TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI, TEDAVİ VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Kübra ŞEN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ANKARA

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI, TEDAVİ VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Kübra ŞEN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum ‘‘Çocukluk Çağı İkincil Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları, Tedavi ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi’’ başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 13.08.2020 tarihinde, İ7-441-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Emine Kübra ŞEN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Emine Kübra Şen
Ödev başlığı:	ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTAL...
Gönderi Başlığı:	ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTAL...
Dosya adı:	kincil_Osteoporoz_K_bra_TEZ_TURN_T_N.docx
Dosya boyutu:	3.18M
Sayfa sayısı:	67
Word count:	13,983
Karakter sayısı:	95,049
Gönderim Tarihi:	01-Şub-2022 05:08ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1752732196



AMAÇ VE AMAÇ

ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI, TEDAVİ VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%5	%5	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Emine Kübra ŞEN	**Sınav tarihi:** 10 / 02 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİNCİL OSTEOPOROZ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI, TEDAVİ VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ			
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi		
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1	☐ 2	☐ 3	

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne
☐ Reddine
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hem hekimlik hem de etik değerler adına çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet ARSAN olmak üzere tüm öğetim üyelerine,

Tezimin oluşmasında büyük emeği geçen, her konuda desteğini gördüğüm, çalıştığımız süreçte zaman, emek ve sabrını esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı başkanımız, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR'a,

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, iyi bir çocuk hekimi olma yolunda her zaman kendime rol model aldığım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU'na,

Tez hazırlama sürecinde değerli katkı ve emekleri nedeniyle Doç. Dr. Elif ÖZSU CAVGA, Uzm. Dr. Sirmen KIZILCAN ÇETİN ve Uzm. Dr. Gizem ŞENYAZAR'a,

Asistanlığım süresince yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım eşkıdemime, asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum uzman abla ve abilerime, hemşirelere ve yardımcı sağlık personeline,

Beni bugünlere getiren, hayattaki en büyük şansım, zor zamanlarımda hep yanımda olan, ilk öğretmenlerim, biricik annem Gülşen ŞEN ve babam Osman Semih ŞEN'e,

Son olarak duruşu ve başarıları ile tüm hayatım boyunca örnek aldığım, sevgi ve desteğini hep hissettiğim, en yakın arkadaşım, canım ablam Merve ŞEN'e

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Kübra ŞEN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i

Özgünlük Raporu ii

Kabul Onay Sayfası iii

Önsöz iv

İçindekiler v

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini ix

Şekiller Dizini x

Tablolar Dizini xi

Resimler Dizini xiii

1. TÜRKÇE ÖZET 1

2. ABSTRACT 3

3.GİRİŞ VE AMAÇ 5

4.GENEL BİLGİLER 7

4.1. Kemiğin Yapısı ve Fonksiyonları 7

4.2. Kemik Gelişimi ve Metabolizması 8

4.2.1. Remodeling (Kemiğin Yeniden Yapılanması) 9

4.3. Çocuklarda Osteoporoz 10

4.4. Çocuklarda Osteoporozun Patofizyolojisi 12

4.4.1. Birincil Osteoporoz 12

4.4.2. İkincil Osteoporoz 13

4.4.2.1. Nöromusküler hastalıklar 14

4.4.2.2. Kronik İnflamasyon 15

4.4.2.3. Lösemi 16

4.4.2.4. Anoreksiya Nervoza 17

4.4.2.5. Glukokortikoidler 17

4.4.2.6. Çölyak Hastalığı ve Kronik İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları 18

4.4.2.7. Kistik Fibrozis 19
4.4.2.8. Böbrek Hastalıkları 19
4.4.2.9. Romatolojik Hastalıklar 19
4.4.2.10. Hemoglobinopatiler 19
4.4.2.11. Endokrin Bozukluklar 20
4.5. Çocuklarda Osteoporoza Yaklaşım 20
4.5.1. Laboratuvar 21
4.5.2. Kemik Grafileri 21
4.5.3. Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometrisi 21
4.5.4. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi 22
4.5.5. Kemik Biyopsisi 23
4.6. Kemik Sağlığının Optimizasyonu 23
4.7. Çocuklarda Osteoporoz Tedavisi 24
4.7.1. Bifosfonatlar 24
4.7.2. Denosumab 28
4.7.3. Kalsitonin 29
4.7.4. Parathormon 29
5.GEREÇ VE YÖNTEMLER 30
5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem 30
5.2. Etik Kurul Onayı 30
5.3. Araştırmanın Deseni 30
5.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 32
5.5. Çalışmada Dışlama Kriterleri 33
5.6. İstatistiksel Analiz 33
6. BULGULAR 34
6.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri 34
6.1.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Fizik Muayene Bulguları 35
6.1.2. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Altta Yatan Sorunlarının Değerlendirilmesi 35

6.1.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi Kemik Ağrısı ve Kırık Durumun Değerlendirilmesi 37
6.2. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar İncelemesi 38
6.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki DEXA İncelemesi 39
6.4. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Özellikleri 39
6.4.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Tedavi Özellikleri 40
6.5. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay Fizik Muayene Özellikleri Karşılaştırılması 41
6.6. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki Kemik Ağrısı ve Kırık Durumun Karşılaştırılması 41
6.7. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırıması 42
6.8. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki DEXA İncelemesinin Karşılaştırılması 43
6.9. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin Karşılaştırılması 45
6.10. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Özellikleri ve KMY Değerleri 47
6.11. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'leriniN ve Z Skorlarının Karşılaştırılması 48
6.12. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri 48
6.13. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin ve Z Skorlarının Karşılaştırılması 49
6.14. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanan ve Diğer Hastaların Teavi öncesi ve Tedavi sonrası 6. Ay Arası Total KMY Yüzde Değişim Değerlerinin Karşılaştırması 50

6.15. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanan ve Diğer Hastaların Teavi Öncesi, Tedavi Sonrası 6. Ay ve Son Kontrolleri 51

6.16. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Tedavisi Sonrası Yan Etki Özellikleri 52

7. TARTIŞMA 53

8. SONUÇ VE ÖNERİLER 63

9. KAYNAKÇA 68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP : Alkalen Fosfataz

AN : Anoreksiya Nervoza

Ca : Kalsiyum

DXA : Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometrisi

DMD : Duchenne Musküler Distrofisi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GK : Glukokortikoidler

HCS : Hadju-Cheney Sendromunu

IL-1 : İnterlökin 1

IL-6 : İnterlökin 6

ISCD : International Society for Clinical Densitometry (Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği)

İJO : İdiyopatik Juvenil Osteoporoz

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

KMİ : Kemik Mineral İçeriği

M-CSF : Monosit Colony Stimulating Factor (Monosit Koloni Uyarıcı Faktör)

NF-kB : Nükleer Faktör kappa B

Oİ : Osteogenesis İmperfekta

OPG : Osteoprotegrin

P : Fosfor

PTH : Paratiroid Hormon

PTHrP : PTH ile İlişkili Peptid

RANK : Osteoklast Farklılaşması ve Aktivasyon Reseptörü

RANKL : Receptor Aktivatör of NF-KB Ligand

SD : Standart sapma

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü-α

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kemik doku hücreleri 7

Şekil 4.2. Kemik dokuda mezenkimal farklılaşma ve yeniden modelleme 8

Şekil 4.3. Kemik dokuda endokondral ossifikasyon 8

Şekil 4.4. Kemik dokuda yeniden yapılanma 9

Şekil 4.5. Kemik doku gelişimine etki eden faktörler 10

Şekil 4.6. Normal kemik doku ve osteoporotik kemik doku 11

Şekil 4.7. Kemik yapım ve yıkımı, hücreler arası sinyal yolakları 16

Şekil 4.8. Glukokortikoidlerin kemik dokuya etkileri ve osteoporoz oluşturma mekanizması 18

Şekil 4.9. Bifosfonatların kemik dokudaki etkisi 25

Şekil 4.10. Simm ve ark. tarafından önerilen birincil osteoporoz tedavi algoritması (64) 27

Şekil 4.11. Simm ve ark. tarafından önerilen ikincil osteoporoz tedavi algoritması (64) 28

Şekil 6.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Cinsiyet Dağılımı 34

Şekil 6.2. İkincil osteoporoz hastaların izlem özellikleri 39

Şekil 6.3. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayında bakılan total KMY değerleri 44

Şekil 6.4. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan KMY Z skoru değerleri 45

Şekil 6.5. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 6. ayında ve en son tedavi sonrası bakılan KMY Z skoru median değerleri 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çocuklarda osteoporoz tanısı 11

Tablo 4.2. Oİ tipleri ve özellikleri 12

Tablo 4.3. Çocuklarda ikincil osteoporoza neden olan hastalıklar 14

Tablo 4.4. Amerikan Pediatri Akademisi'nin çocuklarda Kalsiyum ve D Vitamini alımı için önerdiği referans aralıkları 24

Tablo 4.5. Bifosfonat türevleri, formları ve etkinlikleri 25

Tablo 4.6. Çocuk hastalarda ikincil osteoporozda bifosfonatlar için sık kullanılan uygulanım ve dozaj rejimi 27

Tablo 5.1. Araştırmada bakılan hasta dosya verileri 32

Tablo 6.2. İkincil Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Tanı Anındaki Antropometrik Bulguları 35

Tablo 6.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Puberte Evrelemesi 35

Tablo 6.4. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Altta Yatan Sorunları 36

Tablo 6.5. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Ek Endokrin Hastalık Dağılımı 36

Tablo 6.6. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik İlaç Kullanım Dağılımı 37

Tablo 6.7. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Tedavi Öncesi Kırık Durumu 38

Tablo 6.8. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri 38

Tablo 6.9. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı DEXA İncelemesi 39

Tablo 6.10. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Kullanımı 40

Tablo 6.11. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Kullanım Süreleri ve Dozları 40

Tablo 6.12. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanıda ve Tedavi Sonrası İlk 6. Ayda Antropometrik İncelemesi 41

Tablo 6.13. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Kemik patolojilerinin İncelenmesi 42

Tablo 6.14. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay Laboratuvar İncelemesi 43

Tablo 6.15. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay DEXA İncelemesi 44

Tablo 6.16. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Bakılan Total KMY Z skorları ve Total KMY Değişimleri 46

Tablo 6.17. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Tanıda ve Tedavi Sonrası İlk 6. Ayda Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri 47

Tablo 6.18. Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Bakılan Total KMY Z skorları ve Total KMY Değişimleri 48

Tablo 6.19. Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer İkincil Osteoporoz Hastalarının Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri 49

Tablo 6.20. Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer İkincil Osteoporoz Hastalarının Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin Karşılaştırılması 50

Tablo 6.21. Steroid alan hastalarla diğer hastaların Total KMY yüzde değişim değerlerinin karşılaştırması 50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1. Mavi sklera 13

Resim 4.2. Dentinogenezis imperfekta 13

Resim 4.3. Osteoporozda vertebral patolojiler 21

Resim 4.4. DEXA örneği 22

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Çocuklarda ikincil osteoporoz altta yatan birincil hastalığın seyrinde ya da kronik ilaç kullanımı nedeni ile oluşmaktadır. Kronik hastalıklarda sağkalımın artması ile ikincil osteoporoz giderek sıklığı artan, önemli bir morbiditedir. Bu çalışmada giderek daha sık tanınmaya başlanan çocukluk çağı ikincil osteoporozunun başvurudaki tanısal bulgularının belirlenmesi, olgulardaki osteoporozun neden olduğu kırık, immobilizasyon gibi morbiditelerin ortaya çıkarılması, kemik sağlığına yönelik uygulanan bifosfonat ve diğer tedavilerin etkinliğinin, kısa ve uzun dönem sonuçlarının belirlenmesi, izlem özelliklerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çocukluk çağı ikincil osteoporozunun tanı, tedavisi ve izleminde kliniğimizdeki deneyimlerimizi derleyip literatüre katkı sağlamak çalışmamızın temel amacıdır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında ikincil osteoporoz tanısı alan ve tedavi edilen, birincil hastalıklarının tanı yaşı 0-18 yaş olan çocuk ve adolesanlar çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri incelendi. İkincil osteoporoz tanı anındaki fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri, kemik grafileri ve DEXA incelemesi değerlendirildi. Bifosfonat tedavisi aldıktan 6 ay sonraki fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri, kemik grafileri ve DEXA incelemesi değerlendirildi.

Bulgular: İkincil osteoporoz tanılı 61 hastadan 28 hasta (%45.9) kız , 33 hasta (%54,1) erkekti. Hastaların başvuru yaş ortalaması 11.89±4.88 yıl, tanı anındaki boy SDS ortalaması -1.78±2.19, tanı anında % VKİ ortalaması 94.24±24.86 olarak bulundu. Hastalarda birincil hastalık olarak ; akut lenfoblastik lösemi oranı %8.2, immün yetmezlik oranı %13.1, kemik iliği transplantasyonu yapılma oranı %6.6, solid organ nakli oranı %8.2, epilepsi oranı %6.6, metabolik hastalık oranı %8.2, kronik inflamatuar hastalık oranı %45.9, nöromüskuler hastalık oranı %26.2 olarak bulundu. İkincil osteoporoz tanılı hastaların %78.7'sinde herhangi bir ya da daha fazla kronik ilaç kullanımı saptandı. En fazla kullanılan kronik ilaç %59 oranında kullanımı saptanan sistemik steroitdi. Hastalarda tedavi öncesi kemik ağrısı görülme oranı %49.2 idi. Tedavi alan hastaların tümünde tedavi öncesi kırık saptand. Laboratuvar incelemesinde bakılan kemik metabolizma belirteç ortalamaları normal değerler arasında saptandıTedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda bakılan KMY ortalamaları , KMİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası L_1-L_4 vertebraları yüzölçümü

ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$). Tedavi alan hastaların tedavi sonrası KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Bu artış hem takvim yaşına göre hem boy yaşına göre Z skoru değerleri için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonra 6. ayındaki KMY değerleri artış yüzdesi değerlendirildiğinde, tedavi öncesine göre tedavi sonrası KMY değerlerinde ortalama % 31.15±30.48 birimlik artış olduğu görüldü. Tedavi öncesi kemik ağrısı olan 27 hastanın 20'sinde (%74.1) tedavi sonrası ağrı saptanmazken tedavi öncesi kırığı olan 43 hastanın 14' ünde (%32.5) tedavi sonrası kırık saptanmadı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ağrı ve kırık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$).

Sonuç: Çocuklarda ikincil osteoporoz; osteoporoza neden olan birincil hastalık, kronik ilaç kullanımı, birincil hastalığın tanı yılı, kronik ilaç kullanım süresi, beslenme, mobilizasyon durumu gibi birçok faktörden etkilenen bir durumdur. Bifosfonatlar çocukluk çağı ikincil osteoporozunun tedavisinde, KMY'de anlamlı bir artış sağlamakta ve kırık insidansının azaltılmasında etkili olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda osteoporoz, çocuklarda ikincil osteoporoz, DEXA, bifosfonat, KMY

2. ABSTRACT

Aim: Secondary osteoporosis in children occurs during the course of the underlying primary disease or due to chronic drug use. With the increase in survival in chronic diseases, secondary osteoporosis is an important morbidity with an increasing frequency. In this study, the characteristics of childhood secondary osteoporosis, which is being recognized more and more frequently, were examined. Diagnostic findings of the patients at admission and morbidities such as fractures and immobilization caused by osteoporosis were investigated. It was aimed to examine the effectiveness of bisphosphonate and other treatments for osteoprosis, short and long term results and follow-up characteristics of patients. The main purpose of our study is to compile our experience in the diagnosis, treatment and follow-up of childhood secondary osteoporosis and to contribute to the literature.

Materials and Methods: Patients diagnosed and treated with secondary osteoporosis between January 1, 2000 and January 1, 2021 in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology were examined. Children and adolescents whose primary disease was diagnosed between 0-18 years of age were included in the study. Demographic and anthropometric characteristics of the patients were examined. Physical examination findings at the time of diagnosis of secondary osteoporosis, laboratory examinations, bone radiographs and DEXA examination were evaluated. Physical examination findings, laboratory examinations, bone radiographs and DEXA examination were evaluated 6 months after receiving bisphosphonate therapy.

Results: Of the 61 patients diagnosed with secondary osteoporosis, 28 (45.9%) were female and 33 (54.1%) were male. The mean age at presentation was 11.89±4.88 years, the mean height SDS at the time of diagnosis was -1.78±2.19, and the mean % BMI at the time of diagnosis was 94.24±24.86. As the primary disease in patients; acute lymphoblastic leukemia rate 8.2%, immunodeficiency rate 13.1%, bone marrow transplantation rate 6.6%, solid organ transplant rate 8.2%, epilepsy rate 6.6%, metabolic disease rate 8.2%, chronic inflammatory disease rate 45.9%, neuromuscular disease rate It was found to be 26.2. One or more chronic drug use was detected in 78.7% of the patients diagnosed with secondary osteoporosis. The most commonly used chronic drug was systemic steroid with a rate of 59%. The rate of bone pain before the treatment was 49.2%. All of the patients who received treatment had fractures before the treatment (n:43). Mean bone metabolism markers measured in laboratory examination were found to be within normal values. A statistically significant difference was

found between the mean BMD of the patients who received treatment before and at the 6th month after treatment ($p<0.001$). A statistically significant difference was found between the pre-treatment and post-treatment BMI values of the patients receiving treatment ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the mean area of L1-L4 vertebrae before and after the treatment of the patients who received treatment ($p>0.05$). There was a difference between the BMD Z score values of the patients who received treatment before and after treatment ($p<0.001$). The post-treatment BMD Z score values of the patients were higher than before the treatment. After the treatment, the increase in BMD Z score was found to be significant. There was a difference between the BMD Z score values according to height before and after the treatment of the patients who received treatment ($p<0.001$). The BMD Z score values of the patients according to the height after the treatment were higher than before the treatment. After the treatment, the increase in BMD Z score according to height was found to be statistically significant. The percentage of increase in BMD values before and 6 months after treatment was evaluated. Average post-treatment BMD values compared to pre-treatment. An increase of 31.15±30.48% was calculated. No pain was detected after treatment in 20 (74.1%) of 27 patients who had bone pain before treatment. A statistically significant difference was found between the rates of bone pain before and after treatment ($p<0.001$). No fracture was found after treatment in 14 (32.5%) of 43 patients who had fractures before treatment. A statistically significant difference was found between the fracture rates before and after treatment ($p<0.01$).

Conclusion: Secondary osteoporosis in children is affected by many factors. These factors are the primary disease causing osteoporosis, chronic drug use, the year of diagnosis of the primary disease, the duration of chronic drug use, nutrition, mobilization status.. etc. Bisphosphonates are an effective treatment method in the treatment of childhood secondary osteoporosis and in reducing the incidence of osteoporosis fractures.

Keywords: Childhood osteoporosis, secondary osteoporosis in children, DEXA, bisphosphonate, BMD

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması, bunun sonucunda da kemik kırılganlığında ve kırık riskinde artışla karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Karmaşık ve çok faktörlü bir durum olan osteoporoz, birincil (intrinsik bir iskelet anomalisinden) veya ikincil (kronik bir hastalığın varlığında veya tedavisi sırasında) olarak gelişebilir.

Osteoporozun çocukluk ve ergenlik döneminden köken aldığı bilinmektedir. Bu dönemde kemik boyutu ve yapısına genetik faktörler, çevresel faktörler, egzersiz, beslenme gibi birçok etmenin katkısı bulunmaktadır. Kemik metabolizmasına etki eden faktörlerin bir kısmı kemik yapımını, diğer bir kısmı ise kemik yıkımını sağlayarak kemik dokusunu optimal dengede tutmaktadır. Bu optimal denge yıkım lehine bozulduğunda osteoporoz meydana gelir ve kemik ağrısı, kemik kırıkları gibi çeşitli morbiditelere yol açar.

Yetişkin hastaların takibinde osteoporoz iyi bilinen, tarama programları ile araştırılan önemli bir morbidite olmasına karşın, çocukluk çağında osteoporoz farkındalığı son yıllarda artmaya başlamıştır. Farkındalığın artmasında birincil osteoporuzun genetik kökeninin daha iyi aydınlatılması; ikincil osteoporozda ilaçların, hastalıkların seyrinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin belirlenmesi etkili olmuştur.

Çocuklarda osteoporoz tanısı; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve dual enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü göz önüne alınarak konulmaktadır. Çocuklarda DEXA ile elde edilen KMY verileri ırk, yaş ve cinsiyete göre sağlıklı gruplardan elde edilen normal değerler ile karşılaştırılır ve Z skoru belirlenir. Patolojik kırık öyküsüyle birlikte düşük KMY [Z skoru< - 2 standart sapma (SD)] saptanması osteoporoz olarak tanımlanmaktadır (2).

Osteoporoz tedavi edilmezse kemik ağrısı, kemik kırıkları, immobilizasyon ve kemiğin lineer büyümesinde azalma gibi başlıca çok önemli morbiditelere neden olur (3). Çocukluk çağı osteoporuzunda farklı tedavi yöntemleri (kemik yıkımını engelleyen bifosfonatlar, kemik yapımını uyaran seks steroidleri, büyüme hormonu, yeni ajanlar vb) mevcuttur. Ülkemizde ve dünyada en fazla deneyim kemik yıkımını engelleyen bifosfonat grubu ilaçlardadır (4).

Çocukluk çağı ikincil osteoporozunun tanı, izlem ve tedavisinde halen bir kılavuz ya da ulusal bir uzlaşı bulunmamaktadır. Bu da tanı, tedavi ve izlemde geniş bir değişkenliğe yol açmaktadır. Dünyada ve ülkemizde konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu

durum halen giderek sıklığı ve önemi artan özellikli hasta grubunun izlem ve tedavi olanaklarını sınırlandırmakta, gereksiz ve sık tetkiklerle mali bir yük oluşturmaktadır.

İkincil osteoporoz tanılı hastalarda altta yatan kolaylaştırıcı nedenleri (birincil kolaylaştırıcı hastalıklar, kronik ilaç kullanımları, bu süreçte oluşan kemik patolojileri.. vb), tanı için kullanılan yöntemleri, osteoporoza yönelik tedavi yaklaşımları, bu hastaların uzun dönem izlemleri, tedaviden yararlanımları, olası tedavi yan etkilerinin ortaya konulması için klinisyenlerin bilgi ve deneyimlerinin arttırılmasına ihtiyaç vardır. Literatüre bakıldığında da bu konu hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastaların uzun dönem izlemi tanı ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde, hastalık ile ilgili deneyimlerin artmasında son derece önemlidir.

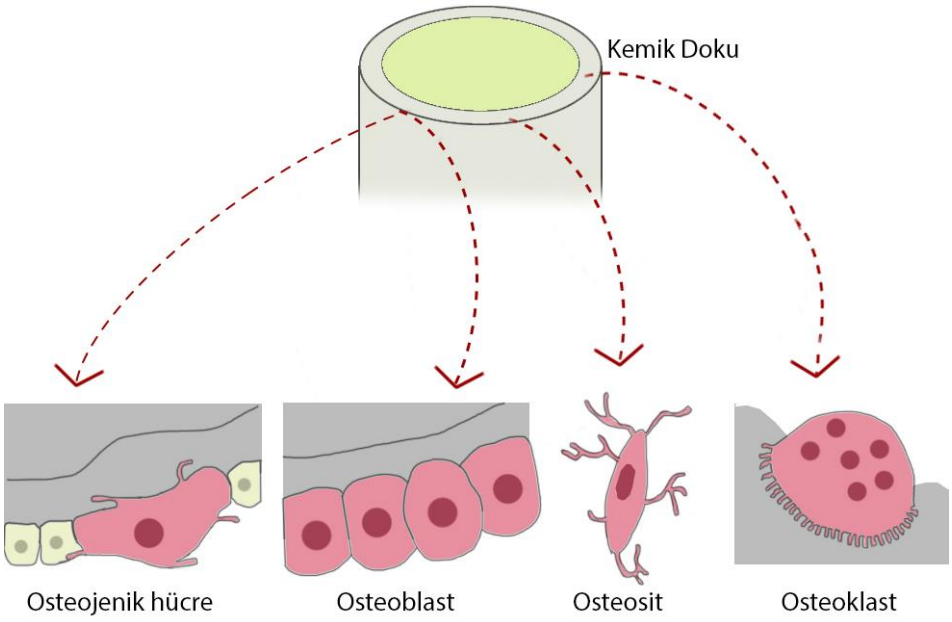
Bu çalışmada giderek daha sık tanınmaya başlanan çocukluk çağı ikincil osteoporozunun başvurudaki tanısal bulgularının belirlenmesi, olgulardaki osteoporozun neden olduğu kırık, immobilizasyon gibi morbiditelerin ortaya çıkarılması, kemik sağlığına yönelik uygulanan bifosfonat ve diğer tedavilerin etkinliğinin, kısa ve uzun dönem sonuçlarının belirlenmesi, izlem özelliklerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çocukluk çağı ikincil osteoporozu tanı, tedavisi ve izleminde kliniğimizdeki deneyimlerimizi derleyip literatüre katkı sağlamak çalışmamızın temel amacıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kemiğin Yapısı ve Fonksiyonları

Kemik omurgalı canlılarda iskelet sistemini oluşturan, hayati önem taşıyan fonksiyonları olan bir dokudur. Vücut için destek görevi görmektedir ve en önemli hareket organıdır. Vital organları dışarıdan korur, çeşitli kan hücreleri üretiminin ana merkezidir ve önemli minerallerin depo merkezidir. Aynı zamanda salgıladığı bazı hormonlar ile de endokrin işlev görmektedir (5, 6).

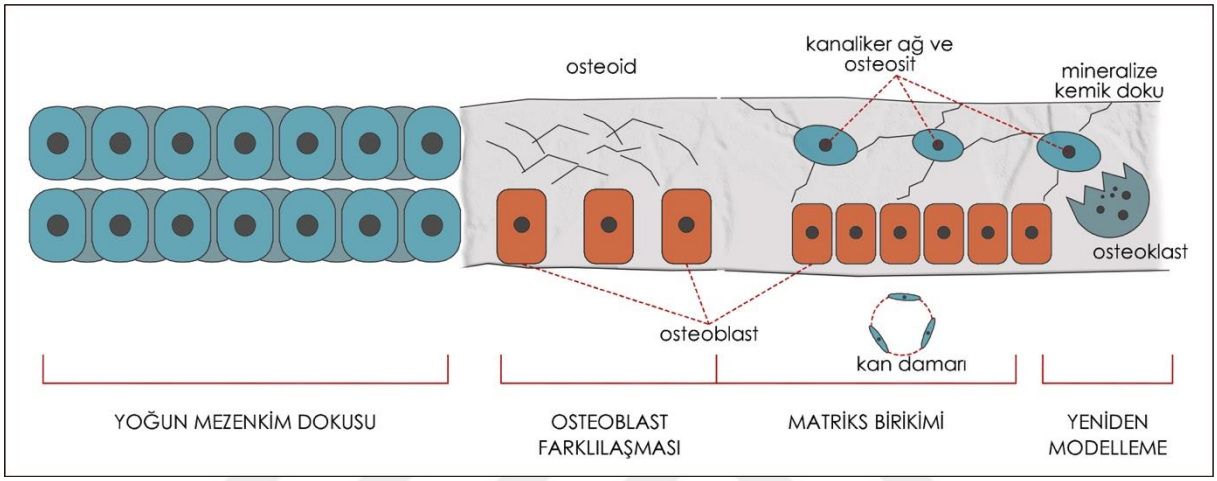
Kemik dokusu sürekli yapım ve yıkım halinde olan metabolik olarak aktif bir dokudur. Kemik dokusundaki hücreler; kemiğin oluşturulması, rezorpsiyonu, çeşitli minerallerin depolanması, kemiğe ait hormonların salgılanmasından sorumludur. Osteoblastlar kemik yapıcı ve onarıcı ana hücrelerdir. Kemiğin mineralize olup sert hale gelmesini sağlayan osteoid adı verilen ara maddeyi sentezlerler. Osteoblastlar, osteoid mineralize olup sertleştikten sonra osteoid içine hapsolarak osteosit adını alırlar. Osteositler inaktive olmuş osteoblastlardır. Osteoklastlar kemik dokuda Howship lakunaları adı verilen çukur yapıda bulunan, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemik doku osteoklastlar tarafından sürekli yıkım, osteoblastlar tarafından da yapım halindedir. Böylelikle kemik doku sürekli yapılıp yıkılan, dinamik bir doku özelliğindedir (7, 8).



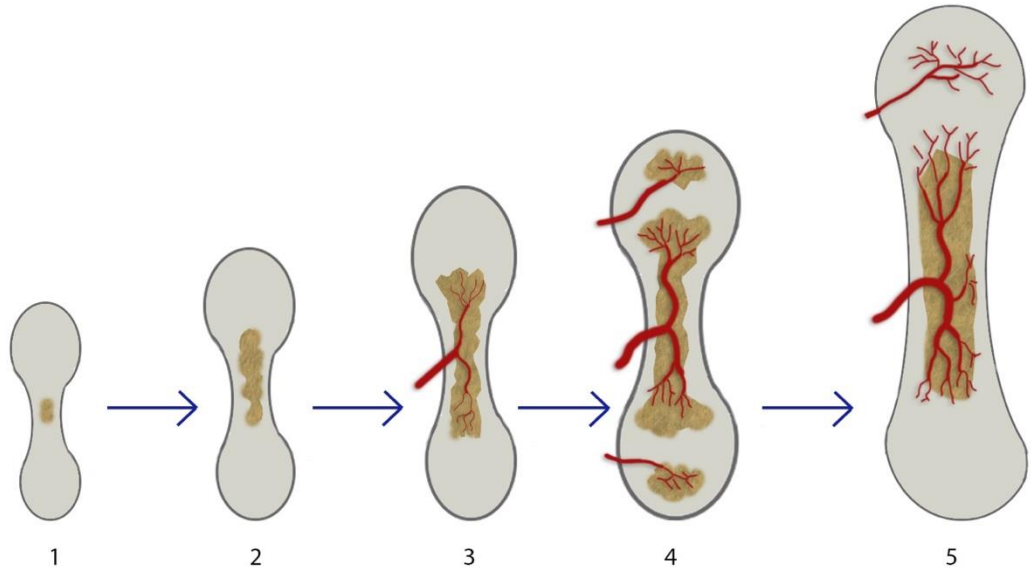
Şekil 4.1. Kemik doku hücreleri (Çizen: Merve Şen)

4.2. Kemik Gelişimi ve Metabolizması

Kemik gelişimi intrauterin dönemden başlayıp, hayat boyu devam eden dinamik bir süreçtir. Kemik gelişiminin 2 evresi vardır, intramembranöz ossifikasyon ve endrokondral ossifikasyon. İntramembranöz ossifikasyon kemiğin bağ dokudan gelişimidir. Vücuttaki yassı kemiklerin oluşumda bu kemikleşme mevcuttur. Endrokondriyal ossifikasyon kıkırdak dokudan kemik doku oluşumunu ifade etmektedir. Uzun kemikler bu kemikleşme ile oluşmaktadır (3,6).



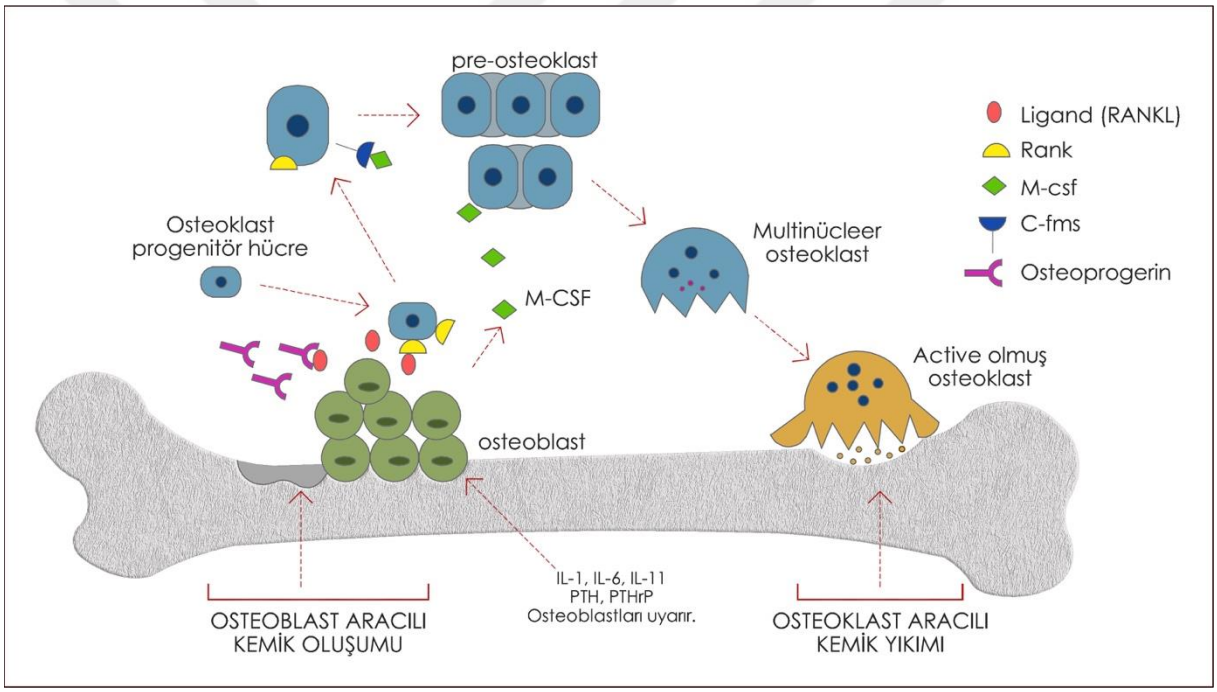
Şekil 4.2. Kemik dokuda mezenkimal farklılaşma ve yeniden modelleme (Çizen: Merve Şen)



Şekil 4.3. Kemik dokuda endokondral ossifikasyon (Çizen: Merve Şen)

4.2.1. Remodeling (Kemiğin Yeniden Yapılanması)

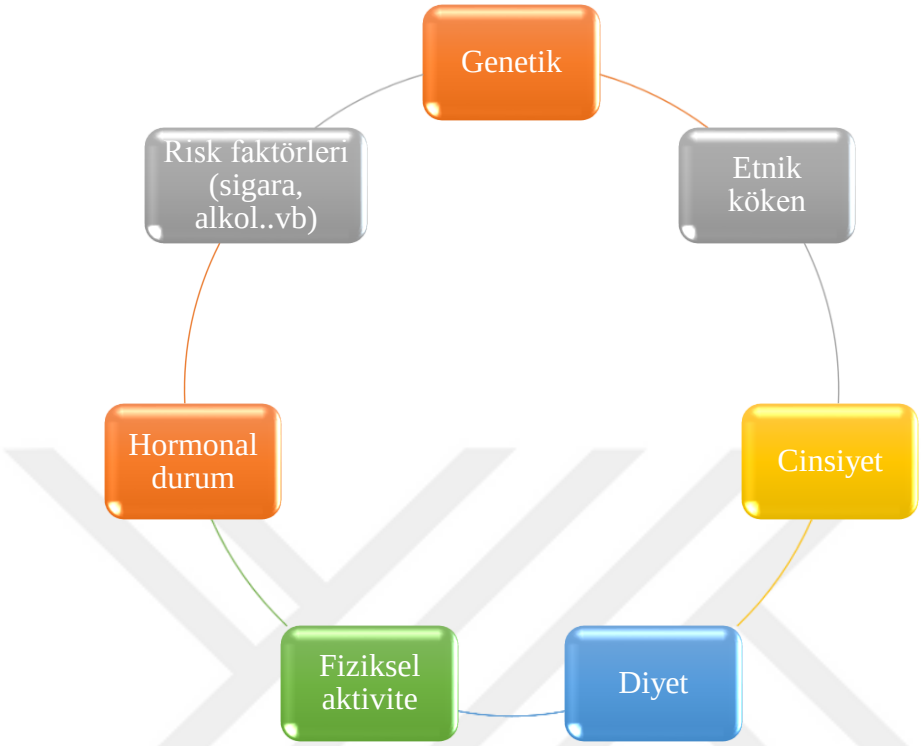
Kemik doku, sürekli yapım ve yıkıma uğrayan, yeniden şekillenen bir dokudur. Remodeling birbirini izleyen aşamalardan oluşan bir döngüdür. Bu döngü osteoklastların, reseptor aktivator NF-KB ligand (RANKL), osteoprotegrin (OPG), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), monosit koloni stimule edici faktör (M-CSF), paratiroid hormon (PTH) , 1,25-dihidroksivitamin D ve kalsitonin tarafından uyarılmasıyla gerçekleşmektedir. Remodelingin temel amacı kalsiyum dengesini düzenlemek, kemikte oluşan mikrohasarları onarmak, kemiğe yeniden şekil vermektir. RANKL osteoblastlar ve kemikteki stromal hücreler tarafından salgılanır ve osteoklastların farklılaşmasında önemlidir. Osteoprotegrin, osteoblastlar tarafından salgılanır ve osteoklastlara bağlanarak aktivitelerini inhibe eder. Kalsitonin ise tiroit bezinde salgılanır ve osteoklastların aktivitesini inhibe eder (9, 10).



Şekil 4.4. Kemik dokuda yeniden yapılanma (Çizen: Merve Şen)

İntrauterin dönemde başlayan kemik doku gelişimi, adolesan dönemde kemik mineral kitlesinde önemli bir artış ile sürer . Nihai erişkin kemik mineral içeriğinin % 26'sı 2 yıl içerisinde kazanılır (kızlarda ortalama 12.5 yaş, erkeklerde 14 yaş) (11). Bu artışı sağlayan en önemli faktör genetik kalıtımdır. Etnik köken, cinsiyet, diyet, fiziksel aktivite, endokrin durum gibi birçok diğer önemli faktörler de bu durumu etkilemektedir. Sigara, alkol gibi olumsuz faktörler kemik mineral kitlesi kazanımını negatif yönde etkilemektedir (12). Tüm bu etkenler sonucunda kemik doku zirve kemik kitlesine ulaşır. Zirve kemik kitlesinde %10'luk bir artışın, yetişkinlikte kemik mineral yoğunluğunda bir standart sapma artışa karşılık geleceği tahmin

edilmektedir. Zirve kemik kitlesi kazanımı kırık riskini belirleyen en önemli faktör olduğu için bu kazanımı optimize etmek son derece önemlidir. Çocukluk çağı kemik kitlesinde her bir standart sapmada azalma başına kırık riskinde % 89'luk bir artış meydana gelmektedir (13).



Şekil 4.5. Kemik doku gelişimine etki eden faktörler

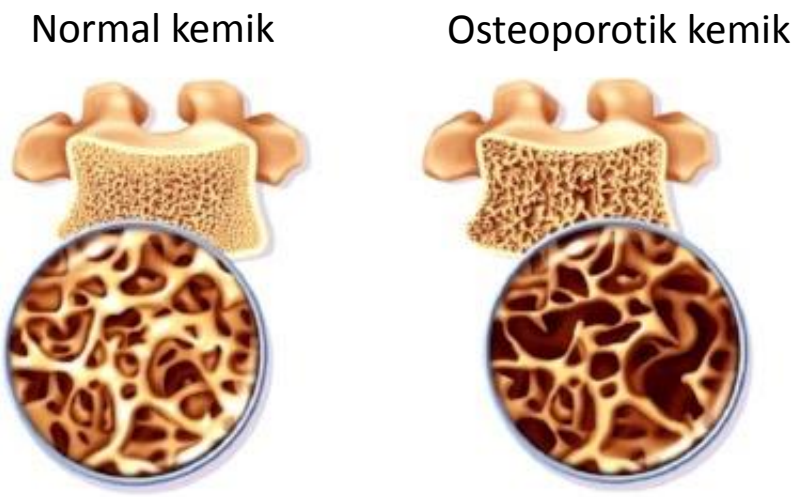
4.3. Çocuklarda Osteoporoz

Çocuklarda osteoporoz, artmış kırık riskine yol açan kemik kütlesi ve kemik gücünde azalma ile karakterize bir durumdur. Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (International Society for Clinical Densitometry-ISCD) 2013 yılında yayımladığı raporunda osteoporoz ile ilgili olası tanımları belirtmiştir:

Tablo 4.1. Çocuklarda osteoporoz tanısı (14)

.Lokal hastalık veya yüksek enerjili travma yokken meydana gelen bir veya daha fazla vertebra kırığı (KMY ölçümü bu hastaların değerlendirmesine katkıda bulunabilir, ancak tanısal bir kriter olarak gerekli değildir)
.Düşük kemik yoğunluğu (KMY Z skoru <-2.0) + Önemli kırık öyküsü < 10 yaş 2'den fazla uzun kemik kırığı < 19 yaş 3'den fazla uzun kemik kırığı

KMY DEXA ile hesaplanır. KMY; DEXA ile ölçülen belirli bir hacimdeki kemik mineral içeriğini (KMİ) verir. Elde edilen KMY sonucu genç yetişkinlerin zirve kemik kitlesi ile karşılaştırılır ve T skoru elde edilir. T skorunun yaşa ve cinsiyete özgü KMY sapması ile Z skoru hesaplanır. T skoru, erken erişkinlik dönemine ait kemik mineral yoğunluğunun bir ölçüsü olduğundan, çocuklarda kullanımı genellikle düşük bir değer verecektir. Bunun yerine, aynı yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğündeki sağlıklı çocukların KMİ ve KMY'sine ait ortalama SD skorlarını yansıttığı için, çocuklarda Z skorları kullanılır (15).



Şekil 4.6. Normal kemik doku ve osteoporotik kemik doku

4.4. Çocuklarda Osteoporozun Patofizyolojisi

Çocuklarda osteoporoz, birincil veya ikincil nedenlerle ortaya çıkmaktadır.

4.4.1. Birincil Osteoporoz

Genetik kaynaklı veya intrinsik iskelet defekleri nedeniyle oluşan osteoporozdur. Kollajen doku defektleri, kemik oluşumu ve mineralizasyon defektleri bu grubu oluşturan sorunlardır. En sık görülen birincil osteoporoz Osteogenesis imperfektadır (Oİ).

Oİ kırılgan kemik hastalığı olarak da bilinen tip 1 kollajen yapımındaki defekt nedeniyle kemik matriks yapısının bozulması sonucu gelişir. Nadir, genetik geçişli bir hastalıktır. İnsidansı 1/25000'dir. Oİ'li hastalarda değişik derecelerde kemik kırıkları, mavi sklera, dentiogenesis imperfekta, hipermobilite, kranio-servikal bileşke anormallikleri ve işitme problemi görülür. Kollajen Tip 1 Alfa 1 (COL1A1) ve Kollajen Tip 1 Alfa 2 (COL1A2) genlerindeki mutasyonlar Oİ'li hastaların %95'inde gösterilmiştir (16).

2015 Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders (2015 Nosoloji ve Genetik İskelet Bozukluklarının Sınıflandırılması) sınıflamasına göre Oİ fenotipik özelliklerine göre 5 tipe ayırmıştır (17, 18)(Tablo 4.2):

Tablo 4.2. Oİ tipleri ve özellikleri

TİP	AÇIKLAMA	ÖZELLİK
TİP 1	Mavi sklera ile karakterize non-diferansiye	Genç erişkinlerde daha sık,hafif şiddetli,OD COL1A1;COL1A2
TİP 2	Perinatal letal form	Fetusta kaburga kırığı ve ciddi kemik deformiteleri görülebilir; OD ve OR-COL1A1;COL1A2;CRTAP;LEPRE1;PPIB
TİP 3	Progresif deformite	Genellikle doğumda kırık, kısa boy, gri sklera ve dentinogenezis imperfekta görülür; iskeletin deformasyonu yaşla birlikte ilerler; OD ve OR-COL1A1;COL1A2;CRTAP;LEPRE1;PPIB;SERPINH1;SP7;WNT1;TMEM38B;CREB3L1;SEC24D.
TİP 4	Normal sklera ile karakterize Oİ	En heterojen grup; genellikle OI tip I ile karşılaştırılabilir, çoğunlukla OD ancak resesif ve X'e bağlı kalıtım da görülür-COL1A1;COL1A2;CRTAP;LEPRE1;PPIB;FKBP10
TİP 5	İntarossöz membranlarda kalsifikasyonla giden Oİ	Spesifik radyolojik bulgular kalsifiye interosseöz membranlar içerir ; dentinogenesis imperfecta ve Wormian kemikleri yoktur; OD-SP7;IFITMS



Resim 4.1. Mavi sklera



Resim 4.2. Dentinogenezis imperfekta

İdiyopatik juvenil osteoporoz (İJO), birincil osteoporozun nadir bir formudur. İJO puberteden önce başlar; sırt ve ekstremite ağrısı, yürüme güçlüğü ile karakterizedir ve puberteyle beraber bulgular spontan geriler. Başlangıç yaşı 7-13 yaş olup, her iki cinsiyeti de eşit oranda etkiler. Tanı için osteoporozun diğer sebeplerini dışlamak önemlidir. Etiyoloji ve genetiği tam bilinmemektedir. Tanı diğer hastalıkların dışlanması ve hastalığın klinik gidişatıyla konulmaktadır. İJO'lu hastaların kemik biyopsilerinde süngerimsi kemik volümünde azalma mevcuttur. Hastalığın seyrinde pubertede spontan iyileşme olduğundan tedavilerin etkinliğini belirlemek tam olarak mümkün değildir (2, 19).

Birincil osteoporoz ile ilişkili diğer bazı nadir genetik durumlar da tanımlanmıştır. Kleidokranial displazi, Marfan, Ehlers-Danlos ve Hajdu-Cheney Sendromunu (HCS) içerir. HCS, osteoblast ve osteoklastların farklılaşması ve işleyişinde gerekli olan NOTCH sinyalleşmesini bozan NOTCH2 mutasyonları nedeniyle oluşur. Genetikteki hızlı ilerlemeler nedeniyle birincil osteoporoz listesi sürekli güncellenmektedir (2).

4.4.2. İkincil Osteoporoz

İkincil osteoporoz, kronik hastalık sürecinin iskelet üzerindeki etkileri ve/veya tedavisi nedeniyle oluşan osteoporozdur. Bilimin ilerlemesi ile kronik hastalılardaki sağ kalım oranı artmıştır. Bu da kronik hastalıkların ve tedavilerin kemik üzerine uzun vadeli etkileri nedeniyle ikincil osteoporoz insidansının giderek daha sık görülmesine neden olmaktadır (1).

Tablo 4.3. Çocuklarda ikincil osteoporoza neden olan hastalıklar(19)

<table>
<tr><th>Nöromusküler Hastalıklar</th><th>Endokrin Bozukluklar</th></tr>
<tr><td>1)Serebral palsi
2)Uzun süreli immobilizasyon
3)Spinal kord yaralanmaları
4)Duchenne musküler distrofi
5)Myopatiler
6)Epilepsi</td><td>1)Hipogonadizm
2)Cushing sendromu
3)Hipertiroidi, hiperparatiroidi
4)Büyüme hormonu eksikliği
5)Diabetes mellitus
6)Gecikmiş puberte
7)Vitamin D metabolizma bozuklukları</td></tr>
<tr><th>Kronik Hastalıklar</th><th>İyatrojenik</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1)Hematolojik hastalıklar: lösemi, hemofili, talasemi
2)Sistemik otoimmün hastalıklar: sistemik lupus eritematozus, juvenil dermatomyoit, jüvenik idiyopatik artirit, sistemik sleroz
3)Kistik fibrozis
4)Gastrointestinal sistem hastalıkları: inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kronik karaciğer hatalığı, inek sütü protein alerjisi
5)Böbrek hastalıkları: nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği
6)Psikiyatrik hastalıklar: anoreksiya nervoza
7)Bulaşıcı hastalıklar: HIV
8)Cilt hastalıkları: epidermolizis bülloza</td><td>1)Sistemik glukokortikoidler
2)Antiepileptikler
3)Kemoteröpotik ajanlar
4)Radyoterapi
5)GnRH agonistleri
6)Levotiroksin
7)Heparin</td></tr>
<tr><td>Metabolik Hastalıklar</td></tr>
<tr><td>1)Glukojen depo hastalıkları
2)Homosistinüri
3)Gaucher hastalığı
4)Galaktozemi</td></tr>
</table>

4.4.2.1. Nöromusküler hastalıklar

Mekanostat kavramına göre, kas kuvveti gibi mekanik faktörler kemik kütlesini ve şeklini düzenler. Azalan kas kuvvetleri, daha düşük biyomekanik stresi algılayan ve tepki veren

kemikleri zayıflatır (20). Bu nedenle uzun süre hareketsiz kalan kemik, minimal travmalarla bile kırılmaya yatkın hale gelir.

Serebral palsi gibi nöromusküler sorunlarda hastalar daha az hareket kabiliyetine sahiptir. Bu da hastaların zirve kemik kitlesine ulaşımını engeller. Hareket kabiliyetindeki sınırlamalar, cerrahi sonrası immobilizasyon, antikonvülsan tedavi, yetersiz beslenme, büyümenin yetersiz olması, serebral palsili çocuklarda KMY'nin azalmasına katkıda bulunan nedenlerdir (21). Benzer şekilde Duchenne Musküler Distrofili (DMD) hastalarda azalmış mobilite ve kas zayıflığı düşük KMY'ye neden olur ve bu hastalarda tedavide glukokortikoid kullanımı kemik kütlesinde kayıp meydana getirir (22).

Epilepsi hastalarında nöbet ve düşme travmasına ek olarak, düşük KMY'nin antiepileptik ilaç maruziyeti ile bağlantılı olduğunu bilinmektedir. Bu grup ilaçların KMY düşüklüğüne etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Göreceli hipokalsemiye, artmış PTH'ye ve ardından kemik yıkımına yol açan karaciğer enzim indüksiyonu yoluyla artan D vitamini katabolizmasının neden olduğu düşünülmektedir (21).

4.4.2.2. Kronik İnflamasyon

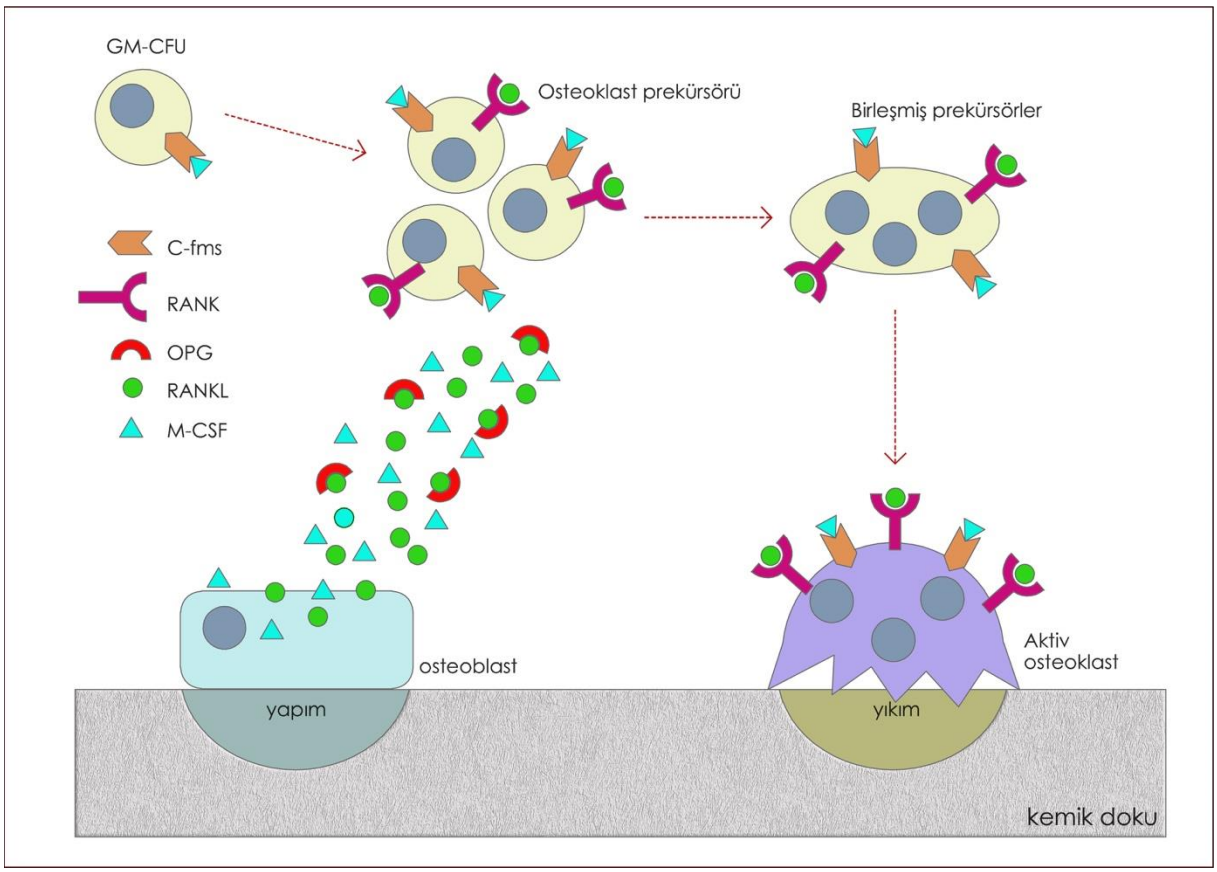
İnflamatuar hastalıklardaki azalmış kemik kütlesinin etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İnflamatuar süreçlerde yeni keşfedilen hücre içi yolakların osteoklast farklılaşmasında önemli rol oynadığı belirlenmiştir (23).

Son yapılan çalışmalarda, hücreler arasındaki etkileşimlerin, RANKL ve OPG dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin aracılık ettiğini göstermiştir. Bu proteinlerin aracılık ettiği yolaklar osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun düzenlenmesinde önem sahibidir.

RANK olgunlaşmamış osteoklastlarda bulunur ve RANKL için yüksek afinite ve özgüllüğe sahiptir. RANKL'ın RANK'a bağlanması, NF-kB başta olmak üzere birçok yolağı aktive eder. Bu protein, makrofaj koloni uyarıcı faktör varlığında aktive edilmiş osteoklastların sayısını arttırır ve osteoklastların apoptozunu geri döndürür. OPG, osteoklastogenez inhibitör faktördür ve tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin bir üyesidir. OPG, RANKL için çözünebilir salgılanan bir tuzak reseptördür ve RANK'a bağlanmasını ve RANK'ı aktive etmesini önler. Böylece OPG, RANKL'ın etkilerine karşı koyar. RANKL/OPG oranının osteoklastik aktivasyonu belirlemede son derece öneme sahiptir. Bu oranın artışı sonucu kemik yıkımı lehine olacaktır (24).

İnflamatuar süreç sırasında üretilen TNF-α ve IL-1 gibi diğer sitokinlerin de, osteoklast farklılaşmasını desteklediği bilinmektedir. TNF-α, T hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere

çeşitli inflamatuar hücreler tarafından salgılanır ve makrofaj aktivasyonunda işlev görür. In vitro, TNF-α, olgun osteoblastlar ve osteoklastlar ile kültür ortamına alındığında kemik rezorpsiyonunu artırmıştır. IL-1'in osteoklast öncüllerinin olgunlaşmasını arttırdığı ve osteoklast farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir (25). Kronik inflamatuar hastalıklarda kemik yıkımı açısından bu moleküler etkileşimi bilmek önemlidir. (23, 26).



Şekil 4.7. Kemik yapım ve yıkımı, hücreler arası sinyal yolakları (Çizen: Merve Şen)

4.4.2.3. Lösemi

Çocukluk çağında en sık görülen malignite lösemidir. Lösemide osteoporoz gelişimi multifaktöriyel bir durumdur. Osteoklast aktive edici sitokin salınımının artışı, tedavide kullanılan metotreksat, glukokortikoid, radyoterapi gibi kemik toksisitesi olan tedaviler osteoporoz gelişiminde rol oynamaktadır (27).

Düşük KMY değerlerinin diğer olası nedenleri, kemiğin lösemik infiltrasyonu, PTH veya PTH ile ilişkili peptidin (PTHrP) ektopik üretimi gibi lösemi hücrelerinin doğrudan kemik dokuya olan yıkıcı etkilerini barındırır (28).

Lösemi hastalarında malnütrisyon, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri, tedavi nedeniyle oluşan immobilite nedeniyle kemik dokusu azalır ve mineralizasyonu bozulur. Ayrıca hem

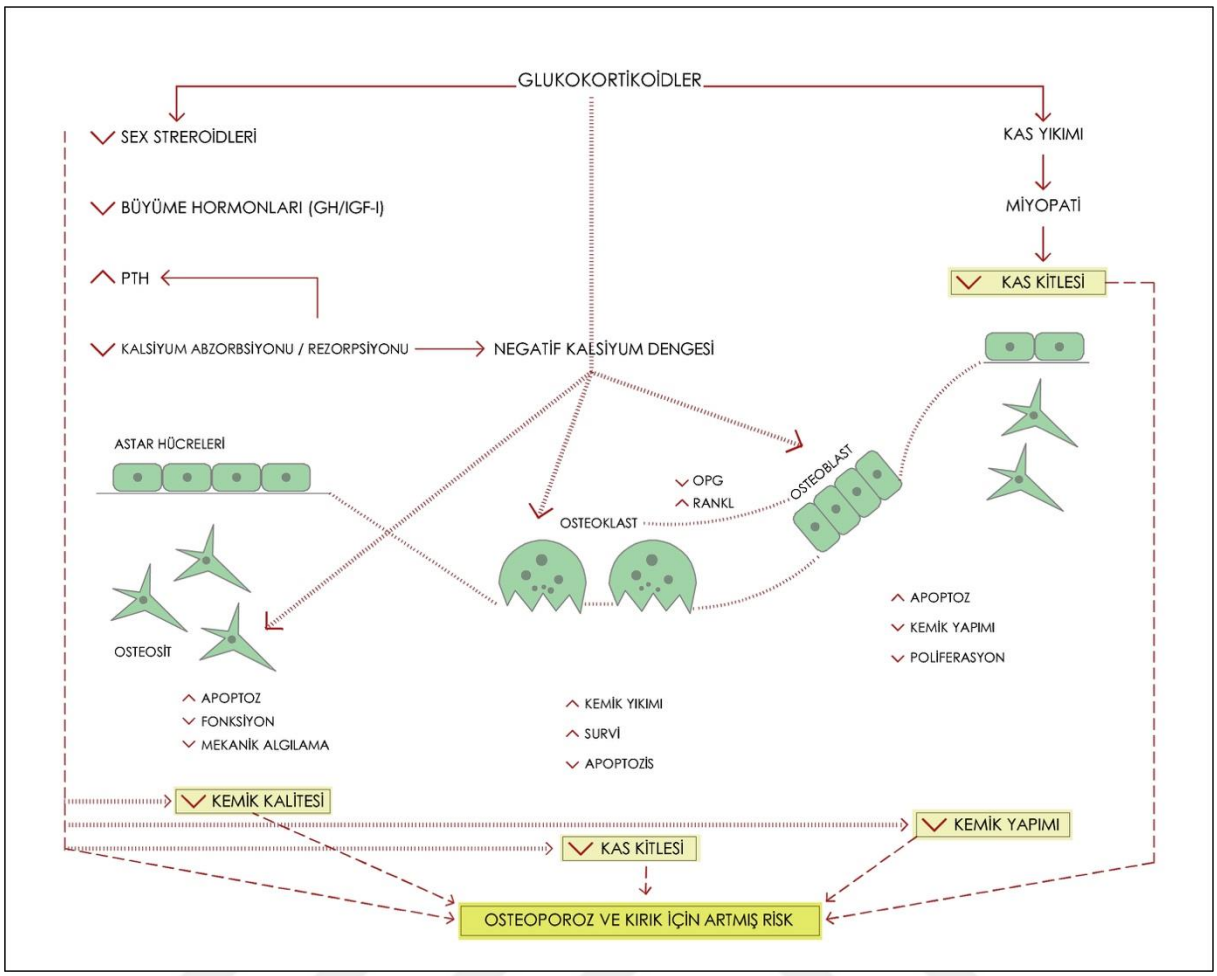
tedavi hem de kronik hastalık durumu nedeniyle geciken puberte de yetersiz pik kemik kütlesi oluşumuna yol açacaktır. Tüm bu nedenlerle bu grup hastalarda düşük KMY değerleri ve artmış kırık insidansı saptanmıştır (29).

4.4.2.4. Anoreksiya Nervoza

Yeme bozukları arasında anoreksiya nervoza (AN) yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile önemli bir yere sahiptir. AN'li hastalarda aşırı gıda kısıtlaması ve yetersiz beslenme, genç yaşta düşük KMY'ye ve ikincil osteoporozun oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca puberte sırasında AN ikincil hipogonadizme neden olarak zirve kemik kitlesine ulaşımı engeller. Bu durum; hastaların yetişkin yaşam döneminde, hastalık tedavi edilse bile düşük KMY değerlerine sahip olmalarına neden olmaktadır (30).

4.4.2.5. Glukokortikoidler

Steroidler; romatolojik hastalıklar, Chron hastalığı, nefrotik sendrom, lösemi, lenfoma, kemik iliği transplantasyonu ve diğer solid organ transplantasyonu gibi bir çok çocukluk çağı hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidler (GK) kemik hücreleri üzerine direkt etkileri ile ve kalsiyum homeostazı üzerine etkisi ile kemik yıkımına yol açarlar. GK'ler ilk aşamada M-CSF ve RANKL dahil olmak üzere osteoklastogenezi destekleyen sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur. Böylelikle osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelir. Ancak bu durum geçici bir durumdur. GK'lerin uzun dönem etkisi ile osteoklastogenez azalır, kemik rezorbsiyonu azalır ancak GK'lerin uzun dönemde kemik üzerine etkisi osteoblastlar üzerindendir. GK'ler progenitör osteoblast hücrelerinin farklılaşmasını bozarak ve osteoblast yıkımını artırarak osteoblast sayısında azalma meydana getirirler, osteositlerin apoptozunda artma meydana getirerek kemik remodelingini bozarlar (31, 32).



Şekil 4.8. Glukokortikoidlerin kemik dokuya etkileri ve osteoporoz oluşturma mekanizması (Çizen: Merve Şen)

4.4.2.6. Çölyak Hastalığı ve Kronik İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

Çölyak hastalığında osteoporoz gelişimi çok faktörlü bir durumdur. Oluşan mukozal atrofi nedeni ile kalsiyum emilimi azalır. Bunun sonucunda hipokalsemiye ikincil olarak PTH seviyesi yükselir ve ikincil hiperparatiroidizm oluşur. Yükselen PTH kan kalsiyumunu artırmak için kemik dokudaki osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna neden olur ve böylelikle osteoporoz meydana gelir (33). Çölyak hastalığında osteoporoz gelişimine neden olan bir başka mekanizma da transglutaminaz-2 enzimine karşı gelişen otoantikorlar nedeni iledir. Transglutaminaz-2 enzimi osteoblast farklılaşmasında önemli bir yere sahiptir (34).

Kronik inflamatuar bağırsak hastalıklarında tekrarlayan mukozal inflamasyon söz konusudur. Çölyak hastalığında da olduğu gibi mukozal hasar nedeni ile osteoporoz gelişmektedir (35).

4.4.2.7. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalarda kronik inflamasyon, malnütrisyon, gecikmiş puberte, fiziksel aktivitede azalma, pankreas yetmezliği ve tedavide kullanılan steroidler nedeni ile osteoporoz meydana gelmektedir (36). Kistik fibrozisli çocuklarda egzersiz doruk kemik kitlesine ulaşımı artırığı için osteoporoza karşı korumada son derece büyük bir öneme sahiptir (37).

4.4.2.8. Böbrek Hastalıkları

Çocuk ve adolesanlarda kronik böbrek hastalıkları; gecikmiş puberte, büyüme geriliği, azalmış kas kütlesi ve fiziksel aktivite gibi başlıca nedenlerle osteoporoza neden olmaktadır. D vitaminin aktive olduğu yer böbreklerdir. Kronik böbrek hastalıklarında bu aktivasyonda bozulma meydana gelir ve intestinal kalsiyum emilimi bozulur. Bu da PTH düzeyinde artışa neden olur ve kemik dokuda kan kalsiyumunu yükseltebilmek için yıkım meydana gelir. Ayrıca kronik böbrek hastalıklarında böbreklerden fosfor atılımı azalır, oluşan hiperfosfatemi nedeni ile PTH seviyesi yükselir ve kemik doku yıkımı meydana gelir (19).

4.4.2.9. Romatolojik Hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus, jüvenil idiyopatik artrit, skleroderma, juvenil dermatomiyozit, kronik rekürren nonbakteriyel osteomyelit gibi birçok hastalık bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların başlıca osteoporoz oluşturma mekanizması kronik inflamasyon aracılığı ile olmaktadır. Ancak bu grup hastalarda aynı zamanda azalmış kas kuvveti ve hareket kabiliyeti, azalmış güneşten yararlanım da söz konusudur. Bu grup hastalıkların tedavisinde uzun süreli ve yüksek dozlarda steroid kullanılmaktadır. (38).

4.4.2.10. Hemoglobinopatiler

Talasemi ve orak hücreli anemi bu grubun başlıca hastalıklarını oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda hastalık şiddetine göre değişen düzeylerde eritrosit transfüzyon ihtiyacı vardır. Transfüzyonlar nedeni ile de vücutta artmış bir demir yükü oluşur. Bu durum organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Büyüme geriliği ve boy kısalığı, hipotiroidizm, hipogonadizm, hipokortizolizm, hipoparatiroidizm veya diabetes mellitus başlıca gelişen komorbiditelerdir ve tüm bu durumlar osteoporoz gelişimine neden olmaktadır (39).

4.4.2.11. Endokrin Bozukluklar

Diyabetes mellitus insidansı çocuk ve adolesan yaş grubunda giderek artmaktadır. Diyabet hastalarında osteoporoz nedeni ile kırık oluşumları bildirilmiştir. Bu hastalık grubunda osteoporoz oluşum mekanizmaları başlıca insülin eksikliği nedeni ile kemik doku oluşumunun bozulmasıdır. Ayrıca glikozüri ile idrarda kalsiyum ve fosfat kaybı da osteoporoz oluşumuna neden olmaktadır. Hastalığın ileri dönem komplikasyonlarından olan retinopati ve nöropati nedeni ile kas gücünde azalma ve hareket kabiliyetinde azalma meydana gelir ve osteoporoz oluşur (40, 41).

Seks steroidleri kemik doku kazanımı ve olgunlaşmasında büyük öneme sahiptir. Puberte başladığında artan seks steroidleri ile kemik doku pik kemik kitlesine ulaşmaktadır. Pik kemik kitlesi kazanımı yaşamın ilerleyen dönemlerinde kırık riskini azaltmada en önemli unsurlardan birini oluşturur. Hipogonadizm nedeni ile pik kemik kazanımı gerçekleşmez, kemik dokuda yeterli olgunlaşma meydana gelemez ve kırık riski artar (42).

Hipertiroidi nedeni ile aşırı salgılanan tiroid hormonu osteoklastları aktive ederek kan kalsiyum ve fosfor seviyelerini yükseltir. Bu da PTH seviyesinde azalmaya neden olur ve intestinal kalsiyum emilimi azalır. Kemik mineralizasyonunda azalma ve osteoporoz meydana gelir (43).

Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) çocuk ve adolesanlarda kemik kitlesi kazanımı için son derece büyük bir öneme sahiptir. Bu hormonlar osteoblastlar üzerine direk olarak etki ederek osteoblast proliferasyonunu uyarır ve kemik matriks sentezini uyarırlar. Ayrıca kas büyümesini ve gücünü artırırlar. Böylelikle artan gerim kuvveti ile kemik doku oluşumu artar (44).

4.5. Çocuklarda Osteoporoza Yaklaşım

Osteoporoz düşünülen bir olguda ayrıntılı anamnez alınmalı, hastanın kullandığı ilaçlar, ek endokrin hastalıkları sorgulanmalıdır. Hastanın immobilizasyon durumu ve süresi incelenmelidir. Güneşten yararlanımı, beslenme durumu, kemik ağrısı, daha önceden oluşan kırıkları ve kırığın oluşum durumu sorgulanmalıdır. Tüm bu ayrıntılı anamnezin ardından fizik muayenede hastanın antropometrik incelemesi yapılmalı ve dismorfik bulgulara dikkat edilmelidir. Öykü ve fizik muayene bizi hastada birincil ya da ikincil osteoporozdan birine yönlendirecektir (45, 46). Öykü ve fizik muayenenin ardından laboratuvar incelemesi, kemik grafi incelemeleri ve DEXA değerlendirmesi yapılır.

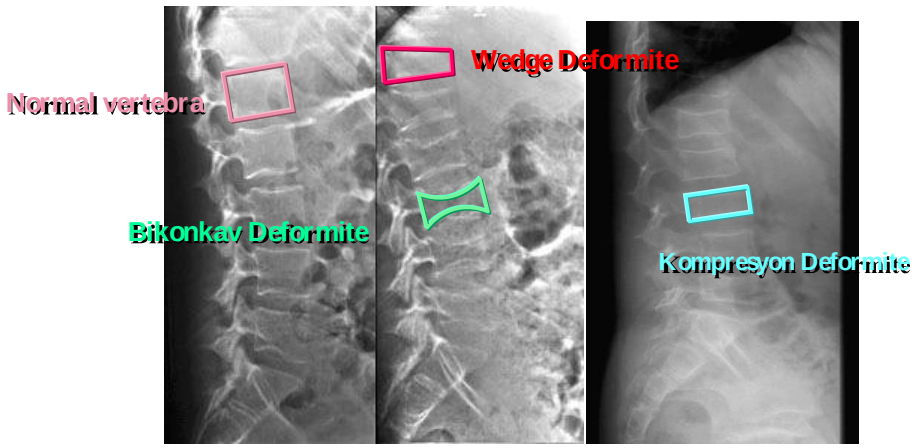
4.5.1. Laboratuvar

Kalsiyum (Ca), fosfor (P), PTH, alkalen fosfataz (ALP) gibi kemik metabolizmasının belirteçleri, 25-OH vitamin D düzeyi, idrarda kalsiyum kreatinin oranı başlıca incelenen laboratuvar parametreleridir. Düşünülen tanıya göre ek laboratuvar incelemesi planlanır.

4.5.2. Kemik Grafileri

Vertebra dışı kırıklar çoğu zaman semptomatiktir. Ancak vertebral fraktürler çoğunlukla asemptomatiktir ve gözden kaçar. Osteoporoza yönelik direkt grafi incelemesinde yan vertebral grafiler bize vertebral fraktürleri gösterme açısından önemlidir. Osteoporoz tanısı koyarken KMY ölçümü olmadan vertebral fraktürün olması tanı koydurucudur (47).

Yan vertebra grafisinde görülen kama (wedge) deformitesi vertebrada osteoporoza bağlı olarak gelişen ön ve orta bölgedeki yükseklik azalması sonucu oluşan deformitedir. Bikonkav deformite vertebra korpusunun orta bölgesinde meydana gelen yükseklik kaybını belirtir. Kompresyon deformitesi vertebrada ön, orta ve arka bölgelerin tümünde meydana gelen yükseklik kaybını belirtir (48).



Resim 4.3. Osteoporozda vertebral patolojiler

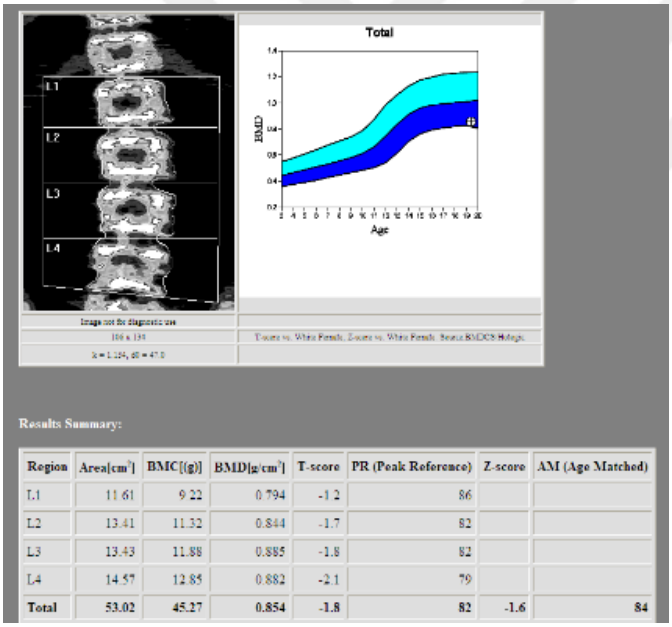
4.5.3. Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometrisi

DEXA kemik kütlesini ölçmek için en yaygın kullanılan tekniktir. Yaygın olarak bulunması, maliyetinin düşük olması, kısa tarama süresi, düşük düzeyde radyasyon maruziyeti yaygın kullanılmasını sağlamıştır. DEXA iki boyutlu bir incelemedir. Alansal kemik içeriği ve yoğunluğunu tahmin etmeyi sağlar (46, 49).

Pediyatrik yaş grubunda DEXA ile KMY ölçümlerinde sıklıkla lomber vertebralardan ölçüm kullanılmaktadır. Ancak son klavuzlarda hastanın mobilizasyon durumuna göre lomber vertebralar dışında farklı kemiklerde DEXA ölçümü yapılabileceğini önermektedir. 2019 ISCD kılavuzunda proksimal femur DEXA ölçümleri, ağırlık taşıması azalmış durumlarda; distal femur DEXA ölçümleri, yürüyemeyen çocuklarda artmış alt ekstremite kırık riskini hesaplamada kullanılabileceği bildirilmiştir (50).

Çocuklarda, KMY değerleri yaşa, cinsiyete ve etnik kökene özgü standart sapma skorları (Z-skorları) olarak ifade edilir. Ancak bu ölçüm aynı zamanda vücut büyüklüğüne, ergenlik evresine ve iskelet olgunluğuna da bağlıdır. DEXA iki boyutlu bir ölçümdür, bu nedenle boy kısalığı veya büyüme geriliği olan çocuklarda KMY'yi olduğundan düşük tahmin edebilir. Bu nedenle bu çocuklarda boy yaşına göre KMY değeri hesaplanmalıdır (46, 49).

DEXA ölçümleri osteoporoz gelişim riski olan hastaları izlemde, osteoporoz tanısı ve tedavisi alan hastaların izleminde de önemlidir.



Region	Area[cm²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
L1	11.61	9.22	0.794	-1.2	86		
L2	13.41	11.32	0.844	-1.7	82		
L3	13.43	11.88	0.885	-1.8	82		
L4	14.57	12.85	0.882	-2.1	79		
Total	**53.02**	**45.27**	**0.854**	**-1.8**	**82**	**-1.6**	**84**

Resim 4.4. DEXA örneği

4.5.4. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Çocuklarda kortikal ve trabeküler kemiği ayırır ve gerçek alansal yoğunluğu verir. DEXA'ya göre fazla miktarda radyasyon içerdiğinden rutinde sık olarak kullanılmamaktadır (51). Ancak son yapılan araştırmalarda pediatrik yaş grubunda vertebra geometrisi ve büyüyen kemik doku nedeni ile DEXA ile ölçümlerde aşırı osteoporoz tanısı konulduğu düşünülmektedir. Bu nedenle iskelet ve vücut büyüklüğünden etkilenmeyen, kantitatif

bilgisayarlı tomografi ile alansal kemik yoğunluğu ölçümünün osteoporoz tanısında daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir (48).

4.5.5. Kemik Biyopsisi

Kemik biyopsisi osteoporoz tiplerini ayırt etmede, kemik hastalığının altında yatan histolojik süreci anlamada yardımcı olur. Kemik biyopsi işlemi anestezi gerektiren invaziv bir işlem olduğundan rutinde sık kullanılmamaktadır. Etyolojiye yönelik incelemede osteoporoz alt tiplerini ayırt etmede, kemik hastalığının altında yatan histopatolojiyi aydınlatmada kullanılır (1).

4.6. Kemik Sağlığının Optimizasyonu

Beslenme, fiziksel aktivite ve altta yatan birincil hastalığın yarattığı patolojilerin düzeltilmesi kemik sağlığının optimizasyonu açısından en önemli basamaklardır.

Kemik sağlığını etkileyen faktörler değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki gruba ayrılır. Değiştirilemeyen faktörler ırk, cinsiyet ve genetik faktörlerdir. Değiştirilebilir faktörler beslenme, egzersiz ve yaşam tarzı, vücut ağırlığı ve hormonal durumdur (52).

Kalsiyum kemiğin ana yapısını oluşturan esansiyel bir elementtir. Bebeklik, çocukluk ve ergenlikteki diyetle kalsiyum alımı kemik kültesi kazanımını artıracaktır. Yaşamın ilk döneminde sağlıklı bir yenidoğanda anne sütü en iyi kalsiyum kaynağıdır. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde yoğurt, peynir gibi süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, kuruyemişler iyi birer kalsiyum kaynaklarıdır. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki süt alımı, erişkinlikteki yüksek KMİ ve daha düşük kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. D vitamini, kalsiyum emilimine yardımcı olan yağda eriyen bir vitamindir. Başlıca kaynağı güneş ışınlarıdır. Eksikliği güneş ışınlarına az maruz kalan kuzey iklimlerinde yaşayan ve koyu tenli insanlarda görülür. Diyetle D vitamini alımı oldukça sınırlıdır. Anne sütü de bebek için yeterli D vitamini sağlamaz. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi çocuklarda idame D vitamini profilakisi önermektedir. Önerilen D vitamini dozu 1 yaşından küçük çocuklar için 400 IU/gün, 1 yaşından büyük çocuklar için 600 IU/gün'dür (53, 54).

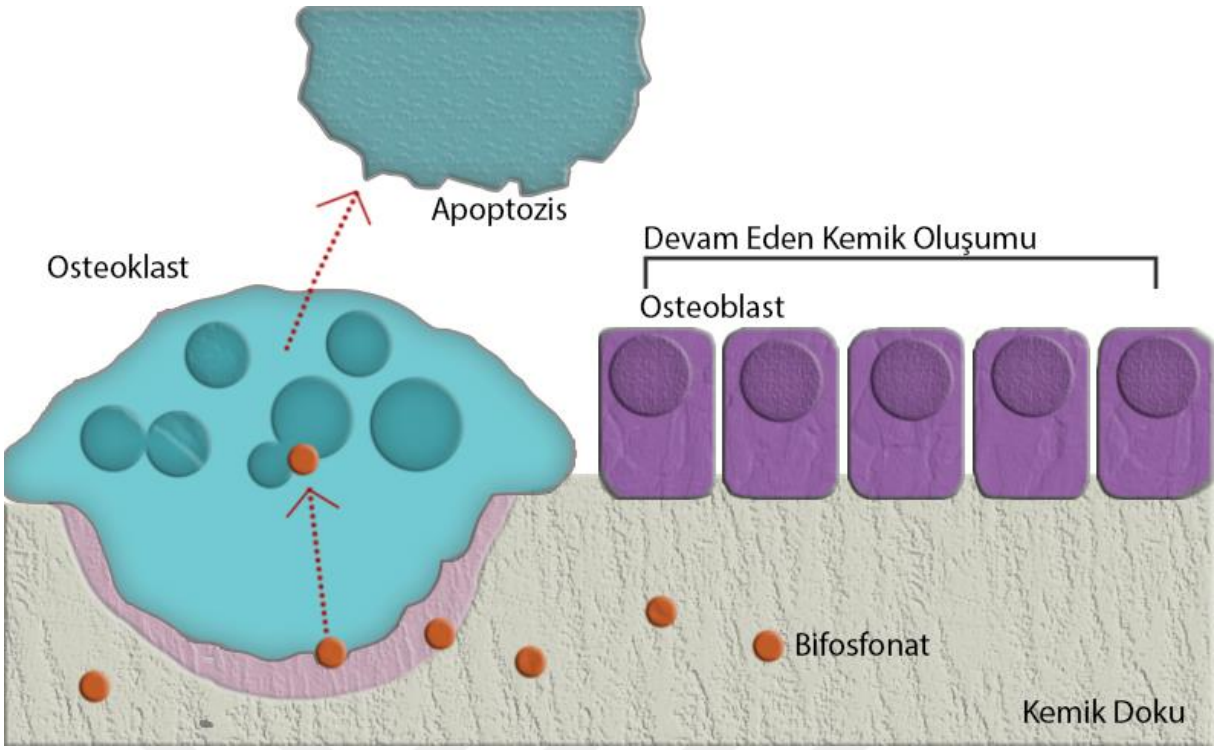
Tablo 4.4. Amerikan Pediatri Akademisi'nin çocuklarda günlük Kalsiyum ve D Vitamini alımı için önerdiği referans aralıkları

Yaş	Kalsiyum	D vitamini
0-6 ay	1000 UL (mg/dl)	400 IU/gün
6-12 ay	1500 UL (mg/dl)	400 IU/gün
1-3 yıl	2500 UL (mg/dl)	600 IU/gün
4-8 yıl	2500 UL (mg/dl)	600 IU/gün
9-13 yıl	3000 UL (mg/dl)	600 IU/gün
14-18 yıl	3000 UL (mg/dl)	600 IU/gün

4.7. Çocuklarda Osteoporoz Tedavisi

4.7.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar pirofosfatın sentetik analoglarıdır. Yapıları P-C-P şeklinde olup karbon atomunun iki yan zincirinde değişiklik oluşturularak türevleri meydana gelmektedir. Bifosfonatlar ilk olarak 1865'de Alman kimyagerler tarafından oluşturulmuştur ancak biyolojik etkileri 1968'de keşfedilmiştir (55). Birincil ve ikincil osteoprozun tedavisinde kullanılan ajanlardır. Etki mekanizması öncelikle osteoklastlara bağlanarak etkilerini inhibe etmektir. Böylece kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Aynı zamanda osteoklastlarda apoptozu artırırlar. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Bifosfonatların çocuklardaki kullanımında doz, kullanım süresi açısından sınırlı bilgi ve çalışmalar vardır. Bu konu hakkında kesin bir uzlaşı olmamasına rağmen intravenöz pamidronat pratikte en sık kullanılan bifosfonattır (56, 57).



Şekil 4.9. Bifosfonatların kemik dokudaki etkisi (Çizen: Merve Şen)

Bifosfonatlar vücutta emilir, depolanır ve değişmeden atılır. Oral dozun biyoyararlanımı hem hayvanlarda hem insanlara %1 ile %10 arasında bulunmuştur. Bu nedenle biyoyararlanımı azaltmamak için bifosfonatlar yemekle birlikte ve süt ürünleriyle birlikte verilmemelidir. Emilen bifosfonatın %20 ila %80'i hızla kemik doku tarafından alınır. Kalanı ise idrarda aktif sekresyonla atılır. Bifosfonatın kemik dokudaki yarı ömrü çok uzun olur, bu süre insanlarda 10 yıldan fazla olabilir (55).

Tablo 4.5. Bifosfonat türevleri, formları ve etkinlikleri

Bifosfonat türevi	Oral form	Parenteral form	Etkinlik
Etidronat	+	+	1
Klodronat	+	+	10
Tiludronat	+		10
Pamidronat	+	+	100
Neridronat			100
Olpadronat	+		100-1000
Alendronat	+		100-1000
İbandronat		+	1000-10000
Risedronat	+		1000-10000
Zoledronat		+	>10000

Bifosfonatlar oral ve parenteral kullanımda iyi tolere edilebilen ilaçlar olmakla birlikte sıklıkla hafif ve geçici yan etkileri bildirilmiştir. En yaygın bilinen yan etkileri ilaç alımını takiben 12-36 saat sonra ortaya çıkan ateş, bulantı, kas ağrısı gibi grip benzeri semptomlardır. Semptomlar kendiliğinden ya da aneljezik ve antipiretiklerle sınırlandırılabilir. Hipokalsemi de bifosfonatların akut yan etkilerindendir. Ancak hipokalsemi hastanın hipomagnezemi, hipofosfatemisi ile ilişkili olabilir. Bu yan etkileri önlemek amacıyla tedavi öncesi hastanın kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeyinin ve vitamin D düzeyinin optimize olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir (58).

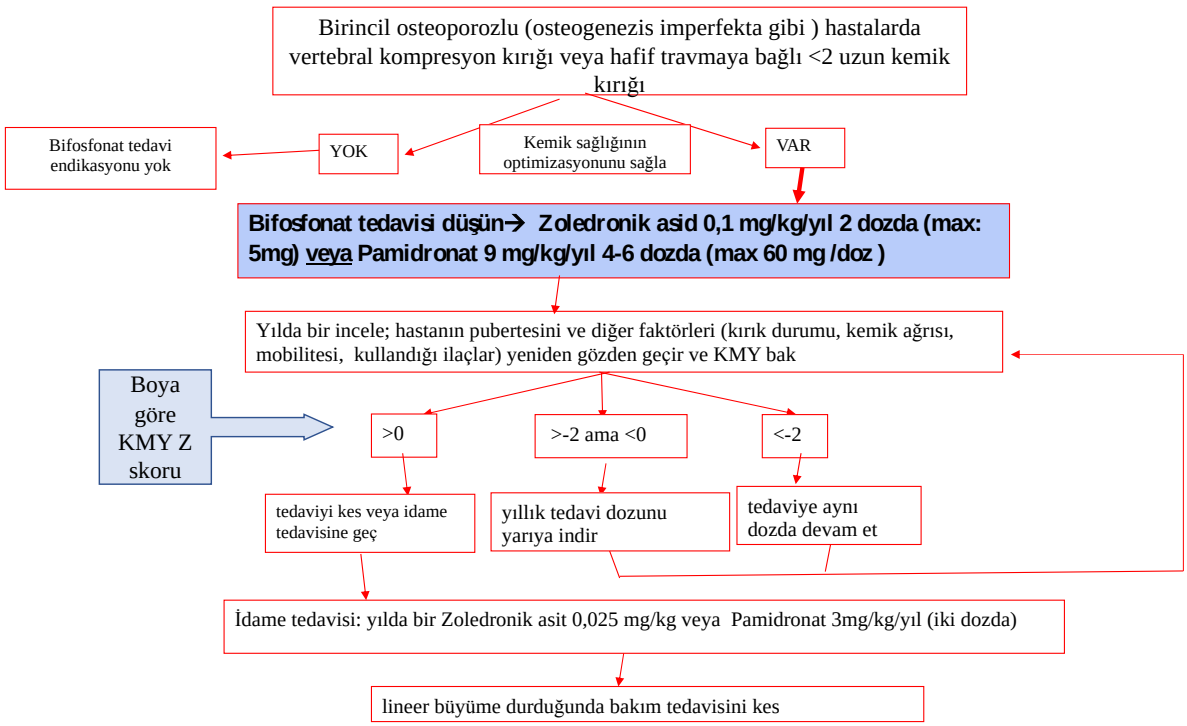
Üveit, trombositopeni veya özofagus ülserleri gibi yan etkiler sıklıkla yetişkin hasta grubunda bildirilmiştir. Çocuklarda bu tip ciddi yan etkiler çok nadirdir. Bifosfanat ilişkili çenenin avasküler nekrozu yetişkin hasta grubunda görülen bir yan etki olup sıklıkla çeneye radyoterapi alan hastalarda ağız içi girişim, travma sonrası bildirilmiştir. Kapsamlı verilere rağmen, bugüne kadar çocuk hasta grubunda bifosfonat ilişkili avasküler çene nekrozu bildirilmemiştir (58, 59).

Bifosfonat uygulanmasının ardından tipik olarak uzun kemiklerin metafizinde sklerotik çizgiler (zebra çizgileri) meydana gelir. Bu oluşumun kemiğe herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Kemiğin büyümesiyle birlikte aşamalı olarak kaybolurlar (60).

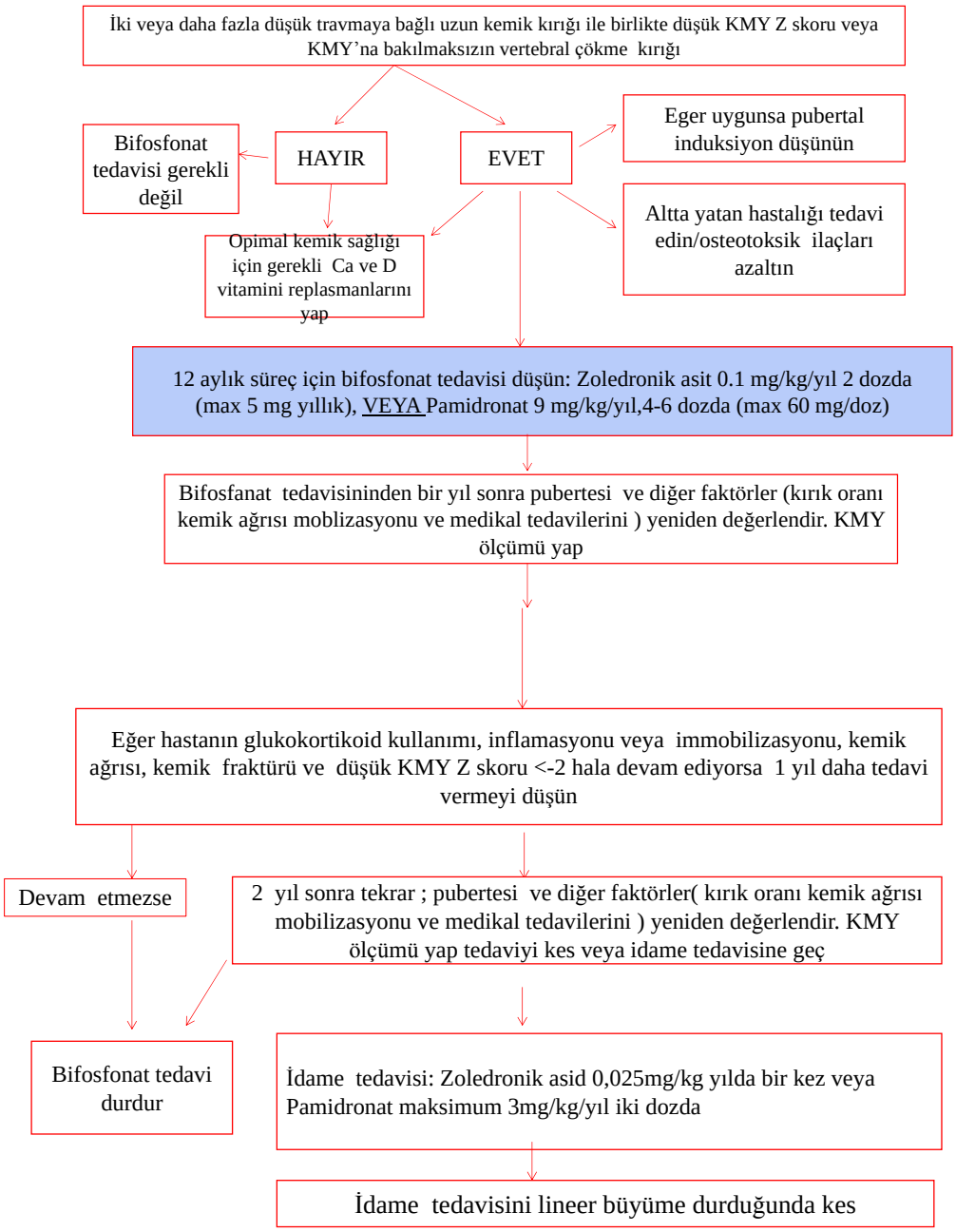
Çocuklarda ikincil osteoporozda bifosfonatlar ile tedavide optimal ajan, tedavi dozu ve süresi hakkında bir fikir birliği yoktur. Tedavide amaç kemik kütlesini artırmak, kırık riski ve kemik ağrısını azaltmak, hastanın immobilizasyon durumunu azaltmaktır. Bu tedavi amaçlarına ulaşılamadığı durumda bifosfonat tedavisine ne kadar devam edileceği konusunda da net bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak yapılan bir erişkin çalışmasında kırık riski düşük olan hastalarda 5 yıldan sonra tedavinin kesilebileceği önerilmiştir. Bu öneriye rağmen tedavi süresi hakkında net bir sınırlama bulunmamaktadır (60, 61).

Tablo 4.6. Çocuk hastalarda ikincil osteoporozda bifosfonatlar için sık kullanılan uygulanım ve dozaj rejimi (62, 63)

İlaç	Uygulanım	Doz
Pamidronat	İntravenöz (3 ssaatte 200-250 ml izotonik salin içinde)	<1 yaş:0,5 mg/kg her 2 ayda bir 1-2 yaş:0,25-0,5 mg/kg/gün, 3 gün süreyle 3 ayda bir 2-3 yaş:3 ayda bir 3 gün boyunca 0,375-0,750 mg/kg/g >3 yaş: her 4 ayda bir 3 gün boyunca 0,5-1 mg/kg/gün (Maksimum doz 60 mg/doz ve 11,5 mg/kg/yıl)
Neridronat	İntravenöz (3 satte 200-250 ml izotonik salin içinde)	1-2 mg/kg/g, her 3-4 ayda bir
Zoledronik asit	İntravenöz (30-45 dk 50 ml izotonik salin içinde)	0,0125-0,05 mg/kg, her 6-12 ayda bir (Maksimum doz 4 mg)
Alendronat	Oral	1-2 mg/kg/hf <40 kg:5 mg/gün ya da 35mg/hf >40 kg:10 mg/gün ya da 70 mg/hf (maksimum doz 70 mg/hf)
Risedronat	Oral	<40 kg:15 mg/hf >40 kg:30 mg/hf (Maksimum doz 30 mg/hf)



Şekil 4.10. Simm ve ark. tarafından önerilen birincil osteoporoz tedavi algoritması (64)



Şekil 4.11. Simm ve ark. tarafından önerilen ikincil osteoporoz tedavi algoritması (64)

4.7.2. Denosumab

Denosumab, RANKL'nın reseptör aktivatörüne bağlanan bir monoklonal antikordur. RANKL reseptör aktivatörüne bağlanarak osteoklastik aktiviteyi baskılar ve KMY'nin artmasında yüksek etkinliği vardır. Postmenapozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde 2010 yılında FDA onayı almıştır. Ancak çocuk hastalarda osteoporoz tedavisi için kullanımda halen onamı yoktur. Çocuklarda Denosumab kullanımı ile ilgili bilgiler Faz 3 çalışmalarından ve

çocuklarda onam aldığı farklı endikasyonlardaki kullanımlardan elde edilmektedir (65). Subkutan olarak uygulanır, böylelikle oral bifosfonatı tolere edemeyen hastalarda iyi bir tedavi alternatifini oluşturur (66). Farmakokinetiği, farmakodinamiği ve çocuklardaki dozları hakkında net bir bilgi yoktur. Denosumab'ın antirezorptif etkisi ilaç uygulanımını takiben 6-8 hafta devam etmektedir. Birkaç ay sonra vücutta saptanmaz, böylelikle kronik yan etki oluşumu beklenmez (67).

4.7.3. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur. İlk olarak 1962'de keşfedilmiştir. Başlıca görevi kandaki kalsiyum seviyesi yükseldiğinde salgılanarak kan kalsiyum seviyesini düşürmektir. Kemik dokudaki osteoklast hücrelerine direkt yolla etki ederek onların sayısını ve fonksiyonlarını azaltır. Böylelikle kemik rezorpsiyonu azalır. Klinikte D vitamini intoksikasyonu, Paget hastalığı, osteoporoz, kemik metastazları gibi hiperkalsemik durumlarda somon kalsitonini preparatları kullanılmaktadır. Somon kalsitoninin oral ve nazal sprey formları mevcuttur (68, 69). Çocukluk çağı osteoporozunda kalsitonin kullanımı henüz ilaç onamını almamıştır. Bu konu hakkında yeterli düzeyde klinik araştırma henüz mevcut değildir.

4.7.4. Parathormon

Parathormon paratiroid bezi tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur. Kan kalsiyum seviyesini düzenleyen başlıca hormon görevi görmektedir. Erişkinlerde postmenapozal osteoporoz, steroid ilişkili osteoporoz kullanımında onam almıştır. Preparatı subkutan olarak uygulanmaktadır. Çocukluk çağı osteoporozunda parathormon kullanımı için henüz onam alınmamıştır (70).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında ikincil osteoporoz tanısı alan ve tedavi edilen, birincil hastalıklarının tanı yaşı 0-18 yaş olan çocuklar ve adolesanlar çalışmaya alınmıştır. Hasta verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Araştırma kesitsel, tanımlayıcı bir araştırmadır.

5.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için 13 Ağustos 2020 tarih ve İ7-441-20 numara ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

5.3. Araştırmanın Deseni

Öyküde hastaların demografik verileri, altta yatan birincil hastalıkları ve özellikleri, hastaların aktivasyon skoru, varsa immobilizasyon süresi, günlük aktivitelerde güneşten yararlanımları, kronik ilaç kullanımı ve kullanım süresi, ek endokrin hastalık birlikteliği, kemik ağrısı varlığı ve süresi, kemik kırık özellikleri ve beslenme durumu incelenmiştir.

Hastaların aktivasyon skoru incelemesinde Bleck ve ark. tarafından yapılan skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu skorlama sistemi hastanın aktivasyon durumunu 0 ile 4 arasında değişen 5 dereceye ayırmıştır: ''0'' tamamen immobil, ''1'' yürüme mümkün ancak fonksiyonel değil, ''2'' ev içi yürüyüş, ''3'' ev dışı kısa mesafe ile sınırlı yürüyüş (evden 2-3 blok ötesine kadar), ''4'' bağımsız yürüyüş (71).

Fizik muayenede hastaların antropometrik özellikleri, puberte evreleri, değerlendirilmiştir. Antropometrik değerlendirmede vücut ağırlığı, vücut ağırlığı yüzdesi, boy, boy SDS'si, VKİ ve %VKİ parametreleri Türk çocukları normallerine göre yapılmıştır (72).

Laboratuvar verilerinde kemik metabolizması belirteçleri (serum kalsiyum, fosfor, parathormon, D vitamini, idrarda kalsiyum atılımı), kemik grafilerindeki patolojik bulgular, ikincil osteoporoz tanısında DEXA yöntemi ile bakılan KMY, KMİ, kemik yüzölçümü ve Z skoru değerleri (takvim yaşı ve boy yaşına göre), tanı aldıktan sonra verilen tedaviler, bifosfonat uygulaması (doz ve süre) incelendi. 2011 yılında Endokrin Derneği (The Endocrine Society)'nin D Vitamini ile ilgili yayınlanmış Uygulama Kılavuzu'nda, D vitamini eksikliği

25(OH)D < 20 ng/mL olarak tanımlanmıştır, çalışmamızda D vitamini eksikliği incelemesinde bu değer baz alınmıştır (73). Kemik mineral dansitometri cihazı ile Lomber 1-4 vertebralardan ölçüm yapılmıştır. Ölçümlerde KMY, KMİ, kemik yüzölçümü değerleri hesaplandı. Bu ölçümlerden Türk çocukları standartlarına göre hesaplanan Z skoru elde edilmiştir.

Vertebral fraktürler değerlendirilirken lateral vertebra grafileri kullanılmıştır. Lateral vertebra grafileri kama (wedge) deformite, bikonkav ve kompresyon deformiteleri yönünden incelenmiştir (74).

Tedavi sonrası izlem değerlendirmeleri kemik metabolizması belirteçleri (serum kalsiyum, fosfor, parathormon, D vitamini, idrarda kalsiyum atılımı), kemik grafilerindeki patolojik bulgular ve bunların seyri, tedavi sonrası bakılan KMY ölçümleri değerlendirildi. DEXA yöntemi ile elde edilen KMY, KMİ, kemik yüzölçümü değerleri takvim yaşı ve boy yaşına göre elde edilen Z skoru normalleri ile değerlendirilmiştir. Z skorlaması Türk çocukları normallerine göre yapılmıştır, bunun için Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen kapsamlı bir sistem olan ÇEDD ÇÖZÜM / TPEDS METRICS hesaplama aracı kullanılmıştır (75).

Tablo 5.1. Araştırmada bakılan hasta dosya verileri

Demografik veriler (İkincil osteoporoz tanı anında) : • Takvim yaşı • Boy yaşı • Boy ve Boy SDS'si • Vücut ağırlığı ve Vücut ağırlığı SDS'si (% VKİ) • Vücut kitle indeksi (VKİ) • Puberte evresi	
Birincil hastalık tanısı, tanı yılı	
Kronik ilaç alımı, aldığı tedaviler ve süresi	
Ek endokrin hastalık varlığı	
Aktivasyon skoru, immobilizasyon varsa süresi	
Osteoporoz tedavisinde verilen tedaviler ve süreleri	
Tedavi Öncesi • Beslenme durumu • Kemik ağrısı, yeri ve süresi • Kırık sayısı, yeri, yıla düşen kırık ve nontravmatik kırık sayısı, ilk kırık yaşı • Laboratuvar: Ca, P, ALP, PTH, D vitamini, idrar Ca/kreatinin, varsa ek biyokimyasal patoloji • Kemik grafilerinde fraktür ve ek patoloji varlığı • KMY, KMİ, kemik yüzölçümleri (takvim yaşı ve boy yaşına göre)	Tedavi Sonrası • Beslenme durumu • Kemik ağrısı, yeri ve süresi • Kırık sayısı, yeri, yıla düşen kırık ve nontravmatik kırık sayısı • Laboratuvar: Ca, P, ALP, PTH, D vitamini, idrar Ca/kreatinin, varsa ek biyokimyasal patoloji • Kemik grafilerinde fraktür ve ek patoloji varlığı • KMY, KMİ, kemik yüzölçümleri (takvim yaşı ve boy yaşına göre)

5.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

-Cinsiyet: Erkek ve kız

-Primer hastalık tanı yaşları 0-18 yaş arasında olan, halen izlemi kliniğimizde devam eden ikincil osteoporoz tanılı olgular

-Lokal hastalık veya yüksek enerjili travma yokken bir veya daha fazla vertebral kırık varlığı

-DEXA ölçümlerinde KMY Z skorunun ≤ -2.0 olması ile birlikte;10 yaşına kadar meydana gelen 2 veya daha fazla uzun kemik kırığı; 19 yaşına kadar 3 veya daha fazla uzun kemik kırığı olması

-Aşağıda belirtilen osteoporoz riski oluşturan ikincil durumların olması:

-Kronik sistemik inflamatuar hastalığı bulunanlar

-Kemik üzerine etkili steroid vb ilaç kullananlar

-İmmobilizasyona neden olan (nöromusküler hastalıklar vb) hastalıkları bulunanlar

-Kemik metabolizmasını etkileyebilecek farklı birincil hastalıklara sahip olanlar (hormonal eksiklikler, anoreksiya nevroza vb)

5.5. Çalışmada Dışlama Kriterleri

-KMY Z skoru >-2 üzerinde olup, uzun kemik kırıkları olanlar

-KMY Z skoru >-2 üzerinde olup, vertebral kırığı bulunmayanlar

-Kronik sistemik hastalık ve/veya ilaç kullanımı olmayanlar

-Genetik veya klinik olarak birincil osteoporoz tanısı alanlar

5.6. İstatistiksel Analiz

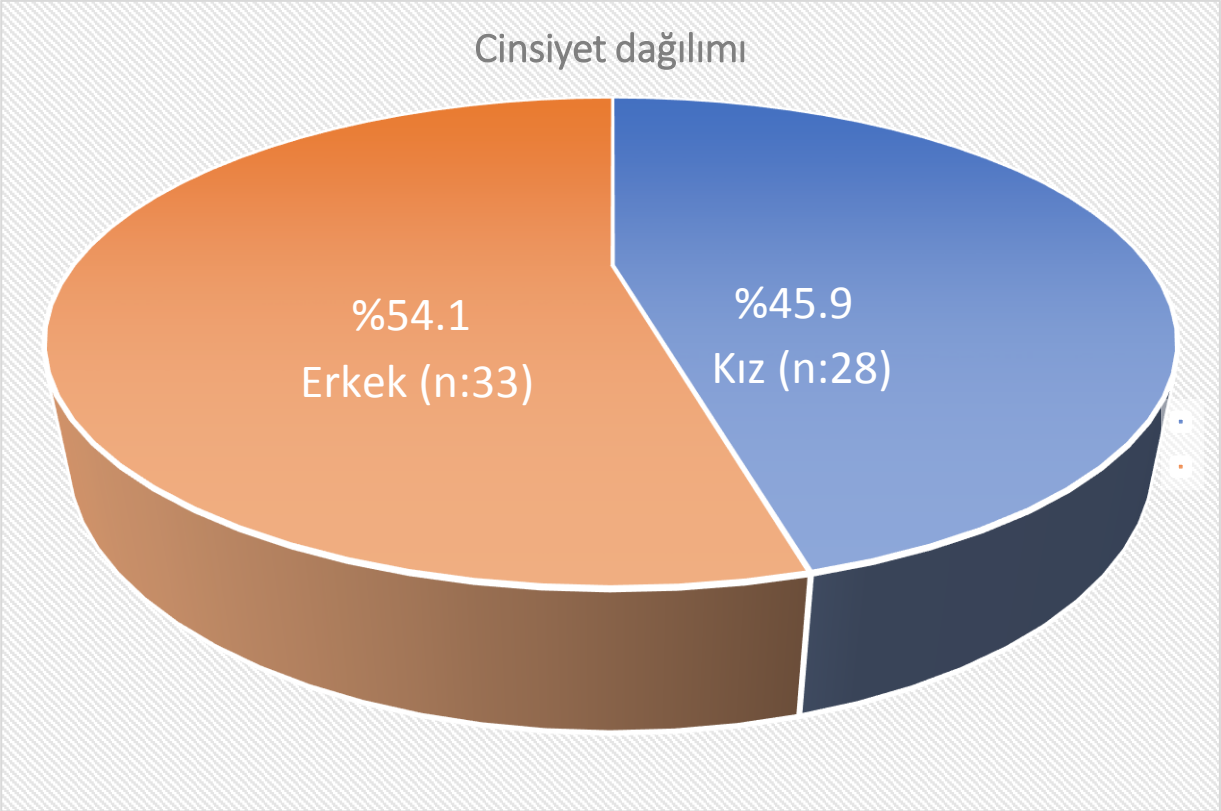
Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri, KMY, KMİ, KMY Z skoru değerlerinin karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyan verilerde bağımlı gruplarda t test (Paired samples t test), normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarında McNemar testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Özellikleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında ikincil osteoporoz tanısı alan ve tedavi edilen, birincil hastalık tanı yaşı 0-18 yaş olan çocuklar ve adolesanlar çalışmaya alındı. Hasta verileri hasta dosyalarından elde edildi. Belirtilen tarihler arasında tanı alan toplam 61 hasta çalışmaya alındı.



Şekil 6.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 5.1.'de ikincil osteoporoz tanılı hastaların cinsiyet dağılımı gösterilmektedir. İkincil osteoporoz tanılı 61 hastadan 28 hasta (%45.9) kız , 33 hasta (%54,1) erkekti.

6.1.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Fizik Muayene Bulguları

İkincil osteoporoz tanılı tüm hastaların; tanı anındaki takvim yaşı ortalaması 11.89±4.88 yıl, kemik yaşı ortalaması 10.01±4.83 yıl, boy SDS ortalaması -1.78±2.19, % VKİ ortalaması 94.24±24.86 olarak bulundu. Yirmi üç hastada (%37.7) tanı anında boy SDS'leri -2 SD'nin altında olup, boy kısalığı saptandı (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. İkincil Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Tanı Anındaki Antropometrik Bulguları

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Yaş (yıl)	11.89±4.88	11.6 (1.6-23)
Boy (cm)	133.23±24.32	138 (70-171)
Boy SDS	-1.78±2.19	-1.64 (-9.60-1.80)
VA (kilogram)	34.09±16.02	32 (7.5-74)
VKİ (VA/m^2)	17.91±4.56	17 (11-28)
% VKİ	94.24±24.86	90 (61-180)

İkincil osteoporoz tanılı hastaların puberte evrelerin bakıldığında %54.1'inin tanı anında prepubertal evrede olduğu saptanmıştır (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Puberte Evrelemesi

	n	**%**
Başvurudaki puberte		
1	33	54.1
2	6	9.8
3	5	8.2
4	4	6.6
5	13	21.3

İkincil osteoporoz tanılı hastaların endokrin bilim dalımıza başvurularındaki aktivasyon skoru ortalaması 3.05±1.58 olarak saptandı. Yedi hastada (% 11.1) immobilizasyon mevcuttu. Bu hastaların immobilizasyon süre ortalaması 6.70±5.56 yıldı.

6.1.2. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Altta Yatan Sorunlarının Değerlendirilmesi

İkincil osteoporoz tanılı hastaların birincil hastalık tanı yılı ortalaması 6.39±5.13 yıl idi. Hastalarda birincil hastalık olarak; kronik inflamatuar hastalık oranı %45.9 (n:28), nöromüskuler hastalık oranı %26.2, immün yetmezlik oranı %13.1 (n:8), akut lenfoblastik lösemi oranı %8.2 (n:5), metabolik hastalık oranı %8.2 (5), solid organ nakli oranı %8.2 (n:5), kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılma oranı %6.6 (n:4), epilepsi oranı %6.6 (n:4), olarak bulundu. Kronik inflamatuar hastalığı olan 28 hastadan 19'unda romatolojik hastalık

(dermatomyozit, sistemik lupus eritamatozus, kronik rekürren multifokal osteomyelit..vb), 9 hastada çölyak hastalığı, 3 hastada da kronik graft versus host hastalığı mevcuttu (Tablo 6.4) .

Tablo 6.4. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Altta Yatan Sorunları

	n	**%**
Kronik inflamatuar hastalık	34	55.7
Nöromüskuler hastalık	16	26.2
İmmün yetmezlik	8	13.1
Akut Lenfoblastik Lösemi	5	8.2
Metabolik hastalık	5	8.2
Solid organ nakli	5	8.2
Kemik iliği transplantasyonu	4	6.6
Epilepsi	4	6.6

Tablo 6.5'te ikincil osteoporoz tanılı hastalardan ek endokrin hastalıkları olanlar belirtilmiştir. Hastaların %32.8'inde herhangi bir ya da daha fazla ek endokrin hastalık saptandı. Hastalarda obezite oranı %9.8, Tip 2 diyabetes mellitus oranı %6.6, hipotiroidi oranı %3.1, Tip 1 diyabetes mellitus oranı %3.1, hipogonadizm oranı %1.6 idi, bir olgu ek puberte prekoks tanısı almıştı.

Tablo 6.5. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Ek Endokrin Hastalık Dağılımı

	n	**%**
Ek endokrin hastalık	**20**	**32.8**
• Obezite	6	9.8
• Tip 2 Diyabetes mellitus	4	6.6
• Hipotiroidi	2	3.1
• Tip 1 Diyabetes mellitus	2	3.1
• Hipogonadizm	1	1.6
• Puberte prekoks	1	1.6

İkincil osteoporoz tanılı hastaların %78.7'sinde herhangi bir ya da daha fazla kronik ilaç kullanımı saptandı. Hastalarda sistemik steroid kullanımı oranı %59, kemoterapi ilaçları kullanımı oranı %23, immünsupresif ajan kullanım oranı %19.7, antiepileptik ilaç kullanımı oranı %8.2, inhale steroid kullanımı oranı %4.9, L-Tiroksin kullanımı oranı %3.3, İVİG kullanımı oranı %1.6, antitüberküloz ilaç kullanımı oranı %1.6 idi. Hastalardan %1.6'sı testostoron, %1.6'sı östrojen, %1.6'sı büyüme hormonu kullanıyordu (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik İlaç Kullanım Dağılımı

	n	**%**
Steroid	36	59
Kemoterapi	14	23
İmmünsupresif ajan	12	19.7
Antiepileptik ilaç	5	8.2
İnhale steroid	3	4.9
L-Tiroksin	2	3.3
İntravenöz immünglobulin (İVİG)	1	1.6
Antitüberküloz ilaç	1	1.6
Toplam kronik ilaç kullanımı	**48**	**78.7**

6.1.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi Kemik Ağrısı ve Kırık Durumun Değerlendirilmesi

Hastalarda tedavi öncesi kemik ağrısı görülme oranı %49.2 idi. Bunlardan sırt ağrısı olan hasta oranı %37.7, bel ağrısı olan hasta oranı %37.7 idi. Hastalarımızın tümünde tedavi öncesi vertebral kırık saptandı (n:63). Bu hastaların ilk kırık yaş ortalaması 6.63±4.31 yıl idi. Uzun kemik kırıklarında %7.9 ile en fazla kırılan kemik femur olarak saptandı. Hastaların %12.8'inde tedavi öncesi travma dışı kırık mevcuttu. %15.8 hastada yıla düşen uzun kemik kırık sayısı 1, %7.9'unda 2 idi (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Tedavi Öncesi Kırık Durumu

Tedavi öncesi kırık	**n**	**%**
Tedavi öncesi kırık sayısı		
1 kırık	58	92
2 kırık	4	6.3
4 kırık	1	1.5
Kırık yeri		
Femur	5	7.9
Diz	1	1.5
Ayak bileği	1	1.5
Ön kol	1	1.5
Ön kol ve el bileği	1	1.5
El bileği	1	1.5
Tibia	1	1.5
Vertebra	63	100
El parmağı	1	1.5
Yıla düşen kırık sayısı (uzun kemik)		
1 kırık	10	15.8
2 kırık	5	7.9
Travma dışı kırık		
1 kırık	8	12.6

6.2. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar İncelemesi

Hastaların başvurusunda 1 hastada hipokalsemi saptandı, hipofosfatemisi olan hasta yoktu. On dokuz hastada D vitamini eksikliği saptandı. Yaşa göre bakılan normallerine göre 3 hastada spot idrarda bakılan Ca/kreatinin oranı yüksekti. Labaratuvar incelemesinde bakılan kemik metabolizma belirteçleri ortalamaları normal değerler arasında saptandı (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Ca (mg/dl)	9.55±0.48	9.6 (8.3-11)
P (mg/dl)	4.32±0.75	4.2 (2.8-6.4)
ALP (U/L)	189.21±145.77	167 (26-978)
25 OH D vitamini (µg/L)	23.75±18.76	20 (3.6-118)
PTH (pg/ml)	53.88±59.37	38 (3.6-396)
İdrar Ca/Kreatinin	0.028±0.069	0 (0-0.350)

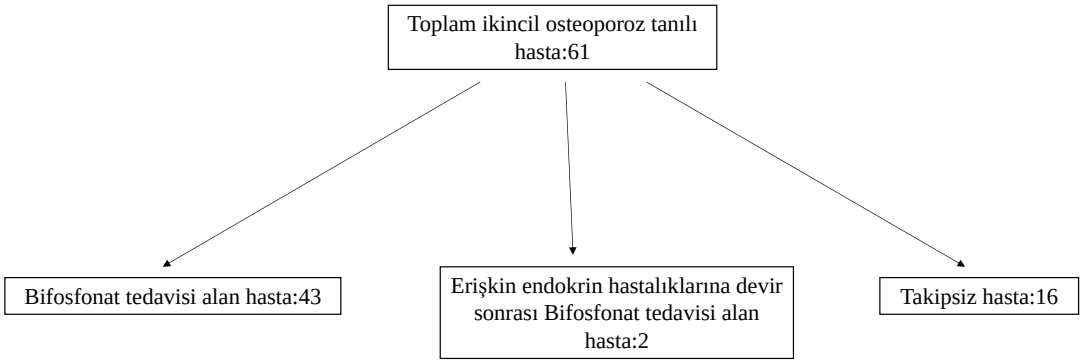
6.3. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı Anındaki DEXA İncelemesi

Tabloda 6.9'da ikincil osteoporoz tanısı alan hastaların başvuru anındaki total KMY değerlendirmesi verilmiştir. Hastaların başvuru anındaki takvim yaşına göre Z skor ortalaması -3.62±1.16 saptanmıştır. Boy yaşına göre bakılan Z skoru ortalaması -2.77±1.63 olarak saptanmıştır.

Tablo 6.9. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanı DEXA İncelemesi

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Total KMY (gr/cm^2)	0.47±0.16	0.44 (0.165-0.830)
Total KMİ (gr)	19.76±10.51	17.30 (0.33-45)
L_1-L_4 vertebra yüzölçümü (cm^2)	38.30±9.88	38 (17.95-60)
Takvim yaşına göre KMY Z skoru	-3.62±1.16	-3.4 (-6.8 – -0.96)
Boy yaşına göre KMY Z skoru	-2.77±1.63	-3 (-5.8 – 3)

6.4. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Özellikleri



Şekil 6.2. İkincil osteoporoz hastaların izlem özellikleri

İkincil osteoporoz tanılı hastalarda Bifosfonat ve ek tedavi alan hastalar belirtilmiştir. Takipli olan 43 hastanın hepsine Bifosfonat tedavisi uygulandı. Zoledronik asit tedavisi alan hastalar %72.1, Alendronat tedavisi alan hastalar %11.6, Pamidronat tedavisi alan hastalar %23.3 oranında idi. Bir hasta ek tedavi olarak Denasumab almıştı (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Kullanımı

	n	%
Bifosfonat	43	100
Zoledronik asit	31	72.1
Alendronat	5	11.6
Pamidronat	10	23.3
Denosumab	1	2.3

6.4.1. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Tedavi Özellikleri

Otuz bir hasta Zoledronik asit tedavisi aldı. Zoledronik asit tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 0.05mg/kg/doz idi. Hastaların Zoledronik asit tedavisi alma süre ortalaması 0.83±0.45 yıl idi. Beş hasta Alendronat tedavisi aldı. Alendronat tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 70 mg/hafta idi. Hastaların Alendronat tedavisi alma süre ortalaması 1.00±0.61 yıl idi. On hasta Pamidronat tedavisi aldı. Pamidronat tedavisi alan tüm hastaların tedavi dozu 1mg/kg/doz idi, hastaların Pamidronat tedavisi alma süresi ortalama 1.65±1.08 yıl idi. Bir hasta hem Alendronat hem de Pamidronat, 2 hasta hem Zoledronik asit hem de Pamidronat tedavilerini almıştı (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Kullanım Süreleri ve Dozları

	n	Süre (yıl) Ort ± SS
Zoledronik asit	31	0.83±0.45
Alendronat	5	1.00±0.61
Pamidronat	10	1.65±1.08
Toplam Bifosfonat süre	43	1.10±0.89

6.5. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay Fizik Muayene Özellikleri Karşılaştırılması

İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayında boy SDS, VKİ, % VKİ ve puberte durumları incelenmiştir. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan boy SDS'leri, VKİ'leri ve %VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 hastanın pubertesinde ilerleme oldu (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tanıda ve Tedavi Sonrası İlk 6. Ayda Antropometrik İncelemesi

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası 6.ay		
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	Test İstatistiği	p Değeri
Boy SDS	-2.01±2.28 -1.72 (-9.60 – 1.80)	-1.93±2.11 -1.70 (-8 – 1.80)	Z=-0.369	0.712
VKİ (VA/m^2)	17.47±4.51 16 (11-28)	17.52±4.59 17 (10-29)	Z=-0.557	0.577
% VKİ	92.62±21.97 90 (61-150)	92.88±23.02 89 (58-150)	Z=-0.142	0.887

6.6. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki Kemik Ağrısı ve Kırık Durumun Karşılaştırılması

İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik patolojileri incelenmiştir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kemik ağrısı oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi öncesi kemik ağrısı olan 27 hastanın 20'sinde (%74.1) tedavi sonrası ağrı saptanmadı. Ayrıca ağrısı olmayan hastalarda tedavi sonrası da ağrı görülmedi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kırık oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Tedavi öncesi kırığı olan 43 hastanın 14' ünde (%32.5) tedavi sonrası kırık saptanmadı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası travmatik olmayan kırık oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Travmatik olmayan kırığı olmayan 32 hastanın sadece 1'inde tedavi sonrası travmatik olmayan kırık görüldü.

Tablo 6.13. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Kemik Patolojilerinin İncelenmesi

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
Kemik Patolojisi	n	%	n	%	P Değeri
Uzun kemik kırığı (femur, tibia)	2	4.6	0	0	<0.001
Torakal vertebra (T_1-T_{12}) patolojisi	26	60.4	15	34.8	<0.001
Lumber vertebra (L_1-L_5) patolojisi	31	72	12	27.9	<0.001
Skolyoz	1	2.3	1	2.3	p>0.05

Tedavi öncesi uzun kemik kırığı olan 2 hastada tedavi sonrası uzun kemik kırığı görülmedi. Vertebral patolojiler boyut kaybı, kama, bikonkav ve çökme fraktürü yönünden incelendi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası torakal vertebra patolojileri oranları arasında fark saptandı (p<0.01). Tedavi öncesi torakal vertebra patolojisi olan 26 hastanın 11' inde (%42.3) tedavi sonrası Torakal vertebra patolojisi saptanmadı. Torakal vertebra patolojisi olmayan hastalarda tedavi sonrası torakal vertebra patolojisi görülmedi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası Lumber vertebralarda patoloji varlığı oranları arasında fark saptandı (p<0.001). Tedavi öncesi lumber vertebra patolojisi olan 31 hastanın 19' unda (%61.3) tedavi sonrası lumber vertebra patolojisi saptanmadı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası skolyoz oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6.13).

6.7. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması

İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik metabolizması belirteçleri incelenmiştir. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum, fosfor, ALP, vitamin D ve PTH değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay Laboratuvar İncelemesi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 6.ay	Test İstatistiği	p değeri
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Kalsiyum (mg/dl)	9.43±0.47 9.4 (8.3-10.4)	9.59±0.53 9.6 (8-10.6)	t=-1.789	0.081
Fosfor (mg/dl)	4.22±0.69 4 (2.8-5.9)	4.23±0.78 4.3 (2-5.5)	t=-0.080	0.937
ALP (U/L)	204.35±166.84 176.5 (26-978)	209.03±178.40 183.5 (32-1004)	Z=-0.020	0.984
25OH Vitamin D (µg/L)	25.74±21.91 21.5 (3.6-118)	24.02±13.57 23.5 (1-67)	Z=-0.077	0.939
PTH (pg/ml)	57.34±68.80 36.5 (7-396)	53.14±40.97 41.2 (6-202)	Z=-1.117	0.264
İdrar Ca/Kreatin	0.045±0.115 0 (0-0.350)	0.142±0.145 0.1 (0.001-0.390)	Z=-1.719	0.086

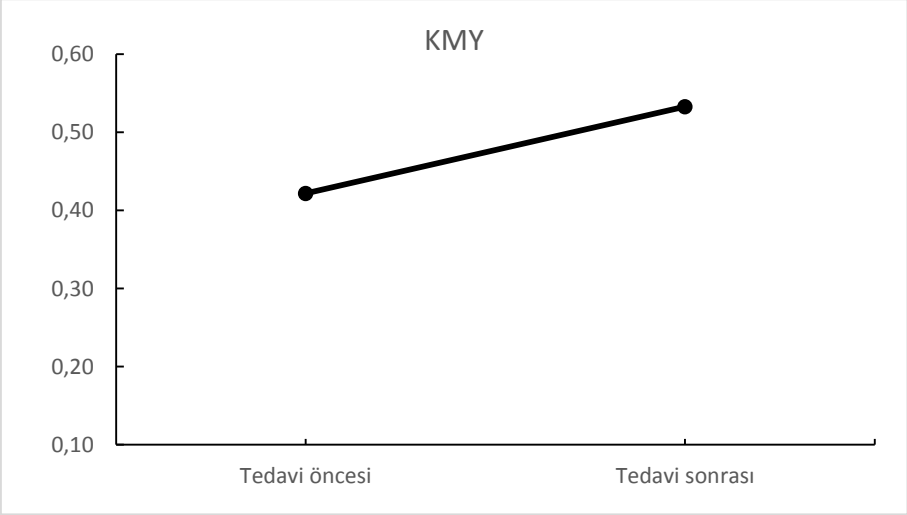
6.8. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Aydaki DEXA İncelemesinin Karşılaştırılması

İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda bakılan DEXA incelemesi verilmiştir. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. Ayda bakılan KMY ortalamaları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMY ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMİ değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMİ değerleri tedavi öncesine göre artışı anlamlı bulundu. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası L1-L4 vertebraları yüzölçümü ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMY Z skoru değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Tedavi sonrasında KMY Z skoru artışı anlamlı bulundu. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Boya göre KMY Z skoru değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası Boya göre KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Tedavi sonrasında boya göre KMY Z skoru artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6. Ay DEXA İncelemesi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 6.ay		
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	Test İstatistiği	p değeri
Total KMY (gr/cm^2)	0.422±0.153 0.385 (0.165-0.830)	0.533±0165 0.510 (0.298-0.884)	t=-7.157	<0.001
Total KMİ (gr)	16.90±10.18 14.88 (0.33-42.30)	21.33±10.50 19.00 (5.90-44.19)	Z=-4.766	<0.001
L_1-L_4 Yüzölçümü (cm^2)	35.36±9.77 33.00 (17.95-60)	36.96±9.51 37.27 (14.5-60)	t=-1.401	0.170
KMY Z skoru	-3.88±1.28 -3.60 (-6.80 – -0.96)	-2.33±1.56 -2.30 (-6.20 – -0.67)	Z=-4.825	<0.001
Boya göre KMY Z skoru	-3.19±1.75 -3.12 (-5.80 – 3)	-1.55±1.75 -1.76 (-6.20 – 3.30)	Z=-4.685	<0.001

Ayrıca hastaların tedavi önvcesi ve tedavi sonra 6. ayındaki KMY değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası KMY değerlerinde ortalama % 31.15±30.48 birimlik artış olduğu hesaplandı.



Şekil 6.3. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayında bakılan total KMY değerleri



Şekil 6.4. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan KMY Z skoru değerleri

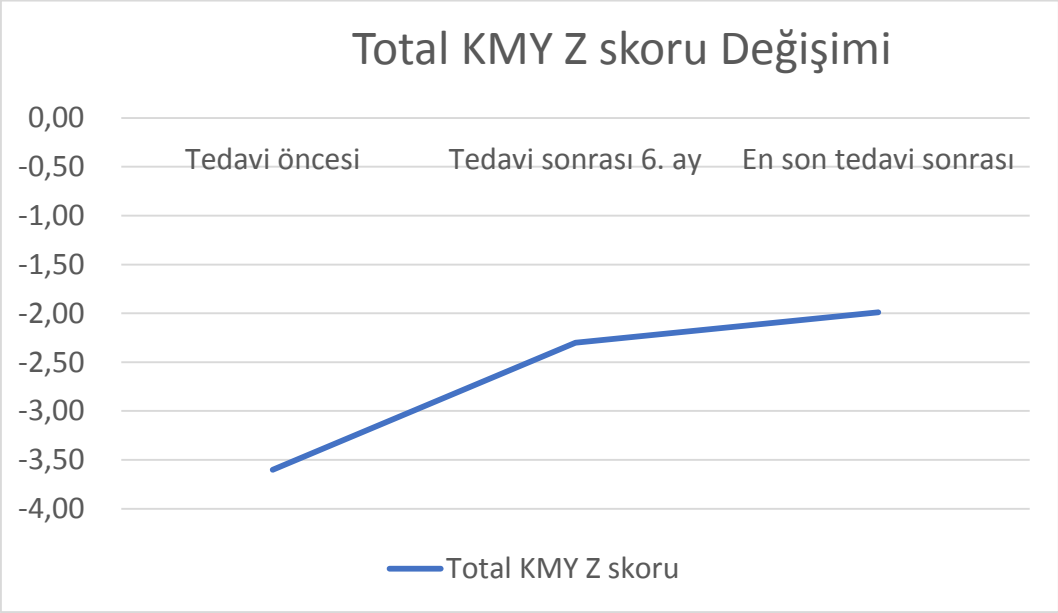
6.9. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Bifosfonat Tedavisi öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin Karşılaştırılması

İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası bakılan DEXA incelemesi yapıldı. Hastaların bifosfonat tedavi alma süresi minimum 6 ay, maksimum 4 yıl (ortalama 1.2 yıl) olarak saptandı. Bifosfonat tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası 6. Aydaki total KMY ortalamasında tedavi öncesine göre 0.111±0.09 gr/cm2' lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Hastaların ilk bifosfonat tedavisi aldıktan 6 ay sonra ve en son bifosfonat tedavisi aldıktan sonra bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; 0.046±0.105 gr/cm2' lik bir artış olduğu saptandı saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası total KMY değerleri karşılaştırıldığında ise 0.157±0.113 gr/cm2' lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.16). İmmobil hastaların tanı anındaki Total KMY ortalaması 0.315± 0.100 gr/cm^2 olarak saptandı, bu total KMY ortalaması tüm hastaların tanı anındaki total KMY ortalamasından daha düşük olarak bulundu.

Tablo 6.16. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Bakılan Total KMY Z Skorları ve Total KMY Değişimleri

	Tedavi Öncesi **Mean ± SD** Median (Min-Max)	**Tedavi Sonrası 6.ay** **Mean ± SD** Median (Min-Max)	**En Son Aldığı Tedavi Sonrası** **Mean ± SD** Median (Min-Max)
Total KMY Z Skorları	-3.88±1.28 -3.60 (-6.80 – -0.96)	-2.33±1.56 -2.30 (-6.20 – -0.67)	-1.9±1.53 -1.90 (-6.00 – 0.56)
Total KMY (gr/cm^2)	0.422±0.153* 0.385 (0.165-0.830)	0.533±0165*,** 0.510 (0.298-0.884)	0.579±182** 0.553±(0.298-0.984)
Total KMY Değişimi (gr/cm^2)		0.111±0.09	0.046±0.105

*(* işaretli incelemede p<0.001, ** işaretli incelemede p=0.014)*



Şekil 6.5. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 6. ayında ve en son tedavi sonrası bakılan KMY Z skoru median değerleri

6.10. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Özellikleri ve KMY Değerleri

Kronik steroid kullanımı olan 23 hastanın bifosfonat tedavisi öncesi ve tedaviden 6. ay sonraki antropometrik özellikleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi VKİ ortalama±SD'si 17.6±4.4 kg/m^2, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 18.2±4.3 kg/m^2 olarak saptandı Hastaların tedavi öncesi %VKİ ortalama±SD'si 95±25, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 91±22.2 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların tedavi öncesi boy SDS ortalama±SD'si -1.74±2.3, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si -1.72±1.95 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.921$). Tedavi öncesi total KMY ortalama±SD'si 0.422±0.159 gr/cm^2, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 0.530±0.163 gr/cm^2 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Tanıda ve Tedavi Sonrası İlk 6. Ayda Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri

	Tedavi Öncesi Mean ± SD Median (Min-Max)	**Tedavi Sonrası 6. Ay** Mean ± SD Median (Min-Max)	**Test İstatistiği**	**P değeri**
VKİ (VA/m^2)	17.6±4.4 16 (11.7-28)	18.2±4.3 17 (13-31)	t=-0.839	0.410
%VKİ	95±25 90 (66-181)	91±22.2 83 (59-142)	t=1	0.374
Boy SDS	-1.74±2.3 -1.5 (-9.6-1.5)	-1.72±1.95 -1.35 (-6.5-1.7)	t=-0.1	0.921
Total KMY (gr/cm^2)	0.422±0.159 0.363 (0.170-0.830)	0.530±0.163 0.520 (0.300-0.980)	t=-6.6	<0.001

6.11. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

Kronik steroid kulanımı olan hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası 6. Aydaki total KMY ortalamasında tedavi öncesine göre 0.114±0.086 gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Hastaların bifosfonat tedavisi aldıktan 6 ay sonra ve en son bifosfonat tedavisi aldıktan sonra bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; 0.05±0.118 gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası total KMY değerleri karşılaştırıldığında ise 0.169±0.0.116 gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Kronik Steroid Kullanımı Olan Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Bakılan Total KMY Z skorları ve Total KMY Değişimleri

	Tedavi Öncesi Mean ± SD Median (Min-Max)	**Tedavi Sonrası 6. Ay** Mean ± SD Median (Min-Max)	**En Son Tedavi Sonrası** Mean ± SD Median (Min-Max)
Total KMY Z Skorları	-3.69±1.31 -3.20 (-6.80- -2.0)	-2.2±1.77 -2.1 (-6.20-0.67)	-2.0±1.48 -1.9 (-6.0-0.56)
Total KMY (gr/cm2)	0.422±0.159* 0.432 (0.170-0.830)	0.530±0.163*,** 0.520 (0.300-0.830)	0.592±0.179** 0.540 (0.300-0.830)
Total KMY Değişimi (gr/cm2)		0.114±0.086*	0.05±0.118**

*(* işaretli incelemede p<0.001, ** işaretli incelemede p=0.03)*

6.12. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri

Kronik steroid kullanımı olmayan diğer ikincil osteoporoz hastalarının bifosfonat tedavisi öncesi ve tedaviden 6. ay sonraki antropometrik özellikleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi VKİ ortalama±SD'si 16.8±4.19 kg/m^2, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si

18.3±5.53 kg/m^2 olarak saptandı Hastaların tedavi öncesi %VKİ ortalama±SD' leri, ve boy SDS ortalama±SD'leri tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. (p>0.05). Hastaların tedavi öncesi total KMY ortalama±SD'si 0.394±0.154 gr/cm^2, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 0.482±0.147 gr/cm^2 olarak saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer İkincil Osteoporoz Hastalarının Bifosfonat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik İncelemesi ve KMY Değerleri

	Tedavi Öncesi Mean ± SD Median (Min-Max)	**Tedavi Sonrası 6. Ay** Mean ± SD Median (Min-Max)	**Test İstatistiği**	**P değeri**
VKİ (VA/m^2)	16.8±4.19 15.8 (11.5-26)	18.3±5.53 19.4 (11.2-27)	t=-1.45	p>0.05
%VKİ	88.8±24 82 (64-144)	97.4±28.9 102 (60-143)	t=-1.84	p>0.05
Boy SDS	-2.05±2.35 -2 (-7.2-1)	-2.01±1.85 -1.9 (-6.5-1)	t=-0.10	p>0.05
Total KMY (gr/cm^2)	0.394±0.154 0.372 (0.200-0.720)	0.482±0.147 0.504 (0.300-0.770)	t=-5.2	P<0.05

6.13. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer Hastaların Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

Kronik steroid kullanımı olmayan diğer hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası 6. aydaki total KMY ortalamasında tedavi öncesine göre 0.087±0.052 gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001). Hastaların bifosfonat tedavisi aldıktan 6 ay sonra ve en son bifosfonat tedavisi aldıktan sonra bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; aralarındaki delta KMY değişimi 0.053±0.08 gr/cm^2 olarak saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.07). Hastaların tedavi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası total KMY değerleri karşılaştırıldığında ise 0.141±0.008gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001) (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Kronik Steroid Kullanımı Olmayan Diğer İkincil Osteoporoz Hastalarının Bifosfonat Tedavisi Öncesi, Tedavisi Sonrası 6. Ay ve En Son Aldığı Tedavi Sonrası Total KMY'lerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Mean ± SD Median (Min-Max)	**Tedavi Sonrası 6. Ay** Mean ± SD Median (Min-Max)	**En Son Tedavi Sonrası** Mean ± SD Median (Min-Max)
Total KMY Z Skorları	-3.75±1.08 -3.55 (-5.6- -2.20)	-2.77±1.14 -2.50 (-5.70- -1.50)	-2.61±1.21 -2.40 (-5.70- -1.40)
Total KMY (gr/cm^2)	0.394±0.154* 0.372 (0.200-0.720)	0.482±0.154*,** 0.504 (0.300-0.770)	0.536±0.183** 0.523 (0.300-0.840)
Total KMY Değişimi (gr/cm^2)		0.087±0.052	0.053±0.086

*(* işaretli incelemede p<0.001, ** işaretli incelemede p=0.07)*

6.14. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanan ve Diğer Hastaların Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası 6. Ay Total KMY Yüzde Değişim Değerlerinin Karşılaştırması

Kronik ilaç kullanımı olan hastalar steroid kullanımı olanlar ve diğer kronik ilaç kullanımı olanlar olarak iki grupta incelendi. Steroid hastalar ile diğer kronik ilaç kullanan hastaların Total KMY yüzde değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Steroid alan hastalarla diğer hastaların Total KMY yüzde değişim değerlerinin karşılaştırması

	Steroid	**Diğer**	Test İstatistiği	p değeri
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Total KMY yüzde değişim	19.77±9.95 20.14 (6.49-39.33)	37.09±35.76 27.27 (-9.80-111.51)	U=109.0	0.327

6.15. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Kronik Steroid Kullanan ve Diğer Hastaların Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 6. Ay ve Son Kontrolleri

İkincil osteoporoz tanılı hastalarda kronik steroid kullanan hastaların başvuru yaş ortalaması 11.1±5.2 yıl, diğer hastaların başvuru yaş ortalaması 10.7±4.4 yıl olarak saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.928). Kronik steroid kullanımı olan hastaların başvuru boy SDS ortalaması -1.74±2.3 , diğer hastalarda bu ortalama -2±2.3 olarak saptandı; iki grup arasında istetsitiksel bir fark yoktu (p=0.627). Kronik streoid kullanımı olan ve diğer hastaların hastaların başvuru VKİ, %VKİ, KMİ, KMY, yüzölçüm değerleri karşılaştırıldı, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Karşılaştırılan parametrelerin p değerleri sırası ile 0.653, 0.358, 0.339, 0.602, 0.928). Kemik ağrısı başvuruda kronik steroid kullanımı olan hastaların %76 hastada , diğer grupta %40 hastada mevcuttu. Kemik kırığı başvuruda her iki grupta da tüm hastalarda mevcuttu (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. Kronik Steroid Kullanımı Olan ve Diğer İkincil Osteoporoz Hastalarının Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 6. Ay ve En Son Tedavi Sonrası Kontrolleri

	Kronik Steroid Kullanan Hastalar			**Diğer Hastalar**		
	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sonrası 6.Ay**	**En Son Tedavi Sonrası**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası 6.Ay**	**En Son Tedavi Sonrası**
Takvim Yaşı* **(Yıl)**	11.1±5.2	11.7±5.3	11.9±5.8	10.7±4.4	11.2±4.4	11.5±4.6
Boy SDS*	-1.74±2.3	-1.72±1.9	-1.70±1.9	-2±2.3	-2±4.4	-1.3±2.6
VKİ* (VA/m^2)	17.6±4.4	18.2±4.4	18±4.3	16.8±4.1	18.3±5.5	18.4±5.2
%VKİ*	95±25	91.8±22.2	92.9±21.6	88.8±24	97.4±28.9	96.4±24.3
Kemik Ağrısı	%76	%28	%20	%40	%20	%20
Kemik Kırığı	%100	%40	%28	%100	%60	%50
Total KMİ* (gr)	17.9±9.5	21.8±10.2	24.2±11.3	15.8±9.3	19.5±10	21.2±10
Total KMY* (gr/cm^2)	0.422±0.159	0.530±0.163	0.592±0.179	0.394±0.154	0.482±0.154	0.536±0.183
Total Yüzölçümü* (cm^2)	36.4±9.6	37.5±10.2	38.4±10.9	37±9.6	37.1±7.6	38.4±8.5

(=İncelenen parametrelerde ortalama±SD verilmiştir.)*

6.16. İkincil Osteoporoz Tanılı Hastalarda Bifosfonat Tedavisi Sonrası Yan Etki Özellikleri

Bifosfonat tedavisi alan hastalarımızdan 1 (%2.3) hastada yan etki olarak ateş gözlendi. İntravenöz Zoledronik asit infüzyonu ardından yaklaşık 2 saat sonra ateş yüksekliği kayıt edildi.

7. TARTIŞMA

Yakın tarihe kadar osteoporoz ileri yaşlarda görülen bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Kronik hastalığa sahip çocuklarda sağkalımda artış ve bu hastalarda kemik dokuya toksik ilaç maruziyeti nedeniyle osteoporoz çocukluk döneminde artık daha fazla tanı almaktadır (76). Zirve kemik kitlesine ulaşımı engellemesi, kırık riskinde artış, kemik ağrısı, hareket kabiliyetinde azalma gibi nedenlerden dolayı osteoporoz çocukluk döneminde de son derece önemli bir morbiditedir. Yakın zamanda yayınlanan Salari ve ark.'nın yapmış olduğu adolesan ve erişkin yaş grubunu içeren, 15-105 yaş aralığındaki 103.334.579 kişiyi kapsayan bir meta analizde osteoporoz prevalansı %18,3 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada dünyadaki kadınlarda osteoporoz prevalansı % 23,1 olarak rapor edilirken, erkekler arasında osteoporoz prevalansı % 11,7 olarak bulunmuştur (77).

Nasomyont ve ark.'nın yaptığı birincil ve ikincil osteoporoz tanılı pediyatrik hastaların incelendiği bir çalışmada 123 hastanın 54'ünün erkek olduğu bildirilmiştir (78). Al-Agha ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada 13 yıl boyunca tanı alan 131 birincil ve ikincil osteoporoz tanılı pediyatrik hastada, ikincil osteoporoz tanılı hastalarda erkek hasta oranı % 40.7, kız hasta oranı %59.3 olarak bildirilmiştir (79). Wiedemann ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada, serebral palsi ve Rett sendromu olan 27 adet ikincil osteoporoz tanılı hastanın % 48.1'i erkek, % 51.9'u kız hasta olarak bildirilmiştir (80). Naithani ve ark.'nın yapmış olduğu, birincil hastalığı talasemi olan 27 adet ikincil osteoproz tanılı hastada erkek cinsiyet oranı % 62.9'u , kız cinsiyet oranı % 37.1 olarak bildirilmiştir (81). Literatüre bakıldığında ikincil osteoporoz tanılı hastalarda herhangi bir cinsiyetin net üstünlüğü gösterilmemiştir. Çalışmamızdaki 61 ikincil osteoporoz tanılı hastanın literatür ile uyumlu olarak kız cinsiyet oranı % 45.9, erkek cinsiyet oranı % 54.1 olarak saptandı. Bu da konik sistemik hastalık ve/veya ilaç kullanımının her iki cinsiyette benzer olması ile ikincil osteoporozda da cinsiyet farkının olmamasını olağan kılmaktadır.

Siguero ve ark.'nın yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada birincil ve ikincil osteoproz tanılı 12 hastanın başvuru yaş ortalaması 11 yıl olarak bildirilmiştir (82). Inoue ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada ikincil osteoporoz tanılı 39 hastanın, ikincil osteoproz tanı yaşı ortalaması 12 olarak bildirilmiştir (83). Zacharin ve ark.'nın yapmış olduğu Duchenne musküler distrofiye ikincil osteoporozu olan hastalarda Zoledronik asit kullanımın değerlendirildiği randomize kontrolü bir çalışmada, 31 hastanın ikincil osteoproz tanı yaşı ortalaması 10.1 yıl olarak saptanmıştır (84). Harada ve ark.'nın yaptığı Oİ'lı hastalarda siklik intravenöz pamidronat tedavisi ardından oral alendronat tedavisinin incelendiği bir çalışmada

Oİ'li hastalarda tanı yaşı ortalaması 2.5 yıl olarak belirtilmiştir (85). Palamo ve ark.'nın yaptığı Oİ'li hastalarda bifosfonat tedavisinin incelendiği bir başka çalışmada, 37 Oİ tanılı hastanın tanı yaşı ortalaması 2.2 yıl olarak bildirilmiştir (86). Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanılı hastaların tanı yaşı ortalaması 11.89±4.88 yıl olarak saptandı. Çalışmamızdaki ikincil osteoporoz tanılı hastaların tanı yaşı ortalaması literatür ile benzerdi. Birincil osteoporoz bir osteogenez defekti olduğu için patoloji hasta doğduğunda mevcuttur ve klinik semptom verme süresi yaşamın erken dönemlerinde olur. İkincil osteoporoz kronik hastalık ya da hastalığın tedavisine ikincil olarak geliştiği için tanı yaşı ortalaması birincil osteoporoza göre daha geç olacaktır.

Literatürdeki ikincil osteoporoz tanılı hastaların boy SDS ortalamalarına bakıldığında

-1.9 ile -2.3 olarak bildirilmiştir (53, 49). Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanılı hastaların tanıda boy SDS ortalaması -1.78±2.19 olarak saptanmıştır. İkincil osteoporoz serebral palsi, hipogonadizm, çölyak hastalığı, spinal kord yaralanmaları gibi birçok birincil hastalık veya bu hastalıkların tedavileri sonucu oluşmaktadır. Bu birincil hastalıkların adolesan dönemde boy kazanımın en fazla olduğu döneme olan etkisi, birincil hastalığın osteoporoz oluşturma mekanizması, hastanın aldığı tedaviler ve bu tedavilerin kemik dokuya olan etkisi gibi birçok faktör hastanın boy SDS'sine etki etmektedir. Bu nedenle ikincil osteoporoz tanılı hastaların birincil hastalıklarının ve tedavilerinin çok değişkenlik göstermesi nedeni ile incelenen gruplar arasında farklılık görülmesi kaçınılmazdır.

Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanılı hastaların tanıdaki %VKİ ortalaması 94.24±24.86 olarak saptanmıştır. Sbrocchi ve ark.'nın yapmış olduğu pediatrik Chron hastlarındaki ikincil osteoprozda Zoledronik asit tedavisinin incelendiği bir çalışmada da bu ortalama benzer olarak saptanmıştır (87).

Stelman ve ark.'nın yapmış olduğu birincil ve ikincil osteoporoza sahip toplam 18 hastada intravenöz pamidronat tedavisinin incelendiği çalışmada hastaların %66.5'i ikincil osteoporoza sahipti. Bu ikincil osteoporoz tanılı 11 hastadan; %36.3'ünde nöromusküler hatalık, %9'unda kistik fibrozis, %18'inde graft versus host hastalığı, %36.3'ünde uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı (astım ve kronik akciğer hastalığı nedeni ile) mevcuttu (88). Ooi ve ark.'nın yapmış olduğu pediatrik osteoporoz tanılı 27 hastada 12 aylık Zoledronik asit tedavisinin incelendiği çalışmada; hastalardan 25'inde ikincil osteoporoz mevcuttu. Bu 25 ikincil osteoproz hastasının %80'inde immobilizasyon (myopati, omurilik yaralanması, DMD'ye ikincil), %4'ünde Chron hastalığı, %4'ünde solid organ nakli, %4'ünde graft versus host hastalığı mevcuttu (89). Çalışmamıza dahil edilen ikincil osteoproz tanılı hastaların birincil hastalık tanı oranları ve hastalık grupları; akut lenfoblastik lösemi %8.2, immün yetmezlik

%13.1, kemik iliği transplantasyonu %6.6 , solid organ nakli %8.2, epilepsi %6.6, metabolik hastalık %8.2, kronik inflamatuar hastalık %45.9, nöromüskuler hastalık %26.2 olarak bulundu. Kronik inflamatuar hastalığı olan 28 hastadan 19'unda romatolojik hastalık (dermatomyozit, sistemik lupus eritamatozus, kronik rekürren multifokal osteomyelit..vb), 9 hastada çölyak hastalığı, 3 hastada da kronik graft versus host hastalığı mevcuttu. Merkezler arası hasta popülasyonu farklılık göstermektedir. Bu durumu etkileyen faktörler arasında merkezlerin bulunduğu coğrafya, nüfus sayısı, merkezin klinik deneyimi gibi birçok değişken bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerle ikincil osteoporoz tanılı hastalarda birincil hastalık gruplarının merkezler arası farklılık göstermesi olağandır.

Lim ve ark.'nın yapmış olduğu pediatrik Zoledronik asit kullanımının sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 321 hastadan 27 (%8.4)'sinde steroid ilşkili osteoporoz, 6 (%1.8) hastada kronik varfarin kullanımı ilişkili osteoporoz saptandığı bildirilmiştir (90). Al Agha ve ark.'nın yapmış olduğu pediatrik hastalarda Zoledronik asit kullanımının sonuçlarının incelendiği bir başka çalışmada incelenen 46 ikincil osteoporoz tanılı hastadan 4'ünde (%8.6) hastada kronik ilaca kullanımı ilişkili ikincil osteoporoz saptanmıştır. Bu 4 hastadan 2'sinde kronik steroid ve kemoterapi kullanımı, 1'inde kronik metotreksat kullanımı, 1 hastada kronik GnRH agonisti kullanımı mevcuttu (91). Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanılı hastalardan %78.7'sinde herhangi bir ya da daha fazla kronik ilaç kullanımı saptandı. Bunlardan sistemik steroid kullanımı oranı %59, inhale steroid kullanımı oranı %4.9, kemoterapi ilaçları kullanımı oranı %23, antiepileptik ilaç kullanımı oranı %8.2, immünsupresif ajan kullanım oranı %19.7, L-Tiroksin kullanımı oranı %3.3, İVİG kullanımı oranı %1.6, antitüberküloz ilaç kullanımı oranı %1.6 idi. Hastalarımızda %63.9 gibi büyük bir çoğunlukla sistemik ve inhale steroid kullanımı mevcuttu. Hastalarımızın birincil tanılarına baktığımızda büyük çoğunluğu kronik inflamatuar hastalık, kemik iliği ve solid organ nakil hastaları ve malignite hastaları oluşturmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde uzun süreli steroid kullanımı gerekmektedir. Çalışmamızdaki ve literatürdeki ikincil osteoporoz hastalarında kronik ilaç kullanımı ve bu ilaç grupları arası farklılık çalışmalara dahil edilen hastalık grupları arası farklılıklara bağlanmıştır.

Çalışmamızdaki ikincil osteoporoz tanılı hastalardan %32.8'inde herhangi bir ya da daha fazla ek endokrin hastalık saptandı. Bunlardan %9.8'inde obezite, %1.6'sında hipogonadizm, %3.1'inde hipotiroidi, %4.9'unda hiperlipidemi, %3.1'inde Tip 1 diyabetes mellitus, %6.6'sında Tip 2 diyabetes mellitus ve bir olguda puberte prekoks saptanmıştır. Bu olgularda eşlik eden sorunlar kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerin daha belirgin hale gelmesine neden olabilir.

İkincil osteoporoz tanılı hastalarımızın başvurularındaki aktivasyon skoru ortalaması 3.05±1.58 olarak saptandı. Yedi (%1.1) hastada immobilizasyon mevcuttu. Bu hastaların immobilizasyon süre ortalaması 6.70±5.56 yıldı. Bu hastaların tanı anındaki total KMY ortalaması 0.315± 0.100 gr/cm^2 olarak saptandı, bu total KMY ortalaması tüm hastaların tanı anındaki total KMY ortalamasından daha düşük olarak bulundu. Bu 7 hastanın birincil hastalıklarını incelediğimizde 6 hastada serebral palsi, 1 hastada juvenil idiyopatik artirit mevcuttu. Benzer çalışmalarda sırasıyla immobil hasta oranları %38.4, % 19.9 olarak bulunmuştur (82, 90). Çalışmamızdaki ve literatürdeki bu oransal farklılık çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonu çeşitliliği nedeni ile farlılık göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastalarda tedavi öncesi kemik ağrısı görülme oranı %49.2 idi. Bunlardan sırt ağrısı olan hasta oranı %37.7, bel ağrısı olan hasta oranı %37.7 idi. Tedavi alan hastaların tümünde tedavi öncesi kırık saptandı. Bu hastaların ilk kırık yaş ortalaması 6.63±4.31 yıl idi. Tüm hastalarda vertebra kırığı mevcuttu. Uzun kemik kırıklarında %11.6 ile en fazla kırılan kemik femur olarak saptandı. Hastaların %13.1'inde tedavi öncesi travma dışı kırık mevcuttu. %66.7 hastada yıla düşen uzun kemik kırık sayısı 1, %33.3'ünde 2 idi. Tsimicalis ve ark.'nın yapmış olduğu osteogenezis imperfektalı çocuk ve ergenlerin bifosfonat tedavisi sonrası ağrı ve yaşam kalitesinin incelendiği çalışmada, incelenen 34 hastadan %57.6'sında tedavi öncesi kemik ağrısı saptanmıştı (92). Tian ve ark. Tarafından yapılan uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan Duchenne müsküler distrofisi olan hastalarda oral bifosfonat tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada %63 hastada vertebra kırığı, %39 hastada uzun kemik kırığı saptandığı bildirilmiştir (93). Ward ve ark. Tarafından yapılan pediatrik hastalarda glukokortikoid ile indüklenen osteoporozda Zoledronik asit ve plasebo kullanımının incelendiği randomize, çift-kör bir çalışmada Zoledronik asit tedavisi alan 18 ikincil osteoporoz tanılı hastanın hepsinde vertebral kırık saptanmış ve minör travma sonrası kırık gözlenmediği belirtilmiştir (94). Zack ve ark. tarafından yapılan Osteogenezis imperfektalı çocuklarda kırığın incelendiği bir çalışmada incelenen 58 hastadan %58.6'sında kırık bildirilmiştir. Kırıklar en sık %57 femur, %38 tibia kemiklerinde meydana gelmişti ve hiçbir hastada vertebra kırığı bildirilmemişti (95). Oİ kollajen yapısında defekt nedeni ile meydana gelmektedir. Gerek konjenital bir bozukluk olduğu için gerek de mavi sklera, dentinogenezis imperfekta gibi kemik deformiterleri, etkilenen kemik dokusunun özelliği (trabekülere karşın uzun kemik)gibi birçok özgül fenotipik bulguları olduğu için ikincil osteoporoza göre daha erken tanı almaktadır ve tedaviye daha erken dönemde başlanmaktadır. Bu nedenle literatüre ve çalışmamıza bakıldığında ikincil osteoporoz tanılı hastalarda daha yüksek oranda kırık görülmesi olağandır. Aynı zamanda tek başına vertebral fraktür osteoporoz için bir tanı kriteridir ve bizim hasta serimizdeki kırıkların çoğunu da vertebral fraktürler oluşturmaktadır.

Başvuruda bir hastamızda hipokalsemi saptandı. Hipofosfatemisi olan hasta yoktu. On dokuz hastada D vitamini eksikliği saptandı. Yaşa göre bakılan normallerine göre 3 hastada spot idrarda bakılan Ca/kreatinin oranı yüksekti. Labaratuvar incelemesinde bakılan kemik metabolizma belirteçleri ortalamaları normal değerler arasında saptandı. Paksu ve ark.'nın yapmış olduğu serebral palsili hastalarda osteoprozda Alendronat tedavisinin incelendiği çalışmada çalışmaya dahil edilen 36 hastanın tedavi öncesi bakılan serum Ca, P ve ALP değerleri çalışmamızla benzer değerlerdeydi (96). Shane ve ark.'nın yapmış olduğu kalp veya karaciğer nakli sonrası osteoporoz tedavisinde Zoledronik asit ve Alendronat tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada hastaların tedavi öncesi bakılan serum Ca, P, PTH seviyeleri çalışmamızla benzer düzeyde olduğu görüldü (97). Ancak bu çalışmadaki hastaların serum vitamin D düzeyleri tedavi öncesi normal aralıktaydı. Bu farklılığın kalp ve karaciğer nakli gibi çok yakın klinik takip gerektiren hastalık gruplarını içermesi nedeniyle olduğu düşünüldü. D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkisini azaltmak için tüm kronik hastalıklarda D vitamini düzeyi değerlendirilmeli ve eksik olan olgularda gerekli replasman yapılmalıdır.

Tian ve ark.'nın yapmış olduğu uzun süre steroid tedavisi almış 54 DMD'li hastada tedavi öncesi bakılan takvim yaşına göre total KMY Z skoru ortalaması −2.86±1.5, boy yaşına göre bakılan total KMY Z skoru ortalaması -2 olarak bildirilmiştir (93). Yoon ve ark. tarafından yapılan çocuklarda ve ergenlerde osteoporoz tedavisinde intravenöz pamidronat infüzyonunun etkinliği ve güvenliğinin incelendiği çalışmada 1'i idiyopatik juvenil osteoproz, 12'si ikincil osteoporoz tanılı 13 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların tedavi öncesi bakılan total KMY Z skoru ortalaması -3.8±1.4 olarak bildirilmiştir (98). Jacobson ve ark.'nın yapmış olduğu perinatal olarak HIV ile enfekte olan çocuk ve ergenlerdeki ikincil osteoporozda Alendronat ile osteoporoz tedavisinin incelendiği çalışmada, Alendronat tedavisi alan 32 hastanın tedavi öncesi total KMY ortalaması -2.4 olarak bildirilmiştir (99). Bowden ve ark. tarafından yapılan serebral palsili ve diğer nöromusküler hastalıklara ikincil gelişen osteoporozda Zoledronik asit ve pamidronat kullanımının incelendiği çalışmada; Zoledronik asit tedavisi alan 10 hastanın tedavi öncesi bakılan total KMY Z skoru ortalaması -4.31 ± 1.46, Pamidronat tedavisi alan 32 hastanın tedavi öncesi total KMY Z skoru ortalaması -3.67 ± 1.68 olarak bildirilmiştir (100). Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanısı alan hastalarımızın başvuru anındaki takvim yaşına göre total KMY Z skor ortalaması -3.62±1.16, boy yaşına göre bakılan total KMY Z skoru ortalaması -2.77±1.63 olarak saptanmıştır. Çocuklarda, KMY değerleri yaşa, cinsiyete ve etnik kökene özgü standart sapma skorları (Z-skorları) olarak ifade edilir. Ancak bu ölçüm aynı zamanda vücut büyüklüğüne, ergenlik evresine ve iskelet olgunluğuna da bağlıdır. DEXA iki boyutlu bir ölçümdür, bu nedenle boy kısalığı veya büyüme geriliği olan

çocuklarda KMY'yi olduğundan düşük tahmin edebilir. Bu nedenle bu çocuklarda boy yaşına göre KMY değeri hesaplanmalıdır (46, 49). Bizim olgularımızda boya göre KMY Z skoru takvim yaşına göre KMY Z skorundan daha dşük saptanmıştır. Literatürdeki ve çalışmamızdaki hastalarda tanı anında farklı derecelerde de olsa KMY düşüklüğü mevcuttur. İkincil osteoporoz çeşitli nöromusküler hastalıklar, endokrin hastalıklar, metabolik hastalıklar, kronik hastalıklar ve kronik ilaç kullanımına ikincil olarak oluşmaktadır. İkincil osteoporoza neden olan birincil hastalığın başlangıç yaşı ve hastanın ikincil osteoporoz tanısı almasına kadar geçen süre, kemik dokuya toksik ilacların kulanım dozu ve süresi, hastanın mobilizasyon durumu, beslenmesi, güneşten yararlanımı gibi kemik mineral yoğunluğu etkileyen birçok multifaktöriyel durum vardır. Literatürdeki ve hastalarımızdaki başvuru total KMY Z skoru arasındaki farklılıklar bu birçok faktörden etkilendiğinden farklılık görülmesi olağandır.

Çalışmamızda takipte olan 43 hastanın hepsine bifosfonat tedavisi uygulandı. Zoledronik asit tedavisi alan hastalar %72.1, Alendronat tedavisi alan hastalar %11.6, Pamidronat tedavisi alan hastalar %23.3 oranında saptandı. Bir (%2.3) hasta ek tedavi olarak Denosumab aldı. Tüm olguların ortalama tedavi alma süresi 1.2 yıl olarak saptandı. Minimum tedavi alma süresi 6 ay, maksimum 4 yıldı.

Zoledronik asit tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 0.05mg/kg/doz idi. Hastaların Zoledronik asit tedavisi alma süre ortalaması 0.83±0.45 yıl idi. Alendronat tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 70 mg/hafta idi. Hastaların Alendronat tedavisi alma süre ortalaması 1.00±0.61 yıl idi. Pamidronat tedavisi alan tüm hastaların tedavi dozu 1mg/kg/doz idi, hastaların Pamidronat tedavisi alma süresi ortalama 1.65±1.08 yıl idi. Bir hasta hem Alendronat hem de Pamidronat, 2 hasta hem Zoledronik asit hem de Pamidronat tedavilerini almıştı. Literatür incelendiğinde çocuklardaki ikincil osteoproz tedavisi için bir kılavuz bulunmamaktadır. Zavala ve ark.'nın yapmış olduğu çocuklarda ikincil osteoporozun tanı ve tedavisi için uzman paneli fikir birliği önerilerinde Zoledronik asit 0.0125-0.05 mg/kg/doz her 6-12 ayda bir, Alendronat <40 kg için 35 mg/hf, >40 kg için 70 mg/hf, Pamidronat >3 yaş için 0.5-1 mg/kg/gün (3 gün boyunca), her 3-4 ayda bir, 1-3 yaş için 0.75-0.25 mg/kg/gün (3 gün boyunca), her 3 ayda bir, <1 yaş için her 2 ayda bir 0.5 mg/kg/doz önermişlerdir (63). Çocuklarda ikincil osteoporoz tedavisi için literatürde henüz bir fikir birliği ya da bir tedavi yönergesi bulunmamaktadır. Simm ve ark. 2018 yılında çocuklarda birincil ve ikincil osteoporoz tedavisinde bifosfonatların kullanımına ilişkin bir öneri yayınlamışlardır. Bu öneriye göre ikincil osteoporoz tedavisinde; yılda 2 dozda (maksimum 5 mg/yıl) 0.1 mg/kg/yıl IV Zoledronik asit veya yılda 4-6 dozda (maksimum 60 mg/doz) 9 mg/kg/yıl IV Pamidronat tedavisi önermektedir. Tedaviden 1 yıl sonra hastanın pubertesi, kemik ağrısı, kırık durumu ve

KMY değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda kemik ağrısı, kemik kırıkğı, KMY<-2, immobilizasyon, steroid kullanımı halen devam ediyorsa 1 yıl daha bifosfonat tedavisi verilmesi önerilmektedir (64). İkincil osteoporozlu olgularda etyolojinin mümkünse tedavi edilmesi kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkiyi durduracaktır. Ancak kronik hastalığın tam remisyonu veya hastalığına yönelik ilaç kullanımının kesilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle aslında her olgu bireysel olarak ele alınmalı; etyolojik faktörlerin devam etmesi durumunda kemik sağlığı açısından değerlendirilmelerin yapılması, D vitamini eksikliğinin giderilmesi, osteoporoz saptanan olguların uzun süreli izlemininin sürdürülmesi, ve osteoporoza özgün tedavilerin verilmesi uygun olacaktır.

Her merkez kendi deneyimleri doğrultusunda ve literatür önerileri ile hastalarını tedavi etmektedir. Bu da çocuklardaki ikincil osteoporoz tedavisinde merkezler arası değişkenliği doğurmaktadır. Çocuklardaki osteoporoz tanısında olduğu gibi osteoporoz tedavi için de uluslararası düzeyde kılavuz ya da uzlaşı birliği gerekmektedir. Tüm bu nedenlerle çalışmamızda olduğu gibi farklı merkezlerin çocuklardaki ikincil osteoporoz tedavi ve izlem deneyimlerini literatürde paylaşmaları son derece önemlidir.

Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanısı alan hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. Ayında bakılan boy SDS, VKİ, % VKİ ve puberte durumları incelenmiştir. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan boy SDS'leri, VKİ'leri ve %VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki ikincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki kemik patolojileri incelenmiştir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kemik ağrısı oranları ve kırık oranları arasında fark saptanmıştır ($p<0.01$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası travmatik olmayan kırık oranları belirgin azalmıştır ($p<0.01$). Celine ve ark.'nın yapmış olduğu bir derlemede 24 çalışma incelenmiştir. Bu incelenen çalışmalarda bifosfonatlar; osteogenezis imperfekta, ikincil osteoporoz, kemoterapiye bağlı osteonekroz, kronik bakteriyel olmayan osteomyelit, idiyopatik jüvenil osteoporoz, kemik tümörü gibi çok çeşitli nedenlerden dolayı oluşan kemik ağrısını hafifletmek için kullanıldığı saptanmıştır. Yirmi dört çalışmanın 20'si, farklı patolojilerde ağrıyı hafifletmede bifosfonatların etkisini ortaya koymuştur (101). Al-Agha ve ark. tarafından yapılan ikincil osteoporoz tedavisinde Zoledronik asit tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen bir çalışmada da tedavi sonrasın hastaların kemik ağrısında anlamlı bir azalma saptanmıştır (91). Sees ve ark. tarafından yapılan serebral palsili çocuklarda osteoporozda Pamidronat tedavisi sonrası kırık durumunu inceleyen çalışmada hastalardaki kırıkların çoğunun düşük enerjili travmalar nedeni ile gerçekleştiği, tedavi sonrası

kırık oranında anlamlı bir düşüş saptandığı, tedavi öncesi ve sonrası en çok kırılan kemiğin femur olduğu bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum, fosfor, ALP, vitamin D ve PTH değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik metabolizması biyobelirteçlerinin ortalama değerleri normal sınırlar arasında saptandı. Ooi ve ark.'nın yapmış olduğu çocuk hastalarda omurilik yaralanmasına ikincil gelişen osteoporozda Zoledronik asit kullanımının incelendiği çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 18. ayda bakılan serum Ca, P, ALP ve spot idrar Ca/kreatinin oranı arası anlamlı fark bulunmamış, çalışmamızda olduğu gibi tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kemik metabolizması biyobelirteçleri normal sınırlar arasında saptanmıştır (103).

Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda bakılan DEXA incelemesinde total KMY ortalamaları ve KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Allington ve ark. tarafından yapılan serebral palsi ve diğer nöromusküler hastalıkları içeren; ikincil osteoporoz tedavisinde siklik Pamidronat tedavisinin incelendiği çalışmada incelenen 18 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yılında bakılan total KMY Z skorları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (104). Naithani ve ark. yapmış olduğu beta talasemiye ikincil gelişen osteoporoz tanısı olan 27 hastada Zoledronik asit tedavisi incelemiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total KMY Z skoru değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (105). Lee ve ark.'nın yapmış olduğu akut lenfoblastik lösemi ve nonHodgkin lenfoma hastalarında kemotepiye ikincil gelişen osteoporozun Pamidronat ile tedavisinin incelendiği çalışmada da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası total KMY Z skorları arasında anlamlı farklılık gösterilmiştir (106). İkincil osteoporoz tedavisinde bifosfonatların yararlı olduğu görülmektedir.

Çocuklarda osteoporoz tedavisinde bifosfonatların ne kadar süre kullanılacağı konusunda net bir süre önerisi yoktur. Bifosfonatların uzun vadeli kullanımda oluşabilecek yan etkiler henüz bilinmemektedir. Postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada 7 yıl boyunca Alendronat kullanımı sonrasında herhangi bir yan etki gösterilmemiştir (107). Ancak bu durum çocuklarda farklı olabilir. Pediatrik yaş grubunda kemik doku büyüyen bir dokudur, hormonal durum erişkinlerde olduğundan daha farklıdır. Bu farklılıklar da göz önünde bulundurulduğunda bifosfonatların çocuklarda uzun vadeli kulanım sonuçları erişkinlerden daha farklı olabilir. Osteoporoza yönelik tedavi verilen olgularımızdaki izlem süresinin görece kısa olması, henüz uzun dönem etkiler açısından kesin bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlamamakla birlikte, bu olguların uzun süreli takibi planlanmıştır. Uzun süreli izlem sonuçlarımız ileride daha net veriler sağlayacaktır.

Steroidlerin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri ve osteoporoza yol açtığı en iyi biline konulardandır. Çalışmamızda steroid kullanımı olanlar ve diğer kronik hastalık grubundaki olgularda kemik metabolizması ile ilgili fark olup olmadığı araştırıldı. Kronik steroid kullanımı olan hastalar ile diğer hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki Total KMY parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grubun osteoporoz tanısı sırasında benzer olarak etkilenmiş olduğu belirlendi. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda ikincil osteoporoz hastalarında kronik steroid kullanan ve kullanmayan ikincil osteoporoz hastala gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası özelliklerinin incelendiği çalışmaya rastlanmadı. Ancak kronik steroid kullanımına ikincil osteoporoz gelişen hastalarda tedavinin incelendiği çalışmalar değerlendirildi. Kim ve ark. tarafından yapılan kronik steroid kullanımına bağlı osteoporoz gelişen 22 nefrotik sendromlu çocuk hastada Pamidronat tedavisi sonrası 3. ayda bakılan DEXA incelenmesinde total KMY değerlerinde anlamlı artış saptandı (108). Ward. Ve ark. tarafından yapılan steroide ikincil osteoporoz gelişen 18 hastada Zoledronik asit tedavisinin incelendiği bir çalışmada; Zoledronik asit verildikten sonra 12. Ayda bakılan DEXA incelenemesinde hastaların total KMY'sinde anlamlı artış saptandı (94).

Ward ve ark. tarafından Kanada'da yapılan pediatrik popülasyonda steroid ilişkili osteoporozun 6 yıl boyunca incelendiği bir kohort son derece önemli bilgiler sağlamaktadır. Çünkü bu zamana kadar yapılan steroid ilişkili osteroporoz tedavi ve izlem deneyimleri erişkin çalışmalarından oluşmaktaydı. Bu çalışmaya göre steroidler; kemiklerdeki büyüme plağındaki kondrositlerin aktivitesini azaltır, osteositlerin mekanik duyarlılığını azaltır, osteoblastların aktivitesini azaltır ve osteoklastların kemik rezorbsiyonunu artırılar. Aynı zamanda bu çalışmada steroidlerin özellikle trabeküler kemikten yoğun vertebralar üzerine yıkıcı etki oluşturduğu bildirilmiştir (109).

Steroid kullanan ve diğer olgular bifosfonat tedavisinden benzer şekilde yararlanmışlardır. Çalışmamızda ikincil osteoporoz tanısı alan hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası bakılan DEXA incelemesi yapıldı. Hastaların total KMY ortalamaları incelendi. Hastaların bifosfonat tedavi alma süresi minimum 6 ay, maksimum 4 yıldı. Hastaların tedavi öncesi bakılan total KMY'leri ile en son aldığı tedavi sonrası bakılan Total KMY'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. İlk 6 aydaki KMY artışının hızlı olduğu, daha sonraki artışın aynı hızda devam etmediği görüldü. İkincil osteoporoza neden olan patolojiler devam ettiği sürece kemik mineral yoğunluğunun düzeltilmesi için pamidronat, zoledronik asit gibi kemik yoğunluğunu arttıran ilaçların sürdürülmesi gerektiği izlenimi oluştu.

Çalışmamızda Bifosfonat tedavisi alan hastalardan sadece 1 (%2.3) hastada yan etki gözlenmiştir. Bu yan etki iv Zoledronik asit infüzyonundan yaklaşık 2 saat sonra ateş olarak bildirilmiştir. Hastanın mevcut kliniği, fizik muayene bulguları ile meydana gelen ateş enfeksiyöz bir durumu düşündürmemiştir. Munns ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; osteoporoz tanılı 63 hastada Zoledronik asit infüzyonu ardından hastaların %74'inde hipokalsemi, %52'sinde ateş, %35'inde bulantı/kusma ve %17'inde baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir (110). Nosomyant ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada osteoporoz tanılı 123 hastada IV Zoledronik asit ve Pamidronat infüzyonu ardından; hastaların %7'sinde grip benzeri semptomlar (ateş, bulantı/kusma, başağrısı, akut faz yüksekliği), %7 hastada hipokalsemi geliştiği bildirilmiştir (78). Högler ve ark. tarafından yapılan, ikincil osteoporoz ve çeşitli ortopedik hastalıklar nedeni ile IV Zoledronik asit tedavisi alan 32 hastanın incelendiği bir başka çalışmada; IV Zoledronik asit infüzyonu ardından hastaların %85'inde grip benzeri semptomların saptandığı bildirilmiştir (111). Olgularımızda yan etkilerin az bildirilmesinin olası nedenlerinden biri birincil hastalıkları nedeniyle iv bifosfonat tedavi yan etkilerinin daha az önemsenmiş olabilmesi ve kayıt edilmemesi olabilir.

Sonuç olarak tüm çocuk hekimleri kronik hastalık izlemi yapmaktadır. Bu özellikli gruptaki hastaları değerlendirirken osteoporoz gelişimi yönünden de hastayı değerlendirmek ve gerekli tetkikleri planlamak son derece önemlidir.

İkincil osteoporoz tedavisinde bifosfonat grubu ilaçlar; hastaların kemik ağrısını azaltmada, kırık insidansını azaltmada ve kemik mineral yoğunluğunu artırmada etkili tedavi grubunu oluşturmaktadır

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında ikincil osteoporoz tanısı alan ve tedavi edilen, birincil hastalık tanı yaşı 0-18 yaş olan çocuklar ve adolesanlar dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında tanı alan toplam 61 hastanın verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından incelendi. Hastaların ikincil osteoporoz tanı anında, bifosfonat tedavisi sonrası 6. Aydaki antropometrik özellikleri, kemik metabolizması belirteçlerinin labaratuvar incelemesi, kırık durumları ve KMY incelemeleri araştırıldı. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1) İkincil osteoporoz tanılı 61 hastadan 28 hasta (%45.9) kız , 33 hasta (%54,1) erkekti.

2) İkincil osteoporoz tanılı tüm hastaların; başvuru yaş ortalaması 11.89±4.88 yıl, tanı anındaki kemik yaşı ortalaması 10.01±4.83 yıl, tanı anındaki boy SDS ortalaması -1.78±2.19, tanı anında % VKİ ortalaması 94.24±24.86 olarak bulundu. Yirmi üç hastada (%37.7) tanı anında boy SDS'leri -2 SD'nin altında olup, boy kısalığı saptandı. İkincil osteoporoz tanılı hastaların tanı anındaki puberte evrelerin bakıldığında %54.1'inin tanı anında prepubertal evrede olduğu saptanmıştır

3) İkincil osteoporoz tanılı hastaların birincil hastalık tanı yılı ortalaması 6.39±5.13 yıl idi. Hastalarda birincil hastalık olarak ; kronik inflamatuar hastalık oranı %45.9 (n:28), nöromüskuler hastalık oranı %26.2, immün yetmezlik oranı %13.1 (n:8), akut lenfoblastik lösemi oranı %8.2 (n:5), metabolik hastalık oranı %8.2 (5), solid organ nakli oranı %8.2 (n:5), kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılma oranı %6.6 (n:4), epilepsi oranı %6.6 (n:4), olarak bulundu. Kronik inflamatuar hastalığı olan 28 hastadan 19'unda romatolojik hastalık (dermatomyozit, sistemik lupus eritamatozus, kronik rekürren multifokal osteomyelit..vb), 9 hastada çölyak hastalığı, 3 hastada da kronik graft versus host hastalığı mevcuttu.

4) İkincil osteoporoz tanılı hastalardaki ek endokrin hastalıkları incelendi. Hastalarda obezite oranı %9.8, Tip 2 diyabetes mellitus oranı %6.6, hipotiroidi oranı %3.1, Tip 1 diyabetes mellitus oranı %3.1, hipogonadizm oranı %1.6 idi, bir olgu ek puberte prekoks tanısı almıştı.

5) İkincil osteoporoz tanılı hastaların %78.7'sinde herhangi bir ya da daha fazla kronik ilaç kullanımı saptandı. Hastalarda sistemik steroid kullanımı oranı %59, kemoterapi ilaçları kullanımı oranı %23, immünsupresif ajan kullanım oranı %19.7, antiepileptik ilaç kullanımı oranı %8.2, inhale steroid kullanımı oranı %4.9, L-Tiroksin kullanımı oranı

%3.3, İVİG kullanımı oranı %1.6, antitüberküloz ilaç kullanımı oranı %1.6 idi. Hastalardan %1.6'sı testostoron, %1.6'sı östrojen, %1.6'sı büyüme hormonu kullanıyordu .

6) İkincil osteoporoz tanılı hastaların başvurudaki aktivasyon skoru ortalaması 3.05±1.58 olarak saptandı. Yedi hastada immobilizasyon mevcuttu. Bu hastaların immobilizasyon süre ortalaması 6.70±5.56 yıldı.

7) Hastalarda tedavi öncesi kemik ağrısı görülme oranı %49.2 idi. Bunlardan sırt ağrısı olan hasta oranı %37.7, bel ağrısı olan hasta oranı %37.7 idi. Hastalarımızın tümünde tedavi öncesi vertebral kırık saptandı (n:61). Bu hastaların ilk kırık yaş ortalaması 6.63±4.31 yıl idi. Uzun kemik kırıklarında %7.9 ile en fazla kırılan kemik femur olarak saptandı. Hastaların %12.8'inde tedavi öncesi travma dışı kırık mevcuttu. %15.8 hastada yıla düşen uzun kemik kırık sayısı 1, %7.9'unda 2 idi.

8) İkincil osteoporoz tanısı alan hastalarda tanı anında 1 hastada hipokalsemi saptandı, hipofosfatemisi olan hasta yoktu. On dokuz hastada D vitamini eksikliği saptandı. Yaşa göre bakılan normallerine göre 3 hastada spot idrarda bakılan Ca/kreatinin oranı yüksekti. Labaratuvar incelemesinde bakılan kemik metabolizma belirteçleri (Ca, P, ALP, PTH, vitamin D, spot idrar Ca/kreat) ortalamaları normal değerler arasında saptandı.

9) İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tanı anındaki DEXA incelemesi değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki Total KMY ort ± SS'sı 0.47±0.16 gr/cm olarak saptandı. Hastaların başvuru anındaki takvim yaşına göre Z skor ortalaması -3.62±1.16 saptandı. Kemik yaşına göre bakılan Z skoru ortalaması -2.91±1.60 olarak saptandı. Boy yaşına göre bakılan Z skoru ortalaması -2.77±1.63 olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki total KMİ ort ± SS'sı 19.76±10.51 gr, L_1-L_4 vertebra yüzölçümü ort ± SS'sı 38.30±9.88 cm^2 olarak saptandı.

10) İkincil osteoporoz tanılı hastalarda Bifosfonat ve ek tedavi alan hastalar incelendi. Takipli olan 43 hastanın hepsine Bifosfonat tedavisi uygulandı. Zoledronik asit tedavisi alan hastalar %72.1, Alendronat tedavisi alan hastalar %11.6, Pamidronat tedavisi alan hastalar %23.3 oranında idi. Bir hasta ek tedavi olarak Denasumab aldı.

11) Otuz bir hasta Zoledronik asit tedavisi aldı. Zoledronik asit tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 0.05mg/kg/doz idi. Hastaların Zoledronik asit tedavisi alma süre ortalaması 0.83±0.45 yıl idi. Beş hasta Alendronat tedavisi aldı. Alendronat tedavisi alan tüm hastalarda tedavi dozu 70 mg/hafta idi. Hastaların Alendronat tedavisi alma süre

ortalaması 1.00±0.61 yıl idi. On hasta Pamidronat tedavisi aldı. Pamidronat tedavisi alan tüm hastaların tedavi dozu 1mg/kg/doz idi, hastaların Pamidronat tedavisi alma süresi ortalama 1.65±1.08 yıl idi. Bir hasta hem Alendronat hem de Pamidronat, 2 hasta hem Zoledronik asit hem de Pamidronat tedavilerini aldı.

12) İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayında boy SDS, VKİ, % VKİ ve puberte durumları incelendi. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan boy SDS'leri, VKİ'leri ve %VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 hastanın pubertesinde ilerleme oldu.

13) İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik patolojileri incelendi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kemik ağrısı oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi öncesi kemik ağrısı olan 27 hastanın 20'sinde (%74.1) tedavi sonrası ağrı saptanmadı. Ayrıca ağrısı olmayan hastalarda tedavi sonrası da ağrı görülmedi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kırık oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Tedavi öncesi kırığı olan 43 hastanın 14' ünde (%32.5) tedavi sonrası kırık saptanmadı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası travmatik olmayan kırık oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Travmatik olmayan kırığı olmayan 32 hastanın sadece 1'inde tedavi sonrası travmatik olmayan kırık görüldü.

14) Tedavi öncesi uzun kemik kırığı olan 2 hastada tedavi sonrası uzun kemik kırığı görülmedi. Vertebral patolojiler boyut kaybı, kama, bikonkav ve çökme fraktürü yönünden incelendi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası torakal vertebra patolojileri oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Tedavi öncesi torakal vertebra patolojisi olan 26 hastanın 11' inde (%42.3) tedavi sonrası Torakal vertebra patolojisi saptanmadı. Torakal vertebra patolojisi olmayan hastalarda tedavi sonrası torakal vertebra patolojisi görülmedi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası Lumber vertebralarda patoloji varlığı oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi öncesi lumber vertebra patolojisi olan 31 hastanın 19' unda (%61.3) tedavi sonrası lumber vertebra patolojisi saptanmadı.. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası skolyoz oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

15) İkincil osteoporoz tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik metabolizması belirteçleri incelendi. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum, fosfor, ALP, vitamin D ve PTH değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

16) Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. Ayda bakılan KMY ortalamaları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMY ortalamaları tedavi

öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMİ değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMİ değerleri tedavi öncesine göre artışı anlamlı bulundu. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası L_1-L_4 vertebraları yüzölçümü ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMY Z skoru değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Tedavi sonrasında KMY Z skoru artışı anlamlı bulundu. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Boya göre KMY Z skoru değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası Boya göre KMY Z skoru değerleri tedavi öncesine göre daha fazla idi. Tedavi sonrasında boya göre KMY Z skoru artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

17) Kronik steroid kullanımı olan 23 hastanın bifosfonat tedavisi öncesi ve tedaviden 6. ay sonraki antropometrik özellikleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi VKİ ortalama±SD'si 17.6±4.4, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 18.2±4.3 olarak saptandı Hastaların tedavi öncesi %VKİ ortalama±SD'si 95±25, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 91±22.2 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların tedavi öncesi boy SDS ortalama±SD'si -1.74±2.3, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si -1.72±1.95 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.921$). Tedavi öncesi total KMY ortalama±SD'si 0.422±0.159, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 0.530±0.163 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

18) Kronik steroid kullanımı olmayan diğer ikincil osteoporoz hastalarının bifosfonat tedavisi öncesi ve tedaviden 6. ay sonraki antropometrik özellikleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi VKİ ortalama±SD'si 16.8±4.19, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 18.3±5.53 olarak saptandı Hastaların tedavi öncesi %VKİ ortalama±SD' leri, ve boy SDS ortalama±SD'leri tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. ($p>0.05$). Hastaların tedavi öncesi total KMY ortalama±SD'si 0.394±0.154, tedavi sonrası 6. ayda bakılan ortalama±SD'si 0.482±0.147 olarak saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

19) Kronik steroid kullanımı olmayan diğer hastaların bifosfonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda bakılan total KMY'leri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası 6. aydaki total KMY ortalamasında tedavi öncesine göre 0.087±0.052 gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Hastaların bifosfonat tedavisi aldıktan 6 ay sonra ve en son bifosfonat tedavisi aldıktan sonra bakılan total

KMY'leri karşılaştırıldığında; aralarındaki delta KMY değişimi 0.053±0.08 gr/cm^2 olarak saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.07). Hastaların tedavi öncesi ve en son aldığı bifosfonat tedavisi sonrası total KMY değerleri karşılaştırıldığında ise 0.141±0.008gr/cm^2 'lik bir artış olduğu saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001).

20) Kronik ilaç kullanımı olan hastalar steroid kullanımı olanlar ve diğer kronik ilaç kullanımı olanlar olarak iki grupta incelendi. Steroid hastalar ile diğer kronik ilaç kullanan hastaların Total KMY yüzde değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

21) İkincil osteoporoz tanılı hastalarda kronik steroid kullanan hastaların başvuru yaş ortalaması 11.1±5.2 yıl, diğer hastaların başvuru yaş ortalaması 10.7±4.4 yıl olarak saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.928). Kronik steroid kullanımı olan hastaların başvuru boy SDS ortalaması -1.74±2.3 , diğer hastalarda bu ortalama -2±2.3 olarak saptandı; iki grup arasında istetsitiksel bir fark yoktu (p=0.627). Kronik streoid kullanımı olan ve diğer hastaların hastaların başvuru VKİ, %VKİ, KMİ, KMY, yüzölçüm değerleri karşılaştırıldı, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Karşılaştırılan parametrelerin p değerleri sırası ile 0.653, 0.358, 0.339, 0.602, 0.928). Kemik ağrısı başvuruda kronik steroid kullanımı olan hastaların %76 hastada , diğer grupta %40 hastada mevcuttu. Kemik kırığı başvuruda her iki grupta da tüm hastalarda mevcuttu.

22) Bifosfonat tedavisi alan hastalarımızdan 1 (%2.3) hastada yan etki olarak ateş gözlendi. İntravenöz Zoledronik asit infüzyonu ardından yaklaşık 2 saat sonra ateş yüksekliği kayıt edildi.

Sonuç olarak ikincil osteoporoz; osteoporoza neden olan birincil hastalık, kronik ilaç kullanımı, birincil hastalığın tanı yılı, kronik ilaç kullanım süresi, mobilizasyon durumu gibi birçok faktörden etkilenen bir durumdur. Bifosfonatlar çocukluk çağı ikincil osteoporozunun tedavisinde, osteoporoz sonucu oluşan kırık insidansının azaltılmasında etkili bir tedavi yöntemidir.

9. KAYNAKÇA

1. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. European Journal of Endocrinology. 2008;159(suppl_1):S33-S9.
2. Vrinda Saraff V. Osteoporosis in children: diagnosis and management. European Journal of Endocrinology. 2015;173:R185-R97.
3. al CZe. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012;3(12):174-82.
4. Ahmed S, Elmantaser M. Secondary osteoporosis. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2009;16:170-90.
5. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. Eur Spine J. 2001;10 Suppl 2:S86-95.
6. Morgan EF, Gerstenfeld LC. The bone organ system: form and function. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 15-35.
7. Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. Pathol Biol (Paris). 2005;53(10):576-80.
8. Park D, Ortinau L, Hoggatt J, Scadden DT. The skeletal stem cell. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 75-98.
9. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015;2015:421746.
10. Robey PG, Boskey AL, Leikin S. The regulatory role of matrix proteins in mineralization of bone. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 165-87.
11. BAILEY DA, MCKAY HA, MIRWALD RL, CROCKER PRE, FAULKNER1 RA. A Six-Year Longitudinal Study of the Relationship of Physical Activity to Bone Mineral Accrual in Growing Children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH. 1999;14(10).
12. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone. 2010;46(2):294-305.

13. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. J Bone Miner Res. 2006;21(9):1489-95.

14. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical D. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J Clin Densitom. 2014;17(2):219-24.

15. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(6):454-60.

16. Palomo T, Vilaca T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(6):381-8.

17. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. 2014;164A(6):1470-81.

18. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167A(12):2869-92.

19. Nasomyont N, Gordon CM. Osteoporosis in childhood and adolescence. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 911-50.

20. FROST HM. Bone“Mass” andthe“Mechanostat”: A Proposal. THE ANATOMICAL RECORD. 1987(219):1-9.

21. Aronson E, Stevenson SB. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. J Pediatr Health Care. 2012;26(3):193-9.

22. Yasar E, Adiguzel E, Arslan M, Matthews DJ. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(1):17-26.

23. Sochett EB, Makitie O. Osteoporosis in chronically ill children. Ann Med. 2005;37(4):286-94.

24. Dubrovsky AMK, Goldring SR, Lane NE. Osteoporosis associated with rheumatologic disorders. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 1309-24.

25. Blaschke M, Koepp R, Cortis J, Komrakova M, Schieker M, Hempel U, et al. IL-6, IL-1beta, and TNF-alpha only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption. Adv Clin Exp Med. 2018;27(1):45-56.

26. A K, Rouster-Stevens, Klein-Gitelman MS. Bone health in pediatric rheumatic disease. Current Opinion in Pediatrics. 2005(17):703—8.

27. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(2):83-103.

28. Kaste SC. Skeletal toxicities of treatment in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2 Suppl):469-73; discussion 86.

29. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2 Suppl):474-8; discussion 86.

30. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of the literature. J Psychosom Res. 2017;98:87-97.

31. JAYASENA A, ATAPATTU N, LEKAMWASAM S. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review. International Journal of Rheumatic Diseases. 2015(18):287–93.

32. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Osteoporos Rep. 2014;12(3):289-99.

33. van Bodegraven AA, Mulder CJJ, Bravenboer N. Osteoporosis associated with gastrointestinal disorders: celiac and inflammatory bowel diseases. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 1069-82.

34. Zylberberg HM, Lebwohl B, Green PHR. Celiac Disease-Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(6):754-62.

35. Talathi S, Nagaraj P, Jester T, Maclin J, Knight T, Barnes MJ. Relations between disease status and body composition in pediatric inflammatory bowel disease. Eur J Pediatr. 2020;179(10):1499-505.

36. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(2):433-41.

37. Hind K, Truscott JG, Conway SP. Exercise during childhood and adolescence: a prophylaxis against cystic fibrosis-related low bone mineral density? Exercise for bone health in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008;7(4):270-6.

38. Stagi S, Cavalli L, Bertini F, Signorini C, Cerinic MM, Martino Md, et al. Comparison of bone mass and quality determinants in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) and juvenile idiopathic arthritis (JIA)

. PEDIATRIC LUPUS. 2014(23):1392–406.

39. Al-Agha AE, Bawahab NS, Nagadi SA, Alghamdi SA, Felemban DA, Milyani AA. Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy. Saudi Med J. 2020;41(2):138-43.

40. Saha MT, Sievanen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. Osteoporos Int. 2009;20(8):1401-6.

41. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

. BMC Endocrine Disorders. 2014;33(14).

42. Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, Leijonhufvud I, Akesson K, Giwercman YL, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(2):189-95.

43. Sarezky MD, Corwin DJ, Harrison VS, Jacobstein C. Hyperthyroidism Presenting With Pathologic Fractures. Pediatrics. 2016;137(2):e20150169.

44. Hogler W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures: scrutinizing the evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(3):281-9.

45. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. Eur J Endocrinol. 2008;159 Suppl 1:S33-9.

46. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020;12:1759720X20969262.

47. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. Pediatr Radiol. 2019;49(3):283-96.

48. Makitie O, Doria AS, Henriques F, Cole WG, Compeyrot S, Silverman E, et al. Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. J Pediatr. 2005;146(3):395-401.

49. Saraff V, Hogler W. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children: diagnosis and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(6):R185-97.

50. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-

prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019;22(4):453-71.

51. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. IMAJ-RAMAT GAN-. 2003;5(7):509-15.
52. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Karsenty G, Rauch F. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2004;34(6):226-42.
53. Golden NH, Abrams SA, Committee on N. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics. 2014;134(4):e1229-43.
54. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. Am J Clin Nutr. 2003(77):257–65.
55. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. Eur Spine J. 2003;12 Suppl 2:S142-6.
56. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. Eur J Pediatr. 2003;162(11):735-51.
57. Yildiz N, Alpay H. Use of Biphosphonates in Pediatric Nephrology Biphosphonates in Pediatric. Turkish Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;20(02):132-41.
58. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):400-9.
59. Christou J, Johnson AR, Hodgson TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children--a review. Int J Paediatr Dent. 2013;23(5):330-7.
60. Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. Horm Res Paediatr. 2014;82(5):290-302.
61. Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(1):19-31.
62. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. Drugs. 2017;77(6):679-95.
63. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-Lopez B, Mir-Perello C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Perez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and

treatment of secondary osteoporosis in children. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18(1):20.

64. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J Paediatr Child Health. 2018;54(3):223-33.

65. Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, Schoenau E, Semler O. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):219.

66. McClung MR. Denosumab for the treatment of osteoporosis. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 1737-55.

67. Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI

. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions

. 2018;1(18):76-80.

68. Civitelli R, Mohseni M. Calcitonin in osteoporosis. Marcus and Feldman's Osteoporosis2021. p. 1771-90.

69. Xie J, Guo J, Kanwal Z, Wu M, Lv X, Ibrahim NA, et al. Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. Int J Endocrinol. 2020;2020:3236828.

70. Minisola S, Cipriani C, Grotta GD, Colangelo L, Occhiuto M, Biondi P, et al. Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11:1759720X19877994.

71. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. Clin Orthop Relat Res. 1981(159):111-22.

72. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(4):280-93.

73. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.

74. GENANT HK, WU CY, KUIJK CV, NEVITT MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique

. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH. 1993;8(9).

75. [Available from: http://www.ceddcozum.com/.

76. Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD. Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. J Bone Miner Metab. 2015;33(5):560-8.

77. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2021;16(1):609.

78. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. Bone. 2019;121:60-7.

79. Al-Agha AE, Hayatalhazmi RS. Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. A 13-year experience. Saudi Med J. 2015;36(11):1312-8.

80. Wiedemann A, Renard E, Hernandez M, Dousset B, Brezin F, Lambert L, et al. Annual Injection of Zoledronic Acid Improves Bone Status in Children with Cerebral Palsy and Rett Syndrome. Calcif Tissue Int. 2019;104(4):355-63.

81. Naithani R, Seth T, Tandon N, Chandra J, Pati H, Choudhry VP. Safety of Zoledronic Acid in Patients with Thalassemia Associated Low Bone Mineral Density. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018;34(2):345-6.

82. Martin Siguero A, Areas Del Aguila VL, Franco Sereno MT, Fernandez Marchante AI, Perez Serrano R, Encinas Barrios C. Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children. Farm Hosp. 2015;39(6):350-4.

83. Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, Chiba K, Yamaide F, Nakano T, et al. Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):36.

84. Zacharin M, Lim A, Gryllakis J, Siafarikas A, Jefferies C, Briody J, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating the Use of Zoledronic Acid in Duchenne Muscular Dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(8):2328-42.

85. Harada D, Kashiwagi H, Ueyama K, Oriyama K, Hanioka Y, Sakamoto N, et al. Monthly intravenous alendronate treatment can maintain bone strength in osteogenesis imperfecta

patients following cyclical pamidronate treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(11):1391-7.

86. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. Journal of Bone and Mineral Research. 2015;30(12):2150-7.

87. Sbrocchi AM, Forget S, Laforte D, Azouz EM, Rodd C. Zoledronic acid for the treatment of osteopenia in pediatric Crohn's disease. Pediatr Int. 2010;52(5):754-61.

88. STEELMAN J, ZEITLER P. TREATMENT OF SYMPTOMATIC PEDIATRIC OSTEOPOROSIS WITH CYCLIC SINGLE-DAY INTRAVENOUS PAMIDRONATE INFUSIONS. The Journal of Pediatrics. 2003(142):417-23.

89. Ooi HL, Briody J, Biggin A, Cowell CT, Munns CF. Intravenous zoledronic Acid given every 6 months in childhood osteoporosis. Horm Res Paediatr. 2013;80(3):179-84.

90. Lim A, Simm PJ, James S, Lee SL, Zacharin M. Outcomes of Zoledronic Acid Use in Paediatric Conditions. Horm Res Paediatr. 2020;93(7-8):442-52.

91. Al-Agha AE, Shaikhain TA, Ashour AA. Safety & Efficacy of Cyclic Zoledronic Acid Therapy on Pediatric Secondary Osteoporosis. Glob J Health Sci. 2016;8(8):48648.

92. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, Le May S, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. Eur J Pediatr. 2018;177(6):891-902.

93. Tian C, Wong BL, Hornung L, Khoury JC, Rybalsky I, Shellenbarger KC, et al. Oral bisphosphonate treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy on long term glucocorticoid therapy. Neuromuscul Disord. 2020;30(7):599-610.

94. Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocchi AM, et al. Zoledronic Acid vs Placebo in Pediatric Glucocorticoid-induced Osteoporosis: A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(12):e5222-e35.

95. Zack P, Franck L, Devile C, Clark C. Fracture and non-fracture pain in children with osteogenesis imperfecta. Acta Paediatrica. 2005;94(9):1238-42.

96. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. Childs Nerv Syst. 2012;28(2):283-6.

97. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, et al. Zoledronic acid versus alendronate for the prevention of bone loss after heart or liver transplantation. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4481-90.

98. Yoon JH, Choi Y, Lee Y, Yoo HW, Choi JH. Efficacy and safety of intravenous pamidronate infusion for treating osteoporosis in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021;26(2):105-11.

99. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon C, Hazra R, Spiegel H, Ferreira F, et al. Alendronate Improves Bone Mineral Density in Children and Adolescents Perinatally Infected With Human Immunodeficiency Virus With Low Bone Mineral Density for Age. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1281-8.

100. Bowden SA, Jessup AB, Akusoba CI, Mahanb JD. Zoledronic Acid in Non-Ambulatory Children and Young Adults with Fragility Fractures and Low Bone Mass Associated with Spastic Quadriplegic Cerebral Palsy and Other Neuromuscular Disorders. Journal of Endocrinology and Diabetes Mellitus. 2015(3):34-41.

101. Celin MR, Simon JC, Krzak JJ, Fial AV, Kruger KM, Smith PA, et al. Do Bisphosphonates Alleviate Pain in Children? A Systematic Review. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(5):486-504.

102. Sees JP, Sitoula P, Dabney K, Holmes L, Rogers KJ, Kecskemethy HH, et al. Pamidronate Treatment to Prevent Reoccurring Fractures in Children With Cerebral Palsy. J Pediatr Orthop. 2016;36(2).

103. Ooi HL, Briody J, McQuade M, Munns CF. Zoledronic acid improves bone mineral density in pediatric spinal cord injury. J Bone Miner Res. 2012;27(7):1536-40.

104. ALLINGTON N, VIVEGNIS D, GERARD P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder : a clinical study

. Acta Orthopædica Belgica. 2005;71(1).

105. Naithani R, Seth T, Tandon N, Chandra J, Choudhry VP, Pati H, et al. Zoledronic Acid for Treatment of Low Bone Mineral Density in Patients with Beta Thalassemia Major. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018;34(4):648-52.

106. Lee JM, Kim JE, Bae SH, Hah JO. Efficacy of pamidronate in children with low bone mineral density during and after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Res. 2013;48(2):99-106.

107. TONINO RP, MEUNIER PJ, EMKEY R, RODRIGUEZ-PORTALES JA, MENKES C-J, WASNICH RD, et al. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85.

108. Kim SD, Cho BS. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy. Nephron Clin Pract. 2006;102(3-4):c81-7.

109. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:576.

110. Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Hogler W, McQuade M, et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. Bone. 2007;41(3):366-70.

111. Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. J Pediatr. 2004;145(5):701-4.