

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERGENLERDE FARKLI SPOR TİPLERİNİN
KEMİK MİNERAL DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ersin GÜMÜŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERGENLERDE FARKLI SPOR TİPLERİNİN
KEMİK MİNERAL DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ersin GÜMÜŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DERMAN

ANKARA

2014



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -246

10 Mart 2014

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 05.03.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/04
Proje No : GO 14/ 110 (Değerlendirme Tarihi 12.02.2014)
Karar No : GO 14/ 110- 05

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Orhan DERMAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Prof.Dr.Nuray KANBUR ve Yrd.Doç.Dr.Sinem AKGÜL ile birlikte çalışacakları Dr.Ersin GÜMÜŞ'ün tezi olan GO 14/110 kayıt numaralı ve "Ergenlerde Farklı Spor Tiplerinin Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| GÖREVLİ | GÖREVLİ |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Medine Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| GÖREVLİ | GÖREVLİ |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sokmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | GÖREVLİ |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye) | 14. Prof. Dr Leyla Dinç (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| | RAPORLU |
| | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, moral ve motivasyonumu kaybetmeden çalışmalarımı sürdürmemde büyük etken olan, kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Orhan Derman'a,

Tez departmanımdaki çalışmalarım süresince bilgi ve önerileri ile değerli yardımlarda bulunan Sayın Prof. Dr. Nuray Kanbur ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sinem Akgül'e,

Zorlu uzmanlık sürecini katlanabilir kılan, ihtiyacım olan her an değerli yardımlarını, hoşgörülerini ve desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık sürecim boyunca tecrübe ve bilgileriyle yol gösterici olan Anabilim Dalı başkanlarımız Sayın Prof. Dr. Gülsev Kale ve Sayın Prof. Dr. Hasan Özen'e,

Bütün pediatri ve ergen sağlığı çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi destekleriyle her anlamda karşılık beklemeden yanımda olan biricik Annem'e ve canım Kardeşim'e,

Varlığından dolayı şanslı olduğum sevgili eşim Ülker'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

Gümüş, E. Ergenlerde farklı spor tiplerinin kemik mineral dansitesi üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Kemik yaşam boyunca maruz kaldığı iç ve dış uyaranlara cevap veren dinamik bir dokudur. Kemik sağlığını etkileyen potansiyel faktörler genetik, hormonlar, beslenme ve fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite kemik dansitesinde değişikliklere neden olabilen değiştirilebilir bir faktördür. Yaşamın üçüncü on yılı itibarıyla ulaşılan zirve kemik kütlesi (ZKK) osteoporoz ve ileriki yaşlardaki kırık riski açısından belirleyicidir. Bu nedenle kemik mineral dansitesi üzerindeki herhangi bir pozitif etki kemik sağlığına yönelik şimdiki ve gelecekteki tehditlere karşı koruyucudur. İskelet spesifik spor aktivitelerinden kaynaklanan yüklenmeye adapte olur. Farklı spor tipleri çok farklı mekanik yüklenmelere neden olabilir. Yük taşıyan veya iskelet üzerinde darbeleri yüklenme oluşturan spor aktivitelerinin darbesiz sporlara göre daha yüksek kemik dansitesi ile ilişkilidir. Bu çalışmada, femur ve lomber vertebra alansal kemik mineral dansitesi (aKMD), kemik mineral içeriği (KMİ) ve aKMD Z-skorları, yüzme (n=50, tekrar edici darbesiz spor), buz pateni (n=7, tekrar edici yüksek darbeleri spor) ve pentatlon (n=18, tekrar edici darbesiz ve düşük darbeleri sporların kombinasyonu) dallarında bulunan ergen sporcularda karşılaştırıldı. Buz patencilerin proksimal femur bölgesindeki (toplam, trokanter, boyun) ortalama aKMD değerleri istatistiksel olarak diğer gruplardan yüksekti. Spor grupları arasında proksimal femur ve lomber vertebra KMİ ve Z-skorları açısından anlamlı farklılık yoktu. Ergen sporcuların enerji ve kalsiyum alımları önerilen diyetle alım değerlerinin çok altındaydı. Ayrıca sporcularda vitamin D eksikliği prevalansı yüksek olarak bulundu. Sonuç olarak, buz pateninde olduğu gibi yük taşıyan ve yüksek darbeleri fiziksel aktiviteler KMD üzerinde bölge spesifik pozitif etkilere sahiptir ve klinik olarak önemli olan ZKK'ni etkileyebilir. Dengeli beslenme çocuklarda kemik sağlığı açısından gerekli olduğundan, ergen sporcuların vitamin D durumları, enerji ve kalsiyum alımları değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemik mineral dansitesi, zirve kemik kütlesi, fiziksel aktivite/egzersiz, sporcu sağlığı, ergen

ABSTRACT

Gümüş, E. Effects of different sports on bone mineral density in adolescents. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2014. Bone is a dynamic tissue that responds to the external and internal stimuli to which it is exposed across the life course. Potential factors that influence bone health include genetics, hormones, nutrition, and physical activity. Physical activity is one of the modifiable factors that may lead to changes in bone density. Peak bone mass (PBM) attained by the third decade of life is an important determinant of the risk of osteoporosis and fracture in late adulthood. Any positive influence on bone mineral density may prevent serious present and future threats to bone health. Skeleton adapts to the loading that results from specific sports activities. Different types of sports can cause very different mechanical loadings. Sports activities including weight bearing exercises, or producing impact loading on the skeleton, are associated with higher bone density than non-impact sports. In this study, femur and lumbar spine areal bone mineral density (aBMD), bone mineral content (BMC) and aBMD Z-scores were compared among adolescent athletes involved in swimming (n=50, repetitive non-impact sport), ice skating (n=7, repetitive high impact sport) and pentathlon (n=18, combination of repetitive non-impact and low-impact sports). Mean aBMD values of ice skaters at the proximal femur (total, trochanter, neck) were statistically higher than in other groups. No significant differences were found for BMC and Z-scores at the proximal femur and lumbar spine between sport groups. Energy and calcium intakes of adolescent athletes were far below the recommended dietary intake levels. Also, a high prevalence of vitamin D deficiency among athletes was found. In conclusion, weight bearing and high impact physical activity as in the case of ice skating has a site specific positive effect on BMD and may influence clinically important PBM. As adequate nutrition is essential for bone health in children, energy and calcium intakes as well as vitamin D status should be assessed in adolescent athletes.

Key Words: Bone mineral density, peak bone mass, physical activity/exercise, sports medicine, adolescent

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Doku	3
2.1.1. Kemiğin Yapısı ve Bileşimi	3
2.1.2. Kemiğin Organizasyonu	5
2.1.3. Kemik Oluşumu	6
2.1.4. Modeling ve Remodeling	7
2.1.5. Kemiğin Biyomekanik Yapısı	7
2.2. Çocukluk Çağında Osteoporoz	9
2.2.1. Çocuklarda Osteoporozun Tanımı	9
2.2.2. Çocuklarda Osteoporozun Risk Faktörleri ve Sınıflandırılması	10
2.2.3. Çocukluk Çağında Kırıklar	12
2.2.4. Kemik Mineral Dansitesi ve Klinik Önemi	13
2.3. Çocuklarda KMD Ölçüm Yöntemleri	14
2.3.1. Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)	14
2.3.2. KMD Ölçümünde Kullanılan Diğer Yöntemler	18
2.4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	18
2.5. Zirve Kemik Kütlesi (ZKK)	20
2.5.1. Genetik	21
2.5.2. Beslenme	22
2.5.3. Sigara ve Alkol	27
2.5.4. Hormonlar	28

2.6. Fiziksel Aktivite ve KMD	31
2.7. Farklı Spor Tipleri ve KMD	35
2.7.1. Yüzme, Pentatlon ve Buz Pateni	39
2.8. Aşırı Fiziksel Aktivite	40
3. OLGULAR VE YÖNTEM	42
3.1. Olgular	42
3.2. Yöntem	43
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
4.1. Demografik Veriler	45
4.2. Sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları	46
4.3. Sporcuların KMİ, KMD ve Z-skoru değerleri	47
4.4. Sporcuların laboratuvar değerleri ve klinik değerlendirmeleri	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	60
7. ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

μSv	MikroSievert
25-(OH)D	25-hidroksi vitamin D
aKMD	Alansal kemik mineral dansitesi
ALP	Alkalen fosfataz
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
BH	Büyüme hormonu
BKİ	Beden kütle indeksi
cm	Santimetre
CTX	C terminal telopeptit
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
g	Gram
hKMD	Hacimsel kemik mineral dansitesi
IGF-1	Insulin like growth factor
KMD	Kemik mineral dansitesi
KMİ	Kemik mineral içeriği
MES	Minimum effective strain
MESS	Minimum effective strain related stimulus
MRI	Magnetic resonance imaging
NTX	N terminal telopeptit
PBM	Peak bone mass
PDC	Pediatric Position Development Conference
PICP	Prokollajen tip I karboksiterminal propeptit
PINP	Prokollajen tip I aminoterminal propeptit
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography
QCT	Quantitative computed tomography
QUS	Quantitative ultrasonography
SD	Standart deviasyon
YVK	Yağsız vücut kütlesi
ZKK	Zirve kemik kütlesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. KMI birikim hızı ve uzama hızı arasındaki ilişki	13
Şekil 2.2. Kemik büyüklüğünün DXA sonuçları üzerindeki etkisi	17
Şekil 2.3. Zirve kemik kütleinin yaşam boyu değışimi	22

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1. Çocuklarda osteoporozun sınıflandırılması	11
Tablo 2.2. Pediatrik DXA raporunda bulunması gereken bilgiler	16
Tablo 2.3. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri	19
Tablo 2.4. Düşük kemik dansitesi için risk faktörleri	21
Tablo 4.1. Farklı spor gruplarındaki ergen sporcuların özellikleri	46
Tablo 4.2. Ergen sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları	47
Tablo 4.3. Spor gruplarında femur ve lomber vertebra kemik mineral içeriği (KMİ) ve alansal kemik mineral dansitesi (aKMD)	48
Tablo 4.4. Spor gruplarında femur ve lomber vertebra KMD Z-skorları	49

1. GİRİŞ

İskelet sistemi sesamoid kemikler hariç toplam 213 kemikten oluşur. Kemik dokunun iki ana görevi hareket için gerekli mekanik bütünlüğün sağlanması ve vücuttaki mineral dengesinin sürdürülmesidir. Kemik yapımı ve kemik yıkımı arasındaki dinamik ilişki ve kemiğin değişen biyomekanik kuvvetlere adapte olabilme yeteneği iskeletin hayati görevlerini ve sağlamlığını sürdürebilmesini sağlar [1].

Kemik dokusunun sağlamlığını ve kırıklara yatkınlığını belirleyen esas etkenler kemik kütlesi, kemiğin geometrisi ve mikro yapısıdır. Çocuklarda kemik kütlesindeki %6,4'lük bir azalma ile kırık riskinin ikiye katlandığı öngörülmektedir. Kemik kütlesi çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca artarak erken erişkinlik döneminde zirve değerine ulaşır. Zirve kemik kütlesinin yaklaşık dörtte biri ergenlik dönemindeki zirve uzama hızına ulaşılan iki senelik süreçte kazanılırken ergenlik döneminin sonlanmasıyla erişkin kemik kütlesinin %90'ına ulaşılmış olur. Zirve kemik kütlesinin erişkin dönemdeki osteoporoz ve kırık riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [2]. Bu nedenle büyüme döneminde kemik sağlığının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Kemik mineral içeriğinin ve kemik mineral dansitesinin ölçülmesi günümüzde kemik sağlığının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerdir [3].

Zirve kemik kütlesi genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenir. Kemik kütlesindeki varyasyonun %60-80'inden genetik sorumludur [4]. Bununla birlikte kemik mineral dansitesindeki varyasyonun %17'ye kadarından değiştirilebilir bir etken olan fiziksel aktivitenin sorumlu olduğu bildirilmiştir [5]. Özellikle kemik birikiminin en üst düzeyde olduğu büyüme döneminde yapılan fiziksel aktivitenin zirve kemik kütlesi ve dolayısıyla ileriki yaşlardaki kemik sağlığı üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Erişkin zirve kemik kütlesinin ergenlik dönemi sonunda büyük ölçüde belirlenmesi ve bu dönemde fiziksel aktivite, beslenme gibi çevresel faktörlerin modifikasyonu ile kemik birikiminin arttırılabileceğinin gösterilmesi, senil osteoporozun pediatrik bir hastalık olduğu yönündeki önermelere kanıt oluşturmaktadır.

Kemiğin fiziksel aktiviteye cevabı, cinsiyet, pubertal gelişim evresi, etkilenen anatomik bölge ve fiziksel aktivitenin özelliklerine göre değişir. Çocukluk ve ergenlik döneminde yapılan yük taşıyan fiziksel aktivitelerin kemik mineral dansitesi üzerinde pozitif ve kalıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ergen sporcularda yapılan çalışmalar ile farklı spor aktivitelerinin kemik dansitesi ve geometrisi üzerindeki farklı etkileri ortaya konmuştur. Yük taşıyan ve yüksek darbeli sporların yük taşımayan, düşük darbeli veya darbesiz sporlara göre kemik mineral dansitesi üzerinde daha büyük bir etkisi vardır [6]. Bununla birlikte bazı sporcu gruplarında aşırı fiziksel aktivite doğrudan ve dolaylı olarak kemik sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Fiziksel aktivitenin ve sporun kemik dansitesi üzerindeki pozitif etkileri gösterilmiş olmakla beraber birçok konu netliğe kavuşturulamamıştır. Özellikle çocuk ve ergenlerde kemik sağlığı açısından olumlu etki yaratacak en uygun egzersiz tipi ve egzersiz rejimi konusunda görüş birliği yoktur [2].

Ergen sporcuların büyüme, cinsel gelişme, psikososyal olgunlaşma, fiziksel performans ve yaptıkları spora özel riskler açısından izlenmesi ergen sağlığı takibinin önemli bir parçasıdır. Ergen sağlığı kliniğimizde bu amaçlar doğrultusunda farklı spor dallarından sporcular takip edilmektedir. Bu çalışmanın ana amacı mevcut literatür bilgileri ışığında farklı spor tiplerinin ergenlerin kemik mineral dansiteleri üzerindeki etkileri arasında fark olup olmadığını incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Doku

Kemik, mekanik ve fizyolojik uyaranlara cevaben yapısını ve bileşimini düzenleyerek yaşamsal fonksiyonları arasındaki dengeyi devam ettiren dinamik bir dokudur. Vücudun geri kalanı için yapısal destek oluşturmak, beyin ve kalp gibi hayati organları korumak, kemik iliği için uygun mikro çevreyi sağlayarak hematopoez ve yağ depolanmasında rol almak, mineral homeostazının ve asit-baz dengesinin sürdürülmesini sağlamak, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler için kaynak oluşturmak ve hareket için uygun mekanik yapıyı sağlamak iskelet sistemini oluşturan kemiklerin başlıca görevleridir [1].

2.1.1. Kemiğin Yapısı ve Bileşimi

Canlı bir doku olan kemik inorganik (ağırlık olarak %60-70) ve organik (%20-30) bileşenlerden ve sudan (%5-10) oluşur. Hacimsel olarak kemik dokusunun yaklaşık %40'ı inorganik, %35'i organik bileşenlerden oluşurken %25'i sudan meydana gelir [1, 7]. İnorganik kısım kemiğin esas olarak sertliğinden sorumlu olan hidroksiapatit kristalleri ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) tarafından oluşturulur. Hidroksiapatit kristalleri sadece kalsiyum ve fosfattan oluşan saf yapılar değildir. En sıklıkla fosfat grubu ile yer değiştiren karbonat olmak üzere, kristal yapısında magnezyum, potasyum, sodyum, stronsiyum, bikarbonat, sitrat, florür ve klorür gibi bileşenler bulunduğu gösterilmiştir. İnorganik kısmın saflığını bozan bu bileşenlerin, özellikle mineral dengesi ve kemiğin mekanik uyarılara adaptasyonu gibi süreçlerde kritik bir öneme sahip olan kemiğin çözünabilirlik özelliğini değiştirdiği bilinmektedir. Kemik mineral içeriğinin kristal yapısı ve kristal büyüklüğü çeşitli hastalık (kristal büyüklüğü Paget hastalığı ve diyabette azalırken osteoporozda artmaktadır) ve tedavilerden de (bisfosfonat tedavisi gibi) etkilenmektedir [8-11].

Kemiğin organik kısmı esas olarak tip I kollajenden oluşur. Osteoblastlar tarafından sentezlenen tip I kollajen organik matriksin %90-95'ini oluşturur. Organik kısmın geri kalanı ise kollajen dışı proteinler ve kemik hücrelerinden meydana gelir. Tip I kollajen trabeküler ve kortikal kemiğin yapısal organizasyonunu belirlerken

kemiğin esnekliğinden ve maruz kaldığı enerjiyi absorbe edebilme kapasitesinden sorumludur [1].

Organik matrikste bulunan kollajen dışı proteinler osteonektin, osteokalsin, kemik sialoprotein, osteopontin, proteoglikanlar, glikoproteinler, çeşitli fosfoproteinler gibi ekstraselüler matriks proteinlerinden, albumin ve α_2 -HS glikoprotein gibi serum proteinlerinden ve büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşur. Bu proteinler kemik hacmine oranla çok az yer kaplamalarına rağmen kemiğin biyolojik fonksiyonları açısından kritik öneme sahiptirler. Bunlar içinde en yaygın bulunanı kollajen dışı proteinlerin yaklaşık %10-20'sini oluşturan osteokalsindir. Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenir ve K vitamini bağımlı bir mekanizmayla post-translasyonel modifikasyon sonucunda yapısındaki üç glutamik asit rezidüsü karboksillenerek (kemik karboksi-glutamik asit içeren protein, kemik Gla-proteini) kalsiyum bağlama özelliği kazanır. Osteokalsinin kollajen fibrillerinin uçları arasında yer alan çekirdek bölgesinde kalsiyum depolanmasını başlatarak görev yaptığı ve kemik yapımının bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Ancak osteokalsinin osteoklastların ve osteoklast öncüllerinin aktivitelerini düzenlediğini düşündüren kanıtlar vardır. Osteokalsin-*knockout* farelerin yüksek kemik kitlesi fenotipine sahip olmaları, kemiğe spesifik olan bu proteinin aşırı kemik oluşumunu inhibe ettiğini düşündürmektedir [12]. Diğer kollajen dışı proteinler mineralizasyonda ya da kemik hücrelerinin ekstraselüler matrikse bağlanmasında rol almaktadırlar. Kemik yapısında bulunan esas glikolize protein alkalen fosfatazdır (ALP). Alkalen fosfataz kemikte hücre yüzeylerine bağlı halde veya mineralize matriks içinde serbest olarak bulunabilir. ALP henüz net olarak tanımlanamamış mekanizmalar ile kemik mineralizasyonunda rol almaktadır [13]. Serum kaynaklı kollajen dışı proteinler (albumin ve α_2 -HS glikoprotein) asidik özellikleri dolayısıyla hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Bu proteinlerin matriks mineralizasyonunun düzenlenmesine yardımcı oldukları düşünülmektedir [14].

Kemik dokuya spesifik hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Osteoblastlar pluripotent mezenkimal kök hücrelerden köken alan, osteoid olarak adlandırılan organik matriksin sentez, organizasyon ve mineralizasyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Embriyonel ve postnatal kemik yapımı osteoblast aktivitesi ile

gerçekleşir. Kemik yapımındaki görevlerinin yanı sıra osteoblastlar, salgıladıkları çeşitli faktörler ve nötral proteazlar ile matür osteoklastların oluşmasında ve kemik yüzeyinin osteoklast aktivitesine hazırlanmasında rol oynarlar [1, 15]. Osteositler, osteoblastların farklılaşmasıyla oluşan mezenkimal kök hücre kökenli hücrelerdir. Memelilerde kemik dokuda en çok bulunan hücreler olup bütün kemik hücrelerinin yaklaşık %95'ini oluştururlar. Osteoblastlar zamanla osteoid sentezleme fonksiyonlarını kaybederek kendi sentezledikleri organik matriksin içinde hapsolurlar ve osteositlere dönüşürler. Osteositlerin kalsiyum dengesinin sağlanmasındaki rollerinin yanı sıra kemiğin mekanik uyarılara adaptasyonu sürecinde mekanosensörler olarak görev yaptıkları düşünülmektedir. Osteositler hücre membranlarının uzantıları sayesinde kemikteki lakünokanaliküler sistem boyunca diğer osteositlerle, osteoblastlarla ve kemik yüzeylerini döşeyen osteoblast öncülü olduğu düşünülen hücrelerle bağlantı halindedirler. Bu hücreler integral membran proteinleri olan konneksinler tarafından oluşturulan '*gap junction*' bağlantıları ile birbirleriyle metabolik ve elektriksel olarak ilişki halindedirler. Bu sınırsız yapı mekanik uyarıların birçok farklı mekanizma ile hücreler arasında iletilmesini sağlayarak kemiğin bu uyarılara adaptasyonu ile sonuçlanan biyolojik cevapların oluşmasına olanak sağlar [14, 16]. Osteoklastlar kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden (mononükleer monosit-makrofaj sistemi) köken alan büyük, multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar kemik yıkımından sorumludurlar. Osteoklastlar, H^+ -ATPaz yoluyla salgıladıkları hidrojen iyonları sayesinde ortamı asitleştirerek esas olarak hidroksiapatit kristallerinden oluşan mineral kısmın çözünmesini sağlarken, başta katepsin K olmak üzere salgıladıkları proteazlar yoluyla esas olarak tip I kollajenden oluşan organik matriksin ortadan kaldırılmasını sağlarlar [17].

2.1.2. Kemiğin Organizasyonu

Kemikler iki kısımdan oluşur: Kortikal kemik ve trabeküler kemik. Matür erişkin iskeletinin ağırlık olarak yaklaşık %80 kadarı kortikal kemikten meydana gelir. Yoğun ve kompakt bir yapıya sahip olan kortikal kemik kemik iliği ve trabeküler kemiği çevreler. Kompakt yapısı nedeniyle gözenek oranı düşüktür (%6-8, genellikle %15'i geçmez). Daha çok uzun kemiklerin diyafiz bölgelerinde bulunur.

Trabeküler (kansellöz) kemik süngerimsi yapıdadır ve kortikal kemiğe göre daha az yoğundur. Trabeküler kemik, yapısı içinde geniş boşluklar içerir ve bu nedenle kemik ağırlığını azaltır. Trabeküler kemiklerin gözenekli yapısı çoğunlukla %50'nin üzerindedir (%50-90). Bulunduğu yere göre çubuk benzeri (lomber vertebra) ve plak benzeri (femur başı) trabeküllerden oluşur. Trabeküler kemik kortikal kemiğe göre birim hacim başına yaklaşık 20 kat daha fazla yüzey alanı ihtiva eder. Buna bağlı olarak trabeküler kemik döngüsünün hızı ve metabolik aktivitesi kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazladır. Bu nedenle mekanik uyarılara kortikal kemiğe göre daha hızlı cevap verir. Trabeküler kemiğin kortikal kemiğe kıyasla daha az yoğun yapısı kemiğe, uygulanan enerjiyi emebilme ve deforme olabilme kapasitesi sağlamaktadır. Kortikal kemiğin sert ve sıkı yapısı ise kemiklerin sağlamlığından sorumludur ve bükülme ve torsiyonlara karşı direnç sağlar. Kortikal kemiğin dış-periosteal yüzü ve iç-endosteal yüzü vardır. Periosteal yüzeydeki osteojenik hücreler kemiğin enine büyümesi ile boyut ve şekli üzerinde etkili olurken, endosteal yüzey esas olarak kemik korteksin kalınlığını etkiler [1]. Büyüme döneminde meydana gelen kortikal kalınlaşmanın %80-90 kadarından periosteal enine büyüme sorumluyken geriye kalan %10-20 kadarı endokortikal değişikliklerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Büyüme ve ergenlik döneminde periosteal genişleme endokortikal yıkımdan fazla olduğundan net kemik yapımı pozitif ve korteks kalınlığı artar [18].

2.1.3. Kemik Oluşumu

Osteogenezis (ossifikasyon) osteoblast aktivitesi sonucunda yeni kemik oluşumudur. Yeni kemik oluşumu esas olarak iki mekanizma ile gerçekleşir: endokondral kemikleşme ve intramembranöz kemikleşme. Kemik oluşumunda önce woven (primer, immatür) kemik oluşur. Primer kemik kollajen fibrillerinin gelişigüzel organize olduğu, tam olarak mineralize olmamış ve matür kemik dokusuna göre daha zayıf bir yapıdır. Osteoblastlar tarafından hızlı kemik yapımı sırasında oluşturulan primer kemik remodeling ile yerini kollajenin düzenli ve paralel organizasyonu nedeniyle yapıcı daha dayanıklı olan mineralizasyonunu tamamlamış sekonder (lameller, matür) kemik dokusuna dönüştürülür [1].

2.1.4. Modeling ve Remodeling

Kemik dokusundaki denge osteoblast aracılı yeni kemik yapımı ve osteoklast aracılı kemik yıkımı arasındaki “kenetlenme” ile sağlanır. Osteoblastların ve osteoklastların birbirlerinin farklılaşma ve aktiviteleri üzerindeki etkileri, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin koordineli bir şekilde devam ettirilmesini sağlar [1]. Modeling, kemiklerin şekillerini fizyolojik etkiler ve mekanik kuvvetler sonucunda değiştirmeleridir. Böylece iskelet karşılaştığı kuvvetlere karşı kendini ayarlamaktadır. Kemikler biyomekanik kuvvetlere cevaben osteoblast ve osteoklastların bağımsız aktiviteleri ile uygun yerlerde kemik yapımı veya yıkımı sağlayarak şekil, boyut ve/veya akslarını değiştirebilirler. Modeling süreci için öncesinde kemik yıkımı gerekmez. Modeling ile net kemik miktarı ve kemik şekli değişebilir. Remodeling sürecinde osteoblast ve osteoklast aktivitesi birbiriyle bağlantılıdır. Remodeling, eski kemik dokusunun yerini yeni oluşturulan kemik dokusunun aldığı, bu amaçla kemik yıkımını (osteoklast aktivitesini) yeni kemik oluşumunun (osteoblast aktivitesinin) takip ettiği dinamik bir süreçtir. Remodeling hızı yaşa (büyüme döneminde erişkinlerden daha hızlı) ve meydana geldiği bölgeye (trabeküler kemikte kortikal kemikten daha hızlı) göre değişmekle beraber yaşam boyu devam eder. İskelet sistemi yük taşıma ve mineral dengesini koruma gibi ana fonksiyonlarını yerine getirebilmek için mekanik kuvvetlere ve sistemik metabolik gereksinimlere uygun şekilde cevap verebilmelidir. Remodeling kemik sağlamlığının ve iskeletin yapısal bütünlüğünün devam ettirilmesi ve sistemik mineral dengesinin korunması için gereklidir. Remodeling ile kemik, maruz kaldığı mekanik uyarılara adaptasyon gösterirken, kırıkların ve mikro boyuttaki hasarların onarımını da sağlar [19].

2.1.5. Kemiğin Biyomekanik Özellikleri

Kemikler mevcut yüklenme durumlarına adapte olabilen mekanik yapılardır. Kemik yapısının bir şekilde kemiğin yaşam boyunca maruz kaldığı mekanik yüklenme geçmişini yansıttığı fikri iskeletleri inceleyen birçok paleontolojik ve arkeolojik çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Wolff kanununa göre “zaman içinde canlı kemik dokusu üzerine uygulanan mekanik yüklenme kemik dokusunun yapısını etkiler”. Daha basit bir ifade ile kemiğin yapısı fonksiyonunu takip eder (*Bone form*

follows its function'). Mekanotransdüksiyon, mekanik uyarıların kemiğin adaptasyonuna olanak sağlayacak şekilde hücre seviyesinde nasıl dönüştürülüp iletildiğini inceleyen bir teoridir. Mekanik uyarılar en nihayetinde kemik yıkımı ve yeni kemik doku oluşumu ile sonuçlanacak şekilde biyolojik cevaba dönüştürülmektedir. Mekanik yüklenme sinyallerinin kemik doku üzerindeki bu etkisinin meydana gelme mekanizmaları ile ilgili farklı teoriler vardır. Bunlar içinde sıvı akışı tarafından oluşturulan “*shear strain*” teorisi en çok kabul gören teorilerden biridir. Mekanotransdüksiyon iki aşamadan oluşur: mekanik kenetlenme ve efektör cevabı. Mekanik kenetlenme mekanik yüklenme sinyallerinin hücrelere iletimini tanımlar. Mekanotransdüksiyona göre mekanik uyarılar kemik hücrelerini doğrudan ya da kimyasal sinyallere dönüşerek ikincil mesajcılar yoluyla etkiler. Sonuç olarak osteoblast ve osteoklast gibi efektör hücreler karmaşık süreçler sonunda bu uyarıya cevap verirler. Bu sistemin amacı kemiğin yüklenmelere karşı mekanik sağlamlığını güvenli sınırlar içinde devam ettirebilmesini sağlamaktır. Kemiğin değişen mekanik çevre koşullarına adaptasyonu ile ilişkili teori mekanostat teorisi olarak bilinir. Frost tarafından ortaya konulan klasik mekanostat teorisinde, kemikte modeling sürecini başlatarak kemiğin kuvvetlenmesini sağlayan gerilme büyüklüğünün aralığı ve hangi gerilme değerinin altında remodeling bekleneceği belirlenmiştir. Frost, alt eşik değerini “*minimum effective strain, MES*” olarak tanımlamıştır [20]. Lanyon, kemiğin mekanik yüklenmeye adaptasyonu anlamında sadece gerilme kuvvetinin büyüklüğü temeline dayanan MES yerine “*minimum effective strain related stimulus, MESS*” olarak nitelendirdiği daha kapsamlı bir kavramı ortaya atmıştır. Buna göre gerilme büyüklüğünün yanı sıra gerilme hızı, gerilmelerin dağılımı gibi faktörlerde kemik adaptasyonunda önemli rol oynamaktadır. Lanyona göre osteojenik etkiyi en iyi şekilde uyarmak için mekanik yüklenme kuvvetli gerilmeler oluşturmali, tekrar edilmeli, kısa süreli olmalı ve spesifik bir kemik bölgesine uygulanmalıdır [21].

Kemiğin adaptasyonunun ilk başta Wolff tarafından öne sürülen aksine statik yüklenmelerden çok dinamik yüklenmeler ile düzenlendiği gösterilmiştir. Yüklenmeye kemik adaptasyonu gerilmelerin büyüklüğü, gerilmelerin hızı, gerilmelerin dağılımı ve tekrarların sayı ve frekansı ile ilişkilidir. Bu bulgular hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir. Egzersizin hayvan iskeleti üzerindeki etkileri incelendiğinde büyüme döneminde kemiklerin erişkin döneme göre mekanik

uyarılara daha duyarlı oldukları saptanmıştır. Hindi, sıçan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalar statik yüklenmelerin mekanotransdüksiyonda rol oynamadığını göstermektedir. Kemik oluşumunun bir eşik değere bağlı olduğu ve gerilmelerin hızının, büyüklüğünün ve parçalar halinde uygulanmasının kemik adaptasyonunda etkili olduğu bu çalışmalarla gösterilmiştir. Arada dinlenme dönemlerinin olduğu tekrarlayan yüklenmelerin tek seferde uzun süreli yüklenmelerden daha osteojenik olduğu ileri sürülmüştür [22].

2.2. Çocukluk Çağında Osteoporoz

2.2.1. Çocuklarda Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet hastalığıdır. Erişkinlerde osteoporozun tanımı esas olarak ‘*dual energy X ray absorptiometry*’ (DXA) yöntemi ile elde edilen kemik mineral dansitesi değerlerine dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre kemik mineral dansitesinin genç sağlıklı bir erişkin için belirlenmiş olan ortalama değerin 2,5 SD veya daha fazla altında olması osteoporoz olarak kabul edilmektedir [23].

Erişkinler için kullanılan osteoporoz tanımı çocuklar için uygun değildir. Çocuklarda osteoporoz tanısının sadece kemik dansitesine bakılarak konulmaması önerilmektedir. 2007 yılında International Society for Clinical Densitometry Pediatric Position Development Conference (PDC) pediatrik popülasyonda kemik dansitesi ölçümünün istenmesi ve değerlendirilmesi ile ilgili, kanıt ve uzman görüşlerine dayanan, kılavuz ve öneriler yayınlamıştır. PDC önerilerine göre çocuklarda osteoporoz “düşük kemik mineral içeriği (KMİ) veya kemik mineral dansitesi (KMD) ile birlikte anlamlı kırık hikayesinin bulunması” olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak anlamlı kırık hikayesi alt ekstremitelerde bir uzun kemik kırığı, üst ekstremitelerde iki veya daha fazla uzun kemik kırığı veya vertebral kompresyon kırığı durumlarından birinin varlığı olarak tanımlanmıştır. Düşük KMİ veya KMD yaş, cinsiyet ve/veya vücut büyüklüğüne göre düzeltilmiş Z-skorunun ≤ -2 olması olarak tanımlanmıştır [24]. Minimal travma ile veya herhangi bir travma olmaksızın kırık hikayesi olan çocukların kemik dansitesi açısından

değerlendirilmesi önerilmiştir [24]. Çocuklarda KMİ veya KMD Z-skoru -2 veya daha düşük olmasına rağmen klinik olarak anlamlı kırık hikayesi yoksa osteoporoz yerine “kronolojik yaşa göre düşük KMİ/KMD” teriminin kullanılması önerilmiştir [25].

2.2.2. Çocuklarda Osteoporozun Risk Faktörleri ve Sınıflandırılması

Osteoporoz genetik ve çevresel etkenlere bağlı olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik, yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile hikayesi kemik sağlığını etkileyen ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir. Kemik kütlesinde görülen varyasyonun %60-80’inden genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kemik sağlığı ve kemik mineral dansitesi için poligenik kalıtım söz konusudur. Osteoporoza ve osteoporoz ilişkili kırık riskinde artışa yatkınlık yaratan genomik lokusların tanımlanması için çok sayıda çalışma yapılmıştır [26-28]. Ayrıca aile hikayesi de çocuğun kemik sağlığını değerlendirmek açısından önem taşır ve mutlaka sorgulanmalıdır. Aktif kız ergenlerde aile hikayesinin bağımsız olarak stres kırığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [29]. Bununla birlikte beslenme durumu, fiziksel aktivite, güneş maruziyeti, sigara ve alkol kullanımı ve ilaçlar gibi faktörler ise kemik dansitesini etkilediği gösterilmiş ve değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir [30]. Çocukluk çağında osteoporoz altta yatan nedenlere göre primer ve sekonder olarak iki ana başlık altında incelenebilir (Tablo 2.1). Primer osteoporoz genetik kemik anomalileri sonucunda oluşurken daha sık görülen sekonder osteoporoz kemik kütlesinin birikimini etkileyen veya kemik kaybına neden olan spesifik bir nedene ikincil olarak görülebilir. Kronik hastalıklar, endokrinopatiler, nöromusküler hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar, malabsorbsiyon ve çeşitli tedaviler sekonder osteoporozun olası nedenleri arasındadır [31]. PDC kılavuzları benzer bir sınıflandırma ile kırık riskinde artışa neden olan primer ve sekonder hastalıkları belirlemiştir. Kılavuzlar bu hastalıkların klinik görünümleri ortaya çıktığında ve bisfosfonat gibi aktif bir tedavi başlanmadan önce kemik dansitesinin ölçümünü önermektedir [32].

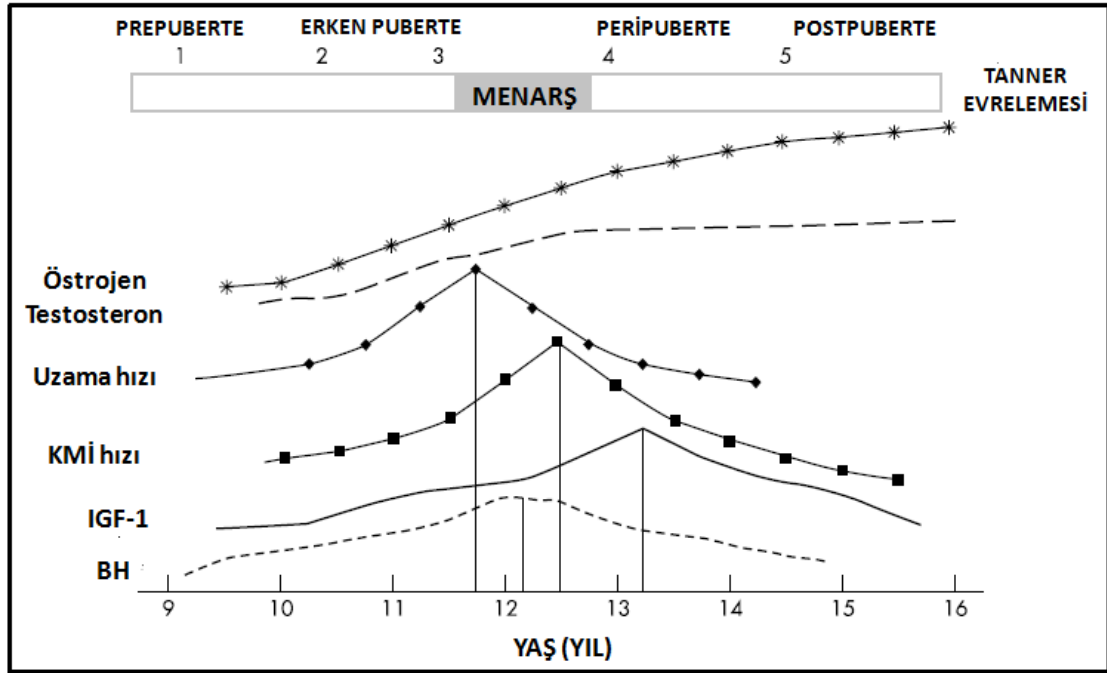
Tablo 2.1. Çocuklarda osteoporozun sınıflandırılması

Primer osteoporoz	
Osteogenezis imperfekta İdiyopatik juvenil osteoporoz Osteoporoz-psödoglioma sendromu Ehler-Danlos sendromu (Tip 1) Bruck sendromu Marfan sendromu Homosistinüri	
Sekonder osteoporoz	
Nöromusküler hastalıklar ve kronik immobilizasyon Serebral palsi Duchenne musküler distrofisi Spinal musküler atrofi Spina bifida Spinal kord hasarı, parapleji Endokrinolojik hastalıklar Büyüme hormonu eksikliği Hipogonadizm, gonadal disgenezi Tiroid hastalıkları Hiperparatiroidi Gecikmiş puberte Cushing sendromu Diabetes mellitus Malnutrisyon/malabsorbsiyon Anoreksiya nervoza Çölyak hastalığı Kısa barsak sendromu Kronik sistemik hastalıklar (İnflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis) Metabolik hastalıklar Glikojen depo hastalıkları Galaktozemi Gaucher hastalığı	Kronik inflamatuvar hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalığı Juvenil idiyopatik artrit Kistik fibrozis Sistemik lupus eritematozus Dermatomyozit Nefrotik sendrom Lösemi Talasemi İyatrojenik nedenler Sistemik glukokortikoidler Metotreksat Heparin Siklosporin Kemoterapi ilaçları Radyoterapi Depo medroksiprogesteron asetat Gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları Aromataz inhibitörleri Antikonvülsan ilaçlar

2.2.3. Çocukluk Çağında Kırıklar

Kırıklar çocuk ve ergenlerde sık görülen klinik durumlardır. Erkek çocukların neredeyse yarısında ve kız çocukların yaklaşık üçte birinde 16 yaş itibariyle en az bir kırık hikayesi vardır [33]. İlk 16 yaş içinde çocuklarda en sık önkol kırıkları görülür. Bunu el parmakları ve karpal-metakarpal kemikler takip etmektedir [34]. Son 30 yıl içinde çocukluk çağı kırıklarında %35-65 artış olduğu bildirilmiştir [35]. Bu durumun kesin nedeni bilinmemekle beraber çocukların sportif aktivitelere katılımlarındaki artış ve düşük kemik dansitesi olası nedenler olarak öne sürülmüştür. Bununla birlikte dengesiz beslenme alışkanlıkları, dışarıda geçirilen sürede azalma, fiziksel aktiviteye ayrılan sürede azalma, kronik hastalıklarda sağ kalım sürelerinin uzaması ve kortikosteroid gibi osteoporozun iyatrojenik nedenlerine maruziyetin artması çocuklarda kırık sıklığının artmasına neden olabilecek diğer potansiyel faktörlerdir [31]. Çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca zirve kırık hızı kızlarda 11 yaş, erkeklerde 14 yaş civarındadır ve zirve uzama hızına ulaşılmasıyla hemen hemen aynı dönemlerdedir. Belirtilen dönemlerde riskli fiziksel aktivitelerdeki artış ve kemik mineral birikimi ile boy uzaması arasındaki asenkroni sonucu kemiklerin göreceli olarak yetersiz mineralizasyonu bu durumun nedenleri olarak yorumlanabilir. Kızlarda ve erkeklerde zirve boy uzaması zirve kemik mineral birikiminden yaklaşık 0,5-0,7 yıl önce gerçekleşir [36]. Bu dönem çocuklarda kırıklara yatkınlığın fizyolojik nedenlerle arttığı bir dönemdir (Şekil 2.1).

Hangi çocukların iskelet sağlığı açısından daha ileri bir değerlendirme gerektirdiğini belirlemek önemlidir. Klinik olarak anlamlı kırık hikayesi olan, '*low-impact*' travma ile kırık hikayesi olan (ayakta durma yüksekliğinden veya daha azından gerçekleşen kırık), herhangi bir travma olmaksızın kırık hikayesi olan, tekrar eden kırıkları olan, kemik ağrısı olan, direkt grafilerde osteopeni şüphesi olan, kronik hastalığı olan, kemik sağlığını etkilediği bilinen bir hastalığı olan, kemik dokuya toksik ilaç veya radyasyon maruziyeti hikayesi olan, kırık açısından aile hikayesi olan (kalça kırıkları gibi), dengesiz beslenme ve inaktivite gibi risk faktörlerinin eşlik ettiği çocukların kemik sağlığının değerlendirilmesi önerilmektedir [37].



Şekil 2.1. KMI birikim hızı ve uzama hızı arasındaki ilişki

2.2.4. Kemik Mineral Dansitesi ve Klinik Önemi

Erişkinlerde düşük kemik dansitesinin kırıkların öngörülmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. DXA ile ölçülen KMD erişkinlerde osteoporozun tanımlanmasında ve tanısının konulmasında kullanılmaktadır. Ancak bu konuda çocuklarda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte KMD değeri ortalamanın altında olan çocuklarda kırık riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Kız ve erkek çocuklarda distal önkol kırıklarının düşük KMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [38-40]. Goulding ve diğerleri, kızlarda toplam vücut KMD'sindeki her bir SD'lik azalma ile yeni kırık riskinin iki kat arttığını hesaplamıştır [41]. Ortalama yaşları 9,9 yıl olan 6213 çocuğun toplam vücut DXA ölçümleri ile iki yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada boya ve kiloya göre düzeltilmiş KMI'deki her bir SD'lik azalma için kırık riskinin %89 arttığı gösterilmiştir [42]. Her biri vaka-kontrol çalışması olan 10 pediatrik kırık çalışmasının incelendiği bir meta-analiz DXA yöntemi ile ölçülen KMI'nin çocuklarda kırık riskini öngörmede kabul edilebilir bir faktör olduğunu ortaya koymuştur [43]. 125 kız çocuğunun yaklaşık 8,5 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada pubertal gelişim sırasında kırık görülen kız çocuklarında, aksiyel ve apendiküler iskelette kemik kütlesi birikiminde azalma ve vertebral kemik boyutlarında küçüklük saptanmıştır. Bu sonuç araştırmacılar

tarafından çocukluk döneminde görülen kırıkların yaşamın ileriki dönemlerinde görülebilecek düşük kemik kütlesi ve kemik kırılabilirliğine yatkınlık ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [44]. Bu yorumla uyumlu olarak ilk kırık hikayesinden sonra ve ilk kırık yaşının erken olduğu durumlarda (özellikle dört yaşından önce) ileriki kırık riskinin anlamlı olarak arttığı ve bu hastaların kemik sağlığı açısından değerlendirilmesi gerektiği farklı çalışmalarla gösterilmiştir [45, 46].

2.3. Çocukluklarda KMD Ölçüm Yöntemleri

Çocuklarda kemik mineral içeriğinin ve kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi için kullanılabilecek çok sayıda yöntem vardır. Direkt grafiler, '*dual energy X-ray absorptiometry*' (DXA), '*quantitative computed tomography*' (kantitatif bilgisayarlı tomografi, QCT), '*peripheral quantitative computed tomography*' (periferal kantitatif bilgisayarlı tomografi, pQCT), '*quantitative ultrasonography*' (kantitatif ultrasonografi, QUS) ve '*magnetic resonance imaging*' (manyetik rezonans görüntüleme, MRI) en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemler ölçüm doğruluğu ve kesinliği, radyasyon maruziyeti, kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirlik, sonuçların tekrar edilebilirliği, ölçülebilen iskelet bölgesi ve pediatrik referans verilerinin varlığı açısından farklılık gösterir [47].

2.3.1. Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Her yöntemin belirli avantaj ve dezavantajları olmasına rağmen günümüzde çocuklarda KMI ve KMD'nin ölçümünde DXA tercih edilen metottur. Bunun nedenleri kolay ulaşılabilir olması, sonuçların tekrar edilebilir olması, hızlı ve kesin sonuç vermesi, düşük iyonize edici radyasyon maruziyeti, düşük maliyet ve kullanıma hazır pediatrik referans verilerinin olmasıdır [3]. DXA ölçümleri için çocuklarda kullanılması önerilen bölgeler arka-ön lomber vertebra ve tüm vücut ölçümleridir. Bu alanlar KMI ve alansal KMD (aKMD) ölçümleri için en doğru ve tekrar edilebilir sonuçları veren iskelet bölgeleridir. Ancak baş bölgesinin mümkünse tüm vücut analizinden çıkarılması önerilmektedir ('*total body less head*' yaklaşımı). Özellikle küçük çocuklarda kafa kemikleri toplam vücut kemik kütlesinin daha büyük bir kısmını oluşturur ve bu kemikler fiziksel aktivite ve diğer çevresel

uyarılara cevap vermezler. Bu nedenle diğer iskelet bölgelerindeki kemik mineral kazanım ve kayıplarını maskeleyebilirler [48]. Kalça ölçümleri (toplam kalça ve proksimal femur ölçümleri dahil), ölçüm bölgesini belirleyen anatomik sınırların büyümekte olan çocuklarda saptanması güç olduğundan çok güvenilir değildir ve önerilmemektedir. Bazı durumlarda ölçüm için alternatif bölgelerin kullanılması gerekebilir. Skolyoz cerrahisi nedeniyle metal çubuk kullanılan, kontraktürleri olan ya da vücut ağırlığı cihazın kapasitesinin üzerinde olan hastalarda lateral distal femur ve önkol gibi farklı vücut bölgeleri ölçüm için kullanılabilir. Bu bölgeler için kısıtlı olmakla beraber pediatrik referans verileri mevcuttur [49, 50].

DXA ile ölçülen kemik kütlesi kemik mineral içeriği (KMİ, g) veya alansal kemik mineral dansitesi (aKMD, g/cm^2) olarak raporlanır. Ölçüm ile elde edilen veriler, beklenen ortalamadan sapma durumunu gösteren (sapmanın kaç standart deviasyon olduğunu gösteren) bir Z-skoru elde etmek için benzer yaş, cinsiyet ve eğer mümkünse etnik kökene sahip sağlıklı gençlerden elde edilen referans verileri ile karşılaştırılır. Çocuklarda zirve kemik kütlesine henüz ulaşılmamış olduğundan KMD'nin değerlendirilmesinde erişkinlerde kullanılan T-skoru kullanılmamalıdır. DXA ile ölçülen KMD'yi etkilediği bilinen faktörler yaş, cinsiyet, etnik köken/ırk, boy, vücut ağırlığı, vücut bileşimi ve pubertal gelişme evresidir. Çocuklarda büyüme ve pubertal gelişme ile kemik mineral birikimi ve dansitesi değişir. Kronik hastalığı olan çocuklarda sıklıkla büyüme etkilenir ve pubertal gelişmede gerilik klinik tabloya eşlik eder. Büyümenin duraklaması ve pubertenin gecikmesi bu çocukların kemik boyut, geometri ve dansitesinde beklenen kazanımları sağlayamamasına neden olur. PDC kılavuzları, bu çocuklarda KMİ ve aKMD sonuçlarının, mutlak boya veya boy yaşına göre düzeltme yapılarak ya da yaş, cinsiyet ve boya spesifik Z-skoru sağlayan pediatrik referans verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmesini önermektedir. Değerlendirme için uygun referans verilerinin yokluğunda kronolojik yaş yerine boy yaşı veya kemik yaşının kullanılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir [3].

Pediatrik bir DXA raporunda bulunması gereken bilgiler Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Pediatrik DXA raporları T-skorlarını (KMD'nin sağlıklı genç erişkin verileri ile karşılaştırılması), osteopeni ve osteoporoz gibi terimleri içermemelidir.

KMİ veya aKMD Z-skorunun -2'ye eşit veya daha düşük olduğu durumlarda “kronolojik yaş için düşük kemik mineral içeriği veya kemik mineral dansitesi” ya da kısaca “yaşa göre düşük” terimlerinin kullanılması önerilmiştir [3].

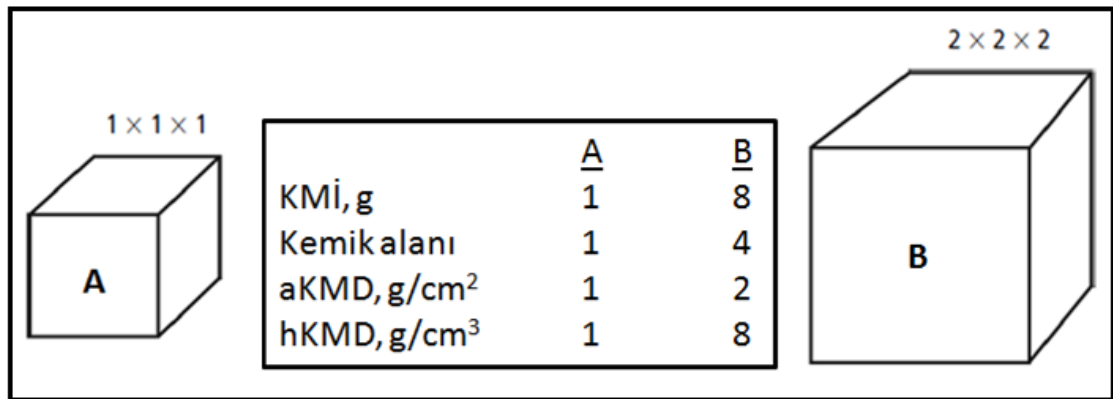
Çocuklarda kronik hastalıkların kemik sağlığı üzerindeki etkilerini ve tedavilere verilen cevabı takip etmek için tekrarlayan KMD ölçümleri yapılabilir. KMD ölçümleri arasındaki sürenin en az altı ay olması önerilmektedir. Kemik yapısının güçlenmesi bozulmasına göre çok daha yavaş gerçekleşir. Dolayısıyla ölçülebilir pozitif değişikliklerin saptanabilmesi için sıklıkla bir yıl veya daha uzun süre geçmesi uygundur.

Tablo 2.2. Pediatrik DXA raporunda bulunması gereken bilgiler

DXA üreticisi, modeli ve kullanılan yazılımın versiyonu
Tetkiki isteyen doktor
Hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı/etnik kökeni, boyu ve vücut ağırlığı
Önceki kırık hikayesini içerecek şekilde ilişkili özgeçmiş bilgileri
Tetkinin istenme nedeni/endikasyonu
Kemik yaşı (biliniyorsa)
KMİ ve alansal KMD
KMİ ve alansal KMD Z-skorları
Z-skoru hesaplamalarında kullanılan referans verilerin kaynağı
Büyüme ve gelişme için yapılan düzeltmeler
Tetkinin yorumu
Bir sonraki DXA ölçümünün gerekliliği ve zamanlaması ile ilgili öneriler (opsiyonel)

DXA yönteminin belirli kısıtlamaları ve dezavantajları vardır. Konvansiyonel DXA hacimsel KMD (hKMD) ve kemik geometrisi hakkında veri sağlamaz. Ayrıca DXA ile kortikal ve trabeküler kemik ayrımı da yapılamaz. DXA ile iyonize edici radyasyona maruz kalınır ancak dozu düşüktür (5-6 μ Sv) ve herhangi bir sağlık problemine neden olmaz. DXA yönteminde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta sonuçların yorumlanmasıdır. Çocuklarda yapılan DXA ölçümlerinin doğru şekilde yorumlanmaması ebeveynlerde yersiz endişelerin oluşmasına, pahalı ve gereksiz

farmakolojik tedavilerin uygulanmasına ve fiziksel aktivitenin gereksiz olarak kısıtlanmasına neden olabilir. Bir osteoporoz değerlendirme çalışması için yönlendirilen çocukların DXA sonuçlarının %88'inde çeşitli hatalar saptanmıştır. Hataların %62'sini uygunsuz şekilde *T*-skoru kullanımına bağlı olarak osteoporoz tanısının yanlış konulmasının oluşturduğu görülmüştür [51]. Pediatrik DXA ölçümlerinin yorumlanmasındaki en önemli zorluklardan birisi de kemik boyutunun KMI veya aKMD üzerindeki etkisini düzeltmektir. 200 sağlıklı ve 200 kronik hastalığı olan toplam 400 çocukta DXA ile kemik dansitesi ölçümünde altın standart olarak kabul edilen QCT (hKMD'yi ölçer) karşılaştırılmıştır. aKMD Z-skorunun -2 SD'nin altında olmasının, QCT Z-skorunun -2 SD'nin altında olması için pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur. aKMD Z-skoru -2 SD'nin altında olan çocukların sadece %24'ünde hKMD Z-skoru -2 SD'nin altındadır. QCT ile kıyaslandığında DXA ile daha fazla sayıda çocuk düşük kemik dansitesine sahip olarak sınıflandırılmıştır. DXA ile kemik dansitesindeki düşüklüğün gerçekte olduğundan fazla görülmesi kronik hastalığı ve buna bağlı kısa boyu olan çocuklarda daha belirgindir ve dikkate alınmalıdır [52]. Bunun temel nedeni DXA ile üç boyutlu olan bir yapının iki boyutlu projeksiyon alanının incelenmesidir. Sonuçta DXA ile gerçek hacimsel KMD değeri yerine alansal KMD değeri elde edilir. Buna bağlı olarak her ikisi de aynı hacimsel dansiteye sahip olan iki kemikten küçük olanın aKMD değeri daha küçük, büyük olanın aKMD değeri daha büyük saptanır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kemik büyüklüğünün DXA sonuçları üzerindeki etkisi

Gökşen ve diğerleri, sağlıklı Türk çocuk ve ergenlerin (2-18 yaş) aKMD ve hKMD ölçümleri (lomber vertebra ve femur boynu) için normatif değerlerini yayınlamışlardır [53].

2.3.2. KMD Ölçümünde Kullanılan Diğer Yöntemler

Ultrasonografi, maliyetinin düşük olması, taşınabilir olması, iyonize edici radyasyona maruz kalınmaması ve kemik yapısı hakkında bilgi sağlaması gibi avantajları olan bir ölçüm yöntemidir. QUS ile elde edilen sonuçların QCT ve DXA sonuçları ile iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur ancak pediatrik referans verileri yeterli değildir. QCT ile gerçek hKMD (g/cm^3) ölçülür ve bu nedenle günümüzde kemik dansitesinin ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Kırık riskini öngörmede DXA'ya göre daha başarılıdır. QCT kortikal ve trabeküler kemik ayırımına olanak sağlar. Kullanımı kısıtlayan en önemli özellikleri iyonize edici radyasyon dozunun yüksek olması ve pediatrik referans verilerinin kısıtlı olmasıdır. MRI kemik dansitesi ve trabeküler kemik yapısı hakkında bilgi verebilmesine rağmen maliyetinin yüksek olması, ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması, tetkik süresinin uzun olması ve yeterli pediatrik referans verisinin bulunmaması bu yöntemin kullanımını araştırma amaçlı çalışmalar ile sınırlamaktadır [47]. Osteopeni, kemik dansitesindeki azalma ancak %30'u geçtiğinde standart direkt grafilere tanınabilir. Bu nedenle direkt grafilere osteoporozun erken tanısında ya da kemik dansitesinin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem değildir. Düşük kemik mineral dansitesine bağlı kırıkların tespit ve takibinde yararlıdır. Trabeküler kemikte kemik döngüsü ve buna bağlı olarak metabolik aktivite kortikal kemiğe göre daha fazladır. Bu nedenle kemik kaybının bulguları ilk olarak trabeküler kemikten zengin vertebra, pelvis, kosta ve uzun kemik metafizlerinde görülür. Direkt grafilere özellikle vertebral kemiklerin kırık açısından değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlar.

2.4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik, yaşam boyunca kemik oluşumu ve kemik yıkımı süreçlerinin görüldüğü dinamik bir dokudur. Yeni kemik oluşumu ve kemik yıkımı arasındaki denge kemik sağlığı ve sağlamlığı açısından belirleyicidir. Kemik yapımından sorumlu olan osteoblastlar ve kemik yıkımında rol alan osteoklastlar kemik

döngüsünün değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli enzim ve proteinler salgılarlar veya aktiviteleri sırasında oluşan çeşitli moleküllerin dolaşıma geçmesine neden olurlar (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

	Serum	İdrar
Kemik yapımı	Osteokalsin Kemiğe spesifik alkalen fosfataz Prokollajen tip I C-terminal propeptit Prokollajen tip I N-terminal propeptit	
Kemik yıkımı	Piridinolin ve deoksipiridinolin N-terminal telopeptit çapraz bağları C-terminal telopeptit çapraz bağları Tartrat rezistan asit fosfataz	Piridinolin ve deoksipiridinolin N-terminal telopeptit çapraz bağları C-terminal telopeptit çapraz bağları Hidroksiprolin Hidroksilizin glikozidleri Kalsiyum

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin kemik sağlığının ve kırık riskinin değerlendirilmesinde tek başlarına kullanılmaları zordur. Çünkü yaş, ırk, pubertal gelişim evresi, büyüme hızı, hormonal durum, beslenme durumu, böbrek fonksiyonları, kırık varlığı, egzersiz, immobilité, gebelik, laktasyon, ilaçlar, günlük varyasyon, diüurnal varyasyon, kemik dokusuna özgülük, ölçümlerin duyarlılık ve özgülüğü gibi çok sayıda faktör bu belirteçlerin düzeylerini etkilemektedir [54].

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz osteoblast hücre zarlarının dış yüzeyinde bulunan membrana bağlı bir proteindir. Vücutta kemik, plasenta, karaciğer ve böbrek kökenli ALP izoenzimleri mevcuttur. Karaciğer fonksiyonları normal olan sağlıklı kişilerde toplam ALP'nin yaklaşık yarısı kemik kökenlidir. Kemiğe spesifik ALP osteoblastlar tarafından sentezlenir. Kemik dokudaki fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte mineralizasyon sürecinde görev aldığı düşünülmektedir. Kemik oluşumunun ve osteoblast aktivitesinin iyi bir belirteci olarak kabul edilmektedir [55].

Osteokalsin (kemik Gla proteini) sadece matür osteoblastlar tarafından sentezlenen ve organik matriks yapısında en yaygın bulunan kollajen dışı proteindir. Osteoblastik aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılması önerilmiştir. İçerdiği glutamik asit rezidüleri sayesinde kalsiyum ve hidroksiapatit kristallerini bağlayarak organik matriksin mineralizasyonunda rol aldığı düşünülmektedir [56]. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi yükselir. Dolaşımda çabuk yıkılır. Serum düzeyleri diüurnal ritim gösterir ve yaş ile değişir.

Osteoblastlar matür kollajenden ayrı olarak pre-prokollajen, prokollajen tip I karboksiterminal propeptit (PICP) ve prokollajen tip I aminoterminal propeptit (PINP) gibi kollajen türevi proteinler salgılar. Protein yapısındaki bu moleküller kemik yapımının belirteçleridir. Kemik matriksindeki tip I kollajen molekülleri birbirlerine amino (N) ve karboksi (C) uçlarındaki telopeptid bölgelerinde piridinolin ve deokspiridinolin çapraz bağları ile bağlıdır. Bu bağlar kollajenin stabilizasyonundan sorumludur. Kemik yıkımı sürecinde bu bağlar esas olarak N terminal (NTX) ve C terminal (CTX) fragmanlarına bağlı şekilde dolaşıma katılır ve idrar yoluyla vücuttan atılırlar. Böbreklerden atılım sırasında çapraz bağların bir kısmı serbestleştirilir. Serbest ve toplam piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri ile çapraz bağ içeren telopeptitlerin (NTX, CTX) düzeyleri çeşitli yöntemler ile idrar ve serumda ölçülebilir ve kemik yıkımının biyokimyasal belirteçleri olarak kabul edilmektedirler [57-62].

Lizozomal bir enzim olan tartrat rezistan asit fosfatazin (TRAP) serum düzeyleri osteoklastik aktiviteyi yansıtır ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

2.5. Zirve Kemik Kütlesi (ZKK)

Doğumda 70-95 gram olan toplam kemik kütlesi genç erişkinlik döneminde 2400-3300 grama ulaşır. Zirve kemik kütlesine ulaşma zamanı iskelet bölgeleri arasında farklılık gösterir. Aksiyel iskelette zirve kemik kütlesine hayatın ikinci on yılının sonunda ulaşılırken, apendiküler iskelet için daha geniş bir yaş aralığı bulunmaktadır. Geniş çaplı prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre zirve kemik kütlesine lomber vertebra bölgesinde kadınlarda 33-40, erkeklerde 19-33 yaşlarında, toplam kalça ölçümlerinde ise kadınlarda 16-19, erkeklerde 19-21 yaşlarında

ulaşıldığı öngörülmüştür [63]. Zirve kemik kütlesinin yaklaşık dörtte biri ergenlik dönemindeki zirve uzama hızına ulaşılan iki senelik süreçte birikir. Erişkin zirve kemik kütlesinin %26'sı kızlarda 11,5-13,5 yaşlarında, erkeklerde ise 13-15 yaşlarında kazanılır. Kemik sağlığı açısından kemik kütlesinin yanında kemiğin boyutu, şekli ve mikro-mimarisi de önemlidir. Ergenlik dönemi sonunda ulaşılan zirve kemik kütlesinin ileriki yaşlardaki osteoporoz ve kırıklar açısından koruyucu olduğu yönündeki kanıtlar artmaktadır. Çocuklarda kemik kütlesini etkileyen başlıca faktörler genetik, hormonlar, beslenme ve egzersizdir (Tablo 2.4 ve Şekil 2.3).

Tablo 2.4. Düşük kemik dansitesi için risk faktörleri

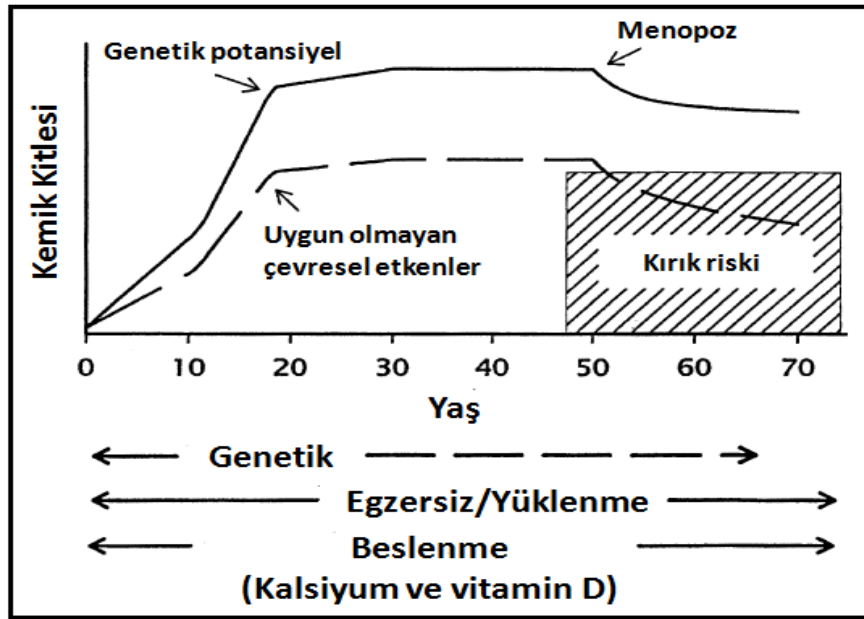
Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Vitamin D eksikliği
Cinsiyet	Kalsiyum eksikliği
İrk/etnik köken	Güneş ışığına yetersiz maruziyet
Önceki kırık hikayesi	Sigara ve alkol kullanımı
Aile hikayesi (kırık açısından)	İlaç yan etkisi (glukokortikoidler gibi)
	Düşük vücut ağırlığı/beden kütle indeksi
	Yetersiz fiziksel aktivite

2.5.1. Genetik

Anne-kız, kardeş ve ikiz çalışmaları sonucunda elde edilen dansitometrik verilere dayanarak kemik kütlesindeki varyasyonun %60-80'inden genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır [4, 64]. Kemik kütlesi ile ilişkili olduğu düşünülen birçok aday gen saptanmıştır. Vitamin D reseptörü, kalsitonin reseptörü, östrojen reseptörü 1 ve 2, paratiroid reseptörü 1, kollajen tip I alfa 1 ve 2, interlökin 6, apolipoprotein E, tümör nekrozis faktör reseptör 2 ve aromataz tanımlanmış aday genlerden bazılarıdır. Kemik mineral dansitesi ile ilişkisi olabileceği gösterilen aday genlerin sayısı genom çapında ilişki çalışmaları (*genome-wide association studies*) sayesinde artmaktadır [65]. Ancak şimdiye kadar bulunan aday genler ile KMD'deki fenotipik varyasyonun %10'unundan azı açıklanabilmektedir [66]. Osteoporoz prevalansı beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yüksektir. Bu durum beyaz ırka mensup erişkinlerin diğerlerine

göre daha düşük kemik kütlesine sahip olmalarına bağlanmaktadır. Ancak benzer ilişki çocuklarda net olarak gösterilememiştir.

Kemik dansitesi intrauterin dönemdeki değişikliklerden etkilenir. Annenin gebelik sırasındaki vitamin D durumunun prepubertal dönemdeki boy, kemik alanı, kemik mineral içeriği ve kemik mineral dansitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [67]. Gebelik anne açısından vitamin D eksikliği riskinin yüksek olduğu bir dönemdir. Annenin gebelik sürecindeki vitamin D durumu çocuğun kord kanındaki ve doğum anındaki depolarını yansıtmaktadır. Vitamin D eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde de vitamin D eksikliği olduğu ve bu bebeklerin DXA ile ölçülen kemik mineral içeriklerinin doğum ağırlıklarına göre düşük olduğu bulunmuştur. Sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda vitamin D eksikliği riski artmıştır [68].



Şekil 2.3. Zirve kemik kütlesinin yaşam boyu değişimi

2.5.2. Beslenme

Kemik matriksinin üretimi başta kollajen olmak üzere birçok farklı proteinin sentezini ve post-translasyonel modifikasyonunu içerir. Bu sentez sürecinde proteinler, vitaminler (başta vitamin C, vitamin D ve vitamin K olmak üzere) ve bakır, manganez ve çinko gibi mineraller rol alır. Kemik doku önemli bir kalsiyum ve fosfor deposudur. Kalsiyum ve fosfor hücresel süreçlerdeki hayati görevlerinin

yanı sıra kemik dokusunun yapısına katılır [69]. İskelet sisteminin sağlıklı gelişimi açısından bu besinsel öğelerinin ve kalori alımının yeterli seviyelerde olması gerekir.

Kalsiyum vücutta en yaygın bulunan mineraldir ve %99'u kemiklerin yapısında bulunur. Besinlerde ve suda değişen miktarlarda bulunmasına rağmen diyetteki esas kalsiyum kaynakları süt ve süt ürünleri ve yeşil yapraklı sebzelerdir. İskelet büyümesi yaşamın ilk 20-30 yılında kalsiyum ihtiyacını belirleyen esas faktördür. Zirve kalsiyum birikim hızına kızlarda ortalama 12,5 yaş erkeklerde 14 yaş civarında ulaşılır [70]. Büyüme sırasında kazanılan kemik kütlesi diyetteki kalsiyum içeriğine bağlıdır ve büyüme döneminde görülen kalsiyum eksikliği zirve kemik kütlesinin düşük olmasına neden olabilir. Diyetteki kalsiyumun kemik sağlığı ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kadınların çocukluk ve ergenlik dönemlerindeki süt tüketimleri ile erişkin dönemdeki kemik mineral dansiteleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur [71-73]. Yaşamın erken dönemlerindeki kalsiyum tüketimi erişkin zirve kemik kütlesinde %5-10 kadar değişikliğe neden olabilmekte ve kliniğe yaşamın ileriki dönemlerinde kalça kırığı hızlarında yaklaşık %25-50 artış olarak yansıyabilmektedir [69]. Yüksek kalsiyum alımı ergen kız ve erkeklerde kırıklara karşı koruyucudur [74]. Distal önkol kırığı olan ergenlerin kalsiyum alımı ve KMD'leri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [38, 39, 41]. Ayrıca süt içmeyen çocuklarda kırık görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [75, 76].

Kalsiyum bir '*threshold*' besin öğesidir. Bunun anlamı belirli bir eşik değerin altındaki alımlarda kemik birikimi kalsiyum miktarı ile değişirken bu eşik değerin üzerinde kemik birikimi etkilenmemektedir. Başka bir deyişle kalsiyum alımında eşik değeri üzerindeki artışlar kalsiyumun kemik dokuda depolanmasını arttırmamaktadır. Dolayısıyla büyüme döneminde diyetle kalsiyum alımının belirli bir eşik değerin altında olması kişinin genetik olarak önceden belirlenmiş potansiyel zirve kemik kütlesine ulaşmasına engel olabilir. Kalsiyumun '*threshold*' özelliği ve vücutta en yüksek kalsiyum retansiyonunu sağlayan eşik değeri farklı çalışmalar ile gösterilmiştir [77, 78]. Zirve kemik kütlesinin sağlanması için gerekli kalsiyum depolanması diyetle kalsiyum alımı ve idrarla kalsiyum atılımı arasındaki denge ile düzenlenir.

Ergenlik dönemi, yeme alışkanlıklarının ve yemek seçimlerinin değiştiği ve sonuç olarak beslenmenin etkilendiği kritik bir dönemdir. Bu dönemde ergen kızların diyetle günlük kalsiyum alımının erkeklere kıyasla, önerilen değerlerin çok altında olduğu saptanmıştır. Birleşik Devletler verilerine göre 9-18 yaş arasındaki kızların yaklaşık %90'ı Ulusal Bilimler Akademisi tarafından alınması önerilen günlük kalsiyum miktarının %77'sinden azını almaktadır (NHANES III, 1988-1994). Ergen kızlar kilo alma endişesi ile daha az süt ve süt ürünü tüketmektedir. Ancak, dört yıllık longitudinal bir çalışmada günlük kalsiyum ihtiyaçlarını süt ve süt ürünlerinden karşılayan ergen kızların kalsiyum desteği alanlara göre vücut ağırlıklarında ve vücut yağ oranlarında anlamlı bir artış olmamıştır [79]. Ayrıca ergenlik döneminde gazlı içeceklerin tüketimi zirve yapar ve süt tüketiminin yerini alır [80].

The Institute of Medicine tarafından 9-18 yaş arasındaki çocuklar için önerilen günlük kalsiyum miktarı 1300 mg/gün'dür. Aynı yaş grubu için belirlenen üst limit ise 2500 mg/gün'dür. Eğer günlük kalsiyum ihtiyacı süt ve süt ürünleri ile sağlanamıyorsa, kalsiyum ile güçlendirilmiş ürünler kullanılabilir. Eğer diyet tek başına istenilen kalsiyumu sağlayamıyorsa bir doktorun gözetiminde kalsiyum desteği başlanabilir.

Çocukluk ve ergenlik döneminde sürdürülebilir sağlıklı beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi de önemlidir. Diyetin içeriği alınan kalsiyumun retansiyonu üzerinde etkilidir. Alkol, kafein, okzalatlara, fitatlar, protein ve tuz kalsiyum retansiyonunu düşürebilir. Protein metabolizması sonucu toplam asit yükünün artmasıyla kalsiyumun idrarla atılımı artar. Sodyum ve kalsiyum proksimal tübülde aynı taşıyıcıyı paylaştıklarından diyet sodyumunun artması da kalsiyum atılımını arttırır. Büyük oranda diyetdeki sebze ve meyvelerden sağlanan potasyum ve bikarbonatın sodyumun hiperkalsiürik etkisinin önüne geçerek idrarla kalsiyum kaybını engelledikleri yönünde kanıtlar vardır [81].

Kalsiyum alımı ve egzersizin kemik sağlığı üzerindeki ortak etkileri konusunda kesin sonuçlara varılmasına yetecek veri yoktur. Welten ve diğerleri, çocuklarda yük taşıyan egzersizlerin zirve kemik kütlesi için kalsiyum alımından daha önemli bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir [5]. Çocuklarda kalsiyum alımı vücut yağ oranı ve beden kütle indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir. Bunun

obez çocuklarda düşük KMD ve yüksek kırık riskinden kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir [82]. Ebeveynlerin diyet alışkanlıkları çocukların kalsiyum alımını etkiler. Annenin süt tüketiminin genç kız çocuklarının süt tüketimini öngördüğü bildirilmiştir. Bu nedenle ergenlerde süt ve süt ürünlerinin tüketimi teşvik edilirken ebeveynlerin beslenme davranışları da gözden geçirilmelidir [83].

Vitamin D güneş ışığı etkisi ile deride sentezlenir. Vücudun %6'sının haftada 2-3 kez yaklaşık 5 dakika "minimal eritemal doza" maruz kalması ile 25 µg/gün vitamin D sentezlenir. Kalsiyumun özellikle intestinal mukozadan emiliminde rol alır. Eksikliği, güneş ışığına yeterli maruziyetin olmamasının ve/veya diyetle uygun alımın sağlanamamasının sonucunda görülür. Ağır vitamin D eksikliği, kalsiyum eksikliği ile beraber, büyüme döneminde beklenen kemik birikiminin sağlanamamasına neden olur. 2008 yılında American Academy of Pediatrics ergenler için önerdiği günlük vitamin D alımını 200 IU'den 400 IU'ye arttırmıştır. Ancak ergenlerde yeterli 25-hidroksi vitamin D (25-(OH)D) düzeylerini sağlamak için günlük 400-1000 IU vitamin D alımının gerekli olabileceğini bildiren yayınlar vardır [84]. 20 ng/ml'nin altındaki vitamin D düzeyleri "eksiklik" olarak kabul edilirken 21-30 ng/ml arasındaki değerler "yetersizlik" olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde 30 ng/ml'nin altındaki 25-(OH)D düzeylerinin kemik yıkımına neden olacak seviyelerde paratiroid hormonu (PTH) artışına neden olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir [85, 86].

Türkiye'de vitamin D'nin esas kaynağı deri sentezidir. Vitamin D ile gıdaların güçlendirilmesi yapılmamakta ve ergenlerde rutin vitamin D desteği verilmemektedir. Türkiye'den yapılan kesitsel bir çalışmada kış sonunda (Nisan ayında) ergen kızların yaklaşık yarısında vitamin D yetersizliği (%43,8) saptanırken her beş kızın birinde (%21) vitamin D eksikliği bulunmuştur. Örtünen kızların ise yarısında vitamin D eksikliği saptanmış ve bu grupta yaz döneminde vitamin D düzeylerinde düzelme görülmemiştir. Bu çalışmada vitamin D eksikliği ile KMD arasında ilişki bulunmamış, eksiklik olanlarda normal olanlara göre KMD'de anlamlı azalma saptanmamıştır [87]. Serum vitamin D seviyeleri ile KMD arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili bulgular bildirilmiştir. Finlandiya'da yapılan üç yıllık prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre vitamin D eksikliği olan pubertal kızların özellikle

lomber vertebra bölgesinde potansiyel zirve kemik kütlesine ulaşamama riski taşıdıkları bulunmuştur [88]. Bununla birlikte Kristinsson ve diğerleri geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemindeki kızlarda vitamin D eksikliği ile KMD arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır [89].

Fosfat kemik mineral kütlesinin yarısından fazlasını oluşturur. Kemik mineralizasyonunun sağlanması ve vücuttaki mineral dengesinin korunması için diyetle yeterli düzeylerde alınması gerekir. Protein-enerji malnutrisyonu büyümenin duraklamasına, hormonal dengenin bozulmasına ve kortikal kemik yapımının azalmasına yol açarak zirve kemik kütlesine ulaşılmasını engeller. Toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %59'u iskeletin yapısında bulunmaktadır ve hidroksiapatit kristallerinin yapısını düzenleyerek kemik kalitesi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Florür kemik ve dişlerin gelişimi sırasında mineral yapılarına katılmaktadır. Vitamin K, vitamin C, bakır, çinko ve demir kemik matriks proteinleri üzerindeki etkileri dolayısıyla kemik sağlığını etkiler. Demir kollajen sentezinde yer alan enzimler için kofaktör görevi görerek kemik oluşumunda önemli bir rol alır. Demir eksikliği tüm dünyada en sık görülen besin eksikliğidir ve özellikle ergen kızlar risk altındadır. Bakır lizil oksidaz enziminin kofaktörüdür ve kollajen çapraz bağlarının kurulmasında rol alır. Çinkonun büyüme ve kemik üzerindeki etkilerini IGF-1 üzerinden gösteriyor olabileceği düşünülmektedir. Vitamin C kollajen sentezinde rol alırken vitamin K osteokalsin ve diğer kemik gla-proteinlerinin glutamik asit rezidülerinin γ -karboksilasyonundan sorumludur [69]. Kesitsel epidemiyolojik çalışmalar diyetle alınan eser elementler ile kemik ölçümleri arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir [90].

Cochrane veri tabanında yayınlanan ve sağlıklı çocuklarda kalsiyum desteğinin kemik mineral dansitesi üzerindeki etkisinin incelendiği bir literatür derlemesinde, kalsiyum desteği verilmesinin üst ekstremitte KMD değerinde (kırık riskinde klinik olarak anlamlı azalmaya neden olmayacağı düşünülen) küçük bir artış oluşturduğu gösterilmiştir. Kalsiyum desteğinin KMD üzerindeki etkisinin bazal kalsiyum alımı, cinsiyet, ırk/etnik köken, fiziksel aktivite ve pubertal evre gibi faktörlerden etkilenmediği bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda kalsiyum desteğinin bir genel sağlık önlemi olarak kullanılmasının uygun olmadığı ancak bu sonuçların

kemik metabolizmasını etkileyen bir hastalığı olan çocuklara genellenemeyeceği belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından yapılan ve vitamin D desteğinin KMD üzerindeki etkilerinin incelendiği literatür derlemesinde normal bazal vitamin D düzeylerine sahip sağlıklı çocuklarda vitamin D desteğinin KMD üzerindeki olumlu etkisine yönelik kanıt bulunmamıştır. Bununla birlikte düşük vitamin D düzeyleri olan çocuklarda klinik olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir [91].

K vitamini kemikte kollajen dışında en yaygın olarak bulunan protein olan ve kemik yapımının belirteçlerinden biri olarak kabul edilen osteokalsinin post-translasyonel karboksilasyonundan sorumludur. Osteokalsin yapısındaki üç glutamik asit rezidüsü karboksillenerek γ -karboksi glutamik aside dönüşür. Osteoporoz ile vitamin K ilişkisine işaret eden yayınlar bulunmaktadır. Osteoporozu olan erişkinlerde serum vitamin K₁ düzeyleri düşük bulunmuştur [92]. Karboksillenmemiş osteokalsinin (Glu-osteokalsin) serum seviyelerinin yaşlı erişkinlerde kırıkların öngörülmesinde önemli bir belirteç olduğunu belirten çalışmalar vardır [93, 94]. Oral K vitamini desteğinin KMD ve kırıklar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta-analizde sentetik K vitamini desteğinin kemik kaybını ve kırık insidansını azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte araştırmacılar esas olarak kırıkların incelendiği geniş serili randomize kontrollü çalışmalar ile sonuçlar doğrulanmadan rutin K vitamini desteği yerine kırık riski olan hastaların K vitamininden zengin diyet ile beslenmelerinin teşvik edilmesini önermişlerdir [95].

2.5.3. Sigara ve Alkol

Gebeliği döneminde sigara içen annelerin bebeklerinde sigara içmeyenlere göre DXA ile ölçülen tüm vücut KMİ ve KMD değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tüm vücut KMİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ortalama %11 fark olduğu saptanmıştır [96]. Bir başka çalışmada ise gebeliği boyunca sigara içen annelerin term doğan çocuklarında sekiz yaşında lomber vertebra ve femur boynunda kemik kütlelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Kemik kütlesi ve gebelikteki sigara maruziyeti arasındaki ilişkinin plasenta ağırlığına göre düzeltme yapıldığında ortadan kalkması sigaranın plasenta boyutu ve fonksiyonları üzerinden kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır [97]. Ancak aynı araştırmacılar tarafından çocuklar 16 yaşına

geldiğinde tekrar incelenmiş ve intrauterin sigara maruziyeti ile KMD arasında katılımcılar sekiz yaşındayken gözlenen ilişkinin devam etmediğini bulmuşlardır [98].

Ergenlik riskli davranışların ve sağlıklı yaşam tarzı tercihlerinin arttığı bir dönemdir. Sigara içmek gençler arasında yaygınlaşan ve önemli sağlık sorunlarına neden olan bir toplum sağlığı problemidir. Sigaranın kemik mineral dansitesi ve kırık riski üzerindeki etkisini ergenlerde ve erişkinlerde inceleyen ve birbiriyle çelişen sonuçlar bulan çok sayıda çalışma vardır. Hopper ve diğerleri, aralarında sigara içme durumu açısından diskordans olan 41 çift kadın ikizi inceledikleri çalışmalarında, erişkinlik dönemi boyunca günde bir paket sigara içen kadınların menopoza döneminde kırık riskinde artışa neden olacak derecede kemik dansitesi kaybı (ortalama %5-10 kayıp) yaşayacaklarını öngörmüşlerdir [99]. Olası mekanizmalar olarak sigaranın kemik hücreleri üzerindeki doğrudan toksik etkilerinin yanı sıra içicilerde düşük vücut ağırlığı, düşük östrojen seviyeleri, erken menopoza, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin azalması ve düşme riskinin artması gibi durumların görülmesi öne sürülmüştür [100]. Sigaranın kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri kümülatiftir. Ergenlik döneminde sigara içmeye başlayanlarda kısa süre içinde sigaranın kemik üzerindeki etkileri görülmeyebilir. Ancak sigaraya erken yaşta başlamanın daha uzun süre ve ağır içicilikle ilişkili olduğu bilindiğinden zirve kemik kütlesinin kazanıldığı dönemlerdeki sigara içiciliğinin ileriki yaşlarda osteoporoz ve kırık riskini arttırdığı söylenebilir [69].

Ergenlik döneminde alkol kullanımının zirve kemik kütlesi üzerindeki etkisini inceleyen fazla araştırma yoktur. Lucas ve diğerleri tarafından yapılan prospektif bir çalışmada erken dönemde (13 yaşından önce) sigara ve alkol kullanımına başlamanın geç ergenlik döneminde düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [101].

2.5.4. Hormonlar

Cinsel gelişim sırasında, artan kemik büyümesi için androjen ve östrojenlerin gerekli olduğu bilinmektedir. Çocuk ve ergenlerde androjen ve östrojenler dışında kemik büyümesi üzerinde etkili olan diğer faktörler ise büyüme hormonu (BH),

insulin like growth factor-1 (IGF-1), tiroid hormonları, kortizol, leptin, ghrelin, PTH ve *fibroblast growth factor*, *transforming growth factor* gibi farklı büyüme faktörleridir.

BH ve IGF-1 aksı büyüme plağındaki kondrositlerin proliferasyonunu ve hipertrofisini uyararak longitudinal büyümeye katkıda bulunurlar [102]. BH/IGF-1 periosteal enine büyümeyi de uyarır. Egzersizin büyüyen sağlıklı gençlerde apozisyonel büyüme üzerindeki etkilerini BH ve IGF-1 üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Serum BH ve IGF-1 seviyelerinin egzersize cevaben yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Serum BH değişiklikleri egzersizin tipi ve frekansı ile ilişkili bulunmuştur [103, 104].

Östrojen ve testosteron, BH'den bağımsız etkilerinin yanı sıra longitudinal kemik büyümesi üzerine uyarıcı etkilerinin bir kısmını, BH/IGF-1 aksı aracılığıyla sağlar [105]. Östrojen erkeklerde ve kızlarda epifiziyal kapanmadan sorumludur. Östrojen reseptör direnci ya da aromataz fonksiyon kaybına bağlı olarak östrojen eksikliği olan çocuklarda pubertal büyüme atağı olmaksızın lineer büyüme devam eder ve büyüme plaklarında kapanma görülmez. Dolayısıyla her iki cinsiyet için de östrojen pubertal büyüme patlamasından sorumlu esas hormondur [106]. Erken pubertal dönemde (Tanner evre 1-3) östrojenler lineer büyüme patlamasını uyarırlar. Pubertenin ilerleyen dönemlerinde östrojen etkisi ile epifiziyal kapanma başlarken endosteal kemik yapımının uyarılması veya yıkımın sınırlandırılması üzerinden kortikal kemik kalınlığında artış sağlanır. Ayrıca trabeküler kalınlaşmaya da katkıda bulunur [106].

Androjenler BH/IGF-1 aksını östrojenlerden daha güçlü uyarır. Testosteronun BH üzerinden ve BH'den bağımsız mekanizmalarla IGF-1 düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir [107]. Androjenler osteoklast aktivitesini ve kemik yıkımında rol alan bir sitokin olan IL-6 sentezini azaltarak potansiyel olarak kemik yıkımı hızını azaltırlar. Ayrıca testosteronun *in vitro* olarak osteoblastları hücre ölümünden koruyacak şekilde anti-apoptotik etkileri olduğu gösterilmiştir [108]. Androjenler periosteal büyümeyi uyarırlar ancak trabeküler kemik üzerindeki etkileri net olarak anlaşılamamıştır. Doğrudan etki gösterebilecekleri gibi aromatisasyon sonrası östrojenler aracılığıyla da etkilerini gösterebilirler. Östrojen direnci veya eksikliği

olan erkeklerde vertebral KMD değerlerinin düşük saptanması kemik metabolizması üzerinde etkili esas seks sterodinin östrojen olduğunu düşündürmektedir [109, 110]. Egzersizin testosteron seviyeleri üzerindeki etkisi ile ilgili karışık bulgular yayınlanmıştır. Direnç egzersizleri sırasında testosteron seviyesinde uzamış etki oluşturmeyen akut yükselmelerin saptandığı bir çalışmanın aksine kuvvet veya dayanıklılık egzersizleri ile serum testosteron seviyelerinde akut ya da kronik herhangi bir değişiklik bulmayan bir çalışma vardır [103, 111]. Ayrıca egzersizin testosteron döngüsünü ve reseptörlerini etkilediği öne sürülmüştür [103, 112].

Pubertal gelişim süresince kemik kütlesi birikiminde artış olmaktadır. Her iki cins için kemik mineral birikimi pubertal gelişimin geç evrelerinde (evre 4 ve evre 5) anlamlı olarak artmaktadır. Gecikmiş puberte hikayesi olan genç erişkin erkeklerin vertebra ve radius bölgelerinde KMD değerinde azalma saptanmıştır [113]. Erkek ve kızların Tanner evre 1'den evre 2'ye geçtikleri yaşın Tanner evre 5 itibarıyla kazanılmış olan KMI ve KMD ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [114]. Chevalley ve diğerleri, menarş yaşı geç olan kızların erken olanlara göre ortalama 20 yaş civarında aKMD Z-skorlarının anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Ancak KMD değerleri açısından iki grup arasındaki farkın prepubertal dönemde de mevcut olduğunu ve ZKK'ne ulaşana kadar kemik birikimlerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulgularını, kemik kütlesindeki farklılığın, geç menarş yaşı nedeniyle ZKK'ne ulaşılana kadar östrojen maruziyeti altında geçen sürenin kısa olmasından çok genetik faktörlere bağlı olduğu şeklinde yorumlamışlardır [115]. Menarş yaşının erişkin kemik mineral dansitesi ve kırık riski ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Geç menarş yaşının daha düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınların yanında herhangi bir ilişkinin gösterilemediği yayınlarda bulunmaktadır [116, 117]. Dequeker ve diğerleri geç menarş yaşının osteoporotik kadınlarda osteoartritlik kadınlara göre en az iki kat daha sık görüldüğünü ancak kemik mineral içeriği açısından aralarında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır [118]. Bu bulgu geç menarş yaşı ile osteoporotik kırık riski arasındaki ilişkinin başka olası nedensel faktörler üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid hormonları osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik döngüsünü hızlandırır [119]. Glukokortikoidler vitamin D'den bağımsız bir mekanizma ile kalsiyum emilimini azaltır. Ayrıca doğrudan ve osteoklast aracılı mekanizmalar ile osteoblast aktivite ve sağ kalımını inhibe eder [120-122].

2.6. Fiziksel Aktivite ve KMD

Kemik doku maruz kaldığı yüklere cevaben yapısal ve kütsel olarak değışiklikler gösterir. Fiziksel olarak aktif kişilerde kemik döngüsü hızlanmıştır ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri daha yüksektir [123]. Kemikler üzerine uygulanan yüklerin kemik dansitesinin devamlılığı açısından önemi, yerçekimsiz ortam ve uzun süre immobilizasyon durumlarında gözlenen kemik kütsesi kaybı ile gösterilmiştir. Uzay uçuşları sırasında maruz kalınan yerçekimsiz ortam nedeniyle iskelet sisteminin farklı bölgelerinde aylık ortalama %1-2 KMD kaybı olabileceği öngörölmüştür [124]. Aynı konuda yapılan farklı çalışmalarda ise KMD kaybının iskeletin kalkaneus ve tibia gibi yük taşıyan kemiklerinde görülürken radius gibi yük taşımayan kemiklerde görülmediği belirtilmiştir [125]. Farklı çalışmalarda, 12-17 hafta süre ile yatak istirahati yapan kişilerde yük taşıyan alt ekstremite kemiklerinde aylık ortalama %0,4-0,95 KMD azalması saptanırken radius gibi yük taşımayan bölgelerde kemik dansitesinde anlamlı değışiklik saptanmamıştır [126, 127]. Kemik yapım hızındaki azalma ile birlikte kemik yıkım hızındaki artış bu süreçlerdeki kemik kaybından sorumlu görünmektedir. Immobilizasyonu takiben osteoklastik aktivite kısa sürede artarak 3-5 gün içinde zirveye ulaşır ve bu dönemdeki trabeküler kemik dokusu kaybından esas sorumlu faktördür [128]. Sağlıklı insanlarda yatak istirahatinin 7-10. günlerinde kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin arttığı görölmüştür [129, 130]. Anoreksiya nevroza nedeniyle hastaneye yatırılan ergen kızlarda sadece beş günlük yatak istirahatından sonra dahi kemik döngüsü dengesinin etkilendiği biyokimyasal belirteçler yoluyla gösterilmiştir [131].

Fiziksel aktivitenin kemik sağlığı üzerindeki etkisi doğumla birlikte başlar. Özellikle doğum haftasına göre düşük vücut ağırlığına sahip preterm bebekler daha hipotoniktir ve kas kütseleri düşüktür. Genel durumu kötü olan bebeklerin spontan hareketleri de azalmıştır. Solunum desteğine ihtiyaç duyan bebeklerde mekanik ventilasyonu uygun şekilde sağlamak için kullanılan sedasyon da bebeklerin spontan

hareketlerini baskılar. Bu dönemde spontan hareketler görülse bile bebeğin hareketleri intrauterin dönemdeki uterin kas kitlesinin oluşturduğu dirence benzer bir dirençle karşılaşmaz. Bunlara ek olarak günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde preterm bebeklere olabildiğince az fiziksel temas uygulanmaktadır. Uzun süre herhangi bir duyuşsal ya da fiziksel uyarana maruz kalmayan prematür bebekler osteopeni riski altındadır. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlara uygulanan pasif hareket egzersizleri sonucunda kontrol grubuna göre kemik oluşumunun biyokimyasal belirteçlerinde, kemik mineral içeriğinde, kemik alanında ve vücut ağırlığında anlamlı artış saptanmıştır [132-134].

Randomize kontrollü müdahale çalışmalarında 6-12 yaş arası kız ve erkek çocuklarda yük taşıyan fiziksel aktiviteler ile iskeletin yük taşıyan bölgelerinde KMD'de artış gösterilmiştir. Büyüme hormonu, seks steroidleri ve IGF-1 gibi puberte ile düzeyleri artan anabolik hormonların egzersizin kemikler üzerindeki etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle IGF-1 düzeylerinin zirve yaptığı pubertal gelişmenin Tanner evre 2-4 dönemlerinin fiziksel aktivitenin kemikler üzerindeki olumlu etkilerini görmek açısından uygun zaman aralığı olduğu önerilmiştir [135-137].

Fiziksel aktivitenin kemik kütleinde artışa neden olduğu yönünde gün geçtikçe artan sayıda kanıt vardır. Gözlemsel çalışmalarda fiziksel aktivitenin kemik mineral içeriğinde %9-17 kadar artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda kemik dokusu fiziksel aktivitelere bağı mekanik yüklenmelere kemik geometrisini değiştirerek adaptasyon gösterir. Çocukların günlük fiziksel aktiviteleri ile femur boynu kemik kuvvetini gösteren parametreler (kalça geometrisi, kemik kesitsel alanı gibi) arasında pozitif ilişki bulunmuştur [138]. Prepubertal kızlarda fiziksel aktivite seviyesi ile pQCT ile elde edilen parametreler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada fiziksel aktivitenin tibia kortikal ve trabeküler kemik geometrisini doz bağımlı olarak etkilediği saptanmıştır. Yüksek fiziksel aktiviteye sahip kızlarda kortikal kemik alanı ve dansitesinde ve trabeküler kemik dansitesinde artış saptanmıştır. Fuchs ve diğeri yaptıkları randomize kontrollü çalışma ile prepubertal okul çağı çocuklarında atlamının kalça ve lomber vertebra kemik kütleleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Okul günü içinde, haftada üç kez ve her

seferinde 100 defa, 61 cm yüksekliğindeki bir kutunun üzerinden iki ayak üzerine atlayan çocuklarda (vücut ağırlığının sekiz katı kadar yer reaksiyon kuvveti yaratacak şekilde) yedi ay sonunda kontrol grubuna göre klinik olarak anlamlı bölgeler olan femur boynu ve lomber vertebra bölgelerinde KMI'de anlamlı artış saptanmıştır [139]. Aynı grup egzersiz programı sonlandırıldıktan yedi ay sonra tekrar değerlendirildiğinde femur boynundaki KMI birikiminin devam ettirildiği görülmüştür [140]. Bu egzersiz araştırmacılar tarafından çocuklarda kalça kemik kütlesinin iyileştirilmesinde ve zirve kemik kütlesinin arttırılmasında etkili, güvenli ve basit bir yöntem olarak önerilmiştir. Benzer bir randomize kontrollü çalışmada yedi aylık atlama egzersizi müdahalesinin üzerinden üç yıl geçtikten sonra dahi birçok iskelet bölgesinde KMI kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [141]. Bu pozitif etkinin zirve kemik kütlesine ulaşılan kadar devam etmesi durumunda osteoporoz ve kırık riskinde azalmanın söz konusu olabileceği belirtilmiştir. Okul tabanlı atlama egzersizi programlarına katılan erken pubertal dönemdeki kızlarda (Tanner evre 2 ve 3) ve prepubertal erkeklerde spesifik iskelet bölgelerinde kemik kütlesinde anlamlı artış bildirilmiştir [142, 143]. Okul bazlı bir başka randomize kontrollü çalışmada müdahale grubu sekiz ay boyunca haftada iki gün 10 dakika zıplama egzersizi yapmıştır. Çalışmaya katılan pubertal çocuklarda cinsiyet spesifik kemik değişimleri bulunmuştur. Erkeklerde tüm vücut kemik kütlesinde anlamlı artış saptanırken kızlarda femur boynu ve lomber vertebra bölgelerinde kemik kütlesinde anlamlı artış saptanmıştır [144].

Fiziksel aktivitenin kemik sağlığı üzerindeki etkileri cinsel gelişim evresine göre değişir. Prepubertal/erken pubertal dönemde yapılan egzersizin pubertal dönemde yapılana göre kemik sağlığı açısından daha faydalı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bununla birlikte kızlarda cinsel gelişim evresi, fiziksel aktiviteyle kıyaslandığında kemik kütlesindeki varyasyona katkısı daha fazladır [145]. BH ve IGF-1 düzeyleri Tanner evre 3-4 dönemlerinde zirve yaparken, seks steroidleri Tanner evre 2-5 dönemlerinde artış gösterir. Kızlarda menarş sonrası dönemde BH ve IGF-1 düzeylerinde görülen azalmanın iskeletin mekanik uyarılara duyarlılığında azalmaya neden olabileceği öne sürülmüştür [6]. Çocuk ve ergenlerde yük taşıyan egzersizlere kemiğin cevabı açısından kritik zaman diliminin incelendiği bir sistematik derlemede kemiğin yük taşıyan yüksek darbeleri egzersizlere özellikle

pubertenin çok erken dönemlerinde daha duyarlı olduğu belirtilmiştir [6]. Benzer bulgular çocuk ve ergenlerde egzersizin kemik sağlığı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka derlemede de ortaya konulmuştur. Buna göre incelenen sekiz erken pubertal (Tanner 2-3) çalışmanın tamamında (%100), dokuz prepubertal (Tanner 1) çalışmanın altısında (%67) ve beş geç pubertal (Tanner 4-5) çalışmanın ikisinde (%40) yük taşıyan egzersizin kemik parametreleri üzerinde anlamlı pozitif etki sağladığı görülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla KMD’de artış prepubertal çocuklarda %0,9-4,9, erken pubertal çocuklarda %1,1-5,5 ve geç pubertal çocuklarda %0,3-1,9 olarak saptanmıştır [146]. Fiziksel aktiviteye daha erken yaşta başlayan sporcuların KMI ve KMD değerleri daha geç başlayanlara göre daha yüksek bulunmuştur [147]. Genç erişkin erkeklerde (ortalama yaş $18,9 \pm 0,2$) yapılan kesitsel bir çalışmada düzenli fiziksel aktiviteye 13 yaşından önce başlayanlarda daha sonra başlayanlara göre kemik dansitesinde daha büyük etkiler saptanmıştır [148].

Egzersizin, oluşturduğu mekanik uyarıların yanında tetiklediği endokrin faktörler üzerinden de kemik adaptasyonunu etkilediği düşünülmektedir. Yaş, cinsiyet ve seksüel gelişim evresine göre iskeletin egzersize verdiği cevapların değişmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sağlıklı kişilerde yağsız vücut kütlesi (YVK) şeklinde ifade edilen kas kütlesi ile kemik mineral içeriği (KMI) arasında doğrudan ilişki vardır. Bu ilişki özellikle çocukluk ve ergenlik gibi dinamik büyüme dönemlerinde daha belirgindir [149]. Kasılan bir kas etkilediği kemik üzerine yer çekiminden daha fazla bir gerilme kuvveti uygular ve kemik birikimini uyarır. Kasların kasılma yoluyla kemikler üzerinde oluşturdukları kuvvetlerin kemiklerin şekil ve kütlelerini değiştirmelerine neden olduğu bilinmektedir [150]. YVK’nin kemik mineral içeriği üzerindeki etkisi iskelet bölgesine ve cinsiyete göre değişmektedir. YVK esas olarak femur KMI ile ilişkili bulunurken yağ kitlesinin KMI’de görülen varyasyona katkısının düşük olduğu bildirilmiştir. Obez çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada yağsız vücut kütlesinin proksimal femur kemik kuvvetini etkilerken yağ kütlesinin femurun geometrik kuvvet özelliklerine katkıda bulunmadığı gösterilmiştir [151]. Bu bulgular mekanostat teorisinde belirtildiği şekilde kemiğin statik yüklerden çok esas olarak dinamik kas kuvvetlerine adapte olduğu teorisi ile uyumludur. Bunu destekleyecek

şekilde zirve YVK birikiminin zirve KMI birikiminden önce meydana geldiği gösterilmiştir. Zirve YVK birikimi zirve KMI birikiminden kızlarda ortalama 0,51 yıl erkeklerde ortalama 0,36 yıl önce gerçekleşmektedir [149].

Mekanostat teorisine göre pubertedeki kemik büyümesinden önce kas kütlesinde artış olur [149]. 68 ergen kızın incelendiği longitudinal bir çalışmada ortalama zirve YVK birikimi 12,2 yaş olarak bulunmuştur. Ortalama zirve KMI birikimi (ortalama 12,7 yıl) ise zirve YVK birikiminden altı ay sonra ortaya çıkmıştır. Buna göre kemikler kaslar tarafından oluşturulan gerilmelere adapte olurlar. 18-26 yaşlarındaki 37 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcılar dominant olmayan kol veya bacağı beş ay boyunca izokinetik konsantrik (kasılma sırasında kas kısalır) veya ekzantirik (kasılma sırasında kas uzar) direnç egzersizleri uygulamışlardır. Her iki direnç çalışması tipi de artmış kas ve dolayısıyla iskelet yüklenmeleri oluşturmaktadır. Her iki egzersiz grubu içinde çalışılan ekstremitede YVK ve KMI’de anlamlı artış saptanmıştır [152].

Kız tenisçilerin dominant kollarında yağsız doku kütlesi ve KMD’de paralel artış saptanmıştır. Regresyon analizleri kas alanındaki artışın, dominant koldaki KMD değişikliğinin sadece %12-16’sından sorumlu olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla dominant koldaki KMD artışının önemli bir kısmının yapılan sporun oluşturduğu mekanik yüklenme uyarılarına bağlı olduğu düşünülmüştür [153].

2.7. Farklı Spor Tipleri ve KMD

İskelet sistemi adaptasyon açısından dinamik uyarılara statik uyarılardan daha duyarlıdır. Osteojenik etkinin meydana gelmesi için yapılan sporla oluşturulan mekanik uyarının belirli bir eşik değerin üzerinde olması gerekir. Kemğin mekanik uyarılara cevabı kısa ama aralıklı olarak tekrarlayan yüklenmelerin olduğu sporlarda daha etkilidir. Jimnastik ve voleybol gibi yüksek darbeleri (*high impact*) veya skuaş ve futbol gibi sıra dışı darbeleri (*odd impact*) sporları yapanların yüzme ve bisiklet gibi tekrar edici/darbesiz (*repetitive/non-impact*) sporların katılımcılarına göre daha yüksek KMD’ye sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca yapılan egzersizin bölge spesifik mekanik etkilerinin KMD’de bölge spesifik değişikliklere neden olduğu

gösterilmiştir. Raket sporlarında sporcuların dominant kollarında kemik dansitesi dominant olmayan kollarına göre daha yüksektir [154].

Egzersiz kemik üzerindeki etkilerinin kalıcı olup olmadığı, erişkin döneme ne kadar yansıdığı ve ileriki yaşlardaki osteoporoz ve kırık riskini ne oranda etkilediği ile ilgili kesin sonuçlara varılmasını sağlayacak net bir veri yoktur. Ancak çocuk ve ergenlerde spor aktivitesi sonlandırıldıktan 6,5 yıl sonra bile egzersizin kemik geometrisi üzerindeki pozitif etkilerinin devam ettiği gösterilmiştir [155]. Kato ve diğerlerinin yaptığı kesitsel bir çalışmada çocukluk döneminde yük taşıyan sporlara katılım durumu ile postmenopozal orta yaşlı kadınların KMI, KMD ve kemik geometrisi parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre 12-18 yaşları arasında yük taşıyan sporlara katılanların yük taşımayan sporlara katılanlara göre postmenopozal dönemde lomber vertebra ve femur boynunda daha yüksek KMI'ne sahip oldukları, femoral mid-diyafiziyal kesitsel kemik alanı ve periostal yarıçapın daha büyük olduğu saptanmıştır. Bulgular erken dönemde yapılan yük taşıyan sporların KMI ve kemik geometrisi üzerindeki olumlu etkilerinin hayatın ileriki dönemlerinde dahi korunarak devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır [156].

Literatürde farklı spor tiplerinin kemik sağlığı ve KMD üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda kesitsel çalışma vardır. Bu konudaki longitudinal çalışmaların sayısı azdır. Courteix ve diğerleri, jimnastik yapan prepubertal çocukların KMD'lerinin yaşça eşleştirilmiş kontrollere göre radius, lomber vertebra ve femur boynu bölgelerinde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada yüzücüler ile kontrol grubu arasında KMD açısından fark bulunmamıştır [157]. Jimnastik sporunda zıplama ve parende atma gibi hareketler sırasında maruz kalınan aralıklı, yüksek darbeleri yer reaksiyon kuvvetleri yüzme gibi yerçekimi etkisinin düşük olduğu darbesiz (non-impact) bir spora göre KMD'yi daha çok etkilemektedir. 15-18 yaş arasındaki ergen kızlarda yapılan kesitsel bir çalışmada koşucuların yüzücü ve bisikletçilere göre tüm vücut, femur boynu ve bacak KMD değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [158]. Ergen erkek bisikletçilerin kemik dansiteleri sedanter kontrollerden farklı bulunmamıştır [159]. Dövüş sanatları (judo ve karate) ile uğraşan genç erişkinlerin tüm vücut ve bacak KMD değerlerinin su topu sporcularına ve kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [160]. Bu

alışmalar yüksek darbeleri ve yük taşıyan aktiviteler içeren spor tiplerinin özellikle iskeletin yüklenen bölgelerinde kemik dansitesini arttırdığını göstermektedir. Futbol oynamaya prepubertal dönemde başlayan genç erişkin erkeklerde femur boynu, lomber vertebra ve bacaklarda yaşça eşleştirilmiş kontrollere göre artmış KMI ve KMD saptanmıştır [161]. Futbolcular ile koşucuların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada futbolcuların koşuculara göre daha yüksek tüm vücut ve lomber vertebra KMD değerlerine sahip oldukları grlmştr. Fiziksel aktivitenin kemik sağlığı üzerindeki bölge spesifik etkisine dikkat çekecek şekilde koşucuların kalkaneal KMD'leri kontrollerden yüksek bulunmuştur [162]. Taaffe ve diğerleri 18-29 yaş arasındaki kadın sporcuları iki kohort altında longitudinal olarak incelemişlerdir. Jimnastikçi, koşucu ve kontrollerden oluşan ilk kohort sekiz ay boyunca takip edilmiş, jimnastikçi, yüzücü ve kontrollerden oluşan ikinci kohort ise 12 ay boyunca izlenmiş. Bazal KMD değerleri açısından jimnastikiler çeşitli iskelet bölgelerinde koşucu ve yüzücülerden daha yüksek KMD değerlerine sahipken izlem sonunda sadece jimnastikilerde lomber vertebra ve femur boynunda anlamlı KMD artışı saptanmıştır [163]. Tervo ve diğerleri badminton, buz hokeyi ve kontrol grubunda KMD'deki longitudinal değişiklikleri 12 yıllık bir süre içinde incelemiştir. Raket sporları hem üst hem de alt ekstremiteye aktarılan sıra dışı darbeleri, aralıklı kuvvetleri içerirken, buz hokeyi daha az yüklenme ve minimal yer reaksiyon kuvvetleriyle birlikte kas kuvvetlerini içerir. Yaş, boy, vücut ağırlığı ve spora aktif olarak katılma süresine göre düzeltme yapıldıktan sonra humerus, femur boynu, lomber vertebra ve bacaklarda en fazla KMD artışı badminton grubunda saptanmıştır. Buz hokeyi oyuncularını ise humerus ve femur boynu bölgelerinde kontrollere göre daha yüksek kemik kazanımı göstermiştir. Çalışma süresi içinde spor aktivitelerine ortalama 6,3 yıl önce son veren sporcular incelendiğinde bölge spesifik KMD kazanımlarının azaldığı ancak badminton grubunda buz hokeyi ve kontrol gruplarına göre hala anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur [164].

Ferry ve diğerleri ergen kız futbolcu ve yüzücülerin KMD, vücut bileşimi ve kalça geometrilerini DXA yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Yağsız vücut kütlesi futbolcuların alt ekstremitelerinde, yüzücülerin ise üst ekstremitelerinde fazla bulunmuştur. İncelenen anatomik yerlerin büyük kısmında KMI ve KMD değerleri futbolcularda yüzücülerden yüksek saptanmıştır. Kalça geometrisi ve kemik

kuvvetini öngören analizlerle ilgili bütün parametrelerde futbolcularda yüzücülere göre olumlu sonuçlar bulunmuştur. Futbolun kemik geometrisini olumlu etkilediği ancak yüzücülerin kontrollere göre kalçalarının daha zayıf olduğu belirtilmiştir [165]. Nikander ve diğerleri 11 farklı spor dalında yarışan 204 kız sporcunun alt ekstremitelerindeki değişiklikleri beş farklı yüklenme tipine göre değerlendirmiştir. İncelenen gruplar yüksek darbeli (*high impact*, voleybol, engelli koşu, üç adım atlama ve yüksek atlama gibi), sıra dışı darbeli (*odd impact*, futbol ve raket sporları gibi), yüksek kuvvetli (*high intensity*, halter), tekrar edici düşük darbeli (*repetitive low- impact*, koşu) ve darbesiz (*non-impact*, yüzme) olarak belirlenmiş. Distal tibia bölgesinde KMI değeri yüksek darbeli, sıra dışı darbeli ve tekrarlayan düşük darbeli sporlarda, tibia gövdesinde ise yüksek darbeli ve sıra dışı darbeli sporlarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca darbe içeren bu üç spor grubunda tibia gövdesinde kortikal kemik alanı ve toplam kesit alanı daha fazla saptanmıştır [166]. Bu durum darbelerin büyüklüğünün yanında doğrultusunun ve frekansının da önemli olduğunu gösterir.

Spora başlama yaşının kemik birikimini etkilediğini gösteren kanıtlar vardır. Kannus ve diğerleri skuaş ve tenis oyuncularının dominant kollarındaki kemik kütlesi artışı ile fiziksel aktiviteye başlama yaşları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucuna göre dominant ve dominant olmayan kollar arasında en fazla KMD farkı spora prepubertal dönemde başlayanlarda saptanmış ve spora başlama yaşı ilerledikçe bu farkın azaldığı gösterilmiştir [167].

Endurans sporlarına katılan gençler (özellikle uzun mesafe koşucuları, yüzücüler ve bisikletçiler) düşük KMD açısından daha yüksek risk altındadır. Bu sporlarda yarışan ergenlerin sporcu olmayan kontrol grubuna göre daha düşük KMD'ye sahip olduklarını gösteren çalışmalar vardır [168, 169]. Yetersiz kalori alımı ve hormonal dengedeki değişiklikler bu durumun olası nedenleri olarak düşünülmektedir.

Çocukluk ve ergenlik döneminde futbol veya basketbol oynayan genç erişkin koşucuların stres kırığı riskinde azalma saptanmıştır. Bu sporcularda stres kırığı insidansının %50 azaldığı, erkek koşucularda bu ilişkinin doz bağımlı olduğu ve bahsedilen toplu sporların oynandığı her ekstra yıl için ileriki dönemlerdeki stres

kırığı riskinin %13 azaldığı görülmüştür. Erken dönemde basketbol ve futbol gibi sıra dışı darbeli sporlara yapılması ileriki dönemde uzun mesafe koşucularda (tekrarlayan düşük darbeli spor) stres kırıklarının gelişmesi açısından koruyucu olabilir [170].

2.7.1. Yüzme, Pentatlon ve Buz Pateni

Yüzme yük taşımayan, tekrar edici, darbesiz bir spor (non-weight bearing repetitive non-impact) olarak kabul edilmektedir. Yüzme sırasındaki kas kasılmalarının oluşturduğu gerilme kuvveti iskelet yapıları üzerinde aktif yüklenme meydana getirir. Ancak darbeli yüklenme sağlayan sporların aksine yüzmede yer reaksiyon kuvvetlerine maruz kalınmaz. Aksine yüzme nedeniyle su içinde geçirilen zaman sporcunun yük taşıyan kemikleri üzerindeki yer çekimi etkisinin azalmasına neden olarak olumsuz etki oluşturabilir [157]. Literatürde KMD ve kemik geometrisi açısından yüzücüleri birçok farklı sporcu grubu ile karşılaştıran yayınlar vardır. Büyük çoğunluğu kesitsel olmakla beraber az sayıdaki longitudinal çalışmalar da dahil darbeli yüklenme içermeyen yapısı nedeniyle yüzmenin çocuk ve ergenlerde KMD'yi arttırmakta etkili olmadığı gösterilmiştir [157, 158, 171-174]. Yüzme sırasında kas kasılmaları ile oluşturulan aktif yüklenmenin kemik dokuda osteojenik etkiyi oluşturacak düzeyde olmadığı öne sürülmüştür [174]. Derman ve diğerleri ergen erkek yüzücülerde kontrol grubuna göre KMD'nin daha yüksek olduğunu göstermişler, ergen kızlarda herhangi bir fark bulmamışlardır. Ancak diyetin kemik sağlığı üzerindeki etkisinin düzenli egzersizden daha önemli olabileceğini vurgulamışlardır [175].

Literatürde buz pateninin kemik sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen fazla çalışma yoktur. Slamenda ve Johnston, buz patenciler ve kontroller arasında üst ekstremité KMD değerleri arasında fark bulmazken buz patencilerde alt ekstremité KMD değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bulguları fiziksel aktivitenin bölge spesifik etkisine işaret etmektedir [176]. Prelack ve diğerleri 13-22 yaş arasındaki buz pateniyle uğraşan kızları yarıştıkları disipline göre (tekler, çiftler ve buz dansı) gruplayarak KMD açısından incelemişlerdir. KMD'nin buz pateni disiplinleri arasında farklılık gösterdiği, en fazla faydanın en fazla ikili ve üçlü zıplamanın yapıldığı tekler disipliniinde yarışan kızlarda görüldüğü bulunmuştur.

KMD'deki pozitif etki daha önceki literatür verileri ile uyumlu olarak pelvik ve alt ekstremité bölgelerinde saptanmıştır [177]. Bir başka çalışmada stres kırığı hikayesi olan buz patencilerin KMD değerleri kontrollerden farklı bulunmazken, kırık hikayesi olmayan patencilerin hem kontrollerden hem de kırık hikayesi olan patencilerden anlamlı olarak yüksek (%15-29) kalkaneal KMD saptanmıştır [178].

Modern Pentatlon tabanca atışı, eskrim, yüzme, binicilik ve koşu dallarından oluşur. Dolayısıyla pentatlon sporcuları farklı egzersiz türlerine (tekrar edici, darbesiz ve tekrar edici düşük darbeleri) maruz kalırlar. Literatürde pentatlon sporcularının kemik dansitelerini başka bir spor dalı ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yüzme, koşu ve bisikletten oluşan triatlon ile ilgili veriler mevcuttur. Bu üç spor dalının ayrı olarak incelendiği ve KMD üzerinde negatif etkilerin saptandığı çalışmalar vardır. Kemik birikimindeki negatif etkidenden düşük kalori alımı, beslenme bozuklukları ve hormonal dengesizlikler sorumlu tutulmuştur. Triatlon sporcularının sezon başı ve sezon sonu KMD değerlerinin incelendiği çalışmalarda kemik dansitesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. KMD'de hafif bir pozitif etki bulunmakla beraber yoğun egzersiz ve yarış programına rağmen dansitede kayıp görülmemiştir [179, 180].

2.8. Aşırı Fiziksel Aktivite

Günlük ağır fiziksel aktivitede bulunan çocuklarda haftanın dört gününden az fiziksel aktivitede bulunanlara göre kırık riski ikiye katlanmaktadır [2]. Kızlarda yoğun fiziksel egzersiz ve yetersiz kalori alımı “kadın sporcu triadı (azalmış kalori alımı, menstrüel disfonksiyon ve azalmış kemik dansitesi)” olarak bilinen amenore ve stres kırıklarının eşlik ettiği klinik tabloya neden olmaktadır [181]. Amenoreik sporcuların ömenoreik olanlara göre daha düşük KMD'ye sahip olduklarını gösteren çok sayıda çalışma vardır [182]. Bununla birlikte amenoreik kürekçilerin amenoreik kontrollere göre KMD'leri daha yüksek bulunmuş ve bu durum mekanik yüklenmenin östrojen eksikliğinin olduğu bir hormonal çevrenin negatif etkilerini azaltıyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [183]. Kadın sporcu triadı olanlarda düşük kemik dansitesine katkıda bulunan faktörler düşük vücut ağırlığı, düşük kalsiyum/vitamin D alımı, uygunsuz kalori alımı ve düşük IGF-1, östrojen, androjen

ve leptin seviyeleri gibi hormonal bozukluklardır. Leptinin kemik sağılığı üzerindeki etkisi ile ilgili artan sayıda çalışma vardır. Ağır egzersiz veya düşük vücut ağırlığına bağılı fonksiyonel hipotalamik amenore olan kadınlarda üç aylık rekombinant leptin tedavisi ile kemik oluşumunun biyokimyasal belirteçlerinde (kemiğe spesifik alkalen fozfataz ve osteokalsin) anlamlı artış olurken kemik yıkımı belirteçlerinde ve kemik dansitesinde anlamlı değışiklik saptanmamıştır. Bu etkinin tedaviye bağılı artan estradiol veya IGF-1 düzeylerine mi yoksa leptinin kendisine mi bağılı olduğı net değıldir [184]. Hipotalamik amenore ve hipoleptinemisi olan ağır egzersiz yapan kadınlara uzun süreli verilen leptin tedavisi ile lomber vertebra KMI ve KMD değıerlerinde artış elde edilmiştir [185]. Kemiklerindeki remodeling sürecinin tekrar edici özellikteki yüklenmelere ayak uyduramaması nedeniyle uzun mesafe koşucularda stres kırıkları sık görölmektedir [186]. Aşırı egzersiz ve dengesiz beslenme (özellikle yetersiz kalori alımı) kadınlardakine benzer şekilde erkeklerde de egzersiz ilişkili hipogonadal duruma neden olabilir [187].

Ergenler için en uygun egzersiz tipi, süresi ve frekansı belirlenmemiş olmakla birlikte ergenlerin yük taşıyan bir egzersize ≥ 3 gün/hafta ve ≥ 4 saat/hafta olacak şekilde uygun kalori alımını sağılamak şartıyla devam etmesi önerilmiştir [181].

3.OLGULAR VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya fiziksel büyüme, cinsel gelişme, psikososyal olgunlaşma ve yaptıkları spora özel riskler açısından ve performanslarına katkı sağlamak amacı ile Ergen Sağlığı bölümünde takip edilmekte olan 10-18 yaş arasındaki sporcular dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında, üç farklı spor grubunda (yüzme, pentatlon ve buz pateni) yapmakta olduğu spora en az iki yıldır devam eden, yılın en az 10 ayı ve haftanın en az üç günü düzenli olarak antrenman yapan sporcular değerlendirilmiştir. Bu kriterleri sağlamayan, başka bir spor dalında bulunan, kemik metabolizmasını etkilediği bilinen bir hastalığı saptanan veya kemik mineral dansitesi ölçüm verilerine ulaşamayan sporcular çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 50 yüzücü, 18 pentatloncu ve yedi buz patenci çalışmaya dahil edilmiştir.

Ergen Sağlığı bölümünde sporcu sağlığı nedeniyle takip edilen tüm ergenlerin ayrıntılı öyküsü alınmakta hangi sporu, kaç yıldır yaptıkları, haftanın kaç günü, günde kaç saat ve hangi tür antrenman yaptıkları sorgulanmaktadır. Ayrıca tüm sporculardan üç günlük diyet öyküsü istenmekte, sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları diyetisyen tarafından hesaplanmaktadır. Sporcuların vücut ağırlıkları ve boyları kaydedilmekte, sistemik fizik muayeneleri yapıp, pubertal evreleri belirlenmektedir.

Ergen sporculardan sol el bilek grafisi ve kemik mineral dansitesi istenmektedir. Ayrıca, kan ve idrar tetkikleri (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, serum ferritin ve demir düzeyleri, demir bağlama kapasitesi, serum çinko, kreatin kinaz, osteokalsin, 25-OH Vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeyleri, spot idrarda kalsiyum, sodyum, kreatinin düzeyleri) rutin olarak alınmaktadır. Sporcular antrenman yoğunluklarına ve yarışma takvimlerine göre takip edilmekte belirtilen tetkikler izlemleri sürecinde tamamlanmaktadır.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2014 tarihli, GO 14/110 proje numaralı, GO 14/110-05 karar numaralı etik kurul çalışma onayı alındı (Bkz. EK 1).

3.2 Yöntem

Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda sporcu sağlığı açısından takipli olan ve çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan, yüzme, pentatlon ve buz pateni sporu ile ilgilenen sporcuların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Vücut ağırlığı kilogram olarak elektronik tartı (Scale- Seca 220) kullanılarak, boy ölçümü ise Harpenden stadiometer kullanılarak metre olarak ölçülmüştür. Ergen sporcuların pubertal evreleri Marshall-Tanner evreleme sistemine göre belirlenmiştir (Bkz. EK 2).

Sol el bilek grafisi ve kemik mineral dansitesi Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü'nde elde edilirken, kan ve idrar tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri laboratuvarlarında çalışılmıştır. Sol el bilek grafileri, Greulich ve Pyle radyografi atlasından faydalanılarak değerlendirilmiş ve kemik yaşları kayıt edilmiştir. KMD ölçümünde DXA yöntemi kullanılmış ve ölçümler 'Lunar Prodigy with fan beam of x-ray' cihazı ile yapılmıştır. Tüm sporcularda KMD lomber vertebra (L1-L4) ve sol proksimal femur (femur boyun, femur wards, femur trokanter) bölgelerinde ölçülmüştür (Bkz. EK 3).

Çalışmada 20 ng/ml'nin altındaki serum 25-(OH)D düzeyleri "eksiklik" olarak kabul edilirken 21-30 ng/ml arasındaki değerler "yetersizlik" olarak kabul edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak verildi. Gruplar arasında karşılaştırma parametrik test varsayımlarını karşılayan veriler için ANOVA yöntemi ile (varyans analizi) varsayımların karşılanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis yöntemi ile yapıldı. Spor grupları arasında kemik parametreleri açısından farkları değerlendirmek için lomber vertebra ve sol proksimal femur (toplam, boyun

ve wards) bölgelerinde ölçülen mutlak KMI (g), KMD (g/cm^2) ve Z-skoru değerleri kullanıldı. Gruplar arasında Z-skoru açısından farklılık ANOVA yöntemi ile KMD ve KMI açısından farklılık bu değerleri etkilediği bilinen yaş ve BKİ ortak değişkenler olacak şekilde ANCOVA yöntemi (kovaryans analizi) ile incelendi. Gruplar arasında farklılık saptanması durumunda *post hoc* Tukey testi ile her bir grubun karşılaştırılması yapıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler IBM® SPSS® Statistics 16.0 programı (Chicago, Illinois, ABD) ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Sporcuların Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen ergen sporcuların demografik özellikleri, kemik yaşı, boy yaşı, pubertal evreleri ve spora katılım süreleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Gruplarda cinsiyet dağılımı benzerdi. Gruplar arasında yaş açısından farklılık vardı. Buz patencilerin yaş ortalaması diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte *post hoc* analizler ile buz pateni grubu yüzme grubundan anlamlı olarak daha ileri yaşta bulundu ($p<0,01$).

Gruplar arasında vücut ağırlığı ve boy açısından fark olmamasına rağmen beden kütle indeksi yüzme ($19,2\pm2,3$ kg/m²) ve pentatlon ($18,9\pm1,8$ kg/m²) grupları arasında farklı bulundu ($p<0,05$).

Kronolojik yaş açısından gruplar arasında farklılık saptanmasına rağmen kemik yaşı ve boy yaşı benzer bulundu. Bununla birlikte kemik yaşının kronolojik yaş ile paralellik gösterdiği ve buz pateni grubunda ($13,7\pm2,5$ yıl) pentatlon ($12,9\pm2,8$ yıl) ve yüzme ($11,7\pm1,9$ yıl) gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Benzer eğilim boy yaşı için de saptandı.

Spora katılım süresi incelendiğinde en uzun süre ile spora devam eden ergenlerin buz pateni grubunda olduğu görüldü ($p<0,001$). Pentatlon grubunda ortalama spora katılım süresi $30\pm15,8$ ay iken buz pateni grubunda $73,7\pm40,6$ ay olarak saptandı.

Pubertal gelişim evresi açısından yüzme ve pentatlon gruplarında benzer bir dağılım varken buz pateni grubundaki sporcuların ikisi Tanner evre 2, dördü Tanner evre 3 ve biri Tanner evre 4 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1. Farklı spor gruplarındaki ergen sporcuların özellikleri

	Spor Tipi			<i>p</i>
	Yüzme (Ort±SD)	Pentatlon (Ort±SD)	Buz pateni (Ort±SD)	
<i>N</i> (kız/erkek)	50 (23/27)	18 (9/9)	7 (4/3)	
Yaş (yıl)	11,8±1,6	13±2,5	14,3±2,1	<0,01
Vücut ağırlığı (kg)	45,1±10,8	41,0±10,7	48,1±11,3	0,40
Boy (cm)	152,0±11,5	154,3±13,1	158,3±14,6	0,25
BKİ (kg/m ²)	19,2±2,3	16,9±2,2	18,9±1,8	<0,05
Kemik yaşı (yıl)	11,7±1,9	12,9±2,8	13,7±2,5	0,08
Boy yaşı (yıl)	12,7±2,5	13,0±2,7	14,9±3,6	0,11
Spora katılım süresi (ay)	54,4±22,2	30,0±15,8	73,7±40,6	<0,001
Pubertal evre – n (%)				
Evre 1	12 (24)	5 (28)	-	
Evre 2	19 (38)	6 (33)	2 (29)	
Evre 3	11 (22)	2 (11)	4 (58)	
Evre 4	8 (16)	4 (22)	1 (13)	
Evre 5	-	1 (6)	-	

4.2. Sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları

Ergen sporcular günlük enerji ve kalsiyum alımları açısından değerlendirildiğinde sporcuların (n=59) ortalama günlük enerji alımı 1894,9±464 kilokalori ve kalsiyum alımı 616,4±211,2 mg olarak hesaplandı. Yeterli verinin

olduğu iki grubun (yüzme ve pentatlon) karşılaştırılmasında gruplar arasında enerji ve kalori alımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Ergen sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları

	Toplam (Ort±SD)	Pentatlon (Ort±SD)	Yüzme (Ort±SD)	<i>p</i>
<i>N</i>	59	11	48	
Enerji (kkal/gün)	1894,9±464	1891,6±416,6	1909,5±657,9	0,91
Kalsiyum (mg/gün)	616,4±211,2	640,2±203,6	512,6±222,2	0,07

4.3. Sporcuların KMİ, KMD ve Z-skoru değerleri

DXA ile sol femur (toplam, boyun, Wards, trokanter) ve lomber vertebra bölgelerinden elde edilen KMİ (g) değerleri varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldığında bütün ölçüm bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (veri gösterilmemiştir). Ancak KMİ değerini etkilediği bilinen yaş, boy ve vücut ağırlığının etkilerini kontrol etmek için yaş ve BKİ ortak değişkenler olacak şekilde kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldığında KMİ değerleri açısından gruplar arasında herhangi bir ölçüm bölgesinde farklılık saptanmadı (Tablo 4.3). İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte buz pateni grubu yüzme ve pentatlon gruplarına göre femur ve lomber vertebra bölgelerinde daha yüksek KMİ değerlerine sahipti (Tablo 4.3).

Gruplar aKMD açısından karşılaştırıldığında vertebral ölçümlerde farklılık bulunmazken femur toplam, boyun ve trokanter ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Femur toplam ve trokanter ölçümlerinde buz patenciler, yüzücü ve pentatlonculara göre anlamlı olarak yüksek aKMD değerlerine sahipti ($p<0,05$). Buna ek olarak femur boyun ölçümünde buz patencilerin aKMD ortalaması ($1,0\pm0,2$ g/cm²) yüzücülerden ($0,9\pm0,1$ g/cm²) yüksek bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Spor gruplarında femur ve lomber vertebra kemik mineral içeriği (KMİ) ve alansal kemik mineral dansitesi (aKMD)

Spor Tipi				
KMİ (g)	Yüzme (Ort±SD) n=50	Pentatlon (Ort±SD) n=18	Buz pateni (Ort±SD) n=7	<i>p</i>
Femur				
Boyun	3,7±1,0	3,7±0,9	4,8±1,3	0,19
Wards	1,8±0,7	1,7±0,5	2,5±0,9	0,27
Trokanter	5,6±2,5	6,0±2,3	8,6±3,3	0,33
Toplam	21,5±6,6	21,6±6,2	29,1±8,1	0,26
Lomber vertebra				
L1-L4	36,1±11,7	41,7±19,4	51,5±19,0	0,36
aKMD (g/cm ²)				
Femur				
Boyun	0,9±0,1	0,9±0,1	1,0±0,2	<0,05
Wards	0,8±0,1	0,9±0,1	1,0±0,2	0,13
Trokanter	0,7±0,1	0,7±0,1	0,9±0,2	<0,05
Toplam	0,9±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	<0,05
Lomber vertebra				
L1-L4	0,9±0,2	0,9±0,2	1,1±0,2	0,83

Yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş ortalamadan sapmayı gösteren Z-skoru açısından sadece femur trokanter bölgesi ölçümleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan bir farklılık saptandı. Femur toplam ölçümleri için buz patencilerin değerleri diğer iki gruptan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,056$). Diğer femur bölgeleri ve vertebra ölçümlerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Spor gruplarında femur ve lomber vertebra KMD Z-skorumları

Spor Tipi				
Z-skoru	Yüzme (Ort±SD) n=50	Pentatlon (Ort±SD) n=18	Buz pateni (Ort±SD) n=7	p
Femur				
Boyun	0,0±0,9	-0,3±0,8	0,4±0,9	0,19
Wards	-0,1±0,9	-0,3±0,8	0,4±1,2	0,16
Trokanter	-0,2±0,9	-0,4±0,7	0,8±1,2	<0,05
Toplam	0,0±0,9	-0,3±0,8	0,7±1,1	0,056
Lomber vertebra				
L1-L4	0,3±0,8	-0,3±1,0	0,2±1,0	0,12

Çalışma kapsamında değerlendirilen sporculardan ikisinde aKMD Z-skoru -2'nin altındaydı. Pentatlon grubunda bir sporcunun lomber vertebra L1-L4 Z-skoru -2,6 iken yüzme grubundan bir sporcunun femur trokanter Z-skoru -2,5'ti. Yüzme grubundaki sporcunun özgeçmişinde kol kırığı ve stres kırığı hikayesi mevcuttu. Her iki sporcunun da pediatrik endokrinoloji bölümüne yönlendirildiği görüldü. Tüm sporcularda kırık hikayesi ile ilgili verilere ulaşılamadığından bu açıdan KMD ile karşılaştırma yapılamadı.

4.4. Sporcuların laboratuvar değerleri ve klinik değerlendirmeleri

Laboratuvar değerlerine bakıldığında pentatloncular (15,8±10,9 n/ml), yüzücü (26,7±13,3 ng/ml) ve buz patencilere (30,8±20,5 ng/ml) göre daha düşük ferritin değerine sahipti ($p<0,05$). Bununla birlikte hemoglobin ve diğer demir parametreleri her üç grupta normal sınırlarda ve benzerdi. Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25-(OH)D düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu. 25-(OH)D düzeyleri pentatlon ve yüzme grubunda benzerken (sırasıyla 25,1±9,3 µg/l ve 25,2±12,3 µg/l) buz patencilerde düşüktü (15,0±8,1 µg/l). Vitamin B12 düzeyleri normal sınırlarda olmakla birlikte anlamlı olarak buz pateni grubunda daha yüksekti. Folik asit ve

Çinko düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Kemik yapımının biyokimyasal belirteci olan osteokalsin yüzücü grubunda ($58,0 \pm 32,3$ ng/ml) diğerk gruplara göre (pentatlon ve buz pateni için sırasıyla $30,8 \pm 19,1$ ng/ml ve $22,4 \pm 21,8$ ng/ml) daha yüksekti. Ancak osteokalsin ölçümleri pentatlon grubunda yedi ve buz pateni grubunda dört sporcuda gerçekleştirilmişti. Çalışmada 25-(OH)D düzeyleri pentatlon ve yüzme grubunda benzerken (sırasıyla $25,1 \pm 9,3$ g/l ve $25,2 \pm 12,3$ g/l) buz patencilerde düşüktü ($15,0 \pm 8,1$ g/l). Tüm sporcular değerkendirildiğinde ($n=65$), ergenlerin %43’nde vitamin D eksikliğı olduğı saptandı. Vitamin D düzeyleri eksiklik (<20 ng/ml), yetersizlik ($21-30$ ng/ml) ve normal (>30 ng/ml) olarak gruplandırılıp incelendiğinde aKMD, KMI ve aKMD Z-skoru açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen ergen sporcularda sigara ya da alkol kullanımı yoktu. Günlük enerji alımları önerilen düzeylerin altında olmasına rağmen kız sporcularda primer veya sekonder amenore hikayesi yoktu. Takip edilen sporcularda en sık görülen sağılık sorunu demir eksikliğı anemisiydi. Buna bağılı olarak en sık kullandıkları tedavi oral demir tedavisi olarak saptandı. Oral demir tedavisini takiben en sık kullanılan tedaviler oral kalsiyum alımları düşük olan, vitamin D düzeyleri düşük olan ve/veya KMD Z-skorları -1’in altında olan ergen sporcuların kullandığı oral kalsiyum ve/veya oral vitamin D desteğı olarak saptandı. Kliniğimize oral demir, oral kalsiyum ve oral vitamin D tedavileri sporcu sağılığı açısından yapılan rutin değerkendirmede eksiklik saptanması durumunda başlanmaktadır.

5. TARTIŞMA

Kemik dokusunun sağlamlığını ve kırıklara yatkınlığını belirleyen esas etkenler kemik kütlesi, kemiğin geometrisi ve mikro yapısıdır. Zirve kemik kütlesinin erişkin dönemdeki osteoporoz ve kırık riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [2]. Özellikle kemik birikiminin en üst düzeyde olduğu büyüme döneminde yapılan fiziksel aktivitenin zirve kemik kütlesi ve dolayısıyla ileriki yaşlardaki kemik sağlığı üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Kemiğin fiziksel aktiviteye cevabı, cinsiyet, pubertal gelişim evresi, etkilenen anatomik bölge ve fiziksel aktivitenin özelliklerine göre değişir [6]. Bu nedenlerle çalışmamızda farklı spor tiplerinin ergen sporcuların kemik parametreleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda üç farklı spor grubunu inceledik. Bunlar tekrar edici, darbesiz (*repetitive, non-impact*) bir spor olan yüzme, tekrar edici, darbesiz ve düşük darbeli (*repetitive, low-impact*) kombinasyonunu içeren (sırasıyla yüzme ve koşu) pentatlon ve tekrar edici yüksek darbeli aktiviteler (*repetitive high impact*) içeren buz pateniydi. Çalışmamızda femur toplam, boyun ve trokanter bölgelerinde gruplar arasında aKMD açısından farklılık saptandı. Buz pateni grubu anlamlı olacak şekilde yüzme ve pentatlon grubundan yüksek aKMD değerlerine sahipti. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte buz pateni grubunda KMİ değerleri tüm ölçüm bölgelerinde diğer gruplara göre yüksekti. aKMD Z-skoru açısından buz patenciler diğer gruplara göre femur trokanter bölgesinde anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahipti. Bu bulgumuz literatür verileri ile uyumludur. Jimnastik ve voleybol gibi yüksek darbeli (*high impact*) veya skuaş ve futbol gibi sıra dışı darbeli (*odd impact*) sporları yapanların yüzme ve bisiklet gibi tekrar edici/darbesiz (*repetitive/non-impact*) sporların katılımcılarına göre daha yüksek KMD'ye sahip oldukları bilinmektedir [157].

Yapılan egzersizin bölge spesifik mekanik etkilerinin KMD'de bölge spesifik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Raket sporlarında sporcuların dominant kollarında kemik dansitesi dominant olmayan kollarına göre daha yüksektir [154]. Çalışmamızda femur ölçümlerinde elde ettiğimiz sonuçlar bu bilgiler paralelinde değerlendirilebilir. Yüzmedeki göreceli yerçekimsiz ortama ve pentatlon

koşucularındaki düşük darbeli yüklenmeye karşı buz patencilerin zıplamaları ve yere düşmeleri iskelet sisteminde kayda değer bir yüklenme oluşturmaktadır. Zıplama ve yere düşme aktivitelerinin lomber vertebradan çok femur ölçümelerini etkilemesi mekanik kuvvetlerin anatomik dağılımı ile açıklanabilir. Buz patencilerin incelendiği bir çalışmada KMD zıplama ayağına (*takeoff foot*) kıyasla yere inme ayağında (*landing foot*) %7-11 daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kırık hikayesi olmayan patencilerde kontrollerden anlamlı olarak yüksek (%15-29) kalkaneal KMD saptanmıştır [178]. Çalışmamızdaki verilerle paralel olarak buz patenciler ve kontroller arasında üst ekstremité KMD değerleri arasında fark bulmazken buz patencilerde alt ekstremité KMD değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [176]. Buz pateninde KMD’de en fazla faydanın en fazla ikili ve üçlü zıplamanın yapıldığı tekler disiplininde yarışan kızlarda görüldüğü bulunmuştur. KMD’deki pozitif etki pelvis ve alt ekstremité bölgelerinde saptanmıştır [177].

Fiziksel aktiviteye daha erken yaşta başlayan sporcuların KMI ve KMD değerleri daha geç başlayanlara göre daha yüksek bulunmuştur [147]. Spora başlama yaşının kemik birikimini etkilediğini gösteren kanıtlar vardır. Kannus ve diğerleri skuaş ve tenis oyuncularının dominant kollarındaki kemik kütlesi artışı ile fiziksel aktiviteye başlama yaşları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucuna göre dominant ve dominant olmayan kollar arasında en fazla KMD farkı spora prepubertal dönemde başlayanlarda saptanmış ve spora başlama yaşı ilerledikçe bu farkın azaldığı gösterilmiştir [167]. Bu bilgi, çalışmamızda buz patenciler ile diğer gruplar arasında kemik kütlesi açısından görülen farklılığı kısmen açıklayabilir. Çalışmamızda buz patencilerin spora katılım süreleri anlamlı olarak daha uzundur. Bu durum kısmen, bu grubun yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle aktif olarak spora katılma süresinin diğer gruplardan fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak grupların yaş ortalamaları, ortalama spora katılma süreleri ve pubertal evreleri değerlendirildiğinde her üç grupta incelenen sporcuların önemli bir kısmının spora prepubertal evrede başladığı ve KMD’deki farkın bu durum ile açıklanamayacağı söylenebilir.

Çalışmamızda yüzücülerle, yüzme ve koşuyu birlikte yapan pentatloncular arasında kemik parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Koşucuların

yüzücü ve bisikletçilere göre tüm vücut, femur boynu ve bacak KMD değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur [158]. Çalışmamızda böyle bir farklılık saptanmaması pentatlon grubundaki sporcuların özellikle pentatlona ilk başladıkları dönemde koşu ve yüzme ağırlıklı antrenmanlar yapmalarına bağlı olabilir. Yüzme nedeniyle su içinde geçirilen zamanın sporcunun yük taşıyan kemikleri üzerindeki yer çekimi etkisinin azalmasına neden olarak olumsuz etki oluşturabileceği öne sürülmüştür [157]. Ayrıca endurans sporlarına katılan gençler (özellikle uzun mesafe koşucuları ve bisikletçiler) düşük KMD açısından daha yüksek risk altındadır. Bu sporlarda yarışan ergenlerin sporcu olmayan kontrol grubuna göre daha düşük KMD'ye sahip olduklarını gösteren çalışmalar da vardır [168, 169].

Beslenme kemik sağlığını etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Özellikle ergenlik dönemindeki hızlı büyüme atağı nedeniyle kalsiyum ihtiyacı fazladır. Bununla uyumlu olarak zirve kalsiyum birikim hızına kızlarda ortalama 12,5 yaş erkeklerde 14 yaş civarında ulaşılır [70]. Bu dönemde önerilen günlük kalsiyum alımı 1300 mg'dır (The Institute of Medicine önerileri). Çalışmamızda ergen sporcuların günlük kalsiyum alımları üç ardışık günü içeren diyet listelerinden diyetisyen tarafından hesaplanmıştır. Sporcuların günlük kalsiyum alımları önerilen değerin çok altında olacak şekilde yaklaşık 600 mg olarak bulunmuştur. Önerilen ve tüketilen kalsiyum alımı arasındaki bu belirgin farklılık kemik mineralizasyonu açısından kritik bir öneme sahiptir. Kalsiyum bir '*threshold*' besin ögesidir. Kalsiyumun belirli bir eşik değerin altındaki alımlarında kemik birikimi kalsiyum miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla büyüme döneminde diyetle kalsiyum alımının belirli bir eşik değerin altında olması kişinin genetik olarak önceden belirlenmiş potansiyel zirve kemik kütlesine ulaşmasına engel olabilir [69].

İncelediğimiz sporcu grubunda diyetteki kalsiyumun esas kaynağı olan süt ve süt ürünlerinin ve yeşil yapraklı sebzelerin tüketimi oldukça kısıtlı görünmektedir. Bu durum literatür bilgileri ışığında değerlendirildiğinde kemik sağlığı açısından risk oluşturmaktadır. Yüksek kalsiyum alımı ergen kız ve erkeklerde kırıklara karşı koruyucudur [74]. Distal önkol kırığı olan ergenlerin günlük kalsiyum alımı ve KMD'leri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [38, 39, 41]. Ayrıca süt

içmeyen çocuklarda kırık görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [75, 76].

Kesitsel çalışmalar ile süt ve süt ürünlerinin tüketiminin zirve kemik kütlesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [71-73]. Süt ve süt ürünlerinin bu etkisi içerdikleri kalsiyuma atfedilmesine rağmen bunlar bileşik besinler olduğundan etkinin kalsiyuma bağlı olup olmadığını araştırmak için longitudinal çalışmalar yapılmıştır. Kalsiyumun kemik mineral dansitesi ile ilişkisini gösteren kesitsel ve longitudinal çalışmalar mevcuttur. Tek yumurta ikizlerinde yapılan prospektif bir çalışmada kalsiyum desteği altında takip edilen ikiz eşlerinin kemik kütlesi birikiminin herhangi bir destek almayan ikiz eşlerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [188]. 2008 yılında, diyetle alınan kalsiyumun ve kalsiyum desteğinin çocuklarda kemik mineral içeriği üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta-analizde bazal kalsiyum alımı düşük olan çocuklarda kalsiyum desteği veya süt ürünleri ile kalsiyum alımının arttırılması tüm vücut ve lomber vertebra KMI'de artışa neden olduğu gösterilmiştir [189]. Tüm bu veriler doğrultusunda ergenlerin günlük kalsiyum ihtiyacı süt ve süt ürünleri ile sağlanmaya çalışılmalıdır. Eğer diyet tek başına istenilen kalsiyum alımını sağlayamıyorsa bir doktorun gözetiminde kalsiyum desteği başlanabilir. Çalışma kapsamında incelenen ergenlerden kalsiyum alımı istenilen seviyede olmayanlara 1200-1300 mg/gün kalsiyum içeren diyet önerilmiştir. Kalsiyum alımı düşük olup KMD Z-skoru -1'in altında olan ergen sporculara oral kalsiyum desteği önerilmiştir.

Çalışma kapsamında ergen sporcuların günlük enerji alımları da incelenmiştir. Diyet verilerine ulaşılabilen sporcuların günlük enerji alımları yaklaşık 1900 kkal civarında bulunmuştur. Bu değer çalışma grubunun ortalama yaşı ve mevcut fiziksel aktivitelerine göre olması önerilenin oldukça altındadır. Ortalama 13-14 yaşındaki ergen erkeklerin günlük kalori ihtiyacı 2600-2750 kkal iken ergen kızların 2200-2300 kkal'dir. Kliniğimizde ergen sporcuların fiziksel aktiviteleri de göz önüne alınarak bu değerlerin üzerine yaklaşık %10 eklenebilmektedir.

Kızlarda yoğun fiziksel egzersiz ve yetersiz enerji alımı "kadın sporcu triadı (azalmış kalori alımı, menstrüel disfonksiyon ve azalmış kemik dansitesi)" olarak bilinen amenore ve stres kırıklarının eşlik ettiği klinik tabloya neden olmaktadır

[181]. Özellikle ince vücut yapısı ve düşük vücut ağırlığının avantaj sağladığı koşu gibi sporlarla ya da vücut ağırlığı sınırlaması olan sporlarla uğraşan kızlar risk altındadır. Bu sporcular vücut ağırlıklarını ve beden kütle indekslerini sınırlamak için yüksek fiziksel aktivite seviyelerine rağmen kalorik alımlarını kısıtlamakta ve enerji defisiti oluşmaktadır. Enerji defisitine verilen fizyolojik adaptif cevap ile reproduktif süreçlere harcanan enerji kısıtlanmakta ve hipotalamus-hipofiz-over aksı bozulmaktadır. Oluşan östrojen deplesyonu ve düşük vücut ağırlığı kemik mineral dansitesini negatif etkilemektedir [181]. Aşırı egzersiz ve dengesiz beslenme (özellikle yetersiz kalori alımı) kadınlardakine benzer şekilde erkeklerde de egzersiz ilişkili hipogonadal duruma neden olabilir [187].

Çalışmamızda incelenen sporcuların boy ve vücut ağırlıkları benzer olmasına rağmen BKİ pentatlon grubunda anlamlı olarak düşüktür. Bu durum yukarıda bahsedilen nedenlerle açıklanabilir. Koşu pentatlon spor dalının önemli bir parçasıdır. Zayıf ve düşük BKİ'ne sahip olmanın hızı arttırdığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle bu gruptaki sporcuların enerji alımları daha yakından takip edilmelidir. Kliniğimizde diyetle uygun enerji almadığı belirlenen sporcuların günlük kalori alımları yaş ve fiziksel aktivitelerine göre düzenlenmektedir. Çalışma kapsamındaki kız sporcularda oligo-amenore saptanmamıştır. Bunun sebepleri enerji alımlarında belirgin yetersizlik olmasına rağmen dramatik bir eksiklik olmaması ve sporcu grubumuzun çoğunun henüz menarş yaşına ulaşmamış olması olabilir. Çalışma grubundaki sporcularda gecikmiş puberte saptanmadı.

Enerji alımlarını kısıtlayan sporcularda dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta bu ergenlerin kemik sağlığı açısından önemli diğer besin öğelerini de yeterli miktarda alamama riskleridir. Çalışmamızda ergen sporcularda en sık bulunan patoloji demir eksikliği anemisiydi. Demir kollajen sentezinde yer alan enzimler için kofaktör görevi görerek kemik oluşumunda önemli bir rol alır. Demir eksikliği tüm dünyada en sık görülen besin eksikliğidir ve özellikle ergen kızlar risk altındadır [69]. Bu nedenle kliniğimizde ergen sporcular tam kan sayımı ve demir parametreleri açısından takip edilmekte ve gerekli durumlarda oral demir tedavisi başlanmaktadır. Çalışmamızda pentatlon grubunda ferritin değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak tam kan sayımı, diğer demir parametreleri, folat ve vitamin

B12 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ve ortalama değerler normal sınırlardaydı. Bu durum sporcuların yetersiz kalsiyum ve kalori alımına rağmen diyetlerinin diğer önemli besin öğeleri açısından daha dengeli olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Diyetin kemik sağlığı açısından önemli bir parçası vitamin D'dir. Ağır vitamin D eksikliği, kalsiyum eksikliği ile beraber, büyüme döneminde beklenen kemik birikiminin sağlanamamasına neden olur. 20 ng/ml'nin altındaki serum vitamin D düzeyleri "eksiklik" olarak kabul edilirken 21-30 ng/ml arasındaki değerler "yetersizlik" olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 25-(OH)D düzeyleri pentatlon ve yüzme grubunda benzerken (sırasıyla $25,1 \pm 9,3$ µg/l ve $25,2 \pm 12,3$ µg/l) buz patencilerde düşüktü ($15,0 \pm 8,1$ µg/l). Ortalama değerler dikkate alındığında pentatlon ve yüzücülerin vitamin D yetersizliği, buz patencilerin ise vitamin D eksikliği ile karşı karşıya oldukları görülmektedir. Tüm sporcular değerlendirildiğinde (n=65), ergenlerin %43'ünde vitamin D eksikliği olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde 30 ng/ml'nin altındaki 25-(OH)D düzeylerinin kemik yıkımına neden olacak seviyelerde PTH artışına neden olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir [85, 86]. Bu açıdan vitamin D yetersizliği de değerlendirmeye katılırsa (21-30 ng/ml arasındaki değerler) çalışma kapsamında değerlendirilen her dört sporcudan üçünün istenilen vitamin D seviyelerine ulaşamadığı görülmektedir. Bu değerler daha önce ülkemiz için bildirilen sıklıkların üzerindedir. Türkiye'den yapılan kesitsel bir çalışmada kış sonunda (Nisan ayında) ergen kızların yaklaşık yarısında vitamin D yetersizliği (%43,8) saptanırken her beş kızın birinde (%21) vitamin D eksikliği bulunmuştur [87]. Türkiye'de vitamin D'nin esas kaynağı deri sentezidir. Vitamin D ile gıdaların güçlendirilmesi yapılmamakta ve ergenlerde rutin vitamin D desteği verilmemektedir. Mevcut bulgularımız diyetle yetersiz alımın yanında yeterli güneş maruziyetinin sağlanamadığını düşündürmektedir. Buz pateni grubundaki düşük değerler bu sporun kapalı alanlarda yapılmasına ve yoğun antrenman dönemlerinin güneş maruziyetini engellemesine bağlanabilir. Pentatlon ve kısmen yüzme açık havada gerçekleştirilebilen fiziksel aktiviteler olup sporculara daha fazla güneş maruziyeti imkanı sağlayabilir.

Serum vitamin D seviyeleri ile aKMD arasındaki ilişki bakımından çelişkili bulgular bildirilmiştir. Finlandiya’da yapılan üç yıllık prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre vitamin D eksikliği olan pubertal kızların özellikle lomber vertebra bölgesinde potansiyel zirve kemik kütlesine ulaşamama riski taşıdıkları bulunmuştur [88]. Bununla birlikte Kristinsson ve diğerleri geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemindeki kızlarda vitamin D eksikliği ile aKMD arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır [89]. Çalışmada incelenen sporcuların vitamin D düzeyleri eksiklik (<20 ng/ml), yetersizlik (21-30 ng/ml) ve normal (>30 ng/ml) olarak gruplandırılıp incelendiğinde aKMD, KMI ve aKMD Z-skoru açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Ancak bunun nedenleri çalışmamızın retrospektif olması ve değerlendirilen vitamin D düzeylerinin sporcuların tümünde yılın aynı döneminde ölçülmüş olmaması olabilir. Serum vitamin D düzeyleri yıl içindeki ölçüm zamanından etkilendiğinden (güneşe maruziyetin vitamin D sentezi üzerindeki etkisi) ideal olan sporcularda yılın aynı döneminde ölçülmüş olan düzeylerin değerlendirilmesidir. Prospektif verilerin ışığında vitamin D’nin kemik sağlığı ve kemik dansitesi üzerindeki etkisi göz ardı edilemez. Kliniğimizde vitamin D eksikliği saptanan sporculara güneş maruziyeti ile ilgili genel önerilerde bulunulmakta ve American Academy of Pediatrics önerileri ile uyumlu olarak 400 IU/gün olacak şekilde oral vitamin D desteği başlanmaktadır.

Günümüzde çocuklarda KMI ve KMD’nin ölçümünde DXA tercih edilen metottur. Hastanemizde de bu yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır. DXA raporlarının doğru yorumlanması bu nedenle çok önemlidir. International Society for Clinical Densitometry Pediatric Official Positions 2008 yılında bir pediatrik DXA raporunda bulunması gereken bilgileri belirlemiştir (Tablo 2.2). Hastanemizde verilen bir DXA raporu örneği incelendiğinde (Bkz. EK 3) bazı eksiklikler göze çarpmaktadır. Tetkiki isteyen doktor, hastanın ırkı (beyaz, siyah, hispanik gibi), önceki kırık hikayesini içeren özgeçmiş, tetkikin istenme nedeni ve kemik yaşı gibi tetkikin yorumlanmasını etkileyecek önemli bilgiler raporda bulunmamaktadır. Ayrıca WHO tarafından post-menopozal kadınlar için önerilmiş olan değerlendirme sistemi raporda gözükmemektedir. Bu durum raporun yorumlanmasında yanlışlıklara neden olabilir. Bir osteoporoz değerlendirme çalışması için yönlendirilen çocukların DXA sonuçlarının %88’inde çeşitli hatalar saptanmıştır. Hataların %62’sini

uygunsuz şekilde *T*-skoru kullanımına bağlı olarak osteoporoz tanısının yanlış konulmasının oluşturduğu görülmüştür [51]. Bu nedenle bu kısmın pediatrik raporlardan çıkarılması uygun olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi farklı spor tiplerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmamasıdır. Kontrol grubu olmamasının bir nedeni çalışmanın retrospektif karakterde olmasıdır. Kliniğimizde herhangi bir altta yatan neden olmadan rutin olarak kemik dansitesi ölçümü yapılmamaktadır. Dolayısıyla altta yatan hastalığı ve kemik metabolizmasını etkileyen komorbiditesi olmayan, günlük fizik aktivite ve beslenme özellikleri bilinen sağlıklı kontrollerin bulunması retrospektif olarak mümkün olmamıştır. Her ne kadar sağlığı etkilemediği belirtilse de iyonizan radyasyon maruziyetine sebep olması nedeniyle tamamen sağlıklı sedanter kontrollerde çalışmamızda kullanılmak üzere DXA ile KMD ölçümü yapılmasının etik olmayacağı düşünülmüştür. Literatürde kliniğimizden de yapılmış bir yayınlı beraber çok sayıda çalışmada yüzmenin çocuk ve ergenlerde KMD'yi arttırmakta etkili olmadığı gösterilmiştir [157, 158, 171-174]. Yüzme sırasında kas kasılmaları ile oluşturulan aktif yüklenmenin kemik dokuda osteojenik etkiyi oluşturacak düzeyde olmadığı öne sürülmüştür [174]. Bu çalışmaların tamamına yakınında KMD, KMI ve Z-skoru değerleri açısından yüzücüler ile kontrol grubu benzer bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmamızda kontrol grubu olmamasına rağmen literatür verileri doğrultusunda yüzme grubu verilerinin kontrollerle paralel olduğu ve kontrol grubunu temsil edebileceği varsayımı yapılabilir.

Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı buz pateni grubundaki sporcu sayısının az olmasıdır. Takibe alınan buz patenci sayısı daha fazla olmakla birlikte çalışmamız için gerekli kemik mineral dansitesi ölçümü sonuçlarına ulaşılabilen sporcu sayısı azdır. Bunun bir nedeni bazı sporcuların KMD ölçümlerini dış merkezde yaptırmalarıyken diğer nedeni sporcuların bir kısmının KMD ölçüm randevularına gelmemeleridir. Literatürde buz patenciler ile yapılan fazla çalışma yoktur. Bununla birlikte spor tiplerinin karşılaştırıldığı benzer sayıda olgu (8-12) ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Buna rağmen bu gruptaki olgu sayısının artırılması çalışmanın kuvvetini arttırabilir. Çalışmamızda hastanemizde rutin olarak kullanılması nedeniyle femur ölçümleri değerlendirilmiştir. Ancak ISCD tarafından

çocuklarda, femur ölçümleri için gerekli anatomik bölgelerin belirlenmesindeki zorluk nedeniyle tüm vücut ölçümünün yapılması önerilmektedir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte femur ölçümü ile radyasyon maruziyetinin sınırlandırıldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak ergenlerde yük taşıyan, tekrar edici, yüksek darbeli bir spor olan buz pateni, tekrar edici darbesiz bir spor olan yüzme ve tekrar edici darbesiz ve düşük darbeli aktivitelerin kombinasyonundan oluşan bir spor olan pentatlona göre daha yüksek femur (toplam, boyun ve trokanter) aKMD değerlerine neden olmaktadır.

6. SONUÇLAR

- Ergenlerde yük taşıyan, tekrar edici, yüksek darbeli bir spor olan buz pateni, tekrar edici darbesiz bir spor olan yüzme ve tekrar edici darbesiz ve düşük darbeli aktivitelerin kombinasyonundan oluşan bir spor olan pentatlona göre daha yüksek femur (toplam, boyun ve trokanter) aKMD değerlerine neden olur.
- Buz pateni grubunda görülen KMD farklılığı bölge spesifiktir.
- Ergen sporcuların günlük enerji ve kalsiyum alımları yaşlarına ve fiziksel aktivitelerine göre önerilen değerlerin altındadır.
- Ergen sporcuların önemli bir kısmında vitamin D eksikliği ve yetersizliği vardır. Ancak vitamin D durumu KMI ve KMD ile ilişkili değildir.
- Ergen sporcularda en sık görülen sağlık sorunlarından biri demir eksikliği anemisiidir.
- Hastanemizde verilen DXA raporlarında içerik olarak güncel önerilerle uyumsuzluklar vardır.

7. ÖNERİLER

- Zirve kemik kütleinin arttırılması için ergenlere özellikle yük taşıyan, yüksek ve/veya sıra dışı darbeli fiziksel aktiviteler önerilebilir.
- En uygun zirve kemik kütleini sağlamak için hangi fiziksel aktivitenin, ne zamandan itibaren, ne sıklıkta ve yoğunlukta yapılacağını belirlemek için daha büyük örneklerde prospektif karşılaştırmalı çalışmalar yapılabilir.
- Ergen sporcuların takibinde günlük enerji ve kalsiyum alımları mutlaka değerlendirilmelidir. Sporcular demir eksikliği anemisi ve vitamin D eksikliği açısından tetkik edilmelidir.
- DXA raporlarının içeriği güncel öneriler doğrultusunda yeniden düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Morgan, E.F., Barnes, G. L., Einhorn, T. A., *The Bone Organ System: Form and Function*, in *Fundamentals of Osteoporosis*, D.F. R. Marcus, D. A. Nelson, C. J. Rosen, Editor. 2010, Elsevier Academic Press: London. p. 1-25.
2. Boreham, C.A. and H.A. McKay, *Physical activity in childhood and bone health*. Br J Sports Med, 2011. **45**(11): p. 877-9.
3. Gordon, C.M., et al., *Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 43-58.
4. Howard, G.M., et al., *Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(8): p. 1318-27.
5. Welten, D.C., et al., *Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake*. J Bone Miner Res, 1994. **9**(7): p. 1089-96.
6. MacKelvie, K.J., K.M. Khan, and H.A. McKay, *Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? a systematic review*. Br J Sports Med, 2002. **36**(4): p. 250-7; discussion 257.
7. Gong, J.K., J.S. Arnold, and S.H. Cohn, *Composition of Trabecular and Cortical Bone*. Anat Rec, 1964. **149**: p. 325-31.
8. Siris, E.S., *Paget's disease of bone*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(7): p. 1061-5.
9. Einhorn, T.A., et al., *The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes*. J Orthop Res, 1988. **6**(3): p. 317-23.
10. Boskey, A.L. and S.C. Marks, Jr., *Mineral and matrix alterations in the bones of incisors-absent (ia/ia) osteopetrotic rats*. Calcif Tissue Int, 1985. **37**(3): p. 287-92.
11. Fratzl, P., et al., *Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study*. J Bone Miner Res, 1996. **11**(2): p. 248-53.
12. Boskey, A.L., et al., *Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin*. Bone, 1998. **23**(3): p. 187-96.
13. Whyte, M.P., *Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization*. Endocr Rev, 1994. **15**(4): p. 439-61.
14. Clarke, B., *Normal bone anatomy and physiology*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3 Suppl 3**: p. S131-9.
15. Mackie, E.J., *Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture*. Int J Biochem Cell Biol, 2003. **35**(9): p. 1301-5.

16. Plotkin, L.I., S.C. Manolagas, and T. Bellido, *Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels*. J Biol Chem, 2002. **277**(10): p. 8648-57.
17. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 337-42.
18. Duan, Y., et al., *Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(12): p. 2267-75.
19. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil, I., et al., *Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006. **11**(2): p. E151-7.
20. Frost, H.M., *Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal*. Anat Rec, 1987. **219**(1): p. 1-9.
21. Lanyon, L.E., *Functional strain in bone tissue as an objective, and controlling stimulus for adaptive bone remodelling*. J Biomech, 1987. **20**(11-12): p. 1083-93.
22. Forwood, M.R., *Physical activity and bone development during childhood: insights from animal models*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(1): p. 334-41.
23. Nakamura, T., *[WHO diagnostic criteria for osteoporosis and trends in Europe and USA]*. Nihon Rinsho, 2004. **62 Suppl 2**: p. 235-9.
24. Baim, S., et al., *Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 6-21.
25. Rauch, F., et al., *Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 22-8.
26. Duren, D.L., et al., *Cortical bone health shows significant linkage to chromosomes 2p, 3p, and 17q in 10-year-old children*. Bone, 2011. **49**(6): p. 1213-8.
27. Duncan, E.L., et al., *Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk*. PLoS Genet, 2011. **7**(4): p. e1001372.
28. Paternoster, L., et al., *Genetic determinants of trabecular and cortical volumetric bone mineral densities and bone microstructure*. PLoS Genet, 2013. **9**(2): p. e1003247.
29. Loud, K.J., et al., *Family history predicts stress fracture in active female adolescents*. Pediatrics, 2007. **120**(2): p. e364-72.
30. Kanis, J.A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. Lancet, 2002. **359**(9321): p. 1929-36.

31. Bianchi, M.L., *Osteoporosis in children and adolescents*. Bone, 2007. **41**(4): p. 486-95.
32. Bishop, N., et al., *Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 29-42.
33. Landin, L.A., *Epidemiology of children's fractures*. J Pediatr Orthop B, 1997. **6**(2): p. 79-83.
34. Landin, L.A., *Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979*. Acta Orthop Scand Suppl, 1983. **202**: p. 1-109.
35. Khosla, S., et al., *Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study*. JAMA, 2003. **290**(11): p. 1479-85.
36. Bailey, D.A., et al., *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*. J Bone Miner Res, 1999. **14**(10): p. 1672-9.
37. Bachrach, L.K. and I.N. Sills, *Clinical report-bone densitometry in children and adolescents*. Pediatrics, 2011. **127**(1): p. 189-94.
38. Goulding, A., et al., *Bone mineral density in girls with forearm fractures*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(1): p. 143-8.
39. Goulding, A., et al., *Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study*. J Pediatr, 2001. **139**(4): p. 509-15.
40. Ma, D. and G. Jones, *The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1486-91.
41. Goulding, A., et al., *More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(10): p. 2011-8.
42. Clark, E.M., et al., *Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study*. J Bone Miner Res, 2006. **21**(9): p. 1489-95.
43. Clark, E.M., J.H. Tobias, and A.R. Ness, *Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis*. Pediatrics, 2006. **117**(2): p. e291-7.
44. Ferrari, S.L., et al., *Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility?* J Bone Miner Res, 2006. **21**(4): p. 501-7.

45. Yeh, F.J., et al., *Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture*. Osteoporos Int, 2006. **17**(2): p. 267-72.
46. Goulding, A., et al., *First fracture is associated with increased risk of new fractures during growth*. J Pediatr, 2005. **146**(2): p. 286-8.
47. Bachrach, L.K., *Assessing bone health in children: who to test and what does it mean?* Pediatr Endocrinol Rev, 2005. **2 Suppl 3**: p. 332-6.
48. Taylor, A., et al., *Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density*. J Bone Miner Res, 1997. **12**(4): p. 652-5.
49. Henderson, R.C., et al., *Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(2): p. 439-43.
50. Cromer, B.A., et al., *Reference values for bone mineral density in 12- to 18-year-old girls categorized by weight, race, and age*. Pediatr Radiol, 2004. **34**(10): p. 787-92.
51. Gafni, R.I. and J. Baron, *Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)*. J Pediatr, 2004. **144**(2): p. 253-7.
52. Wren, T.A., et al., *Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT*. J Pediatr, 2005. **146**(6): p. 776-9.
53. Goksen, D., et al., *Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents*. J Clin Densitom, 2006. **9**(1): p. 84-90.
54. Szulc, P., E. Seeman, and P.D. Delmas, *Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents*. Osteoporos Int, 2000. **11**(4): p. 281-94.
55. van Straalen, J.P., et al., *Bone-alkaline phosphatase as indicator of bone formation*. Clin Chim Acta, 1991. **201**(1-2): p. 27-33.
56. Hauschka, P.V. and F.H. Wians, Jr., *Osteocalcin-hydroxyapatite interaction in the extracellular organic matrix of bone*. Anat Rec, 1989. **224**(2): p. 180-8.
57. Seyedin, S.M., et al., *Immunoassay for urinary pyridinoline: the new marker of bone resorption*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(5): p. 635-41.
58. Robins, S.P., et al., *Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption*. J Bone Miner Res, 1994. **9**(10): p. 1643-9.
59. Hanson, D.A., et al., *A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine*. J Bone Miner Res, 1992. **7**(11): p. 1251-8.
60. Bonde, M., et al., *Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated*. Clin Chem, 1994. **40**(11 Pt 1): p. 2022-5.

61. Rosenquist, C., et al., *Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen*. Clin Chem, 1998. **44**(11): p. 2281-9.
62. Clemens, J.D., et al., *Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption*. Clin Chem, 1997. **43**(11): p. 2058-63.
63. Berger, C., et al., *Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res, 2010. **25**(9): p. 1948-57.
64. Duncan, E.L., et al., *Site and gender specificity of inheritance of bone mineral density*. J Bone Miner Res, 2003. **18**(8): p. 1531-8.
65. Zhang, L., et al., *Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(7): p. 1923-33.
66. Estrada, K., et al., *Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture*. Nat Genet, 2012. **44**(5): p. 491-501.
67. Javaid, M.K., et al., *Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study*. Lancet, 2006. **367**(9504): p. 36-43.
68. Viljakainen, H.T., et al., *Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(4): p. 1749-57.
69. Heaney, R.P., et al., *Peak bone mass*. Osteoporos Int, 2000. **11**(12): p. 985-1009.
70. Bailey, D.A., et al., *Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(11): p. 2245-50.
71. Sandler, R.B., et al., *Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence*. Am J Clin Nutr, 1985. **42**(2): p. 270-4.
72. Soroko, S., et al., *Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women*. Am J Public Health, 1994. **84**(8): p. 1319-22.
73. Murphy, S., et al., *Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women*. BMJ, 1994. **308**(6934): p. 939-41.
74. Wyshak, G. and R.E. Frisch, *Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys*. J Adolesc Health, 1994. **15**(3): p. 210-5.
75. Goulding, A., et al., *Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(2): p. 250-3.

76. Rockell, J.E., et al., *Two-year changes in bone and body composition in young children with a history of prolonged milk avoidance*. Osteoporos Int, 2005. **16**(9): p. 1016-23.
77. Jackman, L.A., et al., *Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females*. Am J Clin Nutr, 1997. **66**(2): p. 327-333.
78. Matkovic, V. and R.P. Heaney, *Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(5): p. 992-6.
79. Ilich-Ernst, J.Z., et al., *Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(4): p. 880-7.
80. Rampersaud, G.C., L.B. Bailey, and G.P. Kauwell, *National survey beverage consumption data for children and adolescents indicate the need to encourage a shift toward more nutritive beverages*. J Am Diet Assoc, 2003. **103**(1): p. 97-100.
81. Greer, F.R., N.F. Krebs, and N. American Academy of Pediatrics Committee on, *Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents*. Pediatrics, 2006. **117**(2): p. 578-85.
82. Skinner, J.D., et al., *Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes*. J Am Diet Assoc, 2003. **103**(12): p. 1626-31.
83. Birch, L.L., et al., *Confirmatory factor analysis of the Child Feeding Questionnaire: a measure of parental attitudes, beliefs and practices about child feeding and obesity proneness*. Appetite, 2001. **36**(3): p. 201-10.
84. Holick, M.F., *Vitamin D: extraskeletal health*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 381-400, table of contents.
85. Thomas, M.K., et al., *Hypovitaminosis D in medical inpatients*. N Engl J Med, 1998. **338**(12): p. 777-83.
86. Chapuy, M.C., et al., *Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population*. Osteoporos Int, 1997. **7**(5): p. 439-43.
87. Hatun, S., et al., *Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing*. J Nutr, 2005. **135**(2): p. 218-22.
88. Lehtonen-Veromaa, M.K., et al., *Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**(6): p. 1446-53.
89. Kristinsson, J.O., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association*. J Intern Med, 1998. **243**(5): p. 381-8.
90. Ilich, J.Z., et al., *Relation of nutrition, body composition and physical activity to skeletal development: a cross-sectional study in preadolescent females*. J Am Coll Nutr, 1998. **17**(2): p. 136-47.

91. Winzenberg, T.M., et al., *Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006944.
92. Hart, J.P., et al., *Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(6): p. 1268-9.
93. Luukinen, H., et al., *Strong prediction of fractures among older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(12): p. 2473-8.
94. Szulc, P., et al., *Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women*. J Clin Invest, 1993. **91**(4): p. 1769-74.
95. Cockayne, S., et al., *Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med, 2006. **166**(12): p. 1256-61.
96. Godfrey, K., et al., *Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(9): p. 1694-703.
97. Jones, G., M. Riley, and T. Dwyer, *Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children*. J Bone Miner Res, 1999. **14**(1): p. 146-51.
98. Jones, G., K.L. Hynes, and T. Dwyer, *The association between breastfeeding, maternal smoking in utero, and birth weight with bone mass and fractures in adolescents: a 16-year longitudinal study*. Osteoporos Int, 2013. **24**(5): p. 1605-11.
99. Hopper, J.L. and E. Seeman, *The bone density of female twins discordant for tobacco use*. N Engl J Med, 1994. **330**(6): p. 387-92.
100. Seeman, E., *The effects of tobacco and alcohol use on bone*, in Osteoporosis, F.D. Marcus R, Kelsey J, Editor. 1996, Academic Press: San Diego. p. 577-597.
101. Lucas, R., et al., *Early initiation of smoking and alcohol drinking as a predictor of lower forearm bone mineral density in late adolescence: a cohort study in girls*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e46940.
102. Carrascosa, A. and L. Audi, *Human studies on the biological actions of IGF-1. Evidence suggesting that human fetal and postnatal epiphyseal cartilage is a target tissue for IGF-1 action*. J Pediatr Endocrinol, 1993. **6**(3-4): p. 257-61.
103. Hakkinen, K., et al., *Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000. **55**(2): p. B95-105.
104. Raastad, T., T. Bjoro, and J. Hallen, *Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise*. Eur J Appl Physiol, 2000. **82**(1-2): p. 121-8.
105. Juul, A., *The effects of oestrogens on linear bone growth*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(3): p. 303-13.

106. Wang, Q. and E. Seeman, *Skeletal growth and peak bone strength*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(5): p. 687-700.
107. Ohlsson, C., et al., *Endocrine regulation of longitudinal bone growth*. Acta Paediatr Suppl, 1993. **82 Suppl 391**: p. 33-40; discussion 41.
108. Falahati-Nini, A., et al., *Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men*. J Clin Invest, 2000. **106**(12): p. 1553-60.
109. Ongphiphadhanakul, B., et al., *Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49**(6): p. 803-9.
110. Gennari, L., et al., *Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5327-33.
111. Bell, G.J., et al., *Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentrations in humans*. Eur J Appl Physiol, 2000. **81**(5): p. 418-27.
112. Alen, M., et al., *Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training*. Int J Sports Med, 1988. **9**(3): p. 229-33.
113. Finkelstein, J.S., et al., *Osteopenia in men with a history of delayed puberty*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 600-4.
114. Gilsanz, V., et al., *Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood*. J Pediatr, 2011. **158**(1): p. 100-5, 105 e1-2.
115. Chevalley, T., et al., *The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3424-31.
116. Ito, M., et al., *Relation of early menarche to high bone mineral density*. Calcif Tissue Int, 1995. **57**(1): p. 11-4.
117. Kirchengast, S., et al., *Impact of the age at menarche on adult body composition in healthy pre- and postmenopausal women*. Am J Phys Anthropol, 1998. **105**(1): p. 9-20.
118. Dequeker, J., et al., *The Mediterranean Osteoporosis (MEDOS) Study questionnaire*. Clin Rheumatol, 1991. **10**(1): p. 54-72.
119. High, W.B., C.C. Capen, and H.E. Black, *Effects of thyroxine on cortical bone remodeling in adult dogs: a histomorphometric study*. Am J Pathol, 1981. **102**(3): p. 438-46.
120. Gennari, C., *Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass*. Br J Rheumatol, 1993. **32 Suppl 2**: p. 11-4.

121. O'Brien, C.A., et al., *Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength*. Endocrinology, 2004. **145**(4): p. 1835-41.
122. Kim, H.J., et al., *Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast*. J Clin Invest, 2006. **116**(8): p. 2152-60.
123. Maimoun, L. and C. Sultan, *Effects of physical activity on bone remodeling*. Metabolism, 2011. **60**(3): p. 373-88.
124. Holick, M.F., *Perspective on the impact of weightlessness on calcium and bone metabolism*. Bone, 1998. **22**(5 Suppl): p. 105S-111S.
125. Vico, L., et al., *Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts*. Lancet, 2000. **355**(9215): p. 1607-11.
126. Zerwekh, J.E., et al., *The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(10): p. 1594-601.
127. Leblanc, A.D., et al., *Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest*. J Bone Miner Res, 1990. **5**(8): p. 843-50.
128. Heer, M., et al., *Immobilization induces a very rapid increase in osteoclast activity*. Acta Astronaut, 2005. **57**(1): p. 31-6.
129. van der Wiel, H.E., et al., *Biochemical parameters of bone turnover during ten days of bed rest and subsequent mobilization*. Bone Miner, 1991. **13**(2): p. 123-9.
130. Lueken, S.A., et al., *Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(12): p. 1433-8.
131. DiVasta, A.D., et al., *The effect of bed rest on bone turnover in young women hospitalized for anorexia nervosa: a pilot study*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1650-5.
132. Nemet, D., et al., *Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants*. Int J Sports Med, 2002. **23**(2): p. 82-5.
133. Litmanovitz, I., et al., *Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants*. Pediatrics, 2003. **112**(1 Pt 1): p. 15-9.
134. Moyer-Mileur, L.J., et al., *Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants*. Pediatrics, 2000. **106**(5): p. 1088-92.
135. Libanati, C., et al., *Studies on the potential mediators of skeletal changes occurring during puberty in girls*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(8): p. 2807-14.

136. Mora, S., et al., *Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development*. J Bone Miner Res, 1999. **14**(10): p. 1664-71.
137. Mora, S., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor I and the density, volume, and cross-sectional area of cortical bone in children*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(8): p. 2780-3.
138. Janz, K.F., et al., *Physical activity and femoral neck bone strength during childhood: the Iowa Bone Development Study*. Bone, 2007. **41**(2): p. 216-22.
139. Fuchs, R.K., J.J. Bauer, and C.M. Snow, *Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(1): p. 148-56.
140. Fuchs, R.K. and C.M. Snow, *Gains in hip bone mass from high-impact training are maintained: a randomized controlled trial in children*. J Pediatr, 2002. **141**(3): p. 357-62.
141. Gunter, K., et al., *Jump starting skeletal health: a 4-year longitudinal study assessing the effects of jumping on skeletal development in pre and circum pubertal children*. Bone, 2008. **42**(4): p. 710-8.
142. Mackelvie, K.J., et al., *A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls*. J Pediatr, 2001. **139**(4): p. 501-8.
143. MacKelvie, K.J., et al., *Bone mineral response to a 7-month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: associations with ethnicity and body mass index*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(5): p. 834-44.
144. Weeks, B.K., C.M. Young, and B.R. Beck, *Eight months of regular in-school jumping improves indices of bone strength in adolescent boys and Girls: the POWER PE study*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(7): p. 1002-11.
145. Wang, Q.J., et al., *Influence of physical activity and maturation status on bone mass and geometry in early pubertal girls*. Scand J Med Sci Sports, 2005. **15**(2): p. 100-6.
146. Hind, K. and M. Burrows, *Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials*. Bone, 2007. **40**(1): p. 14-27.
147. Kontulainen, S., et al., *Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(12): p. 2281-9.
148. Lorentzon, M., D. Mellstrom, and C. Ohlsson, *Association of amount of physical activity with cortical bone size and trabecular volumetric BMD in young adult men: the GOOD study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(11): p. 1936-43.
149. Rauch, F., et al., *The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt*. Bone, 2004. **34**(5): p. 771-5.

150. Schoenau, E. and H.M. Frost, *The "muscle-bone unit" in children and adolescents*. *Calcif Tissue Int*, 2002. **70**(5): p. 405-7.
151. Petit, M.A., et al., *Proximal femur bone geometry is appropriately adapted to lean mass in overweight children and adolescents*. *Bone*, 2005. **36**(3): p. 568-76.
152. Nickols-Richardson, S.M., et al., *Concentric and eccentric isokinetic resistance training similarly increases muscular strength, fat-free soft tissue mass, and specific bone mineral measurements in young women*. *Osteoporos Int*, 2007. **18**(6): p. 789-96.
153. Daly, R.M., et al., *The relationship between muscle size and bone geometry during growth and in response to exercise*. *Bone*, 2004. **34**(2): p. 281-7.
154. Ducher, G., et al., *Short-term and long-term site-specific effects of tennis playing on trabecular and cortical bone at the distal radius*. *J Bone Miner Metab*, 2006. **24**(6): p. 484-90.
155. Nilsson, M., et al., *Previous sport activity during childhood and adolescence is associated with increased cortical bone size in young adult men*. *J Bone Miner Res*, 2009. **24**(1): p. 125-33.
156. Kato, T., et al., *Adolescent exercise associated with long-term superior measures of bone geometry: a cross-sectional DXA and MRI study*. *Br J Sports Med*, 2009. **43**(12): p. 932-5.
157. Courteix, D., et al., *Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports*. *Osteoporos Int*, 1998. **8**(2): p. 152-8.
158. Duncan, C.S., et al., *Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength*. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. **34**(2): p. 286-94.
159. Rico, H., et al., *Bone mineral content and body composition in postpubertal cyclist boys*. *Bone*, 1993. **14**(2): p. 93-5.
160. Andreoli, A., et al., *Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(4): p. 507-11.
161. Calbet, J.A., et al., *High femoral bone mineral content and density in male football (soccer) players*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(10): p. 1682-7.
162. Fredericson, M., et al., *Regional bone mineral density in male athletes: a comparison of soccer players, runners and controls*. *Br J Sports Med*, 2007. **41**(10): p. 664-8; discussion 668.
163. Taaffe, D.R., et al., *High-impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes*. *J Bone Miner Res*, 1997. **12**(2): p. 255-60.
164. Tervo, T., P. Nordstrom, and A. Nordstrom, *Effects of badminton and ice hockey on bone mass in young males: a 12-year follow-up*. *Bone*, 2010. **47**(3): p. 666-72.

165. Ferry, B., et al., *Bone geometry and strength adaptations to physical constraints inherent in different sports: comparison between elite female soccer players and swimmers*. J Bone Miner Metab, 2011. **29**(3): p. 342-51.
166. Nikander, R., et al., *Cross-sectional geometry of weight-bearing tibia in female athletes subjected to different exercise loadings*. Osteoporos Int, 2010. **21**(10): p. 1687-94.
167. Kannus, P., et al., *Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players*. Ann Intern Med, 1995. **123**(1): p. 27-31.
168. Smathers, A.M., M.G. Bemben, and D.A. Bemben, *Bone density comparisons in male competitive road cyclists and untrained controls*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(2): p. 290-6.
169. Barrack, M.T., M.J. Rauh, and J.F. Nichols, *Cross-sectional evidence of suppressed bone mineral accrual among female adolescent runners*. J Bone Miner Res, 2010. **25**(8): p. 1850-7.
170. Fredericson, M., J. Ngo, and K. Cobb, *Effects of ball sports on future risk of stress fracture in runners*. Clin J Sport Med, 2005. **15**(3): p. 136-41.
171. Mudd, L.M., W. Fornetti, and J.M. Pivarnik, *Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports*. J Athl Train, 2007. **42**(3): p. 403-8.
172. Bellew, J.W. and L. Gehrig, *A comparison of bone mineral density in adolescent female swimmers, soccer players, and weight lifters*. Pediatr Phys Ther, 2006. **18**(1): p. 19-22.
173. Taaffe, D.R., et al., *Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(4): p. 586-93.
174. Fehling, P.C., et al., *A comparison of bone mineral densities among female athletes in impact loading and active loading sports*. Bone, 1995. **17**(3): p. 205-10.
175. Derman, O., et al., *Effect of swimming on bone metabolism in adolescents*. Turk J Pediatr, 2008. **50**(2): p. 149-54.
176. Slemenda, C.W. and C.C. Johnston, *High intensity activities in young women: site specific bone mass effects among female figure skaters*. Bone Miner, 1993. **20**(2): p. 125-32.
177. Prelack, K., et al., *Bone mineral density in elite adolescent female figure skaters*. J Int Soc Sports Nutr, 2012. **9**(1): p. 57.
178. Oleson, C.V., B.D. Busconi, and D.T. Baran, *Bone density in competitive figure skaters*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(1): p. 122-8.

179. McClanahan, B.S., et al., *Bone mineral density in triathletes over a competitive season*. J Sports Sci, 2002. **20**(6): p. 463-9.
180. Maimoun, L., et al., *Competitive season of triathlon does not alter bone metabolism and bone mineral status in male triathletes*. Int J Sports Med, 2004. **25**(3): p. 230-4.
181. Ackerman, K.E. and M. Misra, *Bone health and the female athlete triad in adolescent athletes*. Phys Sportsmed, 2011. **39**(1): p. 131-41.
182. Drinkwater, B.L., et al., *Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes*. N Engl J Med, 1984. **311**(5): p. 277-81.
183. Wolman, R.L., et al., *Menstrual state and exercise as determinants of spinal trabecular bone density in female athletes*. BMJ, 1990. **301**(6751): p. 516-8.
184. Welt, C.K., et al., *Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea*. N Engl J Med, 2004. **351**(10): p. 987-97.
185. Sienkiewicz, E., et al., *Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women*. Metabolism, 2011. **60**(9): p. 1211-21.
186. Fredericson, M., et al., *Stress fractures in athletes*. Top Magn Reson Imaging, 2006. **17**(5): p. 309-25.
187. Hackney, A.C., *Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the "exercise-hypogonadal male condition"*. J Endocrinol Invest, 2008. **31**(10): p. 932-8.
188. Johnston, C.C., Jr., et al., *Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children*. N Engl J Med, 1992. **327**(2): p. 82-7.
189. Huncharek, M., J. Muscat, and B. Kupelnick, *Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis*. Bone, 2008. **43**(2): p. 312-21.

EK 1

Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -246

10 Mart 2014

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 05.03.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/04
Proje No : GO 14/ 110 (Değerlendirme Tarihi 12.02.2014)
Karar No : GO 14/ 110- 05

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Orhan DERMAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Prof.Dr.Nuray KANBUR ve Yrd.Doç.Dr.Sinem AKGÜL ile birlikte çalışacakları Dr.Ersin GÜMÜŞ'ün tezi olan GO 14/110 kayıt numaralı ve "Ergenlerde Farklı Spor Tiplerinin Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)

9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)

GÖREVLİ

2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)

GÖREVLİ

10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye)

3. Prof. Dr. M. Medine Sara (Üye)

11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)

GÖREVLİ

4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye)

12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)

5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)

13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)

6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)

GÖREVLİ

14. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)

7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu (Üye)

15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)

8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)

RAPORLU

16. Av. Meltem Onurlu (Üye)

EK 2

Marshall Tanner Evrelemesi

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ

PUBERTE EVRELERİ

ERKEKLER

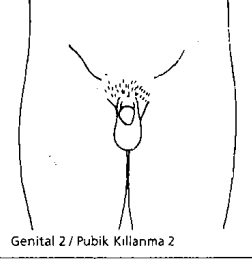
SOYADI: _____

ADI: _____

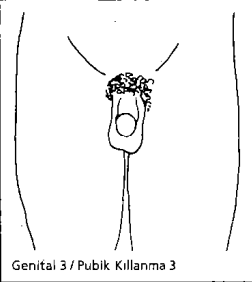
PROTOKOL NO: _____

DOĞUM TARİHİ: _____

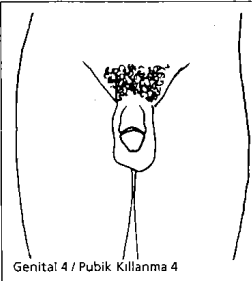
Genital ve Pubik Kılınma Evreleri



Genital 2 / Pubik Kılınma 2



Genital 3 / Pubik Kılınma 3



Genital 4 / Pubik Kılınma 4



Genital 5 / Pubik Kılınma 5

Erkeklerde pubik kılınmanın evreleri

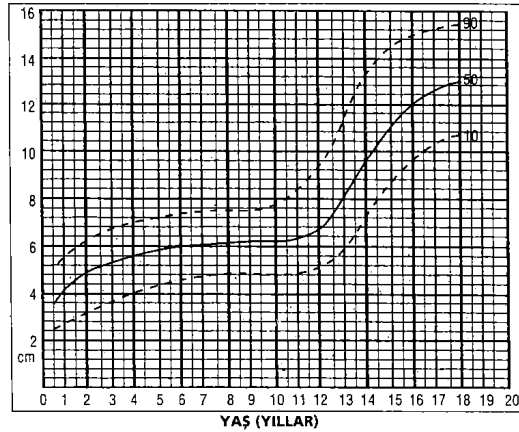
- Evre 1.** Pubik kılınma yoktur. (Preadölesan dönem)
- Evre 2.** Penis tabanında seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar vardır.
- Evre 3.** Kıllar pubise doğru yayılır, daha koyu renkte, daha sık ve kıvrıktır.
- Evre 4.** Erişkin tipi kılınmaya yakındır. Kıllar bacağın iç kısmına atlamamıştır.
- Evre 5.** Erişkin tipi kılınmadır. Evre 4' teki bulgulara ilave olarak kıllar bacağın iç kısmına da yayılmıştır.

Erkeklerde penis ve testislerin gelişimi

- Evre 1.** Penis, skrotum ve testislerde büyüme başlamamıştır. (Preadölesan dönem)
- Evre 2.** Skrotum ve testislerde büyüme başlar. Skrotum cilt rengi koyulaşır. Peniste henüz büyüme yoktur.
- Evre 3.** Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder.
- Evre 4.** Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penisin büyüklüğü artar, skrotum cildi daha da koyulaşır.
- Evre 5.** Testisler, skrotum ve penis erişkin erkek boyutundadır.

Uzatılmış Penis Boyu

Pubo-penil cilt bileşkesinden glans ucuna kadar ölçülür. (Schonfeld and Beebe, *J. of Urology* 48, 759-777, 1942).



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ

PUBERTE EVRELERİ

KIZLAR

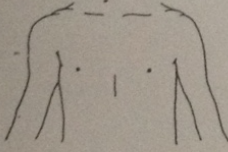
SOYADI:

ADI:

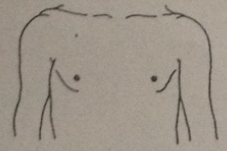
PROTOKOL NO:

DOĞUM TARİHİ:

Meme gelişimi



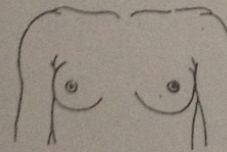
Evre 1- Prepubertal



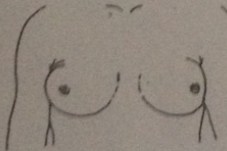
Evre 2- Memenin ve papillanın büyümesi



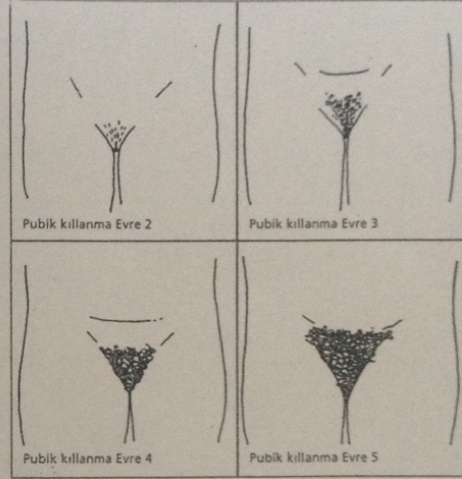
Evre 3- Areola ve meme dokusunda büyüme devam eder



Evre 4- Areola ve papilla meme dokusu üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur



Evre 5- Areola geriye çekilerek meme kitlesine katılır



Pubik kıllanma Evre 2

Pubik kıllanma Evre 3

Pubik kıllanma Evre 4

Pubik kıllanma Evre 5

Kızlarda pubik kıllanmanın evreleri

- Evre 1.** Kılınma yoktur. (Preadölesan dönem)
- Evre 2.** Labialar üzerinde, seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar vardır.
- Evre 3.** Labialar üzerinden biraz daha mons pubis doğru ve orta hatta yayılmıştır. Kıllar daha koyu renkte, daha sık ve kıvrıktır.
- Evre 4.** Erişkin tipi kılınmaya yakındır. Ters bir üçgen alana yayılmıştır. Üçgenin tabanını mons pubis üzerinde horizontal bir hat meydana getirir. Kıllar bacakların iç kısmına atlamamıştır.
- Evre 5.** Erişkin tipi kılınmadır. Evre 4' teki bulgulara ilave olarak kıllar bacakların iç kısmına da yayılmıştır.

Kızlarda meme gelişiminin evreleri

- Evre 1.** Meme gelişimi başlamamıştır. (Preadölesan dönem)
- Evre 2.** Areola altında tomurcuklanma şeklinde büyüme başlar.
- Evre 3.** Areola ve meme dokusu büyür.
- Evre 4.** Areola ve meme başı, meme dokusunun üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur.
- Evre 5.** Meme dokusu daha büyümüştür. Areola geriye çekilir, meme kitlesine katılır sadece meme başı çıkıntı oluşturur.

EK 3

DXA Raporu Örneği

HACETTEPE UNİVERSİTESİ HASTANELERİ

Radyoloji Bölümü

17.04.2014 tarihinde kemik mineral dansite ölçümü yaptırmış olup sonuçları aşağıda bilgilerinize sunulmuştur.

HASTA BİLGİLERİ:

İsim:

Protokol No:

Cinsiyet:

Erkek

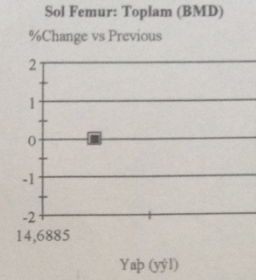
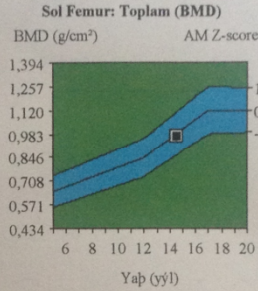
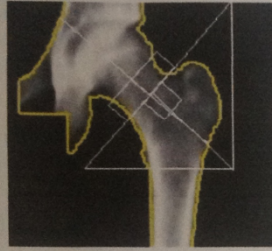
Doğum Tarihi: 09.08.1999

Muayene Tarihi: 17.04.2014

Boy: 182,0 cm

Kilo: 60,0 kg

FEMUR SONUÇLARI:



Alan	Bölge	T-Skor	Z-Skor	BMD	BMC
Sol Femur	Boyun	-	-0,2	0,968 g/cm ²	4,99 g
Sol Femur	Üst Boyun	-	-	0,850 g/cm ²	2,17 g
Sol Femur	Alt Boyun	-	-	1,083 g/cm ²	2,82 g
Sol Femur	Wards	-	-0,8	0,850 g/cm ²	2,51 g
Sol Femur	Trokanter	-	-0,5	0,773 g/cm ²	10,31 g
Sol Femur	Şaft	-	-	1,145 g/cm ²	17,14 g
Sol Femur	Toplam	-	-0,2	0,969 g/cm ²	32,43 g

World Health Organization (WHO) criteria for post-menopausal, Caucasian Women:

NORMAL T-Skor -1 ve +1 SD arası

OSTEOPENİ T-Skor -1 ve -2.5 SD arası

OSTEOPOR OZ T-Skor -2.5 SD ve daha üzeri

DEĞERLENDİRME:

Femur Boyun bölgesindeki kemik mineral dansitesi 0,968 g/cm² Z-skoru -0,2 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

Femur Wards bölgesindeki kemik mineral dansitesi 0,850 g/cm² Z-skoru -0,8 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

Femur Trokanter bölgesindeki kemik mineral dansitesi 0,773 g/cm² Z-skoru -0,5 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

Femur Toplam bölgesindeki kemik mineral dansitesi 0,969 g/cm² Z-skoru -0,2 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

T-SKOR VE Z-SKOR DEĞERLERİ NHANES III REFERANS DEĞERLERİNE GÖRE HESAPLANMIŞTIR.

Sayfa 1 / 1

%95 güven aralığında en küçük anlamlı değişiklikler (LSC) Femur Boynu için 0.031 gr/cm² Femur Toplam için 0.024 gr/cm²'dir.

HACETTEPE UNİVERSİTESİ HASTANELERİ

Radyoloji Bölümü

17.04.2014 tarihinde kemik mineral dansite ölçümü yaptırmış olup sonuçları aşağıda bilgilerinize sunulmuştur.

HASTA BİLGİLERİ:

İsim:

Protokol No:

Cinsiyet:

Erkek

Doğum Tarihi:

09.08.1999

Muayene Tarihi:

17.04.2014

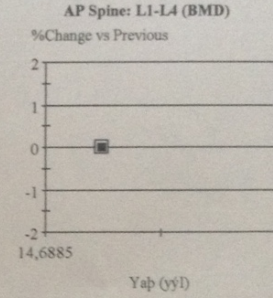
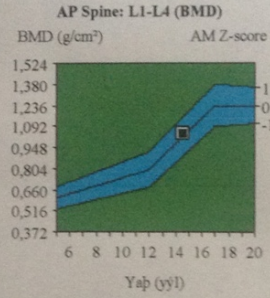
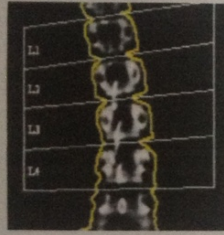
Boy:

182,0 cm

Kilo:

60,0 kg

AP SPINE SONUÇLARI:



Alan	Bölge	T-Skor	Z-Skor	BMD	BMC
AP Spine	L1	-	-0,4	0,921 g/cm ²	11,48 g
AP Spine	L2	-	0,0	1,051 g/cm ²	13,96 g
AP Spine	L3	-	0,3	1,092 g/cm ²	15,74 g
AP Spine	L4	-	0,3	1,095 g/cm ²	18,77 g
AP Spine	L1-L4	-	0,1	1,046 g/cm ²	59,94 g

DEĞERLENDİRME:

AP Spine L1 bölgesindeki kemik mineral dansitesi 0,921 g/cm² Z-skoru -0,4 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

AP Spine L2 bölgesindeki kemik mineral dansitesi 1,051 g/cm² Z-skoru 0,0 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

AP Spine L3 bölgesindeki kemik mineral dansitesi 1,092 g/cm² Z-skoru 0,3 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

AP Spine L4 bölgesindeki kemik mineral dansitesi 1,095 g/cm² Z-skoru 0,3 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

AP Spine L1-L4 bölgesindeki kemik mineral dansitesi 1,046 g/cm² Z-skoru 0,1 olup kendi yaş ve cinsiyet gurubuna göre NORMALDİR.

Z SKORU DEĞERLERİ NHANES III REFERANS DEĞERLERİNE GÖRE HESAPLANMIŞTIR.

Sayfa 1 / 1