

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEK OSTEOPOROZUNDA
RİSK FAKTÖRLERİ VE ETYOLOJİ**

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. Deniz Suna ERDİNÇLER

Dr. Hakan YAVUZER

İSTANBUL - 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öncelikle İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan YAZICI olmak üzere bütün değerli hocalarıma ;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Deniz Suna ERDİNÇLER'e ;

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama ;

Benimle tüm zorlukları paylaşan sevgili eşim Serap'a

en içten teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

BMD : Bone Mineral Dansity

BMI : Body Mass İndex

DEXA : Dual enerji X-Ray Absorbsiyometri

DKK : Doruk Kemik Kütlesi

DM : Diyabetes Mellitus

GH : Growth Hormon

IGF-1 : İnsülin-like Growth Factor-1

IGF-2 : İnsülin-like Growth Factor-2

IL-1 : İnterlökin 1

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı

LH : Lüteinizan Hormon

MEDOS : Mediterranean Osteoporosis Study

NIH: National Institutes of Health - Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü

NOF : National Osteoporosis Foundation - Uluslararası Osteoporoz Kuruluşu

OAD : Oral Antidiyabetik

OSC : Osteoporosis Society of Canada - Kanada Osteoporoz Topluluğu

PTH : Parathormon

SD : Standart Dağılım

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin - Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

TNF : Tümör Nekroz Faktör

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. PATOGENEZ.....	5
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	10
2.5. ETYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA	13
2.5.1. PRİMER OSTEOPOROZ	13
2.5.2. SEKONDER OSTEOPOROZ.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	35
6. ÖZET	43
7. SUMMARY	44
8. KAYNAKLAR	45

1. GİRİŞ

Osteoporoz, dünyada en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Bugün kabul gören tanımı ile osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Günümüzde ölüm yaşının yükselmesi ile birlikte osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Osteoporozun başlıca kadınları etkileyen bir durum olduğu bilinmekle birlikte, günümüzde erkeklerde de sık görüldüğü kabul edilmektedir. Geçmişte osteoporozun patofizyoloji, tanı ve tedavisine yönelik araştırmaların pek çoğu postmenopozal osteoporoz üzerinde yoğunlaşmış ve erkek osteoporozunun gerek prevalansı, gerekse sosyoekonomik etkisi göz ardı edilmiştir (2,3). Bazı çalışmalarda tüm osteoporozlu hastaların yaklaşık %10'unun erkek olduğu belirtilmekte, kalça kırıklarının yaklaşık %30'unun ve vertebra kırıklarının %14'ünün erkeklerde görüldüğü ileri sürülmektedir (4,5). Ülkemiz verilerini değerlendiren 65 yaş üstü kadın ve erkeklerde yapılan bir tarama çalışmasında erkek olguların %29,5'inde osteoporoz saptanmıştır (6). Önemli diğer bir konuda erkeklerdeki kalça kırığı sonrası mortalite oranının kadınlara oranla 2-3 kat fazla olmasıdır (7). Ayrıca, kalça kırığı olan erkeklerin %50'si devamlı bakıma gerek duyarken, %80'i kırık öncesi fonksiyonel bağımsızlıklarına kavuşamamaktadırlar (8).

Postmenopozal osteoporozun tersine, erkek osteoporozu büyük bir çoğunlukla sekonder nedenlere bağlıdır ve bu sekonder osteoporoz oranı çeşitli çalışmalarda %50'nin üzerinde bulunmuştur(9). Bu nedenle osteoporoz saptanan hastalarda osteoporozu neden olan sekonder etyolojiyi araştırmak gerekmektedir. Ayrıntılı bir değerlendirme sonucu sekonder bir neden bulunamayan hastalar, senil ya da idiyopatik osteoporoz olarak tanımlanır.

Klinik olarak osteoporoz kırık oluşana kadar sessiz seyrettiği için osteoporoz için risk faktörü taşıyan ve osteoporozu bulunan erkeklerin belirlenmesi gerekir. Osteoporoz

belirlenince bu kişiler tedavi edilebilir ve böylece osteoporotik kırıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkün olur (10).

Bütün bu gözlemler, ortalama yaş süresinin uzadığı günümüzde erkek osteoporozunun giderek artan bir sağlık ve ekonomik sorun olduğunu vurgulamaktadır. Biz bu çalışmamızda, geriatric yaş grubundaki erkeklerde osteoporoza neden olan risk faktörlerini ve etyolojiyi aydınlatmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Osteoporoz, 1993 yılındaki, konsensus konferansında, “frajilitede ve kırık riskinde artma ile sonuçlanan düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokunun mikromimarisinin bozulması ile karakterize bir sistemik iskelet hastalığı” olarak tanımlanmıştır (11). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH: *National Institutes of Health*), 2000 yılında bu tanımlamayı “kişide artmış kırık riskine eğilim yaratan kemik kuvvetindeki azalma ile karakterize metabolik kemik bozukluğu” şeklinde modifiye etmiştir.

Kemik kuvveti, iki ana özelliğin (kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi) bütünlüğünü yansıtır (12). Kemik kalitesinin kliniğe tek uygulanabilir indeksi, hastanın tıbbi öyküsünde frajilite kırıklarının olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO: *World Health Organization*) frajilite kırıklarını, normal kemikte kırık oluşturmaya yetmeyecek bir hasar sonucu oluşan kırıklar olarak tanımlamıştır. Klinik olarak frajilite kırığı, minimal bir travma sonucu (örneğin; ayakta yere düşmek gibi) oluşan kırıklardır (13).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırıklar giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle osteoporoza bağlı gelişen kırıklar önemli maddi kayıplara yol açmaktadır. Osteoporoz hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standartizasyon gelişmemiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (14). Osteoporoza bağlı kırıklarda genellikle travma bulunmaktadır. Kemik mineral içeriği, kemik kuvvetinin % 75-90’ından sorumludur. Kalan % 10-25’inden ise kemik kalitesi sorumludur. Osteoporozda oluşan bir vertebra kırığı bağımsız olarak yeni kırıkların habercisidir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık % 20’si 1 yıl içinde, yeni bir vertebra

kırığı geçirir. Geçirilen bir vertebra kırığı, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat arttırır (15). KMY'nin azalması ve kırık riski artması arasında kesin bir ilişki vardır. KMY'nin 1SD azalması ile, kırık riski 1,5-3 kat artar (16).Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların % 40'ının, erkeklerin % 13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. Osteoporoza bağlı olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebralar, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır.

Kalça kırıkları: Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığı olan hastalar mutlaka hastaneye yattıkları için her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar vardır. İskandinav ülkelerinde en sık görülmekle beraber Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. İnsidansı yaşla birlikte artar. % 90'ı 50 yaş ve üstündedir ve bunların da %80'i kadınlarda görülür. % 80'i oturma şeklinde düşme sonucu meydana gelir. Kışın daha sıktır; bunun nedeni düşük ısılarda anormal nöromuskuler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D eksikliği ile açıklanır. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşüktür. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda bile anlamlı farklılıklar olabilir. Nitekim Yunanistan'da 2,5 kat fazla kalça kırığı vardır (14,17).

MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) sonuçlarına göre düşük kemik kütlesi indeksi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Çay tüketimi ve düşük mental skorla negatif korelasyon saptanmıştır (14). Bir çok çalışma sonuçlarına göre şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. MEDOS çalışmasının Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyük şehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur (14).

Vertebra kırıkları: Vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktir ve bazen tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında vertebra kırıkları için çok çeşitli tanımlar vardır ve tam bir

standart ölçümü yoktur (14). ABD’de kadınlarda kalça kırığının üç katı kadar vertebra kırığı saptanmıştır. Vertebra deformiteleri erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir. Yaşla beraber sıklık giderek artmaktadır (18,19). Türkiye’de vertebral osteoporoz prevalansı erkeklerde % 54, kadınlarda % 46 olarak tespit edilmiş, kadınlarda kama tipi, erkeklerde ise bikonkav kırıklara daha sık rastlanmıştır (20). Genelde Asyalılarda kalça kırığı seyrek olmasına karşı omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Kalça kırıklarının aksine omurga kırıklarının 1/3’ü düşmeye bağlı meydana gelir.

Distal ön kol kırıkları: Çoğunlukla colles tipi kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az fiziksel deformite bırakan kırık tipidir. İnsidansı kalça kırığına paraleldir. Colles kırıkları kadınlarda 35-45 yaşlarında artış gösterir. Erkeklerde ise 50 yaş üzerinde hafif bir artış vardır. Distal ön kol kırıklarının % 85’i kadınlarda görülür. Kırıklar % 90 oranında orta dereceli bir travma ile, el üstüne düşmeyi takiben ortaya çıkar (14). Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlardan üç kat daha az görülmektedir.

2.3. PATOGENEZ

Osteoporoz patogeneğinde çeşitli faktörlerin etkileştiği karmaşık olaylar rol oynar. Patofizyolojisi yalnızca düşük kemik kütle gelişimini değil, kırıkla sonuçlanan iskelet kırılabilirliğinin diğer nedenlerini ve iskelet dışı faktörleri de içerir. Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir. Bunlar:

1-Doruk kemik kütlesi (DKK)

2-Kemik yapım-yıkım döngüsünün (turnover) hızı

3-Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler (21).

Yetişkinde kemik kütlesi iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı olan DKK’ye ve daha sonra meydana gelen kemik kaybına bağlıdır. Ancak bunların en önemlisi kemik kütlesidir. Kemik kütlesindeki 1 SD değerindeki azalma, vertebra dışı kırıklarda % 50-100 artışa neden olmaktadır (22,23). DKK’ye 30’lu yaşlarda ulaşılır (24,25). Bu dönemden

sonra ise, yavaş kemik kaybı başlar. Erkekler tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır; kayıp % 45-50 dir. KMY'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (26).

DKK'yı belirleyen faktörler ise;

1- Genetik: Aile öyküsü, ırk, vitamin D3 gen polimorfizmi, kollajen sentez bozuklukları

2- Mekanik yüklenme (egzersiz)

Kemik sürekli olarak iki zıt aktivite tarafından yenilenmektedir. Bu aktiviteler (rezorpsiyon ve formasyon) kemik remodelling ünit adı verilen geçici anatomik yapıda gerçekleşmektedir. Remodelling iskelet homeostazını devam ettirmek, kemik elastisitesini sağlamak ve ekstraselüler kalsiyumun düzenli kaynağını sağlamak için gereklidir. Her remodelling döngüsü 120 gün kadar sürer. Kemikte bulunan osteoklastlar, yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluştururlar. Daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur. Bir latent periyoddan sonra matriks kalsiyum tuzları ile mineralize edilir (20). Normal şartlar altında her iki olay dengeli bir biçimde devam eder. Remodelling döngüsünde bozulma, kemik kitlesi kaybı ve kırıklara karşı hassasiyetle sonuçlanır. Kemik turnoverı yüzey temelli bir fenomendir. Turnover hızı bir yüzeydeki aktif remodelling ünitlerin sayısı ile belirlenir. Trabeküler (kansellöz) kemik yüzey / kitle oranının büyük olması nedeni ile yüksek turnovera sahiptir. Kortikal kemik ise iskelet kütesinin % 80'ini oluşturmakla birlikte toplam kemik turnoverının küçük bir oranını oluşturur (27).

Yaşlanma ile birlikte kortikal alan ve kalınlık belirgin derecede azalır. Devam eden kemik yıkımı nedeniyle kemik iliği aralığı artar. Kortikal kısmın dışa doğru yer değiştirmesiyle kemiğin esnekliği artar. Bu durum kemik kuvvetinin azalmasını kısmen dengeler. Erkeklerde orta yaşa kadar distal radius ve vertebra trabeküler kısımlarında ciddi kemik kaybı olur. Yaşlıda distal radiusta kayıp azalan oranda devam ederken vertebrada böyle bir

kayıp yoktur (28). Kadında vertebral KMY azalması orta yaştan sonra hızlanır. Her iki cinstede trabeküler kemik kaybı genç erişkin yaşta , kortikal kemik kaybı ise orta yaştan sonra başlar.

Yaşlanmayla kemikte meydana gelen değişiklikler incelendiğinde genç erkekte kadına oranla trabeküler kemik hacmi/doku hacmi oranı %26 daha fazla olup trabeküler kalınlık %28 daha fazladır. Fakat trabeküler sayı ve ayırım değerleri benzer bulunmuştur. Yaşlanmayla birlikte kadında trabeküler sayı % 13 azalır, trabeküler ayırım %24 artar. Erkekte ise trabeküler sayı % 7 artar, trabeküler ayırım %2 azalır. Yaşlanmayla trabeküler kalınlık erkekte kadına oranla çok ciddi azalır (E: %24, K: %18). Sonuçta yaşlanmayla birlikte her iki cinstede trabeküler kemik hacmi/doku hacmi oranı azalması benzerdir. Fakat trabeküler hacimdeki azalma kemiğin yapısıyla ilişkili olarak her iki cinstede farklıdır. Trabeküler sayıdaki azalmanın kemik kuvveti üzerine etkisi, trabeküler kalınlığın azalmasından daha fazladır (29). Kadında trabeküler sayı azalmasıyla beraber trabeküler kayıp olur. Erkekte ise trabeküler sayı ve ayırım değişmeden trabeküler kalınlık azalır. Buda bize erkekte yaşam boyu kırık riskinin düşük olma nedenini açıklar.

Seks steroidlerinin rolü incelendiğinde; kadınlarda östrojenin kemik metabolizmasını düzenlemedeki rolü iyi bilinmekle birlikte, erkeklerde östrojen ve testosteronun kemik döngüsüne rölatif katkıları tam bilinmemektedir. Erkeklerdeki dominant seks steroidi testosteron olduğundan doğal olarak kadınlarda kemik metabolizmasında östrojenin oynadığı majör rolün erkeklerde testosteron tarafından oynandığı düşünülebilir. Ancak gerçekte durum tam da böyle değildir. İki nadir doğal deneysel gözlem erkek osteoporozunda östrojenin oynadığı rol hakkında ilginç bilgiler edindirmiştir. Bunlardan biri Smith ve arkadaşlarının bildirdiği östrojen reseptör-alfa (ER- α) geninde homozigot mutasyonlar taşıyan (östrojene yanıtsız) osteoporotik bir erkektir (30). Bu erkekte testosteron ve östrojen seviyeleri normal olmakla birlikte östron ve östradiol seviyeleri normalin iki-üç katı kadar yüksek bulunmuştur.

Bir diğeri ise Morishima ve Karani tarafından ayrı ayrı tanımlanmış aromataz geninde mutasyonu olan (östrojen sentezleyemeyen), osteopenisi olan epifizleri kapanmamış ve kemik dönüşüm belirteçleri yüksek olan iki erkeğin tanımlandığı vakalardır (31,32). Bu erkeklerde ise üç majör androjen androstenedion, testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri yüksek olmakla birlikte östron ve östradiol düzeyleri ölçülememiştir. Aromataz geninde mutasyon olan vakalarda östrojen tedavisi kemik kitlesinde artmaya yol açmıştır (32,33). Fakat Smith ve arkadaşlarının tanımladığı vakada östrojen tedavisi östrojene hedef organ direnci nedeniyle işe yaramamıştır. Tüm bu vakalar, erkeklerde doruk kemik kitlesine ulaşmada östrojenin rolünü ortaya koymaktadır. Fakat yaşlanan erkeklerde östrojenin kemik döngüsü düzenlemede (dolayısıyla kemik kaybını önlemede) rolü olduğu konusunda bir fikir vermemektedir.

Son zamanlarda erkeklerde yapılan kesitsel gözlemsel çalışmalarda östradiolün özellikle de “sex hormone binding globulin (SHBG)”e bağlı olmayan serbest östradiolün, total ya da serbest testosterona göre KMY ölçümleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur (34,35,36). Amin ve arkadaşları, testosteron eksikliği olan (testosteron seviyeleri 300 ng/dL’nin altında) erkeklerin seçildiği bir çalışmada, serum östradiol düzeylerinin serum testosteron düzeylerine göre KMY’yi belirlemede daha güçlü bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (36). Başka bir çalışmada, ortalama yaşları 68 olan 59 erkekte endojen testosteron ve östrojen yapımları elimine edilmiş, önce fizyolojik testosteron ve östrojen replasmanı altında kemik döngüsü üzerine olan etkiler değerlendirilmiş, daha sonra testosteron ve östrojenin her ikisinin birden kesilmesinin, sadece östrojen kesilmesinin, sadece testosteron kesilmesinin ya da her ikisine birden devam etmenin kemik döngüsü üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçta östrojen ve testosteronun her ikisinin de kemik oluşumunu devam ettirmede önemli olmasına rağmen östrojenin kemik rezorpsiyonunu düzenleyen majör seks steroidi olduğu gerçeği ortaya konulmuştur (37).

Ancak bu veriler erkeklerde androjenlerin kemik metabolizmasında rolü olmadığı yönünde yanlış bir düşünceye kapılmamıza neden olmamalıdır. Erkeklerin kemikleri daha büyüktür, çap olarak daha geniş olmaları nedeniyle biyomekanik olarak daha güçlüdür ve yüke daha dayanıklıdır. Erkeklerdeki bu farkı yaratanın testosteron olduğu aşikardır. Her ne kadar yaşla birlikte total serum testosteron ve östrojen seviyeleri rölatif olarak sabit kalırsa da, bu hormonların serbest fraksiyonları, 80 yaşından sonra genç bir erişkin erkekteki değerlere göre %3-50 arasında bir oranda azalır (38). Endokrin bozukluklar ya da pitüiter gonadal aksın farmakolojik süpresyonu sonucu (örneğin; LHRH'nin prostat kanserinde kullanılması) oluşan testosteron eksikliği artmış kemik kaybına yol açar (39). Testosteron tedavisi alan hipogonadal erkeklerde gözlenen KMY'de artış androjenlerin ya artmış kemik oluşumu ya da azalmış kemik rezorbsiyonu sonucu osteotrofik etki gösterdiklerini kanıtlamaktadır (40). Androjen insensitivitesi sendromları olan hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları da androjenlerin erkek iskelet fenotipi gelişimi, özellikle de boyutu üzerinde de direkt bir rolleri olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (41). Ayrıca, androjenlerin östrojene aromatisasyonu sonucu indirekt olarak da kemik metabolizması üzerinde etkilerinin olduğu söylenebilir.

Diğer hormonal faktörlerin rolü ;

Parathormon : Yaşlanma ile birlikte her iki cinsten parathormon seviyeleri artmaktadır. Fakat kadınlara oranla daha yüksek seks steroidi seviyelerine sahip olan yaşlı erkekte, parathormonun resorbe edici etkisini seks steroidi yüksekliği koruyabilir. Yaş ilişkili kemik kaybında parathormonun direk etkisini göstermek oldukça güçtür. Bununla birlikte erkekte kemik kaybında önemli etkisi olabilen sekonder hiperparatiroidi sıklıkla vitamin D eksikliği ve yetersizliğinde ortaya çıkmaktadır (42).

İnsülin-like Growth Factor-1 (IGF-1) : Her iki cinsten yaşlanmayla serum IGF-1 seviyeleri azalmaktadır. Bunun nedeni GH salınım sıklığı ve miktarının azalmasıdır. Erkekte azalan IGF-1 düzeyi ile trabeküler mikroyapı arasında sıkı bir ilişki gösterilmiştir (43). Yaşla

ilişkili IGF-1 seviyelerinin düşüklüğünün, kemik yapımının azalmasında etkili olduğu öne sürülmektedir. IGF-1 bunu SHBG düzeyini etkileyerek yapmaktadır. IGF-1 ile SHBG kan seviyeleri ters orantılıdır. SHBG düzeyinin artışı seks hormonu aktivitelerini azaltmaktadır. Buda erkekte biyoyararlanımlı testosteron ve östrodiol düzeylerini azaltmaktadır.

Diğer faktörler; yaşlanma ile birlikte iştah azalması, bakım problemleri ve ekonomik sorunlar nedeniyle beslenme bozulur. Bunun sonucu diyetle kalsiyum, D vitamini ve protein alımı azalır. Ayrıca sistemik hastalıklar ve güneş ışığından yeterince faydalanamama gibi sebeplerle D vitamini aktif formuna dönüşemeyebilir. Ayrıca böbreklerde aktif D vitamini $[1,25 (OH)_2 D_3]$ sentezi azalır. Parathormon düzeyleri artmasına rağmen PTH'a cevap olarak sekonder sentezlenen aktif D vitamini sentezi azalır. Bütün bunlara ek olarak yaşlılarda barsakta D vitamini reseptör sayısı ve duyarlılığında azalma olur. Bütün bu çeşitli faktörler sonucu aktif D vitamininde azalma barsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasına neden olur. Yaşlıda kan kalsiyumundaki düşme eğilimi hemde aktif D vitamininin azalması sonucu parathormon salınımı baskılanamaz. Parathormon sekresyonu artar. Buda kemik yıkımını artırır.

Ayrıca her iki cinste fiziksel inaktivite ve dolayısıyla kas kitlesindeki kaybın osteoporoz oluşumunda ilişkili olduğu düşünülmektedir (44).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler saptanabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenabilir. Bu risk faktörleri erkekte 4 grupta incelenebilir:

1. Yapısal ve genetik faktörler :

Beyaz ırk, asya köken

Düşük kemik kütlesi

Yaşlanma

Narin yapı (58 kg altında düşük beden yapısı)

Ailede kırık öyküsü

2. Yaşam biçimi ve /veya beslenme :

İnaktif sedanter yaşam

Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet

Proteinden zengin diyet

Alışkanlıklar: Alkol bağımlılığı, sigara, kafein

3. Düşme için risk faktörleri (kişiye özel, çevresel) :

Denge ve normal yürümenin bozulması

Sedatif kullanımı

Kas zayıflığı

Kognitif bozukluklar

4. Diğer sekonder osteoporoz nedenleri (tablo 1)

Bireyin kırık riski bütün bu faktörlerin net sonucudur. Bu faktörlerin önemi iskelet bölgesine (femur, vertebra...), bireyin içinde bulunduğu yaşamsal dönemlere ve bireyden bireye değişkenlik gösterir (14,45).

DKK büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. DKK'sı daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Hayatın 30'lu yaşlarında DKK'ye ulaşılmakta, kadınlarda menopoza birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır. Kadınlarda postmenopozal dönemde ilk on yıl içinde tüm kemik kütlesinde % 15 kayıp söz konusudur ve bu kaybın yaklaşık % 50'si ilk 5-6 yıl içinde ortaya çıkar. Erkeklerde tüm yaşam boyunca oluşacak kayıp % 20-30'dur. Kemik kütlesindeki her % 10'luk kayıp, kırık riskini 2 kat artırır (46).

Vücut ağırlığı, kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindendir. Ağırlık, iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir, ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır.

Egzersiz kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörlerden birisidir. Mekanik yüklenme lokal kemik cevabını uyarmaktadır. Egzersizin etkisi ağırlık taşıyıcı kemik bölgesinde daha belirgindir. Hangi yaşta olursa olsun uzun süreli yatak istirahati kemik

kaybını hızlandırır. Yatak istirahatinin ilk aylarında trabeküler kemik kaybının ayda % 4'ten fazla olduğu gösterilmiştir.

Beslenme alışkanlıkları açısından kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Yapılan birçok çalışmada büyüme sırasında alınan kalsiyum ile KMY ve kemik kütlesi doğrudan ilişkili bulunmuştur. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde süt ve sütü gıdalardan zengin beslenen kişilerde, osteoporotik kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. 9-20 yaşları kemik kütlesini doruk seviyeye ulaştırmada önemli bir dönemdir. Proteinden zengin besinler kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Bu etki fosfat içeriği nedeniyle hayvansal proteinlerde daha fazladır.

Alkol iskelete direk toksik etkisiyle osteoblastik aktiviteyi baskılar. 50 gr/gün altında dozdan bağımsız olarak osteokalsini azaltır. 100 gr/gün üzerinde uzun süre kullanımda direkt iskelet yoğunluğunu azaltır. Ilımlı içicilerde zararlı etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çünkü alkol erken dönemde androjen ve östrojenin aromatisasyonunu uyarır (47).

Sigarada alkol gibi osteoblastik aktiviteyi direkt baskılar. Östrojenlerin hepatik metabolizmasını artırmakla kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Sigara ve alkol kullananlarda genellikle iştahsızlık ve kötü beslenme mevcuttur. Bu nedenle kalsiyum ve vitamin D alımlarında az olduğundan kemik mineral yoğunluğu düşme eğilimindedir.

Orta derecede diüretik olan kafein, kalsiyumun renal atılımını geçici olarak artırır. 2 ile 24 saat arasında bunu kompanse edecek mekanizma yoktur. Prostaglandin sentezini etkileyerek bunu yaptığı ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda 200-300 mg/gün altında kafein alanlar, ılımlı içici olarak kabul edilmiştir. Kafeinin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerine etkileri hala tartışmalıdır (48).

2.5. ETYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Erkeklerde osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

2.5.1.PRİMER OSTEOPOROZ

A. SENİL OSTEOPOROZ

Yetmiş yaş üzerindeki erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemiklerin yavaş kaybı ile karakterizedir. Kemik kütleinde yaklaşık % 20-30 oranında kayıp olmaktadır. En sık kalça ve vertebra (multiple-kama tipi) kırığı görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluşabilir (49). Senil osteoporoz patogenezinde daha önce ayrıntılı değinilmişti.

B. İDİYOPATİK ERKEK OSTEOPOROZU :

Erkeklerde idiyopatik osteoporoz, 60 yaş öncesinde ortaya çıkan kırıklar ve osteoporoz olarak tanımlanır. İdiyopatik osteoporoz varlığından bahsedebilmek için osteoporozu yol açabilecek sekonder nedenlerin klinik ve biyokimyasal olarak elenmiş olması gerekmektedir. Etiyolojisi net aydınlatılamamakla birlikte özellikle IGF-1 azalması ön plana çıkmıştır.Yaşla birlikte doğal olarak IGF-1 seviyeleri düşer fakat bu düşüş idiyopatik osteoporozda beklenenden daha fazladır. İdiyopatik osteoporozlu erkeklerin genelinde hiperkalsiüri görülmez. Ancak %10 kadarında hiperkalsiüri olduğu saptanmıştır(50). İdiyopatik osteoporoz kendini klinik olarak kırıklar ve sırt ağrısı ile gösterir. T skorları genelde “- 3” ün altındadır.

2.5.2. SEKONDER OSTEOPOROZ

Erkeklerde osteoporozun birçok olası sekonder sebebi vardır. Birtakım çalışmalarda % 50-70'e kadar sekonder nedenler saptanmıştır (10). Sekonder osteoporoz, senil ve idiyopatik osteoporoz ile süperpoze olabilir. Erkeklerde sekonder osteoporozun üç ana sebebi alkol bağımlılığı, glukokortikoid fazlalığı ve hipogonadizmdir.

Tablo 1. Erkeklerde osteoporoz sınıflaması

I-PRİMER OSTEOPOROZ	
A.Senil (yaşa bağımlı) B.İdiyopatik	
II- SEKONDER OSTEOPOROZ	
1. Endokrin Nedenler a. Adrenal Korteks Cushing Hastalığı b. Gonad Hastalıkları Hipogonadizm c. Östrojen-Testosteron Yetmezliği Gecikmiş Puberte Primer Testiküler Yetmezlik Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik d. Hipofizer Hastalıklar Akromegali Hipopituitarizm e. Diabetes Mellitus tip 1 f. Hipertiroidi g. Hiperparatiroidi h. Hiperprolaktinemi 2. Kemik İliği Tutulumu a. Miyeloma b. Lösemi c. Metastatik Hastalıklar d. Gaucher Hastalığı e. Anemiler (B ₁₂ eks.,talasemi) 3. Kronik Hastalıklar a. Kronik Böbrek Hastalıkları b. Kronik Karaciğer Hastalıkları c. Kronik Mide-Barsak Hastalıkları d. Kronik İnflamatuvar Artropatiler e. KOAH f. Kronik Debilité/Hareketsizlik g. Nöromusküler hastalıklar	4. Eksiklikler a. Kalsiyum Eksikliği b. D Vitamini Eksikliği c. C Vitamini Eksikliği d. Protein Eksikliği e. K Vitamini Eksikliği 5. Genetik Hastalıklar a. Osteogenesis İmperfekta b. Homosistinüri c. Ehlers-Danlos Sendromu d. Laktaz Eksikliği e. Marfan Sendromu 6. Hiperkalsiüri 7. İlaçlar a. Kortikosteroidler b. Heparin c. Antikonvülzanlar d. İmmüsupresifler e. GnRH agonistleri f. Metotreksat g. Siklosporin h. Antiasitler ı. Tiroksin i. Warfarin

* L. Gennari and J.P. Bilezikian: *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:399-419,2007 (277)'den uyarlanmıştır.

1. ENDOKRİN BOZUKLUKLAR:

Hipogonadizm: Erkeklerde osteoporoz ve kırıkların en sık görülen nedenlerinden biridir. Çalışmalarda % 15 ile % 30 arasında olduğu bildirilmiştir. Pubertedeki hipogonadizm genç erişkin osteoporozundan sorumludur. Gençlerde seks steroidi replasmanı ile osteoporoz önlenir. Kimyasal ve cerrahi orşiektomi (prostat kanseri sonrası) durumları kadınlardaki menopoza eşittir. Bu durum erkek ve kadında kemik yıkımını eşitler. Spinal osteoporoz görülen erkeklerin % 30'unda tipik olarak uzun süreli testosteron eksikliği vardır. Bu erkeklerin sorunları sıklıkla 6. dekada saptanır ve geriye dönük incelendiğinde impotans ve azalmış libido gibi semptomların 20-30 yıldan fazla var olduğu görülür (42).

Tiroid Hastalıkları: Normal iskelet gelişimi için tiroid hormonlarının yeterli miktarda salgılanması gerekir. Tiroksin ve triiyodotironin hormonlarının, doza bağlı olarak kemik resorpsiyonunu direkt olarak stimüle edici etkileri vardır. Hipertiroidi; osteokalsin ve kalsiyum düzeyinde artışa, PTH ve 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyinde azalmaya neden olur. Ayrıca kalsiyumun barsaktan emilimi azalır. Kemik resorpsiyonunda artış olur. Bu artış kemik formasyonunda artışla telafi edilemez ve sonuçta kemik kütlesinde azalma olur.

Hiperparatiroidi: Primer ve sekonder hiperparatiroidide paratiroid bezinde büyümeye bağlı PTH seviyelerinde artış olur. Primerde kemikte radyolojik olarak osteitis fibrosa sistika generalizata bulgusu oluşur. Erken dönemde kemik yoğunluğu azalır. Kortikal kemik kaybı ön plandadır. Sekonder hiperparatiroidi en sık böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliğine bağlı görülür. Böbrek yetmezliğinde fosfat retansiyonu ve 1,25 dihidroksi vitamin D yapımında azalma sonucu hipokalsemi gelişir. Buda kemikten kalsiyum salınmasına ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur (42).

Hiperprolaktinemi: Erkeklerde bu durum siliktir. Testosteron yapımını azaltarak osteoporozu neden olur.

Akromegali: Hipofizdeki tümör gonadotropin salgısını azaltır. Bu da testosteron salgısını azaltır. Paradoksal olarak osteoporoza neden olur.

Diyabet: İnsülin iskelet büyüme faktörüdür. IGF-1 ve IGF-2 den bağımsız olarak kemik metabolizmasına direkt etkileri vardır. Tip 1 DM de kemik mineral yoğunluğunun azaldığı gösterilmiş fakat tip 2 DM nin kemik mineral yoğunluğuna etkisi konusunda açık bir fikir yoktur. Tip 1 DM de yapılan hayvan çalışmalarında kemik döngüsünün ve osteoblastların direkt etkilendiği; kemik hacminin ve osteoklast sayısında azalma olduğu bulunmuştur (42).

2. KEMİK İLİĞİ TUTULUMU :

Multipl myelom ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda yaygın osteoporoz görülebilir. Multipl myelomlu hastaların % 60'ında patolojik kırıklar bildirilmiştir. Kemik harabiyeti, malign hücrelerden salgılanan kemiğe etkili sitokinler (İL-1,TNF gibi) tarafından osteoklastik aktivitenin artması nedeniyle olur (42).

3. KRONİK HASTALIKLAR :

Kronik böbrek yetmezliğinde fosfat retansiyonu ve 1,25 (OH)₂ D₃ yapımında azalma sonucu hipokalsemi gelişir. Bunun sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidi osteoporoza neden olur.

Kronik karaciğer hastalığı,çölyak hastalığı,inflamatuvar barsak sendromları, gastrektomi, pankreas yetmezliği ve malabsorbsiyon gibi kalsiyum ve D vitamini yetersizliği ile birlikte olan tüm hastalıklar osteoporoza neden olur. Bu hastalıklar osteomalazi de yapar. Alkolik siroz, primer biliyer siroz, steroid tedavisi altında otoimmün hepatitte osteoporoza eğilim daha fazladır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında glukokortikoid (sistemik ve inhaler) kullanımına bağlı osteoporoz geliştiği düşünülmektedir.

4. HİPERKALSIÜRİ :

Hiperkalsiüri iki şekilde meydana gelmektedir: Renal tübüler ve fazla emilim

Genellikle taş ile ilişkisiz ve gizlidir. Gizli kalsiürisi olanlarda kalsiyum alımı düşük olduğundan atılım normal görülebilir. Fakat kalsiyum alımı artarsa hiperkalsiüri aşık hale gelir. Fazla emilim genelde $1,25 (OH)_2 D_3$ seviyelerinin artışı ile ilişkilidir. Kemik turnover artar ve kemik mineral yoğunluğu azalır. Renal tübülerde başlangıçta üriner kalsiyum geri alımında bozukluk olur ve serum kalsiyumu düşer. Sekonder hiperparatiroidi oluşur. Kemik turnover artar (10).

5. İLAÇLAR :

Glukokortikoidler: Antiinflamatuvar ve immunsupresif gibi faydalı etkileri nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Faydalı etkileri tartışılmaz bu ilaçların uzun süre kullanımında ciddi komplikasyonlar ve yan etkiler oluşabilmektedir. Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar en önemli komplikasyonlardandır. Erkeklerde glukokortikoid kullanımı osteoporoz etyolojisinde ilk sırayı almaktadır. 5 mg/gün üzerinde 6 aydan fazla prednizolon kullanımının kemik kaybını artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca inhaler kortikosteroidler ve eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları da osteoporoza neden olabilmektedir.

Glukokortikoidlerin osteoporoz oluşumundaki mekanizmaları ;

- 1.Barsaktan kalsiyum emilimini azaltırlar. Böylece vitamin D seviyeleri etkilenir ve sekonder hiperparatiroidi oluşur. Bu da osteoklast aktivitesini artırarak kemik turnoverını hızlandırır.
- 2.Osteoblastik aktiviteyi direkt azaltır.
- 3.Böbreğe direkt etkiyle renal tubulopati ve kalsiüri oluşturur. Bunun sonucu kemikten kalsiyum çekilir. Hiperparatiroidi daha da artar.
- 4.Hipofiz gonadotropin sekresyonu ve gonadal fonksiyonun supresyonu ile seks steroidlerinin yapımı azalır (10).

Diğer İlaçlar: Antikonvülzanların karaciğerde sitokrom P 450 enzim sistemine etki ederek D vitamininin metabolizmasını hızlandığı ve buna bağlı olarak serumda düşük vitamin D seviyelerinin geliştiği bildirilmiştir (51). Bu da kalsiyum malabsorbsiyonuna ve takiben sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Heparinin iskelet sistemi üzerine etkileri kesin olarak açıklanamamakla birlikte PTH üzerinden osteoklast aktivitesini artırdığı, kollajen sentezini uyararak osteoblast aktivitesini azalttığı ve 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyini azalttığı görüşü ön plandadır. Warfarin, gama karboksilasyonu bozarak osteokalsin sentezini azaltır ve kemik kaybına neden olur. Siklosporin-A, T hücre fonksiyonlarında bozukluk yaparak 1 alfa-hidroksilaz aktivitesini artırır. Testosteron seviyesinde azalma ve kemik yıkımında artış olur. Metotreksat kullanımında osteoblastik aktivitede azalma ve kemik yıkımında artış olur; kırıklar görülebilir. L-tiroksin ile PTH ve 1,25 (OH)₂ D₃ sentezi azalır. Antiasitlerle barsaktan fosfat emilimi azalır ve kemik yıkımı artar. Özellikle alüminyum içeren antiasitlerle osteomalazide belirginleşir (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003 ile Ocak 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geriatri Polikliniğine ayaktan başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Sadece 60 yaş ve üzerindeki erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Değişik nedenlerle (kemik ağrısı, boy kısalması, hipertiroidi gibi) kemik mineral yoğunluğu ölçümü istenmiş hastalar belirlendi. Osteoporoz ve osteopeni saptananlarda risk faktörü ve sekonder etyolojiyi aydınlatmak için dosyalar incelendi.

Osteoporoz ve osteopeni tanısında DEXA (Dual enerji X-Ray absorbsiyometri) yöntemi ile ölçümler esas alındı. Lomber bölge (L₁₋₄) ve femur boyun (neck) T skorları değerlendirildi. Osteoporoz ve osteopeni tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği kriterler esas alındı. Osteoporoz için T skoru “- 2,5” ten küçük ; osteopeni için T skoru “- 2,5” ile “- 1” arası ; normal için T skoru “- 1” den büyük olarak alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş, çocuk sayısı, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, semptom varlığı, sigara ve alkol kullanımı, kafein alımı, diyetle alınan günlük kalsiyum miktarı, fiziksel aktivite, ailede ve kendisinde düşük enerjili kırık hikayesi, geçirilmiş ameliyatlar, sekonder hastalıklar ve kullandığı ilaçlar geriye dönük olarak araştırıldı.

Eğitim seviyesini belirlerken 1-9 yıl arası eğitim alanlar temel eğitilmiş olarak alındı. Semptom varlığı değerlendirilirken boy kısalması, kamburlaşma, kemik ağrısı ve kırık hikayesi araştırıldı. Çalışmalarda osteoporozda risk faktörü olan sigara kullanımının sınırı net belirtilmemiştir. Bazı çalışmalara dayanılarak 25 paket/ yıl üzerindeki içicilik osteoporozda risk faktörü olarak alındı (47). Günlük 30 gr ve üzerinde en az 20 yıl alkol alan hastalar kronik alkol kullanıcısı olarak nitelendirildi(47,52,53). Kafein alımı değerlendirilirken günlük içilen çay, kahve (türk kahvesi, neskafe, filtre kahve), kola alımı sorgulandı. Günlük 300 mg üzerindeki alımlar risk faktörü olarak değerlendirildi (47,55). İçeceklerdeki kafein oranları

belirlenirken tablo.2’deki miktarlar esas alındı (54). Günlük 1000 mg altında kalsiyum alanlar düşük kalsiyum alan gruba dahil edildi. Haftada en az 2 kez düzenli spor (yüzme, yürüyüş) yapanlar fiziksel olarak aktif kabul edildi. Osteoporoz için risk faktörü olan geçirilmiş ameliyatlar, sekonder hastalıklar ve kullandığı ilaçlar araştırıldı.

Sekonder osteoporoz etyolojisine yönelik istenmiş olan biyokimya tetkiklerinden ; üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ALP, ALT, total billirubin, tiroid stimulan hormon,serbest T₄, parathormon, kortizol, prolaktin, total testosteron ve serbest testesteron, 25 OH vitamin D, 24 saatlik idrarda kalsiyum , tam kan sayımı, sedimentasyon, protein elektroforezi geriye dönük olarak incelendi.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile incelenen biyokimya tetkikleri eş zamanlıydı. Dosya bilgilerine ve eş zamanlı biyokimyalarına ulaşamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Dosyalardan elde edilemeyen verilere hastalara telefon edilerek ve rutin poliklinik kontrolleri sırasında ulaşıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Bütün veriler ortalama ve SD olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler student T testiyle, süreksiz değişkenler ki-kare ve mann-whitney U testiyle karşılaştırıldı. Dağılımın geniş olduğu gruplarda sürekli değişkenler nonparametrik testle gruplara düşen hasta 7’den az olduğunda Fischer's Exact testi kullanıldı. Osteoporoz grubunda T skoruna etkili parametrelere bakılırken multipl regresyon analizi yapıldı. p değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tablo 2. İçeceklerdeki kafein oranları

İÇECEK	KAFEİN (MG/100 ML)
Çay	31
Türk kahvesi	73
Neskafe	44
Filtre kahve	73
Kola	15
Diyet kola	9

4. BULGULAR

2003 Ocak - 2008 Ocak tarihleri arasında geriatri polikliniğine toplam 204 erkek hasta başvurmuştu. Bu hastalardan kemik mineral yoğunluğu ölçümü 95'inden istenmiş, 109'undan istenmemişti. 95 hastanın kemik mineral yoğunluğu ölçümü değerlendirildiğinde 51 (% 53)'inde osteoporoz, 25 (%26)'inde osteopeni ve 19'u normal sınırlarda saptandı. Osteoporoz saptananlardan 3 ve osteopeni saptananlardan 1 hastanın dosya bilgileri eksik olduğundan çalışma dışında bırakıldı. Yıllara göre hastaların dağılımı Tablo 3'te gösterildi.

Çalışmaya alınan toplam 72 olguya ait demografik veriler Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 3. Yıllara göre hastaların dağılımı

YIL KMY Durumu	2007	2006	2005	2004	2003	Toplam
Osteoporoz	17	9 (7)	11	7	7 (6)	51 (48)
Osteopeni	6	4 (3)	8	4	3	25 (24)
Normal	8	2	3	3	3	19
Bakılmayan	13	10	24	27	35	109
Toplam Erkek	44	25	46	41	48	204
Toplam Hasta	212	118	194	193	199	916

* parantez içindekiler çalışmaya alınan hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4. Tüm Olgulara Ait Demografik Veriler

Parametreler	Ortalama değer $\pm$ SS
Ortalama yaşı	72.4 $\pm$ 7
Ağırlık (kg)	72.2 $\pm$ 10
Boy (m)	1.7 $\pm$ 0.1
VKİ (kg/m ²)	25 $\pm$ 3
Semptom Var Yok	29 43
Eğitim düzeyi Temel eğitim Lise ve üzeri	48 23
Sigara kullanımı Var Yok	34 38
Alkol kullanımı Var Yok	7 65
Kafein kullanımı Var Yok	40 32
Kalsiyum kullanımı Var Yok	49 23
Fiziksel aktivite Var Yok	34 38
Ailede kırık öyküsü Var Yok	7 65
Hastalık öyküsü Var Yok	62 10
Ameliyat öyküsü Var Yok	7 65
İlaç öyküsü Var Yok	20 52

Hiç çocuđu olmayan 5 hasta mevcuttu. Bunlardan 4'ü evliydi. Evli hastalardan çocuđu olmayan 1 hastada hipogonadizm tespit edildi.

Hastaların ilk başvurulda ya da sonrasında ortaya çıkan semptom varlığı incelendi. Başvurulda ya da sonrasında kırık hiçbir hastada gözlenmezken boy kısalması 9, kamburlaşma 4, kemik ağrısı 23 hastada gözlemlendi. Hastaların bir kısmında tek semptom mevcutken bir kısmındaysa birden fazla semptom mevcuttu. Hastaların % 40 (n:29)'ında semptom varlığı nedeniyle kemik mineral yoğunluğu ölçümü istendiğı saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm Olgulardaki Semptomlar

SEMPATOM	n	%
Boy kısalması	9	12,5
Kamburlaşma	4	5,5
Kemik ağrısı	23	32
Kırık öyküsü	0	0

Olguların alışkanlıkları incelendiğinde risk faktörü oluşturacak sigara kullanımına 34 (% 47) hastada rastlandı. Çalışmamızda hayatının herhangi bir döneminde sigara kullanmış olan 45 hasta mevcuttu. Tüm olgularda ortalama sigara kullanımı 27,7 paket/yıl olarak bulundu. Kronik alkol kullanımına 7 (% 9,7) hastada rastlandı. Günlük 300 mg üzerinde kafein alım alışkanlığına 40 hastada (%55,5) rastlandı.

Diyetle günlük 1000 mg üzerinde kalsiyum alımı 49 (% 68) hastada vardı. Bu hastalar içerisinde herhangi bir nedenle kalsiyum efervesan kullanımı yoktu.

Çalışmamızda 34 (% 47) hastanın fiziksel olarak hareketli bir yaşam sürdüğü ve bunların büyük bir kısmının düzenli yürüyüş yaptığı tespit edildi.

Birinci derecede akrabalarda kırık varlığı 7 (% 9,7) hastada tespit edildi. Bunların hepsinde femur başı fraktürü mevcuttu.

Osteoporoza neden olabilecek geçirilmiş ameliyatlara 7 hastada rastlandı. Bu hastaların 6'sı gastrektomi geçirmiş, 1 hasta hipertiroidiye yol açan nodül nedeniyle ameliyat edilmişti.

Çalışmamızda osteoporoza neden olan sekonder hastalıklar içerisinde en sık endokrin nedenlere rastlanmaktadır (% 63). Endokrin nedenler arasında en sık hipogonadizm tespit edildi. Hipertiroidi saptanan 13 hasta içerisinde subklinik hipertiroidi 9 hastada rastlandı. Malignite 3 hastada tespit edildi. Bunlar prostat kanseri, böbrek kanseri ve multipl myelomdu. Kronik böbrek hastalığı (KBY) 9 hastada rastlandı. KBY etyolojisinde en sık hipertansiyon ve diyabet bulundu. Kronik karaciğer hastalığı tespit edilen 1 hastada hepatit C mevcuttu. Ayrıca ALT yüksekliği tespit edilen 3 hastada hepatosteatoz saptandı. Nörolojik hastalıklar içerisinde en sık Parkinson Hastalığına rastlandı. Hiperkalsiüri olan 1 hasta tespit edildi.

Hastaların osteoporoza neden olan sekonder hastalıkları tablo 6'da verildi. Ayrıca osteoporoz etyolojisinde yer almayan hastalıkları tablo 7'de belirtildi. Bunların arasında en sık hipertansiyona (% 55,5) rastlandı.

Tablo 6. Olgularda osteoporoza neden olan sekonder hastalıklar

		n	%
Endokrin nedenler		45	63
	Diyabet	12	16
	Hipertiroidi	13	18
	Hiperparatiroidi	11	15
	Hipogonadizm	22	30
Malignite		3	4
Anemi		5	6
Kronik Böbrek Hastalığı		9	8
Kronik Karaciğer Hastalığı		1	1
Kronik Akciğer Hastalığı		10	13
	KOAH	8	11
	Astım	2	2
Nörolojik Hastalık		12	16
	Parkinson Hastalığı	7	9
	Geçirilmiş İnme	2	2
	Demans	3	3
D vitamini Eksikliği		4	5
Hiperkalsiüri		1	1

Tablo 7. Diğer hastalıklar

		n	%
Hipertansiyon		40	55,5
Hiperlipidemi		13	18
Hipotiroidi		9	12,5
Prostat Hipertrofisi		17	23
Hepatosteatoz		3	4
Kalp Hastalıkları		5	6
	Koroner By Pass	3	4
	Aort Kapak Replasmanı	1	2
	Aritmi	3	4

Kemiğe toksik ilaçlar incelendiğinde en sık inhale steroid kullanımına rastlandı. Sistemik kortikosteroid kullanımına ise 1 hastada rastlanmış olup idiyopatik trombositopeni tanısı mevcuttu. L-tiroksin kullanımına 8 hastada rastlandı. Hiç ilaç kullanmayan 7 hasta bulundu. Olguların osteoporoz etyolojisinde yer alan ilaç kullanımı tablo 8’de ve kullandığı diğer ilaçlar tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 8. Olgularda osteoporoza neden olan ilaçlar

		n	%
Kortikosteroidler			
	Sistemik	1	1
	İnhale	9	12,5
L- tiroksin		8	11
Antiasit		5	6
İlaç Kullanmayan		7	9

Tablo 9. Diğer ilaçlar

	n	%
Antihipertansif	40	55,5
Antihiperlipidemik	13	18
OAD	9	12,5
İnsülin	2	2
Aspirin	20	27
Antiparkinson	7	9
Propicil	3	4

Hastaların maligniteye yönelik istenen hemogram, sedimentasyon ve protein elektroforezi tetkiklerinden 1 hastada monoklonal gammopati saptanarak multipl myelom tanısı kondu ; anemi saptanan 5 hastanın 3'ünde talasemi minör,1'inde demir eksikliği,1'inde B₁₂ eksikliği vardı. ALT yüksekliğine 4 hastada rastlandı. Bunlardan 1'inde hepatit C pozitifliği olup diğer hastalarda ALT yüksekliği hepatosteatoza bağlandı. ALP yüksekliği olan 5 hasta saptandı.1'i hepatit C pozitif olan hastaydı.1 hastada paratiroid adenomu mevcuttu. Diğer 3 hastadaki ALP yüksekliği ALT,T.Bilirubin ve GGT değerleri normal sınırlarda olduğundan yükseklik kemik yıkımına bağlandı.

Parathormon yüksekliği saptanan 11 hastadan 2'si adenom tanısı ile opere edildi. Diğer 9'unda etyolojide net sonuca ulaşamadığından takibe alındı. Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki parathormon yüksekliği bu 11 hastanın içine dahil edilmedi.

Hipotiroidi 9 hastada saptanmış olup bunlardan 8'i tiroksin tedavisi altındaydı. Tiroksin tedavisini en az alan 2 yıl,en çok alan ise 10 yıl almaktaydı.

Hastalardan hiçbirinde prolaktin yüksekliğine rastlanmadı. Kortizol düşüklüğüne 1 hastada rastlandı. Bu hasta sistemik kortizol tedavisi altındaydı. Serbest testosteron düşüklüğüne 22 hastada rastlandı.

D vitamini eksikliği tanısında 25 OH vitamin D düzeyine bakıldı. Hastaların 4 tanesinde D vitamini düzeyi 20 $\mu\text{g/l}$ ' nin altında bulundu.

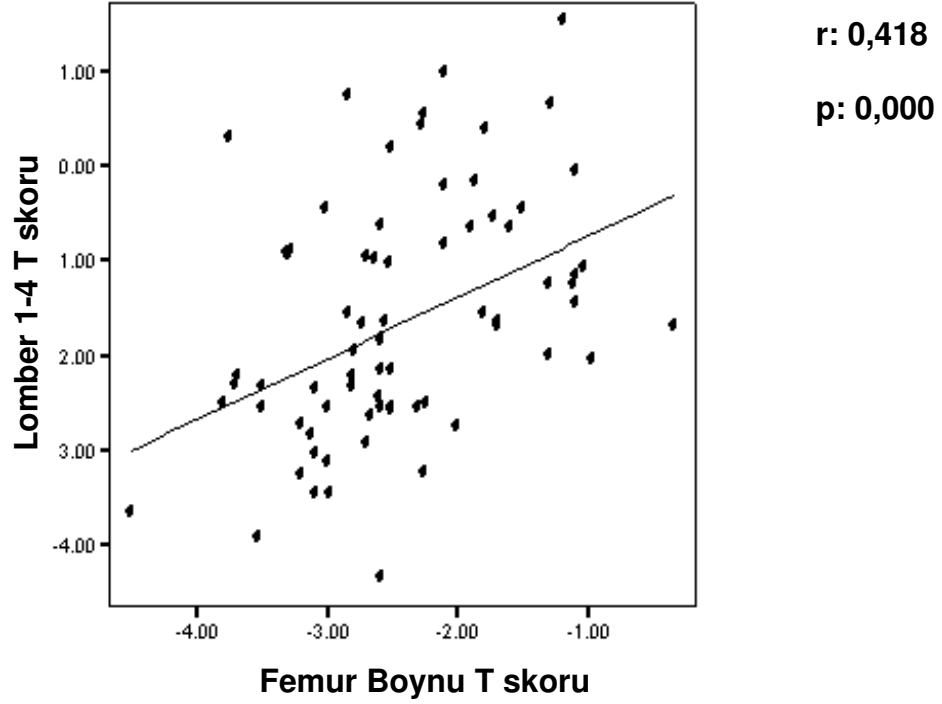
Hastaların diğer biyokimya tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmadı.

Olgulara ait biyokimyasal veriler Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Biyokimyasal sonuçlar

Parametreler	Ortalama değer $\pm$ SS
ALP (μl)	79,8 $\pm$ 47
Kalsiyum (mg/dl)	9.2 $\pm$ 0.5
Fosfor (mg/dl)	3.2 $\pm$ 0.5
PTH (pg/ml)	56.1 $\pm$ 32.3
TSH (miü/ml)	2,29 $\pm$ 5,3
Serbest T4 (ng/dl)	1.3 $\pm$ 1
Prolaktin (ng/ml)	9 $\pm$ 3.8
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	11.7 $\pm$ 3
LH (miü/ml)	5.1 $\pm$ 4.2
Total testosteron (ng/dl)	435.5 $\pm$ 195
Free testoteron (pg/ml)	8.4 $\pm$ 2.8
25 OH vitamin D ($\mu\text{g/l}$)	168.4 $\pm$ 129.5
İdrar kalsiyumu (mg/gün)	168.4 $\pm$ 129.5
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	22 $\pm$ 15

Tüm olgularda ortalama femur boynu T-skoru “ -2.4 ± 0.8 ” iken lomber bölgede “ -1.7 ± 1.3 ” bulundu. Femur boynu ile lomber bölge T-skoru arasında pozitif yönde bir ilişki görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Femur boynu ve lomber bölge arasındaki T-skoru ilişkisi

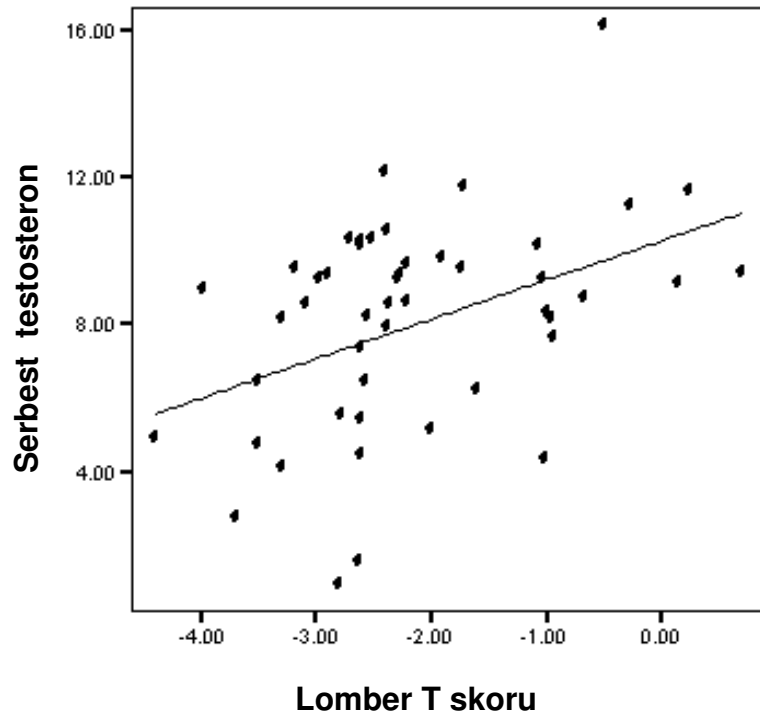
Hastalar T-skoruna göre osteoporoz (n: 48) ve osteopeni (n: 24) olarak iki gruba ayrıldığında osteoporoz grubunun daha yaşlı, daha yüksek prolaktin ve LH değerine sahip olduğu görüldü. Osteoporoz grubunda 24 saatte idrarla kalsiyum kaybının daha fazla olduğu, bu farklılığın anlamlı olmadığını bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Osteoporoz ve osteopenili hastalarda bulguların karşılaştırılması

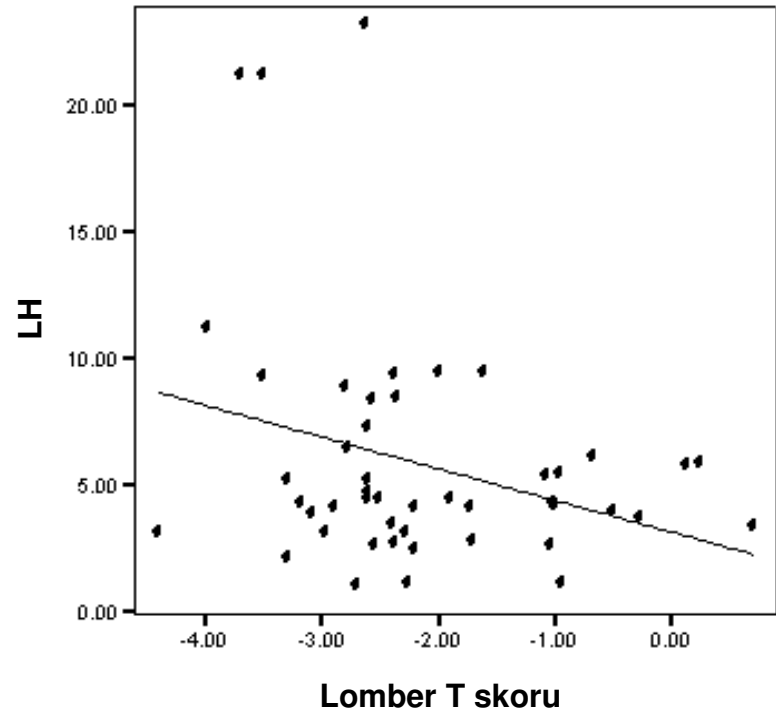
Parametreler	Osteoporoz OD±SS n:48	Osteopeni OD±SS n:24	p
Yaş	73.8±7	69.7±6.4	0.020
VKİ (kg/m ²)	24.8±3	25.5±3	0.382
Çocuk sayısı	2±1	2±1	0.769
Eğitim (Temel eğitim)	32	17	0.732
Semptom varlığı	23	6	0.063
Sigara kullanma	23	11	0.868
Alkol kullanma	6	1	0.264
Kafein kullanma	29	11	0.244
Kalsiyum alma	33	16	0.859
Egzersiz varlığı	23	11	0.868
Ailede kırık varlığı	5	2	0.780
Sekonder hastalık varlığı	42	20	0.632
İlaç kullanımı	16	4	0.139
Ameliyatlar	6	1	0.264
Kalsiyum (mg/dl)	9.2±0.6	9.3±0.4	0.673
Fosfor (mg/dl)	3.2±0.6	3.2±0.5	0.964
PTH (pg/ml)	56±33.8	56.4±29.7	0.965
Serbest T4 (ng/dl)	1.2±0.8	1.5±1.4	0.343
TSH (miü/ml)	2.4±5.6	2.1±4.5	0.860
Prolaktin (ng/ml)	9.8±3.8	7.5±3.3	0.013
Kortizol (µg/dl)	11.9±3.2	11.1±2.9	0.291
LH (miü/ml)	5.8±4.8	3.7±1.8	0.034
Total testosteron (ng/dl)	405.5±211	495.5±144.4	0.064
Free testoteron (pg/ml)	8±2.9	9.2±2.5	0.084
25 OH vitamin D (üç/l)	40.5±20.7	34.7±13.2	0.217
İdrar kalsiyumu(mg/gün)	189±136	127±106.4	0.055

Osteoporoz grubunda egzersiz yapan hastaların, yapmayanlara göre femur boynu T skoru daha düşük bulundu (egzersiz yapan: -3.25 ± 0.6 , egzersiz yapmayan: -2.72 ± 0.3 , $p:0.001$). Benzer şekilde ailede kırık öyküsü olanlarda da T skoru düşüktü (Kırık olanlar: -3.44 ± 0.3 , olmayanlar: -2.86 ± 0.5 , $p:0.013$).

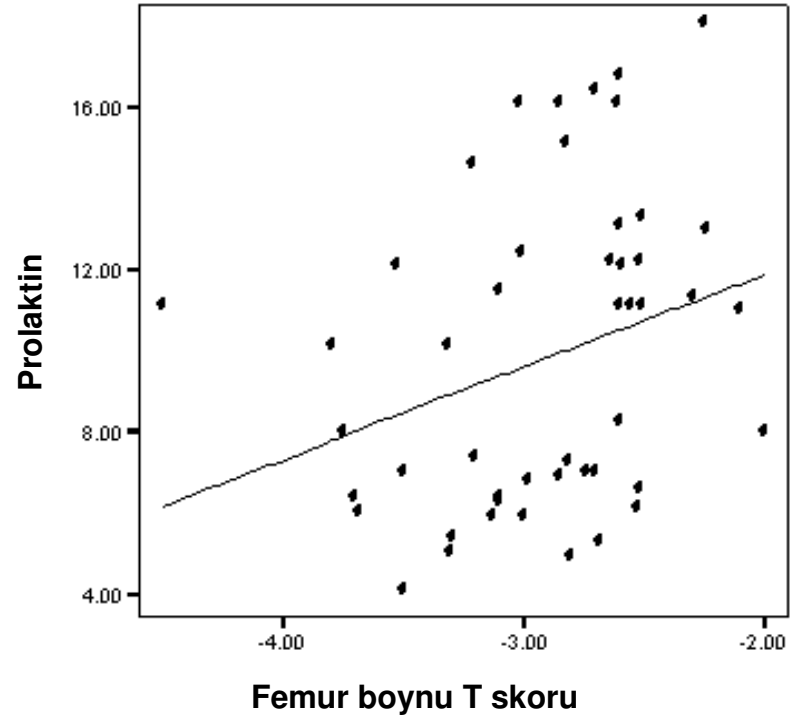
Lomber T skorunun sekonder hastalık varlığından etkilendiği görüldü (sekonder hastalık var : -2.39 ± 1 , yok: -1.3 ± 1.2 , $p:0.04$). Osteoporoz grubunda LH düzeyi arttıkça hastalarda lomber osteoporoz artmakta iken ($r: -0.293$, $p:0.43$), serbest testosteron artışı ile lomber osteoporoz azalmaktaydı ($r:0.420$, $p:0.003$). Yaş ($r: 0.01$, $p:0.948$) ve ağırlık ($r:0.078$, $p:0.596$) ile lomber osteoporoz arasında ilişki görülmedi. VKİ arttıkça femur boynu osteoporozu azalmaktaydı ($r:0.373$, $p:0.009$). Benzer ilişki ağırlık artışı ($r:0.287$, $p:0.048$) ve prolaktin artışı ($r:0.296$, $p:0.041$) ile de görüldü (Şekil 2,3, 4, 5, 6).



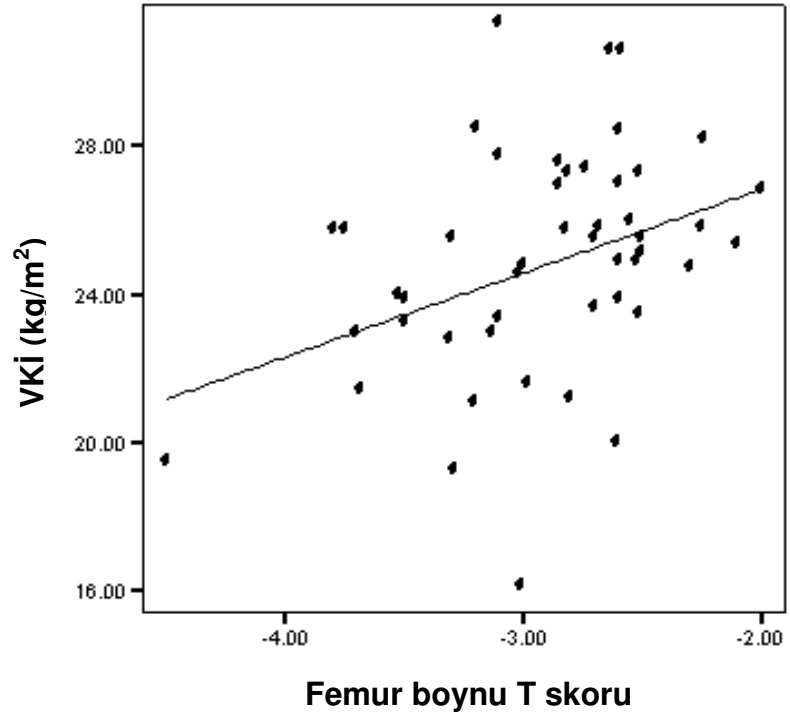
Şekil 2. Lomber T skoru - serbest testosteron korelasyonu



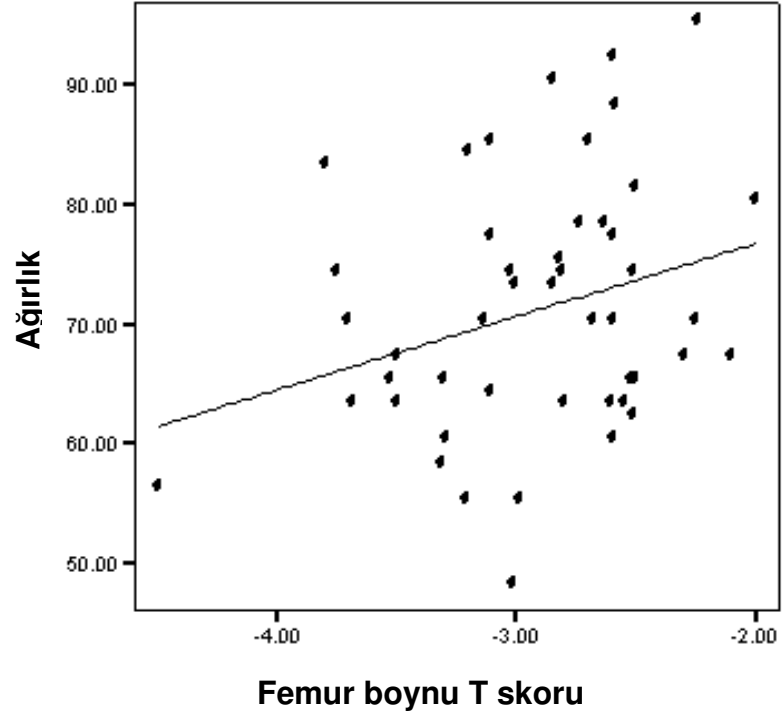
Şekil 3. Lomber T skoru - LH korelasyonu



Şekil 4. Femur boynu T skoru - prolaktin korelasyonu



Şekil 5. Femur boynu T skoru - VKİ korelasyonu



Şekil 6. Femur boynu T skoru - ağırlık korelasyonu

Lomber bölge T skoru ile risk faktörlerine regresyon analizi ile bakıldığında en önemli risk faktörü yaş olarak görüldü (Beta:-0.320, p: 0.015). Diğer parametrelerle ilişki görülmedi.

Osteopeni grubunda semptomu olan hastalara bakıldığında femur boynu T skorunu daha düşük olduğu görüldü (semptomlu: -1.87 ± 0.4 , semptomsuz: -1.38 ± 0.4 , p:0.026). Lomber bölgede T skoru ile semptom arasında ilişki yoktu. Öte yandan ağırlık (r:-0.585, p:0.03) ve vücut kitle indeksi arttıkça (r:-0.472, p:0.02) lomber bölge T skoru artmaktaydı. Benzer ilişki femur boynu T skoru ile sadece ağırlık arasında bulundu (r:-0.407, p:0.049). Lomber ve femur boynu T skoru eğitim seviyesi, sigara ve alkol kullanma, kafein alımı, kalsiyum alımı, fiziksel aktivite, sekonder hastalıklar, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve geçirilmiş operasyonlardan etkilenmemişti.

Değişik çalışmalarda erkek osteoporozunda sekonder nedenlerin % 30-60 civarında olduğu bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda sekonder osteoporoz oranı % 85 (n:41) olarak bulundu. Diğer % 15 (n:7) hasta senil osteoporoz olarak değerlendirildi. Osteopeni tespit edilen hastaların ise % 16 (n:4)' sında hiçbir sekonder etyolojiye rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda erkek osteoporozu üzerine araştırmalar artmasına rağmen Türkiye ve dünyada erkek osteoporozunu değerlendirmede veriler yetersizdir. Bu yetersizliğin en önemli sebebi, osteoporozun ve osteoporozla ilgili kırık oluşumunun genellikle postmenapozal ve yaşlı kadınların hastalığı olarak düşünülmesidir. Oysa ki erkeklerdeki kalça kırığı sonrası mortalite oranı kadınlara nispeten 2-3 kat daha fazladır (7). Ayrıca, kalça kırığı olan erkeklerin % 50'si devamlı bakıma gerek duyarken, % 80'i kırık öncesi fonksiyonel bağımsızlıklarına kavuşamamaktadırlar (8).

Osteoporoz risk faktörleri esasen osteoporoz gelişme riski olan kişilerin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Osteoporoz için yüksek riskli durumlar ve diğer risk faktörleri erkekte de sorgulanmalı, osteoporoz için risk faktörü taşıyan erkekler belirlenmelidir. Erkek osteoporozunda primer sebep yaşlanma ve genetik faktörler olmasına rağmen, osteoporoz vakalarının % 30-60'ı sekonder risk faktörlerinden bir veya daha fazlası ile ilişkilidir (10). Bizim çalışmamızda herhangi bir risk faktörü veya sekonder hastalığa bağlı osteoporoz % 85 oranında görüldü. Diğer % 15 hasta yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak değerlendirildi. Bizde bu oranın yüksek olmasının nedeni ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemesinin yapılmış olmasına bağlı olabilir. Geniş halk kitlelerinin tarandığı bu tür çalışmalarda ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemeleri çoğu zaman yapılamamakta; olguların da farkında olmadıkları bir takım endokrin ve metabolik hastalıklar gözden kaçabilmektedir.

Kadınların aksine erkek osteoporozunda sekonder nedenler ön plandadır(10). Bizim çalışmamızda sekonder osteoporoz oranını % 85 olarak bulduk. Ülkemizde erkekte geriatric yaş grubunda sekonder osteoporoz oranı verebilecek bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda erkeklerdeki sekonder osteoporoz nedenleri ve risk faktörleri genellikle dışlanmakta ya da primer (senil) osteoporoz hastaları çalışmalara dahil edilmektedir (6,56,57,58).

Aktaş ve ark.'ı 22-85 yaşları arasında 55 erkek hastada yaptıkları çalışmalarında sekonder osteoporoz oranını % 67 olarak bulmuşlar, sekonder nedenlerin büyük kısmını sigara, alkol, kafein kullanımı gibi alışkanlıklardan daha çok hastalıkların oluşturduğunu ifade etmişlerdir (59). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler biçimde sekonder osteoporoz oranı yüksektir. Aktaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada sekonder hastalıklar içinde birinci sırayı endokrin hastalıklar, ikinci sırayı diyabet, üçüncü sırayı da gastrointestinal sistem sorunları oluşturmuştur. Bizim çalışmamızda ise sekonder hastalıklar içinde en sık endokrin hastalıklar (% 63), ikinci olarak da nörolojik hastalıklar (% 16) bulunmaktadır. Diğer çalışmaya oranla bizim çalışmamızda nörolojik hastalıkların fazla olmasının nedeni yaş grubu ortalamamızın (72.4 ± 7) yüksek olmasıdır.

Çalışmamızın diğer önemli bir sonucu, osteoporoza neden olan sekonder hastalıkları olanlarda lomber bölge daha çok etkilenmiştir. Sekonder hastalığı olanlarda lomber T skoru " -2.39 ± 1 " iken, sekonder hastalığı olmayanlarda T skoru " -1.3 ± 1.2 " dir ($p:0.04$). Bu da daha önceki çalışmaları desteklemektedir Aktaş ve ark.'ı sekonder osteoporoz oranını yüksek buldukları çalışmalarında daha çok lomber bölgenin etkilendiğini göstermişler (59). Hummer ve ark.'ı da prolaktin yükselten antipsikotik kullanan 75 şizofreni hastasında yaptıkları çalışmalarında kadınlara oranla erkeklerde lomber bölgenin KMY'nu daha düşük bulmuşlardır (60).

Tüm araştırmalara rağmen osteoporotik erkeklerin % 50'sinde hiçbir etyolojik faktör bulunamayabilir (10). Bizim çalışmamızda osteoporoz ve osteopeni grubu birlikte değerlendirildiğinde etyolojik faktör saptayamadığımız hasta oranı % 15'dir.

Kanada osteoporoz topluluğu (OSC: *Osteoporosis Society of Canada*) 2002 kılavuzu erkeklere özel olmamakla birlikte, 65 yaş üzerindeki herkese 2-3 yılda bir KMY ölçümü yapılmasını önermektedir (61,62). Düşük vücut ağırlığı, kifoza, 49 yaşından önce kolay kırık hikayesi, uzun süre glukokortikoid kullanımı ve klinik risk faktörleri olan 65 yaş üzerindeki

erkeklerde KMY, lomber düz grafiler veya her ikisinin beraber yapılmasını önermektedirler(61). 50 yaşın altında bir major risk faktörü olan erkek veya postmenapozal kadında KMY ölçümü yapılmasını önermektedirler. OSC ye göre 65 yaş üzerindeki her kadın osteoporoz ve kırık için yüksek riskli olduğundan KMY ölçümü yapılması uygundur, fakat 65 yaş üzerindeki erkeği taramak için kılavuz yoktur, öneriler vardır (61). Uluslararası osteoporoz kuruluşu (NOF: *National Osteoporosis Foundation*) kılavuzunda 65 yaş üzerindeki her kadında KMY ölçümünü önerirken erkekte sadece osteoporoz için yüksek risk faktörü (hipogonadizm, 6 aydan uzun glukokortikoid kullanımı, cushing sendromu, düz grafide osteopeni, nontravmatik yeni kırık, ileri yaş, alkol bağımlılığı) olanlarda KMY ölçümünü önermektedir (63). Bizim çalışmamızda bu kılavuzları destekler şekilde en önemli risk faktörü yaş olarak bulunmuştur.

UK (*United Kingdom*) konsensus grubu; yaştan bağımsız olarak düz grafide osteopenisi, düşük travmatik kırığı olan veya glukokortikoid tedavisi alan erkeklerde KMY ölçümünü önermektedir (64). Bu yeni çalışmaların sonuçları ve kılavuzları gözden geçirdiğimizde 65 yaş üzerinde olmanın major risk faktörü sayılabileceğini ve geriatric yaş grubundaki tüm erkeklerin de osteoporoz için KMY ile taranmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın diğer önemli bir sonucu da düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile osteoporoz arasında bulduğumuz ters korelasyondur. VKİ ve vücut ağırlığı düşük olanlarda femur boynu T skoru daha düşüktür. Cifuentes ve ark. düşük vücut ağırlığının osteoporoz ve kırık riskini artırdığını göstermişlerdir (65).Cankurtaran ve ark. 65 yaş üstü 464 erkek hastayı taradıkları çalışmalarında düşük vücut ağırlığı ve düşük VKİ' yi erkekte risk faktörü olarak bulmuşlardır (6). Bizim bulgularımızda bu çalışmaları desteklemektedir. Hem osteoporoz hem de osteopeni grubunda vücut ağırlığı ile femur boynu osteoporozu arasında ters korelasyon bulduk. Benzer şekilde osteoporoz grubunda femur boynu ile VKİ arasında da

aynı ilişkiye rastladık. OSC 2002 kılavuzu 57 kg'ın altında olmayı osteoporoz için minör risk faktörü olarak kabul etmiş, erkek için ayrı spesifik bir değer vermemiştir.

Alkol ve sigara kullanımı, kafein alımı gibi bazı risk faktörlerinin kemik kaybına neden olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar sigara kullanımının her iki cinsten KMY' nu olumsuz etkilediğini, osteoporoz için orta derecede risk faktörü olduğunu belirtmektedir (66, 67, 68). Başaran ve ark.'ı 1015 kişilik erkek ve kadında nikotin alımının KMY üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında osteoporotik erkeklerde nikotin alımının toplam femur üst uç KMY' nu etkilediğini bulmuşlardır. Bunun yanında erkekte KMY ile sigara arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (69,70). Çalışmamızda osteoporoz için riskli olabilecek sigara kullanımına % 47 (n:34) hastada rastladık. Osteoporoz ve osteopeni grubu arasında sigara kullanımında anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca sigara kullanımıyla lomber ve femur boynu KMY arasında ilişki bulamadık.

İlmlı alkol kullanımının KMY üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Rapuri ve ark.'ı çalışmalarında bunu kanıtlamışlardır (71). Ilich ve ark.'ı günlük 8 gr'a kadar alkol alımını ılımlı içici olarak niteledikleri yaşlı kadınlarda yaptıkları çalışmalarında yoğun alkol kullanımının lomber bölge KMY'nu olumsuz etkilediğini tespit etmişlerdir (47). Hernandez-Avila ve ark.'nın 85.000 kadında yaptıkları çalışmada günlük 25 gr ve üzeri alkol alımının kalça kırık riskini artırdığını belirtilmektedir (53). Biz çalışmamızda günlük 30 gr ve üzeri alkol kullanımını yoğun içicilik olarak aldık ve % 9,7 (n:7) hastada rastladık.

Kafeinin KMY ve kırık üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Ayrıca kalsiyum alımı ile kafeinin KMY üzerine olumsuz etkisinin engellenebileceği vurgulanmaktadır (72,73). Lloyd ve ark.'ı postmenapozal kadınlarda 1400 mg kafein alımını kalsiyum alımından bağımsız olarak 2 yıl değerlendirmişler ve olumsuz etkiye ait kanıt bulamamışlardır (74). Rapuri ve ark.'ı ise günlük 300 mg üzeri kafein alan postmenapozal kadınlarda lomber bölgede ciddi kemik kaybı tespit etmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda günlük 300 mg ve üzeri kafein alımı

%55,5 (n:40) oranındadır. Çalışmamızdaki olguların sigara, alkol kullanımı ve kafein alımı gibi alışkanlıkları ile KMY'ı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık. Hasta sayımızın az oluşunun bunda etkili olduğu düşüncesindeyiz. Bütün bu sonuçlar sigara ve alkol kullanımı, kafein alımı ve KMY arasındaki ilişkinin aydınlatılması gerektiği yönündedir. Ayrıca ülkemizde bu konuda çok sayıda denekle yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Beslenme alışkanlıkları açısından kalsiyum ve D vitamini tüketimi önemlidir. Yapılan birçok çalışmada büyüme sırasında alınan kalsiyum ile KMY ve kemik kütlesi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. 9-20 yaşları kemik kütlesini doruk seviyeye ulaştırmada önemli bir dönemdir. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde süt ve sütlü gıdalardan zengin beslenen kişilerde, osteoporotik kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda diyetle günlük 1 gr üzerinde kalsiyum alma alışkanlığı tüm olguların % 68 (n:49)'inde rastlandı. Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de osteoporozdan korunmada diyetle yeterli kalsiyum alımı ve dengeli beslenme önemlidir ve profilaktik kalsiyum alımı erkekte de teşvik edilmelidir.

Egzersiz kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörlerden birisidir. Mekanik yüklenme lokal kemik cevabını uyarmaktadır. Yeterli egzersiz osteoporozdan korunmada önerilmektedir. Yakın zamanlı çalışmalar da bunu desteklemektedir. Cranney, çalışmasında osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda KMY yükseltmek için egzersizi önermektedir (75). Yaşamın bir döneminde dahi yapılan fiziksel aktivitenin kemik sağlığını koruduğu öne sürülmektedir (76). Sinaki, doğru yapılan egzersiz programlarıyla kas-iskelet sistemindeki değişikliklerin osteoporozdan korumadaki etkisini belirtmiştir (77). Cankurtaran ve ark.'ı yaptıkları çalışmada erkeklerde fiziksel inaktivitenin osteoporoz riskini artırdığını göstermişlerdir (6). Bu bulgulara zıt olarak çalışmamızda, osteoporoz grubunda fiziksel olarak aktif olanlarda femur boyun osteoporozu daha yüksek bulundu. Lomber bölge osteoporozuyla

ise ilişki saptanmadı. Bunda hastaların günlük fiziksel aktiviteleri konusunda yanlış bilgi vermelerinin rol oynadığı görüşündeyiz.

Yapılan çalışmalarda osteoporozdan korunmada eğitim düzeyinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Eğitim düzeyi yüksek olanlarda osteoporoz oranının düşük olduğu saptanmış. Eğitim düzeyinin farkındalık açısından önemli olduğu vurgulanmış, düşük düzeyde olmasının olumsuz bir etken olduğu ifade edilmiştir (78). Bizde lise ve üzeri eğitim almış hasta oranı % 31'dir. Eğitim düzeyi ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Aktaş ve ark.'ında bu oran % 49 olarak bulunmuştur (59). Bizde bu oranın düşük olmasının nedeni olgularımızın yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Ailede kırık öyküsünün bulunması osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aktaş ve ark.'ının çalışmalarında ailesinde düşük enerjili kırık hikayesi olanların oranı %10,9 dur(59). Bizim çalışmamızda da benzer olarak birinci derecede akrabada kırık % 9,7'dir. Diğer çalışmadan farklı olarak ailede kırık öyküsü olanlarda olmayanlara oranla femur boyun osteoporozunu daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk (p:0,0013).

Çalışmamızdaki olgularda kırık öyküsü yoktu. Fakat boy kısalması ve kamburlaşma yakınması olanlar mevcuttu. Boy kısalması ve kamburlaşma yakınması olanların vertebral düz grafilerinin verilerine dosyalardan ulaşamadı. Eğer bu veriler elimizde olsaydı belki de lomber vertebra çökme kırığı olanlar saptanabilecekti. Bu nedenle çalışmamız, yaşlıda boy kısalması ve kamburlaşma yakınması olanlarda kırık ile KMY ilişkisini açıklamakta yetersiz kalmıştır.

Erkek osteoporozunun en önemli sekonder sebeplerinden biri hipogonadizmdir. Aktaş ve ark.'ı yaptıkları çalışmada % 40 oranında cinsel fonksiyon bozukluğu ve hipogonadizm saptamışlardır (59). Bizim çalışmamızda ise hipogonadizm oranı % 30 dur. Biz hipogonadizm tanısı için serbest testosteron ve LH değerlerini kullandık. Birçok erkekte yaşlanmayla birlikte

hipogonadizm aşikar gelişmeyebilir. Testosteron eksikliğine rağmen yeterli seksüel fonksiyona sahip olabilirler veya LH düzeylerinde belirgin artışa rağmen total testosteron düzeyleri normal olabilir. Bu nedenle erkekte yaşa bağlı kemik kaybında seks steroid hormon eksikliğinin major bir neden olmayacağı düşünülmüştür. Fakat hipogonadal erkeklerin % 50 sinde kalça kırığı, % 20 sinde vertebra kırığı görülmektedir (79). Birçok çalışma erkekte total ve serbest testosteron ile KMY arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (80,81,83). Biz de çalışmamızda bu çalışmaları destekler biçimde serbest testosteron azalışı ve LH artışı ile lomber osteoporozun negatif yönde arttığını bulduk. Altmış yaş üzeri erkeklerde hipogonadal semptomların sorgulanması ve osteoporoz saptananlarda en azından serbest testosteron ve LH seviyelerine bakılması önemlidir.

Son zamanlarda seks hormonları ile ilgili erkekte yapılan bir çok çalışma biyoyararlanımlı östrodiol azalması ile erkekte kemik kaybı arasında daha güçlü ilişkiler bulmuştur (36,80,81,82,83,84,85). Biz hastalarımızın östrojen değerlerine dosyalardan ulaşamadığımızdan bu konuda yorum yapamadık.

Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperkalsiüri olanlarda osteoporoz oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Giannini ve ark. hiperkalsiürinin postmenapozal kemik kaybının en yaygın özelliği olduğunu göstermişler, hiperkalsiüri olanların % 50'sinde osteoporoz tespit etmişlerdir (86). Trinchieri ve ark. idiyopatik hiperkalsiüri olanlarda % 57, normokalsiüri olanlarda % 44 oranında osteoporoz tespit etmişlerdir (87). Kanberoğlu ve ark. da postmenapozal 50 vakalık çalışmalarında osteoporozu olanlarda hiperkalsiüri oranını yüksek bulmuşlardır (% 68) (88). Çalışmamızda hiperkalsiüri olan bir hasta tespit edildi. Osteoporoz grubunda osteopeni grubuna oranla 24 saatte idrarla kalsiyum kaybı daha fazlaydı, fakat bu farklılık anlamlı bulunmadı (p:0,055). Biliyoruz ki hiperkalsiüri diyetle alınan kalsiyum düzeyinden etkilenmektedir. Diyetteki kalsiyum alımı artırıldıkça hiperkalsiüri aşikar hale gelebilmektedir. Günlük 1 gr üzerinde kalsiyum alan hastaların

kalsiyum alımını daha fazla artırabilseydik belkide hiperkalsiürileri aşıkâr hale gelecekti. Diğer taraftan kalsiyum atılımının osteoporozun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu hala açıklığa kavuşmayı beklemektedir.

Erkek osteoporozundaki tüm yetersiz çalışmalara rağmen biliyoruz ki osteoporotik kırık sonrası morbidite ve mortalitenin erkeklerde kadınlardakine oranla daha yüksek olmasından dolayı osteoporoz kadınlar kadar erkekte de önemlidir. Osteoporozda modifiye edilebilecek risk faktörleri olan sigara, alkol kullanımı, fiziksel aktivite, vitamin D ve kalsiyum alımı, kemik rezorbsiyonu yapan ilaçlardan kaçınılması gibi konular üzerinde dikkatle durulmalı ve yaşlı erkekler bu konuda eğitilmelidir. Altmışbeş yaş üzerinde olmak major risk faktörü sayılmalı ve geriatric yaş grubundaki erkeklerin osteoporoz açısından taranmasına yeterli önem verilmelidir. Kadınların aksine erkek osteoporozunda sekonder (% 50-70) nedenler ön plandadır. Bu nedenle laboratuvar incelemeleri daha geniş tutulmalıdır.

6. ÖZET

Amaç : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geriatri Polikliniğine başvuran osteoporoz ve osteopeni saptanmış erkek hastalarda, risk faktörleri ve sekonder etyolojiyi incelemek.

Yöntem : Ocak 2003-2008 arasında polikliniğe başvurmuş 60 yaş üzerindeki erkek hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların KMY, çocuk sayısı, boy, ağırlık, VKİ, eğitim düzeyi, semptom varlığı, sigara ve alkol kullanımı, kafein alımı, günlük kalsiyum alımı, fiziksel aktiviteleri, kendisinde ve ailesinde düşük enerjili kırık hikayesi, geçirilmiş ameliyatları, sekonder hastalıkları, kullandığı ilaçları ve biyokimya tetkikleri araştırıldı.

Bulgular : KMY istenen 95 hastanın %53'ünde osteoporoz, %26'sında osteopeni saptandı. Çalışmaya alınan 72 hasta, osteoporoz (n:48) ve osteopeni (n:24) olarak iki grupta incelendi. Tüm olguların ortalama femur boynu T skoru $-2,4 \pm 0,8$, lomber 1-4 T skoru $-1,7 \pm 1,3$ bulundu. Olguların yaş ortalaması osteoporoz grubunda $73,8 \pm 7$, osteopeni grubunda $69,7 \pm 6,4$ saptandı. Osteoporozla en etkili risk faktörü yaş'tı. Sekonder osteoporoz oranı % 85, primer osteoporoz oranı % 15'ti. Sekonder hastalıklar içinde en sık endokrin nedenlere; endokrin nedenler içinde de en sık hipogonadizme rastlandı.

Osteoporoz grubunda lomber T skoru sekonder hastalık varlığından etkilenmişti. Ağırlık ve VKİ artışıyla femur boynu osteoporozunun azaldığı görüldü. Ailede kırık öyküsü olanlarda femur boynu T skoru daha fazla azalmıştı. S.testosteron düşüşü ve LH artışı ile lomber T skorunun azaldığı saptandı. Osteopeni grubunda ağırlık ve VKİ arttıkça lomber bölge T skoru artmaktaydı. Benzer ilişki femur boynu T skoru ile sadece ağırlık arasında saptandı. Osteopeni grubunda semptomu olan hastaların lomber T skorları daha fazla etkilenmişti.

Sonuç : Erkek osteoporozunda yaş en önemli risk faktörüdür. Ağırlık ve VKİ azalması osteoporoz riskini artırmaktadır. Osteoporoz saptanan erkeklerde hipogonadizm araştırılmalıdır.

7. SUMMARY

Objective : To search risk factors and secondary ethiology in the male patients admitted Cerrahpaşa Medical Faculty Geriatry outpatient clinic that have osteoporosis and osteopenia.

Methods : A retrospective study conducted from January 2003 through 2008. All male patients were over 60 years old. BMD, biochemical analysis, number of children, height, weight, BMI, education level, symptoms, smoking and alcohol habits, caffeine usage, dietary daily calcium intake, physical activity, history of fractures, operations, secondary illness and drugs were detected.

Results : BMD of 95 patients were measured. It has seen that 53 percent of them has osteoporosis and 26 percent has osteopenia. The study were performed within 72 patients. They were divided into two groups; osteoporosis (n:48) and osteopenia (n:24). Average age was $73,8 \pm 7$ in osteoporosis group and $69,7 \pm 6,4$ in osteopenia group. The most significant risk factor for bone loss is age. The ratio of secondary osteoporosis was 85 percent, primary osteoporosis was 15 percent. Among the secondary diseases, endocrinal causes were mostly found and hypogonadism was mostly found within them. In osteoporosis group there was a negative correlation between femoral neck BMD with BMI and weight. Spine BMD was decreasing through the increase in BMI and weight of osteopenia group. Similar relationship was seen between femoral neck BMD and weight.

Conclusion : Age is the most important risk factor in male osteoporosis. Weight and BMI are increased the risk of osteoporosis. Hypogonadism must be detected among the osteoporotic male patients.

8. KAYNAKLAR

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 218-221
2. Pietschmann P, Kudlacek J, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 444-451.
3. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology and treatment possibilities. *Am J Med* 1993; 95: 22-8.
4. Copper C, Champion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2: 285-289.
5. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16: 87-116.
6. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Oyan B, et al. General characteristics clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 108-15
7. Myers AH, Robinson EG, Van Natta ML, et al. Hip fractures among the elderly: Factors associated with in-hospital mortality. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1128-1137.
8. Poor G, Atkinson FJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop Rel Res* 1995; 319: 260-265.
9. Trovas GP, Lyritis GP. Aetiology in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 370
10. Champion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003; 67(7):1521-6
11. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.
12. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 2000; 17:1-45.
13. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO, 1998; 59.
14. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed). Osteoporoz. Ank. 2001
15. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-323
16. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 1010-1018.
17. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1993; 7; 3 459-477

18. Cooper C, Oneill T W, Silman A. The Epidemiology in Vertebral Fractures. Bone 1993;589-597
19. Nevitt M C. Epidemiology of Osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of North America.1994; 20:535-561
20. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bülteni 1993; 1:73-7.
21. Tanakol R. Kalsiyum,Fosfor ve Kemik Metabolizması.Endokrinoloji,Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları
22. Harper KD, Weber JJ.Secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations.Endocrinology And Metabolizm. Clin Nort Am 1998;2:325-347
23. Rizzoli R,Bonjour JP:Determinants of peak bone mass and mechanizm of bone loss. Osteop int. 1999;9:17-23
24. Recker RR,Davies KM,Hinders SM,heaaney RP,Stegman MR and Kimmel DB.Bone gain in young adult women.JAMA,1992;268:2403-2408
25. Woolf AD. Osteoporosis. London: Martin Dunitz, 1994.
26. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1997; 7:390-406
27. Cantürk F.Osteoporozda Klinik Bulgular.Gökçe Kutsal Y.(Ed)Osteoporoz 2001: 93-98
28. Riggs BL, Melton LJI, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S,Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. J Bone Miner Res 2008 23:205-214
29. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. Bone 1997;21:191-199
30. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. N Engl J Med 1994; 331:1056-61.
31. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3689-98.
32. Carani C, Qin K, Simoni M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1997; 337:91-5.
33. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estardiol on bone mineral density and hormonal parameters. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1841-5.

34. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:192-9.
35. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3555-61.
36. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from Framingham study. *Ann Intern Med* 2000; 133:951-63.
37. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 133:951-63.
38. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, et al. Relationship of sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2266-74.
39. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948-55.
40. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4358-65.
41. Marcus R, Leary D, Schneider DL, et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1032-7.
42. Sindel D. Sekonder Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri -19 Gökçe Kutsal Y. (Ed) 2001: 66-81
43. Khosla S, Melton LJ, III, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL 2006 Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1:885-891
44. Proctor DN, Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL 2000 Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 11:944-952
45. Nevitt MC. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20:535-561
46. Parson Tj, Prentice A, Smith EA, Cole TJ and Compston JE: Bone mineral mass consolidation in young British adult. *J Bone Miner Res*. 1996; 11:264-274
47. Jasminka Z. Ilich, PhD, RD, FACN, Rhonda A. Brownbill, MS, RD, Lisa Tamborini, RD and Zeljka Crncevic-Orlic, MD To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 21, No. 6, 536-544 -2002

48. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 2001;74 : 694-700
49. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997; 7:390-406
50. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Hernandez MV, Munoz-Gomez J 1995 Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *British Journal of Rheumatology* 34:936-941
51. Tomita S, Ohnishi JI et al. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450 linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 479-485.
52. Kutlu M, Çalışkaner Z. Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. *Endokrinolojide Yönelişler*. Cilt 4, Sayı 1, 42-52
53. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle aged women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:157-163
54. Başaran A, Sarıbay G, Akın S, Korkusuz F. Kafein ve Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi. *Türk Geriatri Dergisi* 2005;8:61-8
55. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 2001;74 :694-700
56. Esenyel M, Özaras N, Demir SE, Uras AR. Erkeklerde Osteoporoz. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:11-15
57. Kocaoğlu S, Ceceli E, Karaoğlu B, Yorgancıoğlu ZR. Toplumumuzdaki Erkeklerde Osteoporoz. *Osteoporoz Dünyasından* 2002;8:178-181
58. Külcü DG, Yanık B, Yalçın P. Erkeklerde Kemik Mineral Yoğunluğu. *Osteoporoz Dünyasından* 2007;13:1-5
59. Aktaş İ, Eşen S, Sarıdoğan M, Tüzün Ş, Akarırnak Ü. Osteoporoz Dünyasından 2006;12:84-6
60. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:162-7.
61. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(Suppl 10): S1-34.
62. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ* 2002; 167 (Suppl 10): 1141-5.

63. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431-4.
64. Easdel R, Boyle IT, Compton J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998; 91:71-92.
65. Cifuentes M, Tohnson MA, et al. Positive correlation between body weight and bone mass. *Osteoporos Int* 2003; 14: 116-22.
66. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Osteoporosis Int.* 1996;6: 240-248.
67. Hollenbach KA, Barrettconnor E, Edelstein SL, et al. Cigarette-smoking and bone-mineral density in older men and women. *Am J Public Health.* 1993;83: 1265-1270.
68. Ill PO, Alexandre C. Smoking as a risk factor for osteoporosis - fact or fiction. *Rev Rhum.* 1993;60: 280 – 286.
69. Videman T, Battie MC, Gibbons LE, et al. The roles of adulthood behavioural factors and familial influences in bone density among men. *Ann Med.* 2002;36: 434 - 443.
70. May H, Murphy S, Khaw KT. Cigarette-smoking and bone-mineral density in older men. *Q J Med.* 1994;87:625-630.
71. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1206-1213
72. Barrettconnor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption – the rancho-bernardo study, *Jama – J Am Med Assoc.* 1994;271:280-283
73. Massey LK, Whitting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium-metabolism and bone. *J Nutr.* 1999 ;23: 1611-1614
74. Lloyd T, Rollings N, Egli DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1826-1830.
75. Cranney A. Nonpharmacological options may have role in postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2003; 327: 355-6.
76. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, et al. Health related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 113-9.
77. Sinaki M. Nonpharmacological interventions: exercise, fall prevention and role of physical medicine. *Clin Geriatr Med* 2003;19:337-59.
78. Kutsal YG, Atalay A, Arslan S, Basaran A. Awareness of osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:128-33.
79. Gökçe Kutsal Y. Erkeklerde Osteoporoz. *Modern Tıp Seminerleri* -19 2001: 146-147

80. Khosla S, Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL 1998 Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2266-2274
81. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E 1997 Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 12:1833-1843
82. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings S, Group OFiMS 2006 Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1336-1344
83. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston C 1997 Sex steroids and bone mass in older men: positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 100:1755-1759
84. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA 1999 Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3626-3635
85. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F 2001 Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:192-199
86. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 209-13
87. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovere F, Zonetti G, Pisari E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: 654-7
88. Kanberoğlu A, Tütün Ş, Aral H, Güvenen G. Postmenopozal Osteoporozda Hiperkalsiüri Osteoporoz Dünyasından-2004 ;10 (2):74-76