



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TERİPARATİD İLE TEDAVİ EDİLEN OSTEOPOROZLU
HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZGE KARAKÖK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. DİLEK GOGAS YAVUZ

2020, İSTANBUL



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TERİPARATİD İLE TEDAVİ EDİLEN OSTEOPOROZLU
HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZGE KARAKÖK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. DİLEK GOGAS YAVUZ

2020, İSTANBUL

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan ve kendime örnek aldığım saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz'a,

Dört yıllık asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimleri ile mesleki eğitimimde emekleri olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve tüm iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve kardiyoloji anabilim dalı öğretim üyelerine, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma,

Zorlu asistanlık sürecinde birbirimize hep destek olduğumuz ve en zor günde bile birlikte gülebildiğimiz dostlarım Dr. Tuğçe Bozkurt, Dr. Damla Balcı, Dr. Tuğba Kıratlı Yolcu, Dr. Günay Yolcu, Dr. Özge Can Bostan ve Dr. Hayri Bostan'a,

Beni bugünlere getiren, hayatım boyunca hep yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim değerli annem, babam ve kardeşime, her daim destekçim olan ve varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Akgün Karakök'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGE KARAKÖK

Ağustos 2020, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Osteoporozun Önemi	6
2.2. Osteoporozun Tanımı	7
2.3. Osteoporozun Sınıflaması:.....	7
2.4. Kemik Fizyolojisi:	9
2.4.1. Kemik yapısı:	9
2.4.2 Kemik hücreleri:	10
2.4.3. Kemik yeniden yapılanması (Remodeling)	11
2.4.4. Kemik yeniden yapılanmasının düzenlenmesi	13
2.4.5. Kemik Döngüsünün Belirteçleri	14
2.5. Osteoporoz Patogenezi:	16
2.6. Osteoporoz Risk Faktörleri:	17
2.7. Osteoporoz Tanısı.....	17
2.7.1 Kemik mineral yoğunluğu ölçümü	18
2.7.2. Vertebral görüntüleme.....	19
2.7.3. Laboratuvar değerlendirme.....	20
2.8. Kırık Riskinin Değerlendirilmesi	21

2.9. Osteoporoz Tedavisi	23
2.9.1. Nonfarmakolojik tedavi.....	23
2.9.2. Farmakolojik tedavi.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta seçimi	36
3.2. Değerlendirilen parametreler.....	36
3.2.1. Kemik dansitometresi.....	36
3.2.2. Vertebra kırık değerlendirmesi	37
3.2.3. Biyokimya parametreleri	38
3.3. İstatistiksel metod.....	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı	7
Tablo 2: Sekonder osteoporoz nedenleri.....	8
Tablo 3: Kemik döngüsünün belirteçleri.....	15
Tablo 4: Osteoporoz risk faktörleri.....	17
Tablo 5: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için endikasyonlar	19
Tablo 6: Vertebral görüntüleme için endikasyonlar	20
Tablo 7: Sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması.....	21
Tablo 8: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların endikasyonları	27
Tablo 9: Osteoporoz tedavisinde onaylanan ilaçların kırık azaltıcı etkileri.....	28
Tablo 10: Bisfosfanatların uygulanma yolları ve dozları.....	30
Tablo 11: Teriparatid reçete edilmiş 141 hastanın demografik ve fizik muayene verileri	41
Tablo 12: Teriparatid reçete edilmiş 141 hastanın osteoporoz değerlendirmesi, kemik dansitometresi, vertebra grafi incelemesi ve biyokimya laboratuvar sonuçları	42
Tablo 13: Teriparatid tedavisini 6 ay ve daha uzun süre kullanan hastaların demografik ve fizik muayene verileri.....	43
Tablo 14: Teriparatid tedavisini 6 ay ve daha uzun süre kullanan hastaların osteoporoz, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmesi.....	44
Tablo 15: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan 72 hastanın kemik dansitometre ve biyokimya verileri	46

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Kemik yeniden yapılanması (remodeling) 4 aşamadan oluşmaktadır:.....	13
Şekil 2: Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi[27]	13
Şekil 3: Kırık riski değerlendirilmesi için önerilen algoritma[53].....	23
Şekil 4: AACE/ACE 2020 postmenapozal osteoporoz tedavi algoritması[57]	25
Şekil 5: Vertebra deformitelerinin semikantitatif görsel sınıflaması (Genant metodu)[87]	37
Şekil 6: 2016-2019 yılları arasında teriparatid tedavisi reçete edilen ve takip edilen hastalar	40
Şekil 7: Femur boynu ve lomber vertebra KMY izlemi.....	47
Şekil 8: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan hastaların osteokalsin takip verileri	47
Şekil 9: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan hastaların CTx takip verileri	48
Resim 1a: Normal kemik dokusu elektron mikroskopi görüntüsü	17
Resim 1b: Osteoporotik kemik dokusu elektron mikroskopi görüntüsü.....	17
Resim 2: Grade 1 deformite.....	38
Resim 3: Grade 2 ve 3 deformite.....	38

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D₃: 1,25 dihidroksi vitamin D

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ACE: American College of Endocrinology

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BMU: Basic multicellular units

BSAP: Kemik spesifik alkalen fosfataz

CTx: Tip-1 kollojen C-terminal çapraz bağlı telopeptid

FRAX: Fracture Assesment Tool

GnRH: Gonadotropin salıcı hormon

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

L: Lomber vertebra

NOF: National Osteoporosis Foundation

NTx: Tip 1 kollojen N- terminal telopeptid

OP: Osteoporoz

OPG: Osteoprotegerin

PINP: Prokollojen tip I N propeptid

PTH: Paratiroid hormon

RANK: Receptor activator of nuclear faktör kappa-β

RANKL: Receptor activator of nuclear faktör kappa-β ligand

SD: Standart deviasyon (standart sapma)

SSRI: Selektif serotonin reuptake inhibitörler

ÖZET

Giriş ve amaç: Osteoporoz kemik kütlesinde azalma, kemik mikro-mimarisinde bozulma ve kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporotik kırıklar, morbidite ve mortalite artışı, düşük yaşam kalitesi ve yüksek sağlık maliyetleri ile sonuçlanır. Anabolik bir antiosteoporotik ilaç olan teriparatid tedavisi ile şiddetli osteoporozu olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda (KMY) artış ve kırık riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kullanım süresi limitli olduğundan tedavi etkinliği için tedaviye uyum ve ilaca devamlılık önemli bir faktördür.

Bu çalışmanın amacı, kırıklı osteoporoz nedeni ile teriparatid tedavisi başlanmış hastalarda teriparatid tedavisi ile etkinlik, güvenlilik, tedavi uyumu ve kemik mineral yoğunluğu ve laboratuvar verilerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2016-2019 yılları arasında teriparatid reçete edilmiş 141 osteoporoz hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarda mevcut demografik, radyolojik ve biyokimyasal verileri, tedavi süreleri ve yan etkiler kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası kemik döngü belirteçleri ve KMY değerleri karşılaştırıldı. Nümerik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi, gruplar arası karşılaştırmalar ANOVA ve ki-kare testi ile yapıldı.

Bulgular: Tedaviyi tamamlamış veya süresinden önce bırakmış 85 hasta değerlendirildiğinde teriparatid kullanım süresi $13,6 \pm 6$ ay ve 18 aylık tedavi süresini tamamlayan vaka oranı %46 olarak bulundu. Yan etki nedeni ile tedavi kesilme oranı %6,1 idi. Altı ay ve üzeri süre ile teriparatid kullanan hastalarda 18 ay sonunda başlangıca göre L1-4 vertebra ($p < 0,0001$) ve femur boynu ($p = 0,04$) KMY değerlerinde anlamlı artış görüldü. Kemik yapım belirteçleri olan alkalen fosfataz ($p = 0,001$) ve osteokalsin ($p < 0,0001$) seviyelerinde ve yıkım belirteci olan Tip-1 kollojen C-terminal çapraz bağlı telopeptid ($p < 0,0001$) seviyesinde 18 ay sonunda başlangıca göre anlamlı artış saptandı.

Sonuç: Yan etki olmadığı sürece tüm hastaların ilaca devam etmeleri beklenirken tedaviyi tamamlayan hasta oranı %46 olarak saptanmıştır. Tedavi uyumu düşüktür. Tedavi uyumsuzluğunun nedenleri açık değildir. Yan etki nedeni ile tedavi kesilme

oranı %6,1 olarak görülüp genel olarak teriparatid tedavisinin 18 aylık izlemde güvenli olduğunu düşündürmektedir. Retrospektif veriler teriparatid tedavisi ile lomber vertebra ve kalça KMY değerlerinde etkin bir artış olduğunu göstermiştir. Tedavi uyum ve devam başarısını artırmak için hasta eğitim ve takip programlarının geliştirilmesi üzerinde çalışılmalıdır.

ABSTRACT

Background: Osteoporosis is a progressive metabolic bone disease with decreased bone mass, destroyed bone microarchitecture, and increased bone fragility. Osteoporotic fractures result in increased morbidity and mortality, low quality of life and high health costs. Teriparatide, an anabolic antiosteoporotic drug, has been shown to increase bone mineral density and decrease the risk of fractures in patients with severe osteoporosis. Since the duration of use is limited, compliance to treatment and persistence of the drug is an important factor for treatment efficacy.

The aim of this study is to retrospectively evaluate the efficacy, safety, treatment compliance and its effects on bone mineral density (BMD) and laboratory data with teriparatide treatment in patients who have started teriparatide treatment due to fractured osteoporosis.

Methods: In our study, 141 osteoporosis patients who were prescribed teriparatide between the years 2016-2019 at the Marmara University Pendik Training and Research Hospital Endocrinology Department were included. The demographic, radiological and biochemical data of the patients, duration and side effects of the treatment were recorded. Bone turnover markers and BMD values were compared before and after the treatment. Numerical data are stated as numbers and percentages, comparisons between groups were made with ANOVA and chi-square test.

Result: 85 patients who stopped treatment before the expected time or completed were evaluated, the duration of teriparatide use was 13.6 ± 6 months and the ratio of patients who completing the 18 months treatment period was 46%. The cessation ratio of treatment due to side effects was 6.1%. In patients using teriparatide for 6 months or more, there was a significant increase in BMD values of L1-4 vertebrae ($p < 0.0001$) and femoral neck ($p = 0.04$) after 18 months. The levels of alkaline phosphatase ($p = 0.001$) and osteocalcin ($p < 0.0001$), which are bone formation markers, and Type-1 collagen C-terminal cross-linked telopeptide (CTx) ($p < 0.0001$), which is the resorption marker, increased significantly from baseline at the end of 18 months.

Conclusion: Unless there was a side effect, all patients were expected to continue taking the drug, while the ratio of patients completing the treatment was 46%. Treatment compliance is low. The causes of treatment incompatibility are not clear.

The cessation ratio of treatment due to side effects was found to be 6.1%, suggesting that generally teriparatide therapy is safe for 18 months of follow-up. Retrospective data showed an effective increase in lumbar spine and hip BMD values with teriparatide treatment. In order to increase treatment compliance and attendance success, development of patient education and follow-up programs should be studied.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma, kemik mikro-mimarisinde bozulma ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Tüm dünyada yaşlanan nüfusun artması ile osteoporoz bir pandemi haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanda osteoporoz olduğu tahmin edilmektedir[1]. 50 yaş üzeri her 3 kadından birinde ve her 5 erkekten birinde yaşamları boyunca en az bir kez osteoporotik kırık gelişeceği tahmin edilmektedir. 2000 yılında dünyada 50 yaş üzeri bireylerde görülen yeni osteoporotik kırık sayısı yaklaşık 9 milyon olup bu kırıklar en sık kalça, vertebra ve ön kolda görülmektedir[2]. Osteoporotik kırıklar akut ağrı, fonksiyon kaybı nedeni ile fiziksel sakatlık, morbidite ve mortalite artışı, düşük yaşam kalitesi ve yüksek sağlık maliyetleri ile sonuçlanır. Osteoporoz tedavisinde temel amaç kırıkları önlemektir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre antirezorptif ve anabolik etkili olarak sınıflanır. Türkiye’de kullanılmakta olan tek anabolik ajan teriparatiddir. Teriparatid (rekombinant insan paratiroid hormonu (1-34) şiddetli postmenapozal osteoporoz, steroid ilişkili osteoporoz ve erkek osteoporozu tedavisinde endikedir. Teriparatid tedavisi ile şiddetli osteoporozu olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda artış ve kırık riskinde azalma olduğu gösterilmiştir[3, 4]. Teriparatid tedavisinin süresi 18-24 aydır. Türkiye’de 18 ay kullanım onayı vardır ve 2016 yılından beri şiddetli osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Klinik gözlemlerde günlük subkutan enjeksiyon olarak uygulanan teriparatid tedavisine uyumda aksamalar olduğu izlenmektedir. Kullanım süresi limitli olan teriparatid tedavisinin tam terapötik faydasını elde etmede tedaviye uyum ve devamlılığın önemi açıktır.

Bu çalışmanın amacı, kırıklı osteoporoz nedeni ile teriparatid tedavisi başlanmış olan hastalarda, ilacın gerçek yaşam devamlılık, etkinlik, güvenlik verilerinin ve kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolizma biyokimya parametrelerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporozun Önemi

Tüm dünyada yaşlanan nüfusun artması ile osteoporoz bir pandemi haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanda osteoporoz olduğu tahmin edilmektedir[1]. Altmış yaşındaki kadınların onda birinde, 70 yaşındaki kadınların beşte birinde, 80 yaşındaki kadınların beşte ikisinde ve 90 yaşındaki kadınların üçte ikisinde OP olduğu düşünülmektedir[5]. 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üstü 10,2 milyon insanda osteoporoz, 43,4 milyon insanda düşük kemik yoğunluğu olduğu tahmin edilmektedir[6]. Kadınlarda menapoz sonrası, erkeklerde yaşın ilerlemesi ile birlikte kemik zayıflar ve nöromusküler fonksiyon azalır. Bu değişiklikler kırık riskinde artışa neden olur. Bu kırıklar sebebi ile osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunu olup osteoporotik kırıklar, engelliliğin en sık nedenlerinden biridir ve dünyanın pek çok yerinde tıbbi bakım maliyetlerine büyük katkıda bulunmaktadır[7]. 50 yaş üzeri her 3 kadından birinde ve her 5 erkekten birinde yaşamları boyunca en az bir kez osteoporotik kırık gelişeceği tahmin edilmektedir. 2000 yılında dünyada 50 yaş üzeri bireylerde görülen yeni osteoporotik kırık sayısı yaklaşık 9 milyon olup bunların 1,6 milyonu kalça kırığı, 1,4 milyonu vertebra kırığı ve 1,7 milyonu ön kol kırığıdır[2]. Kalça, vertebra ve el bileği kırık riski yaşam boyu kadınlar için %40, erkekler için %13'tür[8]. 35 yaş üzeri kişilerde kalça kırığı sayısının 2025 yılında 3,94 milyon, 2050 yılında 6,26 milyon olacağı tahmin edilmektedir[2]. Kırık riski yüksek olup tedavi açısından uygun kadın sayısı ile tedavi gören kadın sayısı arasında büyük bir açık vardır. Avrupa verilerine göre yüksek riskli kadınların yaklaşık %57'sinin kemik spesifik tedavi almadığı gösterilmiştir. Daha önce fragilite kırığı yaşamış hastaların %20'sinden azının gelecekteki kırıkları önlemek için tedavi aldığı görülmüştür[9]. Avrupa'da osteoporotik kırıklar nedeni ile engelliliğe bağlı yaşam yılı kaybı hipertansiyon, romatoid artrit ve malignitelere (akciğer hariç) kıyasla daha fazla görülmüştür[10].

2010 yılında ülkemizde yapılmış olan FRACTURK çalışmasında 50 yaş ve üzeri popülasyonda kadınların %12,9, erkeklerin %7,5'inde osteoporoz saptanmıştır. 50 yaş ve üzeri kişilerde yılda 24.000'den fazla kalça kırığı olduğu tahmin edilmektedir. Bu kırıkların %73'ü kadınlarda ve özellikle 75 yaşından sonra meydana geldiği

görülmüştür[11]. Yaşlanan nüfus artışı ile kalça kırığı riskinde de artış öngörülmektedir.

2.2. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz (OP) kemik kütlesinde azalma, kemik mikro-mimarisinde bozulma ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1994 yılında postmenapozal kadınlar için kemik mineral yoğunluğuna göre, T skoru ile belirtilen osteoporoz tanımı yapmıştır (Tablo-1)[12].

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T SKORU
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	≥ -1
Osteopeni (Düşük kemik kütlesi)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	$\leq -2,5$
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve fragilite kırığı olması	$\leq -2,5$ ve ≥ 1 fragilite kırığı

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

SD: standart deviasyon

2.3. Osteoporozun Sınıflaması:

Osteoporoz, etyolojik nedenlere göre primer ve sekonder olarak 2 ana başlıkta değerlendirilmektedir. Primer osteoporoz da kendi içinde 2 alt gruba ayrılır:

Tip 1 osteoporoz: Kadınlarda menapoz sonrasında östrojen azalmasına sekonder trabeküler kemik kaybı ile oluşur.

Tip 2 osteoporoz: Erkek ve kadınlarda yaşın ilerlemesine bağlı kortikal ve trabeküler kemik kaybı ile oluşur (senil OP)[13].

Bu sınıflandırma dışında olan OP tipleri; gestasyonel OP, juvenil OP, premenapozal OP ve idiyopatik OP olarak sayılabilir.

Osteoporotik vakaların büyük bölümünü senil ve postmenapozal OP oluşturmaktadır.

Sekonder OP yapan nedenler Tablo 2’de gösterilmiştir[12, 14].

Tablo 2: Sekonder osteoporoz nedenleri

Endokrin hastalıklar Cushing sendromu Diyabetes mellitus Hipertiroidi Tirotoksikoz	Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler Sigara kullanımı (aktif/pasif) İmmobilizasyon, yetersiz fizik aktivite Fazla tuz kullanımı Alkol kullanımı Aşırı zayıflık Düşük kalsiyum alımı Fazla vitamin A alımı Sık düşmeler	Gastrointestinal Hastalıklar Malabsorbsiyon (Çölyak hastalığı, Gastrik bypass, İnflamatuvar barsak hastalığı) Primer biliyer siroz Pankreatik hastalık
Genetik Hastalıklar Osteogenezis imperfekta Glikojen depo hastalıkları Kistik fibrozis Hemakromatozis Marfan sendromu Homosisteinüri Hipofosfatazya Porfiri	Hipogonadal durumlar Androjen insensitivitesi Anoreksiya nervosa Hiperprolaktinemi Panhipopituitarizm Erken menapoz (<40 yaş) Atletik amenore Turner, Klinefelter sendromları	Romatolojik hastalıklar Ankilozan spondilit Romatoid artrit Sistemik lupus eritematozus Diğer otoimmün ve romatolojik hastalıklar
İlaçlar Aromataz inhibitörleri Antikonvulzanlar Kemoterapötikler GnRH agonistleri Glukokortikoidler (≥3 ay, ≥5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) Heparin Lityum Takrolimus, siklosporin A Proton pompa inhibitörleri Premenapozal tamoksifen kullanımı Barbituratlar, SSRI Methotreksat Parenteral beslenme Tiazolidindionlar	Hematolojik hastalıklar Hemofili Lösemi ve lenfomalar Multiple myeloma	Nörolojik ve kas-iskelet hastalıkları Epilepsi Multiple skleroz Musküler distrofi Parkinson hastalığı Spinal kord hastalıkları İnme
Diğer durumlar AIDS/HIV Amiloidozis Kronik metabolik asidoz Kronik obstruktif akciğer hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Böbrek yetmezliği	Depresyon Hiperkalsüri Posttransplant kemik hastalığı Sarkoidoz İdiyopatik skolyoz	

2.4. Kemik Fizyolojisi:

2.4.1. Kemik yapısı:

Kemik yaşam boyunca sürekli olarak değişime uğrayan dinamik bir dokudur. Kemik önce yıkılır (rezorbsiyon) sonra yeniden inşa edilir (formasyon). Bu rezorbsiyon ve formasyon döngüsü remodelling olarak adlandırılır ve kemikteki mikro hasarları onarmak ve diğer biyomekanik kuvvetlere yanıt verebilmek amacını taşır.

Kemik dokusu kortikal ve trabeküler (süngerimsi) komponentlerden oluşmakta olup iskelet sistemindeki kemiklerin %80'ini kortikal, %20'sini trabeküler kemik oluşturur[15]. Kortikal kemik, kemik iliği boşluğunu kaplayan bir kabuk görevi görür, kan damarlarını ve sinirleri içeren merkezi bir kanalı çevreleyen Havers kanallarından oluşur. Kortikal kemik denstir ve yüzey alanı dardır. Trabeküler (süngerimsi) kemik ise kortikal kemiğe göre daha az bir yoğunluğa ancak daha geniş bir yüzey alanına sahiptir. Trabeküler kemik, uzun kemiklerin, yassı kemiklerin ve vertebraların merkezini doldurur, metabolik olarak aktiftir. Trabeküler kemik geniş yüzey alanına sahip olması nedeni ile kortikal kemiğe göre daha hızlı bir şekilde yeniden modellenir. Bu da kemik döngüsünün arttığı durumlarda kemik kaybının trabeküler kemikte daha hızlı olacağı anlamına gelir[16]. Bu nedenle postmenapozal kadınlarda kemik kaybının ilk görüldüğü yer vertebralardır. Kemik dokusu, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum ve diğer iyonlar için depo görevinin yanı sıra hematopoezde de görev alır.

Kemiğin sellüler ve non sellüler olmak üzere 2 komponenti vardır. Sellüler komponent 3 tip hücreden oluşur: Osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar. Kemik matriksin %60'ı inorganik maddelerden, %8-10'u sudan ve kalan kısmı da organik maddelerden oluşmaktadır. Organik matriksin %90'ı kollojenden oluşur ve en çok tip 1 kollajen bulunmaktadır. Diğer %10'luk kısım non-kollajenöz proteinlerden oluşur. Bunlar arasında trombospondin, osteopontin ve fibronektin gibi hücre bağlama/sinyalleme proteinleri, matris gla proteini ve osteokalsin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinler ve biglikan ve decorin gibi proteoglikanlar yer alır. Bu proteinler kolajen fibrilleri düzenler, mineralleşmeyi sağlar ve mineral fazın matrikse bağlanmasını etkiler[17]. Kemik matriksinde ayrıca IGF-1/2, Tümör Nekrotizan Faktörler (TNF), osteoprotegerin (OPG), Transforming büyüme faktörü (TGF),

sitokinler, interferonlar ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP2-10) de bulunmaktadır ve bu faktörler kemik döngüsü ve büyümede etki gösterirler.

Kemiğin organik bileşeni, üzerinde mineralleşmenin meydana geldiği bir çerçeve oluşturur. Mineralizasyon, kemik üzerinde, kemik kollajeninden elde edilen gerilme kuvveti ve elastikiyetini tamamlayan mekanik sertliğin özelliğini sağlar. Kemik mineral bileşeni esas olarak hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalleri şeklinde ortaya konan kalsiyum ve fosfattan oluşur[16].

2.4.2 Kemik hücreleri:

Kemik dokusu 3 tip hücreden oluşur: Osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar.

Osteoblastlar: Osteoblastlar mezenkim kökenli olup periostun iç yüzeyinde bulunan osteoprogenitör hücrelerin dönüşümü ile oluşurlar. Organik matriksi sentezler ve mineralizasyonunu düzenlerler. Özellikle kemik yüzeylerinde bulunurlar. Tip 1 kollojen, osteopontin, osteonektin, kemik sialoprotein, biglikan, matris gla-protein, kemik spesifik osteokalsin yapımını sağlarlar[18]. Osteoblastlar üzerinde D vitamini, IGF-1, parathormon ve östrojen için reseptörler vardır. Ayrıca matriks kalsifikasyonu için gerekli olan alkalen fosfataz (ALP) enzimini de içerirler. Daha sonra mineralize olan matriksle kuşatılan osteoblast osteosite dönüşür, osteosit bir dizi kanalikül ile kan akımına bağlıdır.

Osteoblastlar veya kemik iliği stromal osteoblast öncüleri makrofaj koloni uyarıcı faktörü salgılar ve osteoklast progenitörleri üzerindeki reseptörüne (RANK) bağlanan NF-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) olan hücre yüzeyi proteinini sunar. Osteoblastlar ayrıca RANKL için bir tuzak reseptörü görevi gören ve osteoklast farklılaşmasını önleyen protein osteoprotegerini eksprese eder. Paratiroid hormon (PTH) gibi osteotropik ajanlar, osteoblastlar tarafından RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklast farklılaşmasını teşvik edebilir[19].

Osteoblastların %60-80'i apoptoza uğrayıp ölmektedir. Geriye kalanlar ya kemik yüzeyini örten kemik yüzey hücrelerine (bone lining cells) dönüşür ya da mineralize matriksin lakünalarına osteositler olarak gömülürler.

Osteositler: Erişkin iskeletindeki kemik hücrelerinin yüzde 90'ından fazlası osteositlerdir. Osteositlerin ömrü osteoblast ve osteoklastlara göre çok daha uzun olup

25 yıla kadar uzayabilir[20]. Osteositler, mineralize kemik matrisi ile çevrili lakunaların içinde bulunurlar. Dendritik morfolojidedirler. Uzun uzantıları sayesinde lakunokanalikular sisteme bağlanırlar ve komşu osteositler, osteoblastlar ve yüzey osteoblast hücreleri arasında sinyal taşınmasında ve mineral akışında rol oynarlar[21]. Lakunokanalikuler sistem sayesinde osteositler mekanik basınç ve yükleri algılayıp mekanik kemik sensörleri gibi davranırlar. Bu sayede kemiğin mekanik kuvvetlere adaptasyonuna yardımcı olurlar ve kemik yeniden modellenmesinde önemli bir rol oynarlar. Mekanik kuvvetlere yanıt olarak prostaglandinler ve nitrik oksit gibi çeşitli sinyal molekülleri ve fibroblast büyüme faktörü 23'ü (FGF23) üretirler.

Osteoklastlar: Osteoklastlar, hematopoietik kök hücre soyunun mononükleer hücrelerinden kaynaklanan ve birçok faktörün etkisi altında terminal olarak farklılaşmış çok çekirdekli hücrelerdir[21].

RANKL, osteoklastogenez için çok önemli bir faktördür ve osteoblastlar, osteositler ve stromal hücrelerden eksprese edilir. Osteoklast öncüllerinde reseptör RANK'a bağlandığında osteoklast oluşumu indüklenir. Diğer yandan, osteoblastlar, stromal hücreler ve periodontal fibroblastlar gibi çok çeşitli hücreler tarafından üretilen osteoprotegerin (OPG), RANKL'a bağlanır ve RANK / RANKL etkileşimini önler ve sonuç olarak, osteoklastogenezini inhibe eder. Bu nedenle, RANKL / RANK / OPG sistemi osteoklastogenezin önemli bir aracısıdır[22].

2.4.3. Kemik yeniden yapılanması (Remodeling)

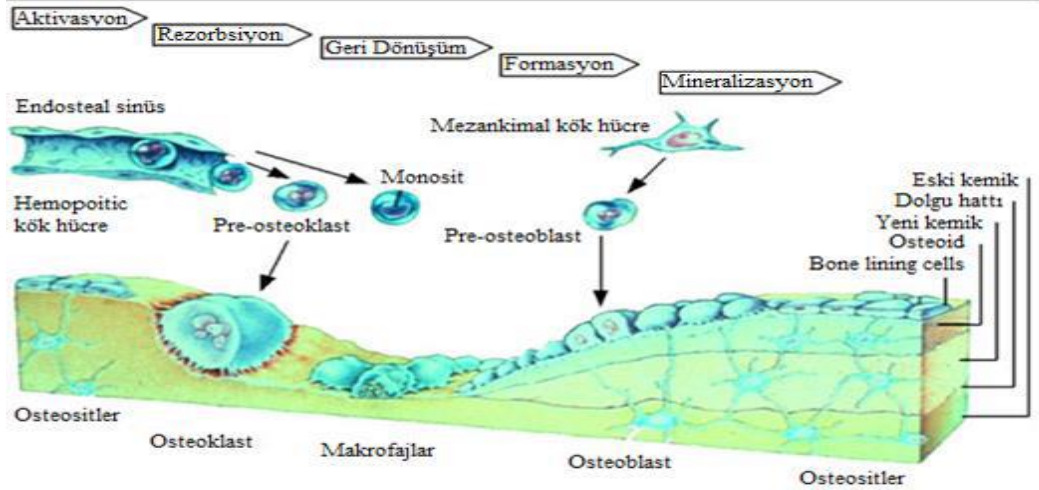
Kemik yaşam boyunca yıkım ve yeniden yapımın gerçekleştiği dinamik bir organdır. Kemiğin yenilenmesi süreci yeniden yapılanma (remodelling) olarak adlandırılır. Kemik remodellinginin 2 temel işlevi vardır. Birincisi kemikteki mikro hasarı onarmak, ikincisi serum kalsiyumunu korumak için kemikten kalsiyum sağlamaktır. Kemikteki yıkım oranı yapım oranını geçtiği zaman kemik kayıpları başlar. Menapozla östrojen azalması ve ilerleyen yaş yıkım-yapım dengesini bozar. Yaşa bağlı kemik kaybı, her iki cinsiyet için doruk kemik kütleline ulaşılmasından hemen sonra başlar, ancak çoğunlukla kemik kaybı 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Ek olarak D vitamini eksikliği, osteoblast fonksiyonundaki yapısal bozukluklar, büyüme hormonu/IGF eksenindeki bozukluklar, azalmış doruk kemik kütlesi, yaşa bağlı

sarkopeni ve çeşitli sporadik faktörler gibi diğer faktörler de kemik kaybına ve kırıkların artmasına katkıda bulunur[23].

Yeniden modelleme işlemi, temel çok hücreli birimler (BMU) olarak adlandırılan anatomik olarak farklı bölgelerde iskelet boyunca farklı zamanlarda gerçekleşir[24]. Yetişkin insan kemiğindeki bir BMU'da rezorpsiyon aktivitesi yaklaşık 3 hafta ve oluşum yanıtı 3 ila 4 ay sürer. Her yıl kortikal kemiğin yaklaşık %2-5'i yeniden modellenmektedir[25]. Yeniden modelleme sürecinin 4 aşaması vardır: aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüşüm, formasyon. Rezorpsiyon yaklaşık 2 hafta devam eder. Geri dönüşüm aşaması 4-5 hafta sürer, formasyon ise kemik yapısal ünitesi tamamen oluşana kadar 4 ay kadar devam edebilir.

Kemik yüzeyindeki bir lokusa osteoklastların çekilmesiyle aktivasyon fazı başlar. Daha sonra osteoklastlar bir rezorpsiyon kavitesi açmaya başlarlar. Osteoklastik rezorpsiyon tamamlandıktan sonra osteoklastlar apoptoza uğrar. Sonrasında mononükleer hücreler rezorpsiyon kavitesinin yüzeyini düzleştirmeye başlar. Bu işlemle osteoblastların yeni kemik oluşumuna başlayabilmeleri için yüzey hazırlanır. Bu aşama geri dönüşüm aşamasıdır. Bu yüzeyde proteoglikanlar, glikoproteinler ve asit fosfatazdan zengin, kollojenden fakir bir tabaka depolanır ve buraya sement hattı denilir. Formasyon aşaması bu bölgeye osteoblastların gelmesi ile başlar. Osteoblastlar kemik yüzeyinde mineralize olmamış matriksi (osteoid) sentezler. Yeni oluşan osteoid yaklaşık 10 gün sonra mineralize olur[16]. Formasyon aşaması tamamlandığında kemik yüzeyi bone lining hücreleri ile kaplanır ve remodeling sona erer. Yeni kemik döngüsü başlayana kadar uzun bir dinlenme dönemi vardır.

Yeniden modelleme süreci Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Kemik yeniden yapılanması (remodeling) 4 aşamadan oluşmaktadır:

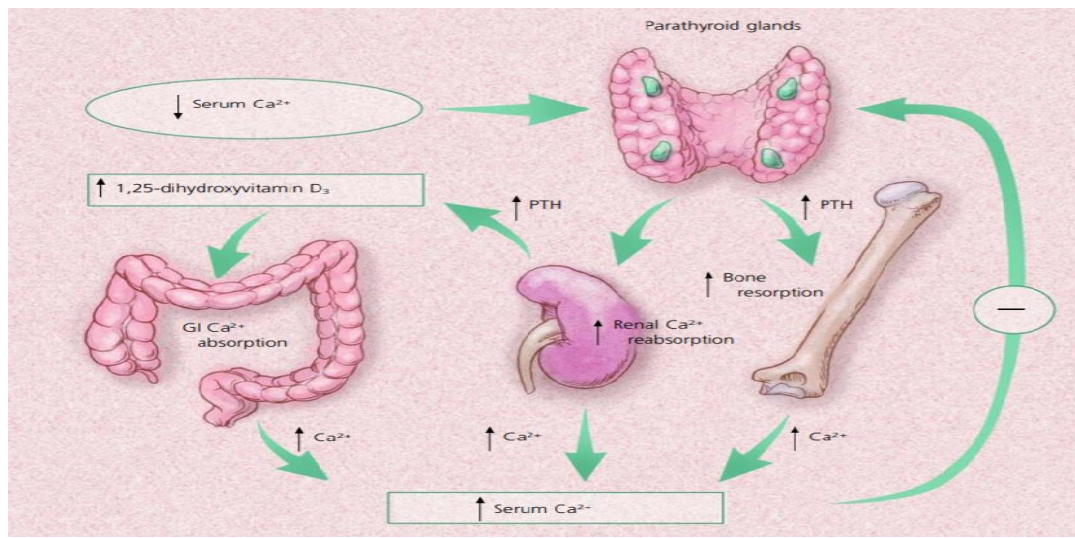
Aktivasyon, Rezorbsiyon, Geri dönüşüm, Formasyon [26]

2.4.4. Kemik yeniden yapılanmasının düzenlenmesi

Kemik yeniden yapılanması süreci bazı sistemik hormonlar ve lokal düzenleyici faktörler ile düzenlenir.

Sistemik düzenleyiciler: PTH, vitamin D, kalsitonin, glukokortikoidler, östrojen, tiroid hormonları, androjenler

Lokal düzenleyiciler: Sitokinler, prostaglandinler, Transforming Growth Factor- α ve β (TGF- α/β), Epidermal Growth Factor (EGF), fibroblast büyüme faktörleri



Şekil 2: Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi[27]

Paratiroid hormon (PTH), kalsiyum metabolizmasının en önemli düzenleyicisidir (Şekil 2). PTH kemik ve böbrek üzerine direkt etkilidir. Kemik rezorpsiyonunu uyarır böylece kemikten kalsiyum ve fosfor salınır. Distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır, fosfor reabsorpsiyonunu inhibe eder. Proksimal tübülde 1,25(OH)₂ vitamin D (kalsitriol) sentezini artırır, kalsitriol de bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır[28]. PTH seviyesi negatif feedback mekanizması ile düzenlenir. Kalsiyum sensing reseptör (CaSR) yoluyla etki eden kalsiyum ve nükleer reseptör yoluyla etki eden D vitamini, PTH sentez ve salınımını azaltır.

Osteoblastlar, preosteoblastlar, bone lining cells ve osteositler üzerinde PTH reseptörleri bulunmakta iken osteoklastlarda bulunmamaktadır. Yüksek PTH seviyelerine sürekli maruz kalma osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu artırırken her gün 1-2 saat boyunca aralıklı olarak PTH seviyelerinin yükselmesi kemik yıkımından ziyade kemik yapımının uyarılmasına yol açar[29].

1,25 (OH)₂ D₃, D vitamini sterol ailesinin biyolojik olarak aktif ana metabolitidir. 1,25 (OH)₂ D₃, kalsiyum ve fosforun gastrointestinal sistemden emilimini artırır[30]. Ayrıca kemik rezorpsiyonunu ve böbrek tübül kalsiyum reabsorpsiyonunu artırmak için nefrondaki PTH'nın etkilerini artırır. Osteoklast farklılaşması için güçlü bir uyarıcıdır[31].

Östrojen, hem kadınlar hem de erkeklerde kemik metabolizmasının başlıca hormonal düzenleyicilerinden biridir. Östrojen osteoklast öncül hücrelerinin RANKL'a yanıtılığını azaltarak osteoklastogenezisi önler[32]. Osteoklast apoptozunu artırır. Ayrıca osteoblast proliferasyonunu uyarır ve apoptozisini azaltır. Enzimler, kemik matriks proteinleri, hormon reseptörleri, transkripsiyon faktörleri için gen kodlamasını etkiler ve ayrıca OPG, IGF I, IGF II ve TGF-β'nin lokal üretimini düzenlerler.

2.4.5. Kemik Döngüsünün Belirteçleri

Kemik döngüsünün belirteçleri, genellikle kanda veya idrarda ölçülen, kemiğin metabolik aktivitesini yansıtan ancak iskelet metabolizmasını kontrol etmede hiçbir işlevi olmayan biyokimyasal ürünlerdir. Geleneksel olarak kemik oluşum ve kemik yıkım (rezorpsiyon) belirteçleri olarak sınıflandırılırlar. Tanı amaçlı kullanılmazlar, tedavi takibinde sınırlı yerleri vardır.

Tablo 3: Kemik döngüsünün belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri	Kemik yıkım belirteçleri
• Prokollojen tip I N propeptid (PINP) • Osteokalsin • Kemik spesifik alkale fosfataz	• Tip I kollojen C terminal telopeptid (CTX) • Tip I kollojen N terminal telopeptid (NTx) • Tartrata dirençli asit fosfataz 5b

Kemik yapım belirteçleri:

Kemik yapım belirteçleri, osteoblast farklılaşmasının çeşitli aşamalarında eksprese edilen ve fonksiyonunun farklı yönlerini yansıtan doğrudan veya dolaylı aktif osteoblast ürünleridir.

Uluslararası Osteoporoz Vakfı ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu Çalışma Grubu, osteoporoz tedavi etkinliğini değerlendirmek ve kırık riskini saptamak için kemik yapım belirteci olarak serum PINP testinin kullanılmasını önermiştir[33]

Postmenapozal kadınlarda serum osteokalsin düzeyi kemik oluşum hızı ile anlamlı derecede koreledir[34].

Kemik spesifik alkale fosfataz (BSAP) seviyeleri yaşam boyunca erkeklerde sabit kalır, ancak kadınlarda menopoza sırasında yükselme görülür[35].

Kemik yıkım belirteçleri:

Tip I kollojen çapraz bağlı telopeptitleri:

Piridinolin ve deoksipiridinolinin peptide bağlı formları, tip I kollajen molekülünün C-terminal ve N-terminal çapraz bağlayıcı telopeptitlerini (CTX, NTX) içerir. Kollojen yıkımı sırasında C ve N- terminal telopeptit fragmanları dolaşıma salınırlar. NTX ve CTX, böbrekler tarafından kolayca temizlenebilecek kadar küçük olup hem serumda hem de idrarda ölçülebirlirler.

Uluslararası Osteoporoz Vakfı ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu Çalışma Grubu, osteoporoz tedavi etkinliğini değerlendirmek ve kırık riskini saptamak için kemik yıkım belirteci olarak serum CTX testinin kullanılmasını önermiştir[33].

Tartrata dirençli asit fosfataz 5b:

Postmenopozal kadınlarda, osteoporoz hastalarının çoğunda ve meme kanseri iskelet metastazları olan kişilerin % 80'inde yüksek seviyelerde bulunur[36].

2.5. Osteoporoz Patogenezi:

Düşük kemik kütlesinin üç ana patogenetik nedeni vardır[37]. Her birinin genetik ve çevresel nedenleri olabilir:

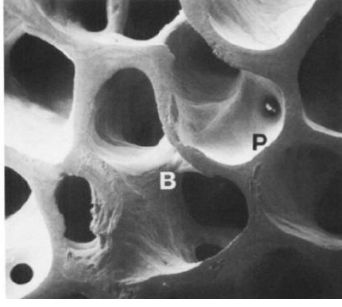
a. Optimal doruk kemik kütlesine erişilememesi

b. Aşırı kemik rezorpsiyonu (En önemli nedeni östrojen eksikliğidir. Ek olarak kalsiyum ve D vitamini eksikliği, yaşlı bireylerde azalmış kalsiyum emilimi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, sitokinler ve diğer lokal faktörler rol oynayabilir.)

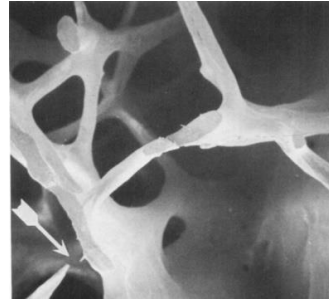
c. Kemik yeniden modellenmesi sırasında artan rezorpsiyona karşı yetersiz kemik yapımı (Yaşa bağlı osteoblast fonksiyon bozukluğu veya kemik yapımını düzenleyen lokal ve sistemik faktörlerdeki değişiklikler rol oynayabilir.)

Büyüme ve yaşlanma sırasında östrojen eksikliği, kemik kırılabilirliğinin patogeneğinde önemlidir. Postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır, çünkü östrojen eksikliğinde kemik yeniden yapılanması artar. Kemik endosteal yüzeylerde bulunan rezorpsiyon bölgeleri, trabeküllerde erozyonlar ve kortikal kemikte gözeneklilik oluşturarak iskeleti zayıflatabilir. Osteoporozda trabeküler yapıları keserek parçalayan rezorpsiyon kavitelerinin oluşumu sonucunda trabekül kaybı meydana gelir[38]. Her yeniden yapılanma alanında yapımdan daha çok rezorpsiyon olması sonucunda kemik kaybının temeli olan negatif BMU dengesi meydana gelir. Yüksek kemik dönüşüm hızı olan kemikte mineral kristallerinin olgunlaşması için yeterli zaman olmaması nedeni ile de mineralizasyon azalır.

Östrojen eksikliği, erkeklerde de osteoporoz patogeneğinde önemlidir. Genç erkeklerde KMY'deki artışlar ve yaşlı erkeklerde düşüşler testosteron etkisi ile değil, dolaşımdaki serbest östrojen ile ilişkilidir. Yaşlanan erkeklerde kemik rezorpsiyonunu düzenleyen baskın seks steroidi östrojendir. Kemik yapımının sürdürülmesi ise hem östrojen hem testosteron etkisi ile olmaktadır[39].



Resim 1a: Normal kemik dokusu
elektron mikroskopi görüntüsü[40]



Resim 1b: Osteoporotik kemik dokusu
elektron mikroskopi görüntüsü[40]

2.6. Osteoporoz Risk Faktörleri:

Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF), osteoporoz için risk faktörlerini değiştirilemeyen ve potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri olarak iki gruba ayırmıştır (Tablo 4)[41].

Tablo 4: Osteoporoz risk faktörleri

<u>Değiştirilemeyen risk faktörleri</u>	<u>Değiştirilebilen risk faktörleri</u>
• Beyaz ırk • Kadın cinsiyet • Birinci derece akrabada kalça kırığı öyküsü • İleri yaş • Erken menapoz • Frajilite kırığı öyküsü • 3 aydan uzun süre glukokortikoid kullanımı (≥ 5 mg/gün prednizon ve eşdeğeri) • KMY'de azalmaya neden olan tüm hastalıklar	• Düşük VKİ • Yetersiz kalsiyum alımı • D vitamini eksikliği • Sigara kullanımı • Alkol kullanımı • Yetersiz fizik aktivite

2.7. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı kemik kütlesinin ölçümü ya da frajilite kırığı olması ile koyulur. Hastalardan detaylı öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ardından KMY ölçümü, vertebra kırığı açısından görüntüleme, biyokimyasal testler planlanmalı ve hastanın kırık riski belirlenmelidir.

2.7.1 Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için Dual X-ray Absorbsiyometri (DXA) kullanılır. Bu yöntemle taranan bölgedeki kemik mineral miktarı ölçülür ve ölçülen alana bölünerek KMY için bir değer elde edilir (g/cm^2). DXA sonuçlarını değerlendirirken T ve Z skorları kullanılır. Hastanın KMY'si ile 20-29 yaş aralığındaki genç kadınların ortalama KMY'si arasındaki fark (referans popülasyonun standart sapmasına (SD) bölünür) T skoru verir; belirli bir yaş, cinsiyet ve etnik köken uyumlu yetişkin referans popülasyonunun KMY'sinin karşılaştırılmasına Z skoru denir. T skoru, postmenapozal kadınlar ve ≥ 50 yaş erkeklerde tanı için kullanılır. Z skoru ise premenapozal kadınlar ve < 50 yaş erkeklerde tanı için kullanılır. KMY'de T skorunun $\leq -2,5$ olması OP tanısını koydurur. Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) ve Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD), osteoporoz tanısı için kalça ve/veya omurganın merkezi ölçümlerinin kullanılmasını önerir[42]. Tanı için kalça ölçümü altın standarttır, çünkü osteoporozun en ciddi komplikasyonu olan kalça kırığı ve diğer osteoporotik kırıklar için en yüksek tahmin değerine sahiptir[43]. Kalça ve vertebra ölçümü yapılamayan durumlarda, primer hiperparatiroidi ve morbid obezite gibi durumlarda radius ölçümü de yapılabilir. KMY ölçüm endikasyonları Tablo-5'te belirtilmiştir.

Bazı durumlarda tekniğin kendisi ve uygulanma şekli nedeni ile hatalar ortaya çıkabilir[44]. Bu hata kaynakları; osteomalazi, osteoartrit, yumuşak doku kalsifikasyonları, metal objeler, daha önce geçirilmiş kırıklar, ciddi skolyoz, obezite, asit, vertebral deformiteler, kalibrasyon, bölge seçimi, konumlandırma hataları olarak sayılabilir.

DXA yöntemi ile hatalı ölçümlerde kantitatif bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilir. Kantitatif bilgisayarlı tomografi hem kortikal hem trabeküler kemiği değerlendirebilir. Kantitatif bilgisayarlı tomografinin ana dezavantajları radyasyona yüksek maruziyet, kalite kontrol zorlukları ve DXA ile karşılaştırıldığında yüksek maliyettir[44]. Bir diğer yöntem ise kantitatif ultrasonografidir.

Tablo 5: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için endikasyonlar[45]

≥50 yaş yetişkinler	<50 yaş yetişkinler
≥65 yaş tüm erkek ve kadınlar	Frajilite kırığı
Kırık açısından klinik risk faktörleri (postmenapozal kadınlar, 50-64 yaş arası erkekler)	3 aydan uzun süre ≥5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri steroid kullanımı
• Frajilite kırığı • Sigara kullanımı • Artmış alkol kullanımı • 3 aydan uzun süre ≥5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri steroid kullanımı • Romatoid artrit • Vertebra grafilerinde kırık saptanması • Düşük VKİ (<20 kg/m²) • OP açısından riskli ilaç kullanımı • OP ilişkili hastalık öyküsü	Hipogonadizm veya erken menapoz
	OP açısından yüksek riskli ilaç kullanımı,
	Sekonder OP nedenlerinin varlığı
	Romatoid artrit
	Malabsorbsiyon sendromu

Postmenapozal kadınlarda ve ≥70 yaş erkeklerde 2 yılda bir, tedavi alan hastalarda yılda bir, teriparatid tedavisi alan hastalarda 6 ayda bir, sekonder OP tanılı hastalarda 6 ayda veya yılda bir kez KMY ölçümü yapılmalıdır. Takip amaçlı yapılan DXA ölçümlerinde KMY (g/cm²) değerleri karşılaştırılmalıdır.

2.7.2. Vertebral görüntüleme

Vertebral kırıklar semptomatik olabildiği gibi çoğunlukla asemptomatiktir. Asemptomatik kırıkların tanı alması yıllarca sürebilir. Asemptomatik vertebral kırıklar, semptomatik olabilen gelecekteki kırık riskinin artması nedeni ile önemli sonuçlara sahiptir. Önceki bir vertebral kırığın varlığı sonraki vertebra kırığı riskini yaklaşık beş kat ve kalça kırığı riskini yaklaşık üç kat artırır[46]. Bir hastada KMY ölçümü olmadan vertebral kırık saptanması osteoporoz tanısı koydurur ve gelecekteki kırıkları önleme amacı ile tedavi başlanabilir[12]. Vertebral kırık, vertebra gövdesinin ön, orta veya arka boyutunda ≥ %20 yükseklik kaybı olması ile tespit edilir[46]. Vertebral görüntüleme, lateral torasik ve lomber vertebra grafileri veya DXA ile eş

zamanlı yapılabilen lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemleri ile yapılabilir. Vertebra görüntüleme endikasyonları Tablo-6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: Vertebral görüntüleme için endikasyonlar[12]

KMY ölçümünde vertebra, total kalça veya femoral bölge T skoru ≤ -1 olan tüm >70 yaş kadınlar ve ≥ 80 yaş erkekler
KMY ölçümünde vertebra, total kalça veya femoral bölge T skoru $\leq -1,5$ olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler
Postmenapoz kadınlar ve ≥ 50 yaş erkeklerde aşağıdaki risk faktörleri varsa
Frajilite kırığı varlığı
Güncel yaş ile 20 yaşındaki boy farkının 4 cm’den fazla olması
Takip eden ölçümlerde 2 cm’den fazla boy kısalması saptanması
Yakın zamanda veya devam eden steroid kullanımı

İlk vertebra görüntülemesinden sonra yeniden boy kısalması, postüral değişiklik veya sırt ağrısı tespit edilirse görüntüleme tekrarlanmalıdır. Farmakolojik tedaviye ara verme kararında da vertebral görüntüleme yenilenmelidir. Çünkü tespit edilen yeni vertebral kırık durumunda tedaviye ara verilmesi önerilmemektedir.

2.7.3. Laboratuvar değerlendirme

Osteoporoz çoğu zaman yetersiz doruk kemik kütlesi, postmenapozal östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı, kemik ve mineral metabolizmasındaki bozukluklar ve düşük kemik kütlesine neden olan bazı hastalık ve ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Osteoporoza neden olan koşullar iyi tanımlanmaz ise tedavi yetersiz veya etkisiz olabilir. Bu nedenle bu durumları ayırt edebilmek için öykü, fizik muayene ve görüntüleme dışında laboratuvar testleri de yapılmalıdır. Bu testler Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması[12, 47]

Osteoporozun sekonder nedenleri için aşağıdaki tam testleri değerlendirilir:
Tam kan sayımı
Serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum
ALT, AST, ALP
Tiroid stimulan hormon ve serbest T4
25 (OH) vitamin D
PTH
Total testosteron ve gonadotropinler (genç erkeklerde)
24 saatlik idrar kalsiyumu
Kemik döngü belirteçleri
Seçili hastalarda yapılabilecek testler
Serum protein elektroforezi, serum immunfiksasyon ve serum serbest zincirler
Doku transglutaminaz antikorları
Demir ve ferritin seviyeleri
Homosistein
Prolaktin
Triptaz
İdrar serbest kortizol

Kemik yeniden döngüsünde rezorpsiyon ve formasyon sırasında kemik biyokimyasal belirteçleri oluşur. Bu belirteçler OP tanısında kullanılmazlar. KMY'den bağımsız olarak gelecekteki kırık riskini tahmin etmede, tedavi edilmemiş hastalarda kemik kaybının hızını tahmin etmede ve tedaviye yanıt ve uyumu değerlendirmede kullanılabilirler. Antirezorptif tedavi sonrasında biyokimyasal döngü belirteçlerinde azalma ile osteoporotik kırık riskinde azalma arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir[42].

2.8. Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Frajlite kırığı kendiliğinden ya da ayakta durma yüksekliğinden daha az yükseklikten düşme sonucu oluşan kırıklardır. Bu düşük kuvvetli travmalar normalde kırığa neden olmaz. KMY'nin azalması kırık oluşumunun en önemli risk faktörüdür. Frajlite kırıkları en sık vertebra, kalça ve el bileğinde görülmekte olup diğer görüldüğü bölgeler kosta, humerus ve pelvistir. Bu kırıkların sonucunda boy kısalması,

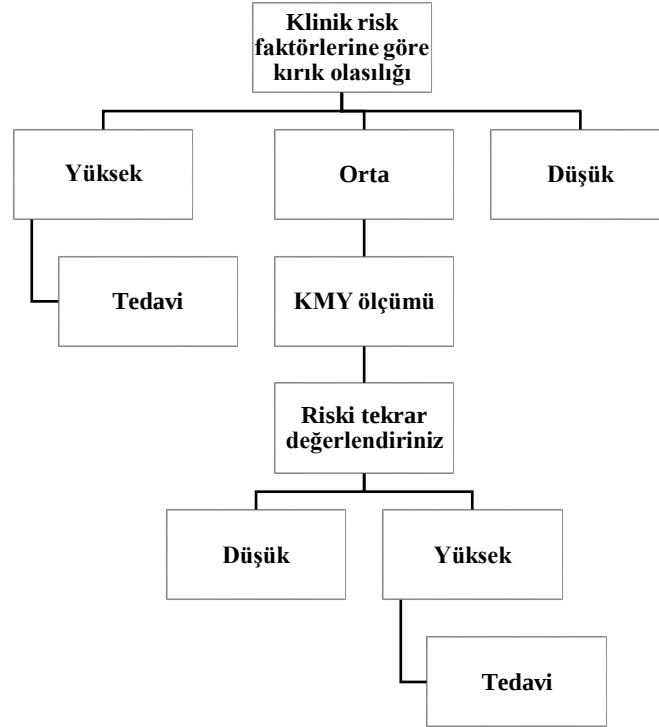
sırt ve bel ağrıları, kifoz, yürümede sorunlar, hacim azalmasına bağlı iç organların sıkışması gibi sorunlar meydana gelebilir.

Osteoporoz ilişkili kırıkların büyük çoğunluğu düşmeler nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle düşme açısından risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Bunların en önemlisi kişisel düşme öyküsü, kas güçsüzlüğü, yürümede güçlük, sedasyon yapan ilaçlar, denge ve görme bozukluklarıdır. Ayrıca dehidrasyon, ortostatik hipotansiyon da düşmeler için bir risk faktörüdür[48].

Kırık riskinin en önemli belirleyicisi kemik kütlesidir fakat hastaların kırık risklerinin sadece KMY ölçümü ile değerlendirilmesi duyarlılıktan yoksundur, tespit oranı düşüktür. Örneğin, 50 yaşında osteoporozu olan kadınların oranı yaklaşık olarak %5'tir[49]. 10 yıl içinde kırık yaşayacak olanların oranı (pozitif prediktif değer) yaklaşık %20'dir[50]. Bununla birlikte bu kırıklar için tespit oranı (duyarlılık) düşüktür ve fragilite kırıklarının %96'sı osteoporozu olmayan kadınlarda görülecektir[51]. Ayrıca normal KMY ölçümü kırık yaşanmayacağı anlamına gelmemektedir. Hastaların kırık riskini değerlendirme amacı ile Fracture Risk Assessment Tool (FRAX aracı) geliştirilmiştir. Bu araç femur boyun KMY yanı sıra klinik risk faktörleriyle ilişkili riskleri entegre eden bireysel hasta modellerine dayanmaktadır. FRAX modelinde Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'dan merkezlerde yapılan 9 kohorttan elde edilen veriler kullanılmış olup benzer coğrafi dağılımlı 11 bağımsız kohort ile doğrulanmıştır[52]. FRAX aracı ülkelere göre kalibre edilebilir. FRAX aracına web sitesinden ulaşılabilir:

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu>

FRAX aracı ile 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, ön kol, omuz) yaşama olasılığı öngörülmektedir. 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ ve majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ bulunursa tedavi başlanması maliyet-etkin olarak bulunmuştur.



Şekil 3: Kırık riski değerlendirilmesi için önerilen algoritma[53]

2.9. Osteoporoz Tedavisi

2.9.1. Nonfarmakolojik tedavi

Bazı yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde kas- iskelet bütünlüğü ve dengesi geliştirilebilir, kemik gücü korunabilir ve kırıklar önlenir[54]. Bunlar arasında yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, düşmelerin önlenmesi, direnç ve denge egzersizleri, tütün ve aşırı alkol kullanımından kaçınmak yer almaktadır. Nonfarmakolojik tedaviler hem OP tedavisinde hem de OP'un önlenmesinde çok önemli olup sadece osteopeni ve osteoporozlu hastalar için değil sağlıklı kemik açısından herkese önerilmektedir.

2.9.1.1. Beslenme

Düşük VKİ (<20 kg/m²), OP ve kırık açısından bir risk faktörüdür. Düşük kalorili diyetler ve fazla kilo kayıpları kemik kaybına yol açabilir. Diyetle alınan protein kemik üzerinde anabolik bir etkiye sahip olup bu etkiyi IGF-1'i artırarak göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda artan protein alımı ile KMY artışı arasında ilişki bulunmuştur[55]. Ayrıca yeterli protein alımı ile kas gücü artar ve düşmelerde azalma görülebilir.

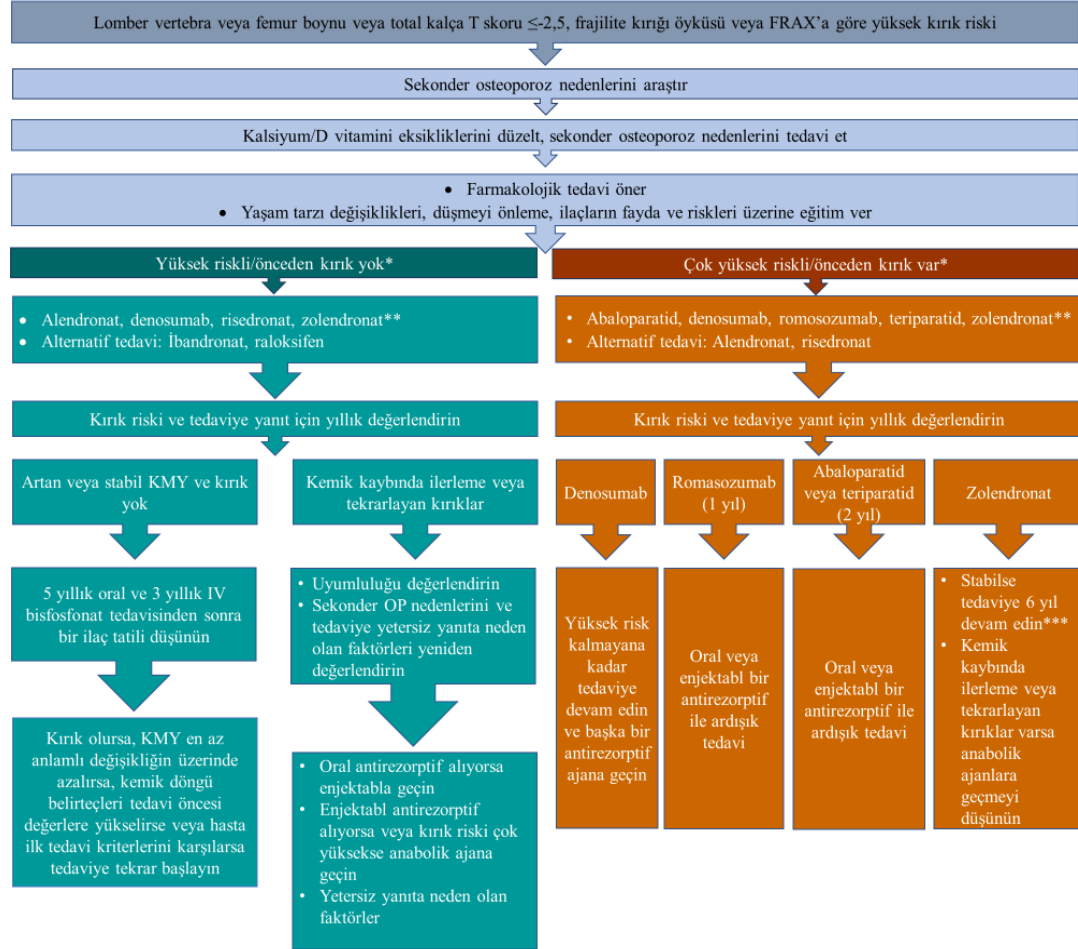
2.9.1.2. Egzersiz

Düşme ve kırık riskini azaltma amacı ile düzenli ağırlık kaldırma ve kas kuvvetlendirme egzersizleri önerilmelidir. Bu egzersizler sayesinde düşme riskini azaltabilecek çeviklik, güç, duruş denge ve KMY’de artış sağlanabilir. Son zamanlarda yapılan bir meta analiz, egzersizin, lomber vertebra ve femur boynu KMY'sindeki iyileşmelerin osteoporoz kırığı riskini yaklaşık % 10 azaltacağı sonucuna varmıştır[56]. Kırıkların büyük çoğunluğu düşmelere bağlı olduğu için egzersizin düşme riskini azaltması, KMY üzerine etkisinden çok daha önemlidir. Ağırlık egzersizleri dışında yürüyüş, pilates, tenis gibi egzersizlerin haftada 3-4 gün, 30-60 dakika süre ile yapılması önerilir.

2.9.1.3. Düşmenin önlenmesi

Çoğu kırığın tetikleyicisi düşmelerdir ve bu nedenle düşmelerin önlenmesi kırık önlenmesinde çok önemlidir. Düşmeyi kolaylaştıran faktörler; kaygan zeminler, banyoda tutamak olmaması, kaygan halılar, aydınlatma azlığı, görme bozukluğu, yaş, aritmi, ortostatik hipotansiyon, dehidratasyon, anksiyete, sedasyon yapan ilaçlar, vitamin D eksikliği, beslenme bozuklukları, önceki düşmeler nedeni ile korku, dengesizlik, sarkopeni, derin doku bozukluğu, kifoza olarak sayılabilir. Bu faktörlerin düzeltilerek düşmelerin önlenmesi hayati önem taşımaktadır.

2.9.2. Farmakolojik tedavi



*Düşük kemik yoğunluğu olan hastalarda çok yüksek kırık riski göstergeleri, ileri yaş, kırılabilirlik, glukokortikoidler, çok düşük T skorları veya artmış düşme riskini içerir.

** İlaçlar alfabetik sıraya göre yazılmıştır.

*** 6 yıllık intravenöz zoledronattan sonra bir ilaç tatili düşünün. Tatil sırasında bir anabolik ajan veya raloksifen gibi daha zayıf bir anti-rezorptif kullanılabilir.

Şekil 4: AACE/ACE 2020 postmenapozal osteoporoz tedavi algoritması[57]

Farmakolojik tedavi endikasyonları[12]:

1. Vertebra kırığı (klinik veya asemptomatik) ya da kalça kırığı saptanması (T skorundan bağımsız olarak)
2. DXA ölçümlerinde total kalça, femur boynu veya lomber vertebra T skorunun $\leq -2,5$ olması
3. Osteopeni (T skorunun -1 ile -2,5 arasında olması) durumunda FRAX aracına göre 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ veya 10 yıllık majör osteoporotik kırık riskinin $\geq 20\%$ olması

Osteoporoz tedavisi için ilaç seçiminde kırık azaltıcı etki göz önüne alınır. İlaçların kırık riskini azaltması açısından yapılan çalışmalar çoğunlukla postmenapozal kadınlar ile yapılmıştır. Erkek ve steroid osteoporozu ile ilgili çalışmalar daha kısıtlıdır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ilaçlar aşağıdaki gibidir (<https://americanbonehealth.org/wp-content/uploads/2020/01/BoneSense-on-Osteoporosis-Medicines.pdf>)

Son güncelleme tarihi Kasım 2019):

- Bifosfanatlar (Alendronat, risendronat, ibandronat, zolendronik asit)
- Östrojen ve/veya hormon tedavisi
- Kalsitonin
- Raloksifen, Bazedoksifen (Selektif östrojen reseptör modülatörü)
- Denosumab
- Romosozumab
- Paratiroid hormonu (1-34) (Teriparatid)
- Abaloparatide

Bu ilaçlar dışında stronsiyum ranelat FDA onayı olmayan fakat EMA (European Medicines Agency) tarafından onaylanmış ve kırık azaltıcı etkisi olan bir ajandır. Bu ajanların kullanım endikasyonları Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların endikasyonları[13]

	Postmenapozal osteoporoz		Steroid osteoporozu		Erkek osteoporozu
İlaç	Korunma	Tedavi	Korunma	Tedavi	
Alendronat	✓	✓		✓	✓
Risedronat	✓	✓	✓	✓	✓
İbandronat	✓	✓			
Zolendronik asit	✓	✓	✓	✓	✓
Denosumab		✓			✓
Teriparatid		✓		✓	✓
Raloksifen	✓	✓			
Östrojen		✓			
Stronsiyum ranelat		✓			

FDA onaylı tedavilerin, fragilite kırığı olan ve DXA ile osteoporoz saptanan hastalarda kırık riskini azalttığı gösterilmiştir[12]. Osteopenili hastalarda da bu tedavilerle kırık riski azalabilir fakat bu konuda yeterince güçlü kanıtlar yoktur. Bu nedenle hastalara tedavi verilirken potansiyel yarar ve riskleri, vertebra ve vertebra dışı kırıkları azaltmadaki etkinliği değerlendirilerek karar verilmelidir. Hastanın osteoporotik kırığı olması ve kırık riski tedavi seçiminde en önemli unsurdur. AACE/ACE güncel tedavi önerileri Şekil-4 ile gösterilmiştir.

Anabolik ilaçlar: Teriparatid, abaloparatid ve romosozumab

Anti-rezorptif ilaçlar: Bisfosfanatlar, denosumab, östrojen, raloksifen, stronsium ranelat

Tedavinin ana hedefi kırıkların önlenmesi olduğu için ilaç seçerken birinci öncelik kırık etkinliğidir. Bu nedenle hem güçlü kırık önleyici etkisi hem de düşük maliyetli olması nedeni ile ilk tercih olarak alendronat önerilir[58]. Alendronatı tolere edemeyen hastalarda diğer oral bifosfanatlar tercih edilebilir (ibandronat, risedronat gibi). Oral

bifosfanatları tolere edemeyen hastalarda veya kontrendikasyon olması durumunda zolendronik asit, denosumab tercih edilebilir. Teriparatid yüksek maliyeti nedeni ile ilk sıra ilaç olarak önerilmez. Eğer hastanın kırık riski yüksek ve şiddetli osteoporozu (T skoru $\leq -3,5$, T skoru $\leq -2,5$ ve fragilite kırığı varlığı veya çoklu vertebra kırığı varlığı) var ise zolendronik asit, denosumab ve teriparatid ilk sıra tedavi olarak seçilebilir. Tablo 9’da OP tedavisinde kullanılan ilaçların kırık riskini azaltma üzerine etkileri özetlenmiştir.

Tablo 9: Osteoporoz tedavisinde onaylanan ilaçların kırık azaltıcı etkileri[59]

İLAÇ	VERTEBRAL KIRIK	NONVERTEBRAL KIRIK	KALÇA KIRIĞI
ALENDRONAT	+++	++	++
ZOLENDRONİK ASİT	+++	++	++
RİSEDRONAT	+++	++	++
DENOSUMAB	+++	++	++
TERİPARATİD	+++	+++	-
İBANDRONAT	+	Bazı hasta alt gruplarında	-
RALOKSİFEN	+++	-	-
KALSİTONİN	+	-	-
STRONSİYUM RANELAT	+++	+	Bazı hasta alt gruplarında
ÖSTROJEN	++	+	+

+++; Güçlü kanıt düzeyi, ++; iyi kanıt düzeyi, +; zayıf kanıt düzeyi -; etkisi yok

2.9.2.1. Kalsiyum

Yeterli günlük kalsiyum ve D vitamini almak, kırık riskini azaltmaya yardımcı olmak için güvenli ve ucuz bir yoldur. Tüm bireylerin diyet ile yeterli miktarda kalsiyum alması önerilmektedir. Yeterli diyet kalsiyumunun elde edilememesi durumunda, kalsiyum takviyesi önerilen günlük alım miktarına göre verilir. National Osteoporosis Foundation (NOF) ve Institute of Medicine (IOM) önerilerine göre 50-70 yaş arasındaki erkeklerin 1000 mg/gün, >51 yaş kadınlar ve >71 yaş erkeklerin 1200 mg/gün kalsiyum alması önerilmiştir[12, 60]. Bu miktarları aşan kalsiyum alımının ek kemik gücü sağladığına dair bir kanıt yoktur. 1500 mg/gün’ü aşan miktarlarda kalsiyum alımı kardiyak hastalık ve inme riskini artırabilir. Postmenapozal bir kadın diyet ile ortalama olarak 600-700 mg/gün kalsiyum alabilmektedir. Süt

ürünleri en yüksek değere sahip kalsiyum kaynaklarıdır. Kalsiyum takviyelerinin en yaygın biçimleri kalsiyum karbonat ve kalsiyum sitrattır[60]. Optimum emilim için, kalsiyum takviyesi, preparattan bağımsız olarak doz başına 500 ila 600 mg'ı geçmemelidir. Günlük 600 mg'dan fazla kalsiyum takviyesi gerektiren hastalar için doz bölünmelidir[54].

2.9.2.2. Vitamin D

D vitamini kalsiyum emilimi, kemik sağlığı ve kas performansında çok önemli rol oynar. D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizme, artmış kemik döngüsüne, kemik kaybına ve kas zayıflığına neden olabilir ve bunun sonucunda düşme riski artar. Yaşlı kadınlarda, güneş ışığına yetersiz maruz kalma sıklıkla D vitamini eksikliğine yol açar. National Osteoporosis Foundation (NOF), ≥ 50 yaş erişkinlerin 800 IU/gün D vitamini almasını önermiştir. Hedef serum 25(OH) D vitamini seviyeleri 30-50 ng/ml arasında olmalıdır. D vitamini eksikliğinde (≤ 20 ng/ml) 8 hafta boyunca haftada 50.000 IU vitamin D₃ oral yoldan verilip idamesinde 1500-2000 IU/gün devam edilmesi önerilmektedir[12].

2.9.2.3. Bisfosfanatlar

Bisfosfanatlar kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklast aktivitesini inhibe eder. Osteoklastlarda apoptozisi artırır[61]. Kemikteki yarı ömürleri birkaç yıldır. Bu nedenle tedavi kesilmesinden sonra kemik kaybı hemen olmaz. Oral veya intravenöz yolla uygulanabilen formları mevcuttur (Tablo 10). Güvenlik profili iyidir, genellikle hafif-orta gastrointestinal rahatsızlık yaparlar (hazımsızlık, karın ağrısı, ishal). Hipersensitivite, hipokalsemi, böbrek yetmezliği (alendronat ve zolendronik asit için GFR<35 ml/dk, risedronat ve ibandronat için GFR<30 ml/dk), 30-60 dakika dik oturamayacak hastalar, anatomik veya fonksiyonel özefagus bozuklukları (akalazya, striktür), gastrointestinal malabsorbsiyon varlığı (gastrik bypass, çölyak hastalığı, crohn hastalığı vb) gibi durumlarda ise kullanımları kontrendikedir[54]. Azot içeren bisfosfanatların (ibandronat, zolendronik asit) intravenöz veya oral olarak yüksek dozda uygulanması ilk kullanımda %30 hastada akut faz reaksiyonlarına neden olabilir ve bu tablo ateş, kas ağrısı gibi grip benzeri semptomlarla karakterizedir[62]. Tedaviden 1-2 saat önce parasetamol verilmesi ile bu reaksiyonların gelişmesi önlenabilir veya semptomlar azaltılabilir. Bisfosfanatların

nadir bir komplikasyonu da çene osteonekrozudur. Çene osteonekrozu daha çok malignitesi olan hastalarda görülür. Oluşumunda en önemli risk faktörleri dental travmalar olup parenteral ve uzun süreli bisfosfanat kullanımı diğer risk faktörleridir[63]. Diğer bir nadir komplikasyon ise subtrokanterik femur kırığıdır.

Tablo 10: Bisfosfanatların uygulanma yolları ve dozları[13]

Oral bisfosfanatlar	İntravenöz bisfosfanatlar
Alendronat, 10 mg/gün veya 70 mg/hafta	Zolendronik asit, 5 mg/yıl
Risedronat, 5 mg/gün veya 35 mg/hafta veya 150mg/ay	İbandronat, 3 mg/3 ay
İbandronat, 2,5 mg/gün veya 150 mg/ay	

Uzun süreli alendronat kullanımı ile klinik vertebral kırık riskinde %55, kalça kırığı riskinde %51 oranında azalma gösterilmiştir[64]. Alendronatın ortalama kullanım süresi 5 yıldır, klinik olarak vertebral kırık riski yüksek ve çok düşük KMY ölçümleri olan hastalarda tedavi süresinin 10 yıla uzatılması önerilmektedir[64].

Yapılan çalışmalarda 3 yıllık risedronat kullanımı ile vertebral kırıklarda %49, kalça kırıklarında %30 azalma gösterilmiştir[65-67].

Zolendronik asit tedavisi ile tüm majör osteoporotik kırıkların riskinde azalma gösterilmiştir. 3 yıl boyunca zolendronik asit ile tedavi edilen hastalarda kalça kırığı riskinde %41, vertebra kırığı riskinde %70 ve vertebra dışı kırık riskinde ise %25 azalma bildirilmiştir[68]. İlaç tatili düşük riskli hastalarda 3 yıllık kullanımdan sonra önerilmektedir.

İbandronat tedavisi ile vertebral kırık riskinde azalma görülürken vertebra dışı ve kalça kırık riskinde fayda gösterilememiştir. Fakat yapılan bir çalışmanın post-hoc analizinde günlük ibandronat uygulaması ile tüm popülasyonun bir alt grubunda (KMY ölçümünde femur boynu T skoru <-3 olan kadınlar) nonvertebral kırık riskini azalttığı görülmüştür[69].

2.9.2.4. Denosumab

Denosumab, osteoklast gelişimi ve aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olan Nükleer Faktör Kappa β Ligand Reseptör Aktivatörüne (RANKL) karşı insan monoklonal antikorudur. Osteoklastların gelişim ve aktivitesini inhibe eder ve kemik

rezorbsiyonunu azaltır. Denosumab diğer OP tedavilerine yanıtız veya bu tedavileri alamayan yüksek kırık riski olan postmenapozal OP tedavisi için kullanım onayı almıştır. Ayrıca yüksek kırık riski olan erkekler, gonadotropin azaltıcı tedavi alan prostat kanseri tanılı erkekler ve aromataz inhibitör tedavisi alan meme kanseri tanılı kadınlarda kemik kütlesini arttırmak için kullanım onayı vardır. 6 ayda bir 60 mg subkutan yolla uygulanır. Denosumab kullanımı ile vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskinde azalma gösterilmiştir. 3 yıllık denosumab tedavisi sonrasında vertebra kırık riskinin %68, kalça kırık riskinin %40 ve vertebra dışı kırık riskinin %20 azaldığı gösterilmiştir[70]. Yine 3 yıllık denosumab tedavisi sonrasında lomber vertebra KMY'de %9 ve kalça KMY'de %6 oranında artış gösterilmiştir[70].

Denosumab uygulanması sonrası hipokalsemi görülebilir. Tedaviye başlamadan önce mutlaka hipokalsemi araştırılmalı ve düzeltilmelidir. Nadir bir yan etki olarak çene osteonekrozu ve subtrokanterik femur kırığı görülebilmektedir.

Bisfosfanatların aksine denosumab tedavisi bırakıldıktan sonra kemik kaybı hızlı olur ve kırık riskinde artış meydana gelebilir. Bu nedenle başka bir ajanla tedaviye devam edilmesi önerilir[58, 71].

2.9.2.5. Raloksifen

Postmenapozal OP tedavisi ve önlenmesi için onay almış selektif östrojen reseptör modölatörüdür (SERM). Postmenapozal OP tanılı ve meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda kanser riskini azaltma etkisi de bulunmaktadır. Önerilen kullanım dozu 60 mg/gün'dür. 3 yıllık kullanımda, daha önce vertebra kırığı olan hastalarda kırık riskini yaklaşık %30, vertebra kırığı olmayan hastalarda yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Vertebra KMY ölçümlerinde %2-3 oranında artış gösterilmiştir. Vertebra dışı ve kalça kırık riski üzerine etkisizdir[72].

Raloksifen kullanımı venöz tromboemboli açısından 3 kat risk artışı ile ilişkilendirilmiş olup kardiyovasküler hastalık riskinde artış gösterilmemiştir[73]. Sıcak basması ve gece terlemesi gibi menapozal semptomları artırır. Bacak kramplarına neden olabilir.

2.9.2.6. Östrojen

Postmenapozal osteoporozun önlenmesi amacı ile kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada vertebra ve kalça kırığı riskinde %34, vertebra dışı kırık riskinde %23 oranında azalma gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada kardiyovasküler hastalık riskinde %29, meme kanseri riskinde %26 ve inme riskinde %41 oranında artış görülmesi sebebi ile kullanımından uzaklaşmıştır[74]. Bu riskler nedeniyle, günümüzde orta şiddetli menopoz semptomlarını tedavi etmek için en kısa süre, en düşük etkili dozlarda kullanılmaktadır.

2.9.2.7. Stronsiyum ranelat

Antirezorptif bir ilaç olarak bilinse de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vertebra ve vertebra dışı kırık riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Miyokart infarktüsü, tromboembolik olay riskindeki artış nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır[58].

2.9.2.8. Teriparatid (PTH 1-34)

Teriparatid (rekombinant insan paratiroid hormonu (1-34)) aralıklı olarak uygulandığında anabolik etkiye sahip bir ajan olup bu anabolik etki en belirgin olarak trabeküler kemikte görülür. Tedavi ile trabeküler kalınlık, sayı ve bağlanabilirlik artar. Böylece trabeküler mikro-mimaride iyileşme, kemik gücünde artma ve kırılmaya karşı direnç görülür.

Teriparatid, ilk olarak 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve ardından 2003 yılında Avrupa'da kadın ve erkeklerde osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır. Postmenapozal OP, steroid OP, diğer tedavilere cevapsız veya kırık açısından yüksek riskli erkek osteoporozunda kullanım onayı almıştır.

Dünyada ve Türkiye'de teriparatid kullanım endikasyonları:

- Osteoporotik kırık öyküsü, yüksek kırık riski olan ve diğer OP tedavilerini tolere edemeyen veya tedavi başarısızlığı olan postmenapozal kadınlar
- Osteoporotik kırık öyküsü, yüksek kırık riski olan ve diğer OP tedavilerini tolere edemeyen veya tedavi başarısızlığı olan primer veya hipogonadizme sekonder OP tanılı erkekler

- Osteoporotik kırık öyküsü, yüksek kırık riski olan ve diğer OP tedavilerinin tolere edemeyen veya tedavi başarısızlığı olan steroid kullanımına sekonder OP tanılı erkek ve kadınlar

Primer hiperparatiroidizmde olduğu gibi sürekli yüksek parathormona maruziyet kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır. Ancak düşük dozda, aralıklı olarak uygulandığında anabolik özelliğe sahiptir ve kemik oluşumunu indükler. Parathormonun anabolik etkisini oluşturan temel moleküler fizyoloji bilinmemektedir. PTH ve teriparatidin biyolojik etkilerine, belirli yüksek afiniteli hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak aracılık edilir. Olası mekanizmalar, iskelet IGF-I ve kemik formasyon genleri üzerindendir. Kanıtlar teriparatidin osteoblast farklılaşmasını artırdığını ve osteoblast apoptozunu azalttığını göstermektedir. Bu süreçler sonunda osteoblast sayısı ve kemik oluşumu artar ve osteoblast sağkalımı uzar[3].

Teriparatid 20 mcg/gün dozunda subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Biyoyararlanımı %95 civarındadır. Tedaviye başlamadan önce PTH ve D vitamini ölçümü yapılarak hiperparatiroidizm ve osteomalazi ekarte edilmesi önerilir. Kullanım süresi 18-24 ay olup güvenlik ve etkinliği bilinmediğinden 24 aydan uzun süre kullanılması önerilmemektedir. Türkiye’de 18 ay kullanım onayı vardır. Tedavi sonunda vertebra kırığı riskinin %65-69, vertebra dışı kırık riskinin %54 oranında azaldığı gösterilmiştir. Daha önceleri literatürde kısıtlı çalışma olması nedeniyle kalça kırığı riski üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte[75], Diez-Perez ve arkadaşlarının 8644 osteoporozlu hastada teriparatidi placebo veya diğer OP ilaçları ile karşılaştıran 23 randomize kontrollü çalışmayı derleme ve metaanalizinde kalça kırık riskinde %56 azalma bildirilmiştir[76]. Lomber vertebra KMY’de %9-13, femur boynu KMY’de %6-9 oranında artış gösterilmiştir[4]. Teriparatid ve antirezorptif ilaç olan alendronatın karşılaştırıldığı bir çalışmada, lomber vertebra ve kalça KMY’lerinde teriparatid tedavisi ile daha fazla artış saptanmıştır[77]. Risedronat ile teriparatidin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise şiddetli osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda, teriparatid tedavisinin vertebral kırıkları önlemede daha iyi olduğu gösterilmiştir[78].

Daha önceden kullanılan antirezorptif tedavilerin teriparatide yanıtı geciktirebileceği öne sürülmüştür. Postmenapozal OP tanılı 503 hasta ile yapılan bir

çalışmada hastalar tedavi-naif, antirezorptif tedaviye yetersiz yanıt verenler ve antirezorptif tedavi alan fakat yetersiz tedavi yanıtına dair kanıt olmayanlar olmak üzere 3 gruba ayrılarak teriparatid tedavisi uygulanmıştır. 24 ay sonunda vertebra KMY artışı tedavi naif grupta %13,1, antirezorptif tedavi alan grupta %10,2 ve antirezorptif tedaviye yetersiz yanıt vermiş grupta %9,8 saptanmış olup bu oranlar total kalça KMY için sırasıyla %3,8, %2,3 ve %2,3'tür[79]. Sonuç olarak her üç grupta da önceki antirezorptif tedaviden bağımsız olarak KMY artışı gösterilmiştir.

Teriparatid tedavi etkinliğini değerlendirme amacı ile yapılan DXA ölçümlerinde özellikle ilk 6 ayda KMY'de düşüşler görülebilir. Bu düşüşlerin özellikle yüksek kortikal kemik oranına sahip bölgelerde olduğu gösterilmiştir. Teriparatid hem trabeküler hem kortikal kemik oluşumunu uyarır. Kortikal kemik bölgelerinde yeni kemik matriksinde periosteal apozisyonu, eski kemik matriksinde endosteal rezorpsiyonu indükler. Bunun sonucunda %75'i kortikal kemikten oluşan femur boynunda kortikal kalınlık, gözeneklilik ve süngerimsi kemik hacmi ve bağlantıları artar[80]. Artmış kortikal gözeneklilik ve yeni oluşan kemiğin hipomineralizasyonu ile femur boynundaki KMY düşüşünün açıklanabileceği düşünülmüştür[81]. Bu hastalarda femur boynu KMY düşüşü görülmesine rağmen lomber vertebra KMY'de ve PINP seviyelerinde artış ve kırık riskinde azalma gösterilmiştir. Daha önce potent bir bisfosfanat kullanmış olan hastalarda teriparatid başladıktan sonra kalça KMY'da daha belirgin ve erken düşüşler görülmüştür. Bu bulgu, kemik döngüsü inhibe edilmiş hastalarda, yüksek oranda mineralleşmiş kemiğin rezorpsiyonun tedavinin ilk aylarında KMY'de geçici azalmaya neden olduğunu ve sonradan yeni kemik mineralleştikçe artmaya başladığını destekler. Bu bulgular doğrultusunda tedavi yanıtı değerlendirme amacı ile KMY ölçümlerinin 18 ya da 24. aylarda yapılması önerilebilir[82].

Teriparatid tedavisi ile tüm kemik yapım belirteçlerinde artma görülür. En belirgin yanıt serum PINP seviyelerinde görülmüş olup 28. günde %100'ün üzerinde arttığı gösterilmiştir ve tedavi süresi boyunca da yükselmeye devam etmiştir[83, 84]. Tedavinin 28. gününde osteokalsin seviyelerinin %75, BSAP seviyelerinin %20 civarında arttığı saptanmıştır[83]. Yapılan bir çalışmada serum PINP artışı ile lomber vertebra KMY artışı arasında korelasyon bulunmuştur[85]. Kemik yıkım belirteçleri ise başlangıçta küçük bir düşüş gösterse de zamanla kemik yeniden modelleme

sıklığında artış olması nedeni ile artarak 6. ayda en yüksek seviyesine ulaşır. Teriparatid tedavisi kesildikten 28 gün sonra kemik oluşum belirteçlerine bakıldığında hepsinin başlangıç seviyelerinin %20 altına düştüğü, kemik yıkım belirteçlerinin ise arttığı görülmüştür[83].

Teriparatid ile yapılan sıçan çalışmalarında osteosarkom geliştiği saptanmış olup sıçanlara uygulanan teriparatid dozu, insan çalışmalarından daha yüksekti ve teriparatid sıçanların hayatları boyunca uygulanmıştı. Bu nedenle osteosarkom gelişiminin doz ve süre bağımlı olduğu düşünülmüştür[4]. İnsanlarda 3 yıla kadar güvenlik çalışması bulunmakta olup hiçbir hastada osteosarkom gelişmemiştir.

Aşağıdaki durumlarda teriparatid tedavisi kullanılmamalıdır:

- Paget hastalığı (bu hastalıkta yüksek osteosarkom riski bulunmaktadır.)
- Açıklanamayan ALP yüksekliği
- Epifizleri kapanmamış çocuk ve genç erişkinler
- Daha önce kemiğe radyoterapi almış hastalar
- İskelet malignitesi ya da kemik metastazı olan hastalar
- Diğer metabolik kemik hastalıkları olanlar
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği
- Aktif ya da yakın zamanda meydana gelmiş ürolitiazis

Teriparatid kullanımı ile görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, bacak krampları, ortostatik hipotansiyon, ilaç allerjisi, ürtiker, ishal ya da kabızlık olarak sıralanabilir. Hiperkalsemi sık görülen bir yan etki değildir, genellikle hafif ve geçicidir, semptom göstermez.

Teriparatid tedavisi durdurulduktan sonraki 1 yıl içinde kemik kaybı başlar fakat kırık üzerine koruyucu etkisinin 1-2 yıl devam ettiği düşünülmektedir. Teriparatid tedavisinden sonra alendronat kullanımının bu kaybı önlediği ve KMY artışı sağladığı gösterilmiştir[86]. Bu nedenle, tedaviye antirezortif bir ajanla devam edilmesi önerilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2016-2019 yılları arasında takip edilmiş ve teriparatid reçete edilmiş osteoporoz hastalarının verileri değerlendirilmiştir. Araştırmanın yöntemi retrospektif kohort çalışmasıdır. Araştırmada kullanılan tüm veriler hastane bilgi sisteminden ve poliklinik hasta takip dosyalarından elde edilmiştir. Araştırmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 09.2019.050 protokol kodu ile onaylanmıştır.

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2016-2019 yılları arasında teriparatid reçete edilmiş 141 osteoporoz hastası dahil edildi. Dahil edilme kriterleri şiddetli osteoporoz tanısı almış ve teriparatid reçetelenmiş olması olarak belirlendi. Dışlanma kriteri ise primer/sekonder osteoporoz tanısı dışında bir tanı ile teriparatid alan hastalar olarak belirlendi. Dışlama kriterine uyan laktasyon osteoporozu sebebi ile teriparatid kullanan 1 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Değerlendirilen parametreler

Cinsiyet, yaş, komorbid hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı), sigara ve alkol öyküsü, osteoporoz tanı tarihi ve etyolojileri (postmenapozal osteoporoz, erkek osteoporozu, steroid ilişkili osteoporoz, hipertiroidiye sekonder osteoporoz), geçirilmiş kırık öyküleri kaydedildi. Hastaların teriparatid başlama, ara verme, bitirme tarihleri, kullanım süreleri ve gelişen yan etkiler kaydedildi. Boy ve vücut ağırlıkları kaydedilerek Du Bois formülü ile vücut kitle indeksleri hesaplandı.

3.2.1. Kemik dansitometresi

Hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA ile yapılmıştır. Bu ölçümde General Electric (GE) Healthcare Lunar Prodigy Primo PR+350514 markalı kemik dansitometre cihazı kullanılmıştır. Ölçüm bölgesi olarak lomber vertebrae (L1-4), femur boynu, trokanter alanı değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm² olarak ve toplum verilerine göre hesaplanan T ve Z skorları kaydedildi.

T skoru: Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki genç erişkin popülasyonun ortalama KMY ölçümlerinin kaç SD altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir.

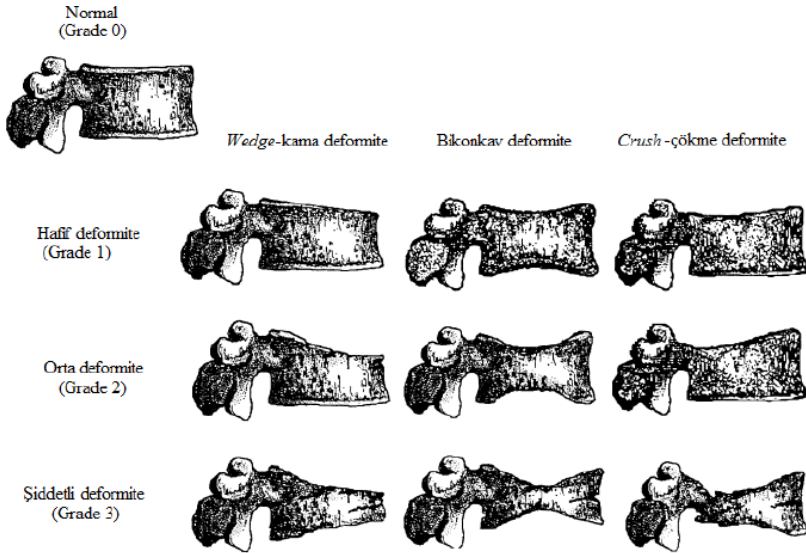
Z skoru: Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyet ve yaştaki popülasyonun ortalama KMY ölçümlerinin kaç SD altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir.

DSÖ sınıflamasına göre postmenapozal kadınlarda; T skoru ≥ -1 SD normal, T skoru -1 SD ile $-2,5$ SD arasında osteopeni, T skoru $\leq -2,5$ SD osteoporoz ve T skoru $\leq -2,5$ SD ve fragilite kırığının olması ciddi osteoporoz olarak tanımlanır[12].

Premenapozal kadın ve <50 yaş erkek ve çocuklarda OP tanısı için Z skoru kullanılmaktadır. Buna göre Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2 SD üzerinde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak tanımlanır.

3.2.2. Vertebra kırık değerlendirme

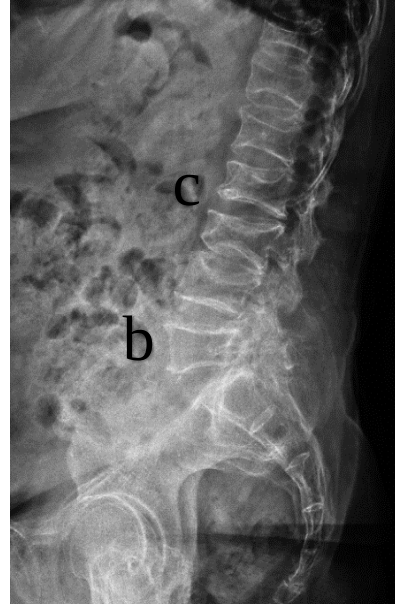
Tedavi öncesinde çekilen lateral torakolomber vertebra grafileri vertebral kırık varlığı açısından değerlendirildi. Değerlendirmede semikantitatif görsel sınıflama (Genant metodu) kullanıldı(Şekil-5)[87]. Vertebralarda ön, orta ve/veya arka yüksekliklerde %20-25 azalma grade 1, %25-40 azalma grade 2, >40 azalma grade 3 deformite olarak sınıflandırılmaktadır.



Şekil 5: Vertebra deformitelerinin semikantitatif görsel sınıflaması (Genant metodu)[87]



Resim 2: a= Grade 1 deformite



Resim 3: b=Grade 2 deformite

c=Grade 3 deformite

3.2.3. Biyokimya parametreleri

Kalsiyum (mg/dL): Serum örneklerinden Photometric color test ile kantitatif yöntemle Beckman Coulter marka cihaz ile çalışılmıştır.

Fosfor (mg/dL): Serum örneklerinden photometric UV test ile kantitatif yöntemle Beckman Coulter marka cihaz ile çalışılmıştır.

Parathormon (ng/L): Serum örneklerinden Access Immunoassay sistemleri kullanılarak kantitatif tayin için Beckman Coulter marka cihaz ile kemilüminesans analizi ile çalışılmıştır.

25-OH vitamin D (ng/dL): Elektrokemilüminesans immünolojik testi ile ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışılmıştır.

ALP (U/L): Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışılmıştır.

CTx (ng/ml): Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışılmıştır.

Osteokalsin (pg/ml): Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel metod

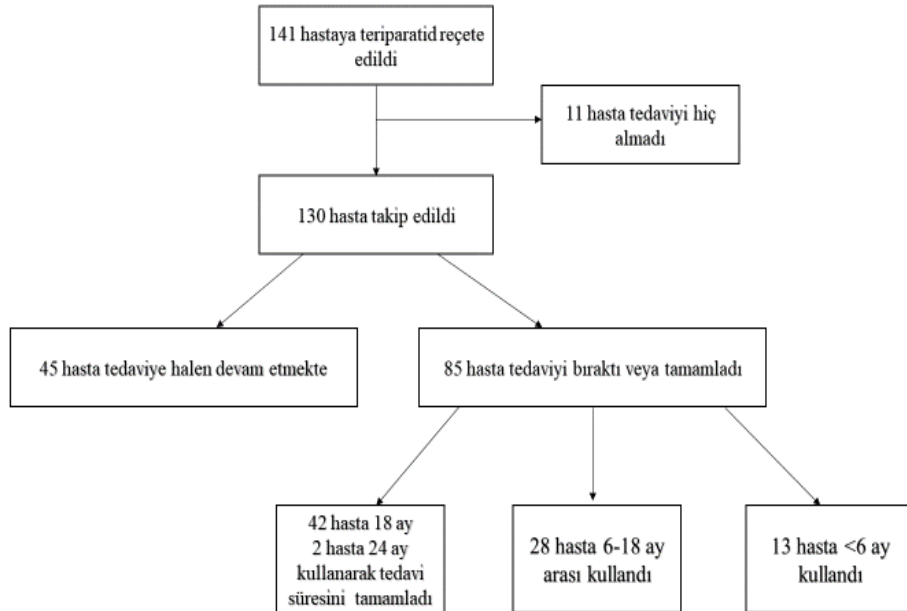
Elde edilen veriler Graph Instat3 programı ile değerdendirildi. Nümerik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalar ANOVA ve ki-kare testi ile yapıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Teriparatid reçete edilen 141 hastadan 11'inin ilacı hiç kullanmadığı ve 45'inin halen kullanmakta olduğu, geri kalan 85 hastanın ilacı kullanmaya başladığı ve bir süre devam ettiği, bu hastalardan 72'sinin 6 ay ve daha uzun süre tedaviye devam ettiği saptandı. 42 hasta 18 ay, 2 hasta 24 ay kullanarak etkinliği kanıtlanmış tedavi süresini tamamladı. Hastaların takip süreleri Şekil-6'da gösterilmiştir.

Ortalama teriparatid kullanım süresi $13,6 \pm 6$ ay olarak görüldü. Tedaviyi devam ettiren 85 hastadan 6'sının 1 aydan az süre kullanarak ilacı bıraktığı, 4'ünün 3 ay, 2'sinin 4 ay, 1'inin 5 ay, 6'sının 6 ay, 2'sinin 7 ay, 2'sinin 8 ay, 1'inin 9 ay, 1'inin 10 ay, 4'ünün 11 ay, 3'ünün 12 ay, 1'inin 14 ay, 4'ünün 15 ay, 3'ünün 16 ay, 1'inin 17 ay, 42'sinin 18 ay ve 2'sinin 24 ay kullandığı saptandı.

Teriparatid kullanan 130 hastadan 14'ünde yan etki görüldü. Bu yan etkiler hastaların 6'sında hiperkalsemi, 1'inde kaşıntı, 1'inde döküntü, 1'inde diyare, 1'inde baş dönmesi, 1'inde kreatinin seviyesinde artma, 1'inde ödem, 1'inde konuşmada bozulma ve 1'inde anafilaksi olarak saptandı.



Şekil 6: 2016-2019 yılları arasında teriparatid tedavisi reçete edilen ve takip edilen hastalar

Teriparatid reçete edilen 141 hastanın 133'ü (%94,3) kadın, 8'i (%5,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $74,9 \pm 6,9$ olarak saptandı. Eşlik eden komorbiditeler hastaların 20'sinde (%14,1) diyabetes mellitus, 81'inde (%57,4) hipertansiyon, 24'ünde (%17,02) koroner arter hastalığı olarak saptandı. Hastaların 117'si (%82,9) hiç sigara içmemiş, 7'si (%4,9) sigara içmeyi bırakmış, 5'i (%3,5) halen sigara içmekteydi. Ortalama vücut kitle indeksi $26,9 \pm 5,2$ olarak hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11: Teriparatid reçete edilmiş 141 hastanın demografik ve fizik muayene verileri

Parametre	Teriparatid reçete edilmiş hastalar (n:141)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	133 (94,3)
Erkek	8 (5,7)
Yaş (yıl)	$74,9 \pm 6,9$
Diyabetes mellitus varlığı (n, %)	20 (14,1)
Hipertansiyon varlığı (n, %)	81 (57,4)
Koroner arter hastalığı varlığı (n, %)	24 (17,02)
Sigara kullanımı (n, %)	
Hiç içmemiş	117 (82,9)
Bırakmış	7 (4,9)
Halen kullanıyor	5 (3,5)
Vücut kitle indeksi	$26,9 \pm 5,2$

Hastaların ortalama osteoporoz tanı süreleri $8,4 \pm 7,3$ yıl olarak saptandı. Osteoporoz etyolojisi incelendiğinde postmenapozal OP 112 hasta (%79) ile en sık alt grup olarak gözlendi. Hastaların 81'i daha önceden oral bifosfanat, 33'ü zolendronik asit ve 19'u denosumab tedavileri almıştı. Hastaların 42'sinde (%30) daha önceden geçirilmiş kırık öyküsü olup bu kırıklar 21 kalça kırığı, 4 vertebra kırığı, 9 ön kol kırığı, 14 osteoporoz ilişkisiz diğer kırıklar olarak saptandı.

Tedavi başlanan 141 hastanın 125'inin vertebra grafi görüntüleri değerlendirildi ve hepsinde vertebra kırığı olduğu tespit edildi. Ortalama vertebra kırık sayısı $7,1 \pm 2,3$ olarak saptandı (min:2, max:12).

Hastaların osteoporoz değerlendirmesi, kemik dansitometri, vertebra grafi incelemesi ve biyokimya laboratuvar değerlendirmeleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Teriparatid reçete edilmiş 141 hastanın osteoporoz değerlendirmesi, kemik dansitometresi, vertebra grafi incelemesi ve biyokimya laboratuvar sonuçları

Parametre	Teriparatid reçete edilmiş hastalar (n:141)
Osteoporoz süresi (yıl)	8,4±7,3
Osteoporoz etyolojisi (n, %)	
Postmenapozal OP	112 (79)
Erkek OP	7 (5)
Steroid OP	14 (10)
Hipertiroidiye sekonder OP	8 (6)
Kırık öyküsü (n, %)	
Yok	99 (70)
Var	42 (30)
Kalça	21
Vertebra	4
Ön kol	9
Diğer	14
Femur boynu KMY (g/cm²)	0,604±0,131
Femur boynu T skoru	-2,7±1,1
Femur boynu Z skoru	-0,7±0,9
L1-4 KMY (g/cm²)	0,679±0,160
L1-4 T skoru	-3,6±1,2
L1-4 Z skoru	-1,6±1,2
Vertebra grafisinde kırık değerlendirmesi (n=125)	
Kırık tespit edilen vaka sayısı (n,%)	125 (100)
Vertebra grafisi değerlendirilen hastalarda kırık sayısı (n)	7,1±2,3
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,4 (N:8,8-10,6)
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,5 (N:2,4-4,4)
Parathormon (ng/L)	48,7±20,3 (N:15-65)
25-OH vitamin D (ng/dL)	31,04±17,17 (N:30-100)
ALP (U/L)	84,9±39,3 (N:30-120)
CTx (ng/ml)	0,38±0,23 (N:0,093-0,63)
Osteokalsin (pg/ml)	6,8±4,5 (N:3-13)

Tedavi etkinlik açısından istatistiksel değerlendirmeye 6 ay ve daha uzun süre teriparatid kullanmış olan 72 hasta alınmıştır. Bu hastaların 67'si (%93) kadın, 5'i (%7) erkek ve yaş ortalaması $75,6 \pm 6,5$ olarak görüldü. Eşlik eden komorbiditeler 40 hastada (%55,5) hipertansiyon, 15 hastada (%20,8) koroner arter hastalığı, 12 hastada (%16,6) diyabetes mellitus olarak saptandı. Hastaların 57'si (%79,1) hayatları boyunca hiç sigara içmemiş, 6'sı (%8,3) sigarayı bırakmış, 5'i (%6,9) halen sigara kullanmakta idi. Fizik muayenelerinde ortalama vücut kitle indeksi $27 \pm 5,3$ olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13: Teriparatid tedavisini 6 ay ve daha uzun süre kullanan hastaların demografik ve fizik muayene verileri

Parametre	6 ay ve daha uzun süre kullananlar (n:72)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	67 (93)
Erkek	5 (7)
Yaş (yıl)	$75,6 \pm 6,5$
Diyabetes mellitus varlığı (n, %)	12 (16,6)
Hipertansiyon varlığı (n, %)	40 (55,5)
Koroner arter hastalığı varlığı (n, %)	15 (20,8)
Sigara kullanımı (n, %)	
Hiç içmemiş	57 (79,1)
Bırakmış	6 (8,3)
Halen kullanıyor	5 (6,9)
Vücut kitle indeksi	$27 \pm 5,3$

Hastaların ortalama osteoporoz tanı süresi $9,5 \pm 6,7$ saptandı. Osteoporoz etyolojileri incelendiğinde postmenapozal OP 54 hasta (%75) ile en sık alt grup olarak gözlendi. 34 hastada (%47) daha önceden geçirilmiş kırık öyküsü olup bu kırıklar 12 kalça kırığı, 4 vertebra kırığı, 6 ön kol kırığı ve 12 osteoporoz ilişkisiz diğer kırıklar olarak saptandı. Ortalama 10 yıllık kalça kırığı riski $\%9,9 \pm 8,3$, majör osteoporotik kırık riski $\%22,1 \pm 11,1$ olarak hesaplandı. 72 hastanın 64'ünün vertebra grafisi vardı. 64 grafi değerlendirildi, hepsinde vertebra kırığı saptanmış olup ortalama vertebra kırık sayısı $6,7 \pm 2,1$ idi (Tablo 14).

Tablo 14: Teriparatid tedavisini 6 ay ve daha uzun süre kullanan hastaların osteoporoz, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmesi

Parametre	6 ay ve daha uzun süre kullananlar (n:72)
Osteoporoz süresi (yıl)	9,5±6,7
Osteoporoz etyolojisi (n, %) Postmenapozal OP Erkek OP Steroid OP Hipertiroidiye sekonder OP	55 (76) 4 (5,5) 9 (13) 4 (5,5)
Kırık öyküsü (n, %) Yok Var Kalça Vertebra Ön kol Diğer	38 (53) 34 (47) 12 4 6 12
Femur boynu KMY (g/cm ²) Femur boynu T skoru Femur boynu Z skoru	0,589±0,127 -2,8±1,08 -0,9±0,8
L1-4 KMY (g/cm ²) L1-4 T skoru L1-4 Z skoru	0,708±0,158 -3,4±1,2 -1,3±1,2
Vertebra grafisinde kırık değerlendirmesi (n=64) Kırık tespit edilen vaka sayısı (n,%)	64(100)
Vertebra grafisi değerlendirilen hastalarda kırık sayısı (n)	6,7±2,1
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,4
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,5
Parathormon (ng/L)	50,8±21,9
25-OH vitamin D3 (ng/dL)	30,6±18,1
ALP (U/L)	81,8±22,6
CTx (ng/ml)	0,3±0,1
Osteokalsin (pg/ml)	5,4±3,4

6 aydan uzun teriparatid tedavisi alan hastaların 0, 6, 12 ve 18. ay biyokimyasal ve radyolojik özellikleri incelenmiş olup Tablo 15' te özetlenmiştir.

Hastaların femur boynu KMY değeri başlangıçta $0,589 \pm 0,127$, 18. ayda $0,637 \pm 0,09$ görülmüş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$). Femur boynu T skoru başlangıçta $-2,8 \pm 1,08$, 18. ayda $-2,5 \pm 0,8$ olup anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,2$).

Başlangıç L1-4 KMY $0,708 \pm 0,158$, 18.ay $0,809 \pm 0,141$ ve başlangıç T skoru $-3,4 \pm 1,2$, 18.ayda $-2,7 \pm 1,1$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,0001$), (Şekil 7).

Tablo 15: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan 72 hastanın kemik dansitometre ve biyokimya verileri

PARAMETRE	BAZAL (n:72)	6. AY (n:72)	12. AY (n:56)	18. AY (n:44)	p değeri
Femur boynu KMY (g/cm²)	0,589±0,127	0,644±0,127	0,637±0,10	0,637±0,09	0,04
Femur boynu T skoru	-2,8±1,08	-2,4±0,9	-2,6±0,8	-2,5±0,8	0,2
Femur boynu Z skoru	-0,9±0,8	-0,6±0,9	-0,6±0,7	-0,5±0,7	0,07
L1-4 KMY (gr/cm²)	0,708±0,158&	0,791±0,154	0,822±0,166	0,809±0,141	<0,0001
L1-4 T skoru	-3,4±1,2	-2,8±1,2	-2,6±1,3	-2,7±1,1	<0,0001
L1-4 Z skoru	-1,3±1,2&&	-0,8±1,2	-0,4±1,3	-0,5±1,1	<0,003
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,4*	9,9±0,4	9,8±0,4	9,6±0,4	0,01
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,5	3,6±0,5	3,4±0,4	3,4±0,6	0,21
Parathormon (ng/L)	50,8±21,9**	37,05±15,1	35,6±13,4	44,9±17,5	<0,0001
25-OH D (ng/dL)	30,6±18,1	32,4±13,6	32,3±9,7	31,9±10,1	0,3
ALP (U/L)	81,8±22,6***	106,1±34,6	107,2±37,3	89,9±27,1	0,001
CTx (ng/ml)	0,3±0,1 [#]	0,7±0,4	0,6±0,4	0,6±0,4	<0,0001
Osteokalsin (pg/ml)	5,4±3,4 ^{##}	15,2±11,1	19,3±17,3	12,4±10,1	<0,0001

& p<0,01 6. ayla karşılaştırıldığında, p<0,001 12 ve 18. aylarla karşılaştırıldığında

&& p>0,5 6. ayla karşılaştırıldığında, p<0,001 12. ayla karşılaştırıldığında, p<0,01 18. ayla karşılaştırıldığında

*p<0,05 6.ayla karşılaştırıldığında, p>0,05 12 ve 18. aylarla karşılaştırıldığında

**p<0,01 6.ayla karşılaştırıldığında, p<0,001 12. ayla karşılaştırıldığında, p>0,05 18. ayla karşılaştırıldığında

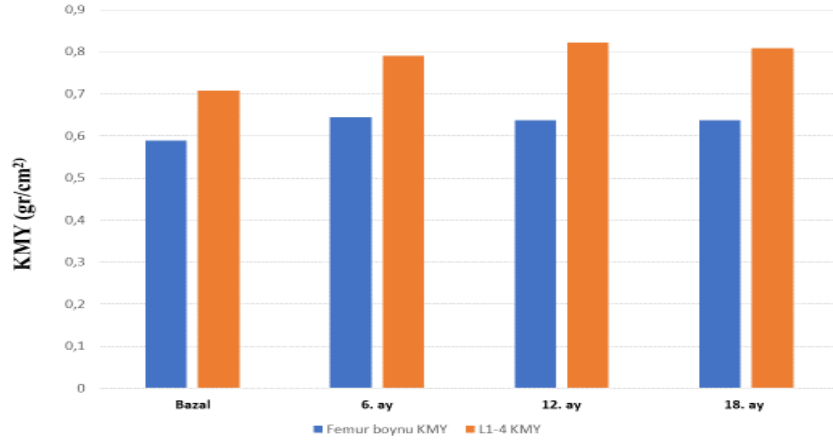
***p<0,01 6. ayla karşılaştırıldığında, p<0,05 12. ayla karşılaştırıldığında, p>0,05 18. ayla karşılaştırıldığında

[#]p<0,001 6 ve 12. Aylarla karşılaştırıldığında, p<0,01 18. ayla karşılaştırıldığında

^{##} p<0,001 6 ve 12. Aylarla karşılaştırıldığında, p<0,01 18. ayla karşılaştırıldığında

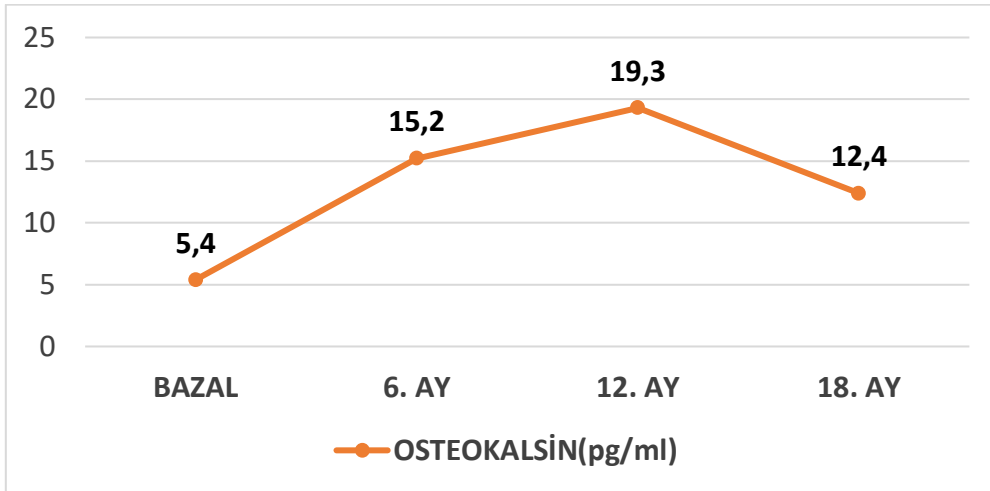
ALP: Alkalen fosfataz

CTx: Tip-1 kollojen C-terminal çapraz bağlı telopeptid



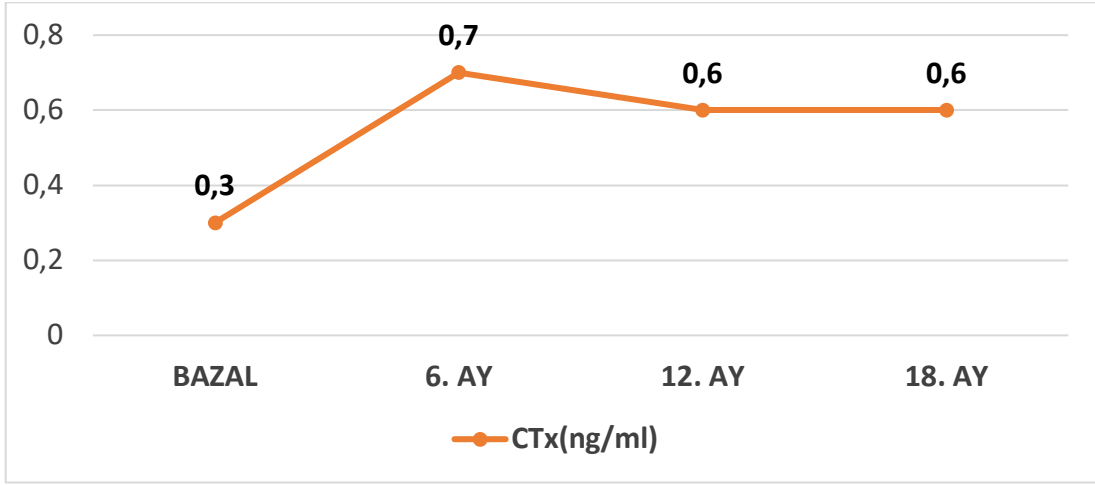
Şekil 7: Femur boynu ve lomber vertebra KMY izlemi

Kemik yapım belirteçleri olan ALP ve osteokalsin seviyeleri incelendiğinde 18. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,0001$) (Şekil-8).



Şekil 8: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan hastaların osteokalsin takip verileri

Kemik yıkım belirteci olan CTx seviyesinde de 18. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir artış görüldü ($p<0,0001$), (Şekil 9).



Şekil 9: 6 ay ve daha uzun süre teriparatid tedavisi alan hastaların CTx takip verileri

5.TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, tek merkezde takip edilen hastalarda teriparatid tedavisine devamlılık oranının düşük olduğunu göstermektedir. 2016-2019 yılları arasında Marmara Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde teriparatid reçete edilen 141 hastanın 45'i halen tedavi sürecinde olup kalan 96 hastadan 44'ünün (%46) 18 aylık etkinliği kanıtlanmış tedavi süresini tamamladığı saptanmıştır. On bir hasta (%11) ilaç reçetelenmesi sonrası tedaviye hiç başlamamış, 13 hasta (%14) 6 aydan az süre, 28 hasta (%29) 6-18 ay arasında tedaviye devam etmiştir.

Çalışmamızda teriparatid tedavisine devam oranının Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerine kıyasla daha düşük olduğunu bulduk. Tedaviye devamsızlık nedenleri incelendiğinde 29 hastada takip randevularına uyumsuzluk, 8 hastada yan etki yaşanması ve 4 hastada ilaç raporlama sorunu olduğunu saptadık. Çalışmamızda takip randevularına uyumsuzluğun nedenleri tam olarak belirlenememiş olup ileri yaş ve bakım verene bağımlılık, tedaviye devam etmeyi istememe, hastalığın farkındalığı konusunda yetersizlik, yaz ve kış aylarında farklı illerde yaşama olabileceği düşünülmüştür. Tedaviye devam başarısızlığının bir diğer sebebi de reçeteleme sonrasında verilen eğitim ve takip sistemindeki eksiklikler olabileceği düşünülmüştür. Takiplerde sadece 1 hastada hayatı tehdit edici yan etki görülmüş olup bu yan etki anafilaksidir. Yan etki nedeni ile tedaviyi bırakanların oranı %6,1 olarak saptanmış olup bu oran literatürdeki oranlara benzerdir ve teriparatidin genel olarak iyi tolere edildiğini düşündürmektedir.

Genel olarak kronik hastalıkları tedavi etmede kullanılan ilaçlara uyum %50-60 civarında olup özellikle hastalık asemptomatikse bu uyumun daha da düşük olduğu tahmin edilmektedir. Osteoporozun kırık olana kadar asemptomatik seyretmesi, tedavi ile semptomatik rahatlama eksikliği, hastaların tedavi faydası hakkında farkındalıklarının az olması, ilaçların yan etkileri, uygulanma yolları, bazı ilaçların günlük doz ile uygulanması, yaş, komorbiditeler, günlük kullanılan ilaç sayısı ve maliyet gibi birçok sorun uyum ve devam zayıflığının nedenleri olarak belirtilmektedir[88]. Osteoporoz tedavisine uyumsuzluk yüksek kırık oranları, artmış morbidite, mortalite ve maliyet ile ilişkilidir.

Solomon ve arkadaşları osteoporoz tanılı 40 bin hasta ile yaptıkları çalışmada 1 yıl sonunda %45,2, 5 yıl sonunda ise %52,1 hastanın tedavilerini bıraktığını göstermişlerdir[89]. Randomize ve gözlemsel çalışmaların derlemesinde Seeman ve arkadaşları hastaların yarısından fazlasının 1 yıl içinde osteoporoz tedavisini bıraktıklarını[90] ve Kothwala ve arkadaşları hastaların üçte bir ila yarısının ilaçları belirtildiği şekilde almadığını bildirmişlerdir[91]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve tüm hastalara oral bisfosfanat reçete edilen 2 geniş çalışmadan elde edilen verilere göre günlük oral bisfosfanat kullanımında 1 yıllık tedaviye devam oranları %18,5 ve %22,1, haftalık oral bisfosfanat kullanımında ise %31,7 ve %44,2 olarak bildirilmiştir[92, 93]. Weycker ve arkadaşları ≥ 45 yaş, OP tedavisi başlanan (oral bisfosfanat, östrojen, raloksifen veya kalsitonin) 18,822 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada tedaviyi doğru şekilde kullanıma uyum başarısızlığını 3. ayda %47, 1. yılda %70 ve 3. yılda %87 ve tedaviye devamlılık başarısızlığını 1. yılda %47, 3. yılda %77 olarak göstermişlerdir[94].

Yapılan çalışmalarla dozlama sıklığının devamlılık üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Daha az dozlama sıklığı (denosumab ve zoledronik asit) gerektiren ilaçların, daha fazla dozlama sıklığı gerektirenlere göre (teriparatid ve iv ibandronat) yüksek devamlılık oranları olduğu saptanmıştır. 2 yıllık tedavi devamlılığı karşılaştırıldığında denosumab en yüksek orana (%36-99, medyan %45,5) sahip olup ardından zoledronik asit (%34-73, medyan %42), teriparatid (%10-69, medyan %29,5) ve iv ibandronat (%13-35, medyan %25) gelmektedir[95]. Oral bisfosfanatlar için bildirilen devamlılık oranları karşılaştırıldığında denosumab ve zoledronik asit tedavilerinin daha iyi devamlılık oranına sahip olabileceği öngörülmüştür[95]. Reyes ve arkadaşları, osteoporoz ilaçlarına 2 yıllık devamlılık oranlarını araştırdıkları çalışmada denosumab ile %45,4, alendronat ile %28,8 oranlarında devam başarısı göstermişlerdir[96]. 2012 yılında Ziller ve arkadaşları tarafından yapılan osteoporoz tedavisine uyum ve devamlılığı araştıran geniş çaplı analizde 1 yıllık takip sonunda teriparatid devamlılığı %54,3 olup bu oran diğer tüm oral bisfosfanatlardan ve stronsiyum ranelattan daha yüksek bulunmuştur[97].

Teriparatid tedavisinin tam terapötik faydasını elde etmede tedaviye uyum ve devamlılık çok önemlidir. Teriparatid reçete edilen hastaların şiddetli osteoporozunun olması klinisyenlerin bu konudaki endişelerini artırabilir. EFOS çalışmasında 1648

postmenapozal kadın ile teriparatid etkinliği değerlendirilmiş olup tedavinin son 6 aylık döneminde ilk 6 aya göre kırık oranlarında %47 azalma gösterilmiştir[98]. Yu ve arkadaşları 6. ayda teriparatid tedavisini bırakanlarda 19-24 ay kullananlara göre herhangi bir klinik kırık riskinde %88, vertebral kırık riskinde %269 ve vertebra dışı kırık riskinde %51 artış bildirmişlerdir[99].

Arden ve arkadaşları, 1104 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 aylık takipte teriparatid tedavisine devam başarısının %87, 18 aylık takipte ise %79 olduğunu göstermişlerdir. Bu yüksek devam başarısının nedeninin hastaların hastalık ciddiyetinin farkında olması ve hemşire eğitim seansları ile takip sisteminin olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada tedavinin en sık bırakılma nedeni %4,7 ile klinisyen kararı olarak bildirilmiş olup yan etki nedeni ile bırakanların oranı %3,8'dir[100].

Briot ve arkadaşlarının 5413 postmenapozal kadınla yaptıkları çalışmada 15. ayda teriparatid tedavisine devam eden hastaların oranı %81,5 olup 18. ayda çoğunun tedaviyi tamamladığı bildirilmiştir. En sık tedavi bırakma nedeni ise %8 oranla yan etki yaşanması olarak saptanmıştır. Bu çalışma grubundaki yüksek devamlılık oranının, uzman hemşireler tarafından düzenli yapılan telefon görüşmeleri, reçetelemenin uzman hekimler tarafından yapılması, hastaların şiddetli osteoporozun farkında olmaları ve fayda beklentilerinin yüksek olması gibi faktörlerle açıklanabileceği düşünülmüştür[101].

Çalışmamızda 6 ay ve üzeri süre ile teriparatid tedavisi alan 72 hastada vertebra ve femur boynu KMY değerlerinde başlangıca göre artış olduğunu gösterdik. Hastaların teriparatid kullanma süreleri 15 ± 4 ay idi.

Neer ve arkadaşları önceden vertebra kırığı olan 1637 kadın ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hastaları ortalama 21 ay izlemişlerdir ve çalışmanın sonunda 20 mcg/gün teriparatid tedavisi ile vertebra KMY'de %9 artış, yeni kırık riskinde %65 azalma göstermişlerdir. Yan etki nedeni ile tedavinin kesilme oranı %6 olarak bildirilmiştir[4].

Teriparatid tedavisinin kırık riski üzerine faydaları oral osteoporoz tedavileri için yapılan çalışmalardaki oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Örneğin benzer analizler kullanılarak yapılan çalışmalarda 10 mg/gün alendronat kullanan hastalarda yeni

vertebral kırık riskinin %48, 5 mg/gün risedronat kullananlarda ise %41 oranında azaldığı gösterilmiştir[65, 102, 103].

EUROFORS çalışmasında 865 postmenapozal kadına 2 yıl boyunca teriparatid tedavisi verilmiştir. Birinci yıl sonunda lomber vertebra KMY’de %7, femur boynu KMY’de %0,7, ikinci yıl sonunda lomber vertebra ve femur boynu KMY’de sırasıyla %10,7 ve %3,5 oranında artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada proksimal femur KMY yanıtı vertebradaki kadar güçlü bulunamamıştır. Total kalça ve femur boynu KMY değerleri daha önce osteoporoz tedavisi almamış hastalarda ilk 6 ayda artarken daha önce antirezorptif tedavi almış hastalarda azalarak 1. yılda başlangıç seviyelerine döndüğü gözlenmiştir[104, 105]. Bu durumun literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde, teriparatidin kortikal kemikteki spesifik etki mekanizması olan eski kemiğin endosteal rezorpsiyonu ve eşzamanlı yeni kemik matriksinin apozisyonu ile açıklanabileceği savunulmuştur. Yüksek oranda kortikal kemik içeren iskelet bölgelerinde, trabeküler kemik içeren bölgelere göre KMY yanıtının daha az olduğu düşünülmektedir. Daha önce antirezorptif tedavi almış (özellikle bisfosfanatlar) hastalarda kemik döngüsü baskılanmıştır, kemik yüksek derecede mineralizedir ve remodeling azalmıştır. Teriparatid tedavisi ile yeni kemik metabolik birimleri aktive olur ve yüksek derecede mineralize kemiğin rezorpsiyonu ve yeni kemiğin apozisyonu gerçekleşir[106]. Bu nedenle tedavinin ilk aylarında KMY’de geçici azalmalar olup ardından yeni oluşan kemik mineralize oldukça KMY artışı görülür. Bizim çalışmamızda da başlangıç değerlere göre hem lomber vertebra hem femur boynu KMY’de istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilmiş olup bu bulgular literatür ile uyumludur[79, 84, 107]. Çalışmamızda femur boynu KMY yanıtı vertebra yanıtı kadar yüksek derecede anlamlı bulunamamıştır. Bu durumun olası bir nedeni diğer çalışmalara kıyasla hasta sayımızın azlığı olabilir. Çalışmaya alınan 72 hastanın 50’sinin (%69,4) daha önce bisfosfanat tedavisi aldığı saptanmış olup literatürde belirtildiği gibi antirezorptif tedavi sonrasında teriparatid yanıtında gecikme olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda takiplerde kemik yapım belirteci olarak osteokalsin ve ALP, yıkım belirteci olarak CTx bakılmıştır. Hastanemiz laboratuvarında PINP ve BSAP bakılamamaktadır. NOF verilerine göre kemik yapım belirteci olarak PINP, yıkım belirteci olarak CTx kullanılması önerilmektedir[33]. Yapılan çalışmalarda teriparatid

tedavisi ile başlangıçta kemik yapım belirteçlerinde hızlı bir artış ardından yıkım belirteçlerinde gecikmeli bir artış olduğu ve her ikisinin de 6-12. ay civarında maksimum seviyelerine ulaşp sonrasında kademeli olarak azalma gösterdiği bildirilmiştir[83-85]. Teriparatid alan hastalarda, hem yapım hem de yıkım belirteçleri 18-24 ay sonunda başlangıç seviyelerinden yüksek görülmüştür[84]. Literatür verileri teriparatid ile 24 aylık izlem boyunca PINP ve osteokalsin artışının CTx artışından fazla olduğunu göstermiştir[108, 109]. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak osteokalsin seviyelerinin artarak 6-12. aylarda pik yaptığını ve 18. ay sonunda hala başlangıca göre yüksek kaldığını gösterdik. Aynı şekilde ALP seviyeleri de anlamlı derecede artmıştır fakat BSAP bakılamadığı için spesifitesinin düşük olduğu düşünülmüştür. Kemik yıkım belirteci olarak CTx seviyelerinde de artış olduğunu ve 18 ay boyunca yüksek kaldığını gösterdik. Bu bulgular ışığında teriparatid tedavisinin hastalarımız üzerinde etkin olduğunu düşündük.

Teriparatid tedavisi ile kalıcı ve semptomatik hiperkalsemi nadir olarak bildirilmiştir[84, 110]. Neer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enjeksiyon sonrası 4-6 saatte serum kalsiyumunda yükselme olduğu ve 16-24 saatte normale döndüğü gösterilmiştir[4]. Çalışmamızda kalsiyum seviyelerinin 18 ay boyunca stabil seyrettiği görülmüştür. 6 aydan uzun süre teriparatid kullanan 72 hastanın 3'ünde hiperkalsemi saptanmış olup sadece 1 hastada tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Ekzojen PTH uygulaması ile serum PTH seviyelerinde yükselme beklenmesine rağmen bizim çalışmamızda PTH seviyelerinin başlangıca göre azaldığı saptanmış olup bunun nedeninin izlem süresince hasta sayısının azalması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda 25(OH)D seviyelerinde anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Literatürde teriparatid tedavisi ile 25(OH)D seviyelerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve bu azalma PTH'nın 1- α -hidroksilazı uyararak 25(OH)D'yi aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D'ye dönüştürme etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır[110, 111].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız literatürdeki çalışmalara kıyasla az sayıdadır. Retrospektif değerlendirme yapıldığı için kayıtlarda eksiklik olup hastaların tüm laboratuvar, radyolojik sonuçlarına ulaşamamıştır ve tedaviyi bırakma nedenleri kesin olarak

değerlendirilememiştir. Tedavi sonrası vertebra grafi kayıtlarına ulaşamadığından teriparatid tedavisi ile kırık riski arasındaki ilişki ortaya konamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kırıklı osteoporoz nedeni ile teriparatid tedavisi başlanmış hastalarda ilacın gerçek yaşam devamlılık, etkinlik, güvenlik verilerini ve KMY, kemik metabolizma laboratuvar verilerine etkisini değerlendirdik. Yan etki olmadığı sürece tüm hastaların tedaviye devam etmeleri beklenirken tedaviyi tamamlayan hasta oranı %46 olarak saptanmıştır. Tedaviye uyum düşük olup uyumsuzluğun nedenleri açık değildir. Yan etki nedeni ile tedavi kesilme oranı %6,1 olarak görülüp genel olarak teriparatid tedavisinin 18 aylık izlemde güvenli olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız teriparatid tedavisi ile lomber vertebra ve kalça KMY değerlerinde etkin bir artış olduğunu göstermiştir. Tedavi uyum ve devam başarısını artırmak için hasta eğitim ve takip programlarının geliştirilmesi üzerinde çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Cooper, C., G. Campion, and L.r. Melton, *Hip fractures in the elderly: a world-wide projection*. Osteoporosis international, 1992. 2(6): p. 285-289.
2. Chen, C.-H., et al., *Study description and baseline characteristics of the population enrolled in a multinational, observational study of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis: the Asia and Latin America fracture observational study (ALAFOS)*. Current medical research and opinion, 2019. 35(6): p. 1041-1049.
3. Quattrocchi, E. and H. Kourlas, *Teriparatide: a review*. Clinical therapeutics, 2004. 26(6): p. 841-854.
4. Neer, R.M., et al., *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. New England journal of medicine, 2001. 344(19): p. 1434-1441.
5. Borgström, F., et al., *Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities*. Archives of osteoporosis, 2020. 15: p. 1-21.
6. Wright, N.C., et al., *The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine*. Journal of Bone and Mineral Research, 2014. 29(11): p. 2520-2526.
7. Cummings, S.R. and L.J. Melton, *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. The Lancet, 2002. 359(9319): p. 1761-1767.
8. Ross, P.D., *Osteoporosis: frequency, consequences, and risk factors*. Archives of internal medicine, 1996. 156(13): p. 1399-1411.
9. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporosis international, 2013. 24(1): p. 23-57.
10. Johnell, O. and J. Kanis, *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*. Osteoporosis international, 2006. 17(12): p. 1726-1733.
11. Tuzun, S., et al., *Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRAC TURK study*. Osteoporosis International, 2012. 23(3): p. 949-955.
12. Cosman, F., et al., *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Osteoporosis international, 2014. 25(10): p. 2359-2381.
13. Derneği, T.E.v.M., *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2019.
14. Mirza, F. and E. Canalis, *Secondary osteoporosis: pathophysiology and management*. European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies, 2015. 173(3): p. R131.
15. *Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption*. 2020 Jan 16, 2020; Available from: https://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption?search=bone&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
16. Ralston, S.H., *Bone structure and metabolism*. Medicine, 2013. 41(10): p. 581-585.

17. F. Richard Bringhurst, M.B.D. and H.M. Kronenberg, *BONE STRUCTURE AND METABOLISM*, in *Harrison's Principals of Internal Medicine*. 2018, McGraw-Hill Education. p. 2909-2911.
18. Rodan, G.A., *Introduction to bone biology*. 1992, Elsevier.
19. Mackie, E., *Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2003. **35**(9): p. 1301-1305.
20. Franz-Odenaal, T.A., B.K. Hall, and P.E. Witten, *Buried alive: how osteoblasts become osteocytes*. Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists, 2006. **235**(1): p. 176-190.
21. Florencio-Silva, R., et al., *Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells*. BioMed research international, 2015. **2015**.
22. Boyce, B.F. and L. Xing, *Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling*. Archives of biochemistry and biophysics, 2008. **473**(2): p. 139-146.
23. Khosla, S. and B.L. Riggs, *Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2005. **34**(4): p. 1015-1030.
24. Sims, N.A. and T.J. Martin, *Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit*. BoneKEy reports, 2014. **3**.
25. Hadjidakis, D.J. and I.I. Androulakis, *Bone remodeling*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1092**(1): p. 385-396.
26. Melmed, S., et al., *Williams Textbook of Endocrinology E-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
27. Taniegra, E.D., *Hyperparathyroidism*. American family physician, 2004. **69**(2): p. 333-339.
28. Mundy, G.R. and T.A. Guise, *Hormonal control of calcium homeostasis*. Clinical chemistry, 1999. **45**(8): p. 1347-1352.
29. John T. Potts, J., Harald W. Jüppner, *Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis* in *Harrison's Principals of Internal Medicine*. 2018, McGraw-Hill Education. p. 2921-2923.
30. Norman, A.W., J. Roth, and L. Orci, *The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins)*. Endocrine Reviews, 1982. **3**(4): p. 331-366.
31. Suda, T., N. Takahashi, and T.J. Martin, *Modulation of osteoclast differentiation*. Endocrine reviews, 1992. **13**(1): p. 66-80.
32. Srivastava, S., et al., *Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)-induced JNK activation*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(12): p. 8836-8840.
33. Vasikaran, S., et al., *International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2011. **49**(8): p. 1271-1274.

34. Lee, A.J., S. Hodges, and R. Eastell, *Measurement of osteocalcin*. Annals of clinical biochemistry, 2000. **37**(4): p. 432-446.
35. Gundberg, C., et al., *Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity*. Bone, 2002. **31**(6): p. 703-708.
36. Halleen, J.M., et al., *Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption*. Clinical Chemistry, 2001. **47**(3): p. 597-600.
37. Raisz, L.G. and G.A. Rodan, *Pathogenesis of osteoporosis*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003. **32**(1): p. 15.
38. Seeman, E., *Invited review: pathogenesis of osteoporosis*. Journal of applied physiology, 2003. **95**(5): p. 2142-2151.
39. Falahati-Nini, A., et al., *Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(12): p. 1553-1560.
40. Dempster, D.W., et al., *A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects*. Journal of Bone and Mineral Research, 1986. **1**(1): p. 15-21.
41. Lin, J.T. and J.M. Lane, *Osteoporosis: a review*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2004. **425**: p. 126-134.
42. Lane, N.E., *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **194**(2): p. S3-S11.
43. Kanis, J. and C.-C. Glüer, *An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry*. Osteoporosis international, 2000. **11**(3): p. 192-202.
44. Kanis, J.A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. The Lancet, 2002. **359**(9321): p. 1929-1936.
45. Papaioannou, A., et al., *2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary*. Cmaj, 2010. **182**(17): p. 1864-1873.
46. Lenchik, L., et al., *Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists*. American Journal of Roentgenology, 2004. **183**(4): p. 949-958.
47. Tannenbaum, C., et al., *Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4431-4437.
48. Prevention, O.S.P.O.F., *Guideline for the prevention of falls in older persons*. Journal of the American Geriatrics Society, 2001. **49**(5): p. 664-672.
49. Kanis, J., et al., *Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis*. Bone, 2000. **27**(5): p. 585-590.
50. Kanis, J., et al., *FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporosis international, 2008. **19**(4): p. 385-397.
51. Kanis, J., et al., *Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies*. Bone, 2002. **30**(1): p. 251-258.

52. Kanis, J., et al., *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. Osteoporosis international, 2007. **18**(8): p. 1033-1046.
53. Kanis, J., et al., *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK*. Osteoporosis international, 2008. **19**(10): p. 1395-1408.
54. Camacho, P.M., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016*. Endocrine Practice, 2016. **22**(s4): p. 1-42.
55. Jesudason, D. and P. Clifton, *The interaction between dietary protein and bone health*. Journal of bone and mineral metabolism, 2011. **29**(1): p. 1-14.
56. Sherrington, C., et al., *Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American Geriatrics Society, 2008. **56**(12): p. 2234-2243.
57. Camacho, P.M., et al., *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS—2020 UPDATE*. Endocrine Practice, 2020. **26**(s1): p. 1-46.
58. Group, N.O.G. *Clinical Guideline For The Prevention and Treatment Of Osteoporosis*. 2017 July 2019 [cited 2020 14.07]; Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017%20July%202019%20Final%20Update%20290719.pdf>.
59. Compston, J., et al., *Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013*. Maturitas, 2013. **75**(4): p. 392-396.
60. Bonura, F., *Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies*. Postgraduate medicine, 2009. **121**(4): p. 5-17.
61. Delmas, P.D., *Treatment of postmenopausal osteoporosis*. The Lancet, 2002. **359**(9322): p. 2018-2026.
62. Adami, S., et al., *The acute-phase response after bisphosphonate administration*. Calcified tissue international, 1987. **41**(6): p. 326-331.
63. Ruggiero, S.L., J. Fantasia, and E. Carlson, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **102**(4): p. 433-441.
64. Black, D.M., et al., *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial*. Jama, 2006. **296**(24): p. 2927-2938.
65. Harris, S.T., et al., *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial*. Jama, 1999. **282**(14): p. 1344-1352.
66. Reginster, J.-Y., et al., *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis*. Osteoporosis international, 2000. **11**(1): p. 83-91.

67. McClung, M.R., et al., *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women*. New England journal of medicine, 2001. **344**(5): p. 333-340.
68. Black, D.M., et al., *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(18): p. 1809-1822.
69. Chesnut III, C.H., et al., *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. Journal of Bone and Mineral Research, 2004. **19**(8): p. 1241-1249.
70. Cummings, S.R., et al., *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(8): p. 756-765.
71. Compston, J., et al., *UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis*. Archives of osteoporosis, 2017. **12**(1): p. 43.
72. Ettinger, B., et al., *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial*. Jama, 1999. **282**(7): p. 637-645.
73. Barrett-Connor, E., et al., *Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(2): p. 125-137.
74. Anderson, G.L., et al., *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. 2004.
75. Eriksen, E.F., et al., *Literature review: the effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis*. Bone, 2014. **67**: p. 246-256.
76. Díez-Pérez, A., et al., *Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis*. Bone, 2019. **120**: p. 1-8.
77. Body, J.-J., et al., *A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4528-4535.
78. Kendler, D.L., et al., *Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial*. The lancet, 2018. **391**(10117): p. 230-240.
79. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., *Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment*. Journal of bone and mineral research, 2008. **23**(10): p. 1591-1600.
80. Jiang, Y., et al., *Recombinant human parathyroid hormone (1–34)[teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure*. Journal of bone and mineral research, 2003. **18**(11): p. 1932-1941.
81. Watts, N.B., et al., *Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment*. Journal of Bone and Mineral Research, 2009. **24**(6): p. 1125-1131.
82. Boonen, S., et al., *Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 852-860.

83. Glover, S.J., et al., *Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy*. Bone, 2009. **45**(6): p. 1053-1058.
84. Miyauchi, A., et al., *Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases*. Bone, 2010. **47**(3): p. 493-502.
85. Chen, P., et al., *Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis*. Journal of bone and mineral research, 2005. **20**(6): p. 962-970.
86. Black, D.M., et al., *One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(6): p. 555-565.
87. Genant, H.K., et al., *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique*. Journal of bone and mineral research, 1993. **8**(9): p. 1137-1148.
88. Recker, R.R., R. Gallagher, and P.E. MacCosbe. *Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2005. Elsevier.
89. Solomon, D.H., et al., *Compliance with osteoporosis medications*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(20): p. 2414-2419.
90. Seeman, E., et al., *Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy*. Osteoporosis international, 2007. **18**(6): p. 711-719.
91. Kothawala, P., et al. *Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2007. Elsevier.
92. Boccuzzi, S., et al. *Assessment of adherence and persistence with daily and weekly dosing regimens of oral bisphosphonates*. in *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*. 2004. SPRINGER LONDON LTD SWEETAPPLE HOUSE CATTESHALL ROAD, GODALMING GU7 3DJ
93. Cramer, J.A., et al., *Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis*. Current medical research and opinion, 2005. **21**(9): p. 1453-1460.
94. Weycker, D., et al., *Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis*. Osteoporosis International, 2006. **17**(11): p. 1645-1652.
95. Koller, G., et al., *Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review*. Osteoporosis International, 2020: p. 1-10.
96. Reyes, C., et al., *One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study*. Osteoporosis International, 2017. **28**(10): p. 2997-3004.
97. Ziller, V., et al., *Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database*. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2012. **50**(5): p. 315.
98. Langdahl, B.L., et al., *Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS)*. Calcified tissue international, 2009. **85**(6): p. 484.

99. Yu, S., et al., *The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes*. Osteoporosis International, 2012. **23**(3): p. 1103-1113.
100. Arden, N., et al., *Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience*. Osteoporosis International, 2006. **17**(11): p. 1626-1629.
101. Briot, K., et al., *Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience*. Osteoporosis International, 2009. **20**(4): p. 625.
102. Liberman, U.A., et al., *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(22): p. 1437-1444.
103. Black, D.M., et al., *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. The Lancet, 1996. **348**(9041): p. 1535-1541.
104. Minne, H., et al., *Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study*. Current medical research and opinion, 2008. **24**(11): p. 3117-3128.
105. Eastell, R., et al., *Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)*. Journal of bone and mineral research, 2009. **24**(4): p. 726-736.
106. Ettinger, B., et al., *Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate*. Journal of Bone and Mineral Research, 2004. **19**(5): p. 745-751.
107. McClung, M.R., et al., *Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(15): p. 1762-1768.
108. Leder, B.Z., et al., *Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(5): p. 1694-1700.
109. Lindsay, R., et al., *Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course*. Osteoporosis international, 2016. **27**(8): p. 2395-2410.
110. Piemonte, S., et al., *The effect of recombinant PTH (1–34) and PTH (1–84) on serum ionized calcium, 1, 25-dihydroxyvitamin D, and urinary calcium excretion: a pilot study*. Calcified tissue international, 2009. **85**(4): p. 287.
111. Minisola, S., et al., *Serum 25-hydroxy-vitamin D and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial*. Archives of Osteoporosis, 2019. **14**(1): p. 10.