı da reseptörlerde down regülasyon meydana gelmesidir. Bu nedenle de intranazal kalsitoninin nispeten düşükçe dozlarda ve aralıklı uygulanması önerilmektedir.

Over steroidlerinin kalsitonin etkisini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar ağır osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda östrojen ve progestagen tedavisine ilave olarak kalsitonin de verilmesini önermektedirler.

Sonuç olarak yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda 200 İÜ nazal salmon kalsitonin uygulaması ile trabeküler kemik korunmakta, belirgin analjezik etki elde edilmekte ve analjezik kullanıma ihtiyacı azalmakta, yatağa bağlı kalma süresi kısalmaktadır. Daha önce fraktürü olan vakalarda da bütün iskelet bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu korunmaktadır.

FLOR

Flor iskelette anabolik etki yapar; periostta yeni kemik oluşumu sağlar. Osteoblast proliferasyonunu artırır. Florun %75-90'ı ilk 1 saatte emilir. Flor, başlıca böbrek yolu ile vücuttan atılmaktadır. Böbrek yetmezliğinde birikmektedir. Yavaş salınımlı ve barsakta çözünen tuzların yan etki oranı azdır. Flor, metabolik bakımdan aktif ve kanlanması iyi olan kemik dokusunda birikir. Flor, hidroksiapatit kristaline girerek floroapatit meydana gelir. Matriksin üzerine nonlamellar (woven bone) kemik oturmasına sebep olur. Günlük flor alımı 2 mg dan daha az olduğunda kararlı kemik kristalleri oluşur. Buna karşılık florun daha yüksek dozlarında kristal genişleyip uzar. Flor aynı zamanda, osteoklastların rezorpsiyonunu da azaltır.

Flor tedavisi ile trabeküler BMD yılda %5-10 artmaktadır. Ancak kemik yoğunluğu artışının, kemik kırık riskini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır. Flor tedavisi ile muhtemelen kortikal ve trabeküler kemik arasında bir redistribüsyon meydana gelmektedir. Bu nedenle florun uyardığı yeni trabeküler kemik yapımının kortikal kemik kaybı pahasına olduğu ve femur boynu kırık riskini artırdığına dair endişeler vardır. Sodyum florür tedavisinin 4 yıl veya daha fazla uygulandığı hastaların %65-80'inde vertebra kemik mineral yoğunluğunun arttığı bildirilmektedir. Bu tedaviye

östrojen eklendiğinde sonuçlar çok daha anlamlı hale gelmiştir. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğu çift-kör, randomize, plasebo kontrollü olmadığı için sodyum florürün etkinliği konusunda çok net bir bilgi sahibi olunamamaktadır. Bu özellikleri taşıyan bir çalışmada 30 mg lık sodyum florür tabletleri (çoğu hastaya yavaş salınımlı form uygulanmış) günde 2-3 kerede verilmiş, lomber vertebrada belirgin (%8/yıl) , femur boynu ve intertrokanterik bölgede orta derecede BMD artışı (%4/yıl) , radial kemik BMD'de hafif azalma (%2/yıl) saptanmıştır (Plaseboya göre 2 kat fazla). Diğer çalışmalardan daha az yan etkiyle karşılaşılmış, ancak vertebral kırıklarda anlamlı azalma saptanamamıştır.

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada yavaş salınımlı sodyum florür daha önceki çalışmalardan daha ufak bir dozda kullanılmış, gastrik iritasyon anlamlı şekilde azaldığı gibi vertebra kırıklarında da anlamlı bir düşüş ortaya çıkmıştır. Bu çalışma 56 ay sürmüş, vertebrada yıllık %5 oranında BMD artışı olmuş, vertebra fraktürlerinde %50 gibi bir azalma meydana gelmiş, apendiküler kemik kırıklarında artma olmadığı gibi gastrointestinal yan etkilerde de plaseboya oranla artış görülmemiştir. Bu çalışmada flor ile birlikte kalsiyum verilmesinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır. Osteojenik cevap ne kadar iyiye kalsiyum ihtiyacı da o kadar fazladır. Pak ve ark.ları bu çalışmada kalçada da hafif bir BMD artışı saptamışlardır.

Pak 1994 Ann Intern Med

Flor, 40-60 mg dozunda 5 yıl süreyle verildikten sonra trabeküler kemikte ve kemik kalınlığında artma olur. Remodeling zamanı 1 yıldan 3 yıla kadar uzar.

Riggs,1990, NEJM

Hastaların % 40'ı NaF'e cevapsızdır. Tedavi sırasında alkali fosfatazın artmaması hastanın tedaviye cevap vermeyeceğini gösterir. SR-NaF (yavaş salınımlı sodyum florür) 50 mg dozunda kalsiyum ve D vitamini ile birlikte 12 ay verilip 2 ay kesildiğinde vertebra fraktürlerinin %70 oranında azaldığı gösterilmiştir.

Pak, 1995, Ann Intern Med

60mg'dan daha az dozda flor alanlarda yan etkiler azalır. BMD artışı %10-34 civarında olur.

Riggs 1994JBMR

Florun Yan Etkileri:

Sodyum florür tedavisinin ciddi yan etkileri vardır. Flor kullanan hastaların yaklaşık 2/3'sinde yan etkiler görülmektedir. Aşırı miktarda alınan flor, kemiklerde fibrozis gelişmesine, aksiyal iskelet yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır. Flor kullananlarda lomber vertebrada trabeküler paternin kabalaşması, osteosklerozun mermer kemik görünümünü taklit eder. Yeni periosteal kemik yapımı sonucunda osteofitler ortaya çıkmaktadır. Sinir kompresyonları ve kifoz görülebilir.

Alt ekstremité ağrısı sendromu: Ağırlık taşıyan eklemlere yakın kemik

metafizlerinde mikrofraktürlerle ilgili olabilen ağrılar olabilir. Bunlar genellikle radyolojik olarak saptanamazlar; ancak sintigrafi ile gösterilebilirler. Geçici olarak tedavinin kesilmesi ile bu lezyonlar düzelebilir.

Kimyasal gastrit: Flor kullananlarda hidroflorik asite bağlı gastrik irritasyon, diare, konstipasyon, kanama görülür. Monoflorofosfat ve barsakta çözünen tabletlerle bu yan etkinin oranı daha azdır (%20-30).

Gastrointestinal semptomlar %30 hastada ve alt ekstremité ağrı sendromları da gene %30 hastada görülmektedir. Alt ekstremité ağrılarının en az %30'u mikrofraktürlere bağlıdır. Sudaki florür oranının yüksek olduğu bölgelerde böbrek taşı insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Florür alımı sıçanlarda kristallüriye yol açmakta ve mesane taşlarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

Bazı çalışmalarda flor, femur fraktür göreceli riskini artırmıştır ($rr:1.9$). Buna karşılık 4 merkezli başka bir çalışmada $rr < 1$ bulunarak, böyle bir riskin olmadığı bildirilmiştir. Günümüzde tedavi etkinliği yüksek ve yan etki oranı düşük olan birçok ilaç osteoporoz tedavisinde kullanılabildiğinden, flor daha çok araştırma amaçlı olarak uygulanmaktadır.

SONUÇ: Flor, en az 5 yıllık tedavi sonucunda vertebra fraktürlerini azaltmaktadır. Kortikal kemik kaybı olanlara flor verilmemelidir. Doz 15-25 mg/gün olmalı; enterik coated tablet, SR-NaF ve MFP (monoflorofosfat) bileşikleri tercih edilmeli, tedavi sırasında alkali fosfataz artmıyorsa cevapsızlık düşünülmeli, alkali fosfataz çok fazla artıyorsa osteoartiküler sendrom yönünden dikkatli olunmalıdır. Önemli bir nokta da tedaviye başlamadan önce osteomalasi ekarte edilmiş olmalıdır.

İPRİFLAVON

İpriflavon, bir isoflavon türevidir. Östrojenlerin uterotropik etkisini artırır. İpriflavon kemik formasyonunu uyarır, kemik rezorpsiyonunu azaltır. Preosteoklastların, osteoklastlara olgunlaşmasını önler. Osteoklastlarda inhibisyon, osteoblastlarda proliferasyona neden olur.

Brandi,1992 Bone

Bilateral ooforektomi sonrası günde 600 mg ipriflavon verilmesi kemik kaybını önler.

Gambacciani, 1993 J Endocrinol Invest

İpriflavon ile birlikte 0.30 mg konjuge östrojen, düşük doz östrojene göre BMD'yi daha çok artırır. Vertebra kırıklarını önler.

Agnusdei,1995 Osteoporosis Int

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE PARATİROİD HORMON

PTH intravenöz olarak devamlı uygulanırsa küçük dozlarda bile osteoporoz yapar. Çünkü PTH uzun süre uygulandığında osteoklastlar aktive olarak yüksek turnover'li kemik hastalığı meydana gelir. Kemik rezorpsiyonu artar. Halbuki PTH aralıklı uygulanırsa osteoblast apoptosisini durdurur. PTH'nin yaptığı kemik

PTH, endosteal kemik yapımını artırır. Gerilimi hisseden mekanizmaları harekete geçirir (gap-junctiondaki connexin 43 ve glutamat transporterleri aracılığı ile)

PTH(1,34) 400-800 IU/gün uygulandığında BMD artar. Slovik,1981,J Clin Invest

PTH 50 mg +Kalsitriol tedavisi ile 1-2 yılda vertebra BMD'sinin %32 arttığı, fakat önkolda BMD'nin %5 azaldığı gösterilmiştir. Neer,1993,Osteoporosis Int

PTH ile birlikte hormon replasman tedavisi, vertebra BMD'de %14-50, radial BMC'de %3.2 artış sağlamıştır.

ADFR (activate, depress, free, repeat) tedavisinde PTH 60-70 mg dozunda 14 ayın ilk 8 haftasında uygulanmış, ara dönemde nazal kalsitonin verilmiştir. Trabeküler BMD artmış, apendiküler kemik artışı olmamıştır. PTH+Etidronat ile de aynı sonuç alınmıştır. 28 gün PTH+2 ay kalsitoninin siklik PTH kullanımına üstünlüğü saptanamamıştır. Hoddsman 1997,JCEM

STRONSIYUM TUZLARI

Stronsiyum tuzları kemik formasyonunu artırır. Bunun yanı sıra osteoklastik aktiviteyi de baskılar. Ca ile birlikte verilirse hem trabeküler, hem kortikal kemikte belirgin artış yapar. Marie, 1986 Metabolism - Grynpsas 1996, Bone

Postmenopozal dönemdeki kadınlara 2 yıl günde 2 gr S12911(stronsiyum) tedavisi yapıldığında kemik formasyonunda artma saptanmış, belirgin olarak kemik alkali fosfataz düzeylerinde artış görülmüştür. Bunun yanı sıra kemik yıkımındaki azalma, idrarda çapraz bağların azalması ile gösterilmiştir. Sonuçta BMD artmıştır.

Meunier, 1996,Osteoporosis Int

ANABOLİK STEROİDLER

Anabolik androjenik steroidler, kimyasal yapıları birbirine benzer steroid hormonlar olup hem protein metabolizmasını uyarırlar hem de maskülinizasyon yaparlar. Kimyasal olarak hepsi de testosteron analoglarıdır. Dominan farmakolojik etkileri, büyüme potansiyeli taşıyan bütün dokularda protein sentezini artırmalarıdır. Bu ilaçların anabolik ve androjenik etkileri iç içedir. Hiçbir steroidin saf anabolik veya saf androjenik etkisi yoktur. Androjenik ve anabolizan etkiler tek tip androjen reseptörü aracılığı ile sağlanmaktadır. Anabolik steroidler testosteronun sentetik türevleri olup testosteronun anabolik aktivitesine sahip olmakla beraber virilizasyon yapıcı etkileri daha düşüktür. İskelet üzerindeki etkilerine ilave olarak kas kitlesini arttırıcı etkileri vardır.

ANABOLİZANLARIN OSTEOPOROZDA KULLANIMI

Anabolizan-androjenik steroidler kemik metabolizması üzerinde çok önemli

etkilere sahiptirler. Erkeklerde yaşlanma süreci ile birlikte serum testosteron düzeyleri azalmakta, kemik kitlesinde progresif bir kayıp meydana gelmektedir. Erkeklerde hipogonadizme bağlı osteoporozda testosteron uygulaması çok iyi sonuç vermektedir. Bunun aksine prostat kanseri sebebiyle androjen antagonisti olarak flutamid verilen hastalarda osteoporoz gelişmektedir.

Son zamanlara kadar androjenlerin kemik üzerindeki etkilerinin indirekt olduğu düşünülüyordu. Ancak şimdi osteoblastlar üzerinde androjen reseptörlerinin varlığı gösterildi. Dihidrotestosteron etkisi ile bu hücreler prolifer olmakta ve alkali fosfataz sentez etmektedirler. Bunun ötesinde testosteron kemikte büyümeyi ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır. Testosterona benzer şekilde sentetik anabolizan steroidler kemikteki androjen reseptörleri aracılığı ile direkt olarak osteoporozda bir düzelme sağlayabilirler. Osteoblastları uyardıkları gibi osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu da önleyebilirler. Anabolizan-androjenik steroidlerin indirekt etkileri de vardır. Barsak ve böbrekten kalsiyum emilimini arttırmaktadırlar. Vitamin D üzerine bir etkileri saptanamamıştır.

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda anabolizan androjenik steroidlerin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu çift kör, plasebo kontrollü değildir. Birçok çalışmada fraktür insidensinde azalma saptanamamıştır.

Bir çift kör çalışmada nandrolon ile proksimal radius kemik mineral içeriği artmış, fakat distal radius ve vertebrada böyle bir artış saptanamamıştır. Kemik formasyon parametrelerinden osteokalsin ve alkali fosfatazda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Johansen 1989, J Bone Miner Metab

Bir başka çalışmada lomber vertebrada BMC artışı olmuş, kalsiyum absorpsiyonu ile ilgili bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada anabolizanların etkilerinin daha çok kemik rezorpsiyonunu baskılamak yönünde olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçların kemik üzerine indirekt etkileri de vardır. Kalsiyum atılımını azaltırlar; bunu kemikten kalsiyum mobilizasyonunu azaltarak yaparlar.

Romatoid artrit bağli sekonder osteoporozda nandrolon dekaonatin etkili olmadığı anlaşılmıştır.

Bird 1987, Ann Rheum Dis

Kemik biopsilerinde tutarsız bulgular elde edilmektedir. Trabeküler kemik yapım-yıkım hızında artma, endokortikal kemik yapımında artma, veya hiçbir değişiklik olmaması gibi bulgularla karşılaşılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970 'li yılların ortalarında yan etkileri ile ilgili endişeler nedeniyle FDA onayını kaybedene kadar Tip I osteoporozda yaygın olarak kullanıldılar. Son zamanlarda Avrupa ve Avustralya'da özellikle nandrolon dekaonatin parenteral şekli tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler osteoporozlu hastalara verildiğinde diğer seks steroidlerine benzer şekilde kemik yapım-yıkım hızını (turnover) azaltmaktadırlar. Osteoporotik fraktürleri olan yaşlı erkeklerde veya kaşektik

kadınlarda belli kriterlere uyulmak şartı ile kullanılabilirler. İn vitro çalışmalar anabolik steroidlerin direkt olarak osteoblastları uyurabileceğini göstermektedir. Preliminer çalışmalar bu ilaçların 2 yıl içinde total vücut kalsiyumunu %2-4 oranında artırabileceğini göstermektedir. Bununla beraber kadınlar anabolik steroidlere pek tolerans gösterememektedirler. Özellikle karaciğer toksisitesi korkulan etkileridir.

Nandrolon dekaonat ile tedavinin ilk yılında radius ortasında kemik kitlesi %5-7 kadar artmışsa da bunun yağ ve kas kitlesindeki artıştan kaynaklanan bir artefakt olduğuna inanılmaktadır. Yumuşak doku ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra gerçek artışın ancak yılda %3 olduğu saptanmıştır. Hassager 1989, Metabolism

Anabolik steroidlerle distal radius ve lomber vertebrada anlamlı bir artış saptanamamıştır. Bunun ötesinde osteokalsin, alkali fosfataz, tüm vücut 99m Tc-difosfonat retansiyonu gibi kemik formasyon parametrelerinde önemli bir değişiklik gösterilememiştir. Bütün bu bulgular anabolik steroidlerin kemik formasyonunu uyarak değil, kemik yıkımını baskılayarak kemik kitlesini arttırdıklarını düşündürmektedir.

Anabolik steroidlerle, trabeküler kalınlıkta %18 artma olmakta, kemikten Ca rezorpsiyonu azalmaktadır. Bir yıllık tedavi ile radius orta bölgesinde BMD'de %5-7 artış olduğu, daha sonra bu artışın devam etmediği görülmüştür. Diğer yararlı etkileri yağsız vücut kitle artışı yapmaları ve koagülasyon parametrelerini olumlu yönde değiştirmeleridir. Geusens, 1986 JBMR

Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda, her üç haftada bir 50 mg İM nandrolone decaonoate uygulanarak kemik mineral yoğunluğunun artırılabilirliği gösterilmiştir.

Lukert 1990, Ann Intern Med

Anabolizanlar femur fraktür insidensini azaltırlar.

Kanis 1993, Osteoporosis

YAN ETKİLERİ

Bu ilaçlarla oldukça yüksek oranda yan etki ile karşılaşılmaktadır. Hafif virilizasyon, plazma lipid profilindeki değişiklikler, hepatik disfonksiyon ve hepatik tümörler en önemli yan etkileridir. Kolestatik hepatite yol açabilirler. Kadınlarda sesin boğuklaşması, kas gelişimi, tüylenme, kliteromegali, meme atrofi, menstrüel düzensizlikler, ciltte yağlanma, akne görülebilir. Tabii androjenlerde olduğu gibi, sentetik anabolizanlarla da SHBG, TBG, vitamin D bağlayıcı proteinler azalır. Yağsız vücut kitlesi artar. HDL kolesteroldeki azalma en önemli yan etkilerindendir. Kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon yaratır. Anabolizanların kullanımı sırasında myokard infarktüsü ve inme ile karşılaşılmıştır. Hassager ve ark.ları tip I osteoporoz nedeni ile nandrolon dekaonat verilen 39 kadının %5-10'unda HDL kolesterolün azaldığını, %80'inde ses kalınlaşmasının olduğunu gösterdiler. Virilizasyon dışında olan yan etkiler, ilacın parenteral verilmesiyle kısmen de olsa

azaltılabilir. 17 pozisyonunda alkilenlenmiş anabolizanlarla, ALT ve AST artışlarına son derece sık rastlanır. Genellikle ilaca devam edilmesine rağmen normale inerler. Ancak nadir de olsa kolestatik sarılığa rastlanabilir. Karaciğer toksisitesi bu kadarla da kalmamaktadır. Anabolik steroidlere bağlı olarak karaciğerde selim adenomların yanı sıra adenokarsinom da bildirilmiştir. Öldürücü olabilen bir başka komplikasyon da peliosis hepatistir. Daha çok oral kullanılan oksimetolon, daha az da parenteral testosteron ve nandrolon esterleri ile asosiyе vakalar bildirilmiştir. Farkedildiğinde anabolizanların kesilmesiyle bu durum geriler. Androjenik-anabolizanların kullanımı sırasında unutkanlık, agresif davranışlar, öfori, değişken ruh hali, akut mani, konfüzyon bildirilmiştir. Androjenik anabolizanlar oral antikoagülanların etkilerini potansiyalize ederler.

Bütün sayılan bulgular testosteron, sentetik androjenik-anabolizanlar ve dihidrotestosteronun, normal kemik metabolizmasında rol aldığını, erkekte hipogonadizme bağlı osteoporozda yararlı olduklarını göstermektedir. Anabolizan androjenik steroidler postmenopozal osteoporozda da kemik kitlesini arttırabilirler fakat etkileri orta derecededir ve virilizasyon ve diğer yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır.

Osteoporozda fizik tedavi

Dilşad Sindel

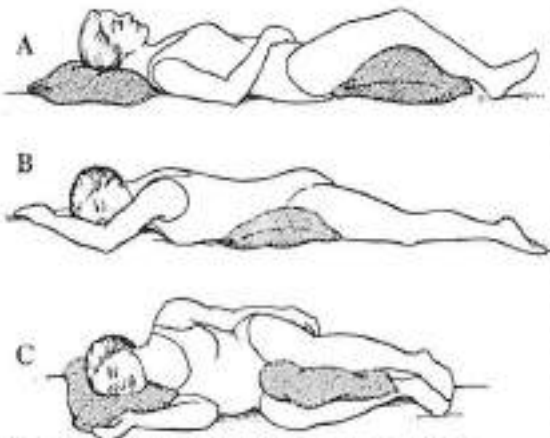
Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Osteoporozda (OP) medikal tedavi yanında fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanması önemli bir yer tutmaktadır. Amaç; akut ve kronik ağrıyı kontrol altına almak, ambulasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmak, kas gücünü, denge ve koordinasyonu geliştirmek, düzgün postürü sağlamak, düşmelerden ve fraktürden korumak, kemik kütleini ve yaşam kalitesini artırmaktır. OP ile ilgili rehabilitasyon ekibi içerisinde fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedist, endokrinolog, jinekolog, nöroşirurjist, romatolog, radyolog, biyokimya uzmanı, kemik densitometrist, fizyoterapist, ortotist, diyetisyen, iş uğraşı terapisti, psikiyatrist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve rehabilitasyon hemşiresi bulunmalıdır.

İstirahat ve fizik tedavi uygulamaları: Akut ağrı genellikle yakın bir zamanda oluşmuş vertebral fraktür nedeniyledir. Ağrı yaklaşık olarak 1-2 hafta sürebilir. Akut bir kompresyon kırığından sonra hastanın en rahat ettiği pozisyon genellikle omurganın aşırı mekanik streslerden uzak kalacağı sırtüstü uzanma pozisyonudur. Baş ve dizler altına ince bir yastık konur. Bazı hastalar karın altına ince bir yastığın konulduğu

yüzükoyun yatma pozisyonunda ya da baş ve bacaklar arasında ince bir yastığın bulunduğu, diz ve kalçaların fleksiyonda olduğu yan yatma pozisyonunda rahat ederler (Şekil 1).

Genellikle 4-8 gün içinde hastalar yatak içinde rahat döner hale gelirler. Bu süre içerisinde sırt ve bel ağrılarını kontrol altına almak amacıyla analjezikler ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan yararlanılır. Barsakları yumuşatıcı diyet ve laksatiflerle konstipasyon önlenir. Uzun süreli immobilizasyon kemik



Şekil 1. Vertebral fraktürlerine bağlı akut ağrıda yatış pozisyonları

kaybını arttırabileceğinden, hastaların torakolomber destekle oturmasına ve kısa sürelerle yürüyüş yapmasına izin verilir. Akut devre yaklaşık olarak 3 haftada sonlanır. Vertebra fraktürlerinin akut döneminden sonra, postür bozukluğu ya da kas ve ligaman gerilmeleri nedeniyle oluşan ağrılara karşı yüzeysel ısı uygulamaları (infra ruj, sıcak su paketleri) yapılabilir. Günde 1-2 kez 15-20 dakika süreli uygulama yeterlidir. Sıcak uygulama ile ağrı ve kas spazmlarının çözülmesi sağlanır. Sıcak su havuzları ya da kontrollü olarak uygulanan kaplıca tedavileri de tercih edilebilir. Bu şekilde suyun kaldırma gücünden ve suyun harekete karşı oluşturduğu dirençten yararlanılır. Ağrı ve kas spazmları için yüzeysel masaj uygulanabilir. Derin ısıtma sağlayan ultrason dalgaları OP'da dikkatle uygulanmalı, fraktürleri arttırabileceğinden doz ve süre düşük tutulmalıdır. Analjezik etkisinden yararlanmak amacıyla, paraspinal kaslara günde 1-2 kez 20-30 dakika arası, daha çok konvansiyonel tipte Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS) uygulaması tercih edilir.

Sırt destekleri: Mümkün olduğunca düzgün postürü korumak ve desteklemek amacıyla kullanılır. Spinal osteoporozun şiddetine, hastanın toleransına ve kompresyon fraktürünün keskinliğine bağlı olarak rijid veya yarırijid sırt destekleri (Jewett korse, Taylor korse, kalıp korse gibi) uygulanır. Akut kompresyon fraktürü olan olgularda, omurganın desteklenmesinin amacı sırtın ağırlı bölgesinin istirahati sırasında ambulasyonu kolaylaştırmaktır. Ancak uzun süreli korse kullanımının bağımlılık yaratma ve kas atrofisi oluşturma sakıncaları vardır. Hastalar sırt desteklerini kullanırken izometrik egzersizlerini yapmaları için eğitilmelidirler. Ayrıca, Sinaki tarafından geliştirilmiş ağırlıklı kifoortezler ya da Postür Eğitim Desteği (PTS) de kullanılabilir. Bu ortezlerde sırtta uygulanan, bel hizasında skapulaların alt açısına kadar uzanan ağırlıklı bir kese bulunur. Kesenin ağırlığı 100 ile 1250 gram arasında değişir. Etkin ağırlık 500 – 600 gram civarındadır. Ağırlık hastanın toleransına göre 100'er gramlık kademelerle arttırılır. Bu şekilde progressif rezistif sırt güçlendirici egzersiz programları uygulanabilir. PTS, diğer spinal desteklere toleransı az olan ve torakolomber desteklere rağmen kifotik postürü devam eden hastalarda ve aynı zamanda, günlük yaşam aktiviteleri esnasında osteoporotik omurganın kifotik postürünü önlemek için proprioseptif eğitim ve biofeedback eğitim metodu olarak da kullanılabilir. PTS, ilerleyen yaşla birlikte aksiyel instabilite gelişen hastalarda ve diğer dejeneratif santral sinir sistemi bozukluklarında düşmeye eğilimi azaltır.

Egzersizler : OP'da egzersizlerin amaçları aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- 1- Kas gücü ve kütlesini arttırmak
- 2- Denge ve koordinasyonu geliştirmek
- 3- Postürü düzeltmek ve deformiteleri engellemek
- 4- Eklem stabilitesini sağlamak
- 5- Kardiyorespiratuar dayanıklılığı arttırmak

6- Ortostatik hipotansiyonu önlemek

7- Emosyonel stabiliteyi sağlamak, kişinin kendine güvenini arttırmak

8- Hızlı kemik kaybını yavaşlatmak ve durdurmak

Egzersizin kemik kütlesine etkisi osteoblastların stimülasyonu, kan akımında artış, estrogen seviyesinde artış, mineraller ve kollojen dokuda değişiklikler ve kas gücünde artış şeklinde olmaktadır.

Fiziksel aktivite ile kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla longitudinal ve cross-sectional çalışmalar yapılmıştır.

Cross-sectional çalışmalar genelde 3 tiptir :

1.tipte unilateral sportif aktivitelerde dominant ve nondominant ekstremiteler karşılaştırılmış çalışmaların çoğunda tenis oyuncularında dominant ön kolun kemik kütlesi %10-30 daha fazla bulunmuştur.

2.tipte atletler ya da düzenli egzersiz yapanlarla sedanter kontrollerin kemik kütlesi karşılaştırılmış, özellikle mekanik olarak yük bindirici egzersiz yapılan bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu %10-40 daha fazla bulunmuştur.

3.tipte fiziksel aktivite seviyeleri ya da fiziksel fitness'leri ile kemik mineral yoğunluğu karşılaştırılmış, bir kısmında pozitif ilişki bulunmuştur.

Longitudinal çalışmalarda egzersiz ve kemik kütlesi arasındaki ilişki araştırılmış, çalışmaların çoğunda aksiyel iskelette pozitif ilişki, apendiküler kemiklerde negatif ilişki görülmüştür.

OP'da uygulanan egzersizler aşağıdaki gibi gruplanabilir:

A-Genel egzersizler

a-Yürüme: Yürüme mükemmel bir ağırlıklı egzersiz tipidir. Özellikle omurga ve alt ekstremiteler kemiklerine mekanik yüklenme sağlar. Yürüme hızı, bireyin rahat yürüme hızının biraz üstünde olmalıdır. Hastaya eşit uzunlukta adım atması ve eşit şekilde kol salınımı yapması söylenir. Her gün ya da haftada 3 gün 30-40 dakika arası yürüyüş önerilir. Açık havada yürüyüşün faydası yüzün ve ekstremitelerin güneş ışığına maruz kalarak deride D vitamini oluşmasına olanak sağlamasıdır. Her gün aynı yerde yürüyüş sıkıcı olabilir. Yürüyüş esnasında küçük bir radyo ya da walkman dinlemek önerilebilir. Sert havalarda yürüyüşler kapalı büyük alışveriş merkezlerinde yapılabilir. Yürüyüş sonunda süre, mesafe ve nabız sayısı gibi parametreler günlük olarak kaydedilmelidir.

b-Yüzme: Yüzme üst ve alt ekstremitelerin yanı sıra sırt ve karın kaslarını çalıştırır. Kişinin kardiyovasküler fitness seviyesini artırır. Stil önemli değildir ancak hastanın daha önceden yüzme bilmesi gerekir. Yeni başlayan biri çok fazla enerji

sarfedeceğinden bu aktivite uygun değildir.



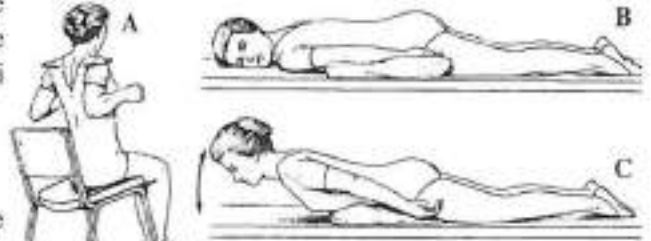
Şekil 2. Sırt kaslarını güçlendirici egzersiz.

c-Bisiklet: Yol bisikleti ya da sabit bisiklet olabilir. Her durumda bisiklete binerken dik duruşa, sele yüksekliğine, hız ve direnç parametrelerine dikkat etmek gerekir. Hastaya nabız sayması ve aşırı yüklenmelerden kendini koruması öğretilmelidir.

d-Diğerleri: İp atlama, hızlı koşma ve aerobik gibi egzersizler nisbeten zorlayıcı olduklarından ileri yaştaki ve yerleşmiş OP'u olan hastalara verilmemelidirler. Balık tutma, bahçe işleri, golf ve bowling gibi aktiviteler yaşlı kişiler tarafından benimsenmekle birlikte, dönerek ve eğilerek yapılan fiziksel aktiviteler vertebral fraktürlere neden olabileceğinden risk içermektedir. Fazla enerji harcamayı gerektiren sert danslar zayıf kemiklere zarar verebilir. Yavaş danslar ve hafif koşma tarzındaki aktiviteler yararlıdır.

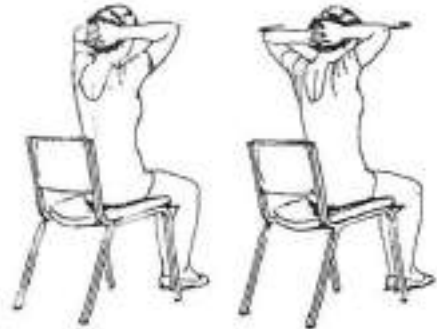
B-Özel egzersizler:

Postür egzersizleri, germe egzersizleri, denge ve koordinasyon egzersizleri,, omurga ekstansörlerini güçlendirici ağırlıklı egzersizler, karın kaslarına izometrik egzersizler, solunum ve gevşeme egzersizleri şeklindedir. İzometrik kontraksiyonlar kalp hızını ve kan basıncını izotonik egzersizlere göre daha fazla arttırdıklarından kalp hastaları için risk oluştururlar. Bu nedenlerle egzersizlere kişiye özel düzenlenmelidir. İyi planlanmalı, dinamik ve tekrarlı olmalı ve düzenli uygulanmalıdır. Kemik kütlesini arttırmak için mutlaka ağırlık taşıyıcı olmalıdırlar. Yaş ilerledikçe fiziksel kapasitenin azalması tüm hastalar için standart bir rehabilitasyon programı uygulama olanağını ortadan kaldırır. OP için Sinaki tarafından önerilen egzersiz örneklerinden (Şekil 2-8) her hasta için uygun olanları seçilmelidir.



Şekil 3. Sırt ekstansiyon egzersizleri

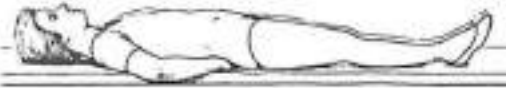
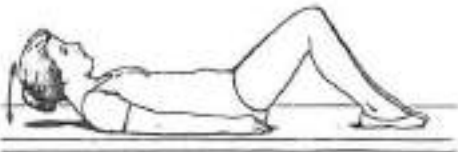
Kolay kırılabılır iskelete sahip olan kişilerde başlangıç devrelerinde egzersiz programı gözlem altında ve giderek artan miktarlarda yapılmalıdır. Özellikle vertebraları frajil olanlarda manipulatif uygulamalardan ve öne eğilerek gövdeyi fleksiyona getiren hareketlerden kaçınılması gerekir. OP'lu hastalarda omurganın fleksiyon egzersizleri



Şekil 4. Derin solunum ve pektoral germe egzersizi



Şekil 5. Lomber lordozu azaltıcı egzersiz



Şekil 6. Karın kaslarını güçlendirici izometrik egzersizler



Şekil 7. Bel ve kalça ekstansörlerini güçlendirme ve germe egzersizleri

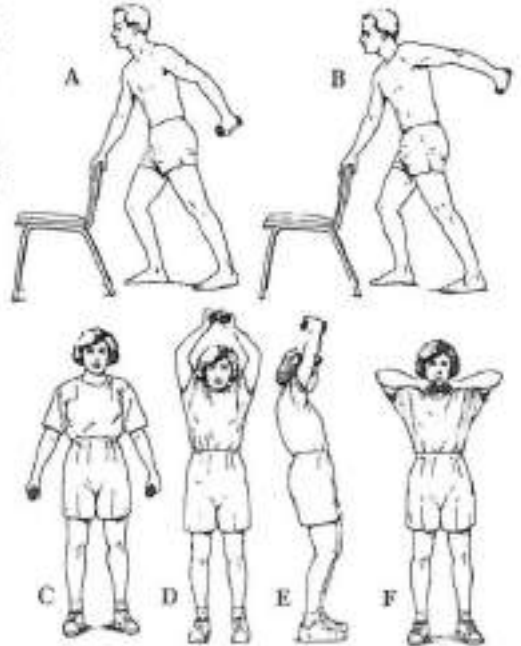
kontrendikedir (Şekil 9).

Düşmelerin engellenmesi : Düşme riskini azaltmak amacıyla alınması gereken önlemler şunlardır :

1- Egzersiz ile kas gücü, denge ve koordinasyonun geliştirilmesi.

2- Düşme riski yaratan hastalıkların ve semptomların kontrol altına alınması (postüral hipotansiyon, serebrovasküler olaylar, mental bozukluk, kognitif bozukluk, görme bozuklukları, hipoglisemi, kardiyak aritmi gibi).

3- Düşme riski yaratan ilaçların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması (sedatif ve psikoaktif ilaçlar, hipotansifler, hipoglisemik ilaçlar gibi).

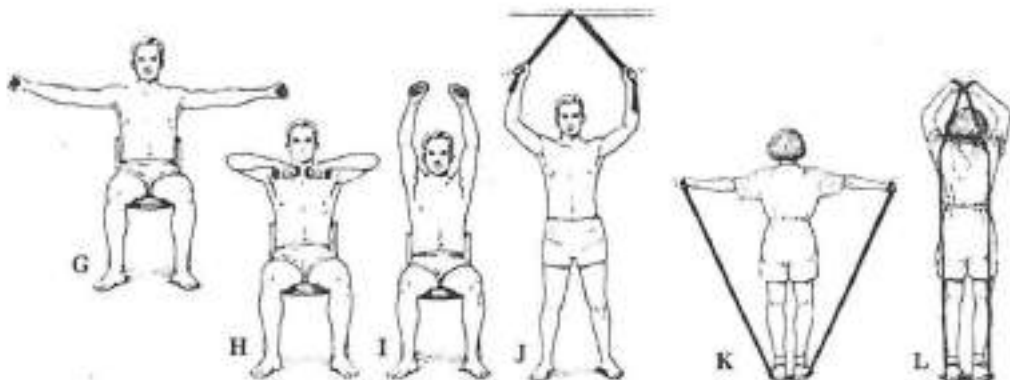


Şekil 8. Ağırlıklı egzersizler

A-B: Kifotik postüra azaltan omuz ekstansörlerini güçlendirici egzersizler

C-D-E: Omurga ve kalçaya ağırlıklı egzersizler

F: Omuz abduksiyonu kısıtlı ise omuz seviyesinde ağırlıklı egzersiz



Şekil 8. Ağırlıklı egzersizler

G-H-I: Denge bozukluğu ve alt ekstremité artritinde oturur pozisyonda ağırlıklı egzersizler

J: Latissimus dorsi ve omuz adduktörlerine, K: Omuz abduktörleri ve ekstansörlerine,

L: Sırt ekstansörlerine izodinamik güçlendirme için elastik bantla direnç verme

4- Yaşlı hastaların ambulasyon aktivitelerinde yürüteç ya da baston gibi yardımcı cihazların kullanılması (kaldırmalı ve tekerlekli yürüteçler, bastonlardan daha destekleyicidirler ve kısıtlı ambulator aktivitelere tercih edilirler).

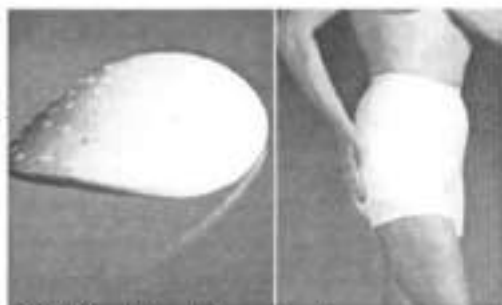
5- Öne eğilerek çalışma, yükseğe uzanma ve ağır taşıma gibi aktivitelerden kaçınılması.

6- Uygun giyim eşyasının kullanılması (hareketleri engellemeyen rahat giysiler, alçak topuklu, geniş ve yumuşak tabanlı ve altı kaymayan rahat ayakkabılar gibi).

7- Çevre koşullarının uygun biçimde düzenlenmesi (yatak odası ve banyonun yakın olması, yeterli ışıklandırmanın sağlanması, zeminin kaygan olmayan malzemelerle kaplı olması, ayağın takılabileği halı, kilim, kordon ve kabloların kaldırılması, kalabalık eşyanın azaltılması, banyo ve tuvaletlere tutunma barlarının konulması, klozet yüksekliğinin ayarlanması, minimal eğilme ve dönme sağlayan uzun saplı banyo süngerlerinin kullanılması, öne eğilmeyi önlemek üzere uzun saplı çorap ve ayakkabı çekeceği kullanılması gibi).



Şekil 9. Osteoporozda önerilmeyen omurga fleksiyon egzersizleri



Şekil 10. Trokanterik yastıkçık

Bu önlemlere ek olarak ileri yaştaki kadın ve erkeklerde düşme sırasında kalça eklemine dıştan koruma sağlamak amacıyla özel ateller ya da trokanterik yastukçık içeren ve iç çamaşırı üzerine giyilen şortlar kullanılabilir (Şekil 10).

Kaynaklar

1. Berard A, Bravo G, Gauthier P: Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 7 (4):331-337, 1997.
2. Bonner FJ, Chesnut III CH, Fitzsimmons A, Lindsay R: Osteoporosis. In: DeLisa JA, Gans BM, Eds. *Rehabilitation Medicine Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1359-1383, 1998.
3. Cooper C: The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 103 (2A):12S-24S, 1997.
4. Frost HM: Personal experience in managing acute compression fractures, their aftermath, and the bone pain syndrome, in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 8:13-15, 1998.
5. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al: Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Med* 129 (2):81-88, 1998.
6. Henderson NK, White CP, Eisman JA: The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. In: Watts NB, Ed. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Osteoporosis*. Philadelphia: WB Saunders Company 369-388, 1998.
7. Joakimsen RM, Magnus JH, Fornebo V: Physical activity and predisposition for hip fractures. *Osteoporosis Int* 7 (6):503-513, 1997.
8. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 7 (4):390-406, 1997.
9. Lauritzen JB, Hindso K, Petersen MM, Lund B: Effect of hip protectors in falls on the hip and compliance. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, Eds. *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science BV* 191-204, 1996.
10. Lynn S, Sinaki M, Westerlind K: Balance characteristics of individuals with osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil* 78 (3):273-277, 1997.
11. Matkovic V, Colachis SC, Illich JZ: Osteoporosis: Its Prevention and Treatment. In: Braddom RL, Ed. *Physical Medicine & Rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders Company 851-875, 1996.
12. Sinaki M: Immobilization, exercise and osteoporosis. In: Geusens P, Ed. *Osteoporosis in Clinical Practice. A Practical Guide for Diagnosis and Treatment*, London: Springer 151-155, 1998.
13. Sinaki M: Muskuloskeletal rehabilitation. In: Riggs BL, Melton LJ, Eds. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. Philadelphia: 435-473, 1995.
14. Sinaki M: The effect of physical activity on bone. A review. *Curr Opin Rheumatol* 8 (4):376-383, 1996.
15. Sinaki M, Itoi E, Rogers J, et al: Relationship of posture to bone density, back strength, and physical activity in postmenopausal women. *Am J Phys Med and Rehabil* 75 (5):370-374, 1996.
16. Sindel D: Osteoporozda rehabilitasyon. *Osteoporoz Kitabı. Osteoporoz Konseyi*. İstanbul, 81-86, 1998.
17. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HCG, et al: The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 9 (1):1-12, 1999.

Osteoporotik kalça kırıkları

Metin Türkmen

Doç. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Osteoporozun en sıklıkla kırığa neden olduğu bölge kalça'dır. Bu bölgede kırıklar en çok osteoporoz ve onun sebep olduğu stres kırıkları gibi spontan olarak meydana gelebilir veya düşme gibi harici sebeplerle oluşurlar.

Tüm kırıklarda kadın erkek oranı hemen hemen birbirine eşit iken, osteoporozla ilgili olarak gelişen kırıklar çoğunlukla yaşlı kadınlarda olmaktadır. 65 yaşın üstündeki insanlarda düşme oranı % 33 dür. Kadınlarda düşme oranı erkeklere göre 2 misli daha fazladır, ve düşmeye bağlı gelişen komplikasyonlarla ölenlerin % 75'i, 65 yaşın üzerindedir. Bu nedenlerden dolayı, bu yaş grubundaki, kırığı olan hastalarda hastanede yatış süresini kısaltmak, kendilerinde ve özellikle büyüklerine bakma geleneği çok yaygın olan bizim toplumumuzda, yakınlarında yarattıkları iş gücü kaybını asgariye indirmek ve yeniden aktivitelerini kazandırmak için kısa sürede yürütülebilmelerine yönelik tedavi planları yapılmalıdır.

Düşme riskini arttıran faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

- Yaşlılık,
- Kadın cinsi
- Mental rahatsızlıklar,
- Fiziki yetersizlik,
- Postür bozuklukları,
- Görme bozukluğu,
- Alkol kullanımı,
- İnaktivite,
- Senil demans,
- Akut CVA, geçici iskemik ataklar
- Geçirilmekte olan hastalıklar,
- Yürüme bozuklukları,
- Egzersiz yapmamak,
- Geçirilmiş felç,
- Trankilizan kullanımı,
- Antihipertansif kullanımı,
- Geçirilmiş kalça kırığı,
- Ortostatik hipotansiyon

Yaşlı hastalar arasında yapılan istatistiklerde evde yaşayanlarda düşme oranı %33

iken, herhangi bir bakım evinde yaşayanlarda bu oran % 10-25 olarak bulunmuştur. Zira evde kalan yaşlı hastalar, özellikle geceleri, yakınlarını rahatsız etmemek gibi ince bir düşünce ile kendi işlerini yalnız görmeye çalışmakta ve çoğunlukla tuvalete giderken yolda halıya veya telefon teline takılıp düşmektedirler.

Düşmeye yol açan harici sebepleri şöyle sıralıyabiliriz:

- Merdiven,
- Işıksız koridor,
- Halı-paspas kenarları,
- Kaygan halı ve kilimler,
- Telefon kabloları,
- Uygun olmayan terlik ve ayakkabı,
- Kişiye uyumsuz ev eşyaları (yatak, sandalye, tuvalet)
- Baston vs. yardımcı araçların yanlış kullanımı.

Düşmeler sonrasında, yaşlı hasta grubunda kalça dışındaki bölgelerde kırık oranı % 3-5, basit yaralanma oranı % 5-10, basit yumuşak doku hasarları oranı ise % 30-50 arasında değişmektedir.

Kalça kırığı görülme oranı Afrika Bantu'larında 5,6/100 000 iken İsveç'te 85/100 000 dir. Bu büyük farkta belki İsveç'te iklimin sürekli soğuk ve yerlerin buzlu olması ve kışın gecelerin uzun olması gibi etkenler de vardır. Ama ırk özelliğini de göz ardı etmemek gerekir. Amerika'da yaş ortalaması 79 olan grupta kalça kırığı oranı 80/100 000 dir, ki bu da senede 250 000 kırığa tekabül etmektedir. Bu grupta kadın erkek oranı da 2/1 dir.

Cummings'in yaptığı çalışmalara göre 80 yaşın üstündeki kadınlarda kalça kırığı riski % 15 iken, aynı yaştaki erkeklerde % 5 dir. Alzheimer hastalığı bu riski 3 misli artırmaktadır.

Yaşlılarda kalça kırığının morbidite ve mortalitesi yüksektir. O nedenle baskı yarısı, ortostatik pnömoni, tromboflebit vs. gibi komplikasyonlar oluşmadan hastayı erken dönemde mobilize etmek gereklidir. Bu hastalarda konservatif tedavi ancak yatağa bağımlı ve senil demansı olanlarda, mevcut sistemik hastalıkları nedeni ile durumları instabil olan anestezi imkanı olmayan hastalarda, terminal dönemdeki hastalarda düşünülebilir. Tedavideki, hastayı erken oturtma ve mobilize etme amacına ancak cerrahi tedavi ile ulaşmak mümkündür.

Cerrahi tedavide amaç, stabil redüksiyonu elde etmek, bunun devamlılığını sağlamak, hastayı erken mobilize etmektir. Bu amaca yönelik girişimleri etkileyen faktörleri şöyle sıralıyabiliriz:

- Kemik kalitesi (osteoporoz),
- Kırığın şekli (stabil, instabil),

- Redüksiyon (anatomik veya biyomekanik olarak stabil),
- İmplantın seçimi, ve implantın uygulanmasıdır.

Osteoporotik kemikte, internal fiksasyon konusunda her zaman uygun yöntemi bulmak mümkün değildir. İnternal fiksasyon yöntemleri çoğu zaman, erken mobilizasyon konusunda yetersiz kalmaktadır.

Biz kliniğimizde, hastaların özelliklerini ve tedavinin amaçlarını göz önüne alarak, osteoporoza bağlı oluşmuş kırıkları olan yaşlı hastalarda çoğunlukla parsiyel protez uygulamaktayız. Bu müdahale, her ne kadar başlangıçta kanlı ve hastayı yoran bir müdahale gibi görülüyorsa da, erken dönemde mobilize olabilmeleri ve yürüyebilmeleri çok önemli avantaj sağlamaktadır.

Son 5 sene içinde, yukarıdaki özellikleri olan 64 hastaya Leinbach tipi parsiyel protez uygulanmıştır. %86 sında kırığın sebebi basit düşme olan bu grupta ortalama yaş 80.2 olup, Singh indeksi % 78 inde 3 ve daha altında idi ve bunların çoğunluğu da kadın hasta idi. Singh indeksi 5 olan az sayıdaki hastanın hepsi erkek idi. Yine bu grupta preop. ölüm oranı % 3.3, postop. İlk 10 günde ölüm oranı % 8.3, ilk yılda ölüm oranı % 13.3 ve ikinci yılda ölüm oranı da % 20 olmuştur.

Yine aynı dönemde 134 hastaya Thompson tipi parsiyel protez uygulanmıştır. % 65.8 i kadın, % 34.2 si erkek olan ve yaş ortalamasının 76.7 olduğu bu grupta en çok hasta 71-80 yaş grubunda görülmüş, kırıkların % 82 sinin evde basit düşmeler sonucu meydana geldiği anlaşılmış ve % 67.6 sında Singh indeksi 1,2 ve 3 olarak bulunmuştur.

Yaşlılarda kalça kırıklarını tartıştığımız bu günde, özellikle instabil olanlarında, kliniğimizin tercihinin parsiyel protez yönünde olduğunu tekrarlıyarak yazıma son veriyorum.

Osteoporotik vertebra kırıkları

Cüneyt Şar

Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Hareket sisteminde osteoporozun en çok etkilediği yapılardan biri omurgadır. Osteoporoz nedeniyle oluşan omurga sorunlarının başında kompresyon kırıkları ve buna bağlı olarak gelişen kifotik deformite gelmektedir. Yine osteoporotik kişilerde travma sonrası meydana gelen omurga kırıkları da tedavilerindeki sorunlar nedeni ile ayrı olarak değerlendirilmelerini gerektirir.

Vertebra kırıkları diğer bölgelerin osteoporotik kırıklarına göre bazı farklılıklar gösterir. Genellikle uzun kemik kırıkları şeklinde olan kortikal kemik kırıklarında deplasmanı, patolojik hareketi ve ağrısı ile kırık barizdir ve uygun tedavi ile normal zamanda normal olarak iyileşir. İlk plandaki klinik problem herhangi bir diğer kırıktan farklı değildir. Buradaki tek sorun cerrahi tedavi söz konusu olduğunda fiksasyonun stabilitesinde oluşabilecek yetersizliktir. Buna karşılık daha çok trabeküler kemikten oluşan omurgadaki yetersizliklerde herhangi bir deplasman olmadan vertebra cisimleri ezilmekte veya çökmektedir. Kırık vertebra cismi çoğunlukla kamalaşma şeklinde deformasyona uğramaktadır. Bazen bu durum ağrısız da olabilmektedir. Ancak burada hiçbir zaman normal vertebral yüksekliği tekrar sağlamak mümkün olmamakta, omurlardaki çökme giderek artmakta ve doğal olmayan eğrilikler meydana gelmektedir.

Kompresyon kırıkları

Yaşlı populasyon arttıkça bu problem de giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalara göre kadınların % 40 ın 80 yaşına kadar bir veya daha çok spinal kompresyon kırığı geçirdiklerini ortaya koymuştur (15, 20, 28, 30, 39). Yine bu yönde yapılan bir araştırmaya göre hayat boyu vertebra kırığı riski kadınlarda % 15.6 erkeklerde % 5.0 olarak bulunmuş, ancak bunların 1/3 ünün klinik belirti verdiği anlaşılmıştır (20).

Vertebra kırıklarının üçte biri ani sırt ve bel ağrısı ile ortaya çıkan akut kırıklardır. Kalan üçte ikilik kısımda ise tablo daha sinsi bir gidiş gösterir (39). Bu tabloda ön planda kronik bel ağrısı vardır, kifozlaşma ve boyun giderek kısalması söz konusudur.

Genellikle günlük aktivite sırasında veya minimal bir travma ile oluşan akut

osteoporotik vertebra kırıkları "Akut vertebral ezilme sendromu" olarak da tanımlanmaktadır. En sık görüldüğü bölge T8-L3 arasındır. Ön plandaki semptom ağrıdır. Bu ağrı sırta yaygın olarak hissedilir ve hareketle ilişkilidir. İstirahatla azalır veya kaybolur. Sıklıkla yanısıyan ağrı şeklinde görülür ve genellikle simetriktr. Bu tipteki ağrıda dermatomlara uyan yayılım vardır. Örneğin T 9 un kırığının ağrısı sadece sırta değil kostalar üzerinde de hissedilir. T 11 de ise göbek hizasında da ağrı vardır. L1 in ağrısı kasık hizasında, L3 ün ağrısı diz ve uylukta hissedilir. Akut epizot bazen çok şiddetli olabilmektedir. Bu durumda hasta ağrı şoku tablosu içinde olur, soluktur ve kusar. Aşırı ağrı genellikle bir iki haftalık yatak istirahati ile azalır. Daha sonra komşu seviyelerdeki kırıkların oluşması ile tekrarlayabilir. Bu aşırı ağrılar genellikle üç hafta sonra kaybolur. Aşırı ağrının üç haftadan fazla sürmesi infeksiyon, metastaz veya myelom gibi diğer ciddi nedenleri akla getirmelidir. Kronik ağrının mekanizması olarak intervertebral foramenlerden geçen venlerin komprese olması ve kompresyonun distalindeki sinir köklerinde ödem, fibroz ve konjesyon oluşması gösterilmektedir.

Hastalarda koruyucu adale spazmı nedeniyle hareketlerde kısıtlanma ve sertlik vardır. Palpasyonda adalelerin simetrik olarak sertleştiği hissedilir. Bütün spinal hareketlerde büyük ölçüde kısıtlanma vardır. Bazen komşu dermatomlara da yayılan ağrı olur. Bölge hassastır. Genellikle nörolojik bozukluk olmaz ve düz bacak kaldırma testi normaldir. Nadiren de olsa osteoporotik kırıklara bağlı spinal kord basısı bildirilmiştir (3, 11, 16, 35, 40).

Kırığın oluştuğu bölgeye göre de bazı farklılıklar gözlenir. Torakal bölgede



Resim 1 : Torakal bölgede tipik kırık şekli kamalaşma tarzındadır.

kuvvetlerin konsantrasyonu vertebranın anterior bölümündedir. Bu bölgenin kifotik yapısı nedeniyle tipik kırık şekli kamalaşma tarzındadır (Resim 1). Buna karşılık lomber bölgede kuvvetler daha çok vertebra cisminin ortasında yoğunlaşır. Kompresyon veya burst tipi kırık oluşturur. Bu bölgedeki kırıklarda tipik olarak vertebra bikonkav bir yapı gösterir. Disklerde balonlaşma gözlenir (Resim 2).

Radyografik incelemede vertebrada kamalaşma ve kollaps görülür. Ancak her zaman bu kırığın yeni mi, yoksa daha önceki bir epizota mı bağlı olduğu anlaşılamaz. Birkaç hafta içinde internal kallus formasyonu ile vertebra daha yoğun görülür. Grafilerde komşu vertebralarda da osteoporozun bulgularına rastlanabilir.

Ayrıca metastatik lezyon, osteolitik paget hastalığı, infeksiyon gibi diğer kollaps nedenleri de anlaşılabilir.

Sintigrafi ile en yeni lezyonun saptanması mümkündür. Ayrıca bu yöntem kırığın metastazlardan da ayırdedilmesini sağlayabilir. Metastazlarda genellikle multipl sıcak alanlar vardır.

Kanda yapılan incelemelerde ilk günler değişiklik olmazken sonraki günlerde sedimentasyon ve alkali fosfatazda hafif artış gözlenebilir.

Ayrıcı tanı için akut vertebral kollapsa yol açabilecek infeksiyon, osteomalazi, metastaz, paget hastalığının litik şekli, myelom, endokrinopatiler gibi diğer nedenlerin araştırılması gerekir. Osteoporotik vertebra kırığının patolojik kırıklardan ayırdedilmesinde MR incelemesinin önemli katkısı olur. Özellikle tümörlerde paraspinal yumuşak dokunun görülmesi veya infeksiyonda absenin tespiti mümkündür. Çoğu zaman MR daki sinyal değişikliklerinden lezyon metastazdan ayırdedilebilmektedir. Osteoporotik kırıklarda T1 de düşük sinyal, T2 de yüksek sinyal ve band görünümü bulunurken, metastatik lezyonlarda T1 de düşük sinyal T2 de ise osteoporozdakinden daha fazla bir sinyal artışı bulunmakta, kontrast madde tutulumu olmaktadır (1, 4).

Bütün bu incelemelere karşılık bazı olgularda lezyonun tabiatının benign mi yoksa malign mi olduğu ayırdedilemez. Bu durumda bilgisayarlı tomografi altında iğne biopsisi veya açık biopsi ile kesin tanı konulur.

Tedavi

Tedavinin amacı kollapsın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların azaltılması, normal fonksiyonların kazanılması olarak özetlenebilir. Bu amaçlara ulaşmak için seçilecek başlıca yol konservatif tedavidir. Yatak istirahati, medikal tedavi, breysleme ve egzersiz bu hasta grubunda kullanılan başlıca tedavi yöntemleridir. Cerrahi tedavi nadiren çok sınırlı endikasyonlarda söz konusu olmaktadır.

Konservatif tedavi

Genellikle akut vertebral kollapsın yarattığı ağrı hastayı yatmaya mecbur kılacak derecede şiddetlidir. Yataktaki en rahat pozisyon bir iki yastık desteği ile sırtüstü yatmaktır. Yatarken solunum problemleri ortaya çıkan yaşlılar sandalyede istirahat



Resim 2 : Lomber bölgedeki kırıklarda tipik olarak bikonkav yapı görülür.

etmek isterler. Ağrı parasetamol gibi basit analjeziklerle kontrol edilebilir. Bazı durumlarda nonsteroid antienflamatuarlar veya opioidler de kullanılabilir. Bu arada analjeziklerin etkisini potansiyelize eden diazem gibi anksiyolitikler de ilave edilebilir. Bunların ayrıca adale spazmını azaltıcı etkisi vardır. Kalsitoninin de spinal ağrıya karşı analjezik etkisi bulunur. Yatak istirahati için kesin bir süre yoktur. Bunun minimumda tutulması tercih edilir.

Breys tedavisi özellikle ağrının ön planda olduğu akut dönemlerde kullanılır. Uzun süreli kullanımlardan gerek hasta toleransının az olması gerekse adale aktivitesini azaltması nedenleri ile kaçınmak gerekir. Breys ağrılı dönem bitene kadar devam edilir. Genellikle torakolumbosakral ortez (TLSO) şeklindeki breysler tercih edilir. Ağrılı dönemden sonra ekstansor adaleleri güçlendirmeye yönelik egzersizler verilir.

Kronik çökme, kifoz

Birçok hastada tablo akut ağrı atakları olmadan kifozun giderek artması ve boyun kısalması şeklinde olmaktadır. Bu hastalarda boyuna ait problemler, akciğer ve abdominal kapasitenin azalması önemli sorunlardır. Kifoz arttıkça ve boy kısalдықça sekonder postüral ağrılar ortaya çıkar. Hiperekstansiyon yapmaya çalışınca bu ağrılar artar. Ağrılı sert bir boyun vardır. İlk başlarda ağrı oturunca geçer. Kifoz arttıkça servikal ekstansor adalelerde yetersizlik ortaya çıkar ve hastada ankilozan spondilitlilerdekine benzer problemler yaşanır. Hasta oturup TV seyredebilir, ancak su içemez; ayaktaiken karşı bakışı kaybettiği için caddede karşıdan karşıya geçmesi zorlaşır. Daha ileri aşamalarda çene göğüse dayanır. Giyinme problemi ortaya çıkar.

Gövde eğildikçe toraks ve abdomenin şekli değişir ve kapasitesi azalır. Anteroposterior planda göğüs kafesi lateralden kompresedir. Diafragma yukarıdadır ve akciğer alanları daralmıştır. Lateral planda toraksın ön arka çapı artmıştır. Birlikte olacak astım, bronşit, amfizem gibi hastalıklarla tablo daha da ağırlaşır. Abdominal kavite de kısıtlanmıştır. Kostalar iliak kristaya değer.

Kifotik deformite değişik şekillerde olabilmektedir. Torakal hiperkifoz özellikle midtorakal bölgedeki multipl kompresyon kırıklarının yol açtığı anterior kolondaki kısalma ve yükseklik kaybından oluşmaktadır. Kırıklar genellikle kama şeklindedir. Deformite rijittir, spondiloz ve disk dejenerasyon ile birliktedir. Nörolojik tutulum genellikle yoktur. Ağrı kırığa bağlı olarak eğriliğin apeksinde hissedilebilir veya kompensatuar servikal hiperlordozla bağlı olarak adale yorgunluğu ve spondilozdan oluşabilir.

Lomber veya torakolomber kifoz lomber ekstansor yapıların yetersizliği ve multipl disk dejenerasyonu sonucu anterior kolonun yetersizliği sonucu gelişmektedir. Kırık olduğunda genellikle santral depresyon şeklinde veya bikonkav tipte olmaktadır. Bu hastalarda genellikle bel ağrısı ön planda olur ve ekstansiyonda nörolojik klodikasyon ortaya çıkar.

Akut bir lokal kifoz ise genellikle senil burst kırığı sonucu gelişir. Bu kırıklar kompresyon kırıklarından farklı olarak orta kolonu da kapsar ve bazen pedikül ve posterior elemanları da içerir. Nörolojik hasar oluşturma riski yüksek olan bu tip lezyonlardır. Bazen hastada bu lezyonların kombinasyonu bulunabilir.

Tedavi

En iyi çözüm önlemektir. Özellikle 30-35 yaşlarına kadar kemik kitlesinin arttığı düşünülecek olursa yeterli kalsiyum D vitamini alımı, egzersiz yapılması, sigaranın, alkolün, kafeinin bırakılması gibi önlemler osteoporoz gelişimi riskini azaltacaktır. Geliştiğinde ise yine kalsiyum, D- vitamini, kalsitonin, hormon tedavisi gibi temel medikal tedavi prensipleri söz konusu olacaktır (20, 23, 28, 39).

Kifozun tedavisi de genel olarak konservatiftir. Primer problem ağrı ve günlük aktiviteyi kısıtlayan progressif kifotik deformitedir. Nonsteroid antienflamatuarlarla ağrı kontrol edilir. Bu hastalarda da akut ağrılı durumlarda korse tedavisi faydalı olur. Ancak deformite nedeniyle rijid korselerin tolere edilmesi zordur. Egzersiz, özellikle ekstansor güçlendirme egzersizleri ağrıyı azaltmada ve hastanın kendini güçlü hissetmesi yönünde etkilidir. Bu egzersizleri yapmada problem olması halinde hastaya akuatik egzersizler ile yardımcı olunur.

Osteoporotik hastalarda cerrahi tedavi

Osteoporotik hastalarda, vertebra kırığının ve kifotik deformitenin cerrahi tedavi endikasyonu relatifdir. Vertebra kırığının cerrahi tedavisi için iki endikasyon vardır. Bunlardan biri spinal kanal darlığına bağlı nörolojik defisit, diğeri ise konservatif önlemlere rağmen geçmeyen ağrıdır. Bunun dışında günlük yaşam fonksiyonlarını yapmasını önleyen progressif kifotik deformite de kifozlu hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilir (2, 3, 11, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 32, 35, 39, 40).

Bu hastalarda hekimi cerrahi girişimden uzaklaştıran başlıca faktörler hastanın genel durumu ve kemiğinin kalitesidir. Bu hastalar genellikle yaşlıdır, kardiovasküler ve solunum sistemini ilgilendiren birçok sorunları vardır. Bu sorunlar majör bir cerrahi girişimle daha da artacaktır. Diğer yandan osteoporotik kemiklerde internal fiksasyon oldukça problemlidir. Fiksasyon cihazlarının güçlü olmasına rağmen kemik stoğunun yeterli olmaması yapılacak girişimi başarısız kılar. Osteoporotik vertebraanın yapılacak fiksasyonun tutma gücünü ameliyat öncesi belirleyen bir yöntem yoktur. Burada tek kılavuz tecrübedir. Otojen greftin de yetersiz olması füzyon ameliyatlarında karşılaşılan diğer bir problemdir.

Yaşlılarda vertebra kırıklarının ve kifozun cerrahi tedavisi sadece bir kurtarıcı girişim olarak görülmelidir. Tedavinin hedefi nörolojik fonksiyonları düzeltmeye, ağrının giderilmesine yönelik olmalıdır. Buradaki temel felsefe metastaz cerrahisinde olduğu gibi yaşamın kalitesini arttırmak olmalıdır. Korreksiyon hiçbir zaman öncelik taşımamalıdır.

Nörolojik defisitli hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri olarak anterior, posterior veya kombine girişimler söz konusu olmaktadır. Nörolojik defisitli hastalarda izole yapılacak laminektomi kontrendikedir. Bu şekilde zaten bozulmuş olan stabilite daha da artacaktır.

Anterior dekompresyon ve füzyon hem tam bir dekompresyon elde etme, hem de anterior kolonu destekleme yönünden daha avantajlı bir girişimdir. Anterior kolonun desteklenmesinde otojen greftin dışında allogreft, bioseramikler veya titanyum kafes kullanmak mümkündür (12, 24). Burada en büyük sorun konulan greft veya benzeri maddelerin komşu omurların içine doğru gömülmesidir. Anterior dekompresyonu anterior entrumantasyon ile birlikte yapan Kaneda ve ark. 51 olguluk sonuçlarını 1996 da yayınlamışlardır. Nörolojik defisitli bu olgularda anterior kolon restorasyonunda bioaktif seramik ve otojen kemik greftini birlikte kullanan yazarlar sadece 6 olguda greftlerin gömülmesi nedeniyle ilave posterior girişime gerek duyulduğunu bildirmişlerdir (24). Ancak günümüzde bu konudaki genel yaklaşım anterior girişimi posterior enstrumantasyon ve füzyon ile kombine etmektir (25, 32, 40). Osteoporotik bir vertebra cisminde uygulanan enstrumantasyonun tek başına yeterli primer stabiliteyi sağlaması mümkün değildir. Bu nedenle omurganın daha stabil fiksasyona imkan veren posterior elemanlarından yapılacak enstrumantasyonun ilave edilmesi önerilmektedir (19, 21, 25, 26,).

Anterior dekompresyona alternatif diğer bir girişim ise posterolateral dekompresyondur. Özellikle anterior cerrahiye tolere edemeyecek hastalarda bir pedikülün rezeksiyonu ile medulla spinalisin yanından vertebra cisminde ulaşmak mümkündür. Bu girişimin posterior füzyon ve enstrumantasyonun da aynı seansta yapılabilmesi gibi bir avantajı bulunmaktadır (32).

Osteoporotik omurgada yapılan entrumantasyonda önemli teknik güçlükler bulunmaktadır. Bu problemlerin başında transpediküler vidanın sıyırması gelmektedir. Vida yivlerinin kemik stoğu yeterli olmayan vertebraya stabil olarak tutunması mümkün değildir. Vida sıyırması konusunda yapılan çalışmalar kemik dansitesi ile sıyırma kuvvetleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir (5, 6, 14, 15, 19, 21, 25, 27, 38). Bu nedenle kemik dansitesi düşük omurgada uygulanacak sistem ya kortikal karakterdeki posterior elemanlara uygulanan çengellere dayalı olacak, ya da vidaların gönderildiği bölgenin kuvvetlendirilmesine dayanacaktır. Yapılan çalışmalar pediküloamineral fiksasyonun osteoporotik omurgada daha stabil olduğunu göstermiştir (6, 19). Vida gönderilecek boşluğun polimetilmetakrilat (PMMA) veya kalsiyum fosfat sementi ile doldurulması ile de stabilitenin arttığı gösterilmiştir (21, 25, 26, 29, 31, 33, 36, 37).

Enstrumantasyonda çok seviyeli çengel veya vida sistemleri kullanılmalıdır (Resim 3). Kısa füzyondan kaçınılmalıdır. Junktional kifoz riski için proksimal seviye üst torakal bölgeye kadar uzatılmalıdır. Hiç bir zaman patolojik kifozun içinde durulmamalıdır.



Resim 3: Osteoporotik omurganın internal fiksasyonunda çengel ve vidaların kombine kullanılması, vidaların PMMA ile kuvvetlendirilmesi stabiliteyi artırır.

Kifotik hastalarda geçmeyen ağrı ve fonksiyonları bozan ilerleyici deformite nedeniyle de cerrahi tedavi söz konusu olabilmektedir. Burada temel teknik posterior füzyon ve minimal korreksiyonlu enstrumantasyondur. Bu olgularda anterior gevşetmenin yararı olmaz. Cerrahinin hedefi çoğu zaman ağrıyı gidermek olduğundan deformitenin insitu stabilizasyonu yeterlidir. Anterior cerrahi anterior dekompresyon gerektiren nörolojik defisitli olgulara saklanmalıdır. Bu hastalarda cerrahin risk-fayda oranını iyi tartması ve tedavi planını buna göre yapması en önemli noktadır.

Osteoporotik vertebra kırıklarında medikal tedaviye dirençli, ağrı önemli bir problemdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu ağrısı geçmeyen tablolarda vertebra psödoartrozu kavramı üzerinde durulmaktadır. Artan kollapsın patomekanizmasında bir iskemik kemik nekrozunun rol oynadığı bilinmektedir (17, 18). Hasegawa ve ark. anterior girişim uyguladıkları bu tür olgularda ameliyat öncesi çekilen fleksiyon-ekstansiyon

grafilerinde kırık vertebradaki patolojik hareketi göstermişlerdir. Yazarlar ameliyat sırasındaki gözlemlerine dayanarak bu kırık vertebra cisminin içinde lezyon bölgesine kan akımını önleyen bir hipertrofik membranın varlığından söz etmekte, bu dokuların eksize edilerek yerine kemik grefti konulması ile semptomların ameliyat sonrası hızla düzeldiğini vurgulamaktadırlar (Şekil) (17,18).

Vertebra psödoartrozunun tedavisi için önerilen çeşitli cerrahi teknikler bulunmaktadır. Kanedanın anterior cihazı ile birlikte seramik implantı, birçok yazarın önerdiği posterior enstrumantasyon ve füzyon ameliyatları bu problemin çözümüne yönelik girişimlerdir (24, 25, 26, 32). Bunlara alternatif yöntemlerden biri de vertebroplastidir. Bu işlemi Hasegawa'nın uyguladığı enstrumantasyonsuz osteosentez adı verilen anterior grefonaj ile uygulamak mümkündür (Resim 4)



Resim 4: Vertebra psödoartrozunda anterior greftleme.

(17,18). Ancak yine de bunu yaşlı hastada morbiditesi yüksek bir girişim olarak değerlendirmek gerekir. Son yıllarda bu konuda daha heyecan verici yöntem perkutan vertebroplasti uygulamaları olmuştur. Bilgisayarlı tomografi altında kırık vertebra içine uygulanan kalsiyum fosfat sementi veya polimetilmetakrilat ile ağrının % 90 oranında ortadan kalktığı bildirilmektedir (7, 8, 9, 13, 22).

Osteoporotik omurgada burst kırığı

Osteoporotik bir kişide belirgin bir travma sonrası gelişen omurga kırıkları da tedavileri yönünden özellik taşır. Bu tür kırıklar akut spinal instabilite ve lokal kifoza yol açabileceği gibi daha önce varolan kifoza ilave olabilirler. Ayrıca bunlarda nörolojik hasar insidansı da yüksektir.

60 yaşın altındaki olgularda tedavi endikasyonları nörolojik ve mekanik instabiliteye göre düzenlenmelidir. Burada sagittal indeksin 20 dereceden fazla bozulması, % 50 den fazla çökme olması, nörolojik defisit bulunması cerrahi tedavi kriterlerini oluşturur. Konservatif tedavi söz konusu olduğunda ise yine vücut alçısı veya TLSO korse ile hastanın takip edilmesi gerekecektir. Sonuç olarak bu yaş grubunun tedavisi vertebra kırıklarının rutin tedavi şekline uyar. 60-65 yaşın üzerindeki hastalarda ise tedavi daha çok nörolojik instabiliteye göre düzenlenmelidir. Mekanik problem daha sonra ortaya çıkacak ağrı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Osteoporotik hastalarda spontan olarak meydana gelen ve nörolojik defisite yol açan instabil burst kırıkları da bildirilmiştir. Bunlar senil burst kırıkları olarak da tanımlanırlar (2, 11, 16).

Cerrahi teknik

Burst kırıklarının tedavisi gerek nörolojik gerekse mekanik nedenlerden dolayı anterior kolon rekonstruksiyonunu gerektirir. Bu olgularda anteriora ilave olarak posterior stabilizasyon yapılmalı ve eğer daha önceden varolan kifoz söz konusu ise posterior enstrumantasyon bütün kifotik segmenti içine alacak şekilde uzun tutulmalıdır. İzole kırıkta sagittal kontur kabul edilebilir sınırlarda ise kısa konstruksiyon yapılabilir. Ancak bunlarda da enstrumantasyon kırığın en az ikişer alt ve üst seviyesini içine almalıdır.

Anterior cerrahiyi tolere edemeyen veya multipl seviyeli kord kompresyonu olan olgularda transpediküler dekompresyon yapılabilir. Bu şekilde her iki işlem tek seansta gerçekleştirilmiş olur (32).

Yine anterior girişimin uygun olmadığı hastalarda anterior kolonun desteklenmesi amacıyla posteriordan transpediküler greftleme de yapılabilir (10).

Bütün bu girişimlerden sonra hastanın 6 ay süre ile TLSO türü bir eksternal tespit kullanması gereklidir.

Sonuç

- Osteoporozda temel omurga problemi kompresyon kırıklardır
- Önlemek en iyi çözümdür
- Tedavisi genelde konservatiftir
- Cerrahi tedavi ancak nörolojik semptomların oluşması ve düzelmeyen şiddetli ağrılı durumlarda söz konusu olabilir
- Cerrahi tedavi problemlidir
- Perkutan vertebroplasti gelecek için ümit veren minimal invaziv bir yöntemdir
- Osteoporozlu hastadaki travmatik burst kırıklarında tedavi şeklinin belirlenmesinde yaş ve genel durum önemlidir

Kaynaklar

1. An HS, Andreshak TG, Nguyen C, Williams A, Daniels D : Can we distinguish between benign versus malignant compression fractures of the spine by magnetic resonance imaging? Spine 20: 16, 1776-1782, 1995
2. Arciero RA, Leung KY, Pierce JH: Spontaneous unstable burst fracture of the thoracolumbar spine in osteoporosis. Spine 14:114-118, 1989
3. Babu H, Maezawa Y, Kamitani K : Osteoporotic vertebral collapse with late neurological complications. Paraplegia. 33: 281-289, 1995
4. Baur A, Staebler A, Brünig R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, Deimling M: Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures. Radiology, 207:2, 349-356, 1998
5. Bostrom MP, Lane JM: Future directions: Augmentation of vertebral bodies. Spine 22:24 Suppl, 39S-42S, 1997
6. Butler TE, Asher MA, Jaraman G, Nunley PD, Robinson RG: The strength and stiffness of thoracic implant anchors in osteoporotic spines. Spine 19:17, 1956-1962, 1994.
7. Chiras J; Sola Martinez MT; Weill A; Rose M; Cognard C; MartinDuverneuil N : Percutaneous vertebroplasty . Rev Med Interne, 16:11, 854-9 , 1995
8. Chiras J; Depriester C; Weill A; Sola Martinez MT; Deramond H : Percutaneous vertebral surgery. Techniques and indications] J Neuroradiol, 24:1, 45-59 , 1997
9. Cotten A; Boutry N; Cortet B; Assaker R; Demondion X; Leblond ;Chastanet P; Duquesnoy B; Deramond H : Percutaneous vertebroplasty: state of the art. Radiographics, 18:2, 311-323, 1998
10. Cottle W, Budney D, Moreau M, Raso J, Greenhill B : A transpedicular implanted anterior support. J. of Spinal Disorders V8 :6, 479-485, 1995
11. Courtois I, Lauvers A, Prades B, Alexandre C : Can an osteoporotic vertebral fracture cause compression of the spinal cord or cauda equina. Rev. Rhum Engl. Ed. 65:3, 207-211, 1998
12. Emery SE, Fuller DA, Stevenson S: Ceramic Anterior Spinal Fusion . Spine 21:23. 2713-2719, 1996

13. Gargi A, Kastler BA, Diemann JL : Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994 Jan, 15:1, 83-6
14. Halvorson TL, Kelley LA, Thomas KA, Whitecloud TS, Cook SD: Effects of bone mineral density on pedicle screw fixation. *Spine* 19:21, 2415-2420, 1994
15. Hall JC, Einhorn TA : Metabolic Bone Disease of the Adult Spine. In Frymoyer JW. *The Adult Spine, Principles and Practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
16. Hammerberg KW, DeWald RL: Senile burst fracture: a complication of osteoporosis. *Orthop Trans.* 13, 97-97, 1989
17. Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S, Takahashi H : Vertebral pseudoarthrosis in the osteoporotic spine. *Spine*, 23:20, 2201-2206, 1998
18. Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S, Takahashi H : Osteosynthesis without instrumentation for vertebral pseudoarthrosis in the osteoporotic spine. *J bone Joint Surg.* 79B: 3, 452-456, 1997
19. Hillbrand AS, Moore DC, Graziano GP: The role of pediculolaminar fixation in compromised pedicle bone. *Spine* 21:4, 445-451, 1996
20. Hu R, Mustard CA, Burns C: Epidemiology of incident spinal fracture in a complete population. *Spine* 21:4, 492-499, 1996
21. Hu SS : Internal fixation in the osteoporotic spine. *Spine Suppl*, 22:24, 43S-48S, 1997
22. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE : Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures. Technical aspects. *AJNR, Am J Neuroradiol*, 18:10, 1897-1904, 1997
23. Kahanowitz N : Osteoporosis and fusion . *Instr.Course.Lect.* Vol. 41: 231-234, 1992
24. Kaneda K, Asano S, Hashimoto T, Satoh S, Fujiya M : The treatment of osteoporotic posttraumatic vertebral collapse using the Kaneda device and a bioactive ceramic vertebral prosthesis. *Spine* 17:8, S295-303, 1992
25. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF: Techniques of internal fixation for degenerative conditions of the lumbar spine. *Clin Orthop.Rel Res.* 203: 219-231, 1986
26. Kostuik JP, Heggeness MH : Surgery of the Osteoporotic Spine. In Frymoyer JW. *The Adult Spine, Principles and Practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
27. Kumano K, Hirabayashi S, Ogawa Y: Pedicle screws and bone mineral density. *Spine* 19:10, 1157-1161, 1994
28. Lane JM, Riley EH, Wiganowicz PZ: Osteoporosis:Diagnosis and treatment. . *Instr.Course.Lect.* Vol: 46: 445-458, 1997
29. Lotz JC, Hu SS, Chiu DFM, Yu M, Colliou O, Poser RD : Carbonated apatite cement augmentation of pedicle screw fixation in the lumbar spine. *Spine* 22:23, 2716-2723, 1997
30. Melton LJ : Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 22:24 Suppl, 2S-11S, 1997
31. Moore DC, Maitra RS, Farjo LA, Graziano GP, Golgstein SA: Restoration of pedicle screw fixation with an in situ setting calcium phosphate cement. *Spine* 22:15, 1696-1705, 1997
32. Olerud C, Sjöström L, Johnson H, Karlström G: Posterior reduction of a pathologic spinal fracture. *Acta Orthop. Scand.* 63: 345-347, 1992
33. Pfeifer BA, Krag MH, Johnson C: Repaire of failed transpedicle screw fixation. *Spine* 19: 3, 350-353, 1994
34. Shibata T, Yamamoto H: An experimental biomechanical reinforcement of the vertebra with osteoporosis using calcium phosphate cement injection. 32nd Annual Meeting, Scoliosis Research Society, St Louis, 1997
35. Shikata J, Yamamoto T, Iida H, Shimizu K, Yoshikawa J : Surgical treatment for paraplegia resulting

from vertebral fractures in senile osteoporosis. *Spine* 15:6, 486-489, 1990

36. Şar C, Kocaoğlu M, Kılıçoğlu Ö, Domaniş Ü, Hamzoğlu A, Üçışık H : Transpediküler vida uygulamalarındaki farklı tekniklerin sıyırma kuvveti üzerine etkisi. *Acta.Orthop. Tauma.Turc.* 30: 175-178, 1996
37. Toru Hirano, Kazuhiro Hasegawa, Toshikatsu Washio, Toshiaki Hara, and Hideaki Takahashi: Fracture Risk During Pedicle Screw Insertion in Osteoporotic Spine, *J.Spinal Dis.* 11, 493-497, 1998
38. Wittenberg RH, Shea M, Swartz DE, Lee KS, White AA, Hayes WC: Importance of bone mineral density in instrumented spine fusions. *Spine* 16:6, 647-652, 1991
39. Woolf AD, Dixon ASJ: Osteoporosis. A Clinical Guide. Second Edition. Martin Dunitz, London, 1998.
40. Yoo J, Hilibrand A, Bohlman H: Functional recovery following surgical treatment of osteopenic vertebral body fractures with resulting neurologic deficit in elderly patients. 32nd Annual Meeting, Scoliosis Research Society, St Louis, 1997

Osteoporotik hastalarda radius alt uç kırıkları ve tedavisi

Ünal Kuzgun

Doç. Dr., Şişli Etfal Hastanesi 1.Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Osteoporotik bireylerde en çok vertebra, femur üst uç, radius alt uç ve humerus üst uç kırıklarının meydana geldiği bilinmektedir. ABD de osteoporozun her yıl 1.2 milyon kırığa neden olduğu ve bunların 538 bin ile vertebralarda 227 bin ile kalça bölgesinde, 172 bin ile de radius alt ucunda meydana geldiği belirtilmektedir. Yurdumuzda ise geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamakla beraber DİLŞEN ve ark.larının 100 olguluk serilerinde 56 elbileği çevresi kırığı osteoporotik hastalarda birinci sırayı almakta, bunu ayakbileği kalça ve vertebra kırıkları izlemektedir. (3)

EROĞLU ise 1978-1988 yılları arasında 10 yıl süre içinde 1002 hastada meydana gelen 1011 kırığın analizinde osteoporotik olduğu kabul edilen bu bireylerde en çok %33.3 oranıyla radius alt uç kırıklarının görüldüğünü bunu %20.8 ile intertrokanterik kırıkların, %17.1 ile vertebra, %14.3 ile collum femoris ve %12.0 ile humerus üst uç kırıklarının izlediğini belirtmektedir. (5) Türk toplumu için yapılmış bu her iki araştırmada da osteoporotik bireylerde en fazla radius alt uç kırıklarının saptandığı görülmektedir.

Abraham COLLES in 1814 yılında yapmış olduğu orijinal tanımlamaya göre Colles kırıklarından radius alt ucunda elbileği eklem seviyesinden 1 inç (2.5 cm) proksimalde meydana gelen kırıklar anlaşılmaktadır. Burada tipik olarak oluşan deformite elbileğinde radial deviasyon ve dorsale açılanmalıdır. Yani proksimal fragmanın volere, distal fragmanın ise dorsale deplasmanı söz konusudur. Bunun tersi deplasman ise Smith kırığı olarak tanımlamakta, ayrıca Şoför kırığı, Volar veya Dorsal Barton kırığı gibi tanımlamalarla da radius alt uç kırıkları ifade edilmeye çalışılmaktadır.

Açık olan el üzerine düşme sonucu oluşan radius alt uç kırıklarında kırık ekstraartiküler olabileceği gibi intraartiküler de olmakta ayrıca stabil veya anstabil tipte de oluşabilmektedir. Tabi ki osteoporotik hastalarda anstabil, intraartiküler parçalı kırıkların tedavisi diğer kırıklara oranla daha büyük bir sorun teşkil etmektedir.

Radius alt uç kırıklarının sınıflaması için muhtelif çalışmalar yapılmıştır.

Frykman, Older, Melone gibi. 1967 yılında Frykman'ın yapmış olduğu sınıflama bugün dahi çoğu yazar tarafından tercih edilmekte ancak Melone'in kırık fragmanlarına göre yapmış olduğu sınıflamada kullanılabilmektedir. (1, 2, 6)

Fernandez'in yapmış olduğu ve kırık mekanizmasına dayanan sınıflama ise 5 grubu içermektedir. Buna göre bending ya da gerilim kuvvetleri altında metafiz kırılmakta ve Colles ya da Smith tipi kırıklar meydana gelmekte, kompresyon kuvvetleri ile subkondral kemik ve metafizin impaksiyonuna bağlı olarak eklem yüzünün kırılması (die punch) tipi kırıklar oluşmakta, makaslama mekanizmasına bağlı olarak eklem yüzünün kırılması sonucu Barton veya Şoför kırığı gibi kırıklar oluşmakta, Avulsion mekanizması ile ligamanların yapıştığı yerlerden kopmaları (ulnar veya radial styloid kırıkları gibi) oluşmakta, yüksek enerjili travmalar ile ise bu 4 tipin kombinasyonu meydana gelmektedir.

Radius alt uç kırıklarının kesin tanısı radyolojik olarak konur. Alınan grafiler kırığın tipini yani intra veya ekstraartiküler oluşu, fragmanların sayısı, kemiğin kalitesini belirleyerek uygulanacak tedavi ve kırığın prognozu hakkında da bize bir fikir verir. Radyolojik değerlendirmede slaytta da görüldüğü gibi 3 noktaya dikkat edilmesi önemlidir. Bunlar lateral grafilerle değerlendirdiğimiz radial açı (volar tilt) AP grafilerle değerlendirdiğimiz radial inklinasyon ve radial uzunluktur. Radial açı 11-12 derecelerde, radial inklinasyon 22-23 derecelerde olmalı, normal radial uzunluk ise 11-12mm. olmalıdır.

Radius alt uç kırıklarının tedavisinde bugün için kabul edilen yöntemleri şöyle belirtebiliriz : (1, 2, 4, 6)

1. Alçılı tespit (cast brace) dirsek üstü veya dirsek altı
2. Perkutan çivileme ve alçı
3. Eksternal fiksasyon
4. Açık redüksiyon : sınırlı veya klasik yöntemle
5. Kemik greftlemesi

Bu yöntemlerin osteoporotik hastalarda uygulanması ise kırığın tipinden ziyade kemiğin kalitesinin bozuk olması nedeniyle önemli sorunları da beraberinde getirmektedir. Ancak osteoporotik hastalarda kırığın mümkün olan en erken dönemde stabil hale getirilmesi ve olabilecek en erken dönemde ekstremitenin fonksiyonlarına imkan vermek temel tedavi prensibidir.

Konuya bu açıdan baktığımızda LANE ve arkılarının Osteoporoz Tedavi merkezinde geniş araştırma ve hasta gruplarının takibi sonucu osteoporotik hastalarda geliştirmiş oldukları tedavi protokolunu şöyle özetleyebiliriz :

1. Yaşlı hastalara erken mobilizasyonuna imkan veren süratli ve kesin kırık tedavisi uygulanmalı, genel durumu kötü, kronik hastalığı olan ve laboratuvar bulguları bozuk olan hastaların durumu ameliyattan önce düzeltilmeli

2. Cerrahi tedavide kırığın stabil fiksasyonu sağlanarak erken dönemde fonksiyon verilmesi amaçlanmalı, intraartiküler kırıklarda anatomik redüksiyon önemli iken metafizyal veya diafizyal kırıklarda stabilite birinci derecede amaçlanmalı

3. Cerrahi uygulamada ameliyat süresini kısa tutmak, az kan kaybı ve fizyolojik stresleri azaltmak esas olmalı

4. Osteoporotik kemiğin internal fiksasyonunda başarısızlık implantın değil kemiğin yetersizliğine bağlıdır. Bu bakımdan kırığın impaksiyonunu sağlayarak implant üzerine gelen yükleri asgariye indiren sistemler tedavide seçilmeli

5. Cerrahi tedaviye ek olarak bu gibi kırıkların esas nedeni metabolik olduğundan etyoloji çok iyi saptanmalı ve her hasta için uygun tıbbi tedavi programı uygulanmalıdır.

Osteoporotik bireylerdeki radius alt uç kırıklarının tedavi tiplerini ve genelde osteoporotik hastalardaki kırıkların temel tedavi prensiplerini bu şekilde özetledikten sonra şimdi de her bir tedavi yönteminin özelliklerine avantaj ve dezavantajlarına kısaca bir göz atalım.

Bu hastaların radius alt uç kırıklarının tedavisinde en çok uygulanan yöntem alçılı tespit yöntemidir. Lokal veya rejiyonal anestezi altında deplase kırığın repozisyonunu takiben dirseğe kadar alçı uygulanır. Bazı yazarlar ise dirsek üstü alçıyı önerirler. Biz izole radius alt uç kırıklarında dirseğe kadar alçı uygulamasını öneriyoruz. Abraham Colles'in de ilk tanımlamasında ifade ettiği gibi sıkı alçılı tespit oluşturacağı ödem ve sonuçta ortaya çıkacak elbileği ve parmak sertlikleri bu kırıkların en önemli komplikasyonları arasındadır. Bu bakımdan alçı uygulamasından sonra tüm parmakların MP eklemden hareket etmelerine izin verecek şekilde alçının açılmasına en erken dönemde bu hareketlerle birlikte dirsek ve omuz hareketlerine başlanması son derece önemlidir. 1.haftanın sonunda alçı içinde röntgen kontrolü kırıkta deplasman meydana gelip gelmediğini öğrenmeye yarar. Röntgen alınırken dikkat edilmesi gereken bir husus özellikle Lateral grafinin tam lateral olarak alınması, oblik pozisyonlarla yanlış değerlendirmelere gidilmemesidir. Repozisyon ve alçı uygulanırken eskiden önerildiği gibi aşırı pozisyonlarda tespitten kaçınmak gerekir. Eğer ulnar deviasyon ve volar fleksiyonda alçı yapılması gerekmişse bunun en geç 2-3 hafta içinde değiştirilmesi ve ekstrem pozisyonların düzeltilmesi gerekir. Yurdumuz koşullarında osteoporotik yaşlı hastaların Colles kırıklarında genellikle hastaların da konservatif tedaviyi tercih ettiklerini, gene Colles'in kırığı tanımladığı dönemde belirttiği deforme durumda iyileşmiş bu kırıklarda gene de fonksiyonel yönden oldukça tatminkar sonuçların alındığı şeklindeki görüş yurdumuz koşullarında hala geçerliliğini korumaktadır. Burada kuşkusuz en önemli husus hastanın yaşam standardı ve beklentileridir. Konuya bu açıdan baktığımızda fizyolojik yaşı ileri olmayan, aktif bireylerde özellikle deplase intraartiküler tipteki kırıklarda konservatif tedavide ısrar etmemek ve diğer tedavi modalitelerine geçmek gerekebilir.

CLANCY bu açıdan anstabil tipte olan kırıklarda kapalı redüksiyon ve K teli ile fiksasyonu ve alçılı tespiti önermiştir. (6) Bizim bu yöntemle ilgili fazla bir deneyimimiz yoktur.

Anstabil parçalı tipteki kırıklar en iyi şekilde minimal osteosentezle kombine eksternal fiksasyon ya da internal fiksasyon ile kombine eksternal fiksatorlerle tedavi edilebilirler. Kapalı repozisyon ve distraksiyonla iyi bir pozisyon elde edilen kırıklarda ise eksternal fiksatorlerin uygulanması da erkenden parmak ve dirsek hareketlerinin yapılmasına imkan verir. Ancak burada fiksatorün kalış süresini uzun tutmamak önemlidir, aksi takdirde elbileğinde sertlik gelişebilir.

Biz klinik uygulamada ya distraksiyon uygulayarak kuadrilateral eksternal fiksator uygulamasını ya da unilateral, elbileğine arzulanan pozisyonun verilebildiği ve 2-3 haftalık ilk dönemden sonra elbileği hareketlerine izin veren Pennig tipi eksternal fiksator uygulamasını tercih ediyoruz. Bu yöntem gerektiğinde internal fiksasyonla kombine olarak da kullanılabilir.

Burada osteoporotik hastalar açısından dikkat edilmesi gereken husus osteoporotik kemikte eksternal fiksator uygulamasının sorunlarıdır. Aşırı kalın olmayan ucu yivli Schanz vidaları ile bu tür kemiklerde fiksasyon sağlamak mümkündür. Parçalanmanın aşırı olduğu olgularda ise otojen kemik greftlemesi ek bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

COONEY ve ark.ları 565 olguluk serilerinde radius alt uç kırıklarında komplikasyon oranını %31 olarak bildirmişlerdir. (2) Sadece osteoporotik olanları değil tüm yaş grubundaki bireyleri içeren bu seride yüksek orandaki komplikasyonların osteoporotik bireylerde daha da yüksek olacağı açıktır. Bu komplikasyonlar median sinir disfonksiyonları, kötü kaynama, radioulnar ve radieokarpal eklem artrit, parmaklarda sertlik, tendon rüptürleri, Causalgia (Sudeck) ve hatta nadir de olsa Volkman iskemik kontraktürü olarak belirtilebilir.

Bu komplikasyonların önemli bir bölümünün kırığa değil uygulanan tedaviye bağlı olduğunu söylemek olasıdır. Bu açıdan radius alt uç kırıklarının osteoporotik bireyler tedavisinde çok titiz olmak, olası komplikasyonlara karşı tedavi planını belirlemek ve hastanın sıkı takibi çok önemlidir. Tedavi hastaya göre değişiklik gösterebilir, burada esas alınacak faktörler ise şunlardır : kırığın tipi, kırığa neden olan travmanın şiddeti, birlikte bulunan sorunlar, kemiğin kalitesi, hastanın fonksiyonel gereksinimleri ve hastanın uygulanması düşünülen tedaviye vereceği onay olarak belirtilebilir.

Kaynaklar

1. ARITAMUR A.,AKALIN Y.,SAYAR Z.: Colles kırıkları (240 vakada yapılan araştırma ve sonuçları)
111.Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre kitabı. Birlik Matbaası, 1974, İzmir

2. COONEY W.P., LINCHEID R.L., DOBYNS J.H.: Fractures of the distal radius (in fractures in Adults, Ed. Rockwood and Green : Lippincott-Raven, Philadelphia New-York, 1996
3. DİLŞEN G., ESKİYURT N., SİNDEL D., HÜSEYİNOĞLU N., KOKİNO M., ORAL A.: 100 olguda fraktür osteoporoz ilişkisi, Acta Orthop.Traum.Turcica, 21:170,1987
4. DURMAZ H., DEMİRHAN M., BAŞKIR O., BAŞTÜRK S., ERALP L.: Radius distal uç kırıklarında konservatif tedavinin yeri, Acta Orthop.Traum.Turcica, 26:261,1992
5. EROĞLU M., KAPLAN İ.: Osteoporozda kırık insidensi, Acta Orthop.Traum.Turcica, 24:5,1990
6. MC MURTHY R.Y., JUPITER J.B.: Fractures of the distal radius (in Skeletal Trauma Ed.BROWNER B.) W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1992

Osteoporotik Hastalarda Proksimal Humerus Kırıkları

Osman Güven

Prof. Dr. , Marmara Üniversitesi, Marmara Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Glenohumeral eklemin optimum fonksiyonu, alignment ve anatomik yapıların birbirleriyle olan ilişkisine bağlıdır. Bundan dolayıdır ki proksimal humerus kırıklarında omuzun kompleks anatomisini iyi bilmek gereklidir. Malunion ve nonunion, omuz kuvvetleri arasındaki dengeyi bozarak scapulohumeral ritmi etkilemekte ve subacromial arka impingementa neden olmaktadır.

- | | |
|-------------------|-------------------------|
| Proksimal humerus | -humerus başı |
| | -tuberculum minus |
| | -tuberculum majus |
| | -bisipital oluk |
| | -proksimal humerus şaft |

Anatomik boyun kırıkları, nadir olup prognozu başın beslenmesi tamamen bozulduğu için kötüdür. Cerrahi boyun kırıkları, sık olup beslenmesi korunmuştur.

Tuberculum minus, subscapularis kasının yapışma yeri olup humerusun anterior kısmındadır. Bisipital oluk, tuberculum majus ve minus arasında olup proksimal humerusun anterior kısmındadır. Biceps tendonu bisipital oluktan geçer ve transvers humeral ligaman ile kaplıdır. Tuberculum majus, superior ve birazda posteriorunda bulunur, supraspinatus, infraspinatus ve teres minör kasları buraya yapışırlar.

Glenoid sıg ve konveks yapıda olup humerus başının 1/3 -1/4'ü kadardır. Glenoid kenarında, labrum ve kapsülü için yapışma yeri oluşturur.

Acromion glenohumeral eklemin superior kısmını oluşturarak deltoid kasına orijin ve mekanik leverage imkanı sağlar. Acromion, coracoid ve coracoacromial ligaman, coracoacromial arkı oluştururlar. Coracoacromial arkin altında proksimal humerus, rotator kılıf (rotator cuff) ve subacromial bursa bulunur. Deplase kırıklar bu yapıyı bozarak impingementa ve normal glenohumeral hareketin kaybına sebep

olabilirler. Aslen bir sinovyal membran olan subacromial bursa, nondeplase kırıklarla bile zedelenebilir, fibrotik kalınlaşma ve glenohumeral hareket kaybıyla sonuçlanabilir. Erken ROM egzersizleri, kırık sonrası oluşan bursal adhezyonları engelleyebilir.

Rotator kılıf (cuff) ve deltoid kasları glenohumeral eklem fonksiyonu için önemlidirler. Rotator kılıf kasları, humerus başının glenoide stabilitesini sağlayarak, deltoidin optimum şekilde çalışmasını sağlarlar. Subscapularis kası, esas olarak baş depresoru olup bir miktarda internal rotatordür. İnfraspinatus ve teres minör, eksternal rotatorlardır.

Humerus üst ucunda spongios kemik yoğunlukta olduğu için osteoporozlu hastalarda en çok etkilenen bölgelerden biridir.

Deplase kırıklarda, avasküler nekroz oldukça sık görülür. Başın majör beslenmesini anterior humeral circumfleks arter sağlar. Bu arterin bir dalı olan arcuate arterde kemiğe penetre olur. Düşük bir orandada posterior circumfleksin dallarında ve tendinoosseöz anastomozlar (vasküler rotator cuff) sayesinde sağlanır.

Aksiller, suprascapular ve musculocutaneus sinirler, omuz çevresindeki kasları uyarmakla birlikte travmaya karşı yaralanma riski yüksek olan sinirlerdir.

Aksiller sinir, en sıklıkla yaralanmakta olup C5 ve C6'dan köken almaktadırlar. Subscapularis kasının anterior yüzünden geçip inferior kısmında posteriora doğru inmektedir. Suprascapular sinir daha az sıklıkla yaralanabilir. C5 ve C6'dan köken alır. Omohyoid ve trapezus kaslarının lateralinden derinden giderek suprascapular notchdan geçer. Musculocutaneus sinir yaralanması daha nadir olup C5, C6 ve C7'den köken alır. Coracobrachialis kası içinden distale doğru ilerler. Coracoid seviyesinin ortalama 5 cm distalinden coracobrachialis kası içine girer.

Proksimal humerus kırıklarında görülen en sık yaralanma mekanizması, tamamen abduksiyonda olan kolun üzerine düşmektir. Hastaların çoğu osteoporotik olduğundan travma derecesi oldukça düşüktür. Genç hastalarda yüksek enerjili bir travma işin içine girdiği için sonuçta oluşan kırıkta daha ciddidir. Bir başka kırık oluşma mekanizmasında ilk defa Codman tarafından tarif edilmiştir. Özellikle abduksiyondaki kolun, aşırı rotasyonunda humerus akromiona kilitleyerek kırık oluşabilir. Direkt darbeyle de kırık oluşabilir, çok sıklıkla tuberculum majus kırıkları böyle kırıklardır.

İnsidans

Proksimal humerus kırıkları özellikle yaşlılarda oldukça sık görülür.

Tüm humerus kırıklarının yaklaşık yarısını, ileri yaşlarda bu oran daha da artmaktadır.

E/K : 2/1

Bulgu ve Belirtiler

Ağrı, şişlik ve hassasiyet (özellikle tuberculum majus) en sık semptomlardır.

Krepitus, ekimoz 24-48 saat içinde göğüs kafesine, ekstremitenin aşağısına yayılan, aktif hareketten kaçınma ve göğüs duvarına yapışık tutma.

Ayrıntılı nörovasküler muayene yapılmalıdır, zira brakial plexus ve aksiller arterler, coracoid prosesin medialinden geçmektedirler. En sık yaralanan sinir, aksiller sinir olup ağrıdan dolayı deltoid aktivitesinin değerlendirilmesi zor olduğu için kutanöz innervasyonunun muayenesi yapılabilir.

Göğüs muayenesinde unutmamamız gerekli olup torakal kaviteye ait komplikasyonlar azda olsa görülebilir.

Kırıklı-çıkıklarda omuz kontürü kaybolmuştur. Anteriora kırıklı çıkıklarda anteriora çıkıntı, posterior kısımda düzleşme veya çöküntü mevcuttur. Posterior çıkıklarda bunun tam tersi doğrudur.

Sınıflandırma

- 1) Tuberculumların avulsiyon kırıkları
- 2) İmpakte kırıklar (Cerrahi veya anatomik boyun)
- 3) Deplase kırıklar
- 4) Kırıklı çıkıklar
- 5) Artiküler yüzey impresyon kırıkları

Avulsiyon kırıkları: Birçok sebebe bağlı olabildiği gibi genellikle nöbetler veya glenohumeral dislokasyonlar sonrası görülür. Glenohumeral redüksiyon sonrası sıklıkla anatomik redüksiyon sağlanmış olur operasyon uygulanmadan izlenir. Tuberculumun 1 cm.den fazla deplase olduğu durumlarda açık redüksiyon ve internal fiksasyon uygulanması gereklidir.

İmpakte kırıklar: Nerdeyse tamama yakını yaşlı kişilerde görülür. Nadiren manüplasyon yada cerrahi gereklidir. Bu hastalarda omuz ekleminde periartritis gelişme ihtimali yüksek olduğu için erken hareket ve fonksiyonların erken kazanılması amaç edinilmelidir.

Neer sınıflandırması esas olarak deplase segmentlerin sayısının belirlenmesi ve birbirleriyle olan ilişkisine bağlıdır. Sınıflandırmada 4 ana segmentten söz edilir. (Şekil 1)

- 1- Artiküler yüzey veya anatomik baş
- 2- Tuberculum majus

3- Tuberculum minus

4- Şaft veya cerrahi boyun

Bu 4 majör segmentten biri 1 cm' den fazla ayrılma veya 45 dereceden fazla açılma gösterirse deplase kırık olarak kabul edilir. Bu kriteri uymuyorsa, tek parça kırık (minimal deplase) olarak kabul edilir.

1) *Deplase olmayan kırıklar:* Bu kırıklar tek parça kırık olarak kabul edilip omuz askısı ve egzersiz ile takip edilirler. Nondeplase anatomik boyun kırığı ve omuz çıkığı birlikte mevcutsa iatrogenik deplasmanı önlemek için profilaktik fiksasyon önerilmiştir. Bu yönteminde her zaman avasküler nekrozu önlemediği yapılan bir araştırma (Hersche ve Gerber) sonrası gösterilmiştir. (Şekil 2)

2) *İki parçalı kırıklar:* Bu kırıklarda bir fragman, diğer 3 fragmana göre deplasedir. Tuberculum kırıklarında tedavide avulsiyon kırıklar başlığı altında anlatılan işlemler uygulanır. Anatomik boyun kırığında artiküler fragmanın avaskülarizasyonu söz konusu olduğu için protez uygulaması gerekli olabilir. İki parçalı cerrahi boyun kırıklarında genel tedavi omuz askısı, hanging cast'dir. Operatif tedavi için açık kırık, kabul edilebilir kapalı redüksiyon sağlayamamak veya bunu devam ettirememek, aksiller arter yaralanması ve multiple travma endikasyonlar arasında sayılabilir.

3) *Üç parçalı kırıklar:* Bu kırıklar en iyi açık redüksiyon ve internal fiksasyon ile tedavi edilirler. Tuberculumlardan biri artiküler baş fragmanından ayrılmamış olduğu için vaskülarizasyonu bozulmamıştır.

4) *Dört parçalı kırıklar:* Bu kırıklarda başın beslenmesi bozulduğu için, en iyi sonucun protez uygulaması ile sağlanabileceği düşünülmektedir. Neer, osteosentez uygulanan hastaların %100'ünde kötü sonuçlar rapor etmiş ve primer hemiarthroplasti önermiştir. Esser-Dasser ve arkadaşları, protez uygulamasının



Şekil 2

Displaced Fractures

	2-part	3-part	4-part	Articular Surface
Anatomical Neck				
Surgical Neck				
Greater Tuberosity				
Lesser Tuberosity				
Fracture-Dislocation				
Head-Splitting				

Şekil 1

yaşlı osteoporotik hastalar ve onarılamaz kırıklı çıkıklı hastalar için saklı tutulmasını önermişlerdir. Szyszkowitz ve arkadaşları, ARİF uygulaması sonrası % 82'lik başarı, ayrıca % 22 mükemmel başarı elde etmişlerdir.

Artiküler yüzey impresyon defektleri sıklıkla omuz dislokasyonu sonucu başın glenoid kenarına takılmasıyla olmaktadır. Tedavi, redüksiyon sonrası baştaki defektin büyüklüğüne ve omuz stabilitesinin derecesine bağlıdır. Çökme defekti artiküler yüzeyin % 40'dan fazla alanı kapsıyor yada 6 aydan eski bir çıkıksa, primer omuz protezi uygulanır. Defekt anteriorda ve internal rotasyonla rekürren omuz subluksasyonu veya dislokasyonu oluyorsa subscapularis tendon insersiyosuyla birlikte tuberculum minus defekte transfer edilir (Modifiye McLaughlin,Hawkins). Defekt posteriora ve eksternal rotasyonla rekürren subluksasyon veya dislokasyon oluyorsa retroversiyonu arttırmak için proksimal humerus osteotomisi uygulanabilir (Weber).

Humerus başı ayrılma (split) kırıklarında bir veya her iki artiküler fragman vaskülarizasyondan mahrum kaldığı için, sıklıkla avasküler nekroz görülür. Protez uygulaması en iyi sonucu verir. Genç hastalarda kemik stoğu yeterliyse ARİF denenebilir. Hem zor bir işlem hem de başarısızlık şansı yüksektir.