



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNDE 2015-2022 YILLARI
ARASINDA TAKİP EDİLEN, PAMİDRONAT TEDAVİSİ
ALAN PRİMER VE SEKONDER OSTEOPOROZ TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Büşra İNCİ

KAYSERİ – 2023



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNDE 2015-2022 YILLARI
ARASINDA TAKİP EDİLEN, PAMİDRONAT TEDAVİSİ
ALAN PRİMER VE SEKONDER OSTEOPOROZ TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Büşra İNCİ

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ülkü Gül ŞİRAZ**

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca yetişmemde emeği geçen Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Duran ARSLAN** başta olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin planlanması, yürütülmesi, hazırlanması ve son evreye ulaşmasında bilgi birikimi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen danışman hocam **Dr. Öğr. Üyesi Dr. Ülkü Gül ŞİRAZ'a**,

Tecrübe ve bilgi birikimiyle katkı sağlayan Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU** hocama,

Tezimde istatistik alanında bilgi birikiminden yararlandığım ve emeklerini esirgemeyen **Dr. Öğr. Üyesi Elif ÇELİK GÜRBULAK'a**

Beraber geçirdiğimiz asistanlık süresi boyunca emeklerini minnetle ve biriktirdiğimiz güzel anıları özlemle anacağım uzman adayı ve uzman meslektaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, bütün zorlukları beraber aştığımız, her zaman varlıklarından güç aldığım sevgili **anneme**, sevgili **babama** ve canım **kardeşime** en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Deniz Büşra İNCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Kemik Fiziyojisi ve Fiziopatolojisi	3
2.1.1. Organik Matrix	4
2.1.2. Kemik Hücreleri	4
2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkım Döngüsü	5
2.2. Kemik Yoğunluğunu ve Kemik Kazanım Hızını Belirleyen Faktörler	6
2.2.1. Genetik Belirleyiciler	6
2.2.2. Etnik Köken	7
2.2.3. Beslenme ve Kalsiyum Alımı	7
2.2.4. D Vitamini	8
2.2.5. Cinsiyet ve Puberte	8
2.2.6. Hormonlar	9
2.2.7. Fiziksel Aktivite	10
2.3. Pediatrik Osteoporoz	10
2.3.1. Tanımlama	10
2.3.2. Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz Nedenleri	11
2.3.2.1. Primer Osteoporoz	13
2.3.2.1.1. Osteogenezis Imperfekta (OI)	13
2.3.2.1.2. İdiyopatik Juvenil Osteoporoz (IJO)	16
2.3.2.2. Sekonder Osteoporoz	17
2.3.2.2.1. Sekonder Osteoporozis Nedenleri	18
2.3.2.2.1.1. İmmobilizasyon	18
2.3.2.2.1.2. Nöromusküler hastalıklar	18
2.3.2.2.1.3. Renal hastalıklar	19
2.3.2.2.1.4. Endokrin hastalıklar	19

2.3.2.2.1.5. Malnutrisyon ve Malabsorbsiyon	20
2.3.2.2.1.6. D Vitamini Eksikliği.....	20
2.3.2.2.1.7. Kronik hastalıklar	21
2.3.2.2.1.8. İlaçlar	21
2.3.2.2.1.9. Prematürite.....	22
2.3.3. Klinik Semptom ve Bulgular	22
2.3.3.1. Çocuklarda Kırıkların Epidemiyolojisi.....	22
2.3.3.2. İskelet Dışı Bulgular	23
2.3.4. Çocukluk Çağı Osteoporozunda Genel Yaklaşım Ve Tanı	26
2.3.4.1. X ray	26
2.3.4.2. Kemik Mineralizasyonunun Değerlendirilmesi.....	26
2.3.4.3. Kemik Metabolizmasının Radyolojik Değerlendirilmesi	27
2.3.4.4. Hangi Olgulara Hangi Kemik Bölgelerinden Ölçüm Yapılmalıdır	28
2.3.4.5. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri.....	30
2.3.4.5.1. Kemik Yapım Belirteçleri.....	30
2.3.4.5.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP).....	30
2.3.4.5.1.2. Osteokalsin.....	31
2.3.4.5.1.3. Tip 1 kollajen C terminal propeptid - Tip 1 kollajen N terminal propeptid (PICP-PINP).....	31
2.3.4.5.2. Kemik Yıkım Belirteçleri	31
2.3.4.5.2.1. Hidroksiprolin.....	31
2.3.4.5.2.2. Hidroksilizin glikozidler	31
2.3.4.5.2.3. Kollajen çapraz bağlarının idrarla atılımı (idrar piridinyum çapraz bağları).....	31
2.3.4.5.2.4. Açlık idrar kalsiyumu	32
2.3.4.5.2.5. Diğer biyokimyasal testler	32
2.3.4.5.3. Kemik Metabolizmasının Diğer Göstergeleri.....	32
2.3.4.5.3.1. Kemik Biyopsisi	32
2.3.5. Tedavi Ve Korunma.....	32
2.3.5.1. Tedavi ve Korunma Yöntemleri	33
2.3.5.1.1. D Vitamini	33
2.3.5.1.2. Fiziksel Aktivite.....	33
2.3.5.1.3. Antirezorptif Ajanlar.....	33
3.AMAÇ	45
4.YÖNTEM	46
4.1. İstatistiksel Analizler	48

4.2. Etik Kurul Onayı.....	48
5. BULGULAR.....	49
5.1. Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri.....	49
5.2. Osteoporoz Tanılı Hastaların Kırık Sayılarının ve Lokalizasyonlarının Değerlendirilmesi.....	50
5.3. Tüm Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	51
5.4. Tüm Hastaların KMD Z-Skorlarının Değerlendirmesi.....	52
5.5. Tüm Hastaların Tedavi Süresince D Vitamini Kullanımının ve D Vitamini Kullanımı ile KMD Z-Skoru Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi.....	54
5.6. Osteoporoz Tanılı Tüm Olguların Tedavi Öncesi ve Tedavi Süresince Laboratuvar Verileri.....	56
5.7. Primer Ve Sekonder Osteoporozlu Olguların Dağılımı.....	57
5.8. Primer Osteoporozlu Olguların Değerlendirilmesi.....	58
5.8.1 Primer Osteoporozlu Olguların Dağılımı.....	58
5.8.2. Primer Osteoporozlu Olguların Özgeçmiş, Soygeçmiş Ve Ek Klinik Özellikleri.....	59
5.8.3. Primer Osteoporozlu Olguların Genetik Değerlendirmesi.....	59
5.8.4. Primer Osteoporozlu Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar Ve Klinik Durumlar.....	60
5.8.5. Primer Osteoporozlu Hastaların Antropometrik Ölçümleri.....	61
5.9. Sekonder Osteoporozlu Olguların Değerlendirilmesi.....	64
5.9.1 Sekonder Osteoporozlu Hastaların Antropometrik Ölçümleri.....	64
5.9.2. Sekonder Osteoporozlu Olguların Primer Ve Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı.....	65
5.9.3. Sekonder Osteoporozlu Olguların Steroid Kullanımının Değerlendirmesi.....	67
5.9.4. Sekonder Osteoporozlu Olguların KMD Z-Skorunun Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.....	67
5.10. Primer Ve Sekonder Osteoporozlu Hastaların Karşılaştırılması.....	68
6.TARTIŞMA.....	71
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
8. KAYNAKLAR.....	87
KABUL ONAY.....	98

KISALTMALAR

1,25(OH)2D	: 1,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)D	: 25 dihidroksi vitamin D
ALP	: Alkalen fosfataz
AVN	: Avasküler nekroz
BI	: Baziler invajinasyon
BMI	: Body mass İndeksi
BMU	: Bone remodelling unit
BP	: Bifosfonat
Ca	: Kalsiyum
CP	: Cerebral palsy
Cr	: Kreatinin
CTX	: Tip 1 kollajenin çapraz bağlı C telopeptidi
DKK	: Doruk kemik kütlesi
DM	: Diabetes mellitus
DMD	: Duchenne Muskuler Distrofisi
DXA	: Dual X-ray Absorbsiyometri
DXA	: Dual X-ray Absorbsiyometri
EDS	: Ehler-Danlos sendromu
ESR1	: Östrojen reseptor geni 1
FD	: Fibröz displazi
FDA	: Food and Drug Administration
GGHL	: Glikozil-galaktozil hidroksilizin
GH	: Büyüme hormonu
GHL	: Galaktozil hidroksilizin
GI	: Gastrointestinal
GK	: Glukokortikoid
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HRpQCT	: Yüksek çözünürlüklü periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IJO	: İdiopatik Juvenil Osteoporosis
IL	: Interlokin

ISCD	: International Society of Clinical Densitometry
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KMİ	: Kemik mineral içeriği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MAX	: Maximum
MIN	: Minimum
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NTX	: Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N telopeptidi
OD	: Otozomal dominant
OI	: Osteogenezis imperfecta
OPG	: Osteoprotegerin
OR	: Otozomal resesif
P	: Fosfor
P1NP	: Prokolajen tip 1 intakt N terminali
PICP	: Tip 1 kollajen C terminal propeptid
PINP	: Tip 1 kollajen N terminal propeptid
pQCT	: Periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi
PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QUS	: Kantitatif ultrasonografi
RANK	: Reseptör aktivator nükleer kappa
RANKL	: Reseptör aktivator nükleer kappa ligand
SDS	: Standart sapma
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VDR	: Vitamin D reseptör
ZA	: Zolendronik asit
Zn	: Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz/Osteopeni Nedenleri	12
Tablo 2.2.	Osteogenezis İmperfecta'nın sınıflaması klinik ve genetik tipleri ve ayırt edici özellikleri	14
Tablo 2.3.	Idiyopatik Juvenil Osteoporoz (IJO) ve Osteogenezis Imperfecta (OI) ayrımı.....	17
Tablo 2.4.	Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları	29
Tablo 2.5.	Mevcut bifosfanatlar ve uygulama yolları.....	35
Tablo 2.6.	Bifosfonatların ilk dozundan önce yapılacak değerlendirme	43
Tablo 5.1.	Cinsiyete göre dağılım ve cinsiyete göre güncel yaş ortalaması	49
Tablo 5.2.	Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.....	50
Tablo 5.3.	Toplam kırık sayısının bölgelere göre dağılımları ve ortanca kırık sayısı	50
Tablo 5.4.	Tanı öncesi ve Tedavi sırasında kırık sayılarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 5.5.	Tüm hastalara ait antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	52
Tablo 5.6.	Tüm hastalara ait yıllara göre KMD Z-skorlarının karşılaştırılması	52
Tablo 5.7.	Tüm hastaların, tanı ve 1.yıl, tanı ve son kontrol, tedavinin 1,2 ve 3.yılları arasında KMD Z-skoru karşılaştırması.....	53
Tablo 5.8.	Yıllara göre primer ve sekonder osteoporozlu hastaların Vitamin D kullanımı değerlendirmesi	55
Tablo 5.9.	Yıllara göre tüm hastaların vitamin D kullanan ve kullanmayanlar arasında KMD Z-skoru karşılaştırması	56
Tablo 5.10.	Laboratuvar değerlerinin yıllara göre karşılaştırılması	57
Tablo 5.11.	Primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz teşhisli olguların sayısal dağılımı	58
Tablo 5.12.	Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların cinsiyete göre dağılımı	58
Tablo 5.13.	Primer osteoporoz teşhisi olan hastaların dağılımı.....	58
Tablo 5.14.	Primer osteoporozlu hastaların aile öyküsü ve ilave klinik özellikleri.....	59
Tablo 5.15.	Primer osteoporozlu olguların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	62
Tablo 5.16.	Primer osteoporozlu hastaların pubertal dönem ve yıllara göre KMD Z-skorlarının karşılaştırılması	63
Tablo 5.17.	Sekonder osteoporozlu olguların anne baba akrabalık özellikleri.....	64

Tablo 5.18. Sekonder osteoporozlu hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 5.19. Sekonder osteoporozda steroid kullanan ve kullanmayan hasta değerlendirmesi	67
Tablo 5.20. Steroid kullanımına sekonder osteoporoz gelişen hastaların almış olduğu steroid dozu ve kullanım süresi	67
Tablo 5.21. Tanı anında sekonder osteoporoz’lu steroid kullanım öyküsü olan ve olmayan hastaların KMD Z-skoru karşılaştırması.....	68
Tablo 5.22. Sekonder osteoporozlu hastaların tanı ve son kontrollerinde pubertal evrelerine göre KMD Z-skorlarının karşılaştırılması	68
Tablo 5.23. Primer osteoporoz ve Sekonder osteoporozlu hastaların karşılaştırılması..	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Vertebral deformitelerin yarı kantitatif görsel derecelendirmesi	28
Şekil 2.2.	BP'ler osteoklast aktivitesinin inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu azaltır. Osteoblast ve osteosit apoptozunun önlenmesi sayesinde de sağkalımları artırır.	34
Şekil 2.3.	Şiddetli osteogenezis imperfekta hastası genç bir kişide bifosfonat kullanımının akış şeması.	37
Şekil 2.4.	Sekonder osteoporozu olan genç bir kişide bifosfonat kullanımının akış şeması	39
Şekil 5.1.	Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi, tedavi boyunca ve son kontrolde KMD Z-skorlarının değerlerinin seyri.....	54
Şekil 5.2.	Primer osteoporozlu hastaların genetik değerlendirmesi.....	60
Şekil 5.3.	Osteogenezis imperfekta hastalara eşlik eden veya koincidental klinik durumların dağılımı	61
Şekil 5.4.	Primer osteoporozlu hastaların izlemdeki tanı,1.yıl ve son kontrol Boy SDS, VA SDS ve uzama hızı SDS grafiği	62
Şekil 5.5.	Sekonder osteoporozlu olguların boy SDS, VA SDS ve uzama SDS değerleri	65
Şekil 5.6.	Sekonder Osteoporozlu Hastaların Primer Hastalıkları ve Eşlik Eden Hastalıklar.....	66
Şekil 5.7.	Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tanı,1.yıl ve son kontrollerinde KMD Z-skoru karşılaştırması	70

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİN
POLİKLİNİĞİNDE 2015-2022 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN,
PAMİDRONAT TEDAVİSİ ALAN PRİMER VE SEKONDER OSTEOPOROZ
TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

ÖZET

Amaç: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde takip edilen ve 2015-2022 yılları arasında intravenöz Pamidronat tedavisi alan primer ve sekonder nedenlere bağlı osteoporoz gelişmiş olguların cinsiyet, yaş, tanı, primer hastalığa ilişkin ek komponentleri, daha önce almış olduğu tedaviler, aile öyküsü, intravenöz pamidronat tedavi süresi, vücut ağırlığı ve boy SD'si, yıllık uzama hızı SD'si, vücut kütle indeksi SD'si, tedavi öncesi ve sonrası kırık sayısı, kemik mineral yoğunluğu, puberte gelişimi ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif incelenmesidir.

Yöntem: Pamidronat tedavisi alan primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Toplam 73 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ISCD (International Society of Clinical Densitometry) 2019 osteoporoz kriterlerine ve daha önce tedavisi başlananlara 2013 osteoporoz kriterlerine uygun olarak tedavi başlanmıştı. Hastaların tedavi öncesi, tedavi süresince 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve son kontrol antropometrik ölçümleri, vitamin D kullanımları, kırık sayıları, kemik mineral yoğunluğu Z-skorları ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Bulguların istatistiksel analizi uygun yöntemlerle gerçekleştirildi ve istatistiksel anlamlılık seviyesi $P<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %61.1(45/73)'i primer osteoporoz, %38.3(28/73)'ü sekonder osteoporoz tanısı almıştı. Primer osteoporoz olgularının %97,8(44/45)'i Osteogenezis İmperfekta, %2,2(1/45)'si Juvenil İdiopatik Osteoporoz tanısı almıştı. Tanı yaşı, primer osteoporoz olgularının (6.82 ± 4.50), sekonder osteoporoz olgularından (11.40 ± 4.95) daha düşük saptandı. Tüm olguların tedavi öncesi kırık sayısı, tedavi süresince oluşan yeni kırık sayısından daha yüksek bulundu. Tedavi öncesi kırık sayısı ile tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Tedavi öncesi kırık sayısı fazla olan olguların tedavi süresinin daha uzun olduğu bulundu. Primer osteoporoz olgularının tedavi süresinin sekonder osteoporoz olgularına göre daha uzun olduğu saptandı. Olguların boy, vücut ağırlığı ve

boy SDS arasında anlamlı farklılık bulundu. Tedavi sonucunda boy SD'lerinde artış olduğu saptandı. Vücut ağırlığı SDS ve uzama hızı SD'lerinde fark saptanmadı. Primer ile sekonder osteoporoz olguları arasında kemik mineral dansitesi Z-skoru açısından fark bulunmadı. Tüm hastaların kemik mineral dansitesi Z-skorlarında tedavi öncesi ile 1.yıl arasında ve tedavi öncesi ile son kontrol arasında fark bulundu. Hastaların 1.yıl ve son kontrol kemik mineral dansitesi Z-skorları tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Tedavi süresince 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl kemik mineral dansitesi Z-skorları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Tanı esnasında vitamin D kullanımı olan olguların kemik mineral dansitesi Z-skorları, kullanmayanlara göre daha düşük bulundu. Puberte evresi ile kemik mineral dansitesi Z-skoru ve kırık sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tedavi öncesi ve tedavi boyunca laboratuvar analiz değerleri (serum kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalen fosfataz, vitamin D düzeyleri ve idrar kalsiyum/ kreatinin oranı) normal seyretti. Hastalarda pamidronat tedavisini kesmeye sebep olabilecek yan etki görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada intravenöz pamidronat tedavisinin uzun kemik kırıklarını azalttığı ve kemik mineral dansitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuklarda osteoporoz, primer osteoporoz, sekonder osteoporoz, osteogenezis imperfekta, kemik mineral dansitesi Z-skoru, Pamidronat.

**RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH
PRIMARY AND SECONDARY OSTEOPOROSIS TREATED WITH
PAMIDRONATE IN ERCIYES UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE
PEDIATRIC ENDOCRINE OUTPATIENT CLINIC BETWEEN 2015-2022**

ABSTRACT

Objective: This study was conducted on patients admitted to the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Paediatrics between 2015 and 2022. Patients who developed osteoporosis due to primary and secondary causes and received intravenous Pamidronate treatment were retrospectively analysed. In this study, gender, age, diagnosis, additional components of the primary disease, previous treatments, family history, duration of intravenous pamidronate treatment, SD of body weight and height, SD of body mass index, SD of annual growth rate, number of fractures before and after treatment, bone mineral density, puberty development and laboratory findings were analysed.

Method: The files of patients with primary and secondary osteoporosis receiving pamidronate treatment were retrospectively analysed. A total of 73 patients were included in the study. Treatment was initiated in accordance with ISCD (International Society of Clinical Densitometry) 2019 and 2013 osteoporosis criteria. The anthropometric measurements, vitamin D intake, number of fractures, bone mineral density Z-scores and laboratory findings of the patients were compared before and during the treatment, at 1 year, 2 years, 3 years and at the last follow-up. Statistical analysis of the findings was performed with appropriate methods and statistical significance level was accepted as $P<0.05$.

Results: Primary osteoporosis was diagnosed in 61.1% (45/73) and secondary osteoporosis in 38.3% (28/73) of the patients. Among the primary osteoporosis cases, 97.8% (44/45) were diagnosed as Osteogenesis Imperfecta and 2.2% (1/45) as Juvenile Idiopathic Osteoporosis. Age at diagnosis was lower in primary osteoporosis cases (6.82 ± 4.50) than in secondary osteoporosis cases (11.40 ± 4.95). The number of fractures before treatment was higher than the number of new fractures during treatment in all cases. A significant correlation was found between the number of fractures before treatment and the duration of treatment. It was found that the duration of treatment was

longer in patients with a higher number of pre-treatment fractures. The duration of treatment was longer in primary osteoporosis cases than in secondary osteoporosis cases. Significant differences were found between the height, body weight and height SD. No difference was found in body weight SDS and growth rate SDS. There was no difference between primary and secondary osteoporosis patients in terms of bone mineral density Z-score. There was a difference in bone mineral density Z-scores of all patients between pre-treatment and 1st year and between pre-treatment and last follow-up. Bone mineral density Z-scores of the patients at the 1st year and at the last follow-up were significantly higher compared to pretreatment. There was no significant difference between the 1st year, 2nd year and 3rd year bone mineral density Z-scores during treatment. Bone mineral density Z-scores of patients who were using vitamin D at the time of diagnosis were found to be lower than those who were not using vitamin D. No significant correlation was found between puberty stage and bone mineral density Z-score and number of fractures. Laboratory analyses (serum calcium, phosphorus, parathormone, alkaline phosphatase, vitamin D levels and urinary calcium/creatinine ratio) were normal before and during treatment. No side effects that could cause discontinuation of treatment were observed. There were no side effects that could cause discontinuation of Pamidronate treatment in the patients.

Conclusion: In this study, it was shown that intravenous pamidronate treatment reduces long bone fractures and improves bone mineral density.

Key words: Bone mineral density Z-score, Osteoporosis in children, Osteogenesis imperfecta, Pamidronate, primary osteoporosis, secondary osteoporosis.

1. GİRİŞ

Osteoporoz, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve kemiğin iç mimari yapısının bozulması ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır. Hastalık sonucu kemik kırılabilirliği artar. Buna bağlı basit travmayla kırıklar, iskelet ağrıları, kemik deformiteleri ve hareket kabiliyetinde azalma meydana gelir.

Daha çok ileri yaş hastalığı olarak bilinmesine rağmen, çocuk ve ergenlerde de görülme sıklığı giderek artmaktadır (2). Çocukluk çağında kemik boyutları, mineral ve kollajen yapısı ile kemik yoğunluğu üzerine pek çok faktörün etkisi bulunmaktadır. İskelet kütlelerinin çoğu 12-18 yaşları arasında oluşur ve 18 yaşına kadar doruk kemik kütlelerinin (DKK) %90-95'ine erişilir. DKK, kemik bankası gibidir ve hayat boyu osteoporoz riski için en önemli belirleyicidir. Kemik yapımında azalma, kemik yıkımında artma ya da DKK'ne erişimde eksiklik olması osteoporoz için temel risk faktörleridir.

Çocuklarda osteoporoz, altta yatan etiyolojiye dayanarak “primer osteoporoz” ve “sekonder osteoporoz” diye iki alt gruba ayrılır. Primer osteoporoz'un altta yatan etiyolojisi, intrinsik kemik anomalilerinden kaynaklanırken; Sekonder osteoporoz'un etiyolojisi, bir hastalık veya kullanılan ilaçlarla ilişkili olabilir. Çocuklarda osteoporoz tanısı, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve dual enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile Kemik Mineral Dansitesi (KMD) ölçümü göz önüne alınarak konulmaktadır.

Çocukluk çağında kullanımı ve deneyim sonuçları en fazla olan ilaç grubunun bifosfonatlar (kemik yıkımını engelleyen) olduğunu göstermektedir. Bifosfonatlar içinde

de en yaygın kullanılanı, Pamidronat'tır. Osteogenezis imperfekta (OI), glukokortikoide (GK) bağılı osteoporoz ve ileri derece serebral palsi olgularında uygun süre ve dozda Pamidronat tedavisiyle, kırık sayısında ve ağrının şiddetinde azalma, kemik volümünde ve yaşam kalitesinde artış görülür.

Bu çalışmada, osteoporoz tanısıyla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji kliniğinde takip edilen intravenöz Pamidronat tedavisi alan hastalarımızın tedavi etkinliği, klinik izlemleri ve laboratuvar sonuçları incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

Kemik, omurgalılarda iskeleti oluşturan, vücut için yapı ve destek oluşturan, çeşitli organları koruyan, kan üretimi sağlayan ve mineralleri depolayan sert bir dokudur. Mekanik ve metabolik görevleri vardır.

2.1. Normal Kemiğin Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir. Kemik yapımı, yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte, osteoblastlar kemik yapımından, osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumludurlar. Kemik dokusu, aktif bir doku olduğu için sürekli olarak biçimlenme (modelling) ve yeniden biçimlenme (remodelling) gösterir. Kemik dokusunda biçimlenme, periostal yüzeyde ve büyüme plağında kartilaj dokunun kalsifikasyonu şeklindedir. Bu süreç büyümekte olan bir çocukta devam eden bir olaydır. Bu bölgeler bone remodelling unit (BMU) olarak adlandırılır. Büyüme dönemi sonunda kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki denge kemik kütlesinin devamlılığını sağlar. Olgun kemik, önemli bir kısmını tip 1 kollajen'in oluşturduğu organik matrix ve hidroksiapatit kristallerinden oluşmaktadır (3,4). Hidroksiapatit kristallerinin yapısında kalsiyum ve fosfor bulunmaktadır.

Yeniden biçimlenme, bölgesel üretilen büyüme faktörleri ve hormonlar sayesinde yürütülmektedir. Endokrinolojik olarak parathormon, kalsitonin, insülin ve büyüme hormonu gibi peptid hormonlar, 25- hidroksi vitamin D, 1-25 hidroksi vitamin D,

glukokortikoidler, cinsiyet steroidleri, tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir. Bu hormonların etkisi ile bölgesel hücrelerden büyüme faktörleri ve prostoglandinler salgılanır.

2.1.1. Organik Matrix

Organik matriksin %90 tip 1 kollajenden, kalan %10 ise kollajen dışı kısımdan (osteokalsin, fibrinonektin, sialoprotein, osteopontin, proteoglikan, glikoproteinler) oluşur. Tip 1 kollajen iki $\alpha 1$ ve bir $\alpha 2$ zincirinden oluşmakta olup üçlü heliks yapıdadır. Post-translasyonel modifikasyon sırasında Prokollajen molekülleri üçlü heliks yapısını oluşturmada önce proteolitik yıkım ile N ve C terminal propeptidleri ayrılır ve plazmada dolaşıma katılırlar. Tip 1 kollajen yıkım ürünleri, pirolidin ve deoksiprolidin ve C terminal telopeptidlerlerdir (5).

Prokollajen peptitlerin ölçümü, kemik döngüsü çalışmaları sırasında kemik oluşumunun bir ölçüsü olarak kullanılır. Kollajen liflerinin gelişigüzel organizasyonu ile karakterize olan ve mekanik olarak zayıf olan kemiğe fibröz kemik denir. Kollajenin tabakalar halinde düzenli olarak paralel hizalanması "lamel" ile karakterize ve mekanik olarak güçlü olan kemiğe lameller kemik denir. Bir kırıktan sonra, başlangıçta fibröz kemik oluşur. Takiben lameller, yavaş yavaş kemik ile değiştirilir.

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemik dokusu, mineralizasyonunda rol oynayan osteoblastlar ve rezorpsiyonunda rol oynayan osteositler ve osteoklastlardan oluşur.

Osteoblastlar, kemik yapımından sorumlu hücreler olup mineralize matrix üzerinde bulunurlar. Tip 1 kollajen ve non-kollajen protein salgırlar. Osteoblastlar aynı zamanda fosfat metabolizmasını regüle ederler. Osteoblastlar, daha önce oluşmuş woven kemik (yeni kemik yapımının gerektiği büyüme dönemlerinde veya bazı metabolik kemik hastalıklarında oluşan immatür kemik dokusu, arada kollajen lifler rastlantısal olarak bulunur) üzerine lameller kemiği (katmanlar halinde oluşan kollajen liflerinin oluşturduğu erişkin kemik dokusu) oluşturur.

Mineralize olmamış kemikte mineralizasyonun başlaması için oluşan matriks'e "osteoid"

adı verilir. Osteoid ortalama kalınlığı 10 mikrondur ve lameller kemiğin kemikleşmesi ortalama 10 gün sürmektedir (5). Osteoid, 6-mikron kalınlığına ulaştığında mineralize olmaya başlar. Osteoblast'ın yaşam ömrü östrojen ve diğer hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Matrix oluşumunu bitirmiş osteoblastlar apoptozis'e giderler. Bazı osteoblastlar ise kemikte kalarak osteositlere dönüşerek kemiğe yüklenen mekanik stresi algırlarlar. Osteoblastlar ve osteositler osteoprogenitör hücrelerden çoğaltılırlar.

Osteositler, osteoblast farklılaşmasının son aşamasında oluşurlar. Hem woven hem de lameller kemikte bulunan hücrelerdir. Bu hücreler, kemik yapımında mekanik güce duyarlı olarak görev yaparlar. Osteosit apoptozisi, kemik tamirinde önemli bir rol oynar. Osteoporoz gibi patolojik durumlarda osteosit ölümü meydana gelebilir. Östrojen, bifosfonatlar, kalsitonin vb. maddeler osteosit ölümünü inhibe ederler. Buna karşın GK'ler Wnt/beta-katenin yolağını inhibe ederek osteosit ölümünü indüklerler.

Osteoklastlar, makrofaj öncüllerinden türetilir ve osteoblastlarla aynı kemik yüzeyinde bulunurlar, kemik rezorpsiyonu için birlikte hareket ederler ve sonra osteoblastlarla yer değiştirerek kemiğin remodellinginde rol oynarlar (4). Osteoklastlar, osteoblastların etkisi altında proteolitik enzimler olan katepsin K, matriks metalloproteinaz ve hidrojen iyonu salgılayan, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir.

2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkım Döngüsü

Kemik yapım-yıkım döngüsü (remodelling), bone modeling unit (BMU)'de bulunan osteoklast ve osteoblastların uyum içinde çalışması ile oluşur. Remodelling'in amacı, kalsiyum homeostazını düzenlemek, günlük strese kaynaklanan mikrohasarları onarmak ve büyüme sürecinde iskeleti şekillendirmektir. Mineralizasyonu tamamlanmış bölge, osteoklastlar tarafından yıkılır. Osteoblastlar bölgeye gelir ve yeni kemik dokusunu oluşturur. Böylece eski kemik, yeni kemik dokusu ile yer değiştirir. Bu uyumdaki herhangi bir dengesizlik kemik kütlesinin değişmesine sebep olur. Osteoblastların ve osteoklastların etkisi, remodeling hücrelerinin aktivitesini teşvik eden veya inhibe eden, kemiğin yapım ve yıkım hızını kontrol eden bir dizi enzim tarafından düzenlenir.

Genetik, çevresel ve hormonal faktörler DKK'nin oluşumunda rol oynarlar. Ayrıca BMU'deki hücreler birbirlerinin aktivitesini kontrol etmek için parakrin sinyalleri kullanırlar. Beslenme, yaşam biçimi ve fizik aktivite zirve kemik kütlesi (DKK)'ne ulaşmada en önemli çevresel faktörlerdir. Genom çalışmalarında kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nu etkileyen 80 civarında genetik lokus saptanmıştır. Bu lokusların önemli bir kısmı Wnt/ β -katenin sinyal yolağında, Reseptör aktivator nükleer kapp (RANK)/Reseptör aktivator nükleer kapp ligand (RANK-L)/osteoprotegerin (OPG) ekseninde veya mezenkimal hücre farklılaşmasında rol oynarlar (6)

Osteositler, IL1, parathormon (PTH) ve kalsitriol ile stroma hücrelerini aktive ederek makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF)'ü oluştururlar. M-CSF, hücrelerin preosteoklasta dönüşmesine neden olur. Aynı zamanda stromal hücreler preosteoblast oluşumuna neden olur. Preosteoblastlar, hücre yüzeyinde RANK-L eksprese ederler. Preosteoblastlardan osteoblast oluşur ve RANK-L oluşumu durur. Preosteoklastlar üzerinde ise RANK adı verilen membran reseptörleri bulunur. RANK-L bu reseptörleri aktive ettiğinde hücreler birleşir ve olgun multinükleuslu osteoklastlara farklılaşır. Olgun osteoklastlar, matriks yüzeyi üzerinde bir boşluk oluşturarak kemiği rezorbe ederler ve rezorpsiyon yaklaşık 2 haftada tamamlanır.

Osteoklastlarda az sayıda PTH reseptörü varken, osteoblastların PTH reseptör miktarı fazladır ve bu da kemik rezorpsiyonunun dolaylı olarak osteoblastlar aracılığı ile olduğunu desteklemektedir (4).

2.2. Kemik Yoğunluğunu ve Kemik Kazanım Hızını Belirleyen Faktörler

Kemik yoğunluğu ve kazanım hızı, genetik, etnik köken, cinsiyet, beslenme, vitamin D, puberte, hormonlar, fiziksel aktivite gibi bir çok faktörün etkisi ile belirlenmektedir.

2.2.1.Genetik Belirleyiciler

Kemik yapım belirleyicilerinin biyokimyasal göstergeleri olan alkalen fosfataz (ALP) ve propeptid tip 1 kollajen genetik kontrol altındadırlar. Vitamin D reseptör geni kemik kütlesinin oluşumunda rol oynamaktadır. Vitamin D kemik hücre gelişimini, kemik yapım-yıkımını ve kalsiyum dengesini reseptör üzerinden etkilemektedir.

Diğer genetik faktörler;

- Kemik matrikste bulunan transforming growth faktör (TGF) beta geni, rezorpsiyon ve formasyonu düzenlemektedir.
- IL 6, osteoklast farklılaşmasını ve seks hormonlarının kemik üzerindeki etkilerini düzenler.
- Kollajen Tip 1 genleri, Sp1 (COL1A1 geni regülatör bölgesi transkripsiyon faktörü) bağlanma bölgesindeki mutasyonlar osteoporoza neden olmaktadır.
- Östrojen reseptör geni-1 (ESR1), hem direk etki ile hem de 1,25(OH)₂ vitamin D'yi artırıp kalsiyum absorpsiyonunu artırarak indirekt olarak etki eder.
- İnsülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) geni, kemik üzerinde trofik etkileri bulunması nedeni ile önemlidir.
- Vitamin D reseptör genidir.

2.2.2. Etnik Köken

Etnik köken, kemik yoğunluğunun oluşumunu etkilemektedir. Etnik köken nedeni ile kemik yoğunluğunda etkilenme, kemik büyüklüğündeki değişiklikler ve kalsiyum alımındaki farklılıklar nedeni ile de ortaya çıkmaktadır (7).

2.2.3. Beslenme ve Kalsiyum Alımı

Uygun miktarda kemik kazanımı ve devamı için kalsiyum, fosfor, magnezyum, bakır, çinko, mangan gibi minerallere ayrıca kemik matriks için uygun miktarda enerji, protein, D, C ve K vitaminine ihtiyaç vardır. Beslenmede en önemli faktör, uygun miktarda günlük kalsiyum ve vitamin D alımıdır. Kemik matriksin 2/3'ünü mineraller oluşturur ve kemik mineral yoğunluğu kemiğin kuvvetini ve kırığa karşı direncini belirler. Yaşamın erken döneminde yeterli miktarda kalsiyum alan kişilerde yaşamın ileri döneminde daha fazla kemik kütlesi oluşmaktadır. Sınırdaki kalsiyum alım düzeyi, iskelet sistemine kalsiyum birikiminin kalsiyum alımıyla değiştiği düzeydir ve bu düzeye ulaşıldığı zaman zirve kemik yoğunluğu optimal olur.

Serum kalsitriol düzeyi ve intestinal kalsiyum emilimi yaş ile azalır. İdrarla kalsiyum atılımının artması, PTH ve kalsitriol düzeylerinde artışa yol açmaz ve KMY azalabilir. Adolesanlarda ise kalsiüriye artmış PTH, kalsitriol ve kalsiyum emilimi ile yanıt verilir

ve KMY’nda azalma beklenmez.

Günlük protein, enerji alımı kemik yoğunluğunu olumlu yönde etkilemektedir, proteinler gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır (5,7).

Deneysel düzeyde çinko (Zn)’ nun, kemikte parathormonun osteoklast üzerindeki uyarıcı etkilerini engellediği gösterilmiştir. Artmış Zn alımının kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca, yüksek miktarda fosfor alımı sonucu anormal derecede yüksek fosfor/kalsiyum oranı kemik kaybına neden olmaktadır. Yüksek miktarda fosfor içeren kola tipi içeceklerin aşırı alımı zirve kemik yoğunluğunda kayba neden olabilmektedir (5,7).

2.2.4. D Vitamini

1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH) 2D,kalsitriol) vitamini, etkilerini vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığı ile gösterir. 1,25 (OH) 2D/ VDR birlikte hücre farklılaşması ve immün sistem üzerinde önemli bir role sahiptir. D vitamini, kalsiyum ve kemik dengesinde önemli rol oynar. Bağırsaklardan, böbreklerden kalsiyum ve fosforun absorpsiyonunu sağlar. Eksikliğinde temel patoloji osteoid dokunun mineralizasyonunda yetersizlik ve mineralize olamayan osteid dokunun yoğunludur. Hipokalsemiye bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm ve kemik yapım yıkım döngüsünde hızlanma gelişir. Çocuklarda vitamin D yetersizliği raşitizm, osteomalazi veya osteoporoz ile sonuçlanır ve kemik ağrısı, özellikle ergenlik döneminde yetersiz alım sonucu boy uzamasında duraklama ve patolojik kırıklar görülebilir (5,7)

2.2.5. Cinsiyet ve Puberte

Pubertede gonadal steroid artışı ile birlikte kemik kütlelerinde önemli ölçüde artma olur. Kemik kütle ve yoğunluğu cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. Her iki cinsiyette de kemik kütle pubertede %37-40 oranında artmaktadır. Puberte evre dört ve beşte aradaki fark belirginleşir ancak her yaş grubunda erkek çocuklarda kemik kütle kız çocuklarına göre daha yüksektir (5). Pubertal gelişim geriliği olan hastalarda (Anoreksiya nervoza, Turner sendromu ve Klinefelter sendromunda) osteopeni saptanması ile pubertedeki hormonal değişikliklerin kemik kütlelerinin oluşumunda etkin olduğu gösterilmiştir.

2.2.6. Hormonlar

Cinsiyet steroidleri eksikliğinde kemikte remodelling hızlanmaktadır. Osteoblastogenezis ve osteoklastogenezis aynı zamanda artar ancak kemik yıkım hızı, yapım hızından daha fazladır. Bunun sonucunda kortikal genişlik, trabekül sayısı, osteid ve mineralizasyon aktivitesi azalır. Yeni oluşan kemik eskisinden daha az yoğundur, kemik elemanları daha gevşektir ve kortikal kemik kaybı görülür. Osteoblast ve osteositlerin yaşam süresi azalırken osteoklastların yaşam süresi uzamaktadır. Bu etkiler östrojen tarafından sentezleri arttırılan makrofaj koloni stimülan faktör (MCSF), IL-1, IL-6, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a), RANK-L ve işlevi azalan OPG etkisi ile meydana gelir.

-Büyüme hormonu (BH), doğrudan ve IGF-I yoluyla osteoblast proliferasyonunu ve aktivitesini uyararak kemik oluşumunu destekler. Ayrıca osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini uyararak kemik erimesini de sağlar. BH, aynı zamanda renal aktif D vitamini sentezini arttırarak bağırsaklardan kalsiyum (Ca) emilimini arttırmakta ve böylece kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak net etki, kemik dokusu birikimi ile kemik remodellinginde artıştır. BH'nun yokluğu, kemiğin yeniden şekillenmesinde azalmaya ve kemik mineral yoğunluğunun kademeli olarak kaybolmasına neden olur.

- Tiroid hormonları hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi artırır. Hipertiroidi, artmış osteoblastik aktivite ile kemik yapımında artış olmasına rağmen osteoklastik aktivite artışı daha ön planda olması nedeniyle kemik yıkımını karşılayamaz ve kemik kütle kaybına yol açar (5,7).

-Glukokortikoidler (GK), çocukluk çağında çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Glukokortikoidler doğrudan ve dolaylı olarak kemik mineralizasyonunu bozarlar. Uzun süreli kullanımında osteoblastik aktivite ve osteoblastların yaşam süresi baskılanırken, osteoklastların yapımı artar ve yaşam süresi uzar. Etki, kullanım süresine ve doza bağlıdır. Kemik kaybı bifaziktir. İlk birkaç ay hızlı kayıp dönemi olup bu dönemde yaklaşık %10-20 kayıp olur. Daha sonraki aylarda ise kayıp hızı yavaşlayarak %2-5'e düşer (8). Sonuç itibariyle trabeküler kemik kalınlığı azalır ve zamanla osteonekroz gelişir. Kortikal kemikte kayıp daha belirgindir. Ayrıca gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi azalır, renal kayıplar artar ve ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidi de kemik kaybından sorumludur.

2.2.7. Fiziksel Aktivite

Kemiğin yapım ve yıkımı, metabolik faktörlerin yanı sıra mekanik faktörler ile de kontrol edilmektedir. Fiziksel aktivite, mekanoreseptör görevi yapan osteositleri uyarak kemik yapımını arttırmaktadır. Fizyolojik yüklenme sınırında kemik korunacak, fiziksel yüklenme arttırıldığı zaman kemik yapımında artış olacaktır. Kemiğe yüklenmenin arttığı jimnastik ve halter gibi egzersizlerin uygulandığı kişilerde kemik kazanımında belirgin artış saptanmıştır. Buna karşın yüzme gibi vücuttan ağırlığın kaldırıldığı sporlarda kemik kütlelerinde artış saptanmamıştır (9). Fiziksel aktivite kemik için gerekli olan fizyolojik etkin gerginliğin altına düştüğü zaman kemik yıkımı yapımdan fazla olacaktır. Ancak aşırı fiziksel aktivite ile de organize olamayan yeni kemik oluşur (7). Buna ilave olarak aşırı egzersiz hipotalamik-hipofiz-gonad aksını etkileyerek kan östrojen düzeylerinde düşme yapar ve kemik yoğunluğunu ters yönde etkiler

(8)

Bachrach, L. K. (2001). Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends in Endocrinology & Metabolism, 12(1), 22-28.

2.3. Pediatrik Osteoporoz

Osteoporoz kemikte mineral yoğunluğunda azalma sonucu vücutta çeşitli kemiklerde kırık ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Özellikle kronik hastalığı olan çocuklarda osteoporoz riski artmıştır.

2.3.1. Tanımlama

Çocuklarda osteoporoz tanısı, kemik kırılabilirliğinde artışı gösteren klinik bulgulara dayanır. DXA sonuçları ancak klinik değerlendirme sonuçları ile uyumlu ise dikkate alınmalıdır. International Society of Clinical Densitometry (ISCD) 2019 raporuna göre (10);

1. Çocuk ve ergenlerde sadece DXA bulgularına göre osteoporoz tanısı konulmamalıdır.
2. Yüksek enerjili travma veya lokal hastalık olmaksızın, bir veya daha fazla vertebra çökme kırığının olması osteoporozu gösterir. Böyle çocuklarda ve ergenlerde KMD ölçümü, kemik sağlığının genel değerlendirmesine katkıda bulunur.

3. Vertebra çökme kırığı olmayanlarda osteoporoz tanımlaması için “klinik olarak önemli kırık öyküsü” yanında KMD Z-skorunun $\leq -2,0$ olması gerekir. Klinik olarak anlamlı kırık öyküsü var diyebilmek için 10 yaşa kadar ≥ 2 uzun kemik kırığının ve/veya 19 yaşına kadar ≥ 3 uzun kemik kırığının olması gerekmektedir.
4. Kemik mineral içeriği (KMI) veya KMD Z-skorunun $>-2,0$ olması iskelet kırılabilirliğindeki artışı veya yüksek kırık riskini dışlatmaz.

ISCD 2013 tanımlamasında, 10 yaşına kadar bir veya daha fazla vertebra kırığı olması ya da iki veya daha fazla uzun kemik kırığı olması ya da 19 yaşına kadar üç veya daha fazla uzun kemik kırığı olması osteoporozu düşündürür. Bu hastalarda osteoporoz tanısı koymak için DXA gereklidir. Sağlıklı çocuklarda yüksek sıklıkta uzun kemik kırığı olması nedeniyle, BMD Z-skoru -2.0 veya daha düşük olması osteoporoz tanısı koymak için zorunlu bir kriterdir. Bununla birlikte, yüksek kırık riski olan çocuklar, BMD Z-skoru -2.0'ın üzerinde olsa bile uzun kemiklerde kırılmaya devam edebilir. Bu çocuklar DXA değerlerinden bağımsız olarak osteoporozdan etkilenmiş kabul edilmeli ve bu şekilde tedavi edilmelidir. Lokal hastalık veya yüksek enerjili travma yokluğunda bir veya daha fazla vertebra kırığı bulgusu, dansitometri Z skorlarından bağımsız olarak osteoporozun göstergesi olarak kabul edilmelidir (10).

2.3.2. Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz Nedenleri

Çocukluk çağında osteoporoz nedenleri, primer ve sekonder olarak ayrılırlar (Tablo 2.1.).

Primer osteoporoz, intrinsik iskelet defekti nedeniyle ortaya çıkar. Primer osteoporozla neden olan hastalıkların birçoğu bağ dokusunun kalıtsal hastalıklarıdır. Ancak tek istisna idiopatik juvenil osteoporozdur ve sekonder osteoporoz nedenlerine göre daha nadir görülürler.

Tablo 2.1. Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz/Osteopeni Nedenleri

1. Primer nedenler a) Osteogenezis imperfekta b) Kemiklerde dansite artışı ile birlikte doğumsal kırılğan kemikler (piknodizostoz, vb) c) Osteogenezis imperfektaya benzeyen sendromlar: – Rizomelili doğumsal kırılğan kemikler – Abartılı kallus gösteren doğumsal kırılğan kemikler – Osteoporoz-psödoglioma sendromu – Mikrosefali ve katarakt gösteren doğumsal kırılğan kemikler – Optik atrofi, retinopati, ciddi psikomotor retardasyon gösteren doğumsal kırılğan kemikler – Kraniosinostoz ve oküler proptozis gösteren doğumsal kırılğan kemikler (Cole-Carpenter sendromu) – Doğumsal eklem kontraktürleri gösteren doğumsal kırılğan kemikler (Bruck sendromu) – Mineralizasyon defekti gösteren doğumsal kırılğan kemikler d) İdiyopatik juvenil osteoporoz	2. Sekonder nedenler a) Endokrin nedenler: – Tip 1 diabetes mellitus – Cushing sendromu – Anoreksiya nervoza – D vitamini eksikliği – Doğumsal hipotiroidizm – Turner sendromu – Hipogonadizm – Hiperprolaktinemi – Büyüme hormone eksikliği b) Gastroenterolojik nedenler: – Malabsorbsiyon – Kronik karaciğer hastalığı – Total parenteral beslenme – Kistik fibrozis c) Doğumsal metabolizma hastalıkları: – Galaktozemi – Lizinürik protein intoleransı – Gaucher hastalığı – Fenilketonüri d) Nörolojik nedenler: – Serebral palsi – Spina bifida – Musküler distrofi e) Renal nedenler: – Renal osteodistrofi – Fanconi sendromu – Renal tübüler asidoz f) Bağ dokusu hastalıkları: – Marfan sendromu – Romatoid artrit – Ehler-Danlos sendromu g) İlaçlar/Toksinler: – Glukokortikoidler – Antikonvülzanlar – Alüminyum içeren antiasitler – Rifampisin – Kadmiyum, kurşun – Heparin – LT4 – Metotreksat, siklosporin – Medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri – HIV/Antiretroviral tedavi e) Hematolojik nedenler: – Multiple miyelom – Lösemi, lenfoma – Hemolitik anemi f) Diğer nedenler: – Uzamış immobilizasyon – Transplantasyon – Malignite – Tümöre bağlı osteomalazi – Epidermal nevüs sendromu – Nörofibromatozis, nörinoma, paraganglioma – Yanıklar
--	---

2.3.2.1. Primer Osteoporoz

2.3.2.1.1. Osteogenezis Imperfekta (OI)

En yaygın ve en önemli primer osteoporoz nedeni, Osteogenezis Imperfecta (OI)'dir. OI; 1/10.000-15.000 sıklığında görülür, her iki cinsiyette eşit dağılım gösterir. Tüm etnik grup ve ırklarda aynı oranda rastlanan bir hastalıktır. Kemik matrix'deki intrinsik defekte bağlı gelişen düşük kemik kütlesi, artmış kemik kırık riski, osteoporoz, iskelet deformiteleri ve kısa boyla seyreden, çoğunluğu otozomal dominant olarak kalıtılan extrasellüler matrix'in metabolik bir kemik hastalığıdır. %10'undan daha azı otozomal resesif olarak kalıtılır (11).

Tip 1 kollajen iki $\alpha 2$ ve bir $\alpha 1$ zincirden oluşan heterotrimer bir yapıdır. Bu yapılar *COL1A1* ve *COL1A2* genleri tarafından kodlanarak 1014 aminoasitten oluşan üçlü helikal yapı oluşturulur. Etiyolojiden 7. ve 17. kromozomlar üzerinde yerleşmiş *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlar sorumludur. Yeni bulunan genlerde homozigot veya biallelik mutasyonlar saptanırken, orta ciddi OI olgularında *COL1A1* veya *COL1A2* gen mutasyonuna daha düşük sıklıkla rastlanmaktadır. Montreal Canada Shriner Hastanesinde mutasyon analizi yapılan 598 olgunun %77'sinde heterozigot *COL1A1* veya *COL1A2*; %9'unda *IFITM5* mutasyonu ve %12'sinde homozigot biallelik mutasyonlar saptanmıştır (12). Temel patoloji, tip 1 kollajenin yapımındaki defektir. Osteogenezis Imperfektada kemik kırılabilirliği, boy kısalığı ve iskelet deformiteleri gibi iskelet tutulum belirtileri yanı sıra iskelet dışı tutulumlar da söz konusudur (13).

Bulgular kemik dışında tip 1 kollajen içeren diş, deri ve sklerada da görülür. Bu nedenle klinik çok değişken olabilir. Minimal travmalarla oluşan tekrarlayan kırıklar, kırıklara ikincil gelişen özellikle vertebra ve ekstremiteleri tutan deformiteler, boy kısalığı, kronik kemik ağrısı, mavi sklera, eklem gevşekliği bulgular arasındadır. Hipoakuzi ve vertigo eşlik edebilir. Ağır olgularda ikinci trimesterde uzun kemiklerin eğikliği, kırıkları, ekstremiteler kısalığı ve azalan baş ekojenitesi ultrasonografik olarak gösterilebilir. Osteogenezis Imperfecta klinik, genetik tipleri ve ayırt edici özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2) (13).

Tablo 2.2. Osteogenesis İmperfecta'nın sınıflaması klinik ve genetik tipleri ve ayırt edici özellikleri

OI Tipi	Kalıtım	Gen	Klinik şiddet	Klinik özellikler- Fenotip- Ayırt edici özellikler
I	OD	COL1A1	İlımlı	Düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Doğumda kırık çok nadirdir ancak uzun kemik kırıkları yaşla artar. Mavi-gri sklera ve işitme kaybı sık karşılaşılan bulgulardır. Uzun kemik deformitesi ve dentinogenesis imperfecta nadirdir. Ayırt edici özellikler: Normal/kısa boy, deformite az/yok.
II	OD OR*	COL1A1, COL1A2	Ağır, Ölümcül	Kemikler çok ciddi şekilde etkilenmiştir. Kısa ve çok ciddi deformitesi olan uzun kemikler, yüz ve kafa kemiklerinin ossifiye olmaması ile karakterizedir. İntrauterin 18.-20. haftalarda ultrason ile tanı konabilmektedir. İntrauterin dönemde multiple kaburga kemik kırıkları saptanır, perinatal letalite ve doğum sonrası 4 haftaya kadar ölüm riski yüksektir. Ayırt edici özellikler: Minimal kalvaria mineralizasyonu, kosta tespihleri, uzun kemik deformiteleri.
III	OD OR*	COL1A1, COL1A2	Şiddetli	Doğumda jeneralize osteopeni ve kırıklar radyolojik olarak görüntülenebilir. Mavi sklera ve dentinogenesis imperfecta eşlik edebilir. Yaşla beraber mavi sklerada renk değişikliği ve açılma gözlenebilir. Kısa boy ve ilerleyici kifoskolyoz çocukluk döneminde başlar. Erişkin dönemde duyma kaybı gelişebilir. Ayırt edici özellikler: Ciddi kemik kırılabilirliği ve ilerleyici kemik deformiteleri.
IV	OD	COL1A1, COL1A2	İlımlı- orta	Tekrarlayan kırık ve değişken ağırlıkta deformite ile karakterizedir. Normal sklera vardır ve işitme kaybı yoktur. Aile içinde bile kırıkların ciddiyeti farklılık gösterir. Ayırt edici özellikler: Boy kısalığı.
V	OD	IFITM5	Değişken	Ön kolda interosseöz membranda kalsifikasyon, radius başında dislokasyon, hiperplastik kallus oluşumu görülür.
VI	OR	SERPINF1	İlımlı-ağır	Klinik olarak Tip IV'e benzer,

				dentinogenezis imperfecta yoktur. Ayırt edici özellikler: Mineralize olmamış osteoidler, biyopside lamellerde balık kabuğu görünümü vardır.
VII	OR	CRTAP	Ağır-ölümcül	Rizomeli
VIII	OR	LEPRE1	Ağır-ölümcül	Rizomeli, koksa vara, popcorn metafizler
IX	OR	PPIB	Ağır	Kısa eğrilmiş femur, tibia'da anterior açılanma
X	OR	SERPINH1	Ağır	
XI	OR	FKBP10	İlımlı-ağır	Eklem kontraktürü, biyopside bozulmuş lamellar yapı ve balık pulu görünümü
XII	OR	SP7	İlımlı	
XIII	OR	BMP1	İlımlı	
XIV	OR	TMEM38B	İlımlı-ağır	
XV	OR	WNT1	İlımlı-ağır	Beyin malformasyonları
XVI	OR	CREB3L1	Ağır	Perinatal kırıklar, tübüler kemikte çoklu kırıklar, kemiklerde akordeon benzeri görünüm
XVII	OR	SPRAC	İlerleyici ağır	
XVIII	OR	FAM64A	İlımlı-ağır	Dismorfik bulgular, gelişimsel gerilik
XIX	X'e bağlı	MBTPS2	İlımlı-ağır	Pektus deformitesi
**	OR	PLOD2	İlımlı-ağır	Eklem kontraktürleri
**	X'e bağlı	PLS3		Kırıklar ile birlikte osteoporoz
*Nadiren. **Henüz sınıflandırılmamış. OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif				

OI'da iskelet bulguları ana bulgular olmakla beraber pulmoner ve kardiyak sistemler, damar yapısı, diş gelişimi ve işitme etkilenmektedir (14).

Pulmoner tutulum; çoğunlukla skolyoz ve göğüs kafesi kırıkları sonrası ortaya çıkan solunumsal problemler OI olgularında en başta gelen ölüm nedenlerindendir.

Kardiyovasküler problemler; kalp kapaklarının ve aort duvarının extrasellüler matriksin en önemli komponenti Tip 1 kollajendir. En sık saptanan kardiyak anormallikler: aort kökü dilatasyonu, sol kapak regürjitasyonu ve bazen de sağ kapak anomalileridir (15).

Kanama bozuklukları; damar fragilitesi ve trombosit disfonksiyonuna bağlı olarak kanama bozuklukları görülmektedir. Minimal travma sonrası subdural veya epidural hematomlar gelişebilmektedir.

Dental sorunlar; kollajenin yapısal bozuklukları sonucunda ortaya çıkan dentinogenezis imperfekta tip 1 gri-sarı-kahverengi renk değişikliği ile karakterizedir. Dentin mineralizasyonunun defektif olması sonucunda enamel sıklıkla kırılır ve dişin bozulmasına neden olur (16).

İşitme kaybı; OI olguların yarısında işitme kaybı yaklaşık 20-40 yaşları arasında gelişmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde işitme kaybı çocukluk çağında gelişmesi nedeniyle yıllık odyolojik muayene yapılmalıdır.

Hastaların ağrı, kırık, skolyoz, aktivite kısıtlanması sonucunda fiziksel yaşam kalitesi alt sağlıklı topluma göre daha düşük bulunmuştur ve OI olgulara bakım verenlerin yaşam kalitesi de genel popülasyona göre düşüktür.

2.3.2.1.2. İdiyopatik Juvenil Osteoporoz (IJO)

Primer osteoporozun nadir nedenlerinden birisidir. İskelet dışı tutulumu olmayan kalıtsal geçiş tanımlanmamış geçici çocukluk çağı osteoporozudur. İlk kez Dent ve Friedman tarafından 1965'te tanımlanmıştır (17). Çoğunlukla 8 ila 14 yaş arasındaki çocukları etkiler. Kemik mineral dansitesi ciddi olarak azalmıştır. Semptomlar genellikle pubertede başlar, daha önce sağlıklı olan 8-12 yaş grubu çocukta sırt, kalça, ayakta ani ağrı ve yürüme güçlüğü ile ortaya çıkar. Vertebral kompresyon kırıkları sık olup alt/üst segment oranının bozulmasına neden olur. Uzun kemik metafizlerinde kırık oluşabilir. Muayene normal olabileceği gibi, kifoz, kifoskolyoz, güvercin göğsü, boy kaybı ve uzun kemik deformiteleri olabilir. IJO tanısı konulmadan önce mutlaka OI ve sekonder osteoporoz nedenleri dışlanmış olmalıdır (Tablo 2.3) (17).

Tablo 2.3. İdiyopatik Juvenil Osteoporoz (IJO) ve Osteogenesis Imperfecta (OI) ayrımı (17).

Özellikler	Osteogenesis Imperfecta	İdiyopatik Juvenil Osteoporoz
Aile Öyküsü	Genellikle var	Yok
Başlangıç Yaşı	Doğumda / çocukluk çağında	Puberteden 2-3 yıl önce
Hastalık süresi	Yaşam boyu	1-4 yıl
Fizik muayene	Kırılgan kemikler, boy kısalığı Mavi sklera %50 olguda dentinogenesis imperfecta Eklem esnek, herni, sağırılık Anormal kalça (gluteal zayıflık) Kol ve bacaklarda deformite ve kontraktür Kifoskolyoz, göğüs deformiteleri	Üst/alt segment oranı <1.0 Beyaz sklera Normal dişler Bağ dokusu problemi yok Anormal kalça Anormal yürüyüş Kol ve bacaklarda deformite yok, eklem normal Kifoskolyoz, pectus karinatus
Biyokimyasal bulgular	Kemik yapım yıkım hızı artmış, prokollajen göstergeleri azalmış	Akut fazda kalsiyum dengesi negative yönde
Radyolojik bulgular	Uzun kemikler dar Korteks düzensizliği, Vertebral kompresyon fraktürü Diafizyal fraktür sık	İnce kortikal yapı ile birlikte normal genişlikte uzun kemikler Vertebrada kompresyon kırıkları Metafizler fraktür
Moleküler çalışmalar	>%85 anormal Tip I kollajen	Normal tip I kollajen

2.3.2.2. Sekonder Osteoporoz

Herhangi bir hastalığa veya hastalığın tedavisine bağlı gelişen osteoporoz “sekonder osteoporoz” olarak adlandırılır. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz serebral palsy, lösemiler, kronik karaciğer yetmezliği, endokrin, nutrisyonel nedenler, kronik hastalıklar, proinflatuar sitokinler, güneş ışığından kaçınma, immobilizasyon ve kronik GK maruziyeti sonucunda sekonder olarak ortaya çıkabilir (Tablo 1). Büyümekte olan çocuklarda risk faktörü ortadan kaldırılırsa, kemik yapımı ve yeniden şekillenme ile kemik bulgularının düzelebileceği gösterilmiştir (18).

Sekonder osteoporozun bariz nedeni saptanamayan ve açıklanamayan kırıkları olan çocuklarda fiziksel şiddete maruz kalma durumu akılda tutulmalıdır. İstismara bağlı kırıklar en sık iki yaşından küçük çocuklarda görülür. Özellikle kronik hastalığı olan,

fiziksel veya zihinsel engeli olan çocuklarda fiziksel istismar riski daha fazla olduğundan bu çocuklar daha dikkatli değerlendirilmelidir (19).

2.3.2.2.1. Sekonder Osteoporozis Nedenleri

2.3.2.2.1.1. İmmobilizasyon

Frost'un kemik mekanostat teorisine göre duyarlı osteositleri etkileyen doğal uyaranlar yerçekimi ve bölgesel kasların kontraksiyonudur. Mekanik uyarı her yaşta kemiğin güçlenmesi için en önemli etken olup, immobilizasyon sekonder osteoporozun en sık nedenidir. Mekanik stresin azalması osteoblast ilişkili kemik yapımını inhibe eder, osteoklast ilişkili kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kullanmama osteoporozu denilen duruma yol açar.

2.3.2.2.1.2. Nöromusküler hastalıklar

Nörolojik hastalıklarda temel neden aktivite kaybıdır. Buna ilaveten büyüme ve beslenme problemleri de artırıcı etki yapar. Serebral palsi (CP) en sık görülen nedenidir. Osteoporozun ciddiyeti, olgunun hastalığının ağırlık derecesi ile değişkenlik gösterir. CP'li hastalarda hareketliliğin azalması, yetersiz beslenme, antikonvülzan kullanımı, sınırlı güneşe maruz kalma, daha geç pubertal başlangıç, pubertal duraklama ve geç hipogonadizm gibi birçok faktör düşük KMY'ye ve kırıkların artmasına neden olur. Yıllık kırık oranı, normal yaşla eşleştirilmiş popülasyonun iki katı, yaklaşık %5 civarındadır (20). CP'li çocuklar alt ekstremitelerde kemiklerinde azalmış periosteal apozisyona sahiptir. Kortikal kalınlığın azalması sonucu kırıklar en sık distal femur ve tibiada meydana gelir (21).

Glukokortikoid tedavisi; Duchenne musküler distrofisi (DMD) için “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Glukokortikoid kaynaklı osteoporoz, ortaya çıkan önemli bir sorundur (22). Antikonvülzan tedavi, özellikle yüksek dozlarda ve çoklu ilaç kullanımı kemik mineral dansitesi üzerine etkisini hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak gösterir. Bu sayede 25 OH vitamin D metabolizmasını hızlandırır ve epilepsili çocuklarda osteoporozu yatkınlığı artırmaktadır.

He ve ark. (2016) çocuklarda ve ergenlerde antiepileptik ilaç tedavisinin D vitamini durumu üzerindeki etkilerini incelemişler, kontrollerle karşılaştırıldığında, enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaç tedavisi gören epilepsili çocukların 25(OH)D₃, 24,25 (OH)₂D₃ ve 24,25(OH)₂D₃: 25(OH)D₃ değerleri enzim indüksiyonu yapmayan antiepileptik ilaç alan hastalara kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır (23).

2.3.2.2.1.3. Renal hastalıklar

Kronik metabolik asidoz, transplantasyon, kalsiyum ve fosfor kaybına neden olan ve steroid kullanılan durumlar osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur.

2.3.2.2.1.4. Endokrin hastalıklar

Tip 1 diabetes mellitus (DM) ile takip edilen çocuk ve adolesanlarda trabeküler kemik dansitesi, hastalığın süresi ve HbA_{1c} düzeyi ile ilişkili bulunup düşük saptanmıştır. Benzer şekilde total kemik dansitesi ise HbA_{1c} düzeyi ile ilişkili bulunup düşük saptanmıştır. Çocukluk çağında başlayan Tip 1 DM'li genç kadınlarda yapılan son manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tabanlı çalışmalar, trabeküler kemik mikromimarisinde eksiklik olduğunu göstermiştir (24).

Çeşitli hipogonadal durumlarda osteoporoz görülür. Hem kadın ve erkeklerde hem de çocuklarda gonadal steroidler yaşam boyu kemik sağlığının en önemli faktördür. Östrojen ve testosterona maruz kalmanın KMD üzerinde koruyucu etkisi vardır. Bu etki travmatik kırık insidansında azalma ile ilişkilidir. Testosteronun kemik üzerindeki etkisi esas olarak östrojenlere dönüşümü yoluyla (25). Cinsiyet hormonları osteoblastlara proliferasyon, farklılaşma, mineralizasyon ve gen ekspresyonu düzeyinde kuvvetli etkiye sahiptir. Kemik kütledeki maksimum kazanç, ergenlik dönemindeki hızlı büyümeden yaklaşık 6 ay sonra görülür ve bundan sonraki yıllarda artmaya devam eder (26). Yapısal puberte gecikmesi olan çocuklarda puberte başlangıç yaşı, diğer çocuklara göre daha geçtir. Bu nedenle zirve kemik kütleline ulaşım gecikmekte ve osteopeni/ osteoporoz için bu dönemde geçici risk oluşmaktadır.

Atletik amenorede gonadotropin releasing hormon (GnRH) yolağı bozuklukları, Turner sendromunda östrojen azlığı, Prader Willi sendromunda artmış kemik döngüsü, büyüme

hormonu eksikliğinde kemik kütle yapısındaki azalma temel rolü oynar. Ergenlikte, büyüme hormonu (GH), IGF-1 ve insülin gibi anabolik hormonların etkisine ikincil olarak BMD artışında etkileyici bir hızlanma olur. GH ve IGF-1, osteoblast farklılaşmasını, miyogenezi ve kas gelişimini destekler (26).

2.3.2.2.1.5. Malnutrisyon ve Malabsorbsiyon

Beslenme, büyüme için hayati bir gerekliliktir. Kilo çok düşükse veya büyüme sırasında artmazsa ergenlik durdurulur. Nutrisyonel yetersizliğe bağlı düşük IGF-I düzeyleri ile kemik oluşumu azalmaktadır. Anoreksiya nervoza, blumia, malnutrisyon, total parenteral beslenme, kortizol yüksekliği, düşük vücut kütle indeksi, hipogonadizm ve düşük Ca alımı sonuç olarak düşük mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Yetersiz beslenme ve beden algı bozukluklarında osteoporozun nedeni, düşük vücut ağırlığı, düşük kalsiyum, D vitamini ve protein alımı, gonadal yetmezlik, büyüme hormon direnci ve malabsorpsiyon arasındaki etkileşimle çok faktörlüdür. Kemikleri etkileyen tehlikeli beslenmenin tipik örneği Anoreksiya nervozadır. Anoreksiya nervosa'nın endokrin sonuçları hipotalamik amenoreyi içerir ve besinsel olarak edinilmiş büyüme hormon direnci, kemik üzerinde zararlı etkilere neden olarak, genellikle çocukların kemik birikiminin çoğunu kazanmaları gereken bir yaşta, düşük BMD'ye neden olur (27).

2.3.2.2.1.6. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında güneşten yeterince faydalanamama, yetersiz beslenme, yeme bozuklukları, prematürite ve malabsorbsiyon gibi nedenler bulunmaktadır. D vitamini eksikliği durumunda 1,25 dihidroksi D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) konsantrasyonu düşebilir ve kemik mineralizasyonu için daha az kalsiyum kullanılabilir. Paratiroid hormonu (PTH) seviyesi böbrekte 25 hidroksi D ($25(\text{OH})\text{D}$)'nin hidroksilasyonunu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye uyararak artıracaktır. Artan serum PTH, kemik döngüsünü uyararak kemik kaybına yol açar. Yeni kararlı durumda, serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ normal referans aralığındadır ve artan kemik rezorpsiyonu pahasına kalsiyum emilimi geri yüklenir. Uzun süreli D vitamini eksikliği dönemlerinde kemik kaybı artar ve bu osteoporoza yol açabilir. Yüksek dönüşümlü kemik, daha fazla osteoid doku (henüz mineralize olmayan kemik) içerir, çünkü kemik yüzeyinde normal koşullarda olduğundan daha fazla yeniden şekillenme meydana gelir. D vitamini eksikliği olan hastalardaki

kemik kaybı esas olarak sekonder hiperparatiroidizme bağlıdır (28). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda aktif D vitamini eksikliğine sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir.

2.3.2.2.1.7. Kronik hastalıklar

Juvenil romatoid artritte artan osteoklast aktivitesi kemik rezorpsiyonunu artırır. Kistik fibroziste K vitamini eksikliğinin osteoporoz gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemili çocukların %16'sında muhtemelen tanı anında lösemik hücrelerden salınan osteoklast aktivitesini uyaran sitokinlerin neden olduğu vertebral fraktürler vardır. Tanının ilk iki yılında kırık riski en yüksektir ve çocukların %45 kadarı asemptomatik olabilir. Tanı sırasında vertebral fraktürlerin varlığı gelecekteki kırıklar için yüksek oranda öngörü sağlar. Bu nedenle, asemptomatik vertebral fraktürleri saptamak, gelecekteki kırık riskini tahmin etmek, vertebral deformiteleri ve uzun vadeli morbiditeyi önlemek için lateral omurga görüntülemesi önerilmiştir (29).

2.3.2.2.1.8. İlaçlar

Steroidler, metotreksat, heparin başta olmak üzere birçok ilaç osteoporotik etkiye sahiptir. Sistemik glukokortikoidler osteoblast ve osteoklastların apoptozu, azalan osteoklast gen ekspresyonu, azalan osteoblastogenezis, bozulan intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve renal reabsorpsiyonu yanı sıra, RANK-RANKL-OPG sistemini de etkileyerek kemik rezorpsiyonuna neden olur. GK kullanım durumunda kemik yapımını izleyen hızlı bir kemik kaybına bu da DKK'de azalmaya, mimaride bozulmaya ve kırık riskinde artışa yol açar. Oral glukokortikoidler, esas olarak 3 aydan daha uzun süre kullanıldıklarında ve 5-7,5 mg/gün prednizondan (veya eşdeğerinden) daha yüksek dozlarda kullanıldıklarında, fragilite riskini artırır (28). Metotreksat osteoblastik protein sentezini ve vitamin C metabolizmasını bozarak etki eder. Uzun süre heparin kullanılması da kemik metabolizmasını hem osteoblast hem de osteoid yüzeyi azaltarak kemik rezorpsiyonunu artırıp kollajen sentezini inhibe ederek etkiler. Irie ve ark. (2007) heparinin OPG aktivitesini in vitro inhibe ederek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırdığını göstermiştir. Heparin spesifik olarak OPG'ye bağlanır ve osteoblastik membran üzerinde RANKL ile etkileşimini önler, böylece RANK-RANKL etkileşimini ve osteoklastların aktivasyonunu destekler (30).

2.3.2.2.1.9. Prematürite

Kemik mineralizasyonunun %80'i son trimesterde oluşur. Prematüre osteopenisi postnatal dönemde yetersiz kilo alımı ve intrauterin ortama benzemeyen çevre faktörleri de etki göstererek intrauterin dönemde kazanılması gereken miktarı karşılayamayan yetersiz kalsiyum ve fosfor alınımına bağlıdır.

2.3.3. Klinik Semptom ve Bulgular

Hafif travmalarda kırıkların oluşması osteoporozun önemli bir klinik özelliğidir. Lokalizasyonuna göre vertebral ve vertebral olmayan (uzun kemik kırıkları) kırıklar şeklinde sınıflandırılır. Vertebra kırıkları genellikle asemptomatiktir. OI'nın daha hafif formlarında, kırıklar ilk olarak çocuk ayağa kalkmaya başladığında daha maceracı ve aktif hale geldikçe ve okul öncesi yıllarda ortaya çıkma eğilimindedir. Bu hastalarda, uzun kemik deformiteleri nedeniyle bir dereceye kadar kaba motor gecikmesi ve kısa boy olabilir. Ancak çoğu normal yetişkin boyuna (veya aile için görece kısa boy) sahiptir. OI'nın daha şiddetli formlarında, kırıklar ve kemik deformiteleri antenatal olarak başlayabilir, iskelet ve takip eden büyüme üzerinde önemli etkilere neden olabilir.

2.3.3.1. Çocuklarda Kırıkların Epidemiyolojisi

Çocukluk ve ergenlik döneminde kırık oranının zirveye ulaşması 10 ila 15 yaş arasında, kızlarda yaklaşık 11 yaşında ve erkeklerde 14 yaşında, en yüksek boy hızına ulaşılmasıyla birlikte gerçekleşir (31). Landin, erkek çocukların %42'sinin ve kız çocukların %27'sinin 0 ila 16 yaş arasında kırıldığını tahmin etmektedir (32). Bu durum, bu yaşlarda riskli fiziksel aktivitelerin daha sık olması ve kemik minerali birikimi ile doğrusal büyüme arasındaki eşzamansızlıktan kaynaklanan göreceli kemik az mineralizasyonu ile açıklanabilir. Çünkü hem erkeklerde hem de kızlarda pik boy hızı DKK kazanım hızından 0,5-0,7 yıl önce gerçekleşir (33).

Malmo'de (İsveç) yapılan geniş bir çalışmaya göre, 0-16 yaş arası çocuklarda en sık görülen kırık bölgesi önkol olup, bunu el falanksları ve karpal-metakarpal kemikler takip etmektedir (34).

2.3.3.2. İskelet Dışı Bulgular

İskelet bulgularının yanı sıra iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir. Kronik kemik ağrısı, sırt ve bel ağrılarının olması, boy kısalığı, iskelet deformiteleri, vücut üst/alt segment oranında azalma, dentinogenezis imfakta, yürüme bozukluğu ve eklemlerde hipermobilite olabilir. Hipogonadizm ve geç ergenlik için puberte değerlendirmesi kalıtsal nedenler açısından aile öyküsünü ayırtılandırmak önemlidir.

Dentinogenezis imperfekta'da dişlerin rengi bozulur, kolayca ufalanır, aşınır, anormal kron ve kök gelişimi vardır (35). Tipik olmamakla birlikte, üçgen yüz, alın çıkıntısı, geniş alın, çukur gözler ve gaga burun dahil olmak üzere belirli yüz özellikleri ilk değerlendirmede OI tanısı koymaya yardımcı olur. OI'lı kişiler ayrıca belirgin tiz bir sese sahip olabilirler.

İşitme kaybı; OI'daki işitme kaybı, otosklerozda bulunana çok benzer ve genellikle karışık sensörinöral ve iletim tipi işitme kaybıdır. İşitme kaybı yetişkinliğe kadar ortaya çıkmaz. Ancak herhangi bir işitme bozukluğunu erken tespit etmek ve bir bozulma kanıtı varsa erken gidermek için tanı anında işitme değerlendirmesi yapılmalıdır.

Erken eklem dejenerasyonu; osteoartrit ve kronik kas-iskelet ağrısı riskini artıran eklem hipermobilitesi, OI'da klinik bir özellik olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Artan yorgunluk ve inatçı ağrı ile sonuçlanan eklem hipermobilitesi ve bağ gevşekliğinin etkilerinin, tek başına kemik deformiteleri ve kırıkların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla soruna yol açtığı düşünülmektedir.

Bağ doku deformiteleri; baskın bir özellik olmasa da, cilt gevşekliği ve kolay morarma olarak tanımlanmışlardır. Özellikle kaza dışı yaralanmalarda ayırıcı tanı düşünülürken ilk değerlendirme sırasında dikkate alınması gerekir.

Potansiyel olarak OI'nın akciğer dokusu ve pulmoner fonksiyon üzerindeki birincil etkisine bağlı solunum yetmezliği, özellikle perinatal dönemde olmak üzere şiddetli OI formlarında sıklıkla ölümle sonuçlanabilir. Durumun daha hafif formlarında, torasik kifoskolyoz ve vertebral çökme kırıklarına bağlı olarak restriktif akciğer hastalığı riski vardır. Pektus karinatum ve ekskavatum gibi sternal deformiteler görülebilmekte ve bu da solunum güçlüğüne neden olmaktadır. Omurganın eğriliği, özellikle OI'nın nadir

formlarında, solunum yetmezliği ile sonuçlanan hızla gelişen skolyoz riski nedeniyle dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

OI ile ilişkili kardiyovasküler belirtiler kapak yetersizlikleri, aort dilatasyonu ve literatürde belirtilen dokuz aort diseksiyonu vakası ile sınırlı olmaya devam etmektedir (56). Aort duvarındaki anormal tip I kollajene bağlı mekanik zayıflık, şüpheli altta yatan mekanizmadır. OI'da kalp kapak hastalığı insidansındaki artış iyi bilinmektedir. Aort ve mitral yetersizliği, OI'lı hastalarda en sık tanımlanan kapak yetersizlikleridir. Vaka raporlarında tanımlanan 70 hastayı ve OI ile ilişkili kardiyovasküler anormallikler için yapılan küçük çalışmaları içeren bir derleme makalesi, 70 hastadan 40'ında (%57) aort kapak yetmezliği ve 70 hastadan 24'ünde (%34) mitral kapak yetmezliği olduğunu rapor etmiştir (36).

Kraniyal normallikler açısından OI genellikle göreceli makrosefali ile ilişkilidir. Platybasia (kafatası tabanının düzleşmesi), baziler izlenim (foramen magnumda kemiğin yumuşaması) ve baziler invajinasyon (BI: üst servikal omurganın ve klivusun foramen magnuma doğru yukarı doğru yer değiştirmesi) OI'da birlikte görülen komorbiditelerdir. Şiddetli OI'si olan hastalarda yüksek bir baziller invajinasyon sıklığı vardır. Acil müdahale gerektiren tipik baziller invajinasyon semptomları arasında baş ağrısı, nistagmus, ataksi ve değişen yüz duyusu yer alır. BI, çocuklukta yavaş ilerleyebilir ve semptomların ortaya çıkması yıllar alabilir (37). BI geliştirme riski taşıyanlar, beyin cerrahisi yönetiminde dikkatle izlenmeli ve takip edilmelidir.

COL1A1 veya COL1A2'deki patojenik varyantlara bağlı olarak osteogenezis imperfekta ve Ehler-Danlos Sendromu (EDS) arasında örtüşme olabilir. EDS, sıklıkla kadifemsi deri kolayca ve aşırı uzayabilirliği (üst göz kapağı hiperekstansibilite nedeniyle kolayca dışa dönebilir), eklem hipermobilitesi ve doku kırılganlığı ile sonuçlanır. Bir hasta, eklem hipermobilitesi, çoklu eklem çıkıkları, yarı saydam cilt, gecikmiş ve zayıf yara iyileşmesi, kolay morarma ve genişlemiş atrofik yara izleri dahil olmak üzere EDS tiplerinden biri veya birkaçında görülen özelliklerin bazı kombinasyonları ile başvurduğunda, EDS'nin bir formundan şüphelenilmelidir. Eklem çıkıkları veya subluksasyonlar, EDS'nin çoğu formunda yaygındır, eklem ağrısı ve erken dejeneratif artritis, genellikle bozukluğun sonucudur. Pes planus tüm formlarda yaygındır. Pektus ekskavatum ve yüksek damak EDS'nin tüm formlarında bulunabilir. Eklem

hipermobilitesi veya gevşekliği, çoğu EDS tipinin ayırt edici özelliğidir. Bu hem proksimal hem de distal eklemleri içerebilir veya ağırlıklı olarak distal eklemlerde görülebilir. Eklemlerin değerlendirilmesi, periferik eklemlerin ve omurganın hipermobilitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan ve epidemiyolojik araştırmalarda en sık kullanılan skorlama sistemi olan **Beighton Hipermobilite Ölçeği (Beighton score)** kullanılarak yapılır. Klasik EDS’de hipermobilite derecesi yaşla birlikte azalabilse de hem büyük hem de küçük eklem hipermobilitesi tipik olarak görülür. Eklem çıkıkları sık ve tekrarlayıcı olabilir. Omuz, patella ve temporomandibular eklemlerin eklem çıkıkları genellikle hasta tarafından kendi kendine yönetilir ve kendiliğinden düzelebilir. Bazen eklem efüzyonları meydana gelir ve hastalarda osteoartrit gelişebilir. Bazı hastalarda torakolomber skolyoz dahil olmak üzere iskelet anormallikleri görülebilir. 28 aileden 40 hastayla yapılan bir çalışmada, 40 hastanın 8’inde (%20) eklem hipermobilitesi bulgusu olmadığı saptanmıştır (38). Vasküler komplikasyonlar ve kalp kapak hastalığı vakaları nadir olmakla birlikte bildirilmiştir. Aort kökü dilatasyonu sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (39). Kemik yoğunluğu hafif azalma ve vertebral anormallikler rapor edilmiştir . Hipermobil ve klasik tipteki erişkinlerde BMD ve vertebral morfometriye odaklanan iki yeni çalışma mevcuttur. İlk çalışmada, bir kemik kliniğinde osteoporoz için değerlendirilen 21 ila 71 yaşları arasındaki (medyan 41 yıl) 52 hastayı, EDS’si olmayan bireylerden oluşan yaş ve cinsiyet aısından eşleştirilmiş bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. EDS hastalarının %39’unda, ancak kontrollerin sadece %5’inde omurlarda ön, orta ve arka yükseklikler arasında $\geq$ %20 fark olduğu bulunmuştur. İkinci çalışmada, 30 ila 50 yaşları arasındaki erkekler ve menopoz öncesi kadınlar incelenmiş ve sonuçları bir endokrin kliniğinden alınan yaş ve cinsiyet aısından eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. EDS hastalarının çeşitli iskelet bölgelerinde daha düşük BMD’si (ortalama Z-skorları -0.45 ile -0.58 arasında) saptanmıştır. Anormal vertebral morfometrisi olan hastaların oranı (ön, orta ve arka yükseklikler arasında $\geq$ %20 fark) EDS grubunda (%32) kontrol grubundan (%8) daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışma da vertebral kırıkların EDS’de yaygın olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, EDS gibi genetik bir bozuklukta, anormal vertebral morfometri mutlaka kırıklardan kaynaklanmaz, aynı zamanda kemik gelişimi sırasında meydana gelen displastik değişikliklerden de kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (40).

2.3.4. Çocukluk Çağı Osteoporozunda Genel Yaklaşım Ve Tanı

Klinik olarak osteoporozdan şüphelenilen çocuklarda öyküde ve sistem sorgusunda tekrarlayan kırıklar, düşük enerjili travmalar ile oluşan kırıklar, travmatik olmayan kırık, bel, sırt ve ekstremitte ağrıları, osteoporoz için risk oluşturan hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar, uzun süre hareketsiz kalma, endokrin veya hematolojik hastalıklar, kanser ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyen tedavi alıp almadığı, prematürite, akrabalık, beslenme, hastanın vitamin D ve kalsiyum desteği alıp almadığı, fiziksel aktivitesi, geçirdiği hastalıklar ve operasyonlar, kullandığı ilaçlar, radyo-kemoterapi alıp almadığı gibi durumlar sorgulanmalıdır. Sistemik bir muayene yapılmalı, fizik muayene büyüme ve gelişme, puberte evresi ve varsa dismorfik bulguları içermelidir. Cushing, hipertiroidi, GH eksikliği, hipogonadizm klinik bulguları gözden geçirilmelidir. Sekonder neden saptanamayan hastalar primer osteoporoza ait klinik ipuçları açısından değerlendirilmelidir. Primer osteoporoz zemininde yatan işitme kaybı, mavi sklera, diş bozuklukları, boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama ve vücut oranlarında orantısızlık gibi hastalığın işaretleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Tanısal yöntemler ile kırık riskini azaltıcı müdahaleden fayda görebilecek yüksek riskli çocuk ve ergenlerin belirlenmesi hedeflenmelidir. En yaygın kullanılan tanısal yöntemler standart radyografi ve DXA ile kemik yoğunluğunun ölçümüdür.

2.3.4.1. X ray

Yoğunluk azalmasının X ray ile gösterilebilmesi mümkündür. Kemik mineralizasyonunda kayıp ile birlikte vertebrada deformite ve bikonkavitede artma görülür. Torako-lomber lateral grafi ile standart olarak T4-L4 vertebraların şekil ve yüksekliği değerlendirilir. Torako-lomber lateral grafi yüksek doz iyonize radyasyon maruziyetine sebep olsa da vertebral kırıkların yaklaşık %40'ı asemptomatik olması nedeniyle rutin taramada kullanılması önerilmektedir (41).

2.3.4.2. Kemik Mineralizasyonunun Değerlendirilmesi

Osteoporoz çocukluk çağında tam olarak tanımlanmamakla beraber pratik olarak; kemik mineral yoğunluğunun <-2 SDS olması ve patolojik kemik kırığı sayısına dayandırılarak tanımlanmaktadır (42). Etkin tedavi uygulanabilmesi için erken ve doğru tanı yapılması gerekmektedir. Kemik mineralizasyonunun değerlendirilebilmesi için yapılacak tetkiklerin amacı (43); Osteoporozu taklit edebilen hastalıkları dışlamak (rikets gibi),

osteoporoz nedenini açığa kavuşturmak, osteoporozun ciddiyetini ve sonrasında oluşacak kırık riskini belirlemek, en uygun tedaviyi belirlemek ve verilecek tedavinin izleminin yapılabilmesidir.

2.3.4.3. Kemik Metabolizmasının Radyolojik Değerlendirilmesi

Çocuklukta bugün yaygın olarak Dual X-ray absorbsiyometri (DXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), periferel QCT (pQCT), yüksek çözünürlüklü pQCT (HRpQCT), kantitatif ultrasonografi (QUS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (41). Bu yöntemlerin veriyi elde etme yolları farklıdır. İdeal teknik kolay uygulanmalı, pahalı olmamalı, zararlı olmamalıdır. Ayrıca periferik ve vertebral iskeletin, kortikal ve trabeküler kemiğin ayrı ayrı volüm ve yoğunluğunu verebilmeli, kemik boyundan, vücut ölçüleri ve yumuşak dokudan etkilenmemelidir.

Ultrasonografi kemiğin kantite ve kalitesini gösterir. Kortikal ve spongios kemik dışında kemik iliğinden de veri alır. Çocuklar için radyasyon olmaması ve taşınabilir olması nedeni ile kullanışlıdır. Kas ve yumuşak doku miktarının fazla olduğu bölgelerde kullanılmadığından sadece falankslar, radius, kalkaneus, patella ve tibia gibi uç bölgelere uygulanabilir (41).

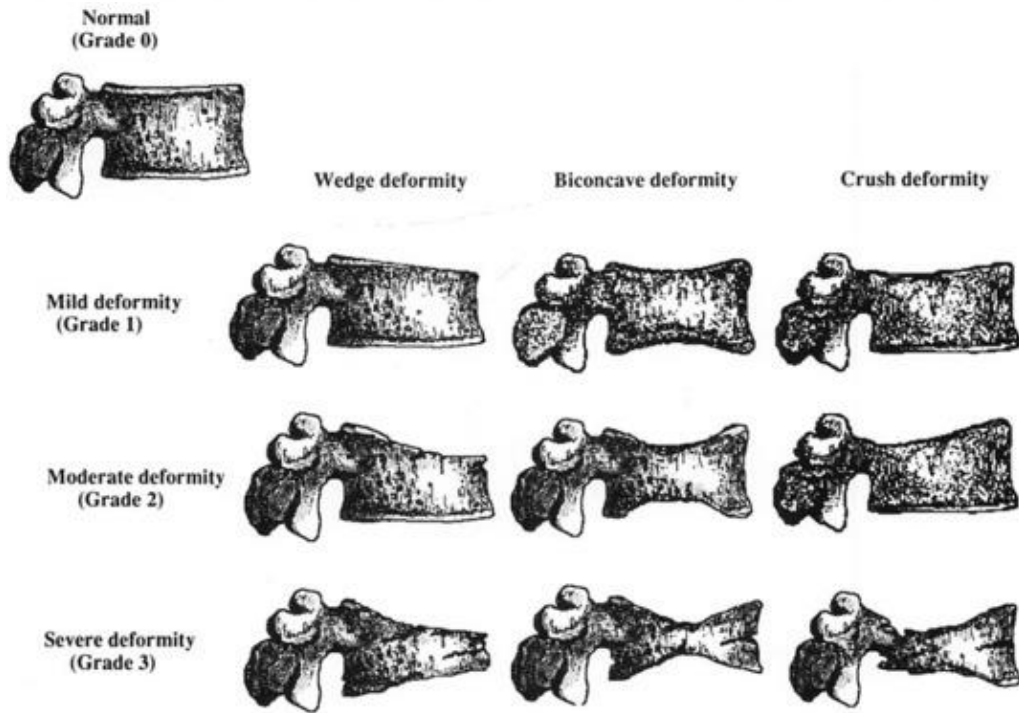
DXA en sık kullanılan yöntemdir. Kırık riskinde artış olanların iskelet sağlığını değerlendirmede vazgeçilmezdir. Çocuklarda DXA'nın tercih edilmesinin nedenleri non-ivaziv bir yöntem olması, çok düşük radyasyon dozu nedeniyle tekrarlayan ölçümler açısından güvenli olması, pek çok merkezde bulunduğu için kolay ulaşılabilir olması ve maliyetinin yüksek olmamasıdır. Çocuğa uygun pozisyon verilemiyorsa DXA yapılmamalıdır (41). DXA ile yapılan ölçümler alansal yoğunluğu vermektedir (aKMY g/cm²). DXA ölçümünde kullanılan kemik mineral içeriği (KMİ) kemiğin çizgisel bir bölümünde bulunan mineral miktarını (lineer yoğunluk) göstermektedir. KMİ için kullanılan birim gramdır. DXA'da taranan alan bu alandaki mineral miktarı arasındaki oranı gösterir. Elde edilen sayı alansal KMY'dur. Alan KMY klinik olarak kullanılabilir olmasına rağmen kemik kalınlığından etkilenmektedir. Hacimsel KMY (vKMY g/cm³), yaş ve antropometrik ölçümler sonucu kemik geometrisinde oluşan değişikliklere bağlı hataları azaltır. Bununla birlikte, trabeküler ve kortikal kemiği ayıramaz yalnızca entegre KMY hakkında bilgi verir. Lomber vKMY'deki artış, aKMY'ye göre daha az olmasına rağmen yine de yaşa ve büyümeye bağlıdır. Kız çocuklarında vertebranın kesitsel alanının

erkeklerle göre %11 daha küçük olması nedeniyle artış kızlarda erkeklerle göre daha yüksek değerlerdedir.

Çocuklarda kemik boyutu değiştiğinden KMY; yaş, kemik yaşı ve antropometrik değerler ile değişkenlik gösterir. Bu nedenle, boy, puberte ve kemik yaşına göre hesaplanan normal değerler kişinin klinik durumuna göre kullanılmalı ve Z-skoru bu şekilde hesaplanmalıdır. Bununla birlikte, DXA çekim öncesinde boy ölçümü yapılmalı, boy kısalığı olan çocuklarda alansal KMY ve KMİ sonuçlarının boy ve boy yaşına göre düzeltilmesi önerilmektedir. Aksi halde KMY düşük hesaplanır ve bu çocuklar hatalı olarak düşük kemik kütlesi olarak değerlendirilip, gereksiz tedavilere yol açabilir. DXA tekrarı gerekiyorsa en az 6-12 aylık süre geçtikten sonra yapılmalıdır (2).

2.3.4.4. Hangi Olgulara Hangi Kemik Bölgelerinden Ölçüm Yapılmalıdır

Trabeküler kemiğin yoğun olduğu bölgeler ilk kırılmaya müsait bölgelerdir. Bunun neticesinde lomber vertebra ve kalçanın özellikle ölçülmesinin nedeni trabeküler kemiğin fazla olduğu bölgeler olmasıdır. Çocuklarda DXA ile KMİ ve KMY ölçümleri için “lomber vertebra (L1-4)” ve “tüm vücut (kafa hariç)” en fazla önerilen, güvenilir ve nispeten kolay uygulanabilen bölgelerdir.



Şekil 2.1. Vertebral deformitelerin yarı kantitatif görsel derecelendirmesi (44)

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde; çekim hangi bölgeden yapılıyorsa o bölgenin yoğunluğu değerlendirilmektedir. Tüm vücudu yansıtmamaktadır. Unutulmaması gereken KMY tedavi veya hastalık seyrinin izlemi için kullanılacaksa aynı bölgelerden ölçüm yapılmalıdır (43).

Mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları tablo 4'te gösterildiği şekliyle rapor edilmiştir. Tedavi uygulamaları tek bir ölçüm üzerine yapılmamalıdır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları (45)

	Kemik mineral yoğunluğu çekiminin önerildiği durumlar
Sağlıklı çocuklar	KMY çekim kararı kırık hikayesine göre alınır. Boy uzunluğundan daha alçak bir yerden düşme sonucunda gelişen; alt ekstremitte tek bir uzun kemik kırığı, vertebral kompresyon kırığı veya üst ekstremitde iki veya daha fazla kemik kırığı
Kronik hastalıklar veya primer kemik hastalıkları	Primer kemik hastalığı olanlara veya potansiyel olarak kemik sorunu geliştirebilecek olan kişilere (örn. inflamatuvar hastalıklar, endokrin hastalıklar, kanser, transplantasyon öncesi)
Izlem	Tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla
	Kemik mineral yoğunluğu çekiminin önerilmediği durumlar
Sağlıklı çocuklar	Ayak ve el parmak kırığı olan çocuklarda KMY gerekli değildir
Kronik hastalıklar veya primer kemik hastalıkları	Eğer çekim sırasında olgunun pozisyonunu engelleyen kontraktürler varsa KMY çekilmemelidir.
Izlem	Kemik üzerine etkin ilaç alanlarda tedavi monitorizasyonu amacıyla veya hastalığın ilerlemesinin izlemi amacıyla 6 aydan önce çekim yapılmamalıdır.

Önkol distal DXA, obezite veya metal implantı olanlar gibi tüm vücut vertebral DXA çekimi yapılamayanlarda tercih edilir. Sonuçları pQCT ile uyumlu bulunmuştur. Bu bölge için normal veriler sınırlı olmakla birlikte, uzun kemik kırıkları olan çocuklar için kırık riski tahmininde, vertebral DXA'dan ziyade distal radius, proximal ve distal femur gibi uzun kemiklerden ölçüm yapılmasının daha faydalı olacağını öne süren çalışmalar vardır (46).

QCT ve pQCT lomber vertebra ve apendiküler kemiğin mineralizasyonunu gösterir. Kesitsel görüntüler elde etmesi nedeni ile trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilmektedir. Vertebral veya periferik kemiklerde kortikal ve spongios kemigi ayırır. Genellikle DXA çekilemeyen skolyoz veya kontaktürleri olan çocuklarda tercih edilir.

Gerçek kemik yoğunluğunu gram/cm³ olarak ölçer. En hassas ve en avantajlı yöntemdir. Ancak radyasyon miktarı fazla ve pahalı bir yöntemdir. Yüksek miktarda radyasyonu azaltabilmek için distal ön kol veya tibiadan ölçüm yapan yüksek çözünürlüklü pQCT geliştirilmiştir. Her merkezde bulunmaması gibi dezavantajlardan dolayı çocuklarda ancak araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

QUS iyonize radyasyon maruziyetinin olmaması, uygun maliyeti ve taşınabilir olması avantajlarıyla çocuklarda DXA'ya alternative bir teknik olarak öne sürülmüştür. Ancak kas ve yumuşak doku miktarının fazla olduğu bölgelerde kullanımı kısıtlıdır. Klinikte kullanımı açısından çocuklarda yeterince çalışılmamıştır (41).

MRG çocuklarda kemik yoğunluğunun tayini için referans tarama protokolü ve normal veriler mevcut değildir. Uzun tarama süresi ve pahalı olması başlıca sakıncalarıdır (41).

2.3.4.5. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri

Yapım ve yıkım belirleyicileri olarak iki grupta toplanırlar. Hem kemik yapım hem de yıkım belirteçleri çocuk ve adolesanlarda erişkinlere göre daha yüksektir. Bu durum büyüme hızına bağlıdır. Kemik yapım belirteçleri, kemiğin yapımı esnasında osteositler ve osteoblastlardan üretilir.

2.3.4.5.1. Kemik Yapım Belirteçleri

2.3.4.5.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP'nin karaciğer ve kemiğe özgün olmak üzere iki formu vardır. Birbirinden ayırmak güçtür. Çünkü aynı doku ALP geni tarafından kodlanırlar. Primer fizyolojik rolü iskelet kalsifikasyonu ve kemik oluşumudur. Aktif kemik yapımı ve kemik büyümesi olduğu zaman dilimlerinde özellikle pubertede artış gösterir.

2.3.4.5.1.2. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblast ve kondrositlerden salgılanan bir proteindir. Tamamen kemikte yapılmaktadır. Teorik olarak osteokalsin, osteoblast aktivitesinin en önemli göstergesi olmalıdır. Ancak diurnal değişkenlik ve oda sıcaklığında kan örneklerinin labil olması gibi yöntem ile ilgili sorunlardan dolayı klinik kullanımı problem olmaktadır.

2.3.4.5.1.3. Tip 1 kollajen C terminal propeptid - Tip 1 kollajen N terminal propeptid (PICP-PINP)

Tip 1 kollajen, fibroblast ve osteoblastlardan salgılanan prokollajen tip 1'den köken alır. Prokollajen tip 1 N ve C terminal uzantılar içerir. Bunlar prokollajenin kollajene dönüşümü sırasında özgül proteazlarca açığa çıkarılır. Bu uzantılar PICP ve PINP olarak adlandırılır. Kemiğe özgü belirleyicilerdir. Deri ve diğer yumuşak dokudan da seruma katılabilirler. Ancak ihmal edilebilir miktardadırlar (47).

2.3.4.5.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

2.3.4.5.2.1. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin, başlıca kollajende bulunur. İdrar total hidroksiprolini total kollajen metabolizmasının sadece %10'unu gösterir.

2.3.4.5.2.2. Hidroksilizin glikozidler

Hidroksilizin glikozidler, kollajen ve kemik yıkımının göstergesidirler. Hidroksilizin glikozidleri olan glikozil-galaktozil hidroksilizin (GGHL-kemiğe özgü) ve galaktozil hidroksilizin (GHL) doku tiplerine göre farklılık gösterir. Hidroksiprolinden daha iyi bir göstergedir.

2.3.4.5.2.3. Kollajen çapraz bağlarının idrarla atılımı (idrar piridinyum çapraz bağları)

CTX (Tip 1 kollajenin çapraz bağlı C telopeptidi), osteoklastik süreçte dağılan bir ürün olup idrarla atılır. Hormon replasman tedavisi, kalsitonin ve bifosfonat tedavileri gibi antirezorptif rejimlerin izlenmesinde değerlidir.

NTX (Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N telopeptidi), osteoklastlarca kemik kollajeninin proteolitik yıkımı esnasında ortaya çıkar. Büyük oranda kemikte bulunur. 24 saatlik idrar örneğinde çalışılır. Kemik rezorpsiyonunun önemli bir göstergesidir.

2.3.4.5.2.4. Açlık idrar kalsiyumu

24 saatlik kalsiyum atılımı ve sabah açlık idrarında kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı en önemli göstergelerden biridir. Sabah ilk idrar Ca/Cr oranı yıkım ve yapım arasındaki farkı gösterir.

2.3.4.5.2.5. Diğer biyokimyasal testler

Kemik metabolizmasının genel değerlendirmesi için serum Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, PTH ve 25-hidroksi D vitamin düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Ayrıca sekonder sebeplere yönelik özgün testler planlanır (48).

2.3.4.5.3. Kemik Metabolizmasının Diğer Göstergeleri

2.3.4.5.3.1. Kemik Biyopsisi

Kemik biyopsisi, genellikle iliak kemiğin üst kısmından yapılır. Kemik mimarisinin direk incelenmesine imkan verdiği için altın standarttır. Ancak invaziv bir işlem olması nedeniyle yalnızca osteoporozla ilgili tanısal bir kuşku olduğunda kullanılması önerilir (48).

2.3.5. Tedavi Ve Korunma

Osteoporoz çocukluk çağının nadir bir sorunu olmasına rağmen düzgün tedavi uygulanmazsa yaşam boyu devam edebilecek hareket kısıtlılığına yol açmaktadır. Çocukluk çağında osteoporoz sıklıkla birkaç kırık oluştuktan veya eşlik eden kronik bir hastalığın değerlendirilmesi sırasında düşünülmektedir. Bu nedenle artmış farkındalık en az erişkinler kadar önemlidir. Çünkü kemik mineral yoğunluğunda azalma erişkin dönemde de artmış osteoporoz riski oluşturacaktır.

2.3.5.1. Tedavi ve Korunma Yöntemleri

2.3.5.1.1. D Vitamini

D vitamini, yağda çözünen bir vitamin olup ilk olarak karaciğerde 25. pozisyonda hidroksilasyona uğrar. Pozisyon 1'in ikinci hidroksilasyonu aktif metabolit 1,25-dihidroksivitamin D'yi (kalsitriol) üretimi böbreklerde gerçekleşir. Bu son adım PTH, kalsiyum ve fosfat seviyeleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. D vitamininin ana etkisi serum kalsiyumunu normal aralıkta tutmaktır. Bağırsaklardaki kalsiyum emilimini artırır ve iskeletteki kalsiyum rezervlerini serbest bırakmak için kemik hücrelerine etki eder. Vücuttaki D vitamininin yaklaşık %80'i UVB'nin (290-320 nm) cilt üzerindeki etkisinden kaynaklanır (49).

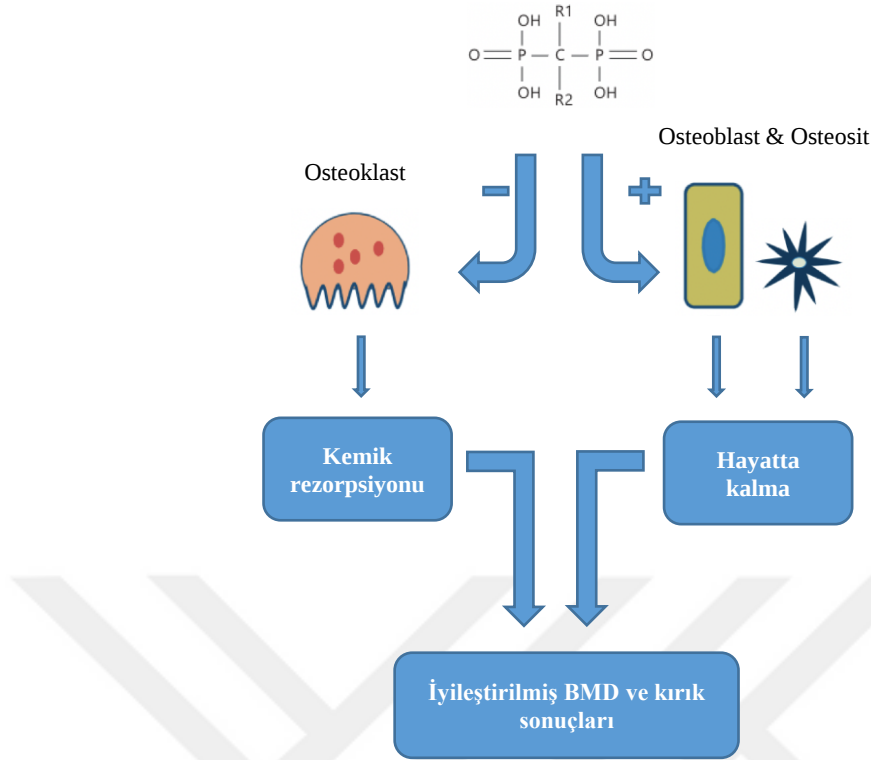
Glukokortikoid bağımlı osteoporoz gelişiminin önlenmesinde erken dönemde 10 ng/ kg aktif D vitamini ve 500 mg elementer kalsiyum başlanması önerilir. Ancak uzun dönem GK kullanacak olgularda kalsiyum ve aktif D vitamini tedavisi yeterli olmayabilir ve ek tedavi gerekebilir. OI'da serum D vitamin seviyelerinin normal düzeyde kalmasını sağlamak destekleyici tıbbi yönetimin hedeflerinden biri olmalıdır.

2.3.5.1.2. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin büyüyen iskelet üzerinde anabolik bir etkisi vardır. Sağlıklı çocuklarda, özellikle prepubertal ve ergenliğin erken safhalarında kemik kütlesini arttırdığı gösterilmiştir. Düşme ve bedensel temas riski düşük olan aktiviteler ayaktan takip edilen çocuklarda, altta yatan durumun sınırları dahilinde teşvik edilmelidir.

2.3.5.1.3. Antirezorptif Ajanlar

Östrojen, bifosfonatlar ve kalsitonin çocukluk çağında kullanılan antirezorptif ilaçlardır. Bifosfonatlar (BP), osteoklast aktivitesinin arttığı tüm hastalıklarda tercih edilen ilaç grubu olmuştur (49). İnorganik pirofosfatların yapısal analogları olan BP'ler farnesil pirofosfat sentaz enzimini durdurarak osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler. Sonuç olarak kemik yıkımını durdurarak kemik kaybını ve kırık riskini azaltırlar. BP'lerin kemik hücreleri üzerindeki ana etkileri şematik olarak şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. BP'ler osteoklast aktivitesinin inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu azaltır. Osteoblast ve osteosit apoptozunun önlenmesi sayesinde de sağkalımları artırır. Her iki mekanizma da KMY'yi ve kırık sonuçlarını iyileştirir (50).

Çocuklarda yapılan histomorfometrik çalışmalara göre bifosfonatlar önemli ölçüde kemik yeniden şekillenmesini azaltır. Ancak kemik büyümesini, trabeküler kemik oluşumunu veya periosteal kemik oluşumu azaltmaz. Bununla beraber hem trabeküler kemikte (metafizyel kemik) hem de kortikal genişlikte artış sağlar. Bifosfonatların etkisiyle büyümekte olan çocuğa uygulandığında azalmış kemik rezorpsiyonu, devam eden kemik büyümesi ve periosteal kemik oluşumu sonucu kemik kütlelerinde ve gücünde artış gözlenir (51).

Pediyatrik OI plasebo kontrollü çalışmalarda vertebral kompresyon kırıklarında azalma ve alansal KMY'de +1,5 SD artış saptanmıştır. Kemik histolojisi üzerine maksimum etkisi tedaviden 3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Bifosfonatların çocukluk çağında uzun kemik kırıklarını azalttığına dair randomize kontrollü çalışma azdır. Ancak yapılan meta-analiz çalışmaları ve cochrain derlemeleri uzun kemik üzerinde etkilerini desteklememektedir (52). Bifosfonatların etkileri çok farklı bulmuştur (53). Shi ve ark. çocukluk çağında uzun

kemik kırıklarında azalmayı göstermişler ancak aynı etki erişkinlerde gösterilememiştir (54)

Bisfosfonatların azotlu (Alendronat, Ibandronat, Neridronat, Olpadronat, Pamidronat, Risendronat, Zoledronat) ve azotsuz (Klodronat, Etidronat, Tiludronat) olmak üzere iki farklı türü vardır. Azotlu bisfosfonatlar osteoklast oluşumunu bozarlar. Azotlu olmayan bisfosfonatlar osteoklast apoptozunu başlatırlar. Azot içeren bifosfonatların böbreklerden atıldığına dair kanıtlarla birlikte Pamidronat tedavi kesilmesinden 8 yıl sonra da idrar örneklerinde tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, bir bifosfonatın uzun süreli salınımına dair doğrudan kanıt sağlamakta ve ilacın tedavinin kesilmesinden sonra vücutta uzun yıllar boyunca kalabileceğini göstermektedir. Salınan bifosfonatın aktivitesi bilinmemektedir. Ancak osteoporozlu hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra kemiğin mineral yoğunluğu ve kırık oranlarının stabilizasyonunun bu durumu açıklayabileceği ileri sürülmüştür (55,56). Bisfonatlar ve uygulama yolları Tablo 2.5’de belirtilmiştir (50).

Tablo 2.5. Mevcut bifosfanatlar ve uygulama yolları

Bisfosfonat	Uygulama yolu
Alendronat	Oral
Klodronat	Oral IV
Etidronat	Oral IV
Ibandronat	Oral
Neridronat	IV
Pamidronat	IV
Risendronat	Oral
Zoledronat (Zoledronikasit)	IV

İntravenöz bifosfonatlar, şiddetli osteogenezis imperfekta (örn. tip III OI), vertebral kompresyon kırığı olan veya yılda iki ve daha fazla uzun kemik kırığı olan çocuklarda kullanım için düşünülmelidir. Pediatrikte osteoporoz tanısı ile uyumlu iki veya daha fazla uzun kemik kırığı veya vertebra kırığı olan idiyopatik juvenil osteoporozun (IJO) şiddetli formlarında bifosfonat kullanımının değerlendirilmesi önerilmektedir.

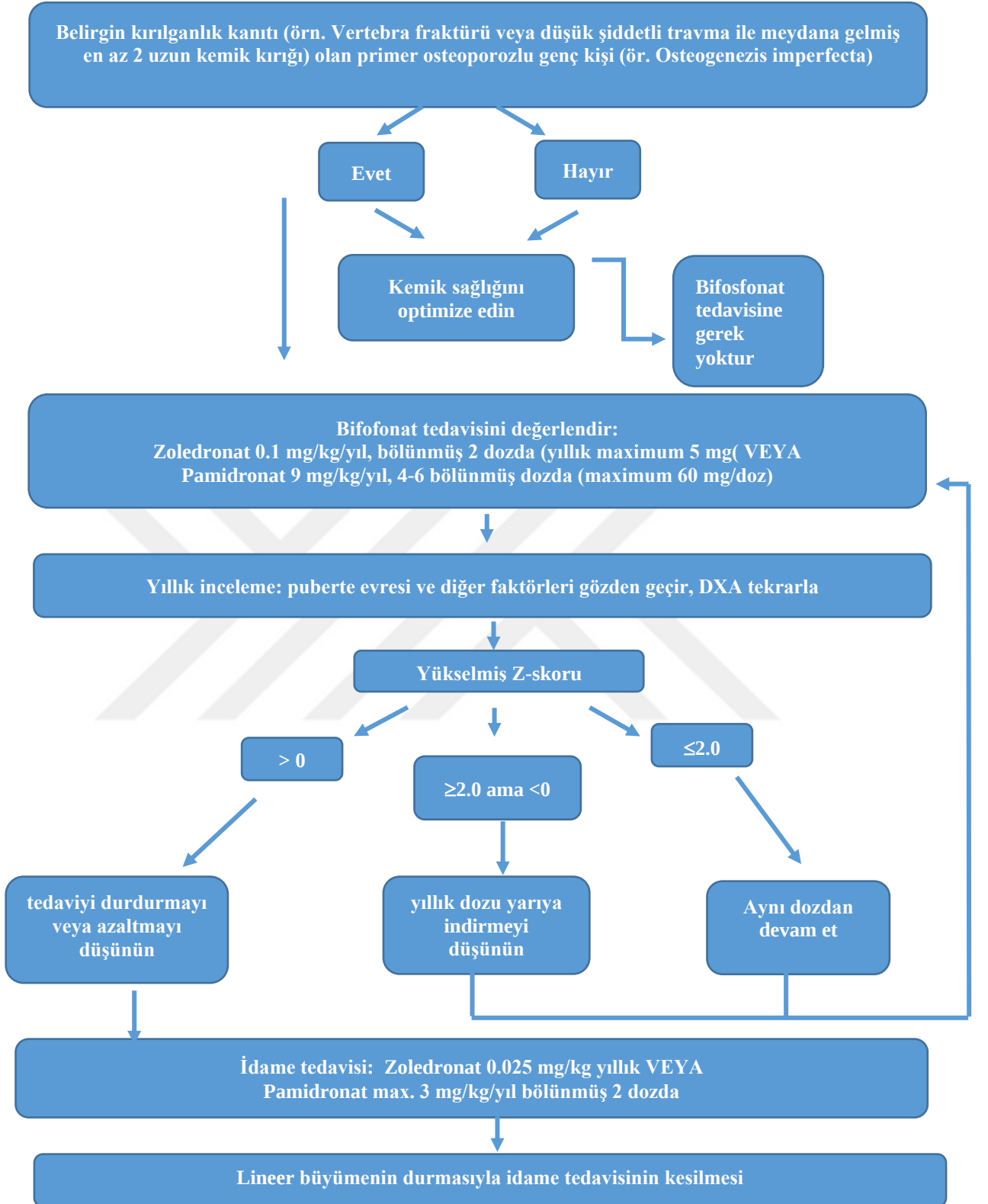
Oral bifosfonatlar yalnızca hafif ve orta şiddette OI’sı olan veya vertebral kompresyon kırıklarının olmadığı kişiler için düşünülmelidir. Hafif OI’da, oral bifosfonatların kırık oranlarını intravenöz ajanlara benzer derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak ne spinal morfolojide iyileşme ne de kemik ağrısında azalma ile ilişkilendirilememiştir (57).

Çocukluk çağında bifosfonatların oral kullanımı gastrointestinal sistem yan etkileri ve kullanım zorlukları nedeni ile daha az uygulanmakta ve intravenöz tedavi tercih edilmektedir. Yapılan çalışmaların sonucunda iv. bifosfonat tedavisi oral bifosfonat tedavisine göre daha etkin olarak değerlendirilmiştir.

OI'daki verilerin çoğu Pamidronat kullanımıyla ilgilidir ve başta Zoledronat olmak üzere diğer bifosfonatların kullanımına ilişkin veriler giderek artmaktadır.

Günümüzde Pamidronat; OI, malign hiperkalsemi, talasemi majör, fibroz displazi, sekonder osteoporoz, IJO tedavisinde kullanılmaktadır. Orta ila şiddetli OI tanılı çocuklarda Pamidronat tedavisini takiben ağrıda azalma, hareketlilikte artma, kırık sayısında azalma ve vertebral cisimlerin yeniden şekillenmesi üzerinde iyileşme gözlemlendiği için parenteral Pamidronat çocuklarda kullanımı en yaygın bildirilen ajan olmuştur.

Pamidronat dozları 9 ila 12 mg/kg/yıl arasında değişir. Zoledronat, bölünmüş iki doz halinde 0,1 mg/kg/yıl olarak başlanır. Birçok merkez, akut faz reaksiyonlarında artış olmaması ve hipokalsemiyi en aza indirmek için ilk kez bifosfonat kullanan hastalarda Pamidronat (0,5 mg/kg) veya Zoledronat (0,0125 mg/kg veya 0,025 mg/kg) dozunu azaltmaktadır. Azaltılmış dozlarda devam eden tedavi, kırık öyküsü, kemik ağrısı, kemik mineral dansitometrisi ve büyümenin kombinasyonu ile belirlenir. Genel olarak, boya göre ayarlanmış KMD Z-skoru >0 olduğunda, tedavi büyümenin sonuna kadar Zoledronikasit dozu 0,025 mg/kg/yıl ve Pamidronat dozu her 6 ayda bir 1,5 mg/kg'a düşürülmelidir. OI tip 1'li çocuklarda tedavinin kesilmesi mümkün olabilir. Ancak bu kararlara yardımcı olacak net bir kanıt yoktur ve bu tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bir noktada tedavinin kesilmesine karar verilirse, KMY düşmeye başladığında bifosfonatın yeniden başlanması düşünülebilir. Tipik tedavi yaklaşımı Şekil 2.3'de gösterilmiştir (58).

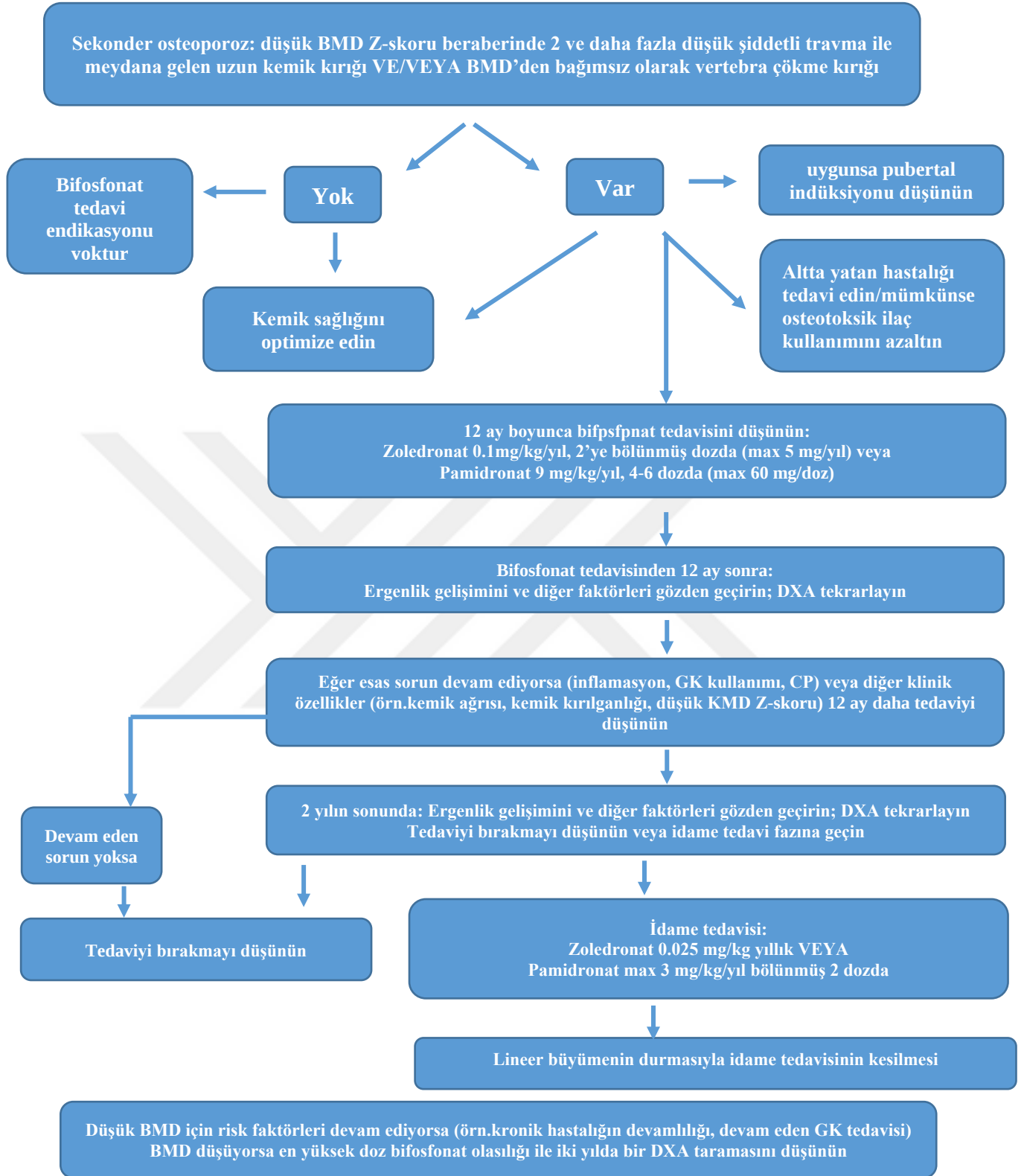


Şekil 2.3. Şiddetli osteogenesis imperfekta hastası genç bir kişide bifosfonat kullanımının akış şeması. Takipte kemik sağlığı ve diyetle kalsiyum alımı optimize edilmeli, D vitamininin yeterli olduğundan emin olunmalı, ağırlık taşıma egzersizi en üst düzeye çıkarılmalıdır. Diğer faktörler (Kırık oranı, kemik ağrısı, hareketlilik ve diğer ilaçlar) 12. ayda değerlendirilmelidir (58). BMD (KMY: Kemik mineral yoğunluğu), DXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

IJO'da tedavi süresine rehberlik edecek kanıt yoktur. Bu nedenle şekil 2.3'de özetlenen OI tavsiyelerine uygun olarak, boya göre ayarlanmış DXA skorları normale dönüyorsa bifosfonat dozunun 2 yıl sonra azaltılması önerilmektedir (59).

Plotkin, 3 yaş altındaki çocuklarda ardışık 3 gün 0,5 mg/kg/gün 3 ay ara ile iv. Pamidronat tedavisinin 6 hafta içinde faydalı olduğunu göstermiştir (60). Gökşen ve ark. (2006) 16 prepubertal OI'lı olguya 20 mg/m²/2 ay olacak şekilde iv. Pamidronat tedavisi vermiş ve ilk 18 ayda KMY'ndaki artışı %34 olarak bildirmiştir. Aynı çocuklarda yıllık kırık hızında ve mobilizasyon skorlarında başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (61).

Sekonder osteoporoz'da vertebra kırığı/kırıkları ve/veya düşük KMY ve iki veya daha fazla uzun kemik kırığı olan çocuklar iv. bifosfonat tedavisi için düşünülmelidir. Sekonder osteoporozun uygun yönetimi, mümkünse osteotoksik ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile birlikte altta yatan durumun yeterli şekilde ele alınmasını da içerir. Bisfosfonatlar hastanın D vitamini durumuna, kalsiyum alımına, hareketliliği en üst düzeye çıkarmak için gerekli fiziksel terapilere, ergenlik durumuna (olmaması, gecikmesi veya durması) veya geç ortaya çıkan hipogonadizm için gonadal hormon tedavisine dikkat edildikten sonra kullanılmalıdır. Sekonder osteoporozda profilaktik bifosfonat tedavisi (yani kırık yokken düşük kemik yoğunluğu KMD Z-skorunun tedavi edilmesi) önerilmemektedir. Serebral palsi (CP)'li hastalarda hareketliliğin azalması, yetersiz beslenme, antikonvülzan kullanımı, sınırlı güneşe maruz kalma, daha geç pubertal başlangıç, pubertal duraklama ve geç hipogonadizm gibi birçok faktör düşük KMY'ye ve kırıkların artmasına neden olur. Bifosfonatlar CP'li çocuklarda KMY'yi artırır ancak randomize kontrollü çalışmaların sayısı azdır ve kırık riskini azaltmada bifosfonatların etkisine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Profilaktik bifosfonat tedavisinin (yani kırık yokken düşük KMD Z-skorunun tedavi edilmesi) CP'li gençlerde gerekçelendirilmesi zordur, kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Kemik kaynaklı olduğu düşünülen şiddetli ağrı dışında nadiren düşünülür. CP'li hastalarda on iki aylık iv. Pamidronatın, tedavinin kesilmesinden 4 yıl sonra KMY'nin tedavi öncesi değerlere dönmesine rağmen kırık oranlarını neredeyse %70 azalttığı gösterilmiştir (62). Sekonder osteoporozu olan genç bir kişide bifosfonat kullanımı Şekil 2.4'de gösterilmiştir (58).



Şekil 2.4. Sekonder osteoporozu olan genç bir kişide bifosfonat kullanımının akış şeması Takipte kemik sağlığı ve diyetle kalsiyum alımı optimize edilmeli, D vitamininin yeterli olduğundan emin olunmalı, ağırlık taşıma egzersizi en üst düzeye çıkarılmalıdır. Diğer faktörler (Kırık oranı, kemik ağrısı, hareketlilik ve diğer ilaçlar) 12. ayda değerlendirilmelidir (58) . BMD (KMY: Kemik mineral yoğunluğu), DXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

Bisfosfonatlar, fibröz displazi (FD), avasküler nekroz (AVN), kemik kistleri, tümörü, metastazları, enflamatuvar durumlar ve bebeklik döneminin yaygın arteriyel kalsifikasyonu dahil olmak üzere iskelet kırılabilirliğinin ötesinde çok çeşitli koşullarda değişen etkilerle denenmiştir. İntravenöz bifosfonatlar FD ile ilişkili kemik ağrısının tedavisinde etkilidir. Yirmi dört aylık tedavi (Pamidronat veya Zoledronat) uzun süreli ağrı kontrolü sağlayabilir. Tedavi süresi, normal komşu kemikteki KMY artışı ile sınırlı olabilir. Bifosfonatlar uzun kemiklerdeki lezyon boyutunu veya genişlemesini değiştirmez. Çocuklarda AVN idiyopatik olabilir, travma sonrası veya GK uygulamasını takiben gelişebilir. Kalçanın Perthes hastalığı gibi tek bir kemikle sınırlı olabilir veya birden fazla bölgede ortaya çıkabilir. Bifosfonatlar AVN'de ağrı kontrolü için düşünülebilir. Çocuklarda yapılan küçük gözlemsel çalışmalar, bifosfonatlarla tedavinin ardından ağrıya iyileşme ve femur başında çökmenin önlendiğini göstermektedir. Ancak AVN'de bifosfonatların rolünü tam olarak anlamak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (63,64). İyi huylu kemik kistlerinde bifosfonatların ağrıyı azalttığını veya lezyon ilerlemesini yavaşlattığını gösteren kanıtlar sınırlıdır. Ancak büyük veya hızlı genişleyen lezyonlarda, geleneksel tedavilerin başarısız olması veya uygulanabilir olmaması durumunda düşünülebilirler. Bisfosfonatlar anevrizmal kemik kistleri ve iyi huylu kemik tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Tek bir vaka raporunda, anevrizmal kemik kistinin Zoledronat ile tedavi edilmesinin ardından ağrı ve lezyon boyutunda önemli ölçüde azalma görülmüştür (65). Bu lezyonların nadir görülmesi, bifosfonat kullanımı için kanıt temelini geliştirme olasılığını azaltmaktadır. Bifosfonat tedavisi yetişkinlerde, birçok kemik metastatik hastalık türünde (örn. meme kanseri), ağrıyı ve kırıklar gibi diğer iskelet olaylarını azaltmak için kullanılır (66). Zoledronikasidin nöroblastom ve hepatoblastomlarda metastatik hastalığın ağrısını hafifletme üzerindeki etkisine dair gözlemsel kanıtlar mevcuttur (67).

Bisfosfonatlar, D vitamini toksisitesi, immobilizasyon, şiddetli neonatal hiperparatiroidizmde kullanımına ilişkin vaka serileri ve gözlemsel verilerle birlikte, şiddetli hiperkalsemiye neden olan çok çeşitli durumlarda kullanılmıştır (68). Hiperkalsemi diyet manipülasyonu ve intravenöz hidrasyona dirençli olduğunda, düşük doz bifosfonat (0,25 mg/kg Pamidronat veya 0,0125 mg/kg Zoledronat) dozlar arasında en az 48 saat olacak şekilde ve serum kalsiyumu 72 saat boyunca yakından izlenerek tedavide düşünülebilir. Hiperkalsemisi olan pediatrik kanser hastalarında da bifosfonat

kullanımı bildirilmiştir (69). Uygulamadan önce, bifosfonata bağlı böbrek hasarı olasılığını sınırlamak için çocuğun yeterli miktarda hidrasyon durumundan emin olmak önemlidir. Sınırlı kanıt temeli göz önünde bulundurularak ve ilk kullanımda rebound hipokalsemi riski dikkate alınarak düşük doz 0,0125 mg/kg Zoledronikasit veya 0,25 mg/kg Pamidronat tedavisi önerilmektedir. Altta yatan durum kontrol altına alınana kadar gerekirse 1-2 haftalık aralıklarla tekrar verilmelidir. 2 mg/kg'a kadar Pamidronat dozlarının kullanıldığı bildirilmiştir (70).

Son yıllarda iv. Zoledronik asit, daha kısa bir süre ve daha az sıklıkta verilebilmesi avantajı ile kullanılmaya başlanmıştır.

Alendronat, erişkinlerde Paget Hastalığı ve postmenopozal osteoporozu tedavi etmek için antiresorptif bir ajan olarak FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Alendronat, kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemikte mineral salınımını ve kollajen veya matriks yıkımını azaltır. Fang LV ve ark. yaptığı prospektif çalışmada osteogenezis imperfekta tanılı adölesanlara 70 mg alendronat ve günde 500 mg kalsiyum ile 3 yıllık tedavi uygulanmış ve üç yılın sonunda hastaların KMD Z-skorlarında belirgin artış ile kırık insidansında belirgin azalma, kemik yıkım belirteçlerinin seviyesinde anlamlı düşme saptamışlardır. Dört yaş ve üzerinde olan Oİ'li çocukların oral yoldan tedavisinde kullanılabileceği belirtilmişlerdir (71). Alendronat, Gaucher hastası olan çocuklarda kemik tutulumlarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır.

Risedronat, erişkin hastalar için postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozun tedavisinde FDA onayı almıştır. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda risedronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (71). Pediatrik hasta gruplarında çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bishop ve ark. uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, paralel grup çalışmasında 13 ülkedeki 20 merkezden 4-15 yaş arası osteogenez imperfekta çocuklara 1 yıl boyunca rastgele atanmış tedaviler (risedronat veya plasebo) ve sonrasında 2 yıl daha risedronat tedavisi uygulamışlardır. Oral risedronat ile tedavi edilen osteogenez imperfekta çocuklarda, plasebo verilenlere göre lomber omurga KMY'sinde 6. ve 12.

ayda anlamlı olarak daha fazla artış olduğu ve risedronat tedavisinin klinik kırık riskini azalttığını göstermişlerdir (72).

Esas olarak osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bisfosfonatlar (alendronat, risedronat ve ibandronat)'ın üst gastrointestinal (GI) kanalda mukozal irritasyona bağı yan etkileri mevcuttur. Alendronat kullanımıyla ilişkili özofagus erozyonları veya ülserasyonlarıyla seyreden özofajit vakaları bildirilmiştir (73). Alendronatı çok az suyla veya hiç su içmeden yutmuş olan, tabletin yutulmasından kısa bir süre sonra yatıp uzanan, semptomların başlamasından sonra alendronat almaya devam eden veya önceden özofagus rahatsızlıklarına sahip hastaların daha ciddi özofagus komplikasyonları olmuştur. Risedronat ve ibandronat da alendronat ile benzer bir GI tolerabiliteye sahiptir (74). Oral bifosfonatlar bahsedilen bu GI yan etkilerinden dolayı çocukluk çağında genelde tercih edilmemektedirler. Alendronat'ın hipersensitivite, hipokalsemi ve özofagusun darlığı ile giden hastalıklarda kullanılması kontraendikedir.

Zoledronat (Zoledronik asit, ZA), diğ er ilaçlara kıyasla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu azaltmada hidroksiapetite en fazla afinite gösteren bifosfonat olup daha yüksek potansiyele sahiptir. Ayrıca osteoblastik aktiviteyi de artırır. Pamidronata kıyasla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede 850 kat ve trabeküler kemik kütleini artırmada 150 kat daha potettir. Mineralize kemiğe yüksek afinitesi nedeniyle etki süresi oldukça uzundur (75). OI'daki iki ajanı karşılaştıran randomize bir çalışma, Zoledronik asidin 12 ay boyunca lomber vertebra KMD Z-skorları ve kırık oranları üzerinde Pamidronat ile benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir (76). ZA'nın en sık yan etkileri arasında grip benzeri hastalık (%85), hipokalsemi (%42-74), hipofosfatemi (%25-82), akut faz reaksiyonu (%19-70) ve daha az sıklıkta atipik femoral kırıklar raporlanmıştır (75).

BP'ların ilk uygulanmasında ateş, döküntü, kusma gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Hastaların %80 kadarında kendi kendini sınırlayan akut faz yanıtı gelişir ve ilk infüzyondan sonraki 24-48 saat içinde grip benzeri semptomlarla (ateş, kemik ağrıları, miyalji, bulantı/kusma) seyredebilir (77). Akut faz semptomlarını yönetmek için parasetamol ve bulantı önleyici ilaçlar kullanılabilir. İlk infüzyon ile kemik rezorpsiyonunun osteoklast inhibisyonuna bağı olarak ortaya çıkan hipokalsemi 3. günde en belirgin hale gelmektedir. Katkıda bulunan faktörler arasında D vitamini eksikliği,

ilerlemiş böbrek hastalığı, uzun süreli glukokortikoid kullanımı ve subklinik hipoparatiroidizm yer almaktadır. Hipokalsemi riskini en aza indirmek için, ilk infüzyondan önce serum D vitamini seviyesi >50 nmol/L olmalı ve infüzyon sonrası yeterli kalsiyum alımı sürdürülmelidir. Şiddetli semptomatik hipokalsemi nadirdir (78). Diyetle yeterli kalsiyum alımının teşvik edilmesi, bu mümkün değilse takviye kullanılması da tavsiye edilir. Diğer laboratuvar bulgu değişiklikleri anemi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipomagnezemidir. Hipofosfatemi durumunda rutin fosfat takviyesi önerilmemektedir. Bazen elektrolit dengesizliği varlığında konfüzyon ve görsel halüsinasyonlar oluşabilir. Bifosfonatların ilk dozundan önce yapılacak değerlendirme tablo 2.6’da belirtilmiştir (58).

Tablo 2.6. Bifosfonatların ilk dozundan önce yapılacak değerlendirme

Tam kan sayımı
Üre ve elektrolitler (serum kalsiyum, magnezyum, fosfor)
Karaciğer fonksiyon testleri
25-hidroksi vitamin D ve Parathormon düzeyi
Dental muayene

Nadir fakat ciddi olduğu varsayılan yan etkiler iritis, atipik femur kırıkları, çenenin bifosfonat kaynaklı osteonekrozu, özofajit, OI çocuklarda gecikmiş kemik iyileşmesi ve teratojenitedir. Kırmızı veya ağrılı gözü olan her çocuk özellikle altta yatan romatolojik bir durum varsa iritis’i dışlamak için göz muayenesinden geçirilmelidir. Yetişkin literatürü, uzun süreli bifosfonat kullanımının atipik subtrokanterik femur kırıkları ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Çocuk iskeletinde benzer lezyonlara ilişkin çok az sayıda rapor bulunmaktadır (79,80). Hamilelik, böbrek yetmezliği, aktif raşitizm durumlarında bifosfonatlardan kaçınılması gerekmektedir. Plasentayı geçme ve potansiyel olarak iskelet gelişimini bozma yetenekleri nedeniyle bifosfonatların potansiyel teratojenitesi ile ilgili hayvan modellerinde endişeler dile getirilmiştir (81). Menarş sonrası tüm kız hastalara bifosfonat uygulamasından önce gebelik testi yaptırılmalıdır. Bir doz bifosfonattan sonraki 12 ay boyunca gebelikten kaçınılmalıdır. Bir vaka kontrol çalışması, intravenöz Pamidronat tedavisinin başlamasını takiben OI’lı çocuklarda osteotomi iyileşmesinde gecikme olduğunu göstermiştir (82). Daha yeni bir çalışma, cerrahi teknikteki bir değişikliğe ve Zoledronik asit kullanımına atfedilen iyileşmede bir

gecikme göstermemiştir (82). Çocukluk çağında gecikmiş kemik iyileşmesi riskini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bifosfonat kullananlar için düzenli klinik izleme yıllık KMY, vitamin D ve genel biyokimya değerlendirmesini içermelidir. Osteokalsin, kolajen çapraz bağlanma çalışmaları, prokolajen tip 1 intakt N terminali (P1NP) ve deoksipiridinolin gibi kemik döngüsü belirteçleri, pediatrik yaştaki hastalar için referans aralıkları gelişmesine rağmen hala ağırlıklı olarak araştırma araçlarıdır. İzlemde DXA taraması kullanılarak yapılan KMY, kemik birikiminin temel ölçütüdür. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için ilk dozdan önce ve yıllık aralıklarla yapılmalıdır. Ancak, 3 yaş altındakilerde başvuru verilerinin mevcudiyeti ile ilgili sorunlar ve ayrıca önemli kontraktürleri ve/veya internal fiksasyonu olan hastalarda teknik sorunlar vardır.

Bisfosfonat tedavisinden sonra kemik yoğunluğundaki kazanımların süresi, kemik büyümesinin miktarına bağlıdır. Son yetişkin boyunda veya yakınında olan OI'lı gençler, Pamidronat tedavisini bıraktıktan sonra omurga kemik kütlelerini 2 yıl boyunca korumuşlardır. Buna karşılık, bifosfonatlar durdurulduğunda hala büyüyen genç hastalarda kemik kütlesi azalmıştır (83,84). Bu nedenle şiddetli OI hastalarında KMY düzeldiğinde tedaviyi kesmek yerine büyüme sırasında kemik gücünü koruduğu için uzun süreli düşük dozda bifosfonata devam edilmelidir. Daha az şiddetli OI olan çocuklarda, klinik durum veya KMY'de bozulma olmadan çocukluk döneminde bifosfonat tedavisinin kesilmesi mümkün olabilir. OI'lı bir çocuğun büyümesi durduğunda, tedavinin askıya alınması ve çocuğun izlenmesi önerilir. Yüksekliğe göre ayarlanmış KMY Z-skoru +2 SD'yi aştığında bifosfonat tedavisi kesilir.

3.AMAÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde takip edilen ve 2015-2022 yılları arasında iv. Pamidronat tedavisi alan primer veya sekonder nedenlere bağlı osteoporoz gelişmiş hastaların cinsiyet, yaş, tanısı, primer hastalığa ilişkin ek komponentleri, daha önce almış olduğu tedaviler, aile öyküsü, intravenöz pamidronat tedavi süresi, vücut ağırlığı ve boy SD'si, yıllık uzama hızı SD'si, vücut kitle indeksi (BMI) SD'si tedavi öncesi ve sonrası kırık sayısı, kemik mineral yoğunluğu, puberte gelişimi ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif incelenmesidir.

4.YÖNTEM

Çalışma verileri 2015-2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniğinde takip edilen, Pamidronat tedavisi alan primer ve sekonder osteoporoz tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Pamidronat tedavisi alan 0-18 yaş arasında toplam 115 hasta belirlenmiştir. Hasta takip sistemindeki değişiklikten dolayı dosyalarından yeterli veri elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmış toplam 73 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ISCD (International Society of Clinical Densitometry) 2019 osteoporoz kriterlerine uygun olarak tedavi başlanmıştı. 2019 öncesi tanı alan hastaların tedavileri ise ISCD 2013 osteoporoz kriterlerine uygun olarak başlanmıştı.

Düşük enerji ile kırık gelişmiş, özgeçmişinde uzun süreli steroid kullanımı olanlar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, kronik nörolojik, hematolojik veya onkolojik hastalığı olanlar ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyen tedavi öyküsü olan hastalar sekonder osteoporoz olarak değerlendirildi. Sekonder neden saptanmayan ve öykü fizik muayene laboratuvar bulgularında primer osteoporozu destekleyen bulguları (ailede osteoporozis imperfekta tanılı hasta varlığı, mavi sklera vb.) olan hastalara primer osteoporoz tanısı konuldu. Ayrıca KMD Z-skoru $>-2,0$ olup, tekrarlayan kırıkları olan klinik özellikleri osteogenezis imperfecta ile uyumlu olan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Pamidronat tedavisi alan hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), klinik özellikleri (aktivite durumu, kırık öyküsü, prematüre doğum öyküsü, akrabalık, işitme ve

görme sorunu varlığı, ek hastalıkları), tanıdaki ve takiplerdeki antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı (VA), boyu, vücut ağırlığı standart sapma skoru (SDS), boy SDS, uzama hızı SDS, vücut kütle indeksi (BMI=body mass indeksi) SDS, laboratuvar parametreleri ve DXA Z-skorları kayıt edildi. Tedavi ve takip bilgileri (pamidronat tedavisi başlama yaşı, pamidronat dozu, steroid kullanımı, steroid kullanımı tedavi dozu ve süresi, toplam tedavi süresi, son kontrol bulguları) not edildi.

Uzama SDS'leri Türk çocuklarına ait büyüme hızı referansları olmadığı için güncel olarak 15 yaş altında 2014 yılında yapılmış Amerika verileri (85), 15 yaş üzerinde 1986 Amerika verileri (85) kullanılarak hesaplandı. Hastaların serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), vitamin D düzeyleri, (Laboratuvar referans aralıkları; serum Ca: 9-11 mg/dL; serum P: 3.1-6 mg/dL, serum ALP: 40-281 u/L, PTH:15-65 pg/mL, vitamin D: 20-100 ng/mL) ; idrar kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) (mg/mg) yaşa göre referans değerleri: 0-6 ay <0.8, 7-12 ay <0.6, 1-3 yaş <0.53, 3-5 yaş <0.39, 5-7 yaş <0.28, > 7yaş <0.21 (86) düzeyleri kayıt edildi. Kolumna vertebralis yan grafileri çocuk radyoloğu tarafından değerlendirildi. İki yaş üzerindeki çocuklara kemik mineral yoğunluğu ölçümü Lumbal 1-4 vertebralardan DXA yöntemiyle yapıldı. Lumbal vertebra değerlendirmesinin uygun olmadığı hastalarda femur boynu KMD ölçümleri kullanıldı. KMD Z-skorları hastaların boy yaşlarına, kemik yaşı geriliği olanlarda kemik yaşlarına göre Gökşen verileri kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi (87).

Merkezimizde osteoporoz tanısı konulan hastalara pamidronat tedavisi 3 ay arayla 1,5 mg/kg/gün, maximum 45 mg/gün ve 9 mg/kg/yıl aşmayacak şekilde, 100-250 cc SF içerisine 4 saatlik iv. infüzyon şeklinde verilmiştir. Tedavi dozlarındaki değişiklikler hastaların pubertal durumuna ve yıllık kırık sayılarına göre 2018'de Simm ve ark. yayınladığı bifosfonat rehberine uygun olarak düzenlenmiştir (58).Tedavi süresince vital bulguları takip edilmiştir. Öncesinde veya sonrasında rutin olarak ek ilaç yapılmamıştır. Akut faz reaksiyonu gösteren hastalara oral parasetamol kullanımı önerilmiştir. Pamidronat tedavisini kesmeye neden olabilecek ciddi yan etki gözlenmemiştir.

Veriler toplandıktan sonra uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak hastaların tanıdaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmiş; primer ve sekonder osteoporoz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış, daha sonra da

tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 1.yıl, 2.yıl, 3.yıldaki kırık sayısı, aktivite skoru, KMD Z- skorları ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır.

4.1. İstatistiksel Analizler

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram grafikleriyle değerlendirildi. Varyansların homojenliğinde Levene testi kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki farkın önem kontrolleri Bağımsız iki örneklem t-testi ve Mann Whitney U testi; iki bağımlı grup arasındaki farkın önem kontrolleri ise Eşleştirilmiş t-testi ve Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İki'den fazla bağımlı grup arasındaki farkın önem kontrolleri ise Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Friedman testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı. Özet veriler Ortalama $\pm$ St Sapma, Ortanca (1. Çeyreklik-3. Çeyreklik) ve sayı(yüzde) ile gösterildi. İki nicel değişken arasındaki ilişkinin önem kontrollerinde Spearman rho's korelasyon katsayısı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizleri R 4.2.0 yazılımı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.02.2023 tarih ve 2023/102 numaralı karar ile onaylanmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri

Çalışmamıza dahil olan osteoporoz tanısıyla tedavi alan toplam 73 hastanın 27(%37) 'si kadın, 46(%63)'sı erkekti. Son poliklinik kontrolünde yaş ortalamasının kadınlarda 13.35 ± 5.27 olduğu, erkeklerde ise 13.54 ± 4.68 olduğu görüldü. Tüm hastaların güncel yaş ortalaması 13.46 ± 4.87 ve p değeri 0.876 olarak saptandı. Tüm hastaların cinsiyete göre yaşları karşılaştırıldığında kız ile erkek arasında anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$). Olguların cinsiyet dağılımı ve güncel yaş ortalamaları tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Cinsiyete göre dağılım ve cinsiyete göre güncel yaş ortalaması

Cinsiyet	N (%)	Güncel Yaş Ortalaması	P değeri
Kız	27 (37.0)	13.35 ± 5.27	0.876
Erkek	46 (63.0)	13.54 ± 4.68	
Toplam	73 (100)	13.46 ± 4.87	

Tüm hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri incelendiğinde, 49(%69)'unda ek hastalık bulunurken 22(%31,0)'sinde ek hastalık bulunmadığı saptanmıştır. Tüm hastaların 22(%33,3)'sinde anne baba arasında akrabalık bulunurken 44(%66,6)'ünde akrabalık olmadığı saptanmıştır. Tüm hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri tablo 5.2'de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Değişken	Var n(%)	Yok n(%)
Ek hastalık	49 (69.0)	22 (31.0)
Akrabalık	22 (33.3)	44 (66.6)

5.2. Osteoporoz Tanılı Hastaların Kırık Sayılarının ve Lokalizasyonlarının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların kırık lokalizasyonları uzun kemikler üst ve alt extremité, yassı kemik, küçük kemik(phalanks), vertebra kırığı olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve tedavi boyunca lokalizasyonunu bildiğimiz toplam 223 defa kırığı mevcuttu. Lokalizasyonlara göre toplam kırık sayısı ve yüzdelerinin uzun kemikler üst ve alt extremité, yassı kemik, küçük kemik(phalanks), vertebra kırığı olmak üzere sırasıyla 56 (%21.5), 91(%40.8), 42(%18.8), 16(%7.2), 18(%8.1) olduğu saptandı. Toplam kırık sayısı ortanca 3(2-5), minimum-maksimum değeri 0-14 olarak saptandı. Toplam kırık sayısının bölgelere göre dağılımları, kırık sayısı ortanca, minimum ve maksimum değerleri tablo 5.3’de gösterilmiştir.

Tablo 5.3. Toplam kırık sayısının bölgelere göre dağılımları ve ortanca kırık sayısı (normal dağılmadığı için median ve 25-75 alındı)

Değişken	N(%)
Üst Extremité kırığı	56(25.1)
Alt extremité kırığı	91(40.8)
Yassı kemik kırığı	42(18.8)
Küçük kemik kırığı	16(7.2)
Vertebra kırığı	18(8.1)
Toplam	223(100)
	Ortanca (1 ve 3.çeyrek)
Toplam kırık sayısı*	3(2-5)
Toplam kırık sayısı**	0-14

(*Toplam kırık sayısı ortanca (1.ve 3.çeyrek))

(**Toplam kırık sayısı minimum ve maksimum değerleri)

Tüm hastaların tanı öncesi kırık sayısı ortanca 3(1-4) ve tedavi süresince kırık sayısı ortanca 0(0-0) olarak saptandı. Tanı öncesi ve tedavi boyunca kırık sayısı bakımından anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Kırık sayısı minimum ve maksimum değerleri (min-

max) tanı öncesinde 0-11 ve tedavi süresinde 0-3 olarak saptandı. Tüm hastaların kırık sayısının tanı öncesi toplam 214, tedavi süresince toplam 30 olduğu görüldü. Tanı öncesi ve tedavi sırasında kırık sayılarına ilişkin değerlendirme tablo 5.4’de gösterilmiştir.

Tablo 5.4. Tanı öncesi ve Tedavi sırasında kırık sayılarının karşılaştırılması

Değişken	Tanı Öncesi	Tedavi süresince	P Değeri
Kırık Sayısı	3(1-4)	0(0-0)	<0.001
Kırık sayısı*	0-11	0-3	-
Toplam	214	30	-

(*Kırık sayısı minimum ve maximum değerleri)

Olguların kırık sayıları ile tedavi süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (Spearman’s rho=0.451, P<0.001).

5.3. Tüm Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Tüm hastaların tanı anında, tedavi izleminde ve son kontrolünde antropometrik ölçümleri incelendiğinde; tanı anında ortalama boy 123.50(96.00-146.00) cm, boy SDS -1.19(-2.96-(-0.41)), VA 24.25 (12.63-44.75) kg, VA SDS -0.86(-2.32-0.43), BMI SDS 0.05(-0.99-1.16) olarak saptandı. 1. yıl verilerinde ortalama boy 113.00(96.50-145.30) cm, boy SDS -1.83(-3.53-(-0.45)), uzama hızı SDS -0.67(-2.83-0.71), VA 23.60(13.70-43.15) kg, VA SDS -1.15(-2.52-0.29), BMI SDS 0.12(-0.72-1.24) olarak saptandı. 2. yıl verilerinde ortalama boy 111.80(95.25-146.45) cm, boy SDS -2.27(-3.53-(-0.45)), uzama hızı SDS -0.65(-1.52-(-0.04)), VA 20.75(13.20-43.78) kg, VA SDS -1.71(-2.56-0.29), BMI SDS -0.42(-1.02-0.83) olarak saptandı. 3. yıl verilerinde ortalama boy 115.00(98.00-146.00) cm, boy SDS -2.32(-3.40-(-0.69)), uzama hızı SDS 0.63(-1.30-0.86), VA 20.00(13.25-35.85) kg, VA SDS -1.70(-3.16-(-0.14)), BMI SDS -0.56(-0.91-0.25) olarak saptandı. Son kontrol verilerinde ortalama boy 146.80(124.00-158.80) cm, boy SDS -1.38(-2.75-(-0.15)), uzama hızı SDS -0.37(-1.33-0.47), VA 39.00(23.25-58.20) kg, VA SDS -1.11(-2.36-0.81), BMI SDS 0.24(-0.62-1.40) olarak saptandı.

Yıllar arasında boy, boy SDS, vücut ağırlığı ve KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulunurken (P<0.05); uzama hızı SDS, VA SDS ve BMI SDS bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). Sonuçlar ve istatistiksel analiz sonucu elde edilen p değerleri tablo 5.5’de gösterilmiştir.

Tablo 5.5. Tüm hastalara ait antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Değişken	Boy (cm)*	Boy SDS	Uzama hızı SDS*	VA (kg)*	VA SDS	BMI SDS
Tanı	123.50(96.00-146.00)	-1.19(-2.96-(-0.41))	-	24.25 (12.63-44.75)	-0.86(-2.32-0.43)	0.05(-0.99-1.16)
1.yıl	113.00(96.50-145.30)	-1.83(-3.53-(-0.45))	-0.67(-2.83-0.71)	23.60(13.70-43.15)	-1.15(-2.52-0.29)	0.12(-0.72-1.24)
2.yıl	111.80(95.25-146.45)	-2.27(-3.53-(-0.45))	-0.65(-1.52-(-0.04))	20.75(13.20-43.78)	-1.71(-2.56-0.29)	-0.42(-1.02-0.83)
3.yıl	115.00(98.00-146.00)	-2.32(-3.40-(-0.69))	-0.63(-1.30-0.86)	20.00(13.25-35.85)	-1.70(-3.16-(-0.14))	-0.56(-0.91-0.25)
Son kontrol	146.80(124.00-158.80)	-1.38(-2.75-(-0.15))	-0.37(-1.33-0.47)	39.00(23.25-58.20)	-1.11(-2.36-0.81)	0.24(-0.62-1.40)
P Değeri	0.001	0.041	0.664	0.005	0.487	0.927

*(boy cm, uzama hızı SDS, vücut ağırlığı (VA) kg, BMI SDS normal dağılmadığı için median ve 25-75 alındı)

5.4. Tüm Hastaların KMD Z-Skorlarının Değerlendirmesi

Tüm hastaların tanı anında, tedavi izleminde ve son kontrolünde kemik BMD Z-skorları incelendiğinde ortalama KMD Z-skoru, tanı anında -3.13 ± 1.69 , 1. Yılda -2.08 ± 1.92 , 2.yılda -2.12 ± 1.54 , 3.yılda -1.30 ± 2.23 , son kontrolde -0.81 ± 1.81 olarak ve p değeri <0.001 olarak saptandı.

Yıllar arasında KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$). Sonuçlar ve istatistiksel analiz sonucu elde edilen p değerleri tablo 5.6'da gösterilmiştir.

Tablo 5.6. Tüm hastalara ait yıllara göre KMD Z-skorlarının karşılaştırılması

	KMD Z-skoru	P Değeri
Tanı	-3.13 ± 1.69	<0.001
1.Yıl	-2.08 ± 1.92	
2.Yıl	-2.12 ± 1.54	
3.Yıl	-1.30 ± 2.23	
Son kontrol	-0.81 ± 1.81	

Tüm hastaların KMD Z-skorları, tanı anında -3.13 ± 1.69 ve 1.yılda ise -2.08 ± 1.92 olarak ölçülmüş ve istatistiksel alaniz sonucu $p=0.013$ olarak bulunmuştur. Tanı ve 1.yıl arasında KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$). Tüm hastaların

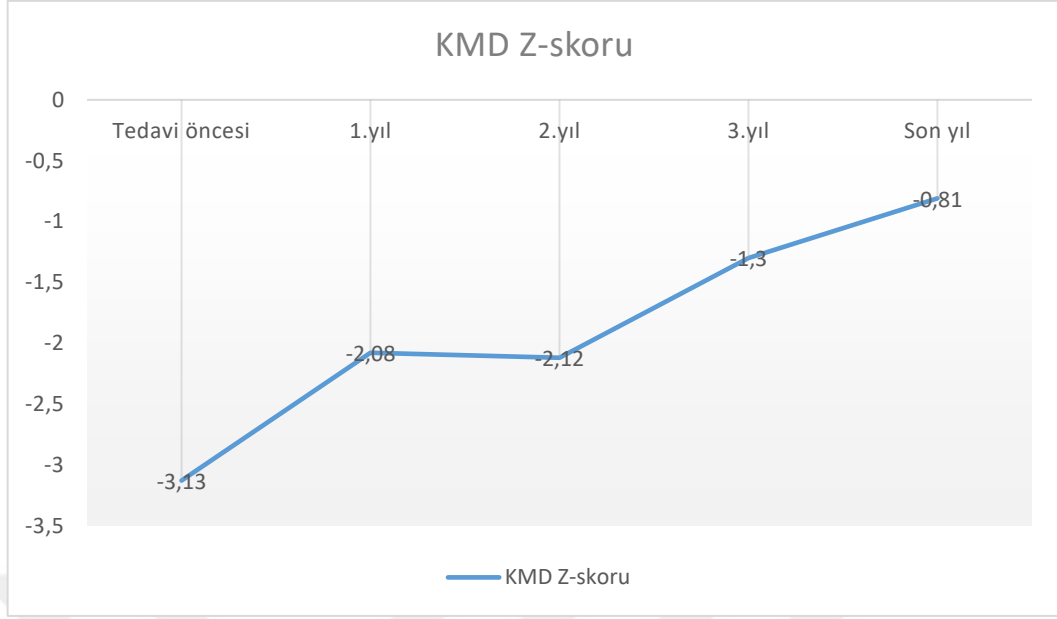
KMD Z-skoru tanı anında -3.13 ± 1.69 ve son kontrolde -0.81 ± 1.81 olarak ölçülmüş ve istatistiksel analiz sonucu $p < 0.001$ olarak bulunmuştur. Tanı ve Son Yıl arasında KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulundu ($P < 0.05$). Tedavi süresince 1,2 ve 3.yıllara göre KMD Z-skoru değerlendirmesi sırasıyla -2.08 ± 1.92 , -2.12 ± 1.54 , -1.30 ± 2.23 olarak ve istatistiksel analiz sonucu $p = 0.849$ olarak bulunmuştur. Tedavi sürecinde bakılan KMD Z-skorları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P > 0.05$).

Tüm hastaların, tanı ve 1.yıl, tanı ve son kontrol, tedavinin 1,2 ve 3.yılları arasında KMD Z-skoru karşılaştırması tablo 5.7’de gösterilmiştir.

Tablo 5.7. Tüm hastaların, tanı ve 1.yıl, tanı ve son kontrol, tedavinin 1,2 ve 3.yılları arasında KMD Z-skoru karşılaştırması

Değişken	Bağımlı Gruplar			P değeri
	Tanı	1.Yıl		
KMD Z-skoru	-3.13±1.69	-2.08±1.92		0.013
	Tanı	Son Yıl		
	-3.13±1.69	-0.81±1.81		<0.001
	1.Yıl	2. Yıl	3. Yıl	
	-2.08±1.92	-2.12±1.54	-1.30±2.23	0.849

Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi, tedavi boyunca ve son kontrolde KMD Z-skoru değerlerinin seyri şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Osteoporoz tanılı hastaların tedavi öncesi, tedavi boyunca ve son kontrolde KMD Z-skorumlarının değerklerinin seyri

5.5. Tüm Hastaların Tedavi Süresince D Vitamini Kullanımının ve D Vitamini Kullanımı ile KMD Z-Skoru Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi

Tedavi başlangıcı ve seyri boyunca vitamin D kullanımı primer ve sekonder osteoporozlu olgularda ayrı ayrı incelenmiştir. Tanı anında primer osteoporozlu hastalardan 11(%61.1) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan 7(%38.9) kişi toplam 18 (%24.7) kişinin tedavi aldığı saptandı. Primer osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 28(%62.2) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 17(%37.8) kişi, toplam tedavi almayan kişi sayısı 45(%61.6) olarak saptandı. 1.yılda primer osteoporozlu hastalardan 7(%53.8) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan 6(%46.2) kişi, toplam 13(%31.7) kişinin tedavi aldığı saptandı. Primer osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 21(%75.0) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 7(%25.0) kişi, toplam tedavi almayan kişi sayısı 28(%68.3) olarak saptandı. 2.yılda primer osteoporozlu hastalardan 6(%60.0) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan 4(%40.0) kişi, toplam 10(%37.0) kişinin tedavi aldığı saptandı. Primer osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 16(%94.1) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 1(%5.9) kişi, toplam tedavi almayan kişi sayısı 17(%63.0) olarak saptandı. 3.yılda primer osteoporozlu hastalardan 6(%85.7) kişi , sekonder osteoporozlu hastalardan 4(%40.0) kişi, toplam 10(%37.0) kişinin tedavi aldığı

saptandı. Primer osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 15(%93.8) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 1(%6.3) kişi, toplam tedavi almayan kişi sayısı 16(%69.6) olarak saptandı. Son kontrolde primer osteoporozlu hastalardan 16(%57.1) kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan 12(%42.9) kişi toplam 28(%41.8) kişinin tedavi aldığı saptandı. Primer osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 25(%64.1)kişi, sekonder osteoporozlu hastalardan tedavi almayan 14(%35.9) kişi, toplam tedavi almayan kişi sayısı 39(%58.2) olarak saptandı. Yıllara göre primer ve sekonder osteoporozlu hastaların Vitamin D kullanımı değerlendirmesi tablo 5.8’de gösterilmiştir.

Tablo 5.8. Yıllara göre primer ve sekonder osteoporozlu hastaların Vitamin D kullanımı değerlendirmesi

Vitamin D kullanımı	Var N (%)	Yok N (%)
Tanı		
Primer	11(61.1)	28(62.2)
Sekonder	7(38.9)	17(37.8)
Toplam	18(24.7)	45(61.6)
1.yıl		
Primer	7(53.8)	21(75.0)
Sekonder	6(46.2)	7(25.0)
Toplam	13(31.7)	28(68.3)
2.yıl		
Primer	6(60.0)	16(94.1)
Sekonder	4(40.0)	1(5.9)
Toplam	10(37.0)	17(63.0)
3.yıl		
Primer	6(85.7)	15(93.8)
Sekonder	1(14.3)	1(6.3)
Toplam	7(30.4)	16(69.6)
Son Kontrol		
Primer	16(57.1)	25(64.1)
Sekonder	12(42.9)	14(35.9)
Toplam	28(41.8)	39(58.2)

Tüm hastaların tanı anında KMD Z-skoru vitamin D kullananların -4.13 ± 1.29 , kullanmayanların -2.75 ± 1.68 ($p=0.01$), tedavinin 1.yılında KMD Z-skoru vitamin D kullananların -1.16 ± 1.74 , kullanmayanların -2.23 ± 1.70 ($p=0.165$), tedavinin 2. Yılında KMD Z-skoru vitamin D kullananların -1.73 ± 0.75 , kullanmayanların -2.40 ± 1.05

(p=0.320), tedavinin 3. Yılında KMD Z-skoru vitamin D kullananların $-1,08 \pm 1,86$, kullanmayanların $-2,03 \pm 2,54$ (p=0.493), son kontrolde KMD Z-skoru vitamin D kullananların $-0,60 \pm 1,56$, kullanmayanların $-1,03 \pm 2,10$ (p=0.494) olarak saptandı. Tanı anında vitamin D kullananların Z skorları ile kullanmayanların Z skorları arasında anlamlı fark saptanırken (p<0.05), 1,2,3.yıllar ve son kontrollerde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yıllara göre tüm hastaların vitamin D kullanan ve kullanmayanlar arasında KMD Z-skoru karşılaştırması ve istatistiksel analizi tablo 5.9’da gösterilmiştir.

Tablo 5.9. Yıllara göre tüm hastaların vitamin D kullanan ve kullanmayanlar arasında KMD Z-skoru karşılaştırması

Vitamin D kullanımı	Z-skoru	P değeri
Tanı		
Var	$-4,13 \pm 1,29$	0.01
Yok	$-2,75 \pm 1,68$	
1.yıl		
Var	$-1,16 \pm 1,74$	0.165
Yok	$-2,23 \pm 1,70$	
2.yıl		
Var	$-1,73 \pm 0,75$	0.320
Yok	$-2,40 \pm 1,05$	
3.yıl		
Var	$-1,08 \pm 1,86$	0.493
Yok	$-2,03 \pm 2,54$	
Son		
Var	$-0,60 \pm 1,56$	0.494
Yok	$-1,03 \pm 2,10$	

5.6. Osteoporoz Tanılı Tüm Olguların Tedavi Öncesi ve Tedavi Süresince Laboratuvar Verileri

Tüm hastaların laboratuvar verileri incelendi. Serum Ca düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla ortalama $9,78 \pm 0,58$, $9,73 \pm 0,53$, $9,91 \pm 0,47$, $9,80 \pm 0,35$, $9,70 \pm 0,40$ ve p=0.591 olarak bulundu. Fosfor (P) düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla ortalama $4,74 \pm 0,75$, $4,57 \pm 0,71$, $4,95 \pm 0,63$, $4,75 \pm 0,53$, $4,42 \pm 0,70$ ve p=0.054 olarak bulundu. Vitamin D düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla ortalama $22,5 \pm 12,6$, $21,24 \pm 7,10$, $25,32 \pm 12,94$, $19,95 \pm 11,21$, $22,7 \pm 0,70$ ve

p=0.615 olarak bulundu. Serum ALP düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla ortalama 210(158-288), 208(170-244), 184(159-246), 201(176-242), 186(122-250) ve p=0.447 olarak bulundu. Serum ALP düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 62-485, 67-488, 97-528, 63-358, 42-443 olarak saptandı. Serum PTH düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla 30.8(20.8-47.4), 30.9(22.5-50.5), 27.9(17-40), 39(22-52), 30(18.4-43.1) ve p=0.811 olarak bulundu. Serum PTH düzeyleri tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere minimum ve maksimum olmak üzere sırasıyla 3.67-101, 9.14-115, 3.19-68.5, 16.1-59.6, 4.4-66 olarak saptandı. İdrar kalsiyum kreatinin oranları (Ca/Cr) tanı,1,2,3.yıl ve son kontrol olmak üzere sırasıyla 0.10(0.04-0.25), 0.09(0.02-0.25), 0.14(0.01-0.06), 0.12(0.03-0.33), 0.13(0.04-0.24) ve p=0.976 olarak bulundu. Hastaların yıllara göre serum kalsiyum, fosfor, vitamin D, ALP, PTH ve idrar Ca/Cr oranı düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (P>0.05). Yıllara göre serum Ca, P, ALP, PTH, vitamin D ve idrar Ca/Cr düzeyleri ve istatistiksel analizi tablo 5.10'da gösterilmiştir.

Tablo 5.10. Laboratuvar değerlerinin yıllara göre karşılaştırılması

Değişkenler	Yıllar					P Değeri
	Tanı	1.Yıl	2. Yıl	3. Yıl	Son	
Ca	9.78±0.58	9.73±0.53	9.91±0.47	9.80±0.35	9.70±0.40	0.591
Serum P	4.74±0.75	4.57±0.71	4.95±0.63	4.75±0.53	4.42±0.70	0.054
Serum D Vitamin	22.5±12.6	21.24±7.10	25.32±12.94	19.95±11.21	22.7±0.70	0.615
Serum ALP*	210(158-288)	208(170-244)	184(159-246)	201(176-242)	186(122-250)	0.447
Serum ALP**	62-485	67-488	97-528	63-358	42-443	-
Serum PTH*	30.8(20.8-47.4)	30.9(22.5-50.5)	27.9(17-40)	39(22-52)	30(18.4-43.1)	0.811
Serum PTH**	3.67-101	9.14-115	3.19-68.5	16.1-59.6	4.4-66	-
İdrar Ca/Cr*	0.10(0.04-0.25)	0.09(0.02-0.25)	0.14(0.01-0.06)	0.12(0.03-0.33)	0.13(0.04-0.24)	0.976

(*Serum ALP, PTH ve idrar Ca/Cr oranı normal dağılmadığı için median ve 25-75 alındı)

(** Serum ALP ve PTH minimum ve maximum değerleri)

5.7. Primer Ve Sekonder Osteoporozlu Olguların Dağılımı

Çalışmamıza dahil olan osteoporoz tanısıyla toplam 73 hastanın poliklinik kayıtları incelendiğinde, 45(%61,1)'i primer osteoporoz, 28(%38,3)'i de sekonder osteoporoz

teşhisi ile pamidronat tedavisi almıştı. Olguların sayısal ve yüzdesel dağılımı tablo 5.11’de gösterilmiştir.

Tablo 5.11. Primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz teşhisli olguların sayısal dağılımı

Değişken	Hasta sayısı N(%)
Primer	45(61.6)
Sekonder	28(38.3)
Toplam	73(100)

Primer osteoporoz teşhisli hastalarımızın 15(%33,3)’i kadın, 30(66,7)’u erkekti. Sekonder osteoporoz teşhisli hastalarımızın 12(%42,8)’si kadın, 16(%57,2)’sı erkekti. Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda cinsiyet açısından aralarında anlamlı farklılık bulunamadı ($P>0.05$). Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların cinsiyete göre dağılımları ve p değeri tablo 5.12’de gösterilmiştir.

Tablo 5.12. Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	N (%)		P değeri
	Primer	Sekonder	
Kız	15(33.3)	12(42.8)	0.568
Erkek	30(66.7)	16(57.2)	
Toplam	45(100)	28(100)	

5.8. Primer Osteoporozlu Olguların Değerlendirilmesi

5.8.1 Primer Osteoporozlu Olguların Dağılımı

Primer osteoporoz nedeniyle pamidronat tedavisi alan toplam 45 hastanın 44(%97,8)’ü osteogenezis imperfekta, 1(%2,2)’i Juvenil idiopatik osteoporoz olarak teşhis edildikleri görülmüştür. Bu olguların sayısal ve yüzdesel dağılımları tablo 5.13’de gösterilmiştir.

Tablo 5.13. Primer osteoporoz teşhisi olan hastaların dağılımı

Değişken	Hasta sayısı N(%)
Osteogenezis imperfekta	44(97.8)
Juvenil idiopatik osteoporoz	1(2.2)
Toplam	45(100)

5.8.2. Primer Osteoporozlu Olguların Özgeçmiş, Soygeçmiş Ve Ek Klinik Özellikleri

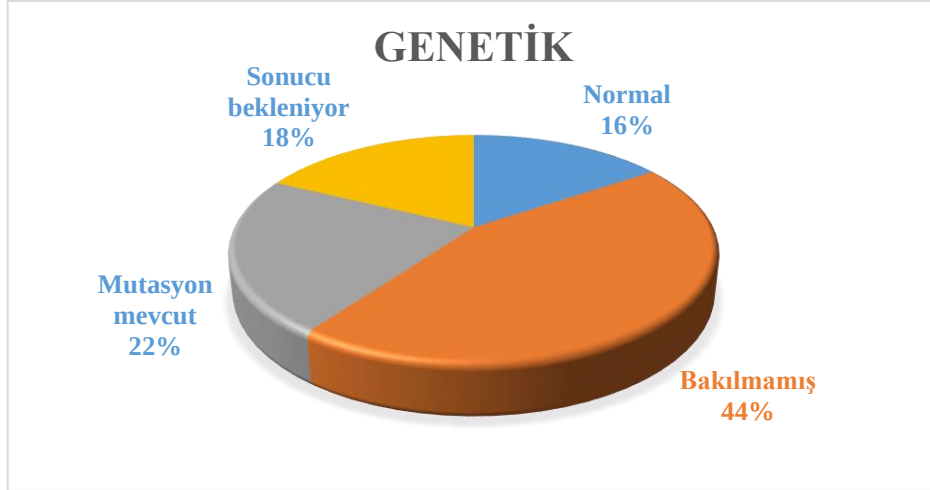
Primer osteoporoz tanılı hastaların aile öyküleri ve ilave klinik özellikleri incelendiğinde, 17(%41,5)'sinde ailede kırık öyküsü mevcut olduğu, 24 (%58,5)'ünde ise kırık öyküsü mevcut olmadığı saptanmıştır. Primer osteoporoz tanılı hastaların 13(%33,3)'ünde anne baba arasında akrabalık olduğu, 26(%66,7)'sında ise akrabalık olmadığı saptanmıştır. Primer osteoporoz'lu hastaların fiziki muayenelerinde, 28(%66,7)'inde mavi sklera olduğu 14(%33,3)'ünde mavi sklera olmadığı; 1(%3,4) kişide işitme kaybı olduğu ve 28 (%96,6) hastada ise işitme kaybı olmadığı; 3 (%13) kişide görme kaybı olduğu, 20 (%87) hastada ise görme kaybı olmadığı saptanmıştır. Primer osteoporozlu hastaların aile öyküsü ve ilave klinik özellikleri tablo 5.14'de gösterilmiştir.

Tablo 5.14. Primer osteoporozlu hastaların aile öyküsü ve ilave klinik özellikleri

Değişken	Var n(%)	Yok n(%)
Ailede Kırık Öyküsü	17 (41.5)	24 (58.5)
Akrabalık	13(33.3)	26(66.7)
Mavi Sklera	28 (66.7)	14 (33.3)
İşitme Kaybı	1 (3.4)	28 (96.6)
Görme Kaybı	3 (13)	20 (87)

5.8.3. Primer Osteoporozlu Olguların Genetik Değerlendirmesi

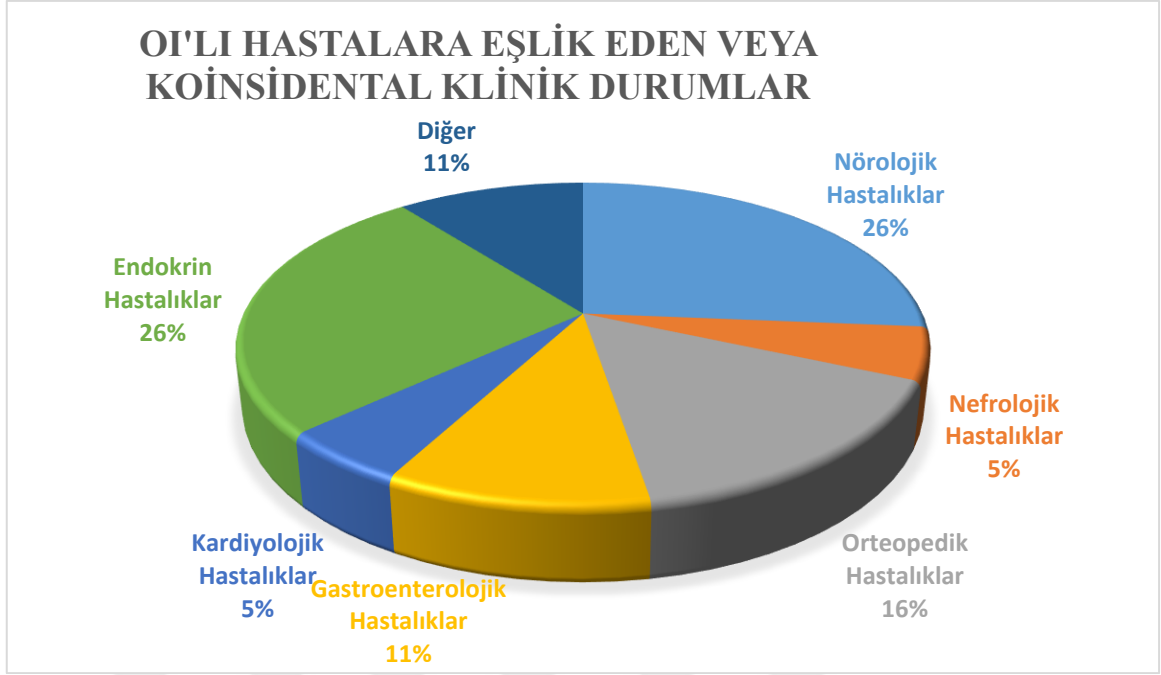
Primer osteoporoz tanılı toplam 45 olgunun genetik değerlendirmesinde, 20(%44) hastada genetik çalışılmamış, 7(%16) olgunun genetik sonucu normal, 10(%22) olgunun sonucunda OI ile uyumlu mutasyon saptanmış, 8(%18) olgunun henüz sonucu çıkmadığı görülmüştür. Bu bulguların grafik dağılımı şekil 5.2'de gösterilmiştir.



Şekil 5.2. Primer osteoporozlu hastaların genetik değerlendirmesi

5.8.4. Primer Osteoporozlu Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar Ve Klinik Durumlar

Primer osteoporozlu hastalarımız'ın 5(%26)'inde nörolojik (Epilepsi, Meningomyelosel, Nörofibromatozis), 1(%5)'inde nefrolojik (Vezikoüreteral reflü, at nalı böbrek), 3(%16)'ünde ortopedik (Gelişimsel kalça displazisi, Pes equinavarus, skolyoz), 2(%11)'sinde gastroenterolojik (Çölyak, Hepatosteatoz), 1(%5)'inde kardiyolojik (Mitral yetmezlik), 5(%26)'inde endokrinolojik (büyüme geriliği, diyabetis mellitus, obezite, insülin direnci, puberte tarda) hastalıklar ve diğer hastalıklar 2(%11) (1 hastada Ehler-Danlos Sendromu, 1 hastada göğüs deformitesi) eşlik etmekteydi. Osteoporoz imperfektalı hastalara eşlik eden veya koinsidental klinik durumların dağılımı şekil 5.3'de gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Osteogenezis imperfektalı hastalara eşlik eden veya koinsidental klinik durumların dağılımı

5.8.5. Primer Osteoporozlu Hastaların Antropometrik Ölçümleri

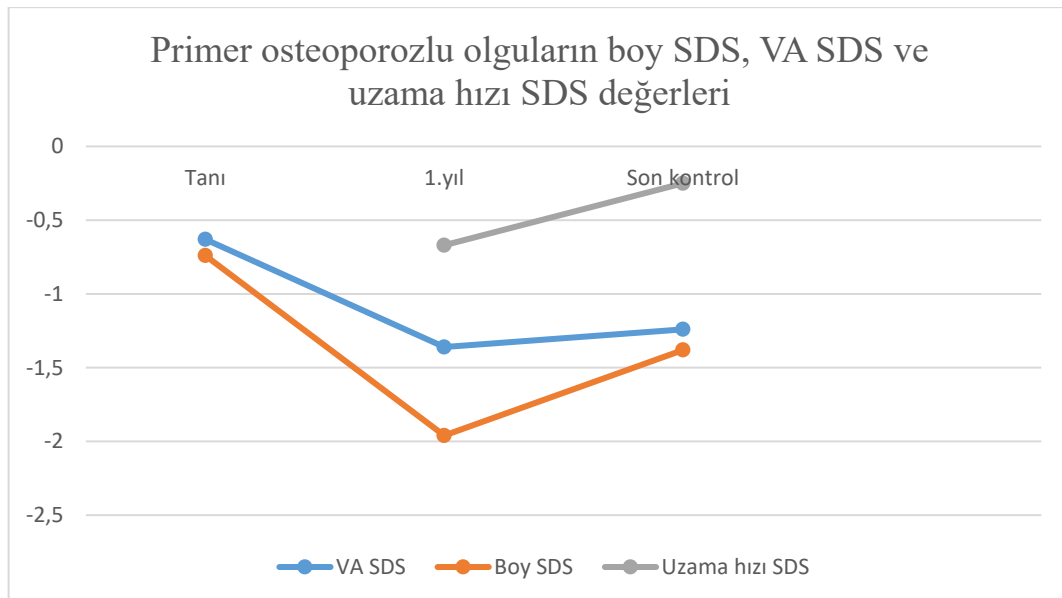
Primer osteoporozlu olguların ortanca boyları, tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla 109.00(89.25-142.25), 108.35(94.50-142.57), 144.70(124.15-158.10) cm olarak saptandı. Üç değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Boy SDS değerleri tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -0.74(-2.19-0.41), -1.96(-3.54--0.65), -1.38(-3.26-0.02) olarak saptandı. Üç değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.108$). Uzama hızı SDS'leri 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -0.67(-0.83-0.71), -0.25(-0.82-0.37) olarak saptandı. İki değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.153$). Vücut ağırlığı ortanca değerleri tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla 21.00(12.30-37.40), 22.35(13.12-39.15), 37.70(23.25-54.30) olarak saptandı. Üç değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Vücut ağırlığı SDS değerleri tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -0.63(-1.96-0.91), -1.36(-2.56-0.13), -1.24(-2.75-0.92) olarak saptandı. Üç değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.552$). BMI SDS'leri tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla ortanca 0.10(-1.07-0.95), 0.11(-0.67-1.28), 0.04(-0.66-0.78) olarak saptandı. Üç değer in istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.344$). Primer

osteoporoz tanısıyla izlemi yapılan hastaların boy ve vücut ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.05$). Primer osteoporoz tanısıyla izlemi yapılan hastaların boy SDS, vücut ağırlığı SDS, uzama hızı SDS değerlerinde tanı anına göre son kontrolde artış olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Primer osteoporoz tanısıyla izlemi yapılan hastaların BMI SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Primer osteoporozlu hastaların antropometrik ölçümlerinin tanı, 1.yıl ve son kontrol değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 5.15’de gösterilmiştir.

Tablo 5.15. Primer osteoporozlu olguların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	Boy (cm)	Boy SDS	Uzama hızı SDS	VA (kg)	VA SDS	BMI SDS
Tanı	109.00(89.25-142.25)	-0.74(-2.19-0.41)	-	21.00(12.30-37.40)	-0.63(-1.96-0.91)	-0.10(-1.07-0.95)
1.yıl	108.35(94.50-142.57)	-1.96(-3.54-(-0.65)	-0.67(-0.83-0.71)	22.35(13.12-39.15)	-1.36(-2.56-0.13)	0.11(-0.67-1.28)
Son kontrol	144.70(124.15-158.10)	-1.38(-3.26-0.02)	-0.25(-0.82-0.37)	37.70(23.25-54.30)	-1.24(-2.75-0.92)	0.04(-0.66-0.78)
P Değeri	<0.001	0.108	0.153	<0.001	0.552	0.344

Primer osteoporozlu hastaların izlemdeki tanı, 1.yıl ve son kontrol Boy SDS, VA SDS ve uzama hızı SDS grafiği şekil 5.4’de gösterilmiştir.



Şekil 5.4. Primer osteoporozlu hastaların izlemdeki tanı, 1.yıl ve son kontrol Boy SDS, VA SDS ve uzama hızı SDS grafiği

5.8.6.Primer Osteoporozlu Hastaların Pubertal Dönemlerine Göre KMD Z-skorları

Primer osteoporozlu olgular pubertal dönemlerine göre prepubertal (), pubertal (10-14 yaş) , postpubertal (>14 yaş) olarak gruplandırıldı. Tanı anı ve tedavi süresince gruplar arasında KMD Z-skorları karşılaştırıldı. Tanı anında prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorları sırasıyla -3.74 ± 1.77 , -3.12 ± 1.10 , -2.62 ± 0.75 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavinin 1.yılında prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorları sırasıyla -1.77 ± 1.67 , -3.14 ± 1.86 , -4.06 ± 2.74 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavinin 2. prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorları sırasıyla -1.87 ± 1.66 , -3.19 ± 1.12 , -2.13 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavinin 3.yılında prepubertal ve pubertal yaş olguların ortalama KMD Z-skorları sırasıyla -1.69 ± 2.56 ve -0.78 ± 1.77 olarak saptandı. Tedavinin 3. yılında postpubertal dönemde hasta olmadığı için ortalama KMD Z-skoru hesaplanamadı. İki değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Son kontrolde prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorları sırasıyla -0.40 ± 1.76 , -1.12 ± 1.17 , 1.27 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Primer osteoporozlu olguların pubertal dönemleri ve yıllara göre ortalama KMD Z-skorları karşılaştırması ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 5.16’da gösterilmiştir.

Tablo 5.16. Primer osteoporozlu hastaların pubertal dönem ve yıllara göre KMD Z-skorlarının karşılaştırılması

KMD Z-skoru	Pubertal evre			P Değeri
	Prepubertal	Pubertal	Postpubertal	
Tanı	-3.74 ± 1.77	-3.12 ± 1.10	-2.62 ± 0.75	0.365
1.Yıl	-1.77 ± 1.67	-3.14 ± 1.86	-4.06 ± 2.74	0.112
2.Yıl	-1.87 ± 1.66	-3.19 ± 1.12	-2.13^*	0.283
3.Yıl	-1.69 ± 2.56	-0.78 ± 1.77	-	0.471
Son kontrol	-0.40 ± 1.76	-1.12 ± 1.17	1.27^*	0.310

(*Tek bir hastaya ait veri olduğu için standart sapma hesaplanamadı)

5.9. Sekonder Osteoporozlu Olguların Değerlendirilmesi

Sekonder osteoporoz tanısıyla tedavi edilen hastaların 9(%34,6)'unda anne baba arasında akrabalık mevcutken 17(%65,4)'sinde akrabalık olmadığı görülmüştür. Sekonder osteoporozlu olguların anne baba akrabalık özellikleri tablo 5.17'de gösterilmiştir.

Tablo 5.17. Sekonder osteoporozlu olguların anne baba akrabalık özellikleri

Değişken	Var n(%)	Yok n(%)
Akrabalık	9(34.6)	17(65.4)

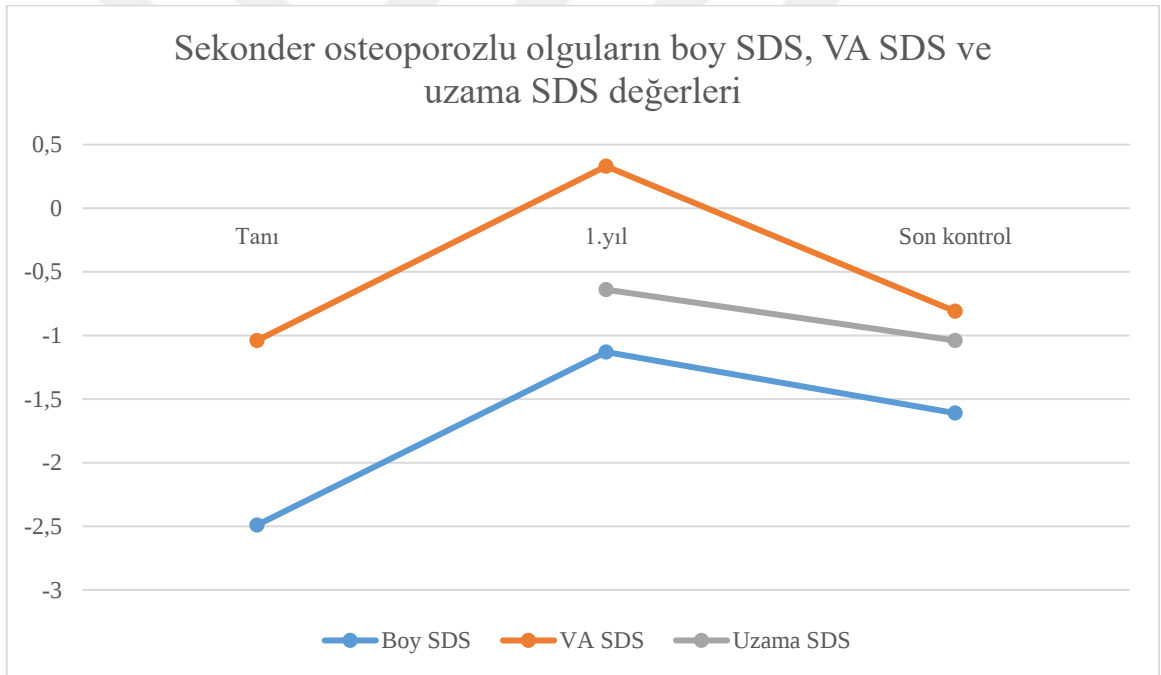
5.9.1 Sekonder Osteoporozlu Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Sekonder osteoporozlu olguların ortanca boyları tanı,1.yıl ve son kontrolde sırasıyla 141.10(101.75-153.43), 145.30(109.50-165.00), 148.40(114.75-161.28) olarak saptandı. Üç değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.368). Boy SDS değerleri tanı,1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -2.49(-3.66-(-0.97)), -1.13(-3.13-0.28), -1.61(-0.67-(-0.51)) olarak saptandı. Üç değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.174). Uzama hızı SDS'leri 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -0.64(-4.01-1.62), -1.04(-2.01-0.91) olarak saptandı. İki değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.285). Vücut ağırlığı ortanca değerleri tanı,1.yıl ve son kontrolde sırasıyla 39.00(17.00-52.00), 42.70(26.30-66.25), 42.95(22.43-59.18) olarak saptandı. Üç değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.549). Vücut ağırlığı SDS değerleri tanı, 1.yıl ve son kontrolde sırasıyla -1.04(-3.29-0.31), 0.33(-2.33-1.83), -0.81(-1.45-0.65) olarak saptandı. Üç değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.074). BMI SDS'leri tanı,1.yıl ve son kontrolde sırasıyla ortanca 0.38(-1.07-1.48), 0.59(-1.56-1.22), 0.68(-0.68-1.60) olarak saptandı. Üç değer istatistiksel analizinde p değeri anlamlı bulunmamıştır (p=0.920). Sekonder osteoporoz tanısıyla izlemi yapılan hastaların boy, vücut ağırlığı, boy SDS, vücut ağırlığı SDS, uzama hızı SDS, BMI SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0.05). Sekonder osteoporoz olgularının antropometrik ölçümlerinin tanı,1.yıl ve son kontrol değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 5.18'de gösterilmiştir.

Tablo 5.18. Sekonder osteoporozlu hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	Boy (cm)	Boy SDS	Uzama hızı SDS	VA (kg)	VA SDS	BMI SDS
Tanı	141.10(101.75-153.43)	-2.49(-3.66-(-0.97))	-	39.00(17.00-52.00)	-1.04(-3.29-0.31)	0.38(-1.07-1.48)
1.yıl	145.30(109.50-165.00)	-1.13(-3.13-0.28)	-0.64(-4.01-1.62)	42.70(26.30-66.25)	0.33(-2.33-1.83)	0.59(-1.56-1.22)
Son kontrol	148.40(114.75-161.28)	-1.61(-0.67-(-0.51))	-1.04(-2.01-0.91)	42.95(22.43-59.18)	-0.81(-1.45-0.65)	0.68(-0.68-1.60)
P Değeri	0.368	0.174	0.285	0.549	0.074	0.920

Sekonder osteoporozlu hastaların izlemdeki tanı,1.yıl ve son kontrol boy SDS, VA SDS ve uzama hızı SDS grafiği şekil 5.5’de gösterilmiştir.

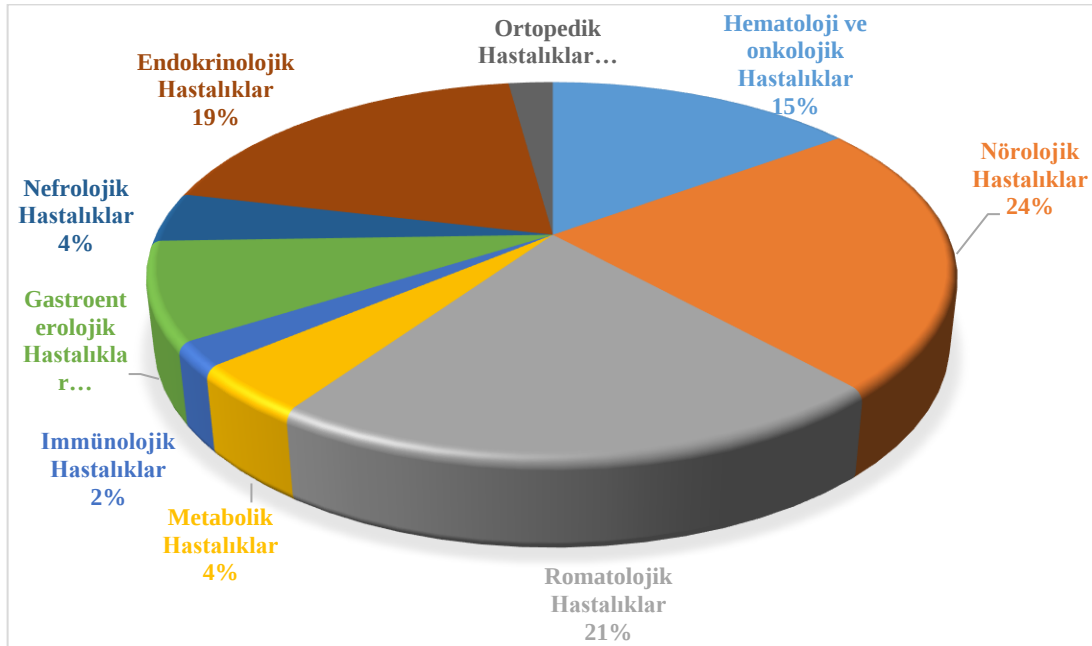


Şekil 5.5. Sekonder osteoporozlu olguların boy SDS, VA SDS ve uzama SDS değerleri

5.9.2. Sekonder Osteoporozlu Olguların Primer Ve Eşlik Eden Hastalıklarının Dağılımı

Sekonder osteoporozlu hastaların büyük kısmını steroid tedavisi alan hastalar oluşturmaktaydı. Olguların %64,3’ü streoid kullanmıştı. Tüm hastalarımızın ek hastalığı mevcuttu ve 7(%15.2)’sinde hematolojik ve onkolojik (akut lenfoblastik lösemi,

otoimmün hemolitik anemi, Rozai Dorfman, intrakraniyal kitle, Talasemi majör, B hücreli kemik lenfoması); 11(%23.9)'i nörolojik (Serebral palsy, West Sendromu, meningomyelose, hidrosefali, ventriküleritoneal şant operasyonu, Epilepsi, Corpus callosum agenezisi, Budd Chiari malformasyonu); 9(%19.5)'u romatolojik (Nocard sendromu, Sjögren vaskülit, sistemik lupus eritematozus, ailevi akdeniz ateşi, livedoid vaskülopati, juvenil idiyatik artrit); 2(%4.3)'sinde metabolik (Glikojen depo hastalığı, hiperlipidemi, metil malonik asidemi); 1(%2.2)'inde immünolojik (ağır kombine immün yetmezlik); 4(%8.7)'ünde gastroenterolojik (Crohn hastalığı, Otoimmün hepatit); 2(%4.3)'sinde nefrolojik (Nefrokalsinozis, Nefrotik sendrom); 9(%19.6)'unda endokrinolojik (Hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, obezite, boy kısalığı, steroid kullanıma sekonder adrenal yetmezlik, diyabetis mellitus), 1(%2.2)'inde ortopedik (Skolyoz) hastalıklar eşlik ettiği görülmüştür. Romatolojik, hematoloji ve onkolojik, gastroenterolojik, nefrolojik, immünolojik nedenlere bağlı hastalarımızın geçmişlerinde steroid kullanımına bağlı 5 hastamızda femur başı ve/veya diz kapağında osteonekroz gelişimi mevcuttu. Hematoloji, onkoloji ve immünoloji tarafından takibi yapılan 4 hastamıza kemik iliği nakli yapılmıştı. Sekonder osteoporoz'da hastaların bölümlere göre dağılımı şekil 5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.6. Sekonder Osteoporozlu Hastaların Primer Hastalıkları ve Eşlik Eden Hastalıklar

5.9.3. Sekonder Osteoporozlu Olguların Steroid Kullanımının Değerlendirmesi

Sekonder osteoporoz nedeniyle tedavi alan hastalarımızdan 18(%64.3)'inde steroid kullanım öyküsü mevcut, 12(%35.7)'sinde steroid kullanımı olmadığı görülmüştür. Sekonder osteoporozlu olguların steroid kullanımına göre dağılımı tablo 5.19'da gösterilmiştir.

Tablo 5.19. Sekonder osteoporozda steroid kullanan ve kullanmayan hasta değerlendirmesi

Değişken	N(%)
Streoid kullanan	18 (64.3)
Steroid kullanmayan	10 (35.7)
Toplam	28(100)

Streoid kullanımına sekonder osteoporoz gelişen hastalarımızın steroid kullanım dozu median 69.60(58.5-140.7) mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğerliğinde ve steroid kullanım süresi median 231(105.75-713.25) gün olarak bulundu. Steroid kullanımına ilişkin doz ve süre değerlendirmesi tablo 5.20'de gösterilmiştir.

Tablo 5.20. Streoid kullanımına sekonder osteoporoz gelişen hastaların almış olduğu steroid dozu ve kullanım süresi

Değişken	Ortanca(1. Çeyrekli-3. Çeyreklik)
Doz	69.60(58.5-140.7)
Kullanım süresi	231(105.75-713.25)

5.9.4. Sekonder Osteoporozlu Olguların KMD Z-Skorunun Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi

Sekonder osteoporoz nedeniyle tedavi alan hastaların ortalama KMD Z-skoru steroid kullanımı olanlarda tanı anında -2.53 ± 0.44 , olmayanlarda ise -3.42 ± 0.79 olarak ve $p=0.33$ olarak saptanmıştır. Steroid kullanımı olan ve olmayan sekonder osteoporozlu hastaların tanı anındaki KMD Z-skorumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Sekonder osteoporoz'lu steroid kullanım öyküsü olan ve olmayan hastaların KMD Z-skoru karşılaştırması tablo 5.21'de gösterilmiştir.

Tablo 5.21. Tanı anında sekonder osteoporoz’lu steroid kullanım öyküsü olan ve olmayan hastaların KMD Z-skoru karşılaştırması

Değişken	Var	Yok	P değeri
KMD Z-skoru	-2.53±0.44	-3.42±0.79	0.33

5.9.5. Sekonder Osteoporozlu Hastaların Pubertal Dönemlerine Göre KMD Z-skorumları

Sekonder osteoporozlu olgular pubertal dönemlerine göre prepubertal (<10 yaş), pubertal (10-14 yaş), postpubertal (>14 yaş) olarak gruplandırıldı. Tanı anı ve son kontrolde gruplar arasında KMD Z-skorumları karşılaştırıldı. Tanı anında prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorumları sırasıyla -3.14±1.10, -2.86±1.80, -2.40±2.42 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Son kontrolde prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki olguların ortalama KMD Z-skorumları sırasıyla -1.00±2.48, -2.14±3.18, -0.77±0.66 olarak saptandı. Üç değerin istatistiksel analizi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Sekonder osteoporozlu olguların tanı ve son kontrollerinde pubertal dönemlerine göre ortalama KMD Z-skorumları karşılaştırması ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 5.22’de gösterilmiştir.

Tablo 5.22. Sekonder osteoporozlu hastaların tanı ve son kontrollerinde pubertal evrelerine göre KMD Z-skorumlarının karşılaştırılması

KMD Z-skoru	Pubertal evre			P Değeri
	Prepubertal	Pubertal	Postpubertal	
Tanı	-3.14±1.10	-2.86±1.80	-2.40±2.42	0.712
Son kontrol	-1.00±2.48	-2.14±3.18	-0.77±0.66	0.716

5.10. Primer Ve Sekonder Osteoporozlu Hastaların Karşılaştırılması

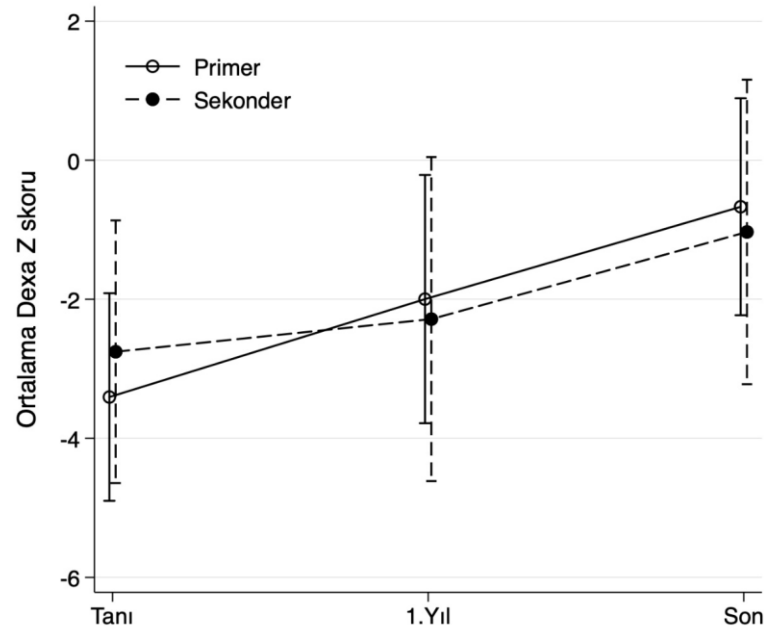
Primer osteoporoz’lu hastaların genetik geçiş paterni nedeniyle primer ve sekonder osteoporoz olgularının tanı yaşları ve tedavi süreleri ayrı ayrı ele alındı. Primer osteoporoz grubu için tanı yaşı ortalama 6,82±4.50 ve sekonder osteoporoz için 11,40±4.95 olarak

bulundu. İki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi süresi primer osteoporozlu hasta grubu için ortalama 3,5(1-7) yıl sekonder osteoporoz için ortalama 0,88(0.5-1.48) yıl olarak saptandı. İki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Primer osteoporoz için KMD Z-skorumları tanı anında $-3,41\pm1.49$ SDS, 1.yılda -2.00 ± 1.79 SDS, son kontrolde -0.67 ± 0.33 , sekonder osteoporoz için KMD Z-skorumları tanı anında $-2,75\pm1.89$ SDS, 1. yıl $-2,29\pm2.33$ SDS ve son kontrolde -1.03 ± 0.57 olarak saptandı. Primer osteoporozlu olguların toplam kırık sayısı ortalama 4.61 ± 2.38 ve sekonder osteoporozlu olguların toplam kırık sayısı ortalama 1.46 ± 1.32 olarak saptandı. İki değer arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Primer ve sekonder osteoporoz grupları arasında tanı yaşı, tedavi süresi ve toplam kırık sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunurken ($P<0.05$); tanı KMD Z-skoru, 1. Yıl KMD Z-skoru, son kontrol KMD Z-skoru sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). Primer ve sekonder osteoporozlu olguların tanı yaşı, tedavi süresi, KMD Z-skorumları ve toplam kırık sayısı istatistiksel analizi tablo 5.23’de gösterilmiştir.

Tablo 5.23. Primer osteoporoz ve Sekonder osteoporozlu hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Gruplar		P Değeri
	Primer	Sekonder	
Tanı yaşı	6.82±4.50	11.40±4.95	<0.001
Tedavi süresi (yıl)	3.50 (1-7)	0.88 (0.5-1.48)	<0.001
Tanı KMD Z-skoru	-3.41±1.49	-2.75±1.89	0.155
1.Yıl KMD Z-skoru	-2.00±1.79	-2.29±2.33	0.727
Son kontrol KMD Z-skoru	-0.67±0.33	-1.03±0.57	0.554
Toplam Kırık sayısı	4.61±2.38	1.46±1.32	<0.001

Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tanı,1.yıl ve son kontrolünde KMD Z-skoru karşılaştırması grafik olarak şekil 5.7’de gösterilmiştir.



Şekil 5.7. Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tanı, 1.yıl ve son kontrollerinde KMD Z-skoru karşılaştırması

6.TARTIŞMA

Osteoporoz sonucunda azalmış kemik mineral yoğunluğu ve kemiğin iç mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artışa bağlı basit travmayla kırıklar, iskelet ağrıları, kemik deformiteleri ve hareket kabiliyetinde azalma meydana gelir. Daha çok ileri yaş hastalığı olarak bilinmesine rağmen, çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı giderek artmaktadır (2). Çocukluk çağında kemik boyutları, mineral ve kollajen yapısı ve kemik yoğunluğu üzerine pek çok faktörün etkisi bulunmaktadır. İskelet kütlelerinin çoğu 12-18 yaşlarında oluşur ve 18 yaşına kadar doruk kemik kütlelerinin (DKK) %90-95'ine erişilir. DKK kemik bankası gibidir ve hayat boyu osteoporoz riski için en önemli belirleyicidir (88,89). Kemik yapımında azalma, kemik yıkımında artma ya da DKK'ne erişimde eksiklik olması osteoporoz için temel risk faktörleridir.

Osteoporoz tanılı çocuk hastalarda herhangi bir cinsiyetin net üstünlüğü gösterilememiştir. Nasomyont ve ark.'nın osteoporoz tanılı 123 çocuk hastada yaptığı çalışmada olguların 69(%56)'unun erkek, 54(%44)'nün kız cinsiyette olduğu bildirilmiştir (90). Çalışmamızda tüm hastaların 27(%37)'sinin kız, 46(%63)'sının erkek cinsiyette olduğu saptandı. Özbek ve ark. 31 OI tanılı çocuğun 16(%51.6)'sını kız, 15(%48.4)'ini erkek olarak bildirmişlerdir (91). Eren ve ark.'nın çalışmasında OI tanılı 21 hastanın 12(%57,1)'si erkek, 9(%42,9)'u kız olduğunu belirtmişlerdir (92). Çalışmamızda primer osteoporoz teşhisli hastaların 15(%33.3)'inin kız, 30(66.7)'unun erkek olduğu saptandı. Bachrach ve ark. kuadriplejik CP ve osteoporoz tanılı 25 hastanın 9(%36) 'unun erkek, 16(%64)'sının kız olduğunu bildirmişlerdir (93). Çalışmamızda

sekonder osteoporoz teşhisli hastaların 12(%42.8)'si kız, 16(%57.2)'sı erkekti. Son poliklinik kontrolünde güncel yaş ortalamasının tüm hastalarda 13.46 ± 4.87 , ayrıca kadınlarda 13.35 ± 5.27 olduğu, erkeklerde ise 13.54 ± 4.68 olduğu görüldü. Tüm hastaların cinsiyete göre yaşları karşılaştırıldığında kız ile erkek arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca primer ve sekonder osteoporozlu hastaların cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada, hem primer hem de sekonder osteoporoz olgularında cinsiyetin belirleyici olmadığı ortaya konmuştur.

Altta yatan etiyoolojiye bağlı olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Literatüre göre çocukluk çağında sekonder osteoporoz tanılı hastaların ön planda olduğu görülmektedir. Nasomyont ve ark.'nın çalışmasında 123 osteoporoz tanılı çocuk hastanın 48(%39)'inde primer osteoporoz, 75(%61)'inde sekonder osteoporoz tanısı mevcuttu (90). Araştırmaya dahil ettiğimiz 73 hastamızın 45(%61.1)'i primer osteoporoz, 28(%38.3)'i sekonder osteoporoz teşhisi ile tedavi almıştı. Araştırmamıza sadece iv. Pamidronat tedavisi alan hastalar dahil olduğu için primer sekonder osteoporoz dağılımı tüm osteoporoz tanılı hastaları yansıtmamaktadır

Hem osteogenezis imperfekta hem de sekonder osteoporozu yol açan bazı hastalıklar genetik geçiş göstermeleri nedeniyle anne baba arasında akrabalık önem arz etmektedir. OI çoğunlukla otozomal dominant olarak, 10'undan daha azı otozomal resesif, bazı formları da X'e bağlı olarak kalıtılır (11). Tüm hastaların 22(%33,3)'side anne baba arasında akrabalık mevcuttu, 44(%66,6)'ünde akrabalık yoktu. Primer osteoporoz tanılı hastaların 13(%33,3)'ünde anne baba arasında akrabalık olduğu, sekonder osteoporozlu hastalarda ise 9(%34.6)'unda anne baba arasında akrabalık olduğu saptandı.

Osteoporozda kemiğin mineralizasyonu bozuk olduğundan kırığa yatkınlık fazladır. Ancak primer osteoporozda kemiğin hem yapısı hem de mineralizasyonu bozulduğu için tekrarlayan kırıklara yol açar. Bu durum bireyde kalıcı iskelet deformitelerine, aktivite kısıtlanmasına neden olabilmektedir. Sekonder osteoporozda ise anormal kemik metabolizması bozukluğu sıklıkla geçicidir. Bu durum sonucunda vertebra kırıkları ve aseptik nekroz oluşabilir. Palomo ve ark. 5 yaşından önce intravenöz bisfosfonat (Pamidronat veya Zoledronat) tedavisine başlayan ve en az 6 yıl bifosfonat tedavisi alan, takip süresi en az 10 yıl olan 37 OI tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, takip süresi boyunca hastaların femur kırığı ortalama 6 (0-18) ve tibia kırığı ortalama 5 (0-17) olduğunu

göstermiştir. Palomo çalışmasında başlangıçta, omurların %35'inde kompresyon kırıkları mevcutken, son değerlendirmede omurların sadece %6'sı komprese görülmüş ($p<0.001$), bu durum da büyüme sırasında omurun yeniden şekillendirildiğini göstermiştir. Palomo alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde ortalama kırık oranının, tedavinin ilk 2 yılında azalmış ve sonrasında sabit kaldığını göstermiştir. Aynı araştırmacı alışmasında 37 hastanın beşinde takip süresi boyunca alt ekstremitelerde 20'den fazla uzun kemik kırığı görülmüş; 5 hastada ise takip süresi boyunca bu tür kırıklar beşten az olduğunu bildirmiştir (94). Çetin ve ark. 31'i primer osteoporoz, 21'i OI, 5'i JIO, 3'ü spondilooküler sendrom, ve 2'si Bruck Sendromu (artrogripozis multiplex konjenita ve osteogenezis imperfecta kombinasyonu) tanısıyla tedavi alan (Pamidronat veya Zoledronat) 31 hastanın yer aldığı çalışmada yıllık kırık sayısının ortalama 2.28 ± 2.67 'den 0.29 ± 0.69 'a düştüğünü ve OI'lı hastalarda tedavi sonrasında kırık yüzdesinin %62,09'dan %1,90'a düştüğünü göstermiştir (95). Bu çalışmada tüm hastaların tedaviye başlamadan önce toplam kırık sayısı ortanca 3(1-4) min-max, tedavi süresince kırık sayısı ortanca 0(0-0) olarak saptandı. Tanı öncesi ve tedavi boyunca kırık sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Bu durum, tedavi sonucu hastaların kırık sayısında azalma olduğunu göstermektedir.

Tüm hastaların kırık lokalizasyonları uzun kemikler üst ve alt ekstremitelerde, yassı kemik, küçük kemik(phalanks), vertebra kırığı olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve tedavi boyunca lokalizasyonunu bildiğimiz toplam 223 defa kırığı mevcuttu. Lokalizasyonlara göre toplam kırık sayısı ve yüzdelerinin uzun kemikler üst ve alt ekstremitelerde, yassı kemik, küçük kemik(phalanks), vertebra kırığı olmak üzere sırasıyla 56 (%21.5), 91(%40.8), 42(%18.8), 16(%7.2), 18(%8.1) olduğu bulundu. Tüm hastaların toplam kırık sayısı ortanca 3(2-5) olarak saptandı. Vertebra kırıkları klinik olarak sessiz olabileceği, skolyoz veya kifoz ile sonuçlanabileceği için gerekli tıbbi bakımın uygulanabilmesi açısından doğru ve erken bir aşamada teşhis edilmesi önem arz eder (42). Ekstremitelerde kırığı ile takip edilmiş olgularda vertebral kompresyon fraktürünün grafiler veya DXA ile takibinde eksikliklerimizin mevcut olduğu görüldü.

Her iki cinsiyette de kemik kütlesi pubertede %37-%40 arasında değişen oranlarda artmakta, puberte evre dört ve beşte aradaki fark belirginleşmektedir. Bu çalışmada kemik gelişimine pozitif katkısı ele alınarak puberte gelişimi ve kırık sayıları arasında bir

değerlendirme yapıldı. Pubertal evreler arasında kırık sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($P>0.05$).

Kliniğimizde hastaların tedavi öncesi ve tedavi boyunca antropometrik ölçümleri, DXA Z-skorları, vitamin D tedavisi alıp almamaları ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Tedavi öncesi değerler, tedavi seyri boyunca ve son kontroldeki değerler ile karşılaştırıldı. Yıllık uzama hızları kendi yaş grubuna göre standart sapma olarak hesaplandı. Tanı anında hastaların ortalama boy SDS $-1.19(-2.96-(-0.41))$ ve VA SDS $-0.86(-2.32-0.43)$ olarak normalden düşük saptandı. Tüm hastalarımızın boy yaşına ve boy yaşı değerlendirilemeyen hastalarda kemik yaşına göre hesaplanan KMD Z-skoru tanı anında -3.13 ± 1.69 olarak normal popülasyondan düşük saptandı. Ortalama KMD Z-skorları primer osteoporoz için tanı anında -3.41 ± 1.49 SDS, sekonder osteoporoz için tanı anında -2.75 ± 1.89 SDS olarak normalden düşük saptandı. Tedavi öncesinde primer osteoporozlu hastaların %61,1'i ve sekonder osteoporozlu hastaların %38,9'u vitamin D takviyesi kullanmaktaydı. Hastaların laboratuvar değerleri tedavi öncesinde referans değerler arasındaydı.

Tedavi süresince izlemlerde ve son kontrolde antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, hastaların son kontrollerinde ortalama boy SDS değeri $-1.38(-2.75-(-0.15))$ ve VA SDS değeri ortalama $-1.11(-2.36-0.81)$ olarak normal popülasyondan düşük saptandı. Ayrıca tedavi süresince yıllar arasında boy SDS, VA SDS, BMI SDS ve uzama hızı SDS değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Özbek ve ark. Pamidronat tedavisi alan 31 OI'lı vakanın yer aldığı çalışmada hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy SDS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlememiştir (91). Zeitlin ve ark. OI tip I, III ve IV'ün orta ila şiddetli formlarına sahip başlangıç yaşı 0.04-15.6 yıl olan Pamidronat tedavisi alan 116 çocuk ve ergen hasta üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, boy ve kilo üzerinde etkisini analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda başlangıçtaki boy uzunluğu tüm OI tiplerinde yaşa göre düşük saptamış, 1 yıllık Pamidronat tedavisinden sonra boy skorları OI-III'te önemli ölçüde artış gösterdiğini ve OI-I ve OI-IV'te değişmediğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, 4 yıllık Pamidronat tedavisinden sonra boy uzunluğu aynı OI tipine sahip tedavi edilmemiş hastalar ile karşılaştırıldığında uzun süreli Pamidronat tedavisi her 3 OI tipinde de önemli bir boy artışı ile ilişkilendirmiş, nihai boy uzunluğuna ortalama 3 ± 1 yıllık tedaviden sonra ulaşan

sekiz hasta'nın, tedavi görmemiş hastalar için beklenenden ortalama olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (96). Palomo ve ark. 10 yıllık gözlem boyunca bifosfonat alan OI tip IV olan hastaların boy Z-skorumları, bifosfonat almayan yaş, cinsiyet ve OI tipi açısından eşleştirilmiş hastalardan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (94). Bu çalışmada, tanı anından son kontrollerine kadar tüm hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırılmış, yıllar arasında boy, boy SDS ve vücut ağırlığı bakımından anlamlı farklılık bulunurken ($P<0.05$); uzama hızı SDS ve VA SDS bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($P>0.05$). Çalışmamızdaki hastaların uzama hızı SDS'leri pubertal evreler arasında değerlendirildiğinde, puberte evre 1'den 5'e kadar olumlu yönde değişiklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($P>0.05$). Bu durum puberte sırasında hastaların boy uzamasındaki hızlanma döneminde yeterli miktarda uzama sağlayamadıklarını düşündürmektedir. Ergenliğe giriş döneminde boyun normalden kısa olması da hastalar açısından şanssız bir durumdur. Ancak çocukluk ve ergenlik çağında olan bir kısım hastamızın tedavisi halen devam etmektedir. Son kontrol verileri nihai boy ve kilolarını yansıtmamaktadır. Ancak kendi yaş grubuna göre uzama hızı SDS'leri arasında anlamlı farklılık olmaması Pamidronat tedavisinin boy uzaması üzerine olumlu etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Kemik metabolizmasının radyolojik değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntem DXA'dır. Tanıda lumbal bölgeden DXA ile ölçümlenen (aKMY g/cm²) boy yaşına göre Z-skoru hesaplanır ve izlemlerde yıllık olarak takibi yapılır. Çocukluk çağı osteoporoz tanımlı hastalarda iv. Pamidronat tedavisinin KMD Z-skorumlarında artış sağladığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Çetin ve ark. 31'i primer osteoporoz (21 OI, 5 JIO, 3 spondilooküler sendrom, ve 2 Bruck Sendromu olan hastalar) tanısıyla tedavi alan (Pamidronat veya Zoledronat) hastanın yer aldığı çalışmada, KMD Z-skorumun -3.39 ± 1.30 'dan -0.95 ± 1.34 'e yükseldiğini göstermiştir (95). Palomo ve ark. çalışmada en az 6 yıl tedavi almış 37 OI hastanın lomber omurga KMD Z-skorumun ortalama -6.6 'dan -3.0 'a yükseldiğini göstermiştir (97). Bifosfonatların CP'li hastalar üzerinde etkisini inceleyen 37 çalışmanın yer aldığı bir derleme sonucunda 1 yıllık tedavi sonrasında Z-skoru üzerinde oral uygulamadan sonra $+0.65$ ve intravenöz bifosfonatlardan sonra $+1.21$ 'lik etki olduğu belirtilmiştir (62). Bu çalışmada tüm hastaların KMD Z-skoru tanı anında -3.13 ± 1.69 , 1,2 ve 3.yıllarda KMD Z-skoru değerlendirmesi sırasıyla -2.08 ± 1.92 ,

-2.12±1.54, -1.30±2.23 ve son kontrolde -0.81±1.81 olarak saptandı. Hastaların Z-skorları tanı ve 1.yılları arasında, tanı ve son kontrolleri arasında arasında anlamlı farklılık bulunurken ($P>0.05$), 1,2 ve 3.yıllar arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P<0.05$). Puberte gelişimi ve KMD Z-skoru arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların tanı anında, tedavi süresince ve son kontrollerinde puberte evreleri ile KMD Z-skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($P>0.005$). Sonuç olarak bu durum puberte gelişimi kemik gelişimi üzerinde pozitif etkisi bilinmesine rağmen osteoporozlu hastalarda tek başına yeterli düzeyde etki oluşturmadığını düşündürmektedir.

D vitamini, kalsiyumun emilmesi ve kullanılması için önemli bir hormondur. Kronik hastalıkları olan çocuklarda D vitamini eksikliği riski artar. Bu nedenle hem primer hem de sekonder osteoporozlu hastalarda vitamin D seviyesinin takibi ve eksiklik durumunda tedavi edilmesi önemlidir. Dozlar kalsiüri, 25-hidroksi vitamin D3, ALP ve PTH plazma seviyelerine göre düzenlenmelidir (98). Tüm hastaların tanı, tedavi süresince (1,2,3.yıl) ve son kontrollerinde sırasıyla 18(%24.7), 13(%31.7), 10(%37.0), 7(%30.4), 28(%41.8)'i vitamin D kullanmaktaydı. Vitamin D kullanımı ile DXA Z-skorları arasındaki ilişki incelendiğinde vitamin D takviyesi kullananların tanı anında, 1,2,3.yıllarda ve son kontrolde KMD Z-skorları sırasıyla -4.13±1.29, -1.16±1.74, -1.73±0.75, -1.08±1.86, -0.60±1.56 olarak, kullanmayanların KMD Z-skoru tanı anında, 1,2,3.yıllarda ve son kontrolde sırasıyla -2.75±1.68, -2.23±1.70, -2.40±1.05, -2.03±2.54, -1.03±2.10 olduğu saptandı. Tanı anında vitamin D kullananların Z-skoru kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.05$). Bu durum, tanı anında sekonder osteoporozlu hastaların henüz Pamidronat tedavisi başlanmadan önce vitamin D desteğinin başlanmış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Tedavi süresince hem vitamin D takviyesi alan hem de almayan hastaların KMD Z-skorlarında iyileşme mevcuttu ancak tedavi süresince 1,2,3.yıllar ve son kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Kemik döngüsü belirteçleri, belirli bir zamanda kemik metabolik aktivitesini yansıtan, kemik oluşumu veya yıkımı sırasında kan dolaşımına salınan belirli maddelerdir. Kliniğimizde kemik yıkım belirteçleri'nin rutin takibi yapılmamaktadır. Pamidronat tedavisinin kemik metabolizmasının laboratuvar belirteçleri (Ca, P, ALP, PTH) üzerine literatürde birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özbek ve ark'nın çalışmasında ALP düzeylerinin tedavi sonrası arttığı belirtilmiştir (91). Bu çalışmada

hastaların tedavi süresince serum kalsiyum, fosfor, vitamin D, ALP, PTH ve idrar Ca/Cr oranı düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$).

Primer osteoporoza neden olan hastalıkların birçoğu bağ dokusunun kalıtsal hastalıklarıdır ancak tek istisna idiopatik juvenil osteoporozdur. Primer osteoporoz, sekonder osteoporoz nedenlerine göre daha nadir görülürler. Primer osteoporoz nedeniyle tedavi alan hastaların 44(%97.8)'ünde osteogenezis imperfekta, 1(%2.2)'inde Juvenil idiopatik osteoporoz teşhisi mevcuttu. Juvenil idiopatik osteoporoz çoğunlukla 8 ila 14 yaş arasındaki çocukları etkilemektedir (17). Çalışmamızda JIO tanısıyla tedavi alan 1 hastanın teşhis yaşının literatürle uyumlu şekilde 10 olduğu görülmüştür.

Genetik geçiş nedeniyle hastalarımızın ailesinde kırık öyküsü incelendiğinde primer osteoporoz tanılı hastalarımızın 17(%41,5)'sinde ailede kırık öyküsü mevcut olup 24 (%58,5)'ünde kırık öyküsü olmadığı saptandı. Primer osteoporoz olgularının 20 (%44)'sinde genetik çalışılmamıştı. Yedi (%16) olgunun genetik sonucu normal, 10(%22) olgunun sonucunda OI ile uyumlu mutasyon saptanmış, 8(%18) olgunun henüz sonucu çıkmamıştı.

OI'da tip 1 kollajen içeren dokularda diş, deri bulguları, mavi sklera ve olguların yaklaşık %5'inde çocukluk çağında işitme kaybı gelişebilmektedir (99). OI'lı hastaların fiziki muayenede 28(%66,7)'inde mavi sklera olduğu, 14(%33,3)'ünde mavi sklera olmadığı, 1(%3,4) kişide işitme kaybı olduğu ve 28 (%96.6) hastada işitme kaybı olmadığı, 3 (%13) kişide görme kaybı olduğu ve 20 (%87) hastada ise görme kaybı olmadığı saptandı. Mavi skleranın pozitif olduğu 14 hasta ek bulgular açısından OI kliniğini desteklemiştir. Klinik takiplerde hastaların işitme ve görme muayenelerinin periyodik olarak izlenmesi önem arz etmektedir.

Primer osteoporoz'lu hastalara ek hastalıkları ve koinsidental klinik durumlar eşlik ediyordu. Primer osteoporozlu hastaların 5(%26)'inde nörolojik (Epilepsi, Meningomyelose, Nörofibromatozis), 1(%5)'inde nefrolojik (Vezikoüreteral reflü, at nalı böbrek), 3(%16)'ünde ortopedik (Pes equinovarus, skolyoz, gelişimsel kalça displazisi), 2(%11)'sinde gastroenterolojik (Çölyak, Hepatosteatoz), 1(%5)'inde kardiyolojik (Mitral yetmezlik), 5(%36)'inde endokrinolojik (büyüme geriliği, diyabetis mellitus, obezite, insülin direnci, puberte tarda) hastalıklar, 1(%5,5) hastada Ehler-Danlos

Sendromu ve 1 (%5,5) hastada göğüs deformitesi (pectus carinatum) eşlik etmekteydi. Tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) genç yetişkinlerde artan kırıkların patofizyolojik mekanizması belirsizdir. Çocukluk çağında başlayan T1DM'li genç kadınlarda yapılan ayrıntılı MRG çalışmaları, tibianın trabeküler mikromimarisinde belirgin eksiklikler olduğunu göstermiştir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar arasında mikrovaskülopatinin yer aldığı düşünülmektedir. Abdalrahman ve ark. T1DM'li genç kızlarda trabeküler kemik mikromimarisi ve vertebral ilik yağlanmasına ilişkin yürüttükleri bir vaka kontrol çalışmasında polikliniğe başvuran ortanca yaşları 22(16.9-36.1) yıl olan T1DM'li otuz kadın ve kontrol grubu olarak görev yapan tanı yaşları ortanca 9.7(0.46-14.8) yıl olan 28 sağlıklı kadınla karşılaştırmış, DXA'da T1DM'li yetişkinlerin KMY lomber omurgada -0,22 ve kalçada -0,37 olarak bulunmuş, Z-skorunda azalma olduğu ancak kırık riskleri KMY'deki bu mütevazı azalma için beklenenden çok daha yüksek saptanmıştır (24). EDS'de COL1A1 veya COL1A2'deki patojenik varyantlara bağlı olarak osteogenezis imperfekta ve EDS arasında örtüşme olabileceği öne sürülmüştür. Kemik yoğunluğunda hafif azalma ve vertebral anormallikler bildirilmiştir. T1DM ve EDS, diğer nörolojik hastalıklar, antiepileptik kullanımı OI'lı hastalarda kırık riskini artıran bir diğer predispozan faktör olarak ele alınabilir.

Primer osteoporozlu olguların tanı anı, 1.yıl ve son kontrollerinde boy ve vücut ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.05$). Primer osteoporozlu olgularda tedavinin 1.yılında VA SDS ve boy SDS değerleri, tanı anına kıyasla daha düşük bulundu. Bu durum, hastaların ilk yıllarında kırık sonucu gelişmiş deformitelerinin ve yeni kırıklarının olması nedeniyle büyümelerinin durduğu yönünde değerlendirildi. Ancak boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve uzama hızı SDS değerlerinde tanı anına göre son kontrolde artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). BMI SDS değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Bir hastalığa veya hastalığın tedavisine bağlı gelişen osteoporoz “sekonder osteoporoz” olarak adlandırılır. Çocukluk ve adölesan yaş grubunda osteoporoz serebral palsi, lösemiler, kronik karaciğer yetmezliği, endokrin, nutrisyonel nedenler, kronik hastalıklar, proinflamatuvar sitokinler, güneş ışığından kaçınma, immobilizasyon ve kronik glukokortikoid maruziyeti sonucunda ortaya çıkabilir (Tablo 1). Günümüzde uzun vadeli

sekellere ve yaşam kalitesine giderek daha fazla odaklanılmaktadır. Ward ve ark. kliniğinde yaptığı bir incelemede kronik hastalıkları ve düşük şiddetli travma öyküsü sonrası tedavi gerektiren kırıkları olan 89 kişiden %40'ında glukokortikoid ile tedavi edilen nöromusküler bozukluklar (serebral palsi, konjenital miyopati), %27'sinde glukokortikoid ile tedavi edilen DMD, %24'ünde GK ile tedavi edilen diğer bozukluklar (romatizmal bozukluklar, Crohn hastalığı, myastenia gravis) ve %9'unda lösemi veya diğer kanser tanıları olduğunu belirtmiştir (100). Abalı ve ark. boy yaşına göre Z-skorunun ≤ -2.0 ve sekonder osteoporoz gelişmiş olan 44 hasta'nın yer aldığı çalışmada, kronik hastalık grupları gastrointestinal (%29,5), nörolojik (%22,7), hematolojik (%18,2), doğumsal metabolik (%11,4), romatolojik (%9,1), renal (%9,1) ve steroid tedavisi alma oranı %63,6 olarak rapor etmişlerdir (101). Bu çalışmada kliniğimizde sekonder nedenle Pamidronat tedavisi alan hastaların %64.2'sinde GK kullanımı mevcut olup 7(%15.2)'sinde hematolojik ve onkolojik (akut lenfoblastik lösemi, otoimmün hemolitik anemi, Rozai Dorfman, intrakraniyal kitle, Talasemi majör, B hücreli kemik lenfoması), 11(%23.9)'i nörolojik (Serebral palsi, West Sendromu, meningomyelose, hidrocefali ve ventriküloperitoneal şant operasyonu, Epilepsi, korpus kallozum agenezisi, Budd Chiari malformasyonu), 9(%19.5)'u romatolojik (Nocard sendromu, Sjögren vaskülit, sistemik lupus eritematozus, ailevi akdeniz ateşi, livedoid vaskülopati, juvenil idiopatik artrit), 2(%4.3)'sinde metabolik (Glikojen depo hastalığı, hiperlipidemi, metil malonik asidemi), 1(%2.2)'inde immünolojik (ağır kombine immün yetmezlik), 4(%8.7)'ünde gastroenterolojik (Crohn hastalığı, Otoimmün hepatit), 2(%4.3)'sinde nefrolojik (Nefrokalsinozis, Nefrotik sendrom), 9(%19.6)'unda endokrinolojik (Hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, obezite, boy kısalığı, steroid kullanıma sekonder adrenal yetmezlik, diyabetis mellitus), 1(%2.2)'inde ortopedik (Skolyoz) hastalıklar eşlik etmekteydi.

Kärnsund ve ark. 3361 inflamatuvar barsak hastası ve 12789 sağlıklı kontrolü dahil ettiği bir derlemede, herhangi bir şekilde ve herhangi bir süreyle GK kullanımı sadece Crohn hastalarında osteoporoz veya düşük KMY ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (102). Laan ve ark. yaptığı kesitsel bir çalışmada hiç GK tedavisi almamış 44 ve uzun süreli düşük doz (10 mg/gün ve altında) prednizon tedavisi alan 30, toplam 74 postmenapozal romatoid artrit teşhisli kadın hasta'nın lomber trabeküler ve kortikal KMY'si çift enerjili kantitatif bilgisayarlı tomografi ile ölçülerek karşılaştırılmış ve vertebral deformitelerin varlığı

lateral omurga radyografisinde değerlendirilmiştir. Lomber KMY postmenopozal hastalarda prednizon tedavisinden oldukça önemli ölçüde etkilenmiştir. Trabeküler KMY üzerinde tahmini etki yaklaşık %31,2 ve kortikal KMY üzerinde yaklaşık %37,2 olarak saptanmıştır (103). GK'lerin etkisi kullanım süresine ve doza bağlıdır. İlk birkaç ay hızlı kayıp dönemidir ve bu dönemde yaklaşık %10-20 kayıp olur. Daha sonraki aylarda ise kayıp hızı yavaşlayarak %2-5'e düşer (103). Literatürden farklı olarak sekonder osteoporoz nedeniyle tedavi alan GK kullanımı olan hastaların (n=18) tanı anında ortalama KMD Z-skoru -2.53 ± 0.44 , olmayan hastaların -3.42 ± 0.79 olarak saptanmıştır. Steroid kullanımı olan ve olmayan sekonder osteoporozlu hastaların tanı anındaki KMD Z-skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Sekonder osteoporozda KMY üzerinde GK kullanımı dışında egzersiz, diyet, vitamin D düzeyi gibi pek çok faktörün de yer alması ve önceden profilaktik vitamin D takviyesi almalarının sonuç üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sistemik GK'lerle tedavi edilen hastalar, tedavinin ilk 3-6 ayında kemik kütlelerini, özellikle de trabeküler kemiği daha belirgin şekilde kaybederler. GK kullanımına bağlı sekonder osteoporoz gelişiminde düşük dozlar, yüksek dozlardan daha az zararlı olsa da, kırılma riskinin günde 2.5 ila 7.5 mg prednizon (veya eşdeğeri) arasındaki dozlarda devam ettiği bildirilmiş ancak kesin olarak güvenli bir doz bildirilmemiştir (98). Ward çalışmasında 3 ay ve günlük 8-10 mg/kg hidrokortizon ve eşdeğeri suprafizyolojik dozun üzerinde GK kullanımı sonucunda hastaların osteoporoz gelişimi açısından risk altında olduğu göstermiştir (104). Powell ve ark. çalışmasında GK kullanımına bağlı osteonekroz gelişimi açısından erişkin SLE'li olgular üzerinde günlük 30-40 mg'dan fazla prednizona eşdeğer dozun uygulanması veya kümülatif dozun ≥ 12 g/yıl olmasının önemli bir osteonekroz riski oluşturduğunu, böbrek nakli yapılan olgularda ilk haftalardaki sistemik glukokortikoid dozunun toplam kümülatif dozdan daha önemli olduğunu ve steroid dozunun ilk 3 ay boyunca 5000 mg'dan fazla ise daha yüksek risk oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, osteonekroz bölgelerinin sayısının sistemik GK dozuyla doğrudan ilişkili olduğunu, en yüksek dozun 200 mg'dan fazla olması veya kümülatif dozun 4000 mg metilprednizolon eşdeğerinden fazla olmasının multifokal osteonekroz (hem epifiz hem de diyafiz lezyonları) gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (105) Bu çalışmada glukokortikoid kullanımına sekonder osteoporoz gelişen hastaların steroid kullanım dozu median $69.60(58.5-140.7)$ mg/m²/gün hidrokortizon

eşdeğerliğinde ve steroid kullanım süresi median 231(105.75-713.25) gün olarak bulundu. Glukokortikoid dozu ve süresi hastalığın tedavi dozu ve tam kür için gereken süreye, diğer tedavi seçeneklerine, steroid bağımlı olup olmamasına, nakil olan hastalarda greft versus host gelişimi nedeniyle steroid kullanım süresinin uzamasına, beraberinde ek hastalıkların bulunmasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Sekonder osteoporoz tanısıyla izlemi yapılan hastaların BMI SDS, boy ve vücut ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$). Ayrıca olguların boy SDS, vücut ağırlığı SDS, ve uzama hızı SDS değerleri arasında tanı ile son kontrol arasında pozitif yönde değişim olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Sekonder osteoporozlu olgularda eşlik eden kemik deformitesinin daha az olması, primer hastalıklarının kontrol altında olması nedeniyle büyümeleri OI göre daha normal hızda seyrettiği düşünüldü.

Çalışmalar çocuklarda osteoporoz tanısının primer osteoporozlu hastalarda daha erken yaşlarda (3,29-7,1) konulduğu, sekonder osteoporozlu hastalarda tanı yaşının (10,9 - 11,16) daha büyük olduğunu göstermiştir (91–93). Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tanı yaşları ayrı ayrı ele alındı. Literatürle uyumlu olarak primer osteoporoz grubu için tanı yaşı ortalama $6,82\pm4.50$ ve sekonder osteoporoz için $11,40\pm4.95$ olarak bulundu. Primer ve sekonder osteoporozlu hastaların tanı yaşları arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu durum primer osteoporoz nedeni ile tedavi gören hastaların büyük çoğunluğunun teşhisinin genetik geçiş gösteren osteogenezis imperfekta olması nedeniyle hastalık bulgularının daha erken yaşlarda ortaya çıkması ve erken teşhis almaları ile ilişkilendirilebilir. Sekonder osteoporoz gelişmesine yol açan hastalıkların öncelikle kendi belirtilerinin ortaya çıkması ve/veya hastaların alması gereken tedavileri için belirli bir sürenin geçmesi gerektiği düşünülebilir.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan Pamidronatın dozu, doz aralığı ve tedavi süresi; yaşa, altta yatan nedene, klinik bulguların şiddetine göre belirlenmekte, kliniği ağır, kırık sayısı fazla çocuklarda daha sık ve yüksek dozlarda tedavi gerekmektedir. Bu nedenle tedavi süresi genellikle primer osteoporoz tanılı hastalarda sekonder osteoporoz tanılı hastalara kıyasla belirgin derecede yüksektir. Kliniğimizde Pamidronat tedavisi 3 ay aralıklarla 1.5 mg/kg/doz , maximum 45 mg olarak uygulandı. Çalışmamızda tedavi süresi literatür ile uyumlu olarak primer osteoporozlu hasta grubu için ortalama 3,5(1-7) yıl sekonder

osteoporoz için ortalama 0,88(0.5-1.48) yıl olduğu saptandı. Primer ve sekonder grupları arasında tedavi süresi bakımından anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$). Sekonder osteoporozun uygun yönetimi, mümkünse osteotoksik ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile birlikte altta yatan durumun yeterli şekilde ele alınması da KMY iyileştireceği ve kırık riskini azaltacağı için primer osteoporozlu hastalara göre tedavi süresi daha kısadır. Sekonder osteoporozlu bazı olguların tedavileri devam etmektedir ve tedavinin en az 1 yıla tamamlanması planlanmaktadır.

Primer osteoporozlu olguların VA ve boy değerleri arasında yıllara göre anlamlı farklılık olmasına rağmen sekonder osteoporozda bu fark saptanmadı. Bu farklılık sekonder osteoporozlu olguların, osteoporoz gelişimine yol açan esas hastalıkları ve almakta oldukları diğer tedavilerin de boy uzaması ve ağırlık kazanımı üzerine etkilerinden kaynaklanabilmektedir.

Ortalama KMD Z-skorları primer osteoporoz için tanı anında $-3,41\pm1.49$ SDS, 1.yılda -2.00 ± 1.79 SDS, son kontrolde -0.67 ± 0.33 , sekonder osteoporoz için tanı anında $-2,75\pm1.89$ SDS, 1.yılda $-2,29\pm2.33$ SDS, son kontrolde -1.03 ± 0.57 olarak saptandı. Sekonder osteoporoz'un ortalama tedavi süresi göz önüne alınarak primer ile sekonder osteoporozlu hastaların tedavi öncesi KMD Z-skorları, 1.yıl KMD Z-skorları ve son kontrol Z skorları karşılaştırıldı. Primer ve sekonder osteoporoz arasında tanı ve 1.yıl ve son kontrol KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).

Toplam kırık sayıları primer osteoporozlu olguların ortalama 4.61 ± 2.38 ve sekonder osteoporozlu olguların ortalama 1.46 ± 1.32 olarak saptandı. Primer ve sekonder osteoporoz grupları arasında toplam kırık sayısı bakımından anlamlı farklılık bulundu.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Kliniğinde 2015-2022 yılları arasında takip edilen ve pamidronat tedavisi alan primer veya sekonder osteoporoz tanılı olguların retrospektif incelenmesi sonucu tedavinin etkinliğinin araştırılması ve hastalar üzerindeki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanarak yapıldı. Araştırmaya 73 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, primer hastalığa ilişkin ek komponentleri, daha önce almış olduğu tedaviler, aile öyküsü, intravenöz pamidronat tedavi süresi, vücut ağırlığı ve boy SD'si, yıllık uzama hızı SD'si, tedavi öncesi ve sonrası kırık sayıları, kırık lokalizasyonları, kemik mineral yoğunluğu ve puberte izlemi değerlendirildi. Primer ve sekonder osteoporozlu hastalar tanı yaşı, tedavi süresi, KMD Z-skorları ve toplam kırık sayıları açısından karşılaştırıldı. Sonucunda aşağıdaki bulgular elde edildi.

1. Olguların %61.1'i primer osteoporoz, %38.3'ü sekonder osteoporoz teşhisi ile tedavi almıştı. Primer osteoporoz nedeniyle tedavi alan hastaların %97.8'inde osteogenezis imperfekta %2.2'sinde Juvenil İdiopatik Osteoporoz teşhisi mevcuttu. Tüm hastalarımızın %37'si kız, %63'ü erkekti. Son poliklinik kontrollerinde güncel yaş ortalaması kızlarda 13.35 ± 5.27 erkeklerde 3.54 ± 4.68 tüm hastalarda 13.46 ± 4.87 olarak saptandı. Hastaların %33,3'ünde anne baba arasında akrabalık mevcut, %66,6'sında akrabalık mevcut değildi.
2. Tedaviye başlamadan önce toplam kırık sayısı ortanca 3(1-4), tedavi süresince kırık sayısı ortanca 0(0-0), toplam kırık sayısı ortanca 3(2-5) olarak saptandı. Tanı öncesi ve tedavi boyunca kırık sayısı bakımından anlamlı farklılık bulundu. Bu

çalışmada tedavi süresi ve toplam kırık sayısı arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu. Pubertal evreler arasında kırık sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.

3. Primer osteoporoz tanılı hastaların anne baba arasında akrabalık %33,3'ünde mevcut, %66,7'sinde mevcut değildi. Primer osteoporoz tanılı hastaların %41,5'inde ailede kırık öyküsü mevcut iken %58,5'inde kırık öyküsü mevcut değildi. Primer osteoporoz olgularının %44'ünde genetik çalışılmamıştı. Genetik sonucu %16 olgunun normal, %22'sinde OI ile uyumlu mutasyon mevcut iken %18'inin henüz sonucu çıkmamıştı. OI'lı hastaların fizik muayenesinde mavi sklera %66,7'sinde mevcut, %33,3'ünde mevcut değildi. İşitme kaybı %3,4'ünde mevcut, %96,6'sında mevcut değildi. Görme kaybı %13'ünde mevcut, %87'sinde mevcut değildi.
4. Ortalama tanı yaşı primer osteoporoz grubu için $6,82 \pm 4.50$ ve sekonder osteoporoz için $11,40 \pm 4.95$ olarak bulundu. Tedavi süresi primer osteoporozlu hasta grubu için ortalama $3,5(1-7)$ yıl, sekonder osteoporoz için ortalama $0,88(0.5-1.48)$ yıl olduğu saptandı. Toplam kırık sayısı, primer osteoporozlu olguların ortalama 4.61 ± 2.38 ve sekonder osteoporozlu olguların ortalama 1.46 ± 1.32 olarak saptandı. Primer ve sekonder osteoporoz grupları arasında tanı yaşı, tedavi süresi ve toplam kırık sayısı bakımından anlamlı farklılık bulundu.
5. Tanı anında hastaların ortalama boy SDS $-1.19(-2.96-(-0.41))$ ve VA SDS $-0.86(-2.32-0.43)$ olarak normal popülasyondan düşük saptandı. Son kontrolde de ortalama boy SDS $-1.38(-2.75-(-0.15))$ ve VA SDS $-1.11(-2.36-0.81)$ olarak normal popülasyondan düşük saptandı. Tanı anından son kontrollerine kadar hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında boy, boy SDS, vücut ağırlığı bakımından anlamlı farklılık bulundu. Uzama hızı SDS ve VA SDS bakımından anlamlı farklılık bulunmadı. Uzama hızı SDS'leri pubertal evreler arasında değerlendirildiğinde puberte evre 1'den 5'e kadar olumlu yönde değişiklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
6. Tüm hastalarımızın ortalama KMD Z-skoru tanı anında -3.13 ± 1.69 , 1,2 ve 3.yıllarda KMD Z-skoru değerlendirmesi sırasıyla -2.08 ± 1.92 , -2.12 ± 1.54 , -

1.30±2.23 ve son kontrolde -0.81±1.81 olduğu saptandı. Hastaların Z-skorumları tanı ve 1.yılları arasında, tanı ve son kontrolleri arasında arasında anlamlı farklılık bulundu. Ancak 1,2 ve 3.yıllar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Hastaların tanı anında KMD Z-skorumları prematüre doğum öyküsü bulunan hastalar ile bulunmayanlar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Puberte gelişimi ve KMD Z-skoru arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların tanı anında, tedavi süresince ve son kontrollerinde puberte evreleri ile KMD Z-skorumları arasında anlamlı fark bulunmadı. Vitamin D kullanımı ile DXA Z-skorumları arasındaki ilişki incelendiğinde vitamin D takviyesi kullananların tanı anında,1,2,3.yıllarda ve son kontrolde ortalama KMD Z-skorumları sırasıyla -4.13±1.29, -1.16±1.74, -1.73±0.75, -1.08±1.86, -0.60±1.56 olarak, kullanmayanların ortalama KMD Z-skoru tanı anında,1,2,3.yıllarda ve son kontrolde sırasıyla -2.75±1.68, -2.23±1.70, -2.40±1.05, -2.03±2.54, -1.03±2.10 olarak saptandı. Tanı anında vitamin D kullananların Z-skoru kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. Tedavi süresince hem vitamin D takviyesi alan hem de almayan hastaların KMD Z-skorumlarında iyileşme mevcuttu. Ancak tedavi boyunca 1,2,3.yıllar ve son kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. Ortalama KMD Z-skorumları primer osteoporoz için tanı anında -3.41±1.49 SDS, 1.yılda -2.00±1.79 SDS, son kontrolde -0.67±0.33, sekonder osteoporoz için tanı anında -2.75±1.89 SDS, 1.yılda -2.29±2.33 SDS, son kontrolde -1.03±0.57 olduğu saptandı. Primer ile sekonder osteoporozlu hastaların tedavi öncesi KMD Z-skorumları, 1.yıl KMD Z-skorumları ve son kontrol KMD Z-skorumları karşılaştırıldı. Primer ve sekonder osteoporoz arasında tanı, 1.yıl ve son kontrol KMD Z-skoru bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.
8. Sekonder osteoporoz nedeniyle Pamidronat tedavisi alan hastaların %64.2'sinde (n=18) GK kullanımı mevcuttu. KMD Z-skoru tanı anında GK kullanımı olan hastaların ortalama -2.53±0.44, olmayan hastaların -3.42±0.79 olarak saptandı. GK kullanımı olan ve olmayan sekonder osteoporozlu hastaların tanı anındaki KMD Z-skorumları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

9. Hastaların tedavi süresince serum kalsiyum, fosfor, vitamin D, ALP, PTH ve idrar Ca/Cr oranı düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak çoğunlukla erişkin dönemde görülmesine rağmen çocukluk çağında osteoporoz hem primer hem de birçok sekonder hastalık ve tedavilere bağlı gelişebilmesi nedeniyle akılda tutulmalıdır. Tekrarlayan veya düşük travmayla meydana gelen kırıkları olan hastalar ileride deformite gelişme ve aktivite kısıtlanması riski nedeniyle osteoporoz açısından araştırılmalıdırlar. Primer osteoporozda hastalar daha erken yaşta ve daha fazla sayıda kırık ile başvurmaktadırlar. Bu hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için yakın izlemleri ve tedavi süreklilikleri önem arz etmektedir. Çocukluk çağında osteoporoz tedavisinde pamidronat etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda pamidronat'ın uzun kemik kırıklarını azalttığı ve KMD Z-skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Pamidronat tedavisi boyunca yıllık boy SDS arttığı gösterilmiştir. Uzama hızı SDS üzerine etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda eksiklik olarak vertebra kompresyon kırığına ilişkin veriler yetersizdir. Uzun kemik kırığı ile başvuran hastaların tanı ve takiplerinde asemptomatik seyrebilmesi nedeniyle vertebra kompresyon fraktörü olabileceği göz önünde bulundurulmalı, gereken incelemeler planlanmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. Vol. 77, Drugs. Springer International Publishing; 2017. p. 679–95.
2. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högl W, Kecskemethy HH, Misra M, et al. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. Vol. 22, Journal of Clinical Densitometry. Elsevier Inc.; 2019. p. 567–89.
3. The Parathyroid and Disorders of Calcium and Bone Metabolism 410.
4. Introduction to Bone Development, Remodelling and Repair Introduction to Bone Development.
5. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. Nat Genet. 2012 May;44(5):491–501.
6. Janz KF, Burns TL, Torner JC, Levy SM, Paulos R, Willing MC, et al. Physical Activity and Bone Measures in Young Children: The Iowa Bone Development Study. 2001.
7. F J M Laan BR, C M Van Riel PL, TH O VAN ERNINGf LJ, M LEMMENSt JA, J RUIJSt SH, A Van De Putte LB. VERTEBRAL OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: EFFECT OF LOW DOSE PREDNISONE THERAPY [Internet]. Vol. 31, British Journal of Rheumatology. 1992. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/>
8. Bachrach, L. K. (2001). Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends in Endocrinology & Metabolism, 12(1), 22-28.
9. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender

- Medicine, and Pediatrics. Vol. 22, Journal of Clinical Densitometry. Elsevier Inc.; 2019. p. 453–71.
10. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 pediatric position development conference: EXECUTIVE summary and reflections. Journal of Clinical Densitometry. 2014;17(2):219–24.
 11. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Baroncelli Endocrine GI. Osteoporosis in Children and Adolescents: Diagnosis, Risk Factors, and Prevention. Vol. 14, London Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2001.
 12. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. Osteoporosis International. 2016 Dec 1;27(12):3607–13.
 13. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. Bone. 2017 Sep 1;102:40–9.
 14. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. 2007; Available from: <http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/>
 15. Najib MQ, Schaff H V., Ganji J, Lee HR, Click RL, Miller DC, et al. Valvular heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. J Card Surg. 2013 Mar;28(2):139–43.
 16. Originating Council Council on Clinical Affairs. 2008.
 17. Krassas GE. Idiopathic Juvenile Osteoporosis.
 18. Ma J, Siminoski K, Alos N, Halton J, Ho J, Cummings EA, et al. Impact of Vertebral Fractures and Glucocorticoid Exposure on Height Deficits in Children during Treatment of Leukemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018 Nov 9;104(2):213–22.
 19. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. Lancet. 2002 Oct 5;360(9339):1083–8.
 20. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. Journal of Pediatrics. 2005 Dec;147(6):791–6.

21. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatrics*. 2005 Dec;147(6):791–6.
22. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. 2010; Available from: www.thelancet.com/
23. He X, Jiang P, Zhu W, Xue Y, Li H, Dang R, et al. Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 Levels in Epileptic Children. *Ann Nutr Metab*. 2016 Feb 1;68(2):119–27.
24. Abdalrahman N, McComb C, Foster JE, McLean J, Lindsay RS, McClure J, et al. Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 Aug 1;30(8):1386–93.
25. Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids. Vol. 8, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2018.
26. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier B.V.; 2016. p. 193–211.
27. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. Vol. 2, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 581–92.
28. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. Vol. 44, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2014. p. 47–54.
29. Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, et al. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Aug 1;33(8):1435–43.
30. Irie A, Takami M, Kubo H, Sekino-Suzuki N, Kasahara K, Sanai Y. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone*. 2007 Aug;41(2):165–74.

31. Cooper, C., Dennison, E. M., Leufkens, H. G., Bishop, N., & van Staa, T. P. (2004). Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *Journal of bone and mineral research*, 19(12), 1976-1981.
32. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, Van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: A study using the general practice research database. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Dec;19(12):1976–81.
33. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones [Internet]. Available from: <http://www.endocrinology.org>
34. Bergman E, Lempesis V, Jehpsson L, Rosengren BE, Karlsson MK. Childhood Distal Forearm Fracture Incidence in Malmö, Sweden 1950 to 2016. *J Wrist Surg*. 2021 Apr;10(02):129–35.
35. Barron MJ, McDonnell ST, MacKie I, Dixon MJ. Hereditary dentine disorders: Dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1).
36. Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen ACP, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta - A systematic review. Vol. 196, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 149–57.
37. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 May;27(5):1142–9.
38. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations [Internet]. 2013. Available from: <http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/>,
39. Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, Hoechstetter L, Rose PS, Levy HP, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome Genetics IN Medicine. Vol. 4. 1994.
40. Mazziotti G, Dordoni C, Doga M, Galderisi F, Venturini M, Calzavara-Pinton P, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in adult patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Bone*. 2016 Mar 1;84:88–92.

41. Högler W. Osteoporosis in Children: Diagnosis and Management 1 2 Vrinda Saraff and. 2015.
42. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. Vol. 49, *Pediatric Radiology*. Springer Verlag; 2019. p. 283–96.
43. Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. Vol. 70, *Calcified Tissue International*. 2002. p. 395–7.
44. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Prevalence of Vertebral Fractures Vertebral Fractures in Osteoporosis A New Method for Clinical Assessment. Vol. 3, *Original Article Journal of Clinical Densitometry*. 2000.
45. van Rijn RR, Van Kuijk C. Of small bones and big mistakes; bone densitometry in children revisited. *Eur J Radiol*. 2009 Sep;71(3):432–9.
46. Adams JE. Bone densitometry in children. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016 Jul 1;20(3):254–68.
47. Lewiecki EM. Benefits and limitations of bone mineral density and bone turnover markers to monitor patients treated for osteoporosis. Vol. 8, *Current Osteoporosis Reports*. 2010. p. 15–22.
48. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. Vol. 15, *Current Osteoporosis Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 271–82.
49. Cheung M. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Vol. 16, *Endocr Dev*. Basel, Karger. 2009.
50. Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. Vol. 82, *Hormone Research in Paediatrics*. S. Karger AG; 2014. p. 290–302.
51. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation*. 2002 Nov 1;110(9):1293–9.
52. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.

53. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 May 1;30(5):929–33.
54. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. 2015. Available from: www.americantherapeutics.com
55. Landman JO, Hamdy NAT, Pauwels EKJ, Papapoulos SE. Skeletal Metabolism in Patients with Osteoporosis after Discontinuation of Long Term Treatment with Oral Pamidronate*. Vol. 0, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Copyright. 1995.
56. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al.); Good Health Associates in Adult Medicine [Internet]. Vol. 12, Providence, R.I. (J.R.T. Roger Williams General Hospital; 2004. Available from: www.nejm.org
57. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;382(9902):1424–32.
58. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018 Mar 1;54(3):223–33.
59. Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, Erba P, Zampollo E, Giuca MR. Pamidronate treatment stimulates the onset of recovery phase reducing fracture rate and skeletal deformities in patients with idiopathic juvenile osteoporosis: Comparison with untreated patients. *J Bone Miner Metab*. 2013 Sep 1;31(5):533–43.
60. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age* [Internet]. 2000. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/5/1846/2660469>

61. Goksen D, Coker M, Darcan S. Article in The Turkish journal of pediatrics [Internet]. 2006. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/6937923>
62. Granild-Jensen JB, Pedersen LK, Langdahl B, Starup-Linde J, Rackauskaite G, Farholt S, et al. Cerebral palsy and bisphosphonates – and what can be learned from other types of secondary osteoporosis in children: A scoping review. Vol. 112, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 617–29.
63. Kotecha RS, Powers N, Lee SJ, Murray KJ, Carter T, Cole C. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 1;54(7):934–40.
64. Mcquade M, Houghton K. Use of Bisphosphonates in a Case of Perthes Disease [Internet]. Available from: <http://journals.lww.com/orthopaedicnursing>
65. Cornelis F, Truchetet ME, Amoretti N, Verdier D, Fournier C, Pillet O, et al. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone*. 2014;58:11–6.
66. Joshi K, Zacharin M. BISPHOSPHONATE USE FOR CONTROL OF CHRONIC SEVERE BONE PAIN IN CHILDREN WITH MALIGNANCY ASSOCIATED BONE INVOLVEMENT.
67. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Vol. 2012, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2012.
68. Sagsak E, Savas-Erdeve S, Keskin M, Cetinkaya S, Aycan Z. The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experience with three cases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015 May 1;28(5–6):709–12.
69. Andıran N, Alikasıfoğlu A, Küpeli S, Yetgin S. Use of bisphosphonates for resistant hypercalcemia in children with acute lymphoblastic leukemia: report of two cases and review of the literature. Vol. 48, *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2006.

70. Kara C, Çetinkaya S, Gündüz S, Can Yılmaz G, Aycan Z, Aydın M. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication. *Pediatrics International*. 2016 Jul 1;58(7):562–8.
71. Lv F, Liu Y, Xu X, Wang J, Ma D, Jiang Y, et al. EFFECTS OF LONG-TERM ALENDRONATE TREATMENT ON A LARGE SAMPLE OF PEDIATRIC PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA. *Endocr Pract*. 2016 Dec 1;22(12):1369–76.
72. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: Assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone*. 2004 Mar;34(3):539–46.
73. Iet P, De C, Roen G, Ubbe IFL, Aurence L, Irsch JH, et al. ESOPHAGITIS ASSOCIATED WITH THE USE OF ALENDRONATE A BSTRACT. *The New England Journal of Medicine*. 1016.
74. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: What is the evidence? *Mayo Clin Proc*. 2002;77(10):1031–43.
75. Bowden SA, Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. Vol. 6, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2017. p. 256–68.
76. Barros ER, Saraiva GL, De Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012 Jun 1;25(5–6):485–91.
77. Srivastava T, Dai H, Haney CJ, Alon US. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. Vol. 26, *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011. p. 437–8.
78. George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: An extensive institutional experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Nov 1;100(11):4163–71.

79. van de Laarschot DM, Zillikens MC. Atypical femur fracture in an adolescent boy treated with bisphosphonates for X-linked osteoporosis based on PLS3 mutation. *Bone*. 2016 Oct 1;91:148–51.
80. Boyce AM, Collins MT, Tosi LL, Gafni RI. A Subtrochanteric Femoral Stress Fracture following Bisphosphonate Treatment in an Adolescent Girl. *Horm Res Paediatr*. 2017 Feb 1;87(1):69–72.
81. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology*. 1999;60(2):68–73.
82. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy Healing in Children with Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 Aug 1;30(8):1362–8.
83. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. Vol. 94, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2009. p. 400–9.
84. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. Vol. 21, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 454–60.
85. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(6):2104–12.
86. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Vol. 25, *Pediatric Nephrology*. 2010. p. 403–13.
87. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone Mineral Density of Healthy Turkish Children and Adolescents. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006 Jan;9(1):84–90.
88. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PRE, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(10):1672–9.

89. Chan CY, Mohamed N, Ima-Nirwana S, Chin KY. A review of knowledge, belief and practice regarding osteoporosis among adolescents and young adults. Vol. 15, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; 2018.
90. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. Bone. 2019 Apr 1;121:60–7.
91. Özbek MN, Yüksel B, Mungan NÖ, Topaloğlu AK, Çitirik D. Çocukluk çağında osteogenezis imperfektada pamidronat tedavisinin etkinliği. Goztepe Tıp Dergisi. 2010;25(2):52–7.
92. Eren E, Sincar Ş, Üniversitesi U, Fakültesi T, Endokrinoloji Ç, Dalı B, et al. Osteogenezis İmperfektalı Hastalarda Bifosfonatların Etkinliği Efficacy of Biphosphonates in Patients with Osteogenesis Imperfecta Esra Deniz Papatya Cakır, Halil Sağlam, Ömer Tarım.
93. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain jobayer R. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2010;52(9):837–42.
94. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children with Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings during Follow Up Throughout the Growing Years. Journal of Bone and Mineral Research. 2015 Dec 1;30(12):2150–7.
95. Çetin SK, Şıklar Z, Ayca Z, Özsu E, Ceran A, Şenyazar G, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Children with Primary Osteoporosis. Turkish Archives of Pediatrics. 2023;58(3):314–21.
96. Zeitlin L, Rauch ; Frank, Plotkin H, Glorieux FH. Height and Weight Development During Four Years of Therapy With Cyclical Intravenous Pamidronate in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV. 2003.
97. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children with Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings during Follow Up Throughout the Growing Years. Journal of Bone and Mineral Research. 2015 Dec 1;30(12):2150–7.

98. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatric Rheumatology*. 2020 Feb 24;18(1).
99. Van Dijk FS. Genetics of Osteoporosis in Children. *Endocr Dev*. 2015;28:196–209.
100. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Vol. 27, *Osteoporosis International*. Springer London; 2016. p. 2147–79.
101. Abalı ZY, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Öztürk AP, Bundak R, Darendeliler F. Evaluation of Children with Secondary Osteoporosis: A Single-center Experience. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2023;19(1):51–6.
102. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Burisch J, Holm J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 5362–74.
103. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet*. 2012 May;44(5):491–501.
104. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
105. Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2010. p. 721–43.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Deniz Büşra İNCİ'ye ait "ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNDE 2015-2022 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN, PAMİDRONAT TEDAVİSİ ALAN PRİMER VE SEKONDER OSTEOPOROZ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :