



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROZ TANISI İLE TERİPARATİD TEDAVİSİ KULLANAN
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN, GÖRÜNTÜLEME VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oğuzhan SERTKAYA

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2025



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROZ TANISI İLE TERİPARATİD TEDAVİSİ KULLANAN
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN, GÖRÜNTÜLEME VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oğuzhan SERTKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA-2025

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Osteoporozun Önemi	3
2.2. Osteoporozun Tanımı	5
2.3. Osteoporozun Sınıflaması	5
2.4. Kemik Fizyolojisi	7
2.4.1. Kemik yapısı	7
2.4.2 Kemik hücreleri	9
2.4.3 Kemik yeniden şekillenmesi (Remodeling)	11
2.4.4 Kemik yeniden şekillenmesinin düzenlenmesi	13
2.5. Osteoporoz Patogenezi	15
2.6. Osteoporoz Risk Faktörleri	16
2.7. Osteoporoz Tanısı	17
2.7.1. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü	18
2.7.2. Vertebral görüntüleme.....	21
2.7.3. Laboratuvar değerlendirmesi	22
2.8. Kırık riskinin değerlendirilmesi	23
2.9. Osteoporoz tedavisi	25
2.9.1. Yaşam tarzı değişikliği	25
2.9.2. Farmakolojik tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışmanın Şekli	39
3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	39
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	41

4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. TEŞEKKÜR.....	81
9. ÖZGEÇMİŞ.....	82



TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Sekonder osteoporoz yapan nedenler	5
Tablo-2: Osteoporoz risk faktörleri	17
Tablo-3: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteoporoz tanımı	18
Tablo-4: Osteoporoz açısından DEXA ile taranması önerilen hasta grubu...	20
Tablo-5: Vertebral görüntüleme endikasyonları	22
Tablo-6: Sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik istenilecek tetkikler	23
Tablo-7: Osteoporoz tedavisinde endike olan ilaçların kırık önleme etkileri...	30
Tablo-8: Çalışma grubunun karakteristik özellikleri	43
Tablo-9: Çalışma grubunun komorbid hastalık durumları	44
Tablo-10: Başvuru anı hastaların değerlendirilmesi ve aile öyküsü sorgusu	45
Tablo-11: Çalışma grubunun düzenli kullanmakta olduğu ilaçlar.....	46
Tablo-12: Teriparatid tedavisi öncesi diğer OP tedavi kullanımları	47
Tablo-13: Çalışma grubunun osteoporoz ve kırık belirteçleri açısından teriparatid öncesi ve sonrası değerlendirmeleri	47
Tablo-14: Teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	49
Tablo-15: Teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların DEXA görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması	50
Tablo-16: Teriparatid tedavisini 18 ay ve üzerinde kullanan grubun bazal, 12.ay ve tedavi sonu DEXA ölçümleri ve bazı biyokimyasal tetkiklerin karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1a: Normal trabeküler kemik dokusunun elektron mikroskobu altındaki görüntüsü	8
Şekil-1b: Osteoporotik trabeküler kemik dokusunun elektron mikroskobu altındaki görüntüsü	19
Şekil-2: Osteoblast fonksiyonunun şematik genel görünümü	10
Şekil-3: Kemik yeniden şekillenmesi (Remodeling)	12
Şekil-4: Kalsiyum homeostazı	14
Şekil-5: Kırık patofizyolojisinde rol oynayan faktörler	16
Şekil-6: Kırık riskinin değerlendirilmesinde önerilen algoritma	25
Şekil-7: AACE/ACE 2020 postmenopozal osteoporoz tedavi algoritması	28
Şekil-8: 01/01/2017-01/09/2023 yılları arasında teriparatid tedavisi başlanan ve çalışmaya dahil edilen hastalar	42
Şekil-9: Çalışma grubunun osteoporoz etyolojisine göre ayrımı	44
Şekil-10: Teriparatid tedavisi sonrası ilaç seçimi	48

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

BMP-2: Kemik morfogenetik protein-2

[Ca₁₀ (PO₄)₆ (OH)₂]: hidroksiapatit kristalleri moleküler formülü

CaSR: Kalsiyum algılayıcı reseptör

DALYs: Disability Adjusted Life Years

DEXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMA: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)

EUROFORS: European Study of Forsteo

FDA: Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç İdaresi)

FGF23: Fibroblast büyüme faktörü

FRAX: Fracture Assesment Tool

FSH: Folikulan stimulan hormon

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GGT: Gamaglutamil transferaz

GnRH: Gonadotropin salıverici hormon

IgA: İmmunoglobulin A

IgG: İmmunoglobulin G

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin 1

IOF: Uluslararası Osteoporoz Vakfı

IOM: Institue of Medicine

IU: International Unit
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L: Lomber vertebra
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NOF: National Osteoporosis Foundation
OP: Osteoporoz
OPG: Osteoprotegerin
PPI: Proton pompa inhibitörü
PTH: Paratiroid hormon
RANK: Receptor activator of nuclear faktör kappa- β
RANKL: Receptor activator of nuclear faktör kappa- β ligand
ROS: Reaktif oksijen radikali
SD: Standart deviasyon (standart sapma)
SERM: Seçici östrojen reseptör modülatörü
SPEP: Serum protein elektroforezi
TGF: Transforming Growth Faktör
TNF: Tümör nekrosis faktör
TSH: Tiroid stimulan hormon
VFA: Vertebral kırık değerlendirme
VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro mimari yapısının bozulma sonucu kırılabilirlik artışı ile karakterize kronik bir kemik hastalığıdır. Anabolik bir ajan olan teriparatid tedavisinin, şiddetli osteoporoz hastalarında kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırdığı ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, osteoporoz tanısı ile teriparatid tedavisi kullanan hastaların klinik özelliklerinin, biyokimyasal ve görüntüleme parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, tedavi etkinliği ve olası yan etkilerinin incelenmesidir.

Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01/01/2017-01/09/2023 yılları arasında teriparatid tedavisi başlanan 53 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, tedavi süreleri ve yan etkiler incelenmiş; tedavi öncesi ve sonrası kırık öyküsü, KMY ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tedavi başlanan 48 hastanın verileri tam olan 47'sinden %57,4'ü 18 aylık tedavi süresini tamamladı. Ortalama tedavi süresi 14,5 ay olarak bulundu. Biyokimyasal tetkikler incelendiğinde nötrofil ve lökosit sayısındaki azalma dışında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Lomber vertebra KMY'sinde anlamlı bir artış gözlenirken ($p=0,011$), femur boynundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,201$). Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %5 idi. Yeni kırık gelişme oranı %2,3 olarak saptandı.

Sonuç: Teriparatid tedavisi, lomber KMY'de anlamlı artış sağlayarak etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu göstermiştir. Ancak tedaviye devam oranlarının düşük olması, etkinliği sınırlamaktadır. Hasta eğitime yönelik programların geliştirilmesi ve takiplerin iyileştirilmesi tedavi başarısını artırabilir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, teriparatid, DEXA, etkililik, yan etki

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL FEATURES, IMAGING, AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH OSTEOPOROSIS TREATED WITH TERIPARATIDE

Introduction and Objective: Osteoporosis is a chronic bone disease characterized by low bone mass, impaired microarchitecture, and increased fragility. Teriparatide, an anabolic agent, has been shown to increase bone mineral density (BMD) and reduce fracture risk in patients with severe osteoporosis. This study aims to retrospectively evaluate the clinical characteristics and biochemical and imaging parameters of patients receiving teriparatide therapy, as well as to assess its efficacy and potential side effects.

Methods: A total of 53 patients who began teriparatide therapy at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine between January 1, 2017, and September 1, 2023, were evaluated. Demographic data, comorbidities, treatment durations, and side effects of the patients were examined. Fracture history, BMD, and biochemical parameters before and after the treatment were compared.

Results: Among 48 patients started treatment, 47 patients whose data were complete included in the study. Of 47 patients 57.4% completed the 18-month treatment period, with an average treatment duration of 14.5 months. Biochemical tests indicated no statistically significant changes, except for a decrease in the number of neutrophils and leukocytes. A significant increase in lumbar spine BMD was observed ($p=0.011$), while the increase in femoral neck BMD was not statistically significant ($p=0.201$). The rate of treatment discontinuation due to side effects was 5%, and the incidence of new fractures was 2.3%.

Conclusion: Teriparatide therapy is an effective and safe treatment option, significantly improving lumbar BMD. However, low treatment adherence limits its overall efficacy. Developing patient education programs and enhancing follow-up strategies may improve treatment outcomes.

Keywords: Osteoporosis, teriparatide, DEXA, effectiveness, side effects



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinin bozulması sonucunda yaşam kalitesini azaltan, kırık riskinin arttığı, mortalite ve morbidite artışına neden olan sistemik kronik bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporoz yaş ilerledikçe artış görülen bir hastalık olması sebebiyle nüfus artışı ve yaşam süresinin geçmiş yıllara göre uzamasıyla giderek artan sosyal ve ekonomik yükü beraberinde getirmektedir (2,3). Dünya genelinde yaklaşık 200 milyondan fazla kişinin hayatının belirli bir döneminde osteoporoz ile karşılaştığı tahmin edilmektedir (4). Salari ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analize göre osteoporoz prevalansı dünya genelinde genel popülasyonda %18,3 oranında görülmektedir. Bu oran kadınlar arasında %23,1'e, erkekler arasında ise %11,7'ye ulaşmaktadır. Çalışmalar, özellikle yaşlı nüfusta ve kadınlarda osteoporozun daha yaygın olduğunu göstermektedir (5).

Osteoporoza bağlı gelişen kırıklar Avrupa'da kronik hastalıklara bağlı morbidite sıralamasında, iskemik kalp hastalığı, demans ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sırada olup; kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve iskemik inmeden önce gelmektedir (6). Geçirilmiş osteoporotik kırık olması yeni kırık riskini %86 oranında artırmakta ve özellikle ilk kırıktan sonraki iki yıl içerisinde tekrar kırık oluşma riski daha da artmaktadır (7,8). Eldeki kanıtlar, düşük enerjili kırık öyküsü olan birçok kadının muhtemel osteoporoz açısından uygun şekilde taranmadığını, teşhis ve tedavi edilmediğini göstermektedir. Osteoporozun kronik ilerleyici bir hastalık olduğu göz önüne alındığında hastalığın teşhisi ve erken tedavi daha da önem kazanmaktadır (9–11).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmalarına göre iki ana grupta sınıflandırılabilir: antirezorptif ilaçlar ve anabolik ilaçlar. Bu ilaçlar, kemik kaybını engellemeye veya kemik yapımını artırmaya yönelik farklı biyolojik mekanizmalarla çalışır. Türkiye'de günümüzde kullanılmakta olan tek anabolik ajan teriparatiddir. Teriparatid, yüksek kırık riski taşıyan veya daha önce

kullanılan antiosteoporotik tedavilere yanıtızsız postmenopozal kadınlarda, erkek osteoporoz hastalarında ve seçilmiş olgularda kullanılan anabolizan rekombinan insan paratiroid hormon [PTH (1-34)] analogudur (12–15). Önerilen kullanım dozu 20µg/gün subkutan enjeksiyon şeklindedir (14). Önerilen maksimum kullanım süresi 18-24 aydır. Parathormon seviyesindeki kronik yükseklik özellikle kortikal kemikte katabolik etki göstermekte olup kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azaltmasına karşın düşük dozlarla aralıklı uygulamalarda osteoblast sayı ve aktivitesini artırarak kemikte yeniden şekillenmeyi (remodeling) ve yeni matriks oluşumunu artırarak vertebra gibi trabeküler kemiklerde ağırlıklı olarak KMY’de artış ve kırık riskinde azalma sağlamaktadır (12,13).

Çalışmamızın amacı, osteoporoz tanısı ile teriparatid tedavisi kullanan hastaların klinik özelliklerinin, görüntüleme ve biyokimyasal parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve tedavinin etkinlik ve varsa olası yan etkilerinin ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporozun Önemi

Yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artması ile osteoporoz günden güne yaygın bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya üzerinde yaşayan yaklaşık 200 milyondan fazla kişinin hayatının belirli bir döneminde osteoporoz ile karşılaştığı tahmin edilmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün osteoporoz tanımına göre, hastalık dünya genelinde 50 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %6,3'ünü ve aynı yaş aralığındaki kadınların %21,2'sini etkilemektedir. Erkek ve kadın nüfusuna göre, bu durum dünya genelinde yaklaşık 500 milyon erkek ve kadının etkilenebileceğini göstermektedir (16). 50 yaş üstü her 3 kadından 1'i ve 50 yaş üstü her 5 erkekte 1'inin ise osteoporozla ilgili kırıklara maruz kalması beklenmektedir (17,18). Menopoz sonrası dönemde kadınlarda ve yaşlanma ile erkeklerde kemik yoğunluğunda azalma ve nöromüsküler fonksiyonlarda gerileme gözlemlenmektedir. Bu fizyolojik değişimler, kırık riskinin artmasına yol açmaktadır. Osteoporoz, bu kırıklar nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve osteoporotik kırıklar, dünya genelinde engelliliğin en yaygın nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, tıbbi bakım maliyetlerine de önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (19).

Yaşlı bireylerde kemik yoğunluğunun azalması ve kırılabilirliğin artması nedeniyle kırıkların en sık görüldüğü bölgeler önkol, kalça ve omurga (vertebra) olarak belirlenmiştir. Bu bölgelerdeki kırıklar, genellikle düşmelerin ardından veya osteoporozun ileri düzeyde olduğu durumlarda kendiliğinden travma olmaksızın meydana gelir. Kalça kırıkları genellikle en ciddi sonuçları doğurur, zira yüksek morbidite, mortalite ve sakatlık oranları ile ilişkilidir. Omurga kırıkları ise sıklıkla postür bozukluklarına, kronik ağrıya ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşlere neden olur (20). Dünya genelinde yaşlı nüfus oranının hızla artmasıyla Birleşmiş Milletler (BM)'in tahminlerine göre, 2050

yılına kadar Afrika dışında tüm büyük bölgelerde nüfusun yaklaşık dörtte biri 60 yaş üzerinde olacaktır. Bu demografik değişim, özellikle kalça kırıklarının sayısında önemli bir artışa yol açacaktır. 1990 yılında 1,66 milyon olan global kalça kırığı sayısının, 2050 yılında 6,26 milyona çıkması öngörülmektedir (4). Geçirilmiş osteoporotik kırık olması yeni kırık riskini %86 oranında artırmakta ve özellikle ilk kırıktan sonraki iki yıl içerisinde tekrar kırık oluşma riski daha da artmaktadır (7,8). Avrupa'da osteoporotik kırıkların, engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılları (DALYs) incelendiğinde, hipertansiyon, romatoid artrit ve akciğer dışı malignitelere oranla daha yüksek düzeyde yaşam yılı kaybına yol açtığı görülmüştür (21). Bütün bu sonuçların yanısıra çalışmalar düşük enerjili kırık öyküsü olan birçok kişinin olası osteoporoz açısından uygun şekilde taranmadığını, teşhis ve tedavi edilmediğini göstermektedir (9–11). Avrupa ülkelerinin dahil edildiği 2019 yılında yapılan bir araştırmada tedavi açığı ortalama %71 olup, osteoporoz tedavisine uygun, tedavi alma endikasyonu olan yaklaşık 15 milyon kadının tedavi sürecinden mahrum kaldığı görülmüştür (22). Benzer şekilde Türkiye'de de nüfusun yaşlanması, beklenen yaşam süresinin artması ile osteoporoz ile karşılaşma sıklığı artmaktadır. 2010 yılında yapılan FRACTURK çalışmasına göre 50 yaş ve üzerindeki her iki kişiden birinde osteopeni, her dört kişiden birinde ise osteoporoz saptanmıştır. Cinsiyete göre bakıldığında, osteoporoz sıklığı kadınlarda %12,9, erkeklerde ise %7,5 olarak belirlenmiştir. 50-64 yaş arası bireylerde yılda yaklaşık 24.000 kalça kırığı vakası görülmüş olup, bu kırıkların %73'ü kadınlarda, özellikle 75 yaş ve üzeri yaş grubunda yoğunlaşmıştır. Türkiye'nin demografik projeksiyonları, yaşlanan nüfusun bu durumu daha da karmaşık hale getireceğini göstermektedir (23). Bu bulgular, osteoporozun tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlanan nüfus açısından önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamaktadır. Sorunun yönetimi için önleyici yaklaşımlar ve yaşlı nüfusun ihtiyaçlarını karşılayan stratejik sağlık politikaları gereklidir.

2.2. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinin bozulması sonucunda yaşam kalitesini azaltan, kırık riskinin arttığı, mortalite ve morbidite artışına neden olan sistemik kronik bir kemik hastalığıdır (1).

2.3. Osteoporozun Sınıflaması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen nedenlere bağlı olarak primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Primer osteoporoz da kendi içinde iki grupta incelenir:

Tip 1 osteoporoz: Menopozun ardından kadınlarda östrojen seviyelerinin azalması sonucu trabeküler kemik dokusunun kaybıyla ilişkilidir. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

Tip 2 osteoporoz: Erkek ve kadınlarda yaşlanma ile kortikal ve trabeküler kemiğin kaybıyla ilişkilidir. Senil osteoporoz olarak da adlandırılır.

Sekonder osteoporoz ise etyolojide birçok hastalık ve ilacın yer aldığı osteoporoz türüdür (Tablo-1). Juvenil osteoporoz, premenopozal osteoporoz, gebelik osteoporozu, lokalize ve idiopatik osteoporoz tipleri bu gruplandırmanın dışında kalmaktadır.

Tablo-1: Sekonder osteoporoz yapan nedenler (3)

Yaşam tarzı ile ilgili faktörler		
Sigara kullanımı (aktif/pasif içici)	Fazla tuz alımı	Aşırı zayıflık
Alkol kullanımı	Düşük kalsiyum alımı	Vitamin D eksikliği
İmmobilizasyon/Sedanter yaşam	Yüksek doz vitamin A alımı	Sık düşmeler
Genetik hastalıklar		
Kistik fibrozis	Hipofosfotazya	Ehler-Danlos hastalığı
Riley-Day sendromu	Osteogenezis imperfekta	Hemakromatozis
Gaucher hastalığı	Porfiriya	Marfan Sendromu
Homosisteinüri	Ailede kalça kırığı öyküsü	Menkes Steely Hastalığı

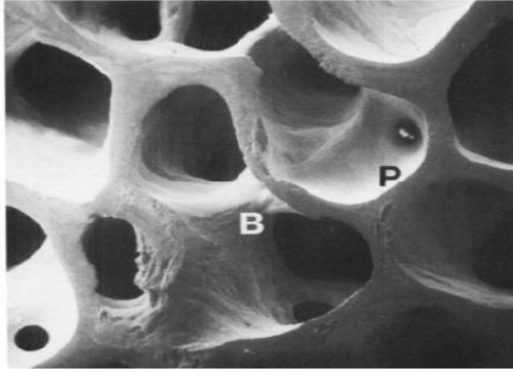
Hipogonadal Durumlar		
Androjen insensitivitesi	Hiperprolaktinemi	Turner & Klinefelter sendromları
Anoreksiya nervosa	Panhipopituitarizm	
Atletik Amenore	Erken menopo	
Endokrin Hastalıklar		
Cushing sendromu	Hiperparatiroidi	Diabetes mellitus
Santral obezite	Tirotoksikoz	
Gastrointestinal Hastalıklar		
Çölyak hastalığı		
Gastrik bypass	İnflamatuvar barsak hastalığı	Pankreatik hastalık
Gastrointestinal cerrahi	Malabsorbsiyon	Primer biliyer siroz
		Malabsorbsiyon
Hematolojik Hastalıklar		
Hemofili	Talasemi	Monoklonal gamopatiler
Lösemi ve lenfoma	Orak hücreli anemi	Multipl myeloma
Romatolojik Hastalıklar		
Ankilozan spondilit	Sistemik lupus	Diğer romatolojik ve otoimmun hastalıklar
Romatoid artrit		
Nörolojik ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları		
Epilepsi	Parkinson hastalığı	Spinal kord hasarı
Multipl skleroz	İnme	Musküler distrofi
Diğer Durumlar		
AIDS / HIV	Konjestif kalp yetmezliği	İdyopatik skolyoz
Amiloidozis	Depresyon	Post transplant kemik hastalığı
Kronik metabolik asidoz	Böbrek yetmezliği	Sarkoidoz
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Hiperkalsiüri	Kilo kaybı
İlaçlar		
Aromataz inhibitörleri	Glukokortikoidler (>5 mg/gün	Metotreksat
Antikonvülsanlar	prednizon veya eşdeğeri, >3 ay)	Parenteral beslenme
Kemoterapötikler	Depo medroksiprogesteron	Proton pompa inhibitörleri
GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri)	Aluminyum	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
Lityum	Barbitüratlar	Tamoksifen (Premenopozal)
Siklosporin A ve takrolimus	Heparin	Tiazolidindion
	Tiroid hormonu fazlalığı	

2.4. Kemik Fizyolojisi

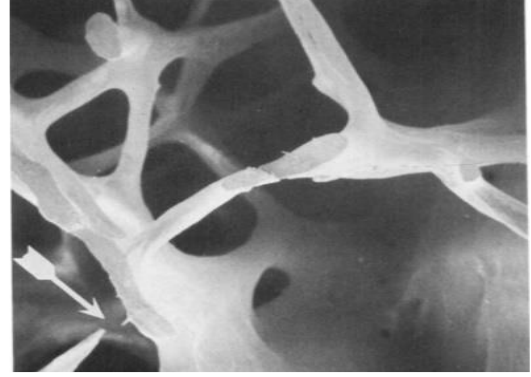
2.4.1. Kemik yapısı

Kemik dokusu, sürekli değişim ve yenilenme süreçlerine tabi olan son derece dinamik bir yapıya sahiptir. Kemik yapı önce yıkılır (rezorpsiyon) ardından yeniden inşa edilir (formasyon). Bu döngü remodeling döngüsü olarak adlandırılır ve kendini onarmak ve diğer kuvvetlere yanıt gösterebilmek adına yaşam boyu devam eder (24).

Embriyoner dönemde oluşan kemik olgunlaşır ve erişkin dönemde kortikal ve trabeküler (süngerimsi) kemik olarak iskelet sistemini oluşturur (25). İskelet sisteminin %80'ini kortikal kemik, %20'sini trabeküler kemik oluşturmaktadır. Kortikal kemik çoğu kemiğin dış kısmını oluşturan, daha yoğun ve özellikle destek fonksiyonunda önemli rol oynayan kısımdır. Denstir ve yüzey alanı dardır. Trabeküler kemik ise uzun yassı kemiklerin ve vertebraların merkezinde bulunur ve metabolik olarak daha aktif olan kısımdır. Kemik döngüsü, yüzey alanına bağlı olduğundan, daha geniş yüzey alanına sahip olan trabeküler kemik bu nedenle daha hızlı bir döngü geçirir; artan kemik döngüsünden kaynaklanan kayıplara daha duyarlı hale gelir (26). Trabeküler kemiğin daha yaygın bulunduğu vertebralar, bu nedenle, postmenopozal osteoporozda kemik kaybının ilk görüldüğü bölgelerdir. Normal bir bireyin vertebra trabeküler kemiğinin bir kesiti (Şekil-1a), kalın duvarlara (trabeküler yapıya) sahip yoğun, petek benzeri bir yapı gösterirken, postmenopozal osteoporozlu bir hastanın benzer bir kesiti (Şekil-1b), daha az sayıda ve daha ince trabeküler (aralarında büyük boşluklar) ve vertebranın korteksleri arasında trabeküler sürekliliğın eksik olduğunu ortaya koyar (27).



Şekil-1a: Normal trabeküler kemik dokusunun elektron mikroskobu altındaki görüntüsü (27)



Şekil-1b: Osteoporotik trabeküler kemik dokusunun elektron mikroskobu altındaki görüntüsü (27)

Kemik, sellüler ve non-sellüler olmak üzere iki temel bileşenden oluşmaktadır. Sellüler bileşen osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere üç farklı hücre tipi içerir. Kemik matriksinin yaklaşık %60'ı inorganik maddelerden, %8-10'u sudan ve geri kalanı organik maddelerden meydana gelir. Organik matriksin büyük bir kısmı (%90) tip 1 kolajen olmak üzere kolajenden oluşurken, kalan %10'luk kısım non-kolajenöz proteinlerden oluşur. Bu proteinler arasında trombospondin, osteopontin ve fibronektin gibi hücre bağlama ve sinyalleme işlevine sahip proteinler; matris gla proteini ve osteokalsin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinler; ayrıca biglikan ve decorin gibi proteoglikanlar bulunmaktadır. Söz konusu proteinler, kolajen fibrillerinin düzenlenmesinde, mineralleşme sürecinin desteklenmesinde ve mineral fazın matrikse bağlanmasının kontrolünde önemli roller üstlenir. Kemik matriksinde IGF-1/2, Tümör Nekrozis Faktör (TNF), osteoprotegerin (OPG), Transforming Growth Faktör (TGF), çeşitli sitokinler, interferonlar ve Bone Morfogenik Protein (BMP2-10) gibi moleküller bulunur. Bu biyolojik aktif bileşenler, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve büyüme süreçlerinde kritik öneme sahiptir. Kemikğin organik bileşeni, mineralleşmenin gerçekleştiği temel bir çerçeve işlevi görür. Mineralizasyon süreci, kemikte mekanik sertliği sağlayarak kolajenin sağladığı gerilme dayanımı ve elastikiyeti tamamlar. Kemikteki mineral yapı, ağırlıklı olarak kalsiyum ve fosfattan oluşan ve hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalleri şeklinde bulunan bir bileşimden meydana gelir (28).

2.4.2 Kemik hücreleri

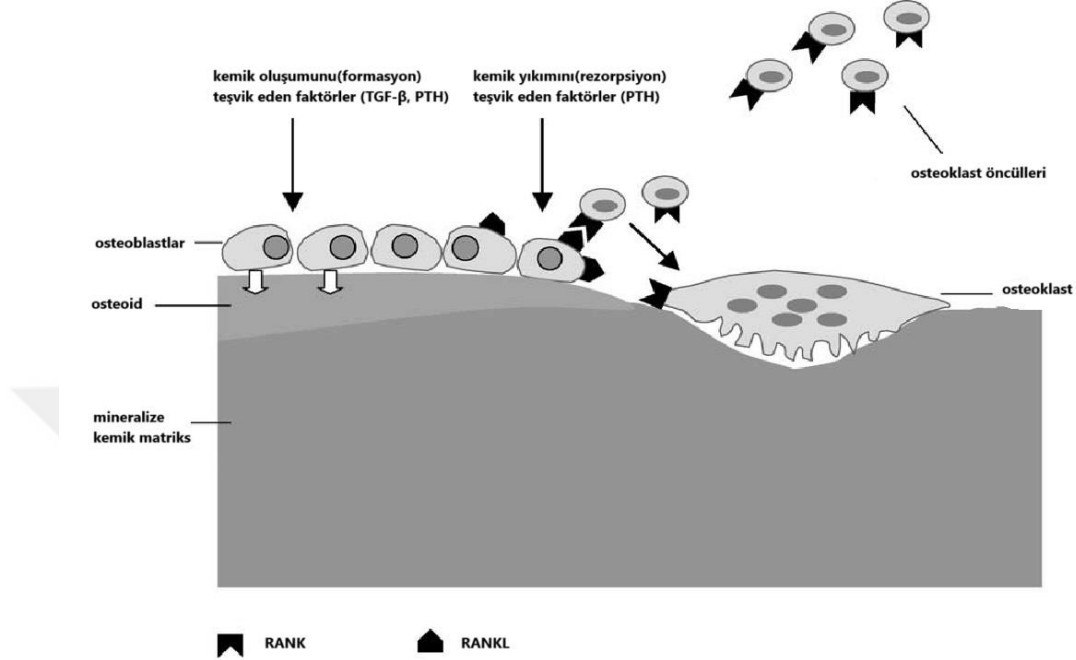
Kemik dokusu osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere üç ana hücre tipinden meydana gelir (29).

Osteoblastlar: Osteoblastlar, mezenkimal kökenli hücrelerdir ve periostun iç yüzeyinde bulunan osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasıyla oluşurlar. Bu hücreler, organik matriksin sentezlenmesinden ve mineralizasyon sürecinin düzenlenmesinden sorumludur. Genellikle kemik yüzeylerinde yoğunlaşmış olarak bulunurlar (24). Ayrıca Tip 1 kollajen, osteopontin, osteonektin, kemik sialoproteini, biglikan, matris gla-proteini ve kemik spesifik osteokalsin gibi yapısal ve işlevsel proteinlerin üretimini gerçekleştirirler (30). Osteoblastlar, mineralizasyon sürecinde önemli bir rol oynayan alkalen fosfataz açısından oldukça zengindir. Alkalen fosfatazın kalsifikasyondaki işlevine ilişkin en güçlü kanıt, ciddi riketse neden olan genetik bir bozukluk olan hipofosfatazi ile ilişkilendirilmiştir (31).

Osteoblastlar özel bir işlevi olan uzmanlaşmış hücreler olsalar da tam olarak farklılaşmış hücreler değildir. Bazı osteoblastlar zamanla kemik matriksine gömülerek osteositlere dönüşür ve osteoid salgılamayı yavaş yavaş durdururlar. Bu hücreler lakünalarda bulunur ve mineralize kemik dokusu boyunca bir ağ oluşturarak birbirleriyle ve yüzeydeki osteoblastlarla gap junction'lar aracılığıyla iletişim kurar (32). Osteoblastların yaklaşık %60-80'i ise apoptoz yoluyla yaşam döngüsünü sonlandırırken, geri kalan hücreler de kemik yüzeyini kaplayan kemik yüzey hücrelerine (bone lining cells) dönüşürler.

Osteoblastlar ve kemik iliği stromal osteoblast öncülleri, makrofaj koloni stimülasyon faktörünü salgılar ve osteoklast öncüllerinde bulunan reseptöre (RANK) bağlanan NF- κ B ligandı (RANKL) hücre yüzeyinde sunar (33). Aynı zamanda osteoblastlar, RANKL'ye bağlanarak osteoklast farklılaşmasını engelleyen ve bir tuzak reseptörü görevi gören OPG adlı bir proteini de salgırlar. Osteotropik ajanlar, örneğin PTH, osteoblastlar tarafından RANKL ekspresyonunun artırılmasını sağlayarak osteoklast farklılaşmasını teşvik edebilir. Ayrıca osteoblastların RANKL ifadesi, osteoklastların olgunlaşmasının

yanı sıra mevcut osteoklastların aktivitelerini de düzenler (34). Bu mekanizmalar sayesinde osteoblastlar, PTH'nin plazma kalsiyum seviyelerini kontrol etmedeki etkilerine aracılık eden önemli rol üstlenirler.



Şekil-2: Osteoblast fonksiyonunun şematik genel görünümü.

Kemik rezorpsiyonunu teşvik eden faktörlerin etkisi altında, osteoblast soyuna ait hücreleri hücre yüzeyinde RANKL ifade eder. RANKL, mononükleer osteoklast öncüllerinin yüzeyindeki RANK ile bağlanarak bu hücrelerin birleşip çok çekirdekli osteoklastları oluşturmaya neden olur. RANKL ayrıca olgun osteoklastların yüzeyindeki RANK ile bağlanarak mineralize kemik matriksinin rezorpsiyonunu uyarır. Kemik oluşumunu teşvik eden faktörlerin etkisiyle, osteoblast öncülleri farklılaşarak osteoblastlara dönüşür ve osteoid salgılar (beyaz oklar) (35).

Osteositler: Erişkin iskeletindeki kemik hücrelerinin %90'ından fazlasını osteositler oluşturur. Osteositlerin ömrü, osteoblastlar ve osteoklastlara kıyasla daha uzundur (36). Mineralize kemik matriksiyle çevrili lakünalarda yer alan osteositler dendritik bir görünüme sahiptir. Uzantıları sayesinde lakunokanaliküler sisteme bağlanarak komşu osteositler, osteoblastlar ve yüzey osteoblast hücreleri arasında sinyal iletimi ve mineral akışının düzenlenmesinde rol oynarlar. Lakunokanaliküler sistem aracılığıyla osteositler, mekanik basınç ve yükleri algılayarak kemikteki mekanik sensör görevi görürler. Böylece, kemiğin mekanik kuvvetlere uyum sağlamasına yardımcı olur ve kemik yeniden şekillenmesinde önemli bir görev üstlenirler. Mekanik kuvvetlere yanıt olarak, osteositler prostaglandinler, nitrik oksit ve

fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) gibi çeşitli sinyal molekülleri üretirler (29).

Osteoklastlar: Mononükleer hematopoetik kök hücre öncüllerinden türeyen farklılaşmış çok çekirdekli hücrelerdir (35). Bu devasa, çok çekirdekli hücre, kemik rezorpsiyonundan sorumludur ve hem normal hem de osteoporoz gibi patolojik koşullarda bu işlevi yerine getirir. Yaklaşık 3-20 çekirdekten oluşur. Morfolojik olarak, osteoklastlar diğer kemik hücrelerine göre çok daha büyük olma eğilimindedir ve genellikle kemik yüzeyinde yer alırlar. Çeşitli bölgelerden kemik yüzeyi boyunca hareket edebilen oldukça mobil hücrelerdir ve bu hareketliliğin, hücrelerin farklı görünümüne açıklama getirdiği düşünülmektedir (37).

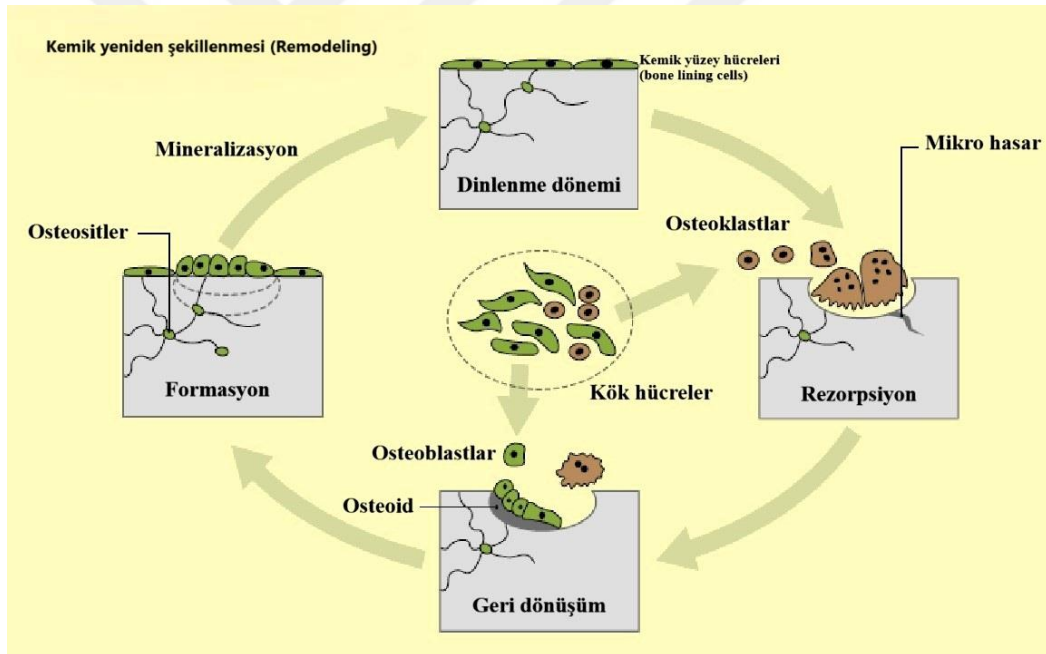
2.4.3 Kemik yeniden şekillenmesi (Remodeling)

Kemik, yaşam boyu sürekli olarak yeniden şekillenme sürecine tabi olan dinamik bir organdır. Bu süreç, osteoblastlar ve osteoklastların iş birliğiyle gerçekleştirilir; mikrofraktürler gibi yapısal hasarlar bu hücrelerin koordineli etkinlikleriyle onarılır. Homeostatik denge durumunda, kemik rezorpsiyonu ve oluşumu birbiriyle uyumlu bir şekilde ilerler; böylece eski kemik dokusu düzenli olarak yenilenir ve bu sayede kemik, mekanik yük ve streslere uyum sağlayabilir. Frost, 1990 yılında bu süreci “kemik yeniden şekillenmesi” olarak tanımlamıştır (38).

Yeniden şekillenme döngüsü birbirini takip eden aşamalardan oluşur: Aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüşüm ve formasyon. Osteoklastların kemik yüzeyindeki bölgeye çekilmesiyle aktivasyon fazı başlar. Bu hücreler burada birleşerek çok çekirdekli osteoklastları oluşturarak rezorpsiyon kavitesi açmaya başlar. Osteoklastik rezorpsiyon tamamlandıktan sonra osteoklastlar apoptozise uğrar ve kemik yüzeyinde mononükleer hücrelerin görüldüğü geri dönüşüm aşaması başlar. Bu hücreler, yeni osteoblastların kemik oluşumuna başlaması için yüzeyi hazırlar ve osteoblastların farklılaşması ve göçü için gerekli sinyalleri sağlar. Bu aşama, geri dönüşüm evresi olarak adlandırılır. Bu evrede, kolajenden fakir ancak proteoglikanlar, glikoproteinler ve asit fosfataz açısından zengin bir tabaka kemik yüzeyine birikir. Bu tabaka "sement hattı"

olarak isimlendirilir. Osteoblastların bu bölgeye gelmesiyle formasyon aşaması başlar. Formasyon aşamasında ise osteoblastlar, rezorbe edilmiş kemiği tamamen yeni kemikle değiştirmek için kemik dokusunu inşa eder. İlk olarak osteoblastlar tarafından kemik yüzeyinde mineralize olmamış matriks (osteoid) sentezlenir. Oluşan osteoid yaklaşık 10 gün içerisinde mineralize olur. Bu aşama tamamlandığında, yüzey yassılaştırmış kaplama hücreleriyle kaplanır ve yeni bir yeniden şekillenme döngüsü başlayana kadar uzun bir dinlenme dönemi başlar. Kemik yeniden şekillenmesi Şekil-3'te anlatılmıştır.

Yeniden şekillenme döngüsündeki aşamaların süreleri farklıdır: Rezorpsiyon yaklaşık 2 hafta sürerken, geri dönüşüm aşaması 4-5 hafta kadar sürebilir. Formasyon aşaması ise yeni kemik yapısal biriminin tamamen oluşturulması için 4 aya kadar devam edebilir (39).

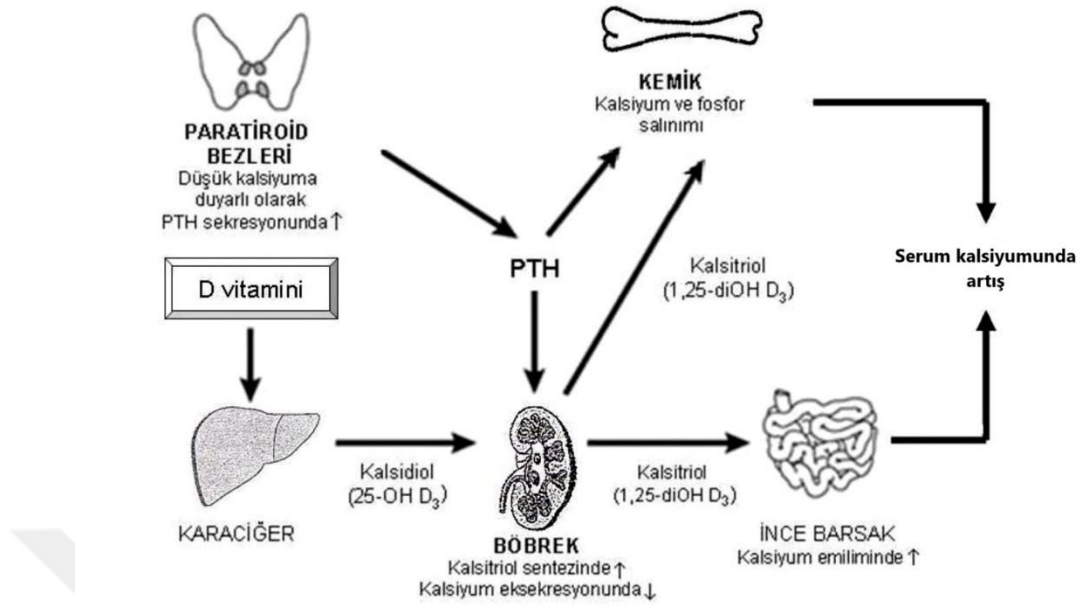


Şekil-3: Kemik yeniden şekillenmesi (Remodeling) (26)

2.4.4 Kemik yeniden şekillenmesinin düzenlenmesi

Kemik yeniden şekillenme süreci, çeşitli sistemik ve lokal düzenleyici faktörler tarafından kontrol edilir. Mekanik yüklenme, kemik oluşumunu artırırken kemik rezorpsiyonunu baskılar. Buna karşılık, kemik rezorpsiyonu, inflamasyon sırasında salınan ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkili lokal ve sistemik osteoporozda rol oynayan interlökin-1 (IL-1), TNF ve RANKL gibi inflamatuvar sitokinlerle artar. PTH ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ gibi kalsiyotropik hormonlar, plazma kalsiyum dengesini korumak için iskeletteki kalsiyumun mobilizasyonunu sağlayarak kemik yeniden şekillenmesini artırır. Tiroid hormonu ve büyüme hormonu gibi diğer hormonlar kemik yeniden şekillenmesini artırırken, östrojen ve androjenler bu süreci baskılar (26).

PTH, kalsiyum metabolizmasının temel düzenleyicilerinden biridir. Doğrudan kemik ve böbrek üzerinde etkili olup, kemik rezorpsiyonunu tetikleyerek kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını sağlar. Böbreklerde distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini artırırken, fosforun reabsorpsiyonunu baskılar. Ayrıca, proksimal tübüllerde $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sentezini uyararak, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin artmasına katkıda bulunur (40). Kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) yoluyla etki eden kalsiyum ve nükleer reseptör aracılığıyla etkili D vitamini; negatif feedback ile PTH sentez ve salınımını azaltır (Şekil-4).



Şekil-4: Kalsiyum homeostazı(41)

Bazı çalışmalar, sürekli PTH uyarımının kemik rezorpsiyonuna yol açabileceğini, buna karşın aralıklı PTH uyarımının kemik oluşumuna neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum, PTH'nin yalnızca kemik yapımını destekleyici bir aktiviteye sahip olmadığını, aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu da uyarma kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Aralıklı PTH uygulaması, mezenkimal kök hücrelerini ve adipoz kaynaklı kök hücrelerini osteoblastlara farklılaştırır, osteoblastik kökenlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik ederek osteogenezi destekler. Sürekli uygulama sırasında, PTH, osteoblastlar ve osteositler aracılığıyla osteoklast öncü hücrelerini ve osteoklastlar üzerinde dolaylı olarak etkili olur, böylece bunların proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırır ve kemik rezorpsiyonunu tetikler (42).

Östrojen kemik metabolizmasının düzenlenmesinde hem erkekler hem de kadınlar için önemli rol oynamaktadır. Osteoklast öncüllerinin RANKL'a duyarlılığını azaltarak osteoklastogenezi inhibe eder. Osteoklastların apoptozisini indükler, osteoblast proliferasyonunu artırarak apoptozise gidişini azaltır. IGF I ve II, OPG ve TGF- β 'nın üretimini düzenler (43).

2.5. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporozun patojenetik mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kemik kırılabilirliğini artıracabilecek çeşitli biyolojik yollar bulunmakta olup, bu durum osteoporozun farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Osteoporoz, iskelet sisteminin fizyolojik dengesini koruyamaması olup; diğer sistemlerde olduğu gibi yaşa bağlı dejeneratif süreçlere benzer bir durumdur.

Düşük kemik kütlesinin genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilen üç temel patojenetik nedeni bulunmaktadır (44):

1. Doruk kemik kütlesine ulaşamama: Bu durum genellikle genetik faktörlerle ilişkilidir. Ancak, iskelet gelişimi döneminde kalsiyum alımı ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı unsurları bu süreci önemli ölçüde etkileyebilir.

2. Artan kemik rezorpsiyonu: Çoğu osteoporoz hastasında kemik rezorpsiyonunun arttığı bildirilmiştir. Kadınlarda, özellikle menopoza sonrası dönemde östrojen eksikliği temel bir rol oynamaktadır ve benzer bir durum erkeklerde de görülebilir. Yaşlı bireylerde kalsiyum ve D vitamini eksikliği ile azalmış kalsiyum emilimi paratiroid hormonu fazlalığına yol açarak kemik kaybını artırabilir. Ayrıca, primer hiperparatiroidizm ve hipertiroidizm gibi endokrin bozukluklar, sitokinler ve azalmış mekanik yüklenmeden kaynaklanabilecek yerel faktörler de önemli bir rol oynayabilir.

3. Artan rezorpsiyona karşılık veremeyen yetersiz kemik oluşumu: Bu durum yaşa bağlı olarak osteoblastların işlevlerinin azalmasından ya da kemik oluşumunu düzenleyen sistemik ve lokal faktörlerdeki değişimlerden kaynaklanabilir.

Primer osteoporoz, menopoza sonrası kadınlar ve yaşlı erkeklerde, östrojen eksikliği, kalsiyum yetersizliği ve yaşlanma dışında başka bir belirgin neden saptanamayan durumları tanımlamak için kullanılır. Sekonder osteoporoz ise glukokortikoid fazlalığı gibi spesifik patojenetik mekanizmaların bulunduğu durumları ifade eder. Ancak, bu iki kavram

arasında kesin bir ayırım yapmak zordur. Sekonder osteoporozu olan bireylerde kırık riskinin yüksek olmasının nedeni, aynı zamanda primer osteoporoz riskine de sahip olmalarıdır. Örneğin, glukokortikoid kullanan hastalarda kırıklar en sık postmenopozal kadınlarda görülmektedir.



Şekil-5: Kırık patofizyolojisinde rol oynayan faktörler (45)

Osteoporoz ile ilgili yapılan araştırmalara göre düşük enerjili kırıkların patofizyolojisinin açıklanmasında yalnızca kemik kütlesi paradigmasına odaklanılmasından uzaklaşmıştır. Kemik gücü, kalitesi ve kırığa karşı direnç üzerinde etkili olan cinsiyet hormonlarından reaktif oksijen türlerine (ROS) kadar uzanan faktörlerin çok yönlü etkileşimleri oldukça karmaşıktır. Bu karmaşıklık, osteoporoz tedavisini daha zor hale getirir de aynı zamanda yeni ilaç hedeflerinin geliştirilmesi için geniş bir potansiyel sunmaktadır (46). Şekil-5'te kırık patofizyolojisinde rol oynayan faktörler gösterilmiştir.

2.6. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporozu zemin hazırlayan birçok risk faktörü vardır. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)'na göre değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo-2).

Tablo-2: Osteoporoz risk faktörleri (47)

Değiştirilebilen risk faktörleri

- Düşük VKİ (<20 kg/m²)
- Yetersiz kalsiyum alımı
- Yeme bozuklukları
(anoreksiya nervosa ve blumia)
- D vitamini eksikliği
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Sedanter yaşam, immobilizasyon

Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Beyaz ırk
- Kadın cinsiyet
- Ailede osteoporoz öyküsü
- Birinci derece akrabada kalça kırığı öyküsü
- İleri yaş
- Erken menopoz / Histerektomi öyküsü
- Frajilite kırığı öyküsü
- 3 aydan uzun süre glukokortikoid kullanımı (≥5 mg/gün prednizon ve eşdeğeri)
- KMY azalmasına yol açabilecek diğer ek hastalıklar

2.7. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı KMY'nin ölçülmesi ya da düşük travmalı kırık gelişimi ile konur. Osteoporoz tanısı için sistematik bir yaklaşım önerilir. Detaylı anamnez ve fizik muayene ile kemik yoğunluğu ölçümü, olası vertebral kırıkların tespiti için vertebra görüntülemesi ve uygun durumlarda kırık riskinin değerlendirilmesi önemlidir. DSÖ'ye göre osteoporoz tanımı Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteoporoz tanımı (3)

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kitlesi (osteopeni)	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1,0 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD veya daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

SD: Standart deviasyon

2.7.1. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

KMY ölçülmesinde günümüzde önerilen yöntem Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) tekniğidir. DEXA ile yapılan KMY ölçümleri, sadece tanı koymada değil, aynı zamanda kırık riski değerlendirmesinde, farmakolojik tedaviye başlama kararı alınmasında ve tedavi sürecinin izlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. DEXA, bir birim kesit alanında (g/cm^2) kemik mineral kütlesini ölçmek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. İnvaziv olmayan bu görüntüleme tekniğinde minimum miktarda radyasyon kullanılır. Osteoporoz tanısı için DEXA görüntülemesi altın standart yöntemdir (48). DSÖ 1994 yılında DEXA'yı osteoporozun tanımlanması ve kemik mineral yoğunluğu değerlerine dayalı tanı standartlarının geliştirilmesi amacıyla kabul etmiştir (49). Dual X-ışını demetleri, değişken enerji seviyeleri ile hastanın vücudunun belirli bir bölgesine odaklanır. Yumuşak doku çıkarıldıktan sonra, kemik yoğunluğunu temsil eden bir görüntü oluşturulur. DEXA daha sonra

hesaplanan kemik yoğunluğunu g/cm^2 cinsinden bir T-skoruna dönüştürür. Bu skor, yoğunluğun standart değerden ne kadar farklı olduğunu standart sapma sayısı ile gösterir. T skoru, erkekler ve kadınlar arasında farklılık gösterir ve bölgeye ve kullanılan yöntemle bağlıdır. Z skoru ise yaş ve cinsiyeti dikkate alarak kemik yoğunluğunu ölçen bir değerdir (50). T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde tanısall amaçla kullanılmaktadır. Z skoru ise premenopozal kadınlar ile 50 yaş altındaki erkeklerin değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Yaşla birlikte vertebra ve kalçada gelişen osteoartroz, osteofitler, kırıklar, skolyoz, kifoz, aort kalsifikasyonları, safra kesesi taşları ve protez varlığı gibi durumlar, kemik yoğunluğu ölçümlerinin gerçekte olduğundan daha yüksek sonuçlar vermesine neden olabilir. Bu tür vakalarda, değerlendirme için kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilmektedir (51). Ölçüm için lomber vertebra ve femur boyun tercih edilir. Ancak primer hiperparatiroidizm, morbid obezite ve kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda (protez, kifoskolyoz gibi) radiustan ölçüm yapılmalıdır.

Postmenopozal kadınlar ve 70 yaş ve üzeri erkeklerde KMY ölçümü her 2 yılda bir, tedavi alan hastalarda yılda bir kez, teriparatid tedavisi görenlerde ise 6 ayda bir yapılmalıdır. Sekonder osteoporoz tanısı alan hastalarda KMY ölçümü 6 ayda bir veya yılda bir kez gerçekleştirilmelidir. Takip amaçlı yapılan DEXA ölçümlerinde, KMY (g/cm^2) değerlerinin karşılaştırılması önerilir. Osteoporoz açısından rutin tarama önerilen grup Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Osteoporoz açısından DEXA ile taranması önerilen hasta grubu (52)

Risk faktörlerinden bağımsız olarak 65 yaş üzeri tüm kadınlar ve 70 yaş üzeri tüm erkekler

Risk faktörlerine sahip <65 yaş post/perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler

Risk faktörleri

- Frajilite kırığı
- 3 aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednizolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Düşük VKİ (<20 kg/m²) ya da majör kilo kaybı olması
- Vertebra grafilinde kırık saptanması
- Romatoid artrit
- Osteoporoza yol açabilecek ilaç kullanımı
- Osteoporoz ilişkili hastalık öyküsü

<50 yaş kadın ve erkeklerde

- Hipogonadizm veya erken menopoz varlığı
- Frajilite kırığı öyküsü
- En az 3 ay süreyle günde 5 mg veya daha fazla prednizon ya da eşdeğer steroid kullanımı
- Sigara tüketimi
- Yüksek düzeyde alkol alımı
- Düşük vücut kitle indeksi (<20 kg/m²) veya belirgin kilo kaybı
- Romatoid artrit tanısının bulunması
- Osteoporoz ile ilişkili hastalıklara sahip olma öyküsü
- Geçmişte osteoporoz açısından riskli ilaçların kullanılması
- Direkt grafilerde kırık tespit edilmesi
- Sekonder osteoporoz nedenlerinin bulunması

2.7.2. Vertebral görüntüleme

Omurga kırıkları osteoporotik kırıkların en sık görülenidir (53). Bu kadar sıklıkla görülmesine rağmen genellikle asemptomatik olup, yıllarca tanı gecikebilir. Geçirilmiş kırığın olması, yeni kırık riskini %86 oranında artırması nedeniyle asemptomatik bu kırıkların yeni kırıklar gelişmeden saptanması büyük önem arz etmektedir (8). Osteoporotik vertebral kırık tespit edildiğinde, kemik yoğunluğu ölçümü yapılmasa bile osteoporoz tanısı konulabilir ve bu bulgu, diğer kırıkların önlenmesi amacıyla farmakolojik tedavinin başlatılmasını gerektirir. Vertebral kırıklar yaşlı bireylerde oldukça yaygın olup genellikle akut semptomlara neden olmadığından, vertebral görüntüleme yapılması önem taşır (3). Vertebraların değerlendirilmesi, lateral torasik ve lomber vertebraların direkt grafileriyle veya çoğu modern DEXA cihazında bulunan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemiyle gerçekleştirilmelidir. VFA, DEXA ile eşzamanlı olarak uygulanabilen ve T4'ten L4'e kadar olan bölgedeki deformiteleri tespit edebilen bir yöntemdir. Vertebral görüntülemelerde vertebralarda %20 veya daha fazla yükseklik kaybının görülmesi vertebral kırık lehine değerlendirilir (54).

İlk vertebra görüntülemesinin ardından, boy kısalması, postüral değişiklikler veya sırt ağrısı fark edilirse, görüntüleme yeniden yapılmalıdır. Ayrıca, farmakolojik tedaviye ara verme kararı alındığında da vertebral görüntüleme güncellenmelidir. Yeni bir vertebral kırık tespit edilmesi durumunda ise tedaviye ara verilmesi önerilmemektedir. Vertebra görüntüleme endikasyonları Tablo-5'te belirtilmiştir.

Tablo-5: Vertebral görüntüleme endikasyonları

Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde vertebra, total kalça veya femur bölgesinde T skoru ≤ -1 olan, 70 yaş üzeri kadınlar ve 80 yaş ve üzeri erkekler

Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde vertebra, total kalça veya femur bölgesinde T skoru $\leq -1,5$ olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler

65 yaşın altında olan postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde şu risk faktörleri mevcutsa değerlendirme yapılmalıdır:

- Frajilite kırığı öyküsü
- Mevcut boy uzunluğunun, 20 yaşındaki boy uzunluğundan 4 cm'den fazla kısa olması
- İzlem sırasında boy uzunluğunda 2 cm'den fazla kısalma tespit edilmesi
- Yakın geçmişte veya halen devam eden steroid kullanımı

2.7.3. Laboratuvar değerlendirmesi

Osteoporoz sıklıkla postmenopozal kadınlarda östrojenin azalmasına sekonder gelişirken yetersiz doruk kemik kütlesi, kemik mineral metabolizma bozuklukları ve düşük kemik kütlesine yol açan hastalık ve ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Bu sebeple ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve görüntülemeye ek olarak laboratuvar tetkikleri de yapılmalıdır. İlk başvuruda tüm hastalarda tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, PTH, D vitamini, ALT, ALP, kreatinin, total protein, albümin, TSH, FSH (kadınlarda), total testosteron (erkeklerde) istenilmelidir. Klinik şüpheye göre de sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik tetkikler planlanmalıdır. Postmenopozal osteoporozu olan kadında ilave olarak Z skorları <-2.0 standart deviasyon (SD) olan hastalar, yakın dönemde bir veya daha fazla kırık geçirmiş olan hastalarda sekonder nedenler araştırılmalıdır (3,55). Sekonder nedenlere yönelik istenilecek ek tetkikler Tablo-6'da belirtilmiştir.

Tablo-6: Sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik istenilecek tetkikler(3)

Tam kan sayımı
Serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum
Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT)
TSH, serbest T4
PTH
Total testosteron ve genç erkeklerde gonadotropinler
24 saatlik idrar kalsiyum
Kemik döngü belirteçleri
Seçili hasta grubunda:
• Serum protein elektroforezi (SPEP), serum immunfiksasyon, serum serbest hafif zincirler • Doku transglutaminaz antikorları (IgA ve IgG) • Demir ve ferritin düzeyleri • Homosistein • Prolaktin • Triptaz • İdrar serbest kortizol

2.8. Kırık riskinin değerlendirilmesi

Osteoporoz sıklıkla asemptomatik seyreden ve gelişen kırıklar sonrası prognozu iyi olan bir hastalık olsa da bu kırıkların uzun vadeli etkileri engellilik, morbidite ve mortalite açısından büyük öneme sahiptir. Bu nedenle osteoporoz tedavisinin ana amacı kırık oluşmadan önce kırık riskini azaltmaktır.

Frajilite kırıkları, herhangi bir travma olmaksızın ya da bireyin kendi ayakta durduğu yükseklikten veya daha alçaktan düşmesi sonucu oluşan kırıklardır. Sağlıklı erişkinlerde bu tür düşük şiddetli travmalar genellikle kırığa neden olmazken, osteoporotik hastalarda frajilite kırıkları sıklıkla vertebra, kalça ve el bileklerinde görülmektedir. Bu kırıklar, boya kısalma, sırt ve bel ağrıları, kifoz, hareket kısıtlılığı gibi belirtilere yol açmanın yanı sıra, vücut iç

hacmindeki azalmanın iç organlar üzerinde baskı oluşturmasıyla çeşitli ek sağlık sorunlarına neden olmaktadır.

Tanıda DEXA altın standart olmasının yanında dansitometrik olarak osteoporoz saptanan birçok hasta fragilite kırığı yaşamazken, dansitometrik olarak osteoporoz tanısı almayan hastalarda kırık görülebilir (56). Bu durum yalnızca kemik dansitometri kullanımının tedaviden yarar görecektir hastaları belirlemede bazı yetersizliklerinin olduğunu göstermektedir. Bir klinisyen olarak, fragilite kırığı riski taşıyan hastaları belirlemek yalnızca uzun vadeli prognozu iyileştirmek için değil, aynı zamanda bir kırık gerçekleştiğinde, daha fazla kırık riski artacağı için de önemlidir. Kırık riskini belirlemek, asemptomatik hastalarda erken tedaviye başlamayı ve gelişecek ek riskleri en aza indirmeyi sağlar. Bu nedenle, her hastanın bireysel kırık riskini değerlendirmek ve buna uygun bir yönetim stratejisi geliştirmek büyük önem taşır.

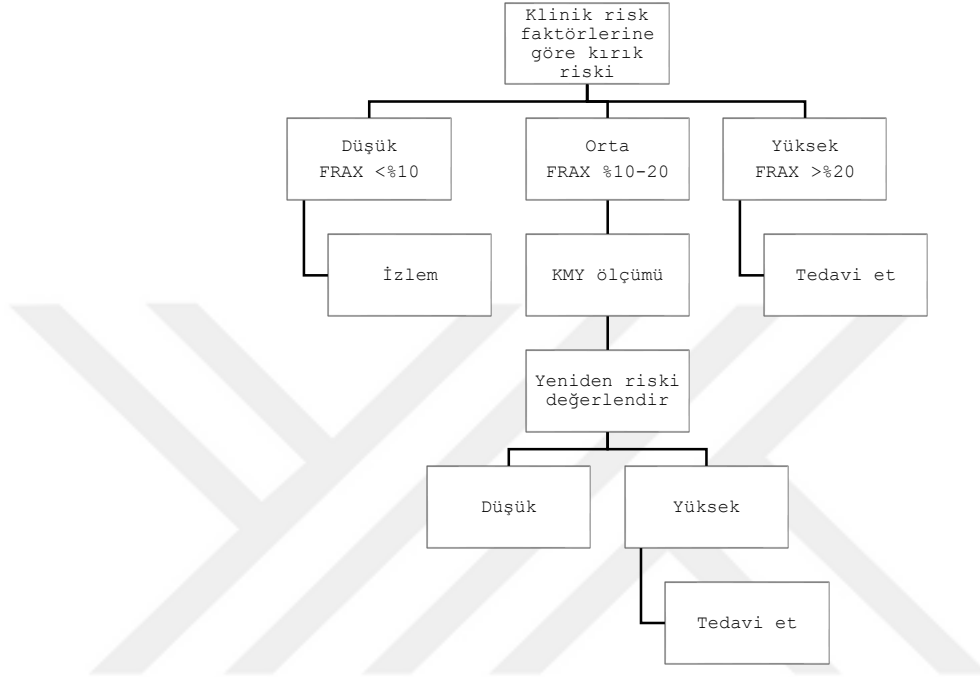
Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'da çoklu merkezlerde femur boyun KMY ölçümü yanı sıra hastaların klinik risk faktörlerinin değerlendirilerek yapılan çalışmada FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) modeli geliştirilmiştir. Ülkelere göre değişen katsayılar kullanılarak hesaplama yapılmaktadır. Aşağıdaki internet sitesi üzerinden bu hesaplama ulaşılabilir:

<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu>

FRAX hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve vücut ağırlığı, geçirilmiş kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit eşlik etmesi, sekonder osteoporoz nedenlerinin bulunması ve femur boyun KMY değeri uygun katsayılarla çarpılarak hesaplanmaktadır. Hesaplama sonucunda kişinin 10 yıl içerisinde yaşayabileceği majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılığını vermektedir. Kalça kırık riskinin $\geq 3\%$ ve majör osteoporotik kırık riskinin $\geq 20\%$ üzerinde olması tedavi endikasyonu oluşturmaktadır.

Hastanın ilk başvurusunda klinik risk faktörleri ve FRAX skoru değerlendirmeli ve kırık riski belirlenmeli. FRAX skoru $< 10\%$ olması durumunda hasta izleme alınmalı, $\geq 20\%$ hasta için kişiselleştirilmiş en uygun

tedavi yöntemi seçilmeli, FRAX skoru %10-20 arası saptanması durumunda KMY ölçümü tekrarlanarak yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Kırık riskinin değerlendirilmesi için önerilen algoritma Şekil-6'da gösterilmiştir.



Şekil-6: Kırık riskinin değerlendirilmesinde önerilen algoritma (57)

2.9. Osteoporoz tedavisi

2.9.1. Yaşam tarzı değişikliği

Yaşam tarzı değişiklikleri osteoporoz tanılı veya osteoporoz açısından risk grubunda olanlar gibi tüm sağlıklı erişkinler için önem taşımaktadır. Osteoporoz gelişimini önlemek amacıyla sağlıklı, kalsiyum ve protein açısından zengin ve dengeli bir diyet biçimi benimsenmelidir. Yeterli günlük kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalıdır. Sigara içen bireylere sigaranın bırakılması konusunda danışmanlık verilmelidir. Alkol tüketimi <2 birim (bir kutu ya da şişe biraya, bir bardak şaraba ya da 45 ml'lik bir sert içkiye (votka, viski vb.) eşdeğer) ile sınırlandırılmalıdır. Bireyselleştirilmiş ve kişinin kapasitesine uygun düzenli ağırlık taşıma ve kas güçlendirme egzersizleri

yapılmalıdır. Osteoporozu ve frajilite kırığı öyküsü olan tüm hastalarda düşme riski değerlendirilmelidir (58).

2.9.1.1. Beslenme

Gözlemsel çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar, diyet düzenlerinin ve protein alımının KMY ve kırık riski üzerinde etkisini göstermektedir. Yapılan bir meta-analiz, meyve, sebze, balık, tavuk eti ve tam tahıllardan zengin beslenmenin kalça kırık riski ve KMY düşüşünü azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde süt ve süt ürünleri odaklı beslenmek de KMY’de olumlu etki göstermektedir. Buna karşılık işlenmiş gıdalar, hayvansal yağ, rafine şeker ve gazlı içeceklerden zengin “Batı tipi beslenme” KMY’de düşüşle ve kalça kırık riskinde artışla ilişkilendirilmiş (59).

Protein kemik ve kas dokusunun önemli bir bileşenidir. Kas iskelet sisteminin sağlıklı olabilmesi için yeterli düzeyde diyetle alınması gereklidir. Önerilen günlük 0,75 g/kg/gün seviyesinin üzerindeki protein alımı, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda femur boyun ve total kalça bölgesinde daha yüksek KMY ile ilişkilendirilmiş ve kalça kırık riskinin azalmasıyla bağlantılı bulunmuştur (60,61).

Vejetaryen ve vegan diyetler ile kas-iskelet sağlığı arasındaki ilişkilere dair kanıtlarda tutarsızlıklar bulunmakla birlikte, vejetaryen veya vegan diyetlerinin, omnivor diyetiyle karşılaştırıldığında lomber omurga ve kalçada daha düşük KMY ile ilişkilendirildiği ve vegan diyetiyle daha yüksek kırık riski arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (62).

Bütün yapılan çalışmalar diyetle alınan kalsiyum ve protein miktarının, sağlıklı ve düzenli beslenmenin kemik gelişimindeki önemini göstermektedir.

2.9.1.2. Egzersiz

Egzersiz KMY üzerine olan olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ağırlık kaldırma ve direnç egzersizleri içeren egzersiz programlarının, postmenopozal kadınlarda femur boynu ve lomber omurgada kemik kaybını azaltmada etkili olduğu görülmüştür (63). Erkeklerde egzersizin KMY üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta-analiz, femur boynunda anlamlı ancak orta düzeyde bir KMY artışı ile lomber vertebrada KMY artışını

sağladığını göstermiştir (64). Olumlu etkilerinin yanında osteoporozu olan hastalarda tekrarlayıcı ve omurgayı zorlayıcı egzersizlerden kaçınılmalıdır; çünkü bu omurga üzerinde stres oluşturan bazı egzersizler vertebra kırıklarının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (65).

2.9.1.3. Düşmenin önlenmesi

65 yaş üstü bireylerde düşmeler hem morbidite hem de mortalite açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, tüm kırıkların büyük bir bölümünün ve özellikle kalça kırıklarının %90'ından fazlasının temel nedeni olarak öne çıkmaktadır (66,67).

Düşmeye yol açabilecek olası risk faktörlerinin birçoğu değiştirilebilir niteliktedir: hedefe yönelik egzersizlerle kas gücü ve denge geliştirilebilir; görme bozuklukları giderilebilir, şiddetli D vitamini eksikliği tedavi edilebilir; evde ve iş yerindeki düşme tehlikeleri ortadan kaldırılabilir; baş dönmesi ve dezoryantasyona neden olan ilaçlar değiştirilebilir veya azaltılabilir. Daha önce bir düşme yaşamış bireylerde, düzenli ağırlık taşıma ve kas güçlendirme odaklı fiziksel aktiviteler, gelecekteki düşme ve kırık riskini azaltabilir (68). Risk faktörlerini en aza indirerek düşmenin önlenmesi hasta sağkalımını ve olası hastane yatışlarını minimuma indirir.,

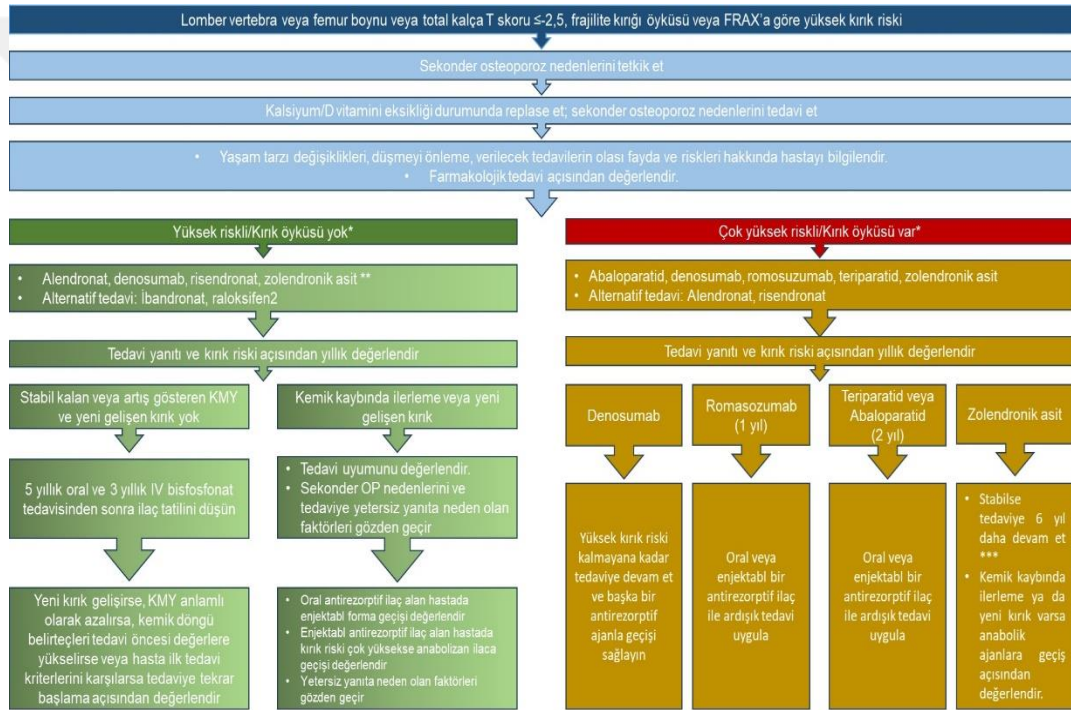
2.9.2. Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce, hastalar osteoporoz risk faktörleri açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeli ve kontrol altına alınabilir veya ortadan kaldırılabilir riskler belirlenerek uygun öneriler sunulmalıdır. Bunun yanı sıra, sekonder osteoporoz nedenleri titizlikle araştırılmalı ve olası nedenler dışlanmalıdır.

Hastaların kalsiyum ve D vitamini düzeyleri mutlaka incelenmeli ve saptanan eksiklikler yeterli şekilde düzeltilmelidir. Tüm bu değerlendirmelerin ardından, hastalarda farmakolojik tedaviye olan gereksinim dikkatle değerlendirilerek tedavi planlaması yapılmalıdır (Şekil-7).

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda farmakolojik tedavi başlanması düşünülebilir:

1. Düşük enerjili vertebra kırığı ya da kalça kırığı varlığı,
2. DEXA ölçümünde kalça (femur boyun ya da total kalça değerleri) veya lomber vertebra T skorları $\leq -2,5$ ise,
3. Osteopeni saptanan (T skoru -1 ile -2,5 arasında olan) hastalarda FRAX skorlamasına göre 10 yıllık kalça kırık riski $\geq 3\%$ ve 10 yıllık kalça majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise.



* Düşük KMY olan hastalarda çok yüksek kırık riskinin göstergeleri; ileri yaş, glukokortikoid kullanımı, çok düşük T skorları veya artmış düşme riskini içerir.
** İlaçlar alfabetik sıraya göre yazılmıştır.
*** 5 yıllık intravenöz zolendronik asit tedavisinden sonra ilaç tatilini düşün. İlaç tatili sırasında bir anabolik ajan veya raloksifen gibi daha zayıf anti rezorptif ajan kullanılabilir.

Şekil-7: AACE/ACE 2020 postmenopozal osteoporoz tedavi algoritması (69)

Osteoporoz tedavisinde medikal tedavi kararı alınırken kırık riskini azaltıcı etki dikkate alınmalıdır. Her ilacın etki mekanizması ve kırık riskini azaltıcı etkisi farklıdır. İlaç çalışmaları osteoporozun sık görüldüğü postmenopozal kadınlar ile yapılmıştır. Erkek osteoporozu ve steroid ilişkili osteoporoz ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Food and Drug Administration (FDA)

ve European Medicines Agency (EMA) tarafından osteoporoz tedavisi için onay almış ilaçlar aşağıdaki gibidir (69):

- Bisfosfonatlar (alendronat, alendronat/D3 kombinasyonu, ibandronat, risendronat ve zolendronik asit)
- Denosumab
- Raloksifen
- Kalsitonin
- Paratiroid hormonu (1-34) (Teriparatid) ve parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)
- Doku selektif östrojen kompleksi
- Östrojen ve/veya hormon tedavisi
- Romosozumab

Bu ilaçların yanı sıra bazı kaynaklarda kırık azaltıcı etkileri gösterilmesine rağmen FDA onayı alamamış; EMA ya da bazı diğer otoriteler tarafından kullanım onayı almış ilaçlar da vardır: Stronsiyum ranelat, kalsitriol, genistein, paratiroid hormon (1-84), sodyum florid ve diğer bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat).

Bu ilaçlar arasında teriparatid, abaloparatid ve romosozumab anabolik etki gösterirken; bisfosfonatlar, denosumab, östrojen ve raloksifen antirezorbtif etki göstermektedir. Stronsiyum ranelat ise hem anabolik hem de antirezorbtif etkilidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık önleme üzerine etkileri Tablo-7’de belirtilmiştir.

Tablo-7: Osteoporoz tedavisinde endike olan ilaçların kırık önleme etkileri (70)

İlaç adı	Vertebral kırık	Vertebra dışı kırık	Kalça kırığı
ALENDRONAT	+++	++	++
RİSENDRONAT	+++	++	++
İBANDRONAT	+	Seçili hasta gruplarında	-
ZOLENDRONİK ASİT	+++	++	++
DENOSUMAB	+++	++	++
TERİPARATİD	+++	+++	-
RALOKSİFEN	+++	-	-
KALSİTONİN	+	-	-
STROSİYUM RANELAT	+++	+	Seçili hasta gruplarında
ÖSTROJEN	++	+	+

+++ : Kanıt düzeyi yüksek, ++ : kanıt düzeyi orta, + : kanıt düzeyi zayıf - : etkisi yok

2.9.2.1. Kalsiyum

Her yaş grubunda kemik gelişiminde önemli rol oynayan kalsiyum ve D vitamini günlük yeterli miktarda alımı kemik sağlığına katkıda bulunur. Yeterli kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin elde edilmesi ve yaşam boyunca kemik sağlığının korunması için temel bir gerekliliktir. Vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'u iskelette depolanmaktadır. Dışarıdan alınan kalsiyum miktarı yetersiz olduğunda, serum kalsiyum düzeylerini koruyabilmek için kemik dokusundan rezorpsiyon gerçekleşir.

Institute of Medicine (IOM) ve National Osteoporosis Foundation (NOF)'a göre (71):

- 19–70 yaş arası erkekler ve 19–50 yaş arası kadınlar için günlük önerilen kalsiyum miktarı 1000 mg'dır.
- 51 yaş ve üzeri kadınlar ile 71 yaş ve üzeri erkekler için ise günlük öneri 1200 mg'dır.

Önerilen bu miktarların üzerinde kalsiyum alımının kemik sağlığı açısından ek bir fayda sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, günlük 1200-1500 mg'ın üzerinde kalsiyum alımının, risk altındaki bireylerde böbrek taşı oluşma riskini artırabileceğine dair kanıtlar

bulunmaktadır (72). 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde ortalama günlük diyetle alınan kalsiyum miktarı 600-700 mg/gün arasındadır. Diyetle kalsiyum alımını artırmak öncelikli yaklaşım olmakla birlikte, yeterli diyet alımı sağlanamadığında kalsiyum takviyeleri kullanılmalıdır (73). Kalsiyum karbonat ve kalsiyum sitrat olarak preparatları bulunmaktadır. Günlük 600mg üzeri takviye gerekliliğinde günlük doz bölünerek verilmelidir.

2.9.2.2. D vitamini

D vitamini, kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum emilimini kolaylaştırır. D vitamini eksikliği güneş ışınına yetersiz maruziyet ve yetersiz beslenme gibi faktörler nedeniyle sıklıkla görülmektedir. IOM'a göre günlük D vitamini alımı için referans değerleri 70 yaşına kadar günlük 600 ünite, 71 yaş ve üzeri yetişkinler için ise günlük 800 ünitedir. IOM'un önerileri, nüfusun %97,5'inde serum 25(OH)D seviyelerini 20 ng/mL düzeyinde tutacak bir alımı esas alır (74). D vitamini takviyesi, serum 25(OH)D seviyelerini yaklaşık 30 ng/mL'ye (75 nmol/L) yükseltecek ve bu seviyeyi koruyacak miktarlarda uygulanmalıdır. D vitamini eksikliği olan yetişkinler genellikle 5-8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU (international unit) vitamin D3 ile tedavi edilir. Bu tedavi, yaklaşık 30 ng/mL serum seviyesi elde edildikten sonra, hedef serum seviyesinin idamesi için günlük 1000-2000 IU veya gerekli diğer dozlarla sürdürülebilir (75).

2.9.2.3 Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, ilk olarak 1990'larda tanıtılmış olup, osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bisfosfonatlar, özellikle aktif kemik yeniden şekillenme bölgelerinde, kemikteki hidroksiapatite bağlanır ve kemik rezorpsiyonu yapan osteoklastların aktivitesini azaltır. Kemikteki yarı ömürleri uzundur. Tedavi kesilmesi sonrası bile etkileri uzun yıllar devam eder. Oral ve intravenöz olarak uygulanabilen formları mevcuttur. Alendronat ve risendronatın oral; zolendronik asitin intravenöz, ibandronatın ise hem oral hem de intravenöz formları bulunmaktadır. Postmenopozal osteoporoz ve steroid ilişkili osteoporozda endikedir. Bisfosfonatların ne kadar süreyle kullanılması gerektiği konusu henüz tam olarak netleşmemiştir. Uzun süreli kullanımda kemik yeniden şekillenmesinin aşırı baskılanmasına bağlı

olarak bazı bireylerde düşük enerjili femur kırıkları ve çene osteonekrozu gelişimi gibi komplikasyonlar oluşabileceğine dair endişeler bulunmaktadır. Bu tür yan etkiler çok nadir olmakla birlikte (yılda yaklaşık 5000 kadında 1 vaka), bu riskleri azaltmak amacıyla 5 yıllık tedaviyi takiben 1-2 yıllık bir "ilaç tatili" verilmesi önerilmektedir (76). Bu nedenle, belirgin diş problemi yaşayan hastalarda bisfosfonat tedavisine başlamadan önce diş hekimi değerlendirmesi yapılması göz önünde bulundurulmalıdır. Bisfosfonatlar hipersensitiviteye ve hipokalsemiye yol açabilir. Böbrek fonksiyonu azalmış (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] risendronat ve ibandronat için <30 mL/dakika, alendronat için <35 mL/dakika) hastalarda dikkatli kullanılmalı, hatta mümkünse kullanılmamalıdır. Kreatinin klirensi 35 mL/dakikadan düşük olan ve akut böbrek yetmezliği belirtileri gösteren hastalara zolendronik asit verilmemelidir.

Bifosfonatların fetal iskelet üzerindeki etkilerine dair etkileri net olarak bilinmemekte olup gebelerde kullanımı kontrendikedir ve doğurganlık beklentisi olan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Oral tedavilerde gastrointestinal sistem intoleransı (hazımsızlık, dispepsi, karın ağrısı, ishal) görülebilir. Azot içeren bisfosfonatların (ibandronat ve zolendronik asit) intravenöz veya yüksek dozda oral uygulanması, ilk dozun ardından hastaların yaklaşık %30'unda akut faz reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle birkaç gün süren ateş ve kas ağrıları ile kendini gösteren grip benzeri semptomlarla karakterizedir (77). Tedaviye başlamadan 1-2 saat önce verilen asetaminofen, bu reaksiyonların görülme olasılığını azaltmada etkili olabileceği gibi, ortaya çıkan semptomların hafifletilmesinde de kullanılabilir.

Alendronat: Oral formu mevcuttur. Osteoporozlu kadınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmada, omurga ve omurga dışı kırıkları %50 oranında azalttığı görülmüştür (78). Osteoporoz tedavisinde haftada bir kez 70mg kullanımı önerilmektedir. Ortalama kullanım süresi 5 yıl olup, kırık riski yüksek olan hastalarda gereği halinde tedavi süresinin 10 yıla tamamlanması önerilmektedir (78).

Risendronat: Oral formu mevcuttur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda omurga ve omurga dışı kırıkları azalttığı görülmüştür (79–81). Osteoporoz tedavisi için önerilen doz, haftada bir kez 35 mg'dır.

İbandronat: Postmenopozal kadınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda omurga kırıklarının insidansını %50 oranında azaltmış, ancak omurga dışı kırıklar üzerinde benzer bir etki göstermemiştir (82). Oral ve intravenöz formu mevcuttur. Önerilen doz, oral yolla ayda bir kez 150 mg veya intravenöz enjeksiyonla her 3 ayda bir 3 mg'dır.

Zolendronik asit: Hem omurga hem de kalça kırığı insidansını azaltmada etkinliği kanıtlanmış bir bifosfonattır. Yılda bir kez 5 mg'lık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Mevcut bifosfonatlar arasında en güçlü etkiye sahip olduğu bilinmekte olup, bu nedenle özellikle ilk infüzyondan sonra yan etki görülme olasılığı daha yüksektir. 3 yıl boyunca zolendronik asit tedavisi altındaki hastalarda kalça kırığı riskinin %41, vertebra kırığı riskinin %70 ve vertebra dışı kırık riskinin ise %25 azaldığı görülmüştür (83). Kırık riskinin düşük olduğu hastalarda 3 yıllık tedavinin ardından ilaç tatili önerilmektedir.

Alendronat, risendronat ve zolendronik asitin erkek osteoporozunda kullanım endikasyonları mevcuttur.

2.9.2.4. Denosumab

Denosumab, RANKL adı verilen proteini hedefleyerek osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını inhibe eden insan monoklonal antikordur. Osteoporoz tedavisinde denosumab, osteoklastların aktivitesini inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltır. Bu sayede kemik yoğunluğunu artırmada etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Özellikle postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kırık riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (84). Aynı zamanda denosumab yüksek kırık riski taşıyan erkekler, gonadotropin baskılayıcı tedavi gören prostat kanseri hastaları ve aromataz inhibitörü tedavisi alan meme kanseri hastası kadınlarda kemik kütlesini artırmak amacıyla kullanım onayına sahiptir.

Denosumab 6 ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması nedeniyle hasta uyumunu artıran pratik bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalar, denosumabın vertebral, non-vertebral ve kalça kırıkları riskini anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Özellikle FREEDOM çalışmasında, denosumab ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda vertebral kırık riskinin %68, non-vertebral kırık riskinin %20 ve kalça kırığı riskinin %40 oranında azaldığı rapor edilmiştir (85). Denosumabın antirezorbtiif etkileri, tedavi kesildiğinde geri dönüşümlü olup, kemik dönüşüm belirteçlerinde hızlı bir artışa ve kemik mineral yoğunluğunda kayba neden olabilmektedir. Bu nedenle tedavinin kesilmesinin ardından dikkatli bir şekilde yönetilmesi önemlidir. Birçok kılavuz günümüzde tedaviyi sonlandırmadan önce alternatif bir antirezorbtiif tedaviye geçiş yapılmasını önermektedir (86,87).

Son yıllarda gerçekleştirilen meta-analizler ve geniş ölçekli gerçek yaşam verileri, denosumabın diğer antirezorbtiif ajanlara kıyasla daha yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle, bisfosfonatlara dirençli veya bu ilaçlara intoleransı olan hastalar için denosumab etkili bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (88).

2.9.2.5. Raloksifen

Raloksifen, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Kemik dokusunda östrojen agonisti olarak davranarak kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır. Özellikle vertebral kırıkların önlenmesinde etkilidir. Ayrıca, raloksifenin meme dokusunda östrojen antagonisti olarak davranması, postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmada da potansiyel bir fayda sağlar. Bununla birlikte, raloksifenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi net değildir ve venöz tromboembolizm riskini artırabileceği bildirilmiştir (89). Bu nedenle, raloksifen tedavisi düşünülürken hastaların bireysel risk profilleri dikkate alınmalıdır. Önerilen kullanım dozu 60 mg/gün'dür. Özellikle bifosfonatların uzun süreli kullanımı konusunda güvenliği nedeniyle endişe eden daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilebilir (90).

2.9.2.6. Östrojen

Östrojen tedavisi, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Östrojen, kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik mineral yoğunluğunu artırır ve böylece kırık riskini düşürür. (91) Yapılan uzun süreli çalışmalarda, östrojen tedavisinin özellikle vertebral ve non-vertebral kırık riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (91,92). Bununla birlikte, östrojen tedavisinin uzun süreli kullanımında meme kanseri, kardiyovasküler hastalıklar ve tromboembolik olaylar gibi potansiyel riskler bulunduğu da belirtilmektedir (93). Bu nedenle, östrojen tedavisi, osteoporoz tedavisinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereken bir seçenektir. Tedavi planlamasında, hastanın bireysel risk profili ve tedavi hedefleri göz önüne alınmalıdır.

2.9.2.7. Stronsiyum ranelat

Stronsiyum ranelat, osteoporoz tedavisinde hem kemik yapımını artıran hem de kemik yıkımını azaltan çift etkili bir ajan olarak dikkat çekmektedir. Bu etki mekanizması sayesinde, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda hem vertebral hem de non-vertebral kırık riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (94). Reginster ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli klinik çalışmada, stronsiyum ranelatın vertebral kırık riskini %41 oranında azalttığı bildirilmiştir (95). Bununla birlikte, stronsiyum ranelatın kardiyovasküler riskler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle, özellikle kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (96).

Sonuç olarak, stronsiyum ranelat tedavisi planlanırken hastaların kardiyovasküler risk faktörleri ve tromboembolik olay öyküleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu ilacın kullanımı, diğer osteoporoz ilaçlarını kontrendikasyon veya intolerans nedeniyle kullanamayan yüksek kırık riski bulunan hastalarla sınırlı tutulmalıdır.

2.9.2.8. Teriparatid

Teriparatid, insan PTH'nin 1-34 amino asitlik aktif parçasını temsil eden bir peptittir. Bu hormon, biyolojik olarak aktif bölge olan 84 amino asitlik insan PTH'nin 34 N-terminal amino asidine sahiptir. 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2003 yılında ise Avrupa'da kadın ve erkeklerde osteoporoz

tedavisi için onaylanmıştır. İlacın kullanım onayı, postmenopozal osteoporoz, steroid kaynaklı osteoporoz ve diğer tedavilere yanıt alınamayan ya da yüksek kırık riski taşıyan erkek osteoporozu vakalarını kapsamaktadır.

Teriparatid 20 mcg/gün dozunda subkutan olarak uygulanmaktadır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %95'tir. Önerilen kullanım süresi 18-24 ay olup uzun dönem olası güvenlik ve yan etkileri bilmemesi nedeni 24 aydan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Türkiye'deki kullanım onayı 18 aydır. İlaç etkisini osteoblastlarda birçok hücreyel yolak üzerinden gösterir. Hangi mekanizmalar üzerinden etki ettiği net olarak bilinmese de IGF-I, amfiregulin, 1-alfa hidroksilaz, Runx2, TGF-beta, RANKL ve M-CSF gibi genler, aralıklı PTH tedavisi ile indüklenirken, wnt sinyal yolunun inhibitörü olan sklerostin, PTH tedavisi ile baskılanır. Örneğin şiddetli primer hiperparatiroidizmde PTH'nin sürekli maruziyeti, iskelette katabolik bir etki yaratır. Ancak düşük dozda (günlük 20 µg) ve aralıklı olarak uygulandığında anabolik özellik gösterir (97). Düşük dozda, aralıklı PTH, osteoblastların belirli sitokinler üretmesini teşvik eder. Bu durum, düşük doz aralıklı PTH ile sürekli PTH uygulaması arasındaki biyolojik etki farklılıklarını açıklayabilir (98). Teriparatidin bu anabolik etkisi ile osteoblastların etkinliğini artırırken, apoptozunu önler. Böylece yeni kemik oluşum hızını artırırken osteoblastların yaşam süresini uzatır (97,98). Kemik oluşumu, teriparatid tedavisinin ilk ayında başlar ve günlük 20mcg dozunda uygulamasına başladıktan sonra 6 ila 9 ay içinde zirveye ulaşır. Sağlıklı bir bireyde kemik oluşumu her zaman kemik rezorpsiyonuna eşittir; bu nedenle, preosteoblastlar uyarıldığında sitokinler salgılayarak osteoklastları aktive edebilir ve bu durum kemik rezorpsiyonuna yol açar. Tedavi altında olan hastalarda kemik rezorpsiyonu yaklaşık altı ayda başlar ve 12 ay sonunda zirve yapar. Tedavinin ilk üç ayında artan kemik oluşumu, kemik rezorpsiyonundan önce meydana gelir ve yeniden şekillenme birimini pozitif bir dengeye getirir. KMY kazançların çoğu tedavinin ilk birkaç ayında gerçekleşse de kırık önleme etkinliği ancak altı ay veya daha uzun bir tedavi süresinden sonra belirgin hale gelir (99).

Kemik yapımı üzerinde doğrudan etkisi bulunan teriparatid tedavisini kullanan hastalarda yapılan kırık önleme çalışmasında, teriparatid kullanan

grupta KMY’de en az %9 oranında artış gösterdiği görülmüştür (100). Günlük 20 µg teriparatid, günlük 10 mg alendronat ile 30 ay boyunca karşılaştırılmış ve teriparatid grubunda vertebrada %25,8, femur boynunda %9,7 ve total kalçada %6,4 oranında KMY artışı sağlandığı; bu artışların alendronat grubundaki değerlerden (sırasıyla %11,1, %3,2 ve %4,8) anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (101). Postmenopozal kadınlarda zolendronik asit ile teriparatidin etkinliği karşılaştırılmış ve teriparatidin omurga düzeyinde zolendronik asitten daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (102).

Teriparatidin kırık riskini azaltması üzerine etkisini değerlendiren bazı çalışmalarda teriparatidin vertebra kırık riskini %65-69, vertebra dışı kırık riskini %54 oranında azalttığı gösterilmiştir (103). Diez-Perez ve arkadaşlarının 8644 osteoporoz tanılı hastada teriparatid kullanımını plasebo veya farklı bir antiosteoporotik ilaç kullanan grup ile karşılaştıran bir meta-analizde kalça kırık riskinde yaklaşık %56 oranında azalmayı sağladığı gösterilmiştir (104). Teriparatidin risendronat grubu ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise şiddetli osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda, teriparatid tedavisinin vertebral kırıkları önlemekte daha iyi etki gösterdiği belirlenmiştir (105).

Postmenopozal 503 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada daha önce antirezorbtif tedavi almayan tedavi-naif, antirezorbtif tedaviye yeterli yanıt alınamayan ve antirezorbtif tedaviye yanıtına dair kanıtı olmayan olarak 3 gruba ayrılarak teriparatid tedavisi uygulanmıştır. 24 ay sonunda vertebra KMY ölçümlerine göre en çok KMY artışı tedavi naif grupta görülmüş; tüm gruplarda artış saptanmıştır (sırasıyla %13,1, %10,2, %9,8). Bu ölçümler total kalça KMY için de benzerdir (sırasıyla %3,8, %2,3, %2,3) (106). Bu da teriparatidin tüm gruplarda KMY artışını sağladığını ve özellikle tedavi-naif grupta daha çok artış sağladığını göstermektedir.

Devam eden toksikoloji çalışmalarında, farelerde daha uzun süreli ve yüksek doz tedavinin osteosarkom gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, FDA, teriparatid kullanımını 2 yıl ile sınırlamış ve bu ilacın Paget hastalığı veya herhangi bir kanser öyküsü olan hastalarda kullanılmamasını önermiştir. Ancak, sıçanlarda yapılan çalışmada uygulanan teriparatid yüksek

dozda ve ömür boyunca uygulanmıştı. Bu sebeple teriparatidin bu etkisinin doz bağımlı olduğu düşünülmüştür (99). Teriparatidin onaylandığı tarihten bu yana, insanlarda osteosarkom gelişimiyle ilgili herhangi bir vaka bildirilmemiştir.

European Study of Forsteo (EUROFORS) alışmasında, bir yıl boyunca teriparatid tedavisi alan kadınlar, ikinci yıl için teriparatide devam etmeleri, raloksifen kullanmaları veya plaseboya geçmeleri için rastgele gruplara ayrılmıştır. Teriparatide ikinci yıl boyunca devam eden kadınlarda KMY artışı sürmüş (%10,7 artış), raloksifen alan kadınlarda KMY korunmuş, plasebo grubunda ise KMY azalmıştır (107). Black ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parathormon tedavisini takiben alendronat tedavisi alan hasta grubunun tedavisiz takip edilen diğer gruba göre elde edilen KMY kazancının korunduğunu ve KMY artışının devam ettiğini göstermiştir (108). Bu bulgular, teriparatid tedavisi sonlandırıldığında, kazanılan KMY artışını korumak veya artırmak için tercihen bir bifosfonat olmakzere bir antirezorbtif tedavi kullanılmasının gerektiğini göstermektedir.

Teriparatid oldukça güvenli bir ilaç olmasına rağmen bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kramplar, kas iskelet ağrıları, ortostatik hipotansiyon, ilaç alerjisi, ürtiker gibi nadiren de olsa yan etkiler görülebilmektedir. Hiperkalsemi nadiren görülen geçici bir yan etkidir, genellikle asemptomatiktir.

Aşağıdaki durumların varlığında ilacın kullanılmaması gerekmektedir (109).

- Açıklanamayan ALP yüksekliliği, Paget hastalığı ya da osteosarkom riskinin yüksek olduğu durumlar
- Epifizleri kapanmamış hastalar
- Dahance herhangi bir nedenle kemiğe radyoterapiyks olan hastalar
- Kemik metastazı ya da kemik malignitesi varlığı
- Diğer metabolik kemik hastalıkları tanısı olanlar
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği
- Aktif ya da yakın zamanda tanı almışrolitiazis

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Araştırmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek 07 Aralık 2023 tarihli 2023-26/38 no'lu karar ile onaylanmıştır. Araştırma retrospektif kohort çalışmasıdır. Araştırma sırasında kullanılan tüm veriler hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Araştırmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 01/01/2017-01/09/2023 tarihleri arasında başvuran teriparatid raporu ve reçetesi düzenlenmiş hastalarının verileri geriye dönük olarak hastane bilgi sisteminden elde edilerek değerlendirilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hastalarda dahil edilme kriteri olarak osteoporoz tanısı almış olmak, 18 yaş ve üzerinde olmak, teriparatid tedavisi almış olmak şartları aranmıştır. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 18 yaşın altında olmak, herhangi bir malignite tanısına sahip olmak, teriparatid tedavisi öncesi parathormon yüksekliği olması ve kronik böbrek yetersizliği tanısı bulunması olarak belirlenmiştir.

Araştırma sürecinde, belirlenen kriterlere uygun olarak 53 hasta saptanmıştır. Değerlendirilen hasta grubundan reçete edilen tedaviyi hiç başlanmayan 1 hasta, Osteogenesis İmperfekta tanısıyla tedavi alan 3 hasta ve Fahr Sendromu nedeniyle teriparatid tedavisi alan 1 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından boy, kilo, beden kitle indeksleri, kan basınçları, demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, sigara, alkol, osteoporoz ilişkili ve diğer ilaç kullanımları, osteoporoz süresi, osteoporoz etyolojisi, teriparatid kullanım süresi, poliklinik başvurusundan teriparatid başlangıcına kadar geçen süre, gelişen yan etkiler, kırık öyküsü, varsa torakolomber grafilerinde kırık varlığı, teriparatid tedavisi öncesi, tedavinin 1. yılı ve önerilen tedavi süresi olan 18. veya 24. ay sonrası (tedavi bitiminde) DEXA ölçümleri, tam kan sayımı, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, albümin, alkalin fosfat, fosfor, 25(OH) D vitamini, parathormon, lipid ve glukoz profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid stimulan hormon değerleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılım miktarları kaydedildi. Tedaviyi erken sonlandıran vakalarda, kullanım süresi kaydedildi. Bu parametrelere teriparatid tedavisi öncesi ve sonlandırma sonrası ilk ölçümlerden bakıldı.

Hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA ile yapıldı. HORIZON DEXA cihazı kullanıldı. Ölçüm bölgesi olarak lomber vertebralar (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 ölçümünden SD olarak farkı şeklinde belirtildi.

Z skoru: Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyet ve yaştaki popülasyonun ortalama KMY ölçümünden SD olarak farkı şeklinde belirtildi.

DSÖ sınıflamasına göre postmenopozal 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 tanımlandı (3).

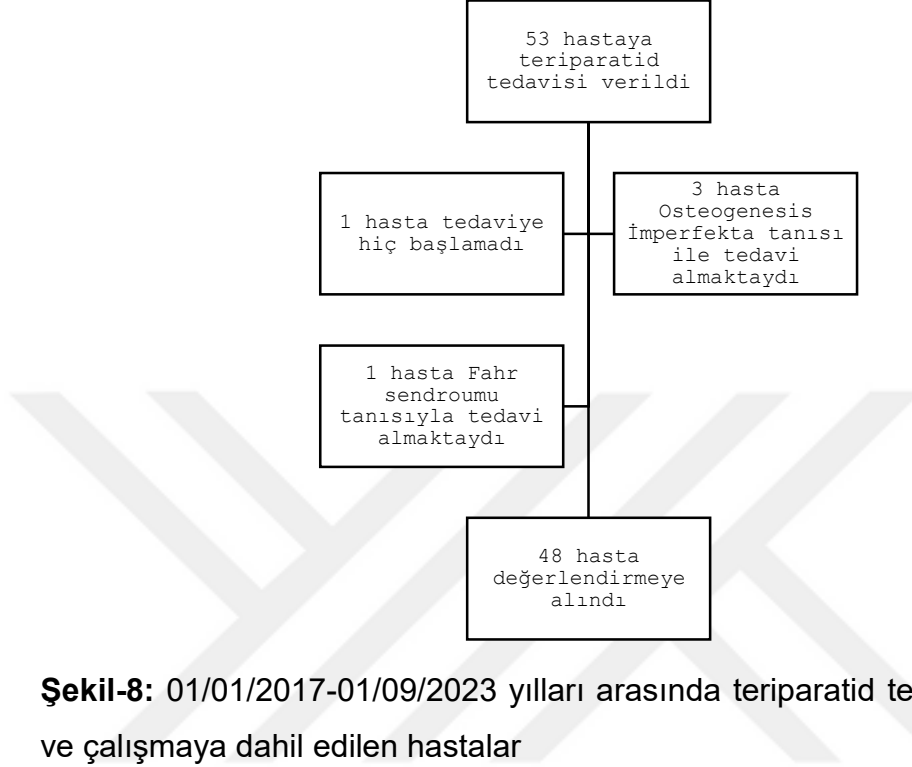
Premenopozal kadın ve <50 yaş erkeklerde OP tanısı için Z skoru kullanıldı. Buna göre Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2 SD üzerinde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak tanımlandı.

Hastalardaki kırık öyküsü varlığı tedavi öncesi ve tedavi sonrası başvurularında çekilen torakolomber vertebra, kalça grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemeleriyle elde edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile ifade edildi. Tedavi başlangıcı ve tedavi sonu ölçümler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda eşleştirilmiş örneklem için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak kararlaştırıldı. 18 ay ve üzeri tedavi alan hasta grubunda tedavi başlangıcı, 1. yıl sonu ve tedavi sonu arasındaki non-parametrik dağılım gösteren verilerde gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla Friedman Testi uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi öncesinde küresellik (sphericity) varsayımının sağlanıp sağlanmadığını değerlendirmek için Mauchly's Testi kullanıldı. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR



Şekil-8: 01/01/2017-01/09/2023 yılları arasında teriparatid tedavisi başlanan ve çalışmaya dahil edilen hastalar

Teriparatid tedavisi planlanan 53 hastadan birinin tedaviye hiç başlamadığı, 3 hastanın osteogenesis imperfekta tanısı ile tedavi aldığı, 1 hastanın Fahr sendromu tanısı ile teriparatid tedavisine başladığı görüldü. Bu 7 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 48 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. (Şekil-8)

Tablo-8: Çalışma grubunun karakteristik özellikleri

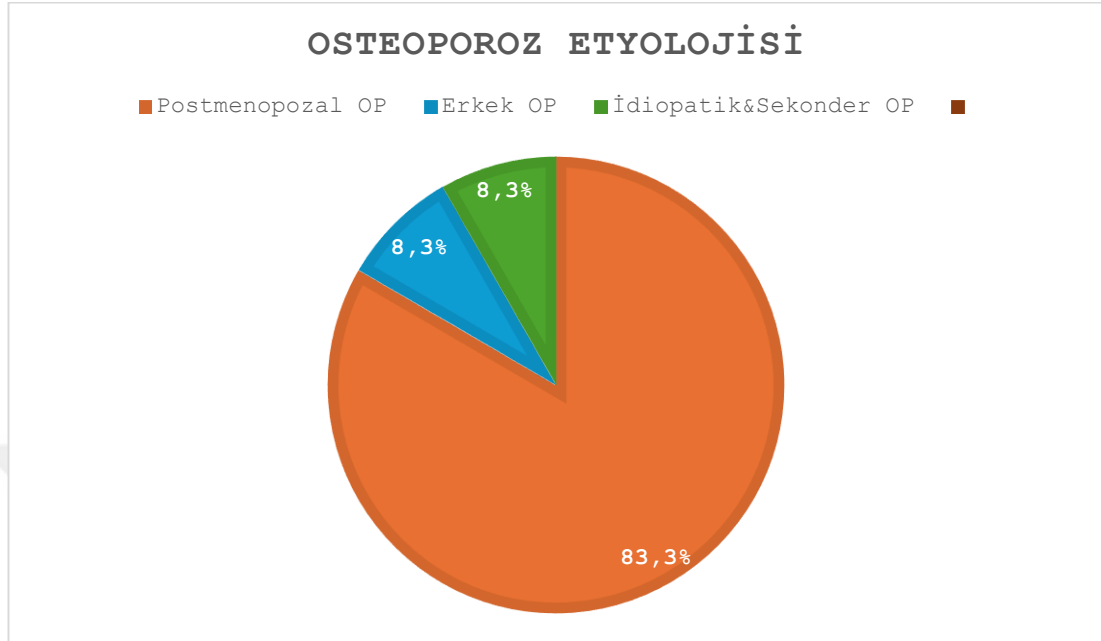
Parametre	n	OP tanısıyla tedavi başlanan hastalar
Cinsiyet (n, %)	48	
Kadın		44 (91,7)
Erkek		4 (8,3)
Yaş (yıl)	48	74 (29-93)
Medeni durum (n, %)	48	
Evli		46 (95,8)
Bekar		2 (4,2)
VKİ (kg/m ²)	48	25,2±4
Sistolik kan basıncı (mmHg)	48	120 (100-160)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	48	76 (60-100)
Sigara kullanımı (n, %)	48	
Yok		43 (89,6)
Var		5 (10,4)
Sigara kullanımı (paket-yıl)	5	10 (3-30)
Alkol kullanımı (n, %)	48	
Yok		47 (97,9)
Var		1 (2,1)
Menopoz durumu (n, %)	44	
Premenopozal		4(9,1)
Postmenopozal		40(90,9)
Menopoz yaşı (yıl)	30	45±6

Kategorik değerler n (%), nümerik değerler dağılımın homojenitesine göre medyan (min-max) veya ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

VKİ: vücut kitle indeksi

Çalışmaya alınan 48 hastanın 44(%91,7)'ü kadın, 4(%8,3)'ü erkekti. Ortanca yaş 74 yıl olarak hesaplandı ve yaş aralığı 29 ile 93 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların 46(%95,8)'sı evli, 2(%4,2)'si bekardı. Ortalama vücut kitle indeksi 25,2±4 kg/m² idi. Teriparatid başvuru anında yapılan ölçümlerde ortanca sistolik kan basıncı ölçümü 120mmHg idi; en düşük 100mmHg, en yüksek 160mmHg olarak ölçülmüştü. Diastolik kan basıncı ortanca değeri 76mmHg (en düşük 60mmHg, en yüksek 100 mmHg) idi. Çalışma grubunda 5 (%10,4) hasta sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanan grubun ortanca paket-yıl sayısı 10'du. En az 3, en çok 30 paket-yıl kullanım süresi mevcuttu. Hastaların sadece 1(%2,1) tanesinde alkol kullanımı mevcuttu. Çalışmadaki 44 kadından 40'ı (%90,9'u) postmenopozal, 4'ü(%9,1'i) premenopozaldi. Geriye dönük incelenen dosyalardan elde edilebildiği

kadarıyla 30 kadının menopoz başlama yaşına ulaşıldı. Bu kadınların ortalama menopoz başlama yaşı 45 ± 6 yıl idi.



Şekil-9: Çalışma grubunun osteoporoz etyolojisine göre ayrımı

Verileri elde edilen 48 hastanın 40'ı (%83,3'ü) postmenopozal OP, 4'ü (%8,3'ü) erkek OP, 4'ü (%8,3'ü) idiopatik&sekonder OP grubuydu.

Tablo-9: Çalışma grubunun komorbid hastalık durumları (n=48)

Parametre	n (%)	Parametre	n (%)
Diabetes Mellitus	6 (12,5)	Obezite	8 (16,7)
Hipertansiyon	29 (60,4)	Cushing hastalığı	1 (2,1)
Romatolojik hastalık	12 (25)	Astım/KOAH	7 (14,6)
Hipotiroidi	6 (12,5)	Kalp yetmezliği	5 (10,4)
Hipertiroidi	4 (8,3)	Diğer ek hastalık	20 (41,7)

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Çalışmaya alınan 48 hastanın sık görülen hastalıklar ve osteoporoz açısından risk faktörü oluşturacak komorbid hastalıkları incelendi. DM, HT, romatolojik hastalık, hipotiroidi, hipertiroidi, obezite, Cushing hastalığı astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği ve diğer ek hastalıkları açısından takipli hastaların durumları Tablo-9'da verilmiştir. Bu hasta grubu içerisinde en sık görülen hastalık %60,4 ile hipertansiyondu. DM

ise %12,5 oranında tespit edildi. Bu hastaların ortanca diyabet süresi 19 yıl olup, minimum 2 yıl ile maksimum 42 yıl arasında değişmekteydi. Romatolojik hastalık görülme oranı %25(12 kişi) idi. Bu 12 hastanın 6'sında romatoid artrit, 4'ünde sjögren hastalığı, 2 hastada sistemik lupus eritematozus, 2 hastada ailevi akdeniz ateşi (FMF), 1'inde Behçet hastalığı, 1 hastada polimyaljia romatika (PMR) ve 1 hastada gut eşlik etmekteydi. Bazı hastalarda bu hastalıkların birkaçı beraber görülmekteydi. Astım/KOAH görülme oranı %14,6 idi. Aterosklerotik kalp hastalığı hastaların %18,8'inde mevcuttu. Hipotiroidi çalışma grubunun %12,5'inde görülürken, hipertiroidi %8,3'ünde eşlik etmekteydi. Obezite %16,7'sinde, Cushing hastalığı %2,1'inde olduğu görüldü. Kalp yetmezliği ise %10,4'ünde tespit edildi. Hastaların %41,7'sinde diğer ek hastalıklar eşlik etmekteydi. Bu ek hastalıklar Alzheimer (2 kişi), atrial fibrilasyon (5 kişi), benign prostat hipertrofisi (2 kişi), demans (1 kişi), Ehler Danlos hastalığı (1 kişi), immun trombositopenik purpura (1 kişi), karaciğer sirozu (1 kişi), multi nodüler guatr (2 kişi), otoimmün hepatit (1 kişi), myelodisplastik sendrom (1 kişi), growth hormon eksikliği (1 kişi), myasterna gravis (2 kişi) idi.

Tablo-10: Başvuru anı hastaların değerlendirilmesi ve aile öyküsü sorgusu (n=48)

Parametre	n (%)
Sırt ağrısı	43 (89,6)
Spinal kifoz	6 (12,5)
Skolyoz	6 (12,5)
Ailede bilinen OP öyküsü	2 (4,2)

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

Tedavi başlangıcında hastalara sorulan sorulardan ve hasta yakınmalarından elde edilen bilgilere göre hastaların %89,6'sında sırt ağrısı şikayeti mevcuttu. Hasta grubunun %12,5'inde spinal kifoz bulunurken %12,5'inde skolyoz saptanmıştı. Hastalara ailelerinde osteoporoz tanılı hasta olup olmadığı sorulduğunda hastaların sadece 2'sinin aile öyküsü mevcuttu.

Tablo-11: Çalışma grubunun düzenli kullanmakta olduğu ilaçlar (n=48)

Parametre	n (%)	Parametre	n (%)
OP dışında ilaç kullanımı	43 (89,6)	Metotreksat	6 (12,5)
İnsülin kullanımı	4 (8,3)	Statin	18 (37,5)
Pioglitazon	1 (2,1)	Antikoagülan	11 (22,9)
DPP4-i	3 (6,3)	Antiagregan	29 (60,4)
Metformin	5 (10,4)	Antihipertansif ilaç	29 (60,4)
Sülfonilüre	3 (6,3)	Proton pompa inhibitörü	29 (60,4)
SGLT-2i	2 (4,2)	Glukokortikoid	17 (35,4)
Gliklazid	1 (2,1)	Diğer ilaç kullanımı	28 (58,3)

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SGLT-2i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü

Çalışmaya alınan 48 hastanın düzenli kullandığı ilaçlar Tablo-11’de sunulmuştur. Bu hastaların %89,6’sının osteoporoz tedavisi dışında düzenli ilaç kullanımı mevcuttu. En sık kullanılan ilaç grupları; antiagregan (%60,4), antihipertansif ilaçlar (%60,4) ve proton pompa inhibitörleri (PPI) (%60,4) olarak sıralanmıştır. Glukokortikoid kullanımı %35,4 ve statin kullanımı %37,5 tespit edilmiştir. Diğer taraftan, insülin (%8,3), DPP4-i (%6,3), metformin (%10,4) ve sülfonilüre (%6,3) gibi antidiyabetik ilaç kullanımlar mevcuttu. %58,3 oranında hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar mevcuttu. Bu ilaçlar çoğunlukla romatolojik hastalıkların tedavisinde (plaquanil, salazopyrin, azatioprin, kolşisin, leflunomid, takrolimus, mikofenolik asit, tocilizumab, rituksimab), kardiyak hastalıkların tedavisinde (digoksin, diltiazem, spironolakton, furosemid) ve nörolojik hastalıkların tedavisinde (pregabalin, okskarbazepin, dopepezil, piridostigmin, IVIG, mirabegron) kullanılan ilaçlardı.

Tablo-12: Teriparatid tedavisi öncesi diğer OP tedavi kullanımları (n=48)

Parametre	n (%)
OP tedavisi için ilaç kullanımı	46 (95,8)
D vitamini	46 (95,8)
Kalsiyum	46 (95,8)
Bisfosfonat	41 (85,4)
Denosumab	18 (37,5)

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

Hastalara teriparatid tedavisi öncesi osteoporoz endikasyonu ile daha önce kullanmış olduğu ilaç tedavileri sorgulandı. Hastaların teriparatid öncesi almış olduğu tedaviler Tablo-12’de gösterilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların %95,8’i teriparatid tedavisi öncesi D vitamini ve kalsiyum preparatlarını tedavide kullanmışlardı. %85,4’nün bisfosfonat tedavisi, %37,5’inin ise denosumab tedavisi almış oldukları görüldü.

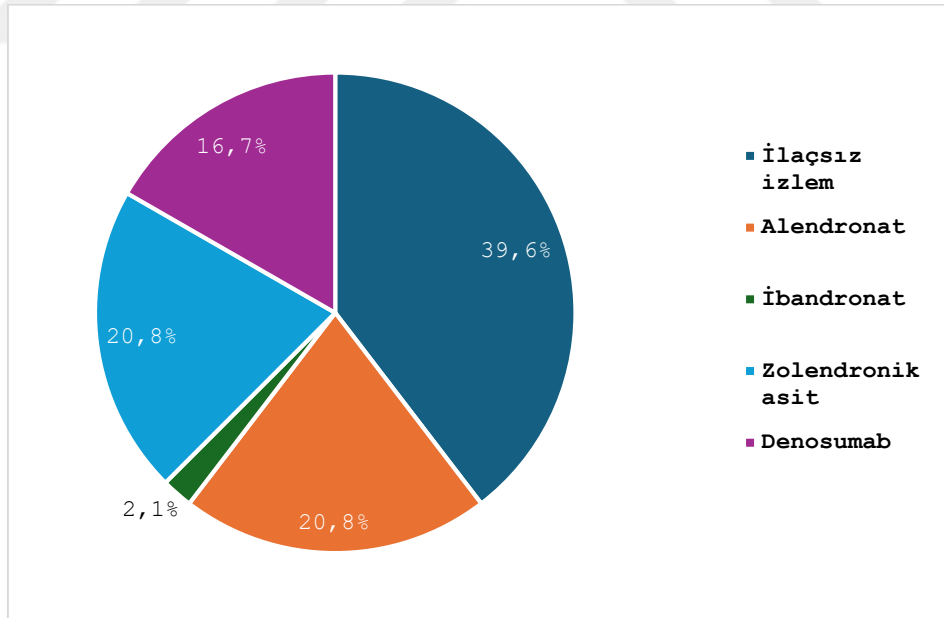
Tablo-13: Çalışma grubunun osteoporoz ve kırık belirteçleri açısından teriparatid öncesi ve sonrası değerlendirmeleri

Parametre	n	Değerler
OP süresi (yıl)	47	11,7±4,9
Teriparatid başlanana kadar geçen süre (ay)	47	3 (0-191)
Teriparatid kullanım süresi (ay)	47	14,5 (1-24)
Teriparatid kullanım nedeni	48	
Önceki tedavilere yanıtızlık		12 (25)
Patolojik kırık		36 (75)
Teriparatid bırakıldı mı?	47	
Bırakıldı		20 (42,6)
Bırakılmadı		27 (57,4)
Tedavinin bırakılma nedeni	20	
Hasta isteği/takipsizlik		19 (95)
Yan etki		1 (5)
Düşük enerjili fraktür öyküsü	47	42 (89,4)
Vertebrada çökme fraktürü öyküsü	47	40 (85,1)
Femur fraktürü öyküsü	47	4 (8,5)
Teriparatid tedavisi sonrası yeni kırık gelişme	44	1 (2,3)

Değerler kategorik değerler için n (%), sürekli değişkenler için dağılımın homojenitesine göre medyan (min-max) veya ortalama±SD olarak verilmiştir.

Çalışma grubunun osteoporoz ve kırık belirteçleri açısından teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri Tablo-13’te sunulmuştur. Hasta grubunun ortalama osteoporoz süresi 11,7±4,9 yıl olarak hesaplandı.

Hastaların Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvurusu ile teriparatid tedavisini başlaması arasında geçen sürenin ortanca değeri 3 aydı. Tedavi başlama süreleri 0 ay ve 191 ay arasında değişmekteydi. Teriparatid tedavisi kullanım süresi ortanca 14,5 ay (1–24 ay) olarak belirlenmiştir. Hastaların teriparatid kullanım nedenleri incelendiğinde %75'i patolojik kırık öyküsü, %25'i ise önceki tedavilere yanıtızsızlık nedeniyle bu tedaviye başlanmıştı. Tedavi alan hastaların %42,6'sının optimum tedavi süresi olan 18 ayı tamamlanmadığı görüldü. Tedavi bırakma nedenleri arasında en yaygın olanı %95 oranında hasta isteği veya takipsizlik olarak belirtilirken, %5 oranında yan etkiler nedeniyle tedavi bırakılmıştı. Tedaviyi yan etki nedeniyle bırakan 1 hastanın ilacı bırakma nedeninin tedavi sırasında kontrol altına alınamayan hipertansiyon olduğu görüldü. Düşük enerjili kırık öyküsü hastaların %89,4'ünde saptanmış olup, %85,1'inde çökme fraktürü, %8,5'inde ise femur fraktürü öyküsü tespit edildi. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası vertebra görüntülemeleri incelendiğinde takiplerde yalnızca 1 hastada (%2,3) yeni bir kırık geliştiği görüldü.



Şekil-10: Teriparatid tedavisi sonrası ilaç seçimi

Teriparatid tedavisi tamamlanan ya da ilaca devam edilmeyen hastaların, tedavi sonrası osteoporoz yönetimi için tercih edilen yöntemler

Şekil-10'da sunulmuştur. Hastaların %39,6'sı ilaçsız izlenirken, %20,8'i alendronat veya Zolendronik asit tedavisine devam etmiştir. Denosumab tedavisi %16,7 oranında uygulanmış, en düşük tercih edilen ajan ise %2,1 oranında ibandronat olmuştur.

Tablo-14: Teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

Parametre	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonu	p değeri
WBC	33	6950 (2690-17060)	5950 (3530-16620)	0,007^b
NEU	33	4009 (1260-14180)	3350 (1244-12830)	0,003^b
LENF	33	1900 (788-4670)	1960 (660-4183)	0,503 ^b
HB	33	12,1 (9,1-14,4)	12,1 (6,7-14,6)	0,447 ^b
HTC	33	36,9±3,8	36,6±4,3	0,724 ^a
MCV	33	88,3 (58,5-99,6)	87,5 (65,6-105)	0,555 ^b
PLT	33	237151±75767,5	234227±79696	0,766 ^a
ÜRE	33	35,5 (11-68)	34 (18-94,8)	0,888 ^b
KRE	33	0,71 (0,54-1,03)	0,74 (0,47-1,21)	0,695 ^b
GFR	33	83,5±14,5	81,6±17,6	0,225 ^a
AST	34	19 (10-78)	19 (11-46)	0,875 ^b
ALT	34	15 (6-43)	15 (6-32)	0,256 ^b
ALP	19	88 (37-197)	80 (47-245)	0,687 ^b
GGT	7	17 (12-174)	26 (12-168)	0,343 ^b
ALB	23	41 (33-46)	42 (35-49)	0,551 ^b
Na	33	140 (130-144)	140 (132-143)	0,293 ^b
K	33	4 (2,6-5,5)	4,4 (3,8-5,5)	0,405 ^b
Cl	26	106,5 (94-110)	107 (94-111)	0,416 ^b
Mg	20	1,89±0,24	1,88±0,24	0,909 ^a
APG	32	89 (56-184)	91,5 (69-198)	0,991 ^b
Hba1c	16	5,55 (4,5-9,8)	5,5 (4,7- 8,9)	0,442 ^b
Ca	33	9,4±0,51	9,3±0,6	0,269 ^a
P	23	3,53±0,49	3,42±0,45	0,252 ^a
PTH	30	62 (21,2-114,2)	71,2 (21-152,1)	0,125 ^b
25-OH Dvit	33	25,6 (3,2-160)	27,6 (11,5-89,9)	0,629 ^b
Tot. Kolesterol	25	205,5±44,2	200,3±42,7	0,42 ^a
HDL	24	59,5 (41-111)	54,5 (33-98)	0,115 ^b
LDL	24	113 (37-239)	114,5 (57-242)	0,927 ^b
TRİGLİSERİD	25	97 (52-252)	96 (44-219)	0,15 ^b
TSH	27	1,49 (0,01-10,6)	1,24 (0,01-8,21)	0,694 ^b
ST4	25	1,09 (0,63-3,29)	1,11 (0,49-2,85)	0,466 ^b

Nümerik değerler, veri setinin homojenitesine göre ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (min-max) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normallik varsayımı, her bir değişken için **Shapiro-Wilk Testi** kullanılarak değerlendirilmiştir. Normale uygun dağılım gösteren eşleştirilmiş örneklem için **Paired Sample t-Test (a)**, normal dağılım göstermeyen tüm durumlar için ise **Wilcoxon Signed Rank Test (b)** tercih edilmiştir.

WBC: beyaz kan hücresi, **NEU:** nötrofil sayısı, **LENF:** lenfosit sayısı, **HB:** hemogloblin konsantrasyonu, **HTC:** hemotokrit oranı, **MCV:** ortalama eritrosit hacmi, **PLT:** trombosit sayısı, **ÜRE:** kan üre azotu seviyesi, **KRE:** kreatinin miktarı, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **AST:** aspartat aminotransferaz, **ALT:** alanin aminotransferaz, **ALP:** alkalen fosfataz, **GGT:** gama-glutamil transferaz, **ALB:** albümin, **Na:** sodyum, **K:** potasyum, **Cl:** klor, **Mg:** magnezyum, **APG:** açlık plazma glukozu, **Hba1c:** hemogloblin a1c, **Ca:** kalsiyum, **P:** fosfor, **PTH:** paratiroid hormonu, **25-OH Dvit:** d vitamini seviyesi, **Tot. Kolesterol:** total kolesterol seviyesi, **HDL:** high-density lipoprotein, **LDL:** low-density lipoprotein, **TRİGLİSERİD:** trigliserid seviyesi, **TSH:** tiroid uyarıcı hormon, **ST4:** serbest tiroksin hormonu

Tablo-14'te, teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların biyokimyasal verileri karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- WBC ve NEU değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,003$)
- LENF, HB, HTC, MCV, PLT, ÜRE, KRE, GFR, AST, ALT, ALP, GGT, ALB, Na, K, Cl, Mg, APG, Hba1c, Ca, P, PTH, 25-OH Dvit, Tot. Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, TSH ve ST4 değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- GGT ($n=7$) ve ALP ($n=19$) gibi parametrelerde örneklem büyüklüğünün sınırlı olduğu dikkate alınmalıdır.
- PTH ve 25-OH Dvit seviyelerinde tedavi sonrası hafif bir artış gözlenmesine rağmen bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır ($p=0,125$ ve $p=0,629$).

Tablo-15: Teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların DEXA görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması ($n=32$)

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonu	p değeri
Lomber total KMY (g/cm^2)	$0,703 \pm 0,171$	$0,775 \pm 0,156$	0,011^a
T skoru	$-2,8 \pm 1,46$	$-2,44 \pm 1,32$	0,034^a
Z skoru	$-0,94 \pm 1,57$	$-0,33 \pm 1,54$	<0,001^a
Femur boyun KMY (g/cm^2)	$0,541 \pm 0,115$	$0,556 \pm 0,111$	0,201^a
T skoru	$-2,82 \pm 1$	$-2,64 \pm 1$	0,05^a
Z skoru	$-1,1 \pm 1,02$	$-0,83 \pm 1,06$	0,007^a

Nümerik değerler, veri setinin homojenitesine göre ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan (min:max) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normallik varsayımı, her bir değişken için **Shapiro-Wilk Testi** kullanılarak değerlendirilmiştir. Normale uygun dağılım gösteren eşleştirilmiş örneklem için **Paired Sample t-Test (a)**, normal dağılım göstermeyen tüm durumlar için ise **Wilcoxon Signed Rank Test (b)** tercih edilmiştir.

Lomber total KMY: lomber total kemik mineral yoğunluğu, **T skoru:** kemik yoğunluğunun genç erişkin referansına göre standart sapması, **Z skoru:** kemik yoğunluğunun yaş ve cinsiyete göre referans değerinden sapması, **Femur boyun KMY:** femur boyun kemik mineral yoğunluğu

Tablo-15'te, teriparatid tedavisi öncesinde ve tedavi sonunda hastaların DEXA görüntüleme sonuçları karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Lomber total KMY, tedavi öncesi ortalama $0,703 \pm 0,171$ g/cm² iken tedavi sonrasında $0,775 \pm 0,156$ g/cm² olarak ölçüldü. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). T skoru açısından değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ortalama $-2,8 \pm 1,46$ iken tedavi sonrası $-2,44 \pm 1,32$ 'ye yükselerek bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$). Z skoru, tedavi öncesinde $-0,94 \pm 1,57$ iken tedavi sonrası $-0,33 \pm 1,54$ olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Femur boyun KMY değerleri, tedavi öncesi $0,541 \pm 0,115$ g/cm² iken tedavi sonrası $0,556 \pm 0,111$ g/cm² olarak belirlendi. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,201$). T skoru açısından, tedavi öncesi ortalama $-2,82 \pm 1$ iken tedavi sonrası $-2,64 \pm 1$ olarak tespit edildi ve istatistik olarak anlamlı kabul edildi ($p = 0,05$). Z skoru ise tedavi öncesinde $-1,1 \pm 1,02$ 'den tedavi sonrasında $-0,83 \pm 1,06$ 'ya yükseldiği görüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).

Tablo-16: Teriparatid tedavisini 18 ay ve üzerinde kullanan grubun bazal, 12.ay ve tedavi sonu DEXA ölçümleri ve bazı biyokimyasal tetkiklerin karşılaştırılması

PARAMETRE	n	BAZAL (0.AY)	12. AY	18. AY	p değeri
Femur boyun KMY (g/cm²)	15	0,581±0,1	0,598±0,145	0,582±0,110	0,698 ^d
T skoru		-2,58±0,78	-2,34±1,22	-2,4±1	0,431 ^d
Z skoru		-0,98±0,97	-0,70±1,33	-0,71±1,16	0,275 ^d
Lomber total KMY (g/cm²)	15	0,61 (0,26:1,17)	0,677 (0,49:1,19)	0,700(0,50:0,13)	0,039^c
T skoru		-3,5 (-4,3:1,1)	-3,4 (-4,2:1,3)	-3,1 (-4,3:0,7)	0,013^c
Z skoru		-1,5 (-3,6:3,7)	-1,3 (-3,5:3,9)	-1 (-3,1:3,3)	<0,001^c
Kalsiyum (mg/dL)	16	9,57±0,58	9,73±0,49	9,36±0,65	0,063 ^d
Fosfor	10	3,5±0,6	3,5±0,5	3,2±0,4	0,125 ^d
Parathormon	15	59,7±31,1	49,8±35	71±28,7	0,023^d
25-OH Dvit	16	25,5 (8:160)	21 (11,9:92,9)	24,5 (13,4:89,9)	0,717 ^c
ALP	8	116±46,6	124±65,3	110,1±61,2	0,614 ^d

Nümerik değerler, veri setinin homojenitesine göre ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (min:max) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normallik varsayımı, her bir değişken için Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normallik sağlanmayan durumlarda Friedman testi (c), normallik sağlanan ve sferisite varsayımının kontrol edildiği durumlarda ise Mauchly'nin sphericity testi (d) kullanılarak analiz yapılmıştır.

ALP: Alkalen fosfataz

Femur boyun KMY (g/cm²), T skoru ve Z skoru değerlerinde bazal, 12. ay ve 18. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,698, p=0,431 ve p=0,275).

Lomber total KMY (g/cm²), T skoru ve Z skoru değerlerinde bazal, 12. ay ve 18. ay ölçümleri arasında anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla p=0,039, p=0,013, ve p<0,001).

Albumine göre düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) seviyelerinde, bazal, 12. ay ve 18. ay ölçümleri arasında fark anlamlı bulunmadı (p=0,063).

Fosfor (mg/dL) seviyelerinde de anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,125).

PTH seviyelerinde bazal, 12. ay ve 18. ay ölçümleri arasında anlamlı fark bulundu (p=0,023). Özellikle 18. ayda PTH seviyesinde belirgin bir artış gözlemlendi.

25-OH D vitamini (ng/mL) seviyelerinde, bazal, 12. ay ve 18. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,717).

Alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde de anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,614).

Genel anlamlılık sırasında gerçekleştirilen alt grup analizleri kapsamında:

- **Lomber total T skoru:** Bazal değer ile 18. ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p=0,18$); bazal değer ile 12. ay değeri ve 12. ay ile 18. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,31$; $p=0,795$).
- **Lomber total Z skoru:** Bazal değer ile 12. ay değerleri ve bazal değer ile 18. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (sırasıyla $p=0,024$ ve $p=0,001$). Ancak, 12. ay ile 18. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,946$).
- **Lomber total KMY:** Bazal değer ile 18. ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,018$). Bununla birlikte, bazal değer ile 12. ay ve 12. ay ile 18. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,083$ ve $p=0,523$).
- **PTH seviyeleri:** 18 ay ve üzerinde teriparatid kullanan hastalarda, bazal (0. ay), 12. ay ve 18. ay değerleri incelendiğinde, tedavinin 12. ayı ile 18. ayı arasındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p=0,026$). Ancak, bazal PTH değeri ile 12. ay ve bazal PTH değeri ile 18. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,80$, $p=0,15$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OP tanısıyla tedavi edilen 48 hastanın demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde kadın hastaların çoğunluğu oluşturduğu (%91,7) görülmüştür. Bu durum, osteoporozun kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesiyle uyumlu olup özellikle postmenopozal dönemde östrojen eksikliğinin kemik mineral yoğunluğunun azalmasındaki kritik rolünü desteklemektedir. Literatürde kadınların osteoporoz riskinin daha yüksek olduğu ve bu durumun hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (2,46,110). Erkeklerde ise genellikle daha ileri yaşlarda ve sıklıkla sekonder nedenlere bağlı osteoporoz geliştiği bildirilmiştir (111).

Çalışmamızdaki hastaların ortanca yaşının 74 yıl olması literatürle uyumlu olup osteoporozun ileri yaş hastalığı olduğunu göstermektedir. Özellikle yaşlanma süreci kemik mineral yoğunluğunda azalmaya ve kemik kırılganlığında artışa neden olarak osteoporoz riskini artırmaktadır. Türkiye'de osteoporoz tanılı 125 hasta ile yapılan bir çalışmada (112) yaş ortalaması $74,17 \pm 6,46$ yıl olarak bulunmuştur. Bu da yaş ilerledikçe risk artışı ile doğru orantılı olarak osteoporoz sıklığının artışı göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun ortalama VKİ'si $25,2 \pm 4$ kg/m² olarak görüldü. Özellikle düşük VKİ osteoporoz gelişiminde risk faktörü olup VKİ'nin düşük olduğu bireylerde KMY'nin azaldığı ve kırık riskinin arttığı literatürde vurgulanmaktadır (47).

Çalışma grubumuzda sigara kullanım oranı %10,4 olarak saptandı. Bu oran genel toplumda bildirilen oranlara göre düşüktür. Benzer şekilde, alkol kullanımının düşük oranda (%2,1) olması, osteoporoz tedavisi alan hastaların yaşam tarzı değişikliklerine daha uyumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmadaki osteoporoz tanısı ile tedavi alan 44 kadın hastanın 40'ı (%90,9) postmenopozaldi. Hastaların menopoz yaşı sorgulandığında verileri elde edilebilen 30 hastanın menopoz yaşı ortalaması 45 ± 6 yıl olarak bulundu.

Çalışmadaki tüm hastalar içerisinde osteoporoz etyolojisine yönelik nedenler incelendiğinde en yüksek oranı bu grup oluşturmaktaydı. Çalışma grubundaki 48 hastanın 40'ı (%83,3) postmenopozal OP tanısı ile tedavi almaktaydı. Bu bulgular literatürdeki veriler ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların komorbid hastalıkları incelendi. Hasta grubumuzun %60,4'ünde HT olduğu görüldü. 2. sırada romatolojik hastalıklar (%25), 3. sırada ise obezite (%16,7) eşlik etmekteydi. Literatür incelendiğinde hipertansiyon ve osteoporoz arasında, özellikle kadınlarda bir ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Etiyolojide ön planda hipertansif hastalarda renin anjiotensin aldosteron sistemi aracılığıyla kalsiyum metabolizması üzerine etki göstererek osteoporoz gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (113). Cappuccio ve arkadaşlarının 3676 kadın üzerinde yaptığı çalışmada (114) yüksek kan basıncının kemik kaybını hızlandırabileceğini ve hipertansiyon ile osteoporoz arasında potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde Afghani ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada (115) kan basıncı ile KMY arasında ters orantı olduğunu göstermiştir.

Osteoporoz risk faktörleri incelendiğinde romatolojik hastalıklar osteoporoz gelişimi üzerinde önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır (3). Çalışma grubumuzda da ikinci sıklıkta görülen romatolojik hastalık eşlik eden hasta oranı %25 (12 kişi) olarak saptandı. Bu 12 hastanın 6'sında romatoid artrit mevcuttu. Özellikle kronik inflamasyon, uzun süre glukokortikoid kullanımı ve ağrı, eklem hareket kısıtlılığına bağlı inaktivite osteoporoz gelişmesinde önemli faktörler olarak değerlendirilmektedir (116).

Çalışmamızda obezitenin eşlik ettiği hasta sayısı %16,7 olarak belirlendi. Bu oran Yanık ve arkadaşlarının 54 postmenopozal hasta ile yaptığı çalışmada (117) %40,8, Kutlu ve arkadaşlarının 254 postmenopozal kadın ile yaptığı çalışmada (118) ise %51,2 idi. Obezitenin osteoporoz üzerine etkisi ile ilgili literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. VKİ'nin 20'nin altında olması risk faktörü olarak bilinmektedir (47). Terzi ve arkadaşlarının 146 postmenopozal osteoporoz tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada (119) VKİ artışı ile lomber

vertebra KMY üzerine pozitif bir korelasyon saptanmıştır. KMY'deki iyileşmenin, yüksek VKİ'ye bağlı olarak artan mekanik yüklenmenin kemik üzerinde oluşturduğu olumlu etkilerle ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. Mekanik etkinin artması koruyucu bir faktör olarak görülse de obez bireylerde proinflatuar sitokinlerin artması, artan kemik adipogenezi, visseral abdominal yağın kemik dokusu üzerine olumsuz etkisi osteoporoza gidişi kolaylaştırdığına dair araştırmalar da mevcuttur (120). Benzer şekilde Do Carmo ve arkadaşları (113) obezitenin kan basıncı artışına yol açarak KMY üzerine olumsuz etkisini göstermiştir.

Çalışmamızdaki teriparatid başlanan hastalara tedavi başlangıcında sorulan sorulardan ve poliklinik başvurusundaki yakınmalarından elde edilen bilgilere göre hastaların %89,6'sında sırt ağrısı şikayeti mevcuttu. Tedavi başlangıcında, hastaların %12,5'inde spinal kifoz ve %12,5'inde skolyoz gibi vertebral deformiteler tespit edilmişti. Osteoporoz sıklıkla sessiz bir hastalık olsa da çalışma grubumuzdaki hastaların %85,1'inde vertebrada çökme fraktürü olması nedeniyle sırt ağrısının kaynağı vertebrada çökme fraktürü saptanan hasta sayısının yüksek olması olarak değerlendirildi. Çalışmalarda da osteoporoz tanısı almış hastalarda en yaygın semptom sorgulandığında osteoporozla ilişkili kırıklar, iskelet deformiteleri, eklem dengesizlikleri ve kas yapılarındaki gerginlikten kaynaklanan sırt ağrısı olarak saptanmıştır (121,122). Osteoporoza bağlı kronik ağrının yönetiminde öncelikli olarak osteoporozun tedavi edilmesi gerekmektedir. Semptomatik iyileşme sağlamak amacıyla analjezik ilaçlar ve fizik tedavi yöntemleri destekleyici olarak kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanmış akut kırıkların varlığında, medikal tedaviye yanıt alınamayan, fizik tedavi ile kontrol altına alınamayan veya analjezik kullanımı nedeniyle yan etkiler gelişen seçilmiş hasta gruplarında vertebroplasti uygun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hastaların osteoporoz dışında aldıkları tedaviler incelendi. Hastalarda en sık antiagregan, antihipertansif ilaçlar ve PPI kullanımı mevcuttu. Hastaların %60,4'ü bu ilaçları kullanmaktaydı. Özellikle kemik gelişimi üzerine olumsuz etkileri bilinen düzenli glukokortikoid kullanımı

%35,4, metotreksat kullanımı %12,5 olarak bulundu. Literatür verileri incelendiğinde bazı çalışmalar uzun süreli PPI kullanımının osteoporotik kırık riskinde artış ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (123–126). PPI'ların kırık riskini nasıl artırdığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı araştırmacılar PPI'ların asit salgısını baskılayarak kalsiyum emilimini azalttığı, bunun da kemik rezorpsiyonunda artışa ve osteoporoza yol açtığını öne sürmektedir (127).

Glukokortikoidler ise osteoporoz için önemli bir risk faktörü olup düşük dozlarda bile osteoporotik kırıklar ile ilişkili olduğu görülmüştür (128,129). Canalis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalar %30-50'ye varan osteoporotik kırık oluşabileceği saptanmıştır (130).

Literatürde metotreksat ve osteoporoz ilişkisi ile ilgili tartışmalı bilgiler mevcuttur. Metotreksat kullanımı osteoporoz açısından risk faktörleri (3) arasında yer alsa da Cranney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (131) düşük dozda sürekli verilen metotreksatın kortikal veya trabeküler kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak, osteoporoz tedavisinde ilaç kullanımına yönelik bireysel risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Glukokortikoidler ve PPI gibi ilaçların osteoporoz ve kırık riski üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurularak tedavi sırasında bu ilaçların kullanımının gerekli olup olmadığı titizlikle ele alınmalıdır. Ayrıca, metotreksat gibi tartışmalı ilaçlar için mevcut literatür verileri ve hastanın bireysel özellikleri doğrultusunda karar verilmesi önemlidir. Bu bağlamda, multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek hem osteoporoz hem de eşlik eden hastalıkların optimal tedavisi sağlanabilir.

Çalışmamızda, teriparatid tedavisi öncesinde hastaların osteoporoza yönelik tedavi öyküleri incelendiğinde, %95,8'inin kalsiyum ve D vitamini replasmanı aldığı, %85,4'ünün bisfosfonat grubu ilaçlardan en az birini kullandığı ve %37,5'inin denosumab tedavisi gördüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular, ülkemizdeki Sağlık Uygulama Tebliği kriterlerine uyum sağlamak amacıyla, teriparatid tedavisine başlanmadan önce diğer tedavi seçeneklerinin

önceliklendirildiğini ortaya koymaktadır. Literatürde özellikle bisfosfonatlar olmak üzere antirezorptif tedaviyi takiben anabolizan etki gösteren teriparatid kullanımının KMY üzerine etkisinde gecikme olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (100,106,132). Bunun sebebi anti rezorptif tedavi sonrası kemik yeniden şekillenmesinin baskılanması olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle tedavi naif olmayan bu grupta tedavinin ilk aylarında KMY’de geçici azalmalar olup ardından yeni oluşan kemik mineralize oldukça KMY artışı görülmesi beklenmektedir. Çalışmaya alınan 48 hastanın 41’inin (%85,4) daha önce bisfosfonat tedavisi aldığı saptanmış olup literatürde belirtildiği gibi antirezorptif tedavi sonrasında teriparatid yanıtında gecikme olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda osteoporoz tanısıyla teriparatid tedavisi başlama planı olan 48 hastadan verileri tam olan 47 hastanın sadece 27’sinin (%57,4) etkinliği kanıtlanmış süre olan 18 aylık tedavi süresini tamamladığı görüldü. Bu oran, literatürde çalışmalar arasında birbirinden farklılık gösterse de bildirilen tedavi tamamlama oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Kothawala ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde (133) tedaviye uyum oranının %50-67 arasında olduğu, Neer ve arkadaşlarının çalışmasında (99) ise %79-83 oranında olduğu görülmektedir. Arden ve arkadaşlarının çalışmasında (134) tedaviye devam oranlarının ilk 6 ayda %70, 12 ayda %56, 18 ayda %45 olduğu bildirilmiştir. DiMatteo tarafından kronik hastalıkların takip edildiği ve önerilen tedavilerin devamının değerlendirildiği çalışmada (135) ise tedavi devam oranı ortalama %75,2 olarak görülmüştür. Solomon ve arkadaşlarının 40 bin osteoporoz tanılı hasta ile yaptığı çalışmada osteoporoz tedavilerine devam oranı ilk yıl sonunda %54,8, 5 yıl sonunda %47,9 olarak belirlenmiştir.(136) Seeman ve arkadaşlarının derlemesinde (137) bir yılın sonunda hastaların yarısından daha azının osteoporoz tedavilerine devam edebildiklerini göstermiştir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarda da durumun benzer olduğu Weyckey ve arkadaşlarının 18822 hasta ile yaptığı çalışmada görülmüştür. Bu çalışmada önerilen tedavilere (oral bisfosfonat, östrojen, raloksifen veya kalsitonin) devam oranı 1. yılda %52,7, 3. yılda %23 olarak belirlenmiştir (138). Türkiye’de yapılan çalışmada ise tedavi süresini 18 aya tamamlayanların oranı %40

olarak bulunmuştur (139). Bu çalışmaların aksine Arden ve arkadaşlarının 1104 teriparatid başlanan hasta ile yaptığı çalışmada (134) ve Briot ve arkadaşlarının 5413 postmenopozal osteoporoz tanılı hasta ile yaptığı çalışmalarda (140) tedavi devam oranları %75'in üzerindedir. Bu iki çalışmada da yüksek devam başarısının nedenleri hastaların hastalık ciddiyetlerinin farkında olması, fayda beklentilerinin yüksek olması, uzman hemşireler tarafından düzenli yapılan telefon görüşmeleri, hasta reçetelerinin uzman hekimlerce yapılması gibi faktörlerle açıklanmıştır.

Yapılan araştırmalar, dozlama sıklığının tedaviye devamlılık üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Denosumab ve zolendronik asit gibi daha seyrek dozlama gerektiren ilaçların teriparatid ve intravenöz ibandronat gibi daha sık dozlama gerektiren ilaçlara kıyasla daha yüksek devamlılık oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. İki yıllık tedavi sürecindeki devamlılık oranları incelendiğinde, en yüksek devamlılık oranının denosumaba (%45,5) ait olduğu görülmüş, bunu sırasıyla zolendronik asit (%42), teriparatid (%29,5) ve intravenöz ibandronat (%25) takip etmiştir (141). Osteoporoz tedavisine uyumu değerlendiren Ziller ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 1 yıllık takibin sonunda teriparatid devamlılığı %54,3 bulunurken; bu oran diğer oral bisfosfonatlardan daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (142).

Tedaviye uyum ve devam oranı hastalıkların tedavisi ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından yüksek öneme sahiptir. Hiligsmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedaviye düşük uyum oranının tedavi ve maliyet etkinliğini olumsuz etkilediği görülmüştür (143). Bu sebeple literatürde görüldüğü gibi düşük tedaviye devam oranlarını artırmak için daha farklı stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda toplam tedavi devam süresi 14,5 ay (1-24) olarak belirlendi. Neer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu süre 18 ± 6 ay olarak saptanmıştır (99). Nazlıgül ve arkadaşlarının tek merkezli postmenopozal şiddetli osteoporozu olan hastalar üzerinde yaptığı bir araştırmada tedavi süresi 3 ile 18 ay arasında değişmekte olup, ortalama $10,77 \pm 4,68$ ay olarak saptandığı görüldü (144). Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir

diğer çalışmada ise teriparatid devam süresi $13,6 \pm 6$ ay olarak değerlendirildi (145). Elde edilen veriler, çalışmamızda saptanan tedavi süresinin literatürde bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, teriparatid tedavisinin optimal etkinliği için önerilen sürenin 18 ay olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hasta uyumunu artırmak ve tedavi sürekliliğini sağlamak amacıyla ek yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu doğrultuda, hasta eğitiminin artırılması, hastaların hastalıklarının önemini fark etmesi, düzenli takiplerin sağlanması ve destekleyici programların uygulanması, tedaviye devamlılığı teşvik edebilir. Ayrıca, tedavi planlaması sırasında dozlama sıklığı ve hasta tercihleri gibi bireysel faktörlerin dikkate alınması, tedavi başarısını artırmada önemli rol oynayabilir.

Tedaviyi bırakan hastaların nedenlerini analiz ettiğimizde, tedaviye devam etmeyen 20 hastanın 19'unda (%95'inde) takip randevularını aksatmaları, tedaviye devam etmek istememeleri veya ilaç raporlama/reçeteleme sürecindeki aksaklıkların etkili olduğu belirlenmiştir. Randevu uyumsuzluğu ve ilaç devamlılığı ile ilgili eksikliğin kesin nedenleri tam olarak belirlenememiştir. Ancak, hastaların yaş ortalamasının yüksek olması, çoğunun geçmişte kırık öyküsüne sahip olması ve eşlik eden hastalıkların çokluğu nedeniyle bakım verene bağımlı olmaları, hastalık ve olası sonuçları hakkında düşük farkındalık düzeyi, çevre illerden başvuru yapmaları ve ulaşım zorluklarının bu durumu etkileyen olası faktörler olduğu düşünüldü. Olası diğer nedenlerden biri de ilacın reçetelenmesi sırasında hastaya verilen eğitim ve randevu sistemindeki eksiklikler olabileceği düşünüldü. Tedaviye devam etmeyen 1(%5) hastada ise tedavi sırasında yan etki gelişmesi üzerine tedavinin sonlandırıldığı görüldü. Tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek bu yan etki tedavi sırasında kontrol altına alınamayan hipertansiyondu. Teriparatidin hipertansiyonla doğrudan bağlantısı bulunmamaktadır. Aslında vazodilatör etki yaptığı, kan basıncını azaltırken nabız dakika sayısının artırdığına dair bazı veriler bulunmaktadır (146). Buna karşın bazı vakalarda gecikmiş hiperkalsemiye yol açabileceği gösterilmiştir (147,148). Hipertansiyon bununla ilişkili olabilir gibi görünse de hastanın takiplerde

kalsiyum düzeyi stabil seyretmiş olup bu sebeple ön planda tesadüfi bir birliktelikte olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda yan etki gelişmesi nedenli tedaviyi bırakma oranı literatürle benzer olup ilacın iyi tolere edilebilir ve güvenilir olduğunu desteklemektedir. Diez-Perez ve arkadaşlarının teriparatid kullanımını değerlendirdiği meta-analizde (104) ve Stroup ve arkadaşlarının çalışmasında (149) da ciddi advers etkilerin oldukça nadir olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi başlanan hastaların %89,4'ünün düşük enerjili fraktür öyküsü olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların %85,1'inin çökme fraktürü öyküsü olduğu, %8,5'inin femur fraktür öyküsü olduğu saptandı. Nazlıgül ve arkadaşlarının çalışmasında (144) teriparatid tedavisi başlanan hastaların %92,3'ünde vertebral kırık, %46,2'sinin periferik kırık öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda teriparatid tedavisi sırasında ve sonrasında ise sadece 1 hastada (%2,3) yeni gelişen kırık saptandı. Bu oran literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Kendler ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada teriparatid tedavisinden sonraki 12 aylı dönem incelendiğinde yeni gelişen vertebral kırık oranı %3,1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi tamamlanan ya da ilaca devam edilmeyen hastaların tedavi sonrası osteoporoz yönetimi için tercih edilen yöntemler değerlendirildi. Bu hasta grubunun %39,6'sı ilaçsız izlenirken %20,8'i alendronat veya zolendronik asit tedavisine %16,7'si denosumaba %2,1'i ise ibandronat tedavisine devam ettiği görüldü. Yapılan çalışmalar teriparatid tedavisinden sonra bisfosfonat ya da denosumab ile osteoporoz tedavisinin devam etmesinin önemini vurgulamaktadır. Leder ve arkadaşları (15) teriparatid tedavisi sonrası denosumab ile devam etmenin lomber total ve femur boynu KMY'de artış sağlayarak (sırasıyla %18,3 ve %9,1) diğer tedavilere üstünlük sağladığını göstermiştir. Black ve arkadaşlarının çalışması (108) sonucunda bir yıllık PTH tedavisi sonrası elde edilen KMY artışlarının tedavi kesildikten sonra hızla kaybolduğu görülerek teriparatid sonrası KMY kazanımını korumak amacıyla PTH tedavisi sonrası bisfosfonat gibi anti rezorbtif ajanlar ile devam edilmesini önermiştir. McClung'un çalışması (150) da teriparatid tedavisinden sonra denosumab veya bisfosfonat gibi

antirezorptif ajanlara geçişin, KMY'de belirgin ve devam eden artışlarla sonuçlandığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcı öncesi ve tedavi sonunda biyokimyasal parametreleri incelendi. Tedavi sonunda nötrofil sayısı ve lökosit hücresi sayısındaki azalma dışında anlamlı değişiklik görülmedi (sırasıyla $p=0,07$ ve $p=0,03$). Literatür incelendiğinde teriparatid kullanımının nötrofil sayısı üzerine etkisi görülmemektedir (151,152). Çalışmamızda saptanan bu istatistiksel anlamlılığın eşlik eden diğer komorbid hastalıklar ve bu hastalıklara yönelik olarak kullanılan ilaçların beyaz kan hücresi sayıları üzerindeki etkileri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda yer alan hasta sayısının sınırlı olması ve yeterli veri sağlanamaması da bu farklılığa neden olmuş olabilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, Na, K, Ca, PTH, P, ALP, lipit paneli, tiroid fonksiyon testleri ve hemoglobin değerleri tedavi sonunda normal aralıktaydı ve tedavi başlangıcına göre anlamlı değişiklik yoktu. Bu bulgular literatürle uyumlu saptandı. Neer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (99) teriparatidin enjeksiyondan 4-6 saat sonrasında serum kalsiyum seviyesinde yükseldiği ve bu yüksekliğin 16-24 saat içerisinde normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir. Çevikol ve arkadaşlarının (139) şiddetli osteoporozlu hastaların biyokimyasal tetkikleri üzerine yaptığı araştırmada da benzer şekilde teriparatid tedavisinin böbrek fonksiyon testleri ve biyokimyasal diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Benzer şekilde Akyol ve arkadaşlarının (153) yaptığı bir diğer çalışmada da teriparatid tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine anlamlı etki göstermediği raporlanmıştır. Marmara Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (145) ise teriparatid tedavisi sonrası kalsiyum ve D vitamini düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Tüm bulgular değerlendirildiğinde teriparatidin güvenilir bir ilaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi kullanımı sonrası lomber total KMY üzerinde anlamlı iyileşme görülürken ($p=0,011$) femur boyun KMY'de iyileşme görülmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,201$). Benzer şekilde Saag ve arkadaşlarının çalışmasında (154) glukokortikoid kaynaklı osteoporoz hastalarında günde 40 mikrogram teriparatid kullanımı

sonrası lomber total KMY'de %11, total kalça KMY'de %6,3 artış görülmüştür. McClung ve arkadaşlarının çalışmasında (155) da 20 mcg teriparatid tedavisi ile lomber total KMY'de %10,3, femur boyun KMY'de %3,9 artış saptanmıştır. Yuan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde (156) lomber vertebrada kısa sürede KMY artışı sağlarken femur boynunda ise yalnızca uzun dönem kullanımda (18 ay) anlamlı iyileşme sağlandığı görülmüştür. Neer ve arkadaşları teriparatidin femur boyun KMY üzerine etkisini doz bağımlı bir şekilde artırabileceğini öne sürmüştür (99). Yapılan bu çalışma 1637 vertebra kırık öyküsü olan kadında yapılmış olup 21 aylık izlemin sonunda 20mcg/gün teriparatid tedavisi ile vertebra KMY'de %9 artış saptanmıştır. (99) Takahashi ve arkadaşlarının (157) araştırmasında günlük teriparatid kullanımının haftalık teriparatid kullanımı ve bisfosfonatlara göre hem lomber KMY hem de femur boyun KMY üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. EUROFORS çalışmasında 865 postmenopozal kadın hastaya 2 yıllık teriparatid tedavisi verilmiş ve yanıtlar değerlendirilmiştir. Birinci yılın sonunda lomber vertebra KMY'de %7, femur boyun KMY'de %0,7; ikinci yıl sonunda lomber vertebra KMY'de %10,7, femur boyun KMY'de %3,5 yükselme saptanmıştır. Manuele ve arkadaşlarının çalışmasında (158) lomber vertebra KMY'sinde %9,7 femur boyun KMY'sinde %2,6 oranında artış saptanmıştır. Çalışmamızda ise lomber vertebra KMY'de tedavi yanıtı görülürken femur boynunda KMY artışı görülse de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamasının nedeni olarak hasta sayımızın azlığı ve literatürde belirtildiği gibi tedavi süresi ile femur boyun KMY artışının doz bağımlı olması nedeniyle hastalarımızın bir kısmının optimumum tedavi süresini tamamlayamamaları olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi alan hastaların bazal, 12. ay ve 18. ay sonundaki DEXA ve biyokimyasal tetkikleri değerlendirildi. Lomber bölgedeki KMY'deki anlamlı iyileşmenin ancak 18 aylık düzenli tedavi kullanımıyla olabileceği saptandı. (p=0,018) Benzer şekilde Yuan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde (156) de KMY'deki anlamlı artışın optimum tedavi süresi sonunda olabileceği görülmüştür. PTH seviyesinde ise 12. ay ve 18. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı artış görülse de çalışmamızdaki hasta verilerinin izlemler süresince azalması bu veriyi

değerlendirmeyi mümkün kılmamıştır. Diğer sonuçlarda literatürle uyumlu şekilde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Teriparatidin yaygın kullanılmaması, bu sebeple çalışmamızda dahil edilen hasta sayımızın literatürdeki diğer çalışmalara göre azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarına yol açmaktadır. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, hastane sistemi ve hasta dosyalarından bilgiler edinilmesi nedenli istenilen tüm klinik bilgi, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçlarına ulaşılamamıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ayrıntılı değerlendirilme ve fizik muayene yapılamaması nedeniyle kısmi veri kayıpları olup teriparatid tedavisi-kırık ilişkisi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi kesin bulgularla ortaya konulamamıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2017-2023 yılları arasında osteoporoz tanısıyla teriparatid tedavisi başlanan hastaların tedaviye devam oranları, tedavi süresi, klinik özellikleri, sonuçları ve tedaviyi etkileyen faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunu (%91,7) kadınlar oluşturmuş ve bu durum literatürde kadınlarda daha sık görülen osteoporoz prevalansı ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşının 74 yıl olması, osteoporozun ileri yaş hastalığı olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Çalışmamızda teriparatid tedavisine devam oranı %57,4 olarak saptanmış ve literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak bu oran, tedavinin optimal etkinliği için önerilen 18 aylık süreyi tamamlamayan hasta sayısının yüksek olduğunu göstermektedir.

Hastaların toplam tedavi devam süresi 14,5 ay olarak belirlenmiş olup bu süre literatürde bildirilen sonuçlar ile benzerdi. Ancak, optimal tedavi süresi olan 18 aya ulaşılamaması, hasta uyumunun artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tedaviyi bırakan hastaların büyük çoğunluğunda (%95), takip randevularını aksatma, ilaç teminindeki zorluklar ve tedaviye devam etme isteksizliği gibi faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca, hasta yaş ortalamasının yüksek olması, eşlik eden hastalıkların çokluğu, ulaşım zorlukları ve hasta farkındalığındaki eksiklikler bu oranı etkileyen diğer faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Teriparatid tedavisinin özellikle lomber bölge KMY üzerinde anlamlı bir iyileşme sağladığı ($p=0,011$) ancak femur boynundaki KMY artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu durumun tedavi

süresinin yetersizliği ve literatürde belirtilen tedavi-doz bağımlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda teriparatid tedavisi alan hastaların biyokimyasal tetkikleri incelendiğinde, tedavi sonrasında beyaz kan hücresi ve nötrofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,07$) dışında önemli bir değişiklik gözlenmemektedir. Diğer biyokimyasal tetkiklerde (serum kalsiyum, fosfor, PTH, D vitamini, tiroid fonksiyon testleri ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleri gibi) tedavi öncesi ve sonrasında normal aralıkta seyrettiği ve anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, teriparatid tedavisinin biyokimyasal açıdan güvenilir bir seçenek olduğunu ve literatürdeki verilerle uyumlu sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda teriparatid tedavisinin güvenilirliği literatürle uyumlu saptanmış olup ciddi yan etkilerin nadir olduğu görülmektedir. Tedavi sırasında yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta oranı yalnızca %5'ti.

Teriparatid tedavisini tamamlayan veya tedaviyi bırakan hastaların önemli bir kısmının (%39,6) ilaçsız izlendiği saptanmıştır. Ancak literatür, teriparatid sonrası bisfosfonat veya denosumab gibi antirezorptif ajanlarla tedaviye devam edilmesinin KMY kazanımlarını korumada önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamız, teriparatid tedavisinin osteoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ancak tedaviye devam oranlarının düşük olması, bu etkinin optimal düzeyde sağlanamamasına neden olmaktadır. Tedavi süresini uzatmak ve devam oranlarını artırmak için hasta eğitiminin artırılması, düzenli takiplerin sağlanması, randevu ve ilaç temin süreçlerinin kolaylaştırılması gibi yöntemler önem arz etmektedir. Ayrıca, bireysel hasta tercihlerini ve dozlama sıklığını dikkate alan tedavi yaklaşımlarının uygulanması, tedavi başarısını artırabilir. Alınacak bu tedbirlerle artan yaşam süresi ile birlikte daha sık görülmeye başlanan osteoporozun daha etkin tedavisinin sağlanması ve osteoporoz ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):739-57.
2. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(3):529-55.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2015;26(7):2045-7.]. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
5. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):609.
6. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136.
7. Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1747-57.
8. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375-82.
9. International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe. https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/1.%202018_EU6_Report_BrokenBonesBrokenLives_English.pdf. (Erişim tarihi: 08 Aralık 2024).
10. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001;286(22):2815-22.

11. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity?. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(8):1063-70.
12. Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21(6):855-64.
13. Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(9):1789-806.
14. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):499-507.
15. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-1155.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467-75.
17. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis?. *J Bone Miner Res.* 1992;7(9):1005-10.
18. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 1998;13(12):1915-23.
19. Wright NC, Looker AC, Saag KG, 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. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2520-26.
20. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):716-24.
21. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.

22. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82.
23. Tuzun S, Eskiurt N, Akarimak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):949-55.
24. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*. 1992;13 (Suppl 1):3-6.
25. Reznikov N, Shahar R, Weiner S. Bone hierarchical structure in three dimensions. *Acta Biomater*. 2014;10(9):3815-26.
26. Sissons HA. Bone Structure and Metabolism. *J Clin Pathol*. 1957;10(3):288-9.
27. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Miner Res*. 1986;1(1):15-21.
28. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Jameson JL, Fauci AS (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20nd edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2909-11.
29. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect*. 1996;45:371-86.
30. Heinegård D, Oldberg A. Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *FASEB J*. 1989;3(9):2042-51.
31. Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Chim Acta*. 1990;186(2):133-50.
32. Marks SC, Odgren PR. Chapter 1-Structure and Development of the Skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds). *Principles of Bone Biology*. 2nd edition. New York: Academic Press; 2002. 3-15.
33. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):3597-602.
34. Udagawa N, Takahashi N, Jimi E, et al. Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating

- factor: receptor activator of NF-kappa B ligand. *Bone*. 1999;25(5):517-23.
35. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(9):1301-5.
 36. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006;235(1):176-90.
 37. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006;86(1):77-91.
 38. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*. 1990;226(4):414-22.
 39. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092:385-96.
 40. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem*. 1999;45(8 Pt 2):1347-52.
 41. Katalenić M. Emulgatory salts. *MESO: Prvi hrvatski časopis o mesu*. 2004;6(4):45-51.
 42. Chen T, Wang Y, Hao Z, Hu Y, Li J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114669.
 43. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem*. 2001;276(12):8836-40.
 44. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):15-24.
 45. Cooper C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(6):224-9.
 46. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):475-86.
 47. Uluslararası Osteoporoz Vakfı. Risk Faktörleri. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/risk-factors>. (Erişim tarihi. 28 Aralık 2024).
 48. Lochmüller EM, Müller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone

strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites?. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):906-12.

49. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
50. Sangondimath G, Sen RK. DEXA and Imaging in Osteoporosis. *Indian J Orthop.* 2023;57(Suppl 1):82-93.
51. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):75-91.
52. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
53. Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25-year follow-up results from the population-based Framingham study. *J Bone Miner Res.* 2006;21(8):1207-14.
54. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):949-58.
55. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62(2):105-8.
56. Hamdy RC. Osteoporosis-Assessing Fracture Risk. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):271.
57. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):499-502]. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395-408.
58. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [published correction appears in *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):80.]. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):58.
59. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary Patterns in Relation to Low Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019;10(2):219-36.

60. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot LCPGM. High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:1101-12.
61. Darling AL, Manders RJF, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):741-61.
62. Iguacel I, Miguel-Berges ML, Gómez-Bruton A, Moreno LA, Julián C. Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019;77(1):1-18.
63. Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Effects of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(5):409-39.
64. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *Bone*. 2013 Sep;56(1):30]. *Bone*. 2013;53(1):103-11.
65. Kunutsor SK, Leyland S, Skelton DA, et al. Adverse events and safety issues associated with physical activity and exercise for adults with osteoporosis and osteopenia: A systematic review of observational studies and an updated review of interventional studies. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2018;3(4):155-78.
66. Hayes WC, Myers ER, Morris JN, et al. Impact near the hip dominates fracture risk in elderly nursing home residents who fall. *Calcif Tissue Int*. 1993;52(3):192-8.
67. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2787-93.
68. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD007146.
69. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46.

70. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 [published correction appears in Maturitas. 2013;76(4):387] [published correction appears in Maturitas. 2014;77(2):195. Dosage error in article text]. Maturitas. 2013;75(4):392-396.
71. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
72. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures [published correction appears in N Engl J Med. 2006;354(10):1102]. N Engl J Med. 2006;354(7):669-83.
73. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [published correction appears in Osteoporos Int. 2016;27(8):2643-2646.]. Osteoporos Int. 2016;27(1):367-76.
74. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8.
75. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. Am J Clin Nutr. 2008;88(6):1519-27.
76. Anagnostis P, Stevenson JC. Bisphosphonate drug holidays--when, why and for how long?. Climacteric. 2015;18 (Suppl 2):32-8.
77. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. Calcif Tissue Int. 1987;41(6):326-31.
78. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, 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):2927-38.
79. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in

the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):25-34.

80. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
81. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-40.
82. Di Munno O, Delle SA. Efficacy of ibandronate: a long term confirmation. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7(1):23-6.
83. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
84. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361(19):1914]. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
85. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-57.
86. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622.
87. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
88. Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1753-65.
89. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.
90. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric.* 2012;15(6):513-23.

91. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
92. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
93. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-92.
94. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68.
95. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22.
96. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):737-45.
97. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):285-307.
98. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):957-64.
99. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
100. McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2120]. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1762-68.
101. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1216-26.

102. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):503-11.
103. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Krege JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone*. 2014;67:246-56.
104. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120:1-8.
105. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):230-40.
106. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1591-600.
107. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):726-36.
108. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353(6):555-65.
109. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022. <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar> (Erişim tarihi: 27 Aralık 2024).
110. Tański W, Kosiorowska J, Szymańska-Chabowska A. Osteoporosis - risk factors, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(9):3557-66.
111. Bandeira L, Silva BC, Bilezikian JP. Male osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):739-47.
112. Onat ŞŞ, Delialioğlu SÜ, Biçer S et al. Osteoporozda Depresyon ve Yaşam Kalitesine Etkisi. *Turk J Osteoporos*. 2013;19(3):0-0.

113. Do Carmo L, Harrison DG. Hypertension and osteoporosis: Common pathophysiological mechanisms. *Med Nov Technol Devices*. 2020;8:100047.
114. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1999;354(9183):971-5.
115. Afghani A, Johnson CA. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. *Am J Hypertens*. 2006;19(3):286-92.
116. Akgül Ö, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2012;5(3):86-91.
117. Yanık B, Atalar H, Geler Külcü D, Gökmen D. The Effect Of Body Mass Index On Bone Mineral Density In Postmenopausal Women. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2007;13(3):56-9
118. Kutlu R, Civi S, Pamuk G. Frequency of osteoporosis and calculation of 10-years fracture probability by using FRAX; tool in postmenopausal women. *Türk J Phys Med Rehabil*. 2012;58:126.
119. Terzi R, Terzi H, Haciveliolu SÖ, Kale A. Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kitle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. *J PMR Sci* 2014;17:147-52.
120. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(3):372-81.
121. Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H, et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone*. 2006;39(5):1107-15.
122. Iolascon G, Gimigliano F, Malavolta N, et al. Effectiveness of teriparatide treatment on back pain-related functional limitations in individuals affected by severe osteoporosis: a prospective pilot study. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9(3):161-5.
123. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179(4):319-26.
124. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011;124(6):519-26.

125. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947-53.
126. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(2):76-83.
127. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med*. 1985;313(2):70-3.
128. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(4):323-8.
129. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224-9.
130. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319-28.
131. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2395-9.
132. Minne H, Audran M, Simões ME, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORs study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3117-28.
133. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1493-501.
134. Arden NK, Earl S, Fisher DJ, et al. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. *Osteoporos Int*. 2006;17(11):1626-9.
135. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
136. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2414-9.
137. Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int*. 2007;18(6):711-9.

138. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1645-52.
139. Çevikol A, Karaahmet ÖZ, Gürçay E, et al. Şiddetli osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisi: Kemik mineral yoğunluğu, biyokimyasal parametreler, sırt ağrısı ve yaşam kalitesi üzerine etkiler. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2014;20(2):51-5.
140. Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, et al. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):625-30.
141. Koller G, Goetz V, Vandermeer B, et al. Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2093-102.
142. Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, Boeckhoff J, Hadji P. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(5):315-322.
143. Hiligsmann M, Gathon HJ, Bruyère O, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis screening followed by treatment: the impact of medication adherence. *Value Health.* 2010;13(4):394-401.
144. Nazlıgül T, Aktaş İ, Özkan FÜ, Akpınar P. Outcomes of Treatment in Patients with Severe Postmenopausal Osteoporosis: The Effects of Teriparatide Treatment on Bone Mineral Density, Back Pain and Biochemical Parameters. *Turkish Journal of Osteoporosis.* 2020;26(1):6-9.
145. Karakök Ö. Teriparatid İle Tedavi Edilen Osteoporozlu Hastaların Gerçek Yaşam Verilerinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2020.
146. Passeri E, Dozio E, Mendola M, et al. Treatment with teriparatide might be associated with cardiometabolic changes in postmenopausal severe osteoporotic women. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(4):931-40.
147. McCarroll K, Carroll T, Neville M, Fitzpatrick D, Lannon R. Delayed and significant hypercalcaemia due to teriparatide therapy: a case report and review. *Osteoporos Int.* 2024;35(7):1299-302.

148. Milosavljevic J, Thomas AM. Teriparatide Associated Late Hypercalcemia: A Report of Two Cases and Literature Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(1):54-8.
149. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(6):532-39.
150. McClung MR. Using Osteoporosis Therapies in Combination. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):343-52.
151. Yu EW, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, et al. Teriparatide (PTH 1-34) treatment increases peripheral hematopoietic stem cells in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1380-6.
152. Taskiran B, Yorulmaz G, Cansu GB, Akalin A. Neutrophil lymphocyte ratio in 6 month teriparatide therapy of osteoporosis. *Endocrine Abstracts*. 2017;49:244-5.
153. Akyol Y, Atmaca A, Durmuş D, et al. Şiddetli Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Teriparatid Tedavisinin Ağrı, Yaşam Kalitesi, Depresyon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi: Erken Dönem Sonuçlar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2011;57(3):134-8.
154. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346-55.
155. McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2120]. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1762-8.
156. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;66:1-11.
157. Takahashi R, Chiba K, Okazaki N, et al. Effects of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate on cortical and trabecular bone of vertebra and proximal femur in postmenopausal women with fragility fracture: Sub-analysis by quantitative computed tomography from the TERABIT study. *Bone*. 2024;187:117189.
158. Manuele S, Sorbello L, Puglisi N, et al. The teriparatide in the treatment of severe senile osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 (Suppl 1):249-58.

8. TEŞEKKÜR

Tez hazırlık süresince bilgisini, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen her daim örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Canan Ersoy'a,

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübeleri ile büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan öğretim üyesi hocalarıma, rotasyon yaptığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Reanimasyon Yoğun Bakım ve Radyoloji öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığımız tüm zorlukları çekilir kılan ve bu süreci beraber eğlenceli geçirebildiğimiz Dr. Ahmet Görünen ve Dr. Esra Çelik başta olmak üzere beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her an her zorluğumda arkamda olduklarını bildiğim canım annem, babam ve kardeşime,

İyi günde, kötü günde, her anımda yanımda hissettiğim, sevgisini bir an bile esirgemeyen hayat arkadaşım, biricik eşim Beyza Sertkaya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Oğuzhan SERTKAYA

Bursa – 2025

9. ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlköğretimimi Karabük'te Kayabaşı İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve lise eğitimimi TED Karabük Koleji'nde tamamladım. 2013 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1 yıl İngilizce hazırlık eğitimi sonrası 6 yıllık tıp eğitimini tamamlayarak 2020 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Mezuniyet sonrası 4 ay Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde pratisyen doktor olarak görev yaptım. Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası Şubat 2021'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Dr. Oğuzhan SERTKAYA

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Bursa – 2025