

Çocuklarda Osteoporoz

Behzat Özkan*, Hakan Döneray**

* Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikro-yapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve nihayet kemik dokuda kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Tablo 1'de osteoporotik kemiğin özellikleri gösterilmiştir. Raşitizm veya osteomalazide mineralizasyon bozukluğu ön planda iken osteoporozda bozulmuş mikro-mimari ve azalmış kemik kütlesi ön plandadır.

Osteoporozda kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesidir. Kemik kütlesinde azalma ise 3 temel nedene bağlı olarak gelişmektedir: 1) Doruk kemik kütlesi (DKK)'ne ulaşmada yetersizlik, 2) Artmış kemik rezorpsiyonu, 3) Yetersiz kemik formasyonu. Bu nedenlerin her biri değişik oranlarda genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır (1).

Doruk Kemik Kütlesi

Osteoporozda kırık riskini önlemenin en önemli faktörü ulaşılabilen en yüksek kemik kütlesine ulaşmaktır. İskelet sisteminde herhangi bir yaştaki kemik miktarı, intrauterin yaşamdan itibaren iskelet sisteminin maturasyonuna kadar kazanılan kemik miktarı ile daha sonra kayıp edilen kemik miktarına bağlıdır. Burada anahtar rolü oynayan DKK'dir. Kemik kütlesi lineer büyüme ile artar ve yaşamın ilk 3 yılı ve özellikle pubertal dönem DKK'nın kazanılmasında en önemli dönemlerdir. Aksiyel ve apendiküler iskelette farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş en geç 35 yaş'a kadar DKK'ne ulaşılmaktadır. Total vücut kemik mineral dansite (KMD) ölçümlerini içeren longitudinal çalışmalarda adolesan yaşlarda kemik kazanımının hızla arttığı gösterilmiştir. Zirve pubertal boy atımını içine alan iki yıllık periyot içerisinde kemik kütlesinde % 25 oranında artış saptanmıştır. Pubertal zirve boy sıçraması ile birey erişkin boyunun %90'ına ulaşırken, DKK'nin %57'sine ulaşıldığı bildirilmiştir. On sekiz yaşına kadar DKK'nin %90'ına ulaşılmaktadır (2). Üçüncü dekanın sonrasında kemik kütlesinde azalma başlamaktadır. Dolayısıyla DKK'ni belirleyen patogenetik faktörlerin bilinmesi gerekir (Tablo 2).

Tablo 2'de özetlendiği üzere çocukluk ve adolesan dönemde DKK'ne ulaşma genetik, etnik yapı, hormonlar, bes-

lenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Bu süreçte genetik faktörler baskı rol oynarlar. İkizlerde yapılan çalışmalar genç erişkinlerdeki kemik dansite varyasyonlarının yaklaşık %80'inin genetik kökenli olduğunu göstermektedir. Osteoporotik kadınların prepubertal kız çocuklarında kemik mineral dansite ölçümleri düşük bulunmuştur (2). Genetiğin kemik kütlesi üzerine etkisi yaşla birlikte azalmaktadır. Son zamanlarda KMD ile D vitamini reseptör gen polimorfizmi ve kollajen tip 1 alfa gen polimorfizmi arasındaki ilişkileri irdeleyen çalışmalar yapılmıştır. Kollajen tip 1 alfa gen polimorfizmi ile düşük kemik kütlesi ve kırık riski arasında D vitamini reseptör gen polimorfizmine göre daha uyumlu bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerde kötü çevresel koşullar osteoporoz riskini daha da artırmaktadır. Osteoporozda rol oynayan genlerin fenotiple ilişkisinin net olarak belirlenmesi ile yüksek riskli olgulara erken müdahale etme şansı artacaktır (2, 4).

Pubertede gonadal steroid artışı ile birlikte kemik kütlesinde önemli ölçüde artma olur. Kız çocuklarında DKK'ne puberte ile uyumlu olarak erkeklere göre 2 yıl önce ulaşılır. Gonadal steroidlerden östrojen, kemik kütlesindeki artışın yanı sıra epifizlerin kapanması için de gereklidir. Östrojen reseptör mutasyonu ve aromataz enzim eksikliği olan vakalarda epifizlerin açık kalmasına bağlı uzun boy ile birlikte "osteoporoz" bildirilmiştir. Yine, anoreksiya nervoza, Turner sendromu ve Klinefelter sendromunda da düşük gonadal steroidler ve düşük DKK ileride osteoporotik kırık riskine yol açmaktadır. Diğer yandan, optimal DKK'ne ulaşmada pubertenin zamanlaması da önemlidir. Yapılan çalışmalarda geç puberteye girenlerde 30'lu yaşlardaki KMD değerlerinin normallere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum optimal DKK için seks steroidlerinin kalitesi kadar zamanlamasının da önemli olduğuna işaret etmektedir. Pubertal dönemde artan seks steroidleri büyüme hormonu/ insülin benzeri büyüme faktörü-1 (BH/IGF-1) aksı üzerine hazırlayıcı etki yapmaktadır. IGF-1 kemik formasyonunda (iskelet büyümesi ve matris biyosentezi) ve optimal DKK'ne ulaşmada kritik rol üstlenmektedir. BH eksikliği ve BH direnci olan vakalarda özellikle pubertal dönemde kemik kütlesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Pu-

bortal dönemde artan BH, aynı zamanda renal aktif D vitamini sentezini artırarak barsaklardan kalsiyum (Ca) emilimini artırmakta ve böylece kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadır. Destekleyici Ca tedavisinin kemik dansitesini artırdığı (bazı çalışmalarda uygulandığı sürece) gösterilmiştir. D vitamini düzeyindeki azalma, PTH ve kemik döngüsünün artmasına ve bu sayede artan kemik rezorpsiyonu yoluyla osteoporozu yol açmaktadır. Bir çalışmada kalça kırığı ile başvuran yaşlıların %50 sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile birlikte Ca eksikliği, hassas kişilerde hızlı kemik kaybı riskini artırmaktadır. PTH artışı ile birlikte IGFBP-4 artışı olmakta ve bu da IGF-1'in kemik üzerine olumlu etkisini, D vitamini ve kalsiyum eksikliği durumunda baskılamaktadır (2, 3).

Çocuk ve adolesan döneminde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte erişkin erkeklerdeki kemik kütlesi kadınlara göre daha fazla ve kırık riski ise daha düşük bulunmuştur. Bir çalışmada prepubertal kız çocuklarında vertebral kemik kütlelerinin erkekler göre %11 oranında düşük olduğu, uzun kemik KMD'leri arasında ise fark olmadığı bildirilmiştir (2).

Çevresel veya ekzojen faktörler ise DKK'nin kazanılmasında sadece %20-25 oranında katkı sağlamaktadır. Bu faktörler arasında erken çocukluk ve adolesan beslenmesi önemlidir. Programlanmış DKK'ne ulaşılabilmesi için süt çocuğu, çocukluk ve adolesan dönemlerinde yeterli Ca desteği sağlanmalıdır. Bir çalışmada özdeş ikizlerden birisine adolesan dönemde günde 1200 mg Ca, diğerine ise plasebo uygulanmış, kalsiyum verilen çocukta 3 yıl sonra radyal kemik dansitesinde %5 artma saptanmıştır (5). Yine, D vitamini desteği ile KMD'nin arttığı, kırık riskinin azaldığı bildirilmiş ise de bazı çalışmalarda bu ilişki tam olarak kurulamamıştır. Bu durum D vitamini reseptör gen polimorfizmini akla getirmektedir (6).

Son zamanlarda fitoöstrojenlerin kemik üzerine koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yine yüksek sodyum (Na) içerikli diyetler (hiperkalsiüri), yüksek protein alımı (hiperkalsiüri), diyetteki yüksek fitat ve fosfor içeriği, karbonatlı besinlerin ve kahvenin aşırı tüketimi, sigara içimi ve alkol alımının kemik kütlesi üzerine negatif etki yaptığı bildirilmiştir. Diğer bir çevresel faktör ise yaşam tarzıdır. Fazla televizyon seyretme, egzersiz yapmama gibi sedanter yaşam kemik kütlesi üzerine negatif etki yapan faktörlerdendir (6).

Tablo 1. Osteoporotik kemiğin özellikleri

Mineral-matriks oranında birlikte azalma
Kortekste porozite artışı
Trabekulada incelmeye, perforasyon, bağlantı bozukluğu
Mikroskobik yapısal harabiyet

Tablo 2. Doruk kemik kütlelerini etkileyen faktörler (2)

Genetik (Osteoporoz yönünden olumlu aile öyküsü, D vitamini, östrojen, kollajen tip 1 gen polimorfizmleri)
Etnik köken
Hormonlar (gonadal steroidler, BH/IGF1)
Çevresel faktörler (beslenme, fiziksel aktivite, yaşam tarzı)

Kemik Yapım ve Yıkımının Kontrolü

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu işlem sırasında osteoblastlar kemik yapımı, osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumludurlar. Diğer yandan, bu süreçte Tablo 3 te gösterildiği üzere çeşitli sistemik, lokal endokrin ve parakrin faktörler katılmaktadırlar. Lokal faktörler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir. Tabloda gösterilen hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, final etki tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesi ve TNF üyelerine ait bazı peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotegerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL, RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptidler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Bu durum kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani, dengenin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (6).

Bir sistemik hormon olan PTH, etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir ve osteoblastlardan kollajenaz sentez ve salgısını uyarır, osteoklast farklılaşmasını etkiler, osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur. PTH'nın düşük doz aralıklı uygulanması ise kemik yapımını artırmaktadır. Esas görevi barsaklardan Ca emilimini sağlamak olan D vitamini ise osteoklastojenezisi uyararak suretiyle kemik yıkımına katkıda bulunur ve in vivo olarak osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu artırır. Bazı hipertirodizml vakalarda ve uzun süre yüksek doz L-tiroksin tedavisi alanlarda artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir. PTH, D vitamini ve tiroid hormonları OPGL (RANKL) ekspresyonunu artırarak ve bazı vakalarda OPG'yi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu artırmaktadırlar. Diğer taraftan kemik rezorpsiyon inhibitörleri de osteoblast ve osteoklast seri hücrele-

Tablo 3. Kemik yapım ve yıkımını kontrol eden sistemik ve lokal faktörler (6)

Sistemik faktörler

Paratiroid hormonu, D vitamini, kalsitonin, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve IGF-1, gonadal ve adrenal steroidler, insulin, leptin

Lokal faktörler

Sitokinler, interlökinler (İL-1,6,11,18), tümör nekrozis faktör alfa, "transforming" büyüme faktörü beta, fibroblast büyüme faktörü, koloni stimüle eden faktörler (M-CSF), İnsulin benzeri büyüme faktörleri, prostoglandin E2, nitrik oksit

ri üzerinden kemik metabolizmasında görev almaktadırlar. Sistemik rezorpsiyon inhibitörleri arasında en önemlisi östrojendir. Östrojen, rezorpsiyonu uyarıcı sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) açığa çıkmasını inhibe eder, osteoblast ve stromal hücrelerden OPG üretimini düzenler, OPGL üzerinden osteoklastojenezi baskılar. Kalsitonin, osteoklast aktivitesini inhibe ederek rezorpsiyonu geçici olarak inhibe eder. Yine, östrojen, progesteron ve androjenler kemik formasyonunu artırır. Androjen eksikliğinde östrojen eksikliğinde olduğu gibi artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik kaybı oluşmaktadır (6-8).

Diğer yandan BH/IGF-1 osteoporoz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. BH ve IGF-1 iskelet büyümesinin majör belirleyicisidir ve IGF-1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bildirilmiştir. Lokal IGF-1 ve 2 aynı zamanda osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında rol alırlar. IGFBP-5 osteoblastik aktiviteyi artırırken IGFBP-4 inhibe etmektedir (2).

Etyoloji

Pediyatrik osteoporoz, primer olarak osteogenezis imperfekta (OI) ve idiopatik juvenil osteoporoz (IJO) şeklinde görül-

düğü gibi, değişik kronik hastalıkların uzun dönem steroid hormon tedavileri sırasında veya immobilizasyon sonucunda sekonder olarak da karşımıza çıkmaktadır. Tablo 4'te pediyatrik osteopeni ve osteoporoz nedenlerinin bazıları fizyopatolojileri dikkate alınarak gösterilmiştir (6-9).

Tanı

Öykü: Osteoporozda kemik kütesindeki azalma kırık oluşumunda artışa ve sonuçta ağrı ve deformatelere yol açmaktadır. Osteoporozlu çocuklar, genellikle minimal travmanın yol açtığı kırık nedeni ile veya başka bir nedenle çekirtilen düz radyografide osteopeniden şüphe edilerek teşhis edilmektedirler. Yine bu vakalar, atravmatik kırık denilen çocuğun boyundan daha kısa bir yükseklikten düşmesi ile oluşan kırık ile de kliniklere getirilebilmektedirler. Çocuk ve adolesan döneminde lineer büyümede azalma, aktivite ile artan sırt veya ekstremitelerde ağrısı, yürümede zorlanma ve sırtta deformatite osteoporozun habercisi olabilir. Osteoporoz düşünülen bir çocukta Tablo 4'teki nedenler dikkate alınarak şu hususlar anamnezde risk faktörleri olarak dikkatle sorgulanmalıdır: Akraba evliliği, ailede osteoporoz veya kırık öyküsü, bebeğin doğum şekli, çocuğun beslenme durumu (kafein alımı,

Tablo 4. Çocukluk yaş grubunda osteoporoz ve osteopeni nedenleri (6-8)

Hastalık	Fizyopatoloji
Bağ dokusu hastalıkları (JRA, SLE, Dermatomyozit, Skleroderma)	Proinflamatuvar sitokinler, glukokortikoid kullanımı, büyüme geriliği, gecikmiş puberte, inaktivite, yetersiz Ca ve D vit.
Gastrointestinal sistem hastalıkları (Çölyak, inflamatuvar barsak hastalığı, Kolestatik Karaciğer hastalıkları)	Ca ve D vitamini malabsorpsiyonu, ilave olarak yukarıda belirtilenler
Respiratuvar sistem hastalıkları (Kistik Fibrozis, steroid bağımlı astım)	Yukarıda ilk sırada belirtilenler
Endokrinolojik bozukluklar (Tip 1 DM, hipertiroidizm, Cushing s., BH eksikliği ve rezistansı, östrojen rezistans sendromu ve tüm hipogonadizmler)	Hormon eksiklikleri ve fazlalıkları kemik metabolizmasında anahtar rol oynamaktadırlar
Kan hastalıkları (Talasemi)	Hormon eksikliği, kemik iliği genişlemesi, beslenme yetersizliği, desferal toksisitesi
Malignansiler ve Kemik iliği transplantları	Kemoterapi ve radyoterapi, glukokortikoidler, büyüme geriliği, pubertal gecikme, beslenme bozukluğu, PTH "related" peptit, lokal sitokinler
Renal hastalıklar (Kronik böbrek yetmezliği, Nefrotik sendrom)	Büyüme geriliği, pubertal gecikme beslenme bozukluğu, PTH, D vitamini, Ca ve P metabolizma bozuklukları
Beslenme bozukluğu ile giden hastalıklar (Anoreksiya nervoza, blumia, malnütrisyon, D vitamini, C, K, bakır eksiklikleri, total parenteral nutrisyon)	Düşük vücut kütle indeksi, hipogonadizm, düşük Ca ve D vitamini, kortizol yüksekliği
Metabolik bozukluklar (Homosistinuri, Gaucher hastalığı, lizinurik protein intoleransı,)	Tip 1 kollajen çapraz bağlarında azalma (homosistinuri), Gaucher hücrelerinin infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinler,
Nörolojik ve nöromusküler hastalıklar (Serebral palsy, konvulzif bozukluklar, spina bifida, miyopatiler)	İmmobilizasyon, azalmış güneş ışığı, beslenme bozuklukları, büyüme geriliği, pubertal gecikme, antikonvulzan tedavi
Prematurite Primer osteoporoz (Kemik hastalıkları) (Osteogenezis imperfekta (OI), idiopatik juvenil osteoporoz (IJO), hipofosfatasya, osteoporozis psodoglioma sendrom)	Yetersiz mineral alımı ve yetersiz büyüme Kollajen tip 1 defekti (OI), bozulmuş osteoblast fonksiyonu (IJO) LRP-5 geninde inaktive edici mutasyon)
Fizyolojik durumlar (Yapısal büyüme puberte gecikmesi, laktasyon osteoporozu)	Gecikmiş gonadal hormon sekresyonu, parsiyel BH eksikliği, relatif östrojen eksikliği, immobilizasyon, artmış PTHrP.
İlaça bağlı nedenler	Glukokortikoidler, (sistemik veya inhaler), Antikonvulzan(fenitoin, fenobarbital), kemoterapi (metotreksat) LT4 ile uzun süreli ve yüksek doz tedavi, heparin uygulanması

yüksek fosfor içeren içecekler, kalori durumu, düşük kalsiyum, yüksek Na ve protein içeren diyet) ve yaşam tarzı (sigara, alkol kullanımı, sedanter yaşam), büyüme geriliği, pubertal gecikmeyi düşündüren belirti ve bulgular, travma ile açıklanamayan kırık öyküsü, kronik sistemik hastalıkları düşündüren belirti ve bulgular, steroid gibi kemik dansitesini negatif etkileyen kronik ilaç kullanımı (6-8,10-12).

Fizik muayene: Sekonder osteoporoz nedenlerini ekarte etmek için tam bir fizik inceleme yapılmalıdır. Antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, büyüme hızı, kulaç uzunluğu, üst alt oranı vb.) etyoloji dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Buna göre, önkoid vücut yapısı (hipogonadizm), obezite (Cushing sendromu), kaşeksi (anoreksiya nervoza, malignensi) veya kısa boy ve büyüme hızında azalma klinikte osteoporoz için basit tanısal ipuçları olabilir. Yine, büyüme ve beslenme yanında pubertal gelişim de fizik muayenede dikkat edilecek hususlardır. Kemik ağrısı ve özellikle spinal bölgedeki ağrı ve deformitenin bulunması daha önceki kırığın bir belirtisi olabilir. Özellikle vertebral palpasyon ile değerlendirilmelidir.

Bir çocukta osteopeni veya osteoporoz saptandığında etyolojiye yönelik olarak Tablo 4'teki nedenler klinik bulgular dikkate alınarak ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Çocukluk çağına görülen osteoporozun prototipleri osteogenezis imperfekta (OI) ve idiopatik juvenil osteoporoz (IJO)'dur. IJO'un tanısı, OI'nın ve diğer sekonder osteoporoz nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur. IJO'da temel bulgular kemik ağrısı ve minör travmalarla oluşan kırıklar, vertebra kırıkları nedeni ile boy kaybı, kifo-skolyoz ve düşük KMD'dir.

Bazı durumlarda OI ile IJO karışabilmektedir. Tiplerine göre farklılık göstermekle birlikte klasik OI'da bulgular mavi sklera, dişlerde deformite, işitme kaybı, eklem laksitesitesi, vasküler frajilite artışı, boy kısalığı ve sık ve spontan kırıklar ve bunlara bağlı olarak gelişen deformitelerdir. Bununla birlikte, özellikle yeni matasyona bağlı OI Tip I ile IJO'un ayırımı bazı durumlarda sorun olabilmekte ve biyopsiye ihtiyaç duyulabilmektedir (10-13).

Laboratuvar: Osteoporoz tanısında ve kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan KMD ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede en etkin ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir. Çocuk ve adolesanlarda KMD ölçümü için ideal bir teknik; kolay uygulanmalı, ucuz olmalı, periferik ve vertebral iskelet için kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunu ayrı ayrı vermeli, kemik boyu-vücut ölçüleri yumuşak dokudan etkilenmemeli ve zararsız olmalıdır. Kemik kütlelerini değerlendiren bazı ölçüm yöntemleri ve özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir (14,15). Çocuklardaki KMD ölçümleri erişkinlerdeki endikasyonlara dayandırılmamalıdır. Tablo 4'te gösterilen herbir osteopeni veya osteoporoz nedeni, KMD ölçümü için bir endikasyon oluşturmakla birlikte, bu konudaki karar klinisyenin deneyimine bırakılmalıdır (15). Diğer yandan, geniş ölçekli kohort çalışmalarında tedavinin değerlendirilmesi veya takip için en az 6 ay ara ile KMD ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (16).

Single Photon Absorbsiometry (SPA): Tek bir enerji kaynağından yararlanılan ve lyot 125'in kullanıldığı bir yöntem-

dir. Bu yüzden distal radius, kalkaneus gibi yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir. Kemik mineral içeriği gr/cm^2 olarak değerlendirilir. Bu yöntem kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edememekte ve prognoz hakkında yeterli bilgi de verememektedir.

Dual Photon Absorbsiometry (DPA): İki foton hüzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Radyasyon kaynağı Gadalinium'dur. Bu yöntemle lumbal omurga, femur boynu ve tüm vücut KMD ölçülebilmekle birlikte, kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapılamamaktadır. Sonuçlar gr/cm^2 olarak ifade edilir. Duyarlı ve özgün bir yöntemdir. Fakat her popülasyonda kırık riski sınırı ayrı olarak araştırılmalıdır. En önemli dezavantajı yalancı negatif sonuçlar verebilmesidir. Spinal osteoporozun saptanmasında SPA'den daha etkilidir. Radyoizotop maliyetinin yüksekliği, yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı hata payının artması diğer dezavantajlarıdır.

Single Energy X-ray Absorbsiometry (SEXA): SPA'dan farklı olarak X ışınının kullanıldığı bir yöntemdir. Yumuşak dokuların kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için kalkaneus ve ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılır. SPA'dan üstün olduğu nokta kaynağın uzun ömürlü olmasıdır.

Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA): Prensipieri DPA ile benzeşen bu yöntemde kaynak olarak X ışını kullanılmaktadır. Kısa sürede daha kesin sonuç vermesi yöntemin avantajıdır. Lumbal bölge, femur boynu ve tüm vücutta ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm esnasında hastaya verilen farklı pozisyonlar hata payını arttırabilmektedir. DEXA günümüzde en çok tercih edilen ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir. Yöntemin yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması çocukluk çağına kullanım için önemli avantajlar sağlamaktadır (17). DEXA'nin yüksek maliyeti ve çalışmanın yapılabildiği merkezlerin sınırlı olması ise dezavantajlarıdır. DEXA ile kemik yoğunluğunun gr/cm^2 olarak ifade edilmesi böylece üç boyutlu bir kemik için iki boyutlu bir okuma yapılması, özellikle büyüyen çocuklar için bir başka dezavantajdır. Çünkü farklı boyuttaki iki kemik karşılaştırıldığında, daha küçük olan kemik daha düşük kemik yoğunluğuna sahipmiş gibi bir sonuç elde edilmektedir. Bunun bir sonucu olarak, kısa boylu bireylerde kemik yoğunluğu yanlış olarak düşük hesaplanabilir (18). Matematiksel formüller kullanılarak ölçülen kemik alanı için düzeltme sağlanabilmektedir. Böyle bir düzeltme özellikle kısa boylu olan çocuklar için gereklidir. Bunun dışında iyi bir değerlendirme için uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması gereklidir. Pratikte her merkezin kendi sonuçlarını değerlendirip yorumlaması önerilmektedir.

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT): Tam hacimsel mineral yoğunluk ölçümü (gr/cm^3) yapabildiği için eşsiz bir yöntemdir ve en güvenilir sonuçlar bu metotla elde edilmektedir. Vertebra kırıkları, yaşa bağlı kemik kaybı, osteoporoz takibi ve diğer metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte işlemin uzun sürmesi, yüksek radyasyon dozuna maruz kalınması ve pahalı olması yöntemin dezavantajlarıdır.

Kantitatif Ultrasonografi (QUSG): Kemik yoğunluğunun

değerlendirilmesinde kullanılan en yeni yöntemlerden birisidir ve osteoporoz tanısının yanında kırık riskinin saptanmasında da kullanılmaktadır. Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonize radyasyona maruz kalınmaması, kemiğin yapısı ve elastisitesi hakkında da fikir verebilmesi yöntemin avantajlarıdır. Bu yöntemle kalkaneus ve patellada trabeküler kemik, tibiada kortikal kemik ve falankslarda integral kemik değerlendirilebilmektedir.

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile ifade edilmektedir. Hastadan elde edilen kemik kütle değerinin yaş ve cinse göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile standart sapma cinsinden "Z skoru" elde edilir. Kemik kütlelerinin genç erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslanmasının standart sapması ise "T skoru" olarak tanımlanır. Post menapozal kadınlarda omurgada -1 SD ile -2.5 SD arasındaki T skoru osteopeni ve -2.5 SD'den daha düşük T skoru osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda ise ölçülen kemik yoğunluğu Z skoru ile değerlendirilmektedir.

Günümüzde, kalça haricinde lomber vertebra ve tüm iskelet için pediatrik yaş grubuna ait referans değerler mevcuttur. Çocuklarda DEXA yöntemi ile elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için hastanın boyu, pubertal evresi, iskelet maturasyonu, ırk ve vücut kompozisyonu yanında ölçüm yapılan kemiğin uzunluğunun da dikkate alınması gerekmektedir.

Son zamanlarda kemiğin yapımı ve yıkımı esnasında ortaya salınan kemik döngüsü parametreleri osteoporoz tanısı ve takibinde klinik kullanıma dahil edilmiştir. Söz konusu parametreler Tablo 6'da gösterilmiştir (19). Yapılan çalışmalarda kemik kaybının ve dolayısıyla kırık riskinin tahmininde kemik döngüsüne ait biyokimyasal parametrelerin, kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümlerine göre daha faydalı bilgiler verdiğini göstermektedir. Biyokimyasal göstergeler, tüm vücuttaki kemik yapımı ve yıkımı konusunda bilgi verirken, KMD ön kol ve kalça gibi spesifik bölgeler hakkında fikir vermektedir. Bu parametreler idrarda ve serumda ölçülebilirler. İdrardaki parametreler 24 saatlik veya spot idrar örneğinde tespit edilebilirler. Ancak spot idrar örneğinde ölçülen parametrelerin düzeyi, idrar kreatinine göre düzeltilmelidir. Çoğu kemik döngüsü parametresi geniş varyasyona sahiptir ve tek bir ölçümle kemik kütlelerini monitörize etmek olası gözükmemektedir.

tedir. Bu parametreler daha çok osteoporozda tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (20-22).

Kemik yapım göstergelerinden ziyade, kemik yıkım göstergeleri ile kırık riski arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. KMD değerlerinden bağımsız olarak idrar serbest deoksipridinolin (DPr) düzeylerindeki her bir 1 SD'lik artmanın kalça kırığı riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir. Yine, normal referans aralığının üzerinde saptanan idrar serbest DPr düzeylerinin kırık riskini iki kat artırdığı, eğer KMD değeri de düşükse kırık riskinin daha da arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle kemik kütlelerinin değerlendirilmesinde KMD ile söz konusu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bazı çalışmalarda ise unkarboksile osteokalsin (OK) ve kemiğe spesifik alkalen fosfat (K-ALP) gibi kemik yapım parametreleri fraktür riskinin tahmininde etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, osteoporotik fraktür riskinin tahmininde KMD ölçümü dikkate alınsın veya alınmasın kemik yıkım parametreleri (Kollajen N ve C telopeptid çapraz bağları, serbest DPr) yüksek bir özgünlüğe sahiptirler. Sonuç olarak, KMD ölçümünde elde edilen T skoru < -2.5 ise osteoporozu işaret eder ve tedavi edilmesi gerekir. T skoru -1'in üzerinde ise sonuç normal olarak kabul edilir. KMD T skoru (-1>T>-2.5) arasında ise; bu durum osteopeniye işaret eder. Bu vakalarda kemik döngüsü parametreleri yüksek ise tedavi planlanmalıdır.

Glukokortikoidlerin neden olduğu osteoporoz: Endojen ve ekzojen hiperkortizolizmin kemik kütleleri üzerine negatif etkisi vardır ve bu etki majör olarak kemik yapımında azalma, kemik yıkımında artma, intestinal Ca emiliminde azalma ve hiperkalsüri yolu ile olmaktadır. Uzun dönem glukokortikoidlere maruz kalanlarda trabeküler kemik, kortikal kemikten daha fazla etkilenmekte ve tedavinin 6'ncı ayından sonra trabeküler kemik kaybı belirgin olarak hızlanmaktadır. Özellikle bir yıllık tedavi sonunda trabeküler kemikte %27 oranında azalma meydana gelmektedir. Daha sonra kemik kaybında yavaşlama dikkat çekmektedir. Günde 7.5 mg'dan az alınan prednizolon dozunun ve gün aşırı uygulamanın yan etkileri azalttığı bildirilmiş ise de bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Yine, çocuklarda yeterli tecrübe bulunmamasıyla birlikte, 6 aydan uzun süreli tedavi alacaklarda bazal KMD ölçümünün yapılması, yıllık olarak takip edilmesi ve bu vakalara primer önlemeye yönelik tedbirlerin alınması önerilmektedir. İnhal kortikosteroidlerin özellikle hafif ve orta dereceli as-

Tablo 5. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri (14, 15)

	Ölçüm yapılan bölge	Varyasyon katsayısı (%)	İşlem süresi (dk)	Alınan Radyasyon dozu (mrem)
SPA (Single Photon Absorbsiometry)	Proksimal-distal radius, kalkaneus	1-3	15	10-20
DPA (Dual Photon Absorbsiometry)	Vertebra, kalça, tüm vücut	2-4	20-40	5
DEXA (Dual Energy X-ray Absorbsiometry)	Vertebra, kalça, tüm vücut	0.5-2	3-7	1-3
QTC (Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi)	Vertebra	2-5	10-15	100-1000
QUSG (Kantitatif Ultrasonografi)	Kalkaneus, patella, tibia, falanks	0.8-2.5	2-5	0

tımlı olgularda optimal dozlardaki kullanımının kemik kütlesi üzerine önemli etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, ciddi astımlı çocuklarda KMD düzenli olarak takip edilmektedir (23).

Tedavi

Genel Yaklaşım: Çocukluk çağı osteoporozunda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Tedavinin amacı; kemik kütlesinin artırılarak kırıkların önlenmesi veya azaltılması, ağrının ortadan kaldırılması, kırıkların yol açabileceği deformitelerin önlenmesi, hareket yeteneğinin artırılması ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır.

Primer osteoporoz nedenlerinden olan IJO'da spontan iyileşme sıklıkla görülmektedir (24). Şiddetli OI'da bifosfonatların verilmesi kemik ağrısını ve kırık oranlarını azaltmakta ve ölçülen kemik kütlesini arttırmaktadır (25, 26).

Sekonder osteoporozda kemik kütlesinin kazanılması altta yatan hastalığın tedavisine bağlıdır. Cushing hastalığı, hipertiroidi ve büyüme hormonu eksikliğinin tedavisi, ölçülen kemik kütlesinin artmasına veya tamamen normale dönmesine neden olmaktadır.

Korunma: Çocukluk çağı ve adolesan dönem boyunca büyüme ve gelişme takibi yapılmalı, sağlıklı bir beslenme programı izlenmelidir. Böylece kronik hastalıklar erken dönemde saptanabilecek ve kemik sağlığını olumsuz etkileyen aşırı zayıflık ve şişmanlık da önenebilecektir. Öncelikle, diyetle yeterli Ca ve D vitamini sağlanmalıdır. Adolesan dönemde günlük Ca ihtiyacı 1200-1500 mg olup, bu miktar sağlıklı beslenme ile karşılanabilmektedir. Süt çocukluğu dönemi dışında D vitamininin ilaç olarak alınmasına gerek yoktur ve güneş ışığından yararlanma ile günlük D vitamini gereksinimi karşılanabilmektedir.

Diyetin içeriği önemli olup, protein, Na, fitat, kafein ve karbonat içeren besinlerin aşırı tüketilmemesi, bunların yerine kalsiyumdan zengin gıda alımının özendirilmesi ve sigara ve alkol kullanımının önlenmesi gerekmektedir.

Düzenli egzersizlerin osteoporozdan korunmada önemli olduğu gösterilmiştir. İskeletin sisteminde direnç oluşturan,

kasların gerilmesine neden olan ve yerçekimine karşı yapılan aktiviteler (ip atlama, ağırlık kaldırma, basketbol) önerilmektedir. Buna karşılık, kemik sağlığını olumsuz etkileyen ağır egzersizlerden de kaçınılmalıdır.

Glukokortikoid tedavisinin kaçınılmaz olduğu durumlarda ise hastaya etkili en düşük dozun verilmesi, mümkünse inhaler veya topikal glukokortikoidlerin kullanılması ve sistemik tedavi gerekliyse gün aşırı tedavinin tercih edilmesi, kemik kütlesindeki kayıpları en aza indirebilir. Kortikosteroidler kalsiyumun barsak absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını da artırırlar. Bu nedenle yeterli kalsiyum ve D vitamini önerilmektedir (27).

İlaç tedavisi: Bifosfonatlar, kalsitonin gibi kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve thiazid grubu diüretikler, büyüme hormonu, sodyum florid ve PTH gibi kemik yapımını arttıran ilaçlar kullanılmaktadır (6).

Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, osteoklastları inhibe eder, osteoblastları uyarırlar. Böylece kemik yapımını uyarıp, yıkımını önleyerek kemik kütlesinde artışa neden olurlar. İkinci jenerasyon bifosfonatlardan pamidronat ve alendronatın çocukluk ve adolesan dönemde güvenli ve etkili kullanımları ile ilgili deneyimler gün geçtikçe artmaktadır. Ağır osteoporozu olan OI tanılı olgularda sıklıkla intravenöz pamidronat ve oral alendronate tedavisi ile kırık sayısında azalma ve KMD'de belirgin artış gözlemlendiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Alendronat'ın adolesan osteoporozunda kullanımı ile ilgili deneyimler mevcuttur, bununla birlikte küçük çocuklarda bu amaçla kullanımı sınırlıdır (27).

Kalsitonin: Osteoklastların aktivitesini inhibe eden ve analjezik etkiye sahip olan bir hormondur. Bifosfonatların kullanılmadığı böbrek ve karaciğer hastalıklarında tercih edilmektedir (27).

Thiazid grubu diüretikler: Bu ilaçlar, böbreklerden Ca geri emilimini artırarak kemik yapımına katkıda bulunurlar. Glukokortikoidler böbreklerden Ca atılımına neden olduğu için özellikle kortikosteroid tedavisine sekonder osteoporozun tedavisinde önerilmektedirler (27).

Büyüme Hormonu (BH): BH çocuklarda normal büyüme ve kemik kütlesi için gereklidir. BH eksikliği olan çocuklar düşük kemik yoğunluğuna sahip olabilirler. Ancak bu durum büyüme hormonu tedavisi başladıktan sonraki bir veya iki yıl içerisinde normale dönmektedir. Büyüme hormonu hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını uyarılmaktadır. BH anabolik bir hormon olup, bu etkisinden kronik hastalıklar ve glukokortikoidler tarafından indüklenen osteoporozda kemik kütlesini korumak amacıyla yararlanılabilir. Bununla birlikte BH tedavisi pahalıdır ve büyüme geriliği bulunan çocuklarda kullanılmamalıdır.

Na florid: Flor bileşikleri osteoblastların bir araya gelmesini artırıp, osteoklastların aktivitesini azaltarak kemik yapımını arttırmaktadırlar. Bununla birlikte, kemik kütlesinin artışına katkıları sınırlıdır ve çocukluk çağında tercih edilmemektedir (27).

PTH: PTH uygulama biçimine bağlı olarak kemik yapımı ve yıkımını uyarılmaktadır. Erişkinlerde PTH'nun devamlı infüzyonu daha büyük kemik yıkımına yol açarken, intermitan uygulama biçimi kemik kütlesinde artmaya neden olmaktadır (28,29).

Tablo 6. Kemik döngüsünün yapım ve yıkım parametreleri (19)

A. Yapım parametreleri

Serumda

- Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
- Osteokalsin
- Tip 1 kollajenin karboksi-terminal propeptidi
- Tip 1 kollajenin amino-terminal propeptidi

B. Yıkım parametreleri

Serumda

- Tip 1 kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağı
- Tartarata dirençli asit fosfataz

İdrarda

- Hidroksipirolin
- Pridinolin
- Deoksidridinolin
- Kollajenin N telopeptid çapraz bağları
- Kollajenin C telopeptid çapraz bağları

Kaynaklar

1. Raisz LG. Pathogenesis of Osteoporosis. www.UptoDate.com. Vol.9. No.1.2001.
2. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2003; 32:39-63.
3. Ralstone SH. The Impact of Human Genome on Endocrinology; Special Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2460-8.
4. Rosen CJ. Pathogenesis of Osteoporosis. *Baillere's Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:181-93.
5. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-7.
6. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5:509-15.
7. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in Childhood: Bone density of children in health and disease. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:817-32.
8. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: Diagnosis, Risk Factors, and Prevention. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:833-59.
9. Oral A. Osteoporozda patofizyoloji. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz, Modern Tıp seminerleri, 2001. p. 1928-45.
10. Rauch F, Glorieux FH. Osteoporosis in children. In: Hendersson J and Goltzman, editors. *The primer osteoporosis.*, Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p.186-96.
11. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children.* London: Blackwell Science Ltd. 2001. p. 154-60.
12. Kandemir N, Alikasıfoğlu A, Özön A, Gönç N. Çocuk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz ve endokrinolojik yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47:64-8.
13. Lorenc LS. Idiopathic Juvenile Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:395-7.
14. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:811-24.
15. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005; 34:521-35.
16. Kutsal YG. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, editor. *Osteoporoz.* İstanbul: 1998. p. 81-103.
17. Sartoris DJ, Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:241-46.
18. Mazess RB, Barden H, Mautalen C, Vega E. Normalization of spine densitometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9:541-8.
19. Khosla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. In Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism.* Philadelphia: 1999. p.128-34.
20. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, DiNero G. Twenty-four-hour osteocalcin, carboxyterminal propeptide of type I procollagen, and aminoterminal propeptide of type III procollagen rhythms in normal and growth-retarded children. *Pediatr Res* 1994; 35:409-15.
21. Gertz BJ, Clemens JD, Holland SD, Yuan W, Greenspan S. Application of a new serum assay for type I collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:102-6.
22. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986; 145:27-33.
23. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytic aspects. *Osteoporosis Int (suppl.)* 2000; 6:18-29.
24. Norman ME. Juvenil osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism.* 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 275-8.
25. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997; 156:792-4.
26. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1846-50.
27. Bas F. Çocuk ve adolesanlarda osteoporoz: Tedavi yaklaşımı, prognoz ve korunma. 26. pediatri günleri ve 5. pediatri hemşireliği günleri, 20-22 Nisan 2004, İstanbul.
28. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1:377-81.
29. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280:1340-4.