



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

DULOKSETİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bayram KELLE

ADANA-2023



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

DULOKSETİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bayram KELLE

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından TTU-
2023-15734 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen, birlikte çalıştığımız için kendimi şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Bayram KELLE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden sürekli yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tunay SARPEL'e, Prof. Dr. M. Erkan KOZANOĞLU'na, Prof. Dr. Rengin GÜZEL'e, Prof. Dr. Sibel BAŞARAN'a, Doç. Dr. İlke COŞKUN BENLİDAYI'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Aylin SARIYILDIZ'a,

Tez süresince örneklerin saklanması ve çalışılmasında büyük emeği olan Ç.Ü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Gülçin DAĞLIOĞLU'na ve tüm laboratuvar çalışanlarına, verilerin istatistiksel analizini yapan Ç.Ü Biyostatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İlker ÜNAL'a ve Arş. Gör. Nazlı TOTİK'e,

Uzun yıllar aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle bana yol gösteren ve destek olan başta sorumlu hemşire Derya DÜNDAR olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Berber çalışmaktan keyif aldığım değerli Arş. Gör. Dr. Ömer NAKİP'e ve Arş. Gör. Dr. Arda ER'e,

Hayatım boyunca yanımda olup bugünlere gelmemde büyük katkısı olan annem Sevda DEMİR, babam İbrahim DEMİR ve kardeşim Hüseyin DEMİR'e, manevi desteğini her zaman hissettiğim, yolumu aydınlatan sevgili dayım Taşkın KILIÇARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Burak DEMİR

Adana, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Kemik Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2.Osteoporozun Tanımı	3
2.3.Osteoporoz Epidemiyolojisi	4
2.4.Osteoporoz Patofizyolojisi	5
2.5.Osteoporoz Sınıflandırılması	6
2.6.Osteoporozda Risk Faktörleri	8
2.6.1.Yaş	8
2.6.2.Cinsiyet	8
2.6.3.Genetik ve Irksal Faktörler	8
2.6.4.Beslenme	9
2.6.5.Vücut Yapısı	9
2.6.6.Sigara ve Alkol Kullanımı	9
2.6.7.Yaşam Tarzı ve Egzersiz	10
2.6.8.Çeşitli İlaçlar.....	10
2.6.9.Reproduktif Nedenler	11
2.7.Osteoporoz Tanısı.....	11
2.8.Osteoporozda Laboratuvar Belirteçleri	12
2.8.1.Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri.....	12
2.8.1.1.Osteokalsin	13
2.8.1.2. Kemik spesifik alkalen fosfataz	13
2.8.1.3.Tip I Kollajen N-Telopeptid ve C-Telopeptid.....	13

2.9. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.9.1. Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi.....	14
2.10. Klinik Bulgular	16
2.11. Tedavi	16
2.12. Fibromiyalji	16
2.13. Fibromiyaljide Nöropatik Ağrı	18
2.14. Nöropatik Ağrı.....	18
2.14.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	19
2.14.1.1. Periferik Mekanizmalar	19
2.14.1.2. Santral Mekanizmalar	19
2.15. Nöropatik Ağrı Tedavisi	22
2.16. Duloksetin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	25
3.3. Çalışma Protokolü	26
3.4. Komorbidite Anketi	26
3.5. Laboratuvar parametreleri	27
3.6. DXA değerleri	27
3.7. Örneklem Büyüklüğü	27
3.8. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	59
Ek-1. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	59
Ek-2. Veri Toplama Formu	61
Ek-3. Komorbidite Anketi	65

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre yaptığı osteoporoz tanımlaması	4
Tablo 2. Sekonder Osteoporozla yol açan nedenler	7
Tablo 3. Sekonder Osteoporoz Düşünülen Hastalarda İstenmesi Gereken Laboratuvar Testleri.....	12
Tablo 4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	13
Tablo 5. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Alanları	13
Tablo 6. Osteoporozda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	14
Tablo 7. Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı'na göre kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları.....	15
Tablo 8. 2016 Amerikan Romatoloji Derneği Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 9. Nöropatik ağrı nedenleri	21
Tablo 10. Nöropatik ağrı tedavisi.....	22
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	30
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun haftalık güneş maruziyet süresi, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi ve haftalık fiziksel aktivite düzeyleri.....	31
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun sigara, alkol kullanımı ve kafeinli içecek tüketimi	32
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri	34
Tablo 15. Hasta grubunda duloksetin kullanım süresine göre laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri.....	36
Tablo 16. Erkek hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri	38
Tablo 17. Kadın hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri	40
Tablo 18. Kadın hasta grubunda duloksetin kullanım süresi ve lomber Dual Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi değerleri.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Kemik yapım ve yıkım döngüsü 3



KISALTMALAR

25(OH)D	: 25 Hidroksi Vitamin D
aBMD	: Areal Bone Mineral Density (Alansal Kemik Mineral Yoğunluğu)
ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinsel Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4- izoxazolepropionik asit
AST	: Aspartat aminotransferaz
BA	: Bone area (Kemik alanı)
BMC	: Bone mineral content (Kemik mineral içeriği)
Ca	: Kalsiyum
Cmax	: Maksimum plazma konsantrasyonu
CPK	: Kreatin fosfokinaz
CTX	: C-terminal telopeptit
CYP 450	: Sitokrom p-450
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi
FM	: Fibromiyalji
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık Riski Değerlendirme Aracı)
g/cm²	: gram/santimetrekare
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
IASP	: International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)
KBT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
kg/m²	: kilogram/metrekare
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
mg/dl	: Miligram/desilitre
MAPK	: Mitojenle aktive edilmiş kinaz

Mg	: Magnezyum
MR	: Manyetik Rezonans
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NOF	: National Osteoporosis Foundation (Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı)
NTX	: N-terminal telopeptit
ng/ml	: Nanogram/mililitre
OP	: Osteoporoz
pg/ml	: Pikogram/mililitre
P1NP	: Prokollajen 1 N-terminal Propeptid
PGE1	: Prostoglandin E1
PTH	: Paratiroid Hormon
SMAD	: Small Mother Against Decapentaplegic
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Geri alım İnhibitörü
SP	: Substance P (P maddesi)
SS	: Standart Sapma
SSRI	: Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörü
TCA	: Trisiklik Antidepresan
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Duloksetin tedavisi alan hastalarda kemik metabolizmasının değerlendirilmesi

Amaç: Duloksetin kullanımının kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsü biyobelirteçleri üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel olarak yapılan bu çalışmaya fibromiyalji ve nöropatik ağrı tanıları ile en az 3 aydır duloksetin kullanan 47 hasta ve ilacı kullanmayan sağlıklı kontrol grubu 47 kişi dahil edildi. Tüm hastaların kemik yapım ve yıkım belirteçleri, serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri ölçüldü. Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi (DXA) yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüldü. Duloksetin kullanımı ile kemik yapım ve yıkım biyobelirteçleri, serum kalsiyum, D vitamini ve KMY arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya en az 3 aydır duloksetin kullanan yaş ortalaması $41,2 \pm 7,6$ olan 47 hasta (31 kadın 16 erkek) ve yaş ortalamaları $41,5 \pm 7,4$ olan sağlıklı kontrol grubu 47 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda osteokalsin, C-terminal telopeptit (CTX) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda serum kalsiyum düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Lomber KMY, femur boyun ve femur total KMY karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık saptanmadı. Kadın hasta ve kadın kontrol grubu karşılaştırıldığında lomber T ve Z skoru, lomber KMY'nin kadın hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Duloksetin tedavisinin kemik döngüsünü hızlandırabileceği düşünülmektedir. Duloksetin kullanan premenopozal kadın hastalarda lomber KMY, lomber T ve Z skoru kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Duloksetin tedavisi planlanan premenopozal kadın hastalarda osteoporoz risk faktörleri sorgulanmalı ve duloksetin tedavisi alan hastalar kırık gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir. Duloksetin kullanımının farklı yaş gruplarında kemik metabolizması üzerine etkilerini araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Duloksetin, fibromiyalji, kemik metabolizması, nöropatik ağrı, osteoporoz

ABSTRACT

Evaluation of bone metabolism in patients receiving duloxetine treatment

Objective: To evaluate the effects of duloxetine use on bone mineral density and bone turnover biomarkers.

Material and Methods: In this cross-sectional study, 47 patients diagnosed with fibromyalgia and neuropathic pain and using duloxetine for at least 3 months and 47 healthy control group people who did not use the drug were included. Bone formation and resorption markers, serum calcium and vitamin D levels were measured in all patients. Bone mineral density (BMD) was measured by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) method. The relationship between duloxetine usage and bone formation and resorption biomarkers, serum calcium, vitamin D and BMD was evaluated.

Results: The study included 47 patients (31 women, 16 men) with a mean age of $41,2 \pm 7,6$ years who had been using duloxetine for at least 3 months, and 47 healthy control group people with an average age of $41,5 \pm 7,4$ years. When the patient and control groups were compared, osteocalcin, C-terminal telopeptide (CTX) and alkaline phosphatase (ALP) levels were found to be statistically significantly higher in the patient group. Serum calcium levels were found to be statistically significantly lower in the patient group. When lumbar BMD, femoral neck and femur total BMD were compared, no difference was found between the groups. When the female patient and female control groups were compared, lumbar T and Z scores and lumbar BMD were found to be statistically significantly lower in the female patient group.

Conclusions: It is thought that duloxetine treatment may accelerate bone turnover. Lumbar BMD, lumbar T and Z scores were found to be statistically significantly lower in premenopausal female patients using duloxetine compared to the control group. Osteoporosis risk factors should be questioned in premenopausal female patients who are considered for duloxetine treatment, and patients receiving duloxetine treatment should be followed carefully for the development of fractures. Prospective studies investigating the effects of duloxetine use on bone metabolism in different age groups are needed.

Keywords: Bone metabolism, duloxetine, fibromyalgia, neuropathic pain, osteoporosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik doku, kemik yapımının ve kemik yıkımının üst üste olduğu dinamik mineralize bir bağ dokusudur. Kemik metabolizması, sistemik ve lokal pek çok faktör tarafından kontrol altındadır. Kemik döngüsü biyobelirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolizması ve kemik kütlesi hakkında bilgi vermektedir. Osteoporoz (OP); düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimari yapısında bozulma ve bu bozulmaya bağlı olarak kemik kırılabilirliği artışı ile karakterize yaygın bir hastalıktır.¹ Osteoporoz; yaşlı nüfusta sık görülen hastalıklardan biri olup yaşlı nüfusun giderek artış gösterdiği ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorununa yol açmaktadır.² Ağrı, kırık ve deformite gibi klinik sonuçlara yol açarak yaşam kalitesini azaltır ve önemli morbiditeye yol açabilmektedir.³ Osteoporoz etiyolojik faktörlere göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Sekonder osteoporozu yol açan nedenlerden biri de ilaç kullanımındır.⁴

Literatürde heparin, glukokortikoidler ve antiepileptik ilaçların osteoporozu yol açtığı bilinmektedir.⁵ Duloksetin; fibromiyalji (FM), depresyon, anksiyete, kronik kas-iskelet sistem ağrısı, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan dengeli bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörüdür (SNRI).⁶ Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada duloksetin monoterapisinin kemik mineral yoğunluğunda artışa yol açabileceği gösterilmiştir.⁷ Ancak literatürde insanlar üzerinde duloksetin monoterapisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgilere dayanarak kesitsel olarak yapılan bu çalışmanın amacı duloksetin tedavisi alan hastaların kemik metabolizmasının ve kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesidir. Olumlu sonuç elde edilmesi durumunda fibromiyalji ve nöropatik ağrılı hastalarda osteoporozu yatkınlık mevcutsa duloksetin öncelikli tercih olarak kullanılabilir. Olumsuz bir sonuçta ise duloksetin kullanması gereken hastalara kemik mineral yoğunluğunu koruyucu stratejiler uygulanacaktır ve tedavisi uzun ve maliyet gerektiren, fonksiyonel yetersizliklere yol açan osteoporoz önlenmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik Anatomisi ve Fizyolojisi

Kemik; pek çok fizyolojik fonksiyona sahip dinamik mineralize bir bağ dokusudur. Kemiğin doku düzeyinde; iç organları koruma, vücudun yükünü taşıma, mobilize kalsiyum (Ca) ve fosfat iyonları için rezervuar olma ve kemik iliğinde üretilen hematopoetik kök hücrelere çevresel bir kavite oluşturma görevleri mevcuttur. Hücresel düzeyde, kemik matriks oluşumu ve mineralizasyonu osteoblastlar tarafından yapılırken osteoklastlar ise rezorpsiyondan sorumludur. Moleküler düzeyde ise pek çok sistemik ve lokal faktör kemikteki doku ve hücresel süreçleri kontrol etmektedir.⁸

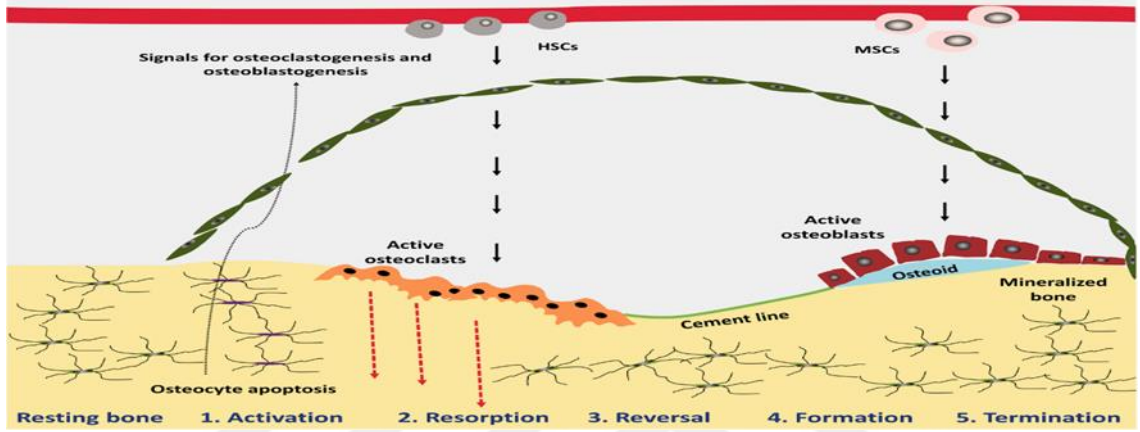
Kemik dokusunun % 90'ını kemik matriksi, % 10'unu kemik hücreleri oluşturmaktadır. Kemik matriksini inorganik matriks (% 65), organik matriks (% 20), lipidler ve su (% 15) oluşturmaktadır. İnorganik matriks kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden meydana gelir. Organik matriksi Tip 1 kollajen (% 90), proteoglikanlar, glikoproteinler ve büyüme faktörleri oluşturmaktadır. Kemik hücrelerini osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar oluşturmaktadır.⁹

Makroskobik olarak bakıldığında kortikal ve trabeküler olmak üzere 2 tip kemik bulunmaktadır. Kortikal kemik % 80, trabeküler kemik % 20 oranında bulunmaktadır. Kortikal kemik yoğun ve katı olup esas görevi mekanik güç ve koruma sağlamaktır. Trabeküler kemik ise bal peteği benzeri gözenekli bir yapıdan oluşmakta olup kemik iliğini çevrelemektedir.¹⁰

Kemik doku dinamik olup fetal hayattan ölüme kadar kemik yapımı (formasyon) ve kemik yıkımı (rezorpsiyon) devam etmektedir. Fetal hayattan iskelet olgunlaşma süreci tamamlanana kadar kemik doku büyür ve şekillenir (Yapılanma=Modelling). Bu durum kızlarda 12-13 yaş, erkeklerde 16-17 yaşında doruk kemik kütlesi oluşana dek devam eder. Bu olgunlaşma sonrasında kemik doku, kemik kuvveti ve mineral dengesini sağlayabilmek için yeniden yapılanma (Remodelling) olarak isimlendirilen kemiğin yapım ve yıkımının bir arada olduğu bir süreci ömür boyu sürdürmeye devam etmektedir.^{10,11}

Remodelling döngüsü üst üste binmiş 5 aşamadan meydana gelmektedir. Bu aşamalar sırasıyla aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönme, formasyon ve sessizlik olarak tanımlanmıştır.¹² Bu aşamalar Şekil-1'de gösterilmiştir.

- 1- Aktivasyon: Kemik yıkım süreci başlar.
- 2- Rezorpsiyon: Kemik osteoklastlar tarafından yıkılır ve kavite oluşturulur.
- 3- Geri dönme: Kemik yapım aşaması başlar.
- 4- Formasyon: Oluşturulan kavite osteoblastlar tarafından kemikle doldurulur ve mineralize edilir.
- 5- Sessizlik: Bir sonraki döngüye kadar kemik dokunun sessiz kaldığı fazdır.



Şekil 1. Kemik yapım ve yıkım döngüsü¹³

Normal yetişkinlerde yeni kemik formasyonu ve rezorpsiyonu denge halinde olup yaklaşık 120-200 gün sürer.¹² Kemiğin yeniden yapılanma düzeyinin kemik rezorpsiyon düzeyini geçmesi kemik büyümesi durumunda beklenen bir durumdur ve bu durum yaşla birlikte azalmaktadır.¹³ Yeniden yapılanma esnasında artmış osteoklast aktivitesi ve buna bağlı olarak gelişen kemik rezorpsiyon artışı veya kavite oluşumu için gerekenden daha az osteoblast aktivitesi ve buna bağlı olarak yeni kemik oluşumunun yetersiz olması, osteoporoz da dahil kemik dokuyu ilgilendiren pek çok hastalığın patofizyolojik hücresel değişikliklerini oluşturur.¹⁴

2.2. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimari yapısında bozulma ve bu bozulmaya bağlı olarak kemik kırılabilirliği artışı ile karakterize yaygın bir hastalıktır.¹ Osteoporoz, yaşlı nüfusta sık görülen hastalıklardan biri olup yaşlı nüfusun giderek arttığı ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorununa yol açmaktadır.²

Yaşlanmayla beraber kemik kütle kaybı ve kemik kalitesinde bozulma kaçınılmaz bir sonuçtur. Kemik kütledeki kaybın her iki cinsiyette 35-40'lı yaşlar sonrasında başladığı bilinmektedir. Erkeklerde parsiyel androjen yetmezliğine bağlı olarak, kadınlarda menopoz sonrası kemik kütle kaybı gelişmektedir.¹⁵ Kemik kütle kaybı kırık riski için en önemli belirleyicidir ve kemik kütle kaybı arttıkça kırık gelişimi kolaylaşır.¹⁶ Kırık gelişimi sonrasında hastalarda ağrı, deformite, yaşam kalitesinde azalma ve psikososyal zorluklar gibi sekonder sağlık problemleri, engellilik ve kırığa bağlı ölümler görülebilmektedir.¹⁷

Osteoporoz tanımlaması; 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümüne dayalı T skoru ile yapılmıştır. (Tablo-1) Bu tanımlamaya göre hastanın kemik mineral yoğunluğu aynı cins ve ırktaki genç erişkin popülasyonun ortalaması ile karşılaştırılır. T skoru, normal genç erişkin kemik mineral yoğunluğunun üstündeki veya altındaki standart sapmadır.¹⁸

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre yaptığı osteoporoz tanımlaması

Kategori	KMY	T skoru
Normal	KMY'nin genç erişkinlere göre -1 SS ve üstünde olması	≥ -1
Düşük kemik kütlesi (osteopeni)	KMY'nin genç erişkinlere göre -1 ile -2,5 SS arasında olması	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	KMY'nin genç erişkinlere göre -2,5 SS ya da altında olması	$\leq -2,5$
Ciddi veya yerleşmiş osteoporoz	KMY'nin genç erişkinlere göre -2,5 SS ya da altında olması ve eşlik eden bir veya daha fazla kırık bulunması	$\leq -2,5$ + frajilite kırığı

SS: Standart sapma KMY: Kemik mineral yoğunluğu

2.3.Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, özellikle yaşlılarda en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır.¹⁹ Osteoporoz; yaşam süresinin artması ve yaşlı nüfusun artışıyla dünya çapında önemli bir sorun haline gelmektedir. Morbidite ve mortalite nedeniyle ekonomi üzerinde büyük yük oluşturmaktadır.²⁰ Yaşlı nüfus giderek artmakta ve yaşla birlikte kemik kütle kaybına bağlı olarak kırık riski gelişmektedir.²¹

Dünya çapında 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu düşünülmektedir.²² Menopoz sonrası her üç kadının birinde, 50 yaş üzerindeki her beş erkeğin birinde osteoporotik kırık gelişmesi beklenmektedir.²³ En yaygın kırık görülen bölgeler vertebra, proksimal femur, distal önkol ve proksimal humerustur. Dünya çapında her 3 saniyede bir osteoporotik kırık ve her 22 saniyede bir vertebral kırık meydana geldiği tahmin edilmektedir. Vertebra ve kalça kırıkları yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kalça kırığı sonrasında hastaların % 20-30'u ilk 3-6 ay içerisinde ölmektedir.²⁴

2000 yılında dünya çapında 9 milyon osteoporotik kırık saptanmıştır. Bunların 1,4 milyonu vertebra, 1,6 milyonu kalça, 1,7 milyonu önkol kırığıdır.²⁵ 2010 yılında Avrupa'da 3,5 milyon osteoporotik kırık saptanmış olup bu kırıkların üçte biri erkeklerde görülmüştür. Artan yaşlı nüfusa bağlı olarak kırık miktarının 2025'te 4,5 milyon olacağı tahmin edilmektedir.¹⁷

2010 yılında Türkiye Osteoporoz Derneği tarafından yapılan FRACTURK çalışmasında 50 yaş üstü hastaların % 25'inde osteoporoz saptanmıştır. 50 yaş üstü hastalarda 2010 yılı için 24.000 kalça kırığı saptanmış olup bu kırıkların % 73'ü kadınlarda bulunmuştur. Kalça kırıklarının özellikle 75 yaş üstünde artış gösterdiği saptanmıştır. Yaş ve cinsiyete özgü insidanda bir değişiklik olmadığı varsayılarak yapılan projeksiyonda 2035'te kalça kırıklarının 64.000'e çıkması beklenmektedir.²⁶

Diğer osteoporotik kırıklarla karşılaştırıldığında; kalça kırıkları, yüksek ölüm riski nedeniyle özel dikkat gerektirmektedir. Kalça kırığı olan bir kadın hastada ölüm riski aynı yaştaki diğer kadınlara göre % 10-20 daha fazladır. Şu anda Türkiye nüfusunun % 8,7'sini 65 yaş üzerindeki bireyler oluşturmaktadır ve bu oranın 2040 yılında % 16,5'a yükseleceği öngörülmektedir. Kalça kırık riski yaşla birlikte artış gösterdiği için ülkemizdeki kalça kırığı sayısının önemli ölçüde artacağı beklenmektedir.^{27,28}

2.4.Osteoporoz Patofizyolojisi

Osteoporoz patofizyolojisinde üç önemli etken üzerinde durulmaktadır. Bunlar; doruk kemik kütlelerinin düşük olması, kemik kütlelerinde azalmaya yol açan kemik rezorpsiyon artışı ve yetersiz formasyondur.²⁹ Kemik rezorpsiyon artışı ve yetersiz formasyon kemik kütlelerinin azalmasına yol açar.

Doruk kemik kütlesinin esas belirleyicisi genetikdir. Genetiğe ek olarak cinsiyet, beslenme, fiziksel aktivite ve büyüme esnasındaki sağlık durumu gibi çevresel faktörler de doruk kemik kütlesini etkilemektedir. 20-30'lu yaşlarda doruk kemik kütlesi tepe değerlere ulaşır, bu yaşlardan sonra azalmaya başlar. Menopoz sonrası kadınlarda bu azalma belirginleşir.¹¹

Osteoporoz patofizyolojisinde rol oynayan diğer faktörler arasında genetik, mekanik yüklenme, mikrohasar, hormonal faktörler (testosteron, östrojen, glukokortikoidler, D vitamini, paratiroid hormonu), yaşlanma, reaktif oksijen radikalleri, sigara ve alkol tüketimi de yer almaktadır.^{30,31}

2.5.Osteoporoz Sınıflandırılması

OP; primer, sekonder ve idiopatik olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır.³² Primer osteoporoz kendi içerisinde postmenopozal (Tip I), senil (Tip II) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır.¹¹

Tip I OP: Endojen östrojen eksikliğine bağlı gelişir. Esas olarak trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Postmenopozal OP olarak da adlandırılmaktadır.

Tip II OP: Kortikal ve trabeküler kemiğin her 2 cinste yaşa bağlı kaybı ile karakterizedir. Senil OP olarak da adlandırılmaktadır.

Sekonder OP; çeşitli hastalıklara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen nedensel bir faktörün tanımlanabildiği hastaları kapsar.^{11,32} Sekonder OP nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.^{2, 33}

Bu sınıflamanın dışında çeşitli OP tipleri de mevcuttur. Bunlar gebelik osteoporozu, juvenil osteoporoz, lokalize osteoporoz, premenopozal osteoporozdur.¹¹

Tablo 2. Sekonder Osteoporozaya yol açan nedenler^{2,33}

<u>Yaşam tarzı ile ilgili faktörler</u>	Düşük kalsiyum tüketimi, İmmobilizasyon, D vitamini eksikliği, Aşırı zayıflık, Sık düşmeler, Yetersiz fiziksel aktivite, Aşırı alkol tüketimi, Aktif veya pasif sigara kullanımı
<u>Genetik Hastalıklar</u>	Kistik fibrozis, Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Osteogenezis imperfekta, Hemokromatozis, Homosistinüri, Porfiriya, Gaucher hastalığı, Menkes hastalığı, Hipofosfatazya
<u>Romatolojik Hastalıklar</u>	Romatoid artrit, Ankilozan Spondilit, Sistemik Lupus Eritematozus, Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar
<u>Nörolojik ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları</u>	Hemipleji, Epilepsi, Spinal kord yaralanmaları, Müsküler Distrofi, Multipl Skleroz (MS), Parkinson Hastalığı
<u>Hematolojik Hastalıklar</u>	Multipl Myelom, Talasemiler, Monoklonal gamopatiler, Lösemi ve Lenfomalar, Orak hücreli anemi, Hemofililer
<u>Endokrin Hastalıklar</u>	Cushing sendromu, Adrenal yetmezlik, Hiperparatiroidizm, Tirotoksikoz, Santral adiposite, Diabetes Mellitus (Tip1-2)
<u>Hipogonadizme Yol Açan Hastalıklar</u>	Androjen duyarsızlığı, Panhipopituitarizm, Anoreksia nervoza, Erken menopoz, Hiperprolaktinemi, Prematür ovaryan yetmezlik, Atletik amenore, Turner sendromu
<u>Gastrointestinal Hastalıklar</u>	Çölyak hastalığı, Gastrik by-pass, Malabsorbsiyon, İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Primer biliyer siroz, Gastrointestinal cerrahi
<u>Çeşitli Diğer Hastalıklar</u>	HIV/AIDS, Amiloidozis, Depresyon, Konjestif Kalp Yetmezliği, İdiopatik skolyoz, Sarkoidozis, Böbrek yetmezliği, Hiperkalsiüri, KOAH, Kronik metabolik asidoz
<u>İlaçlar</u>	Glukokortikoidler, Aromataz inhibitörleri, Metotreksat, Proton pompa inhibitörleri, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), Antikonvulzanlar, Antikoagülanlar, Tiazolidindionlar, Medroksiprogesteron asetat

HIV:Human Immunodeficiency Virus, AIDS:Acquired Immunodeficiency Syndrome, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Sekonder nedenler saptandığında bu nedene yönelik uygun tedaviler belirlenmelidir.²⁵

2.6.Osteoporozda Risk Faktörleri

OP; gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artış gösteren önemli bir halk sağlığı sorunudur. OP için çeşitli risk faktörleri bilinmektedir. Bu risk faktörleri değerlendirilerek yüksek kırık riski olan OP hastaları önceden belirlenebilir. Uygun koruma stratejileri kırıkların önlenmesini ve sağlık maliyetinin azaltılmasını sağlar.²¹

OP risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, genetik ve ırksal faktörler, beslenme, vücut yapısı, sigara ve alkol kullanımı, yaşam tarzı ve egzersiz, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar yer alır.³⁰

2.6.1.Yaş

Yaşlanma kemik dokuda pek çok değişikliği beraberinde getirmektedir. Kemik kütlelerinden bağımsız olarak yaşlanmanın kırık ve osteoporozu yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Aynı kemik mineral yoğunluğuna sahip olanlarda, 20 yaş artışın kırık riskinde 4 kat artış gösterdiği saptanmıştır.^{13,34}

2.6.2.Cinsiyet

Erkeklerde doruk kemik kütleleri ve iskelet yüzeyi kadınlara göre daha fazladır. Erkeklerde kemik kaybı daha geç başlar ve menopoz süreci olmadığından hızlı bir kemik kütle kaybı yaşanmaz. Bu nedenle OP erkeklerde daha az sıklıkta görülmektedir. Kadınlarda ise perimenopozal ve postmenopozal dönemde oluşan hormonal değişiklikler, kemik kaybının hızlanmasına neden olur. Kemik kütle kaybı ve kemik döngü hızı son adet döneminden 3-5 yıl önce hızlanır ve 3-5 yıl sonra yavaşlar. Senil dönemde ise bu kayıp her iki cinsiyette de benzerdir.^{35,36}

2.6.3.Genetik ve Irksal Faktörler

Yapılan ikiz çalışmaları kemik mineral yoğunluğunun yaklaşık % 80'inin genetik olarak belirlendiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda doruk kemik kütlelerinin de en önemli belirleyicisinin genetik olduğu ortaya konmuştur.³⁷ Bu nedenle ailede OP olması kişinin genetik olarak OP'a yatkın olabileceğini göstermektedir.

OP ve buna bağlı osteoporotik kırık insidansının ırksal farklılıklara ve coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Beyaz ırkta ve Asyalılarda osteoporoz daha sık görülmektedir. Osteoporotik kırıkların İskandinav kadınlarda Kuzey Amerikalı kadınlara göre daha sık olduğu görülmüştür.³⁸

2.6.4.Beslenme

Osteoporoz patogeneğinde ve koruyucu tedavi stratejilerinde bazı besinlerin ve vitaminlerin önemi anlaşılmıştır. Bunların başında D vitamini, kalsiyum ve proteinler gelmektedir. Sağlıklı kemik yapısına sahip olabilmek için yeterli D vitamini ve kalsiyum desteği şarttır. İlerleyen yaşla birlikte intestinal kalsiyum emilimi azalır ve buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Postmenopozal kadınlarda uygun dozda kalsiyum ve D vitamini takviyesinin KMY artışına ve kırık riskinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır.³⁹

Protein tüketiminin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi çelişkilidir. Bazı çalışmalar yüksek protein tüketiminin kırık riskini azalttığını ve kemik kaybını azalttığını göstermekle birlikte bazı çalışmalar ise yüksek protein tüketiminin kalsiyum atılımını artırarak kemik rezorpsiyonunu arttırabileceğini göstermiştir.^{40,41}

2.6.5.Vücut Yapısı

Vücut ağırlığının artmasıyla iskelet üzerine binen yük artar ve mekanik yüklenme sonucu doruk kemik kütlesi artar. Obezlerde yapılan çalışmalarda normal popülasyona göre daha yüksek KMY saptanmış olup, normal vücut kitle indeksine sahip olan bireylere göre femur ve vertebra kırığı riski daha az gözlenmiştir. Kemik döngüsü belirteçleri de obez hastalarda daha düşük saptanmıştır.⁴²

Boyla ilgili yapılan çalışmalarda net sonuçlar elde edilememiştir. OP'lu hastalarda boy ortalaması daha kısa bulunmuştur ancak uzun boylularda kalça kırık insidansı daha yüksek saptanmıştır.⁴³

2.6.6.Sigara ve Alkol Kullanımı

OP için sigara kullanımı bilinen bir risk faktörüdür. Sigara içmenin KMY kaybı üzerinde etki mekanizması tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bunlar azalmış östradiol seviyesi, düşük vücut

ağırlığı, erken menopoz, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasıdır. Günde 1 paket ve üzeri sigara kullanımının KMY’de azalmaya yol açtığı saptanmıştır.⁴⁴

Alkol kullanımının kemik üzerine etkileri doz ve süreye bağlı olarak değişmektedir. 1-10 gram etanol hafif, 10-30 gram etanol orta, 30 gram etanol ve üstü ağır alkol kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Hafif alkol tüketiminin KMY üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmış olup ağır alkol kullanımının KMY’de azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Alkol kullanımının KMY’de azalmaya yol açmasında çeşitli nedenler sorumlu tutulmuştur. Bu nedenler; artmış osteosit apoptozu, formasyonun azalması, rezorpsiyon artışı, hepatosellüler hasara bağlı olarak azalmış D vitamini, azalmış parathormon (PTH), artmış kortikosteroid seviyesi ve son olarak azalmış kalori alımına bağlı vücut yapısının değişmesidir.⁴⁵

2.6.7.Yaşam Tarzı ve Egzersiz

OP gelişiminde yaşam tarzı ve egzersiz önemli rol oynamaktadır. Fiziksel yüklenmelere yanıt olarak kemik mineral yoğunluğunda artış meydana gelir. Hareketsizlik ve uzamış yatak istirahati hızla hiperkalsiüri, negatif kalsiyum dengesi ve kemik mineral kaybına yol açar. Egzersizler kas kuvvetini artırır, denge ve koordinasyonu iyileştirerek düşme riskini de azaltır. Egzersizler aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini azaltır, diyabet riskini azaltır ve depresyona da yardımcı olarak kişinin genel sağlık durumunu da düzenler. Yürüyüş, koşma, tenis, ağırlık egzersizleri, aerobik egzersizler önerilmektedir.⁴⁶ Egzersiz planlanırken yapılacak yoğun aerobik egzersizin premenopozal kadınlarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı bozarak azalmış östrojen seviyesi ve buna bağlı olarak da azalmış KMY’ye yol açabileceği göz ardı edilmemelidir.⁴⁷

Bireylerin eğitim düzeyleri yaşam tarzlarını ve aktivitelerini de etkilemektedir. Eğitim düzeyinin artmasıyla beraber düzenli spor alışkanlığı, sağlıklı beslenme ve aktif yaşam oranı da artmaktadır. Bu durumun osteoporozu karşı olumlu sonuçlar doğurması beklenir.

2.6.8.Çeşitli İlaçlar

Yaygın olarak kullanılan ve reçete edilen pek çok ilaç çeşitli mekanizmalar üzerinden kemik mineral kaybına yol açabilir. Azalmış kemik formasyonu ve artmış

kemik rezorpsiyonu, azalmış östrojen seviyesi, kalsiyum emilim bozukluğu, aktif D vitamini oluşumu azalması bu mekanizmaların en bilinenleridir.⁴⁸ Kemik kaybına yol açan sık kullanılan ilaçlar Tablo-2’de özetlenmiştir.^{2,33}

2.6.9.Reprodüktif Nedenler

Dişi üreme sistemi kemik yapımında ve yıkımında menarştan postmenopozal döneme kadar belirgin öneme sahiptir. Geç menarş, erken menopoz, yüksek doğum oranı ve uzun süreli emzirme, KMY’de azalmaya yol açabilmektedir.⁴⁹

2.7.Osteoporoz Tanısı

OP tanısı, KMY ölçümüne, düşük enerjili kırık varlığına ve kırık riskinin değerlendirilmesine bağlıdır.

- 1- KMY ölçümünde T skorunun -2,5 SS ve altında olması
- 2- KMY’den bağımsız olarak düşük enerjili vertebra veya kalça kırığı öyküsü
- 3- Osteopeni veya düşük kemik kütlesi (KMY -1 ve -2,5 SS arasında) ile beraber proksimal humerus, pelvis veya distal önkol kırık öyküsü olması
- 4- Osteopeni veya düşük kemik kütlesi ile birlikte yüksek FRAX (Kırık Riski Değerlendirme Aracı- Fracture Risk Assessment Tool) skoru ile OP tanısı konmaktadır.⁵⁰

Frajilite kırığının olmadığı durumda DSÖ’nün KMY değerlerine göre belirlediği Tablo-1’deki sınıflandırma kullanılmaktadır.^{18,33}

Frajilite kırıkları, herhangi bir travma olmaksızın veya sağlıklı bireylerde kırığa yol açmayacak minör bir travma sonucu meydana gelen kırıklardır. Düşük enerjili kırık gelişimi gelecekteki osteoporotik kırık riskini arttırmaktadır. Frajilite kırıkları daha çok kalça, vertebra, distal önkol ve proksimal humerusta görülmektedir.⁵¹

OP tanısı konmadan önce hastaların öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Gerekli durumlarda KMY ölçümü, vertebral görüntüleme ve kırık riski değerlendirilmesi önerilmektedir. Sekonder OP nedenlerinin düşünüldüğü hastalarda gerekli kan ve idrar tetkikleri istenmelidir. Yakın zamanda kırık öyküsü,

multipl kırığı veya çok düşük KMY'si olan hastalarda sekonder OP nedenleri araştırılmalıdır.³³

2.8.Osteoporozda Laboratuvar Belirteçleri

Primer OP'da rutin laboratuvar değerleri normal aralıkta saptanır. Fakat sekonder OP'da belirgin laboratuvar değişiklikleri gözlenebilmektedir. Sekonder OP nedenlerini dışlayabilmek için çeşitli laboratuvar testleri yapılması gerekmektedir.(Tablo-3)

Tablo 3. Sekonder Osteoporoz Düşünülen Hastalarda İstenmesi Gereken Laboratuvar Testleri³³

Tam kan sayımı
Böbrek fonksiyon testleri
Karaciğer fonksiyon testleri
Magnezyum (Mg) ve fosfor
Paratiroid hormon ve alkalen fosfataz (ALP)
25(OH)D düzeyi
Kemik döngüsü belirteçleri
TSH ve T4 düzeyleri
24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü

25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D, TSH:Tiroid stimulan hormon

Bu testlerin yeterli olmadığı durumlarda seçilmiş vakalarda serum elektroforezi ve immünfiksasyonu, Anti-doku transglutaminaz antikorları IgG ve IgA, homosistein, triptaz ve prolaktin düzeyleri istenmelidir.³³

OP tanısında, kırık riskinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden yararlanılmaktadır.

2.8.1.Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik döngüsü biyobelirteçleri kemik yapım ve yıkımında ortaya çıkar. Bu belirteçlerin kandaki ve idrardaki konsantrasyonları ölçülebilmektedir. Bu belirteçler kemik yapımı ve yıkımını göstermekle birlikte OP tanısı bu belirteçlerle konulmamaktadır. Bu belirteçlerin seviyeleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörlere göre farklılık göstermektedir. Kemik yapım ve yıkımını gösteren biyobelirteçler Tablo-4'te kullanım amaçları Tablo-5'te belirtilmiştir.^{52,53}

Tablo 4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri⁵²

Kemik Yapımı	Kemik Yıkımı
Osteokalsin	Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Aktivitesi (TRAP)
Kemik spesifik Alkalen fosfataz	Deoksipridinolin
Tip-1 Prokollajenin N-terminal propeptidi (PINP)	Tip-1 Kollajen C-terminal telopeptidi (CTX)
Tip-1 Prokollajenin C-terminal propeptidi	Tip-1 Kollajen N-terminal telopeptidi (NTX)
	Tip-1 Kollajen α 1 zincirinin sarmal peptidi

Tablo 5. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Alanları⁵³

Osteoporoz patogenezinin belirlenmesi
Osteoporotik kırık riski yüksek olan hızlı kemik kaybı saptanan hastaların belirlenmesi
Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
Tedavi seçimine yardımcı olmak
İlaç etkinliğinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

2.8.1.1. Osteokalsin

Osteokalsin; osteoblastlar tarafından üretilen, kemik dokuda kollajenden sonra en çok protein içeriği bulunan kalsiyum bağlayıcı bir peptiddir. Üretilen osteokalsinin büyük bölümü organik matrikse dahil edilir, küçük bir fraksiyonu ise kan dolaşımına salınır. Bu nedenle osteokalsin kemik yapımının bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Osteokalsin düzeyleri kemik oluşumu ve kemik histomorfometresi hakkında doğrudan bilgi sağlamaktadır.⁵³

2.8.1.2. Kemik spesifik alkalen fosfataz

Alkalen fosfataz, mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşması sırasında ortaya çıkar. ALP, kemik mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfatı hidrolize ederek kemik mineralizasyonunun oluşumuna katkıda bulunur. Bu nedenle kemik spesifik ALP kemik yapımının bir belirteci olarak kabul edilir.⁵⁴

2.8.1.3. Tip I Kollajen N-Telopeptid ve C-Telopeptid

NTX, Tip 1 kollajenin amino-terminal telopeptidi, CTX ise Tip 1 kollajenin karboksi-terminal telopeptididir. Tip 1 kollajenin telopeptid bölgeleri, kemik

rezorpsiyonu sırasında ayrılır. Bu nedenle CTX ve NTX düzeyleri kemik yıkımının bir belirteci olarak kabul edilir.⁵⁵

2.9. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda çok çeşitli yöntemler görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemler Tablo-6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Osteoporozda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Absorpsiyometri Yöntemleri	Diğer Yöntemler
Single Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi (SXA)	Direkt radyografik incelemeler
Dual Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi (DXA)	Kemik sintigrafisi
Single foton absorpsiyometri (SPA)	Ultrasonografi
Dual foton absorpsiyometri (DPA)	Dual enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)
	MR spektroskopisi

Osteoporozu değerlendirmek için en iyi bilinen tanı teknikleri, DXA ve KBT gibi KMY ölçümüne odaklanan tekniklerdir. Kantitatif ultrasonografi, yüksek çözünürlüklü tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kemik yapısını analiz etmektedir. Direkt radyografiler kemik kütlelerini belirlemede yardımcı olmaz ancak osteoporotik kırıkları değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.⁵⁶

2.9.1. Dual Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü OP tanısının konulmasında, kırık riskinin değerlendirilmesinde, tedavi planının oluşturulmasında ve tedavi sonrası izleminde kullanılan yöntemlerdendir.⁵⁷

KMY düşüklüğü ile kırık riskinin arttığı, gelişen kırıkların da sonraki kırıklar için risk faktörü olduğu saptanmıştır.⁵⁸

DXA, osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul görmektedir. DXA ile vücutta herhangi bir bölgede KMY ölçümü yapılabilir. DXA, kemik mineral içeriği (BMC; gram) ve kemik alanını (BA; cm²) saptayarak alansal kemik mineral yoğunluğunu (aBMD; gram/cm²) hesaplar.⁵⁸

Doğruluk ve kesinlik oranı yüksek bir yöntemdir. Tüm vücut veya lomber vertebralar, kalça ve distal önkol gibi periferik bölgelerden ölçüm olanağı mevcuttur. Kolay ve güvenilir bir yöntem olup kısa süre içerisinde tamamlanır. Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu düşüktür. Yaşlı hastalarda eşlik eden osteoartrit nedeniyle yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkarabilmesi, trabeküler ve kortikal kemik ayırımını yapamaması, cihazın kalibrasyonu ve çekim tekniğine bağlı hatalar gelişebilmesi gibi dezavantajları mevcuttur.^{11,33,57}

DXA sonuçlarına dayanan OP teşhisinde T ve Z skorları kullanılmaktadır.^{17,33}

T skoru: Bireyin KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki genç erişkin popülasyonun ortalama KMY ölçümünün kaç standart sapma üstünde veya altında olduğunu belirtmektedir.

Z skoru: Bireyin KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki ve aynı yaş grubundaki popülasyonun ortalama KMY ölçümünün kaç standart sapma üstünde veya altında olduğunu belirtmektedir.

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde OP tanısı için T skoru kullanılmaktadır. (Tablo-1)

Premenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklar için ise Z skoru kullanılır. Z skoru -2,0 ve altında ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2,0'ın üstündeyse kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak yorumlanır. 50 yaş altı erkeklerde, premenopozal kadınlarda ve çocuklarda tek başına KMY ölçümü ile osteoporoz teşhisi konulmamaktadır.⁵⁹

KMY ölçümü hastanın kırık riski profiline ve iskelet sağlığı değerlendirilmesine göre yapılmalıdır. Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı'na (National Osteoporosis Foundation- NOF) göre ölçüm gereken durumlar Tablo-7'de belirtilmiştir.³³

Tablo 7. Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı'na göre kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları³³

Klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak 70 yaş üstü erkekler ve 65 yaş üstü kadınlar
Kırık için risk faktörü mevcut olan 50-69 yaş arası erkekler ve 65 yaş altı postmenopozal ve perimenopozal kadınlar
50 yaşından sonra kırık gelişen tüm bireyler
Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybıyla ilişkili bir klinik durumu mevcut olan veya ilaç kullanımı olan bireyler

2.10. Klinik Bulgular

OP; önlenbilir ve tedavi edilebilir, kırık gelişinceye kadar uyarıcı bulguları olmayan bir hastalıktır. Osteoporotik olduğu bilinen veya osteoporozdan şüphelenilen bir hastadan iyi bir öykü alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Kemik fizyolojisi ve kırılabilirliğini etkileyen çeşitli risk faktörleri belirlenmelidir.¹¹

Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır. Fragilite kırığı, normalde kırık oluşturmayacak derecede düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu gelişen kırıklardır. DSÖ, bu mekanik güçleri ayakta durma pozisyonu veya daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güç olarak tanımlamıştır.⁶⁰

Vertebra kırıkları bulgu vermeyebileceği gibi hastalarda öksürme, ani eğilme veya ağır kaldırma gibi aktiviteler esnasında gelişen mikrofraktürlere bağlı akut bel ağrısı da görülebilmektedir. Kırıklara bağlı uzun dönemde kronik bel ağrısı, boy kısalması, ilerleyici kifoza ve artan kifoza bağlı restriktif akciğer hastalığı, özgüven azalması, beden algısının bozulması, depresyon ve immobilizasyon gelişebilmektedir.¹¹

Düşme sonrası kalça ve distal radius kırıkları sık gözlenmektedir. Kalça kırıklarına bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, yürümede zorluk, depresyon ve sosyal izolasyon gelişebilmektedir. Uzun süreli immobilizasyon ve buna bağlı gelişen komplikasyonlara bağlı olarak hasta kaybedilebilmektedir.^{11,24}

2.11. Tedavi

OP tedavisinde non-farmakolojik yaklaşımlar ve farmakolojik ajanlar uygulanabilmektedir. Non-farmakolojik yaklaşımlar; yeterli kalsiyum ve D vitamini tüketimi, düşme riskinin azaltılması ve kırıkların önlenmesi amacıyla düzenli ağırlık bindiren egzersizler ve kas güçlendirici egzersizlerin uygulanmasını içermektedir.³³ Gerekli hastalarda farmakolojik ajanlar tedavide önerilmektedir. Farmakolojik ajanlar kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kütlelerini artırır veya kemik yapımını uyararak direkt kemik oluşumunu artırır.¹⁷

2.12. Fibromiyalji

Fibromiyalji; kronik yaygın ağrı, yorgunluk, bilişsel fonksiyon bozuklukları, psikolojik problemler, uyku bozuklukları ve diğer fonksiyonel semptomlar ile

karakterize kas-iskelet sisteminin kronik ağrı sendromudur.⁶¹ Fibromiyaljinin genel olarak popülasyondaki prevalansının % 2 olduğu kabul edilmektedir.⁶² Hastalık kadınlarda 6-9 kat daha sık görülmektedir. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülmekle birlikte, çocuk, ergen ve yaşlıları da etkileyebilmektedir.⁶³

2016 yılında FM tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından revize edilmiştir. Bu kriterler Tablo-8’de özetlenmiştir.⁶⁴

Tablo 8. 2016 Amerikan Romatoloji Derneği Fibromiyalji Tanı Kriterleri⁶⁴

<p>1.Yaygın Ağrı İndeksi: Hastanın son 1 hafta boyunca ağrısının olduğu alanlar not edilir. Kaç bölgede ağrı olduğu sorgulanır ve 0-19 arasında puanlanır.</p>
<p>Sağ üst bölge (1): Sağ çene*, Sağ omuz kuşağı, Sağ kol, Sağ ön kol Sol üst bölge (2): Sol çene*, Sol omuz kuşağı, Sol kol, Sol ön kol Sağ alt bölge (3): Sağ kalça (gluteal, trokanter), Sağ uyluk, Sağ bacak Sol alt bölge (4): Sol kalça (gluteal, trokanter), Sol uyluk, Sol bacak Aksiye bölge (5): Boyun, Sırt, Bel, Göğüs*, Karın*</p>
<p>2.Semptom Şiddet Skalası: Toplam puan 0-12 arasındadır.</p> <p>Son 1 hafta için değerlendirilen semptomlar:</p> <p>Yorgunluk: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3</p> <p>Dinlenmeden Uyanma: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3</p> <p>Kognitif Semptomlar: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3</p> <p>Son 6 ay için değerlendirilen semptomlar:</p> <p>Baş Ağrısı: Yok=0 Var=1, Depresyon: Yok=0 Var=1</p> <p>Alt Karın Bölgesinde Ağrı: Yok=0 Var=1</p>
<p>Hastaya tanı konulabilmesi için aşağıdaki ilk üç koşulun sağlanması gereklidir;</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,2. Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 ve semptom şiddet skalası skorunun ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksinin=4-6 ve semptom şiddet skalası skorunun ≥ 9 olması,3. Yaygın ağrı 5 bölgenin 4’ünde olmalıdır. Çene, göğüs ve karın yaygın ağrı tanımı dışındadır,4. FM tanısı diğer tanılardan bağımsız konulabilir. FM varlığı diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.

*Yaygın ağrı tanımına dahil değildir.

Günümüzde FM'nin tamamen iyileşmesini sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi hedefleri arasında yaşam kalitesinin artırılması, semptomların azaltılması ve fonksiyonelliğin korunması yer alır.⁶³ Non-farmakolojik yaklaşımlara ek amitriptilin, milnasipram, pregabalin, siklobenzaprin ve duloksetin gibi ilaçlar FM tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.⁶⁵

FM hastalarında düşük düzeyde fiziksel aktivite ve egzersiz yoğunluğuna bağlı osteoporoz riskinin arttığı düşünülse de yapılan çalışmalarda FM'nin KMY üzerine etkileri net değildir.^{66,67}

2.13. Fibromiyaljiye Nöropatik Ağrı

Fibromiyalji etiyojisi net olarak bilinmeyen nöropatik ağrı ile kronik yaygın ağrı özelliklerini bünyesinde barındıran yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkileyen bir hastalıktır. Fibromiyaljiyi; altta yatan doku hasarının bulunmaması ve antiinflamatuvar tedaviye yanıtın iyi olmaması nedeniyle sadece nosiseptif ağrı olarak tanımlamak doğru değildir.⁶⁸

FM etiyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda nöropatik ağrı gelişme mekanizmalarının pek çoğunun FM etiyopatogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Patogenezdeki ortak noktalara ek olarak tedavi yaklaşımları da benzerdir. Bu durum FM'nin nöropatik ağrı içeriğinin mevcut olduğunu desteklemektedir.⁶⁹

2.14. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı kavramı; 1994 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain-IASP) tarafından sinir sistemindeki primer bir lezyondan veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmıştır.⁷⁰ Bu tanımlama nöropatik ve nosiseptif ağrı çeşitlerinin bazı özelliklerini ayırt etmede yararlı olsa da fonksiyon bozukluğu teriminin etiyojik açıdan net sınırları belli olmaması nedeniyle Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanımlama daha sık kullanılmaktadır. Bu tanımlamada nöropatik ağrı; somatosensoryel sistemde bir lezyon veya hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmıştır.⁷¹ Nöropatik ağrının toplumda görülme sıklığına dair farklı veriler mevcuttur. Son yapılan çalışmalarda prevelansın genel popülasyonda % 6,9-10 arasında değiştiği saptanmıştır.⁷²

2.14.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı gelişiminde periferik ve santral mekanizmalar rol oynar.

2.14.1.1. Periferik Mekanizmalar

Periferik sinir hasarı, pek çok yoldan kronik nöropatik ağrıya yol açabilmektedir. Ağrı; miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta lifleriyle spinal korda iletilmektedir. Meydana gelen travma, metabolik hasar, kompresyon, hipoksi, aşırı uyarılma, kimyasal hasar gibi yaralanmalar bu liflerde dejenerasyona, kanal ekspresyonunda değişikliklere neden olarak ektojik deşarjlara ve hatalı sinyal iletimine yol açabilir.⁷³

Hasar sonrası inflamatuvar hücrelerin devreye girmesiyle birlikte hasarlı bölgede serotonin, bradikinin, histamin gibi kimyasal mediyatörlerin salınımı artar. Serotonin ve histamin vazodilatasyon ve ödeme yol açarken bradikinin ise C liflerini aktive eder ve P maddesi salgılanmasını arttırır. Bunların toplu sonucu olarak nosiseptörlerin uyarılabilirlikleri artar ve normalde yüksek şiddette ağrılı uyarılarla uyarılırken, duyarlanan nosiseptörler düşük şiddette ağrılı uyarıları iletmeye başlarlar.⁷⁴

Tüm bunların sonucu olarak sinir hasarı sonrası ortaya çıkan kimyasallar periferde nosisepsiyona karşı ağrı eşik değerini düşürür ve spontan deşarjların oluşmasına yol açar. Düşük şiddetteki mekanik bir uyarı daha ağrılı olarak algılanır. Buna periferik sensitizasyon denir. Periferik sensitizasyon sonucu normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya sebep olması (allodini) veya normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen cevabın artması (hiperaljezi) gelişebilir. Bu fenomene primer hiperaljezi denmektedir.^{73,74}

2.14.1.2. Santral Mekanizmalar

Periferik sinir hasarı sonrasında yoğun ve tekrarlayıcı duysal impulslar spinal ve supraspinal yolaklardaki nosiseptif yolu daha duyarlı hale getirmektedir. Bunun sonucu olarak primer hiperaljezi bölgesine ek olarak sekonder hiperaljezi bölgesi oluşmaktadır.^{73,74}

IASP santral sensitizasyonu santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların eşik veya eşik altı uyarılara artmış yanıtı olarak tanımlamaktadır.⁷⁵ Hasarlanan periferik sinirler, spinal kordun arka boynuzunda eksitatör aminoasitler ve nöropeptitler salarak ikincil nöronlarda postsinaptik değişikliklere yol açarak uyarılabilirliği arttırır.⁷⁶

Santral sensitizasyonda çeşitli nörotransmitterler rol oynar. Bunların başlıcaları substance-P (SP) ve glutamattır. Glutamatın alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionik asit (AMPA) ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri aktive olduğunda voltaja bağlı sodyum kanallarında ekspresyon artışı olabilmektedir. Birincil afferent uyarılma sonucu presinaptik SP ve glutamat sinaptik aralığa salgılanır. Postsinaptik membranda SP nörokinin reseptörüne, glutamat ise AMPA reseptörüne bağlanır ve hücre içi kalsiyum artışı meydana gelir. Kalsiyum hücre içinde ikincil haberci olarak görev alır ve diğer ikincil habercileri de aktive ederek protein kinaz C, fosfolipaz C, Nitrik Oksit (NO) sentetaz aktivasyonunu sağlar. Protein kinaz C, AMPA reseptörünü fosforile ederek magnezyum blokajını ortadan kaldırır. Mg blokajı ile beraber hücre içine daha çok Ca girişi meydana gelir. Artan fosfolipaz C, prostoglandinlerin artışına yol açarak komşu nöronlarda uyarılabilirlik artışına ve sekonder hiperaljezinin gelişmesi gibi olaylara yardımcı olur. NO ise presinaptik membranına geri dönerek diğer reseptörlerin sentisize olmasına yardımcı olur.^{73,76,77}

Santral mekanizmaların bir diğeri de *wind-up* fenomenidir. Periferik nosiseptörlerden devamlı gelen tekrarlayıcı uyarı miyelinsiz C lifleri ile arka boynuz nöronlara iletilmektedir. Bu tekrarlayıcı impulslar arka boynuz nöronlarını aktive eder ve bu nöronlarda oluşturulan impulsların amplitüdüleri her uyarılmada artış gösterir. İmpuls kesilse bile arka boynuzdaki nöronlar impuls oluşturmaya devam ederek artan yoğunluktaki uyarıyı beyne iletir.⁷⁸

Nöropatik ağrının santral mekanizmalarından biri de ağrının inhibe edilmesini sağlayan yolların kaybı olarak bilinmektedir. Bir nosiseptif uyarın merkezi sinir sistemine iletildiğinde ağrıyı hafifleten inhibitör nöronların aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi olay meydana gelmektedir. Spinal kordda inhibitör Gama-amino bütirik asit (GABA) ve glisinerjik nöronlar aktive olarak ağrının azaltılmasında rol oynar. Periferik sinir yaralanması sonrasında bu nöronların hücre içi dengesinde bozulma ve buna bağlı olarak da inhibitör ara nöronların apoptozisi gözlenmektedir. Bu nöronların kaybı da nöropatik ağrı gelişiminde rol oynamaktadır.⁷⁹

Nöropatik ağrı belirtileri ve klinik özellikleri çeşitlilik göstermektedir. Nöropatik ağrının doğru tanısı, doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ağrının nöroanatomik olarak dağılımı, etkilenen periferik sinir, sinir kökü, pleksus lezyonu ve bu lezyonlara bağlı

olarak motor ve duysal kayıplar, derin tendon reflekslerinde azalma, etkilenen kaslarda atrofi gibi bulgular olabileceği akılda tutulmalıdır.

Parestezi; karıncalanma, iğnelenme gibi hoş olmayan bir duydur. Dizestezi; herhangi bir uyarandan ortada çıkan anormal duydur. Hiperalezi; ağırlı uyarana verilen cevabın normale göre artmış olmasıdır. Alodini; normalde ağırlı olmayan bir uyarana karşı ağırlı duylmasıdır. Hiperpati; tekrarlanan uyarana karşı eşğin düşerek giderek artan ağırlı duylması ve uyarandan kalktıktan sonra da ağırlının devam etmesidir. Alodini, hiperpati ve hiperalezi uyarandan ortada çıkan nöropatik ağırlı semptomlarıdır.^{74,80}

Nöropatik ağırlının etiolojisinde pek çok faktör mevcuttur. Sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre nöropatik ağırlı nedenleri periferik, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Nöropatik ağırlı nedenleri Tablo-9'da gösterilmiştir.⁸¹

Tablo 9. Nöropatik ağırlı nedenleri⁸¹

1.Periferik nöropatik ağırlı nedenleri	
Metabolik bozukluklar	Diyabet, Amiloidoz, Üremi, Fabry Hastalığı, Hipotiroidizm
Maligniteler	Paraproteinemiler (multipl myelom, Waldenstrom's), Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma)
Enfeksiyöz hastalıklar	Postherpetik nevralkji, HIV enfeksiyonu
Beslenme bozuklukları	Tiamin eksikliği, Alkolizm/B vitamini eksikliği
İnflamatuvar	Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barre Sendromu)
Toksinler	İzoniazid (B6 eksikliği), Nitrofurantoin, Talyum, Arsenik, Vinkristin
Kalıtsal	HSAN Tip I
İdiopatik	Kriptojenik duysal polinöropati, İdiopatik trigeminal nevralkji, Fibromiyalji, Tuzak nöropatiler
2.Santral nöropatik ağırlı nedenleri	3.Mikst tip nöropatik ağırlı nedenleri
İnme sonrası nöropatik ağırlı	Radiküler ağırlı
Disk hernileri	Post-torakotomi ağırlısı
Multipl skleroz	Post-mastektomi ağırlısı
Siringomiyeli	Kompleks bölgesel ağırlı sendromu
Spinal kord yaralanması	Fantom ağırlısı

HSAN:Hereditör Sensöryal Aksonal Nöropati

Hipotiroidi, diabetes mellitus gibi endokrin ve metabolik hastalıklar, oksaliplatin, vinkristin, disulfiram gibi ilaçlar, arsenik, talyum gibi toksinler, boreliozis, HIV gibi enfeksiyonlar, Charcot-Marie-Tooth, herediter sensöriyal aksonal nöropati Tip I gibi herediter hastalıklar, vaskülitler, bağ doku hastalıkları, malign hastalıklar, amiloidoz, tuzak nöropatiler periferik nöropatik ağrı nedenleri arasında yer alır. Multipl skleroz, travmatik beyin yaralanması, spinal kord yaralanması, siringomiyeli, inme, Parkinson hastalığı da santral nöropatik ağrı nedenleri arasında yer alır.⁷⁶

2.15. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde pek çok tedavi seçeneği mevcuttur. Son kılavuzlarda nöropatik ağrı tedavisi basamaklara ayrılarak özetlenmiştir. Birinci basamakta gabapentinoidler, amitriptilin, duloksetin ve venlafaksin önerilmektedir. Lidokain, tramadol ve kapsaisin ikinci basamak tedaviyi oluştururken oksikodon ve botulinum toksini de üçüncü basamak tedaviyi oluşturmaktadır.^{82,83} Tedavide kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların etki mekanizmaları ve önerilen doz aralıkları, Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Nöropatik ağrı tedavisi^{82,83}

İLAC	ETKİ MEKANİZMASI	DOZ ARALIĞI
Pregabalin	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma	150-600 mg/gün
Gabapentin	Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltma	300-3600 mg/gün
Amitriptilin	Trisiklik antidepresan (TCA), dengeli monoamin geri alım inhibisyonu	10-150 mg/gün
Duloksetin	Serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu	20-120 mg/gün
Venlafaksin	Serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyonu	150-225 mg/gün
Kapsaisin (topikal)	Sinir membranını, vanilloid reseptör tip 1 yoluyla depolarize eder, derideki sinir liflerini önce stimüle sonra bloke eder.	% 8 yamalar
Lidokain (topikal)	Periferik sodyum kanallarını bloke ederek ektopik deşarjları engelleme	% 5 yama veya jel
Tramadol	μ -opioid reseptör agonisti ve monoamin geri alım inhibitörü	25-400 mg/gün
Oksikodon	μ -opioid reseptör agonisti ve K reseptör antagonisti	10-120 mg/gün
Botulinum toksini	Nöromuskuler kavşakta asetil kolin salınımını blokajı	25-300 IU

TCA:Trisiklik antidepresan, IU:International Unit, mg/gün:miligram/gün

2.16.Duloksetin

Kimyasal olarak (+)-N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tiofen) propanamin yapısındadır. Güçlü bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Depresyon, anksiyete bozukluğu, kronik kas iskelet sistemi ağrısı, nöropatik ağrı, fibromiyalji tedavisinde kullanılmaktadır.^{6,84}

Güçlü bir serotonin geri alım inhibitörü olan duloksetinin histaminik, muskarinik, alfa ve beta adrenerjik reseptörlere affinitesi yoktur. Serotonin geri alımına ek olarak aynı zamanda noradrenalin geri alımını da güçlü bir şekilde bloke etmesi nedeniyle serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü grubunda yer alır.⁸⁴

Serotonin ve noradrenalinin beyin sapı ve spinal korddan aşağı inen ağrı inhibisyon yollarında önemli bir nörotransmisyon aktivitesi vardır. Ayrıca bu nörotransmitterlerin sinerjik bir mekanizmayla periferden santral sinir sistemine ağrı sinyallerini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle duloksetinin serotonerjik ve noradrenerjik aktivite ile santral ağrı kesici etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁸⁵

Duloksetin oral alımı takiben bağırsaklardan hızla emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) 6 saat sonra, sabit plazma konsantrasyonuna genellikle 3 gün sonunda ulaşır. Besinlerle alındığında emilimi % 10 azalmaktadır. İlacın akşam saatlerinde alınması, sabah alınmasına kıyasla emilimini 3 saat geciktirmekte ve klerensinde bir miktar artışa yol açmaktadır.⁸⁵

Duloksetin emilim sonrası % 90'ın üzerinde plazma proteinlerine bağlanır. Albümin ve alfa-1 asit glikoprotein bu plazma proteinlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Oral biyoyararlanımı % 30-80 arasında olup ortalama % 50'dir. Dağılım hacmi 1640 litredir.⁸⁶

Eliminasyon yarı ömrü 13 saattir. Karaciğerde yer alan sitokrom p-450 (CYP 450) izoenzimleri olan CYP2D6 ve CYP1A2 ile metabolize edilerek inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Bu metabolitler; 4-hidroksi duloksetin, 5-hidroksi-6-metoksi duloksetin, 6-hidroksi-5-metoksi duloksetin 4,6- dihidroksi duloksetindir.⁸⁶

Esas olarak idrarla vücuttan atılmaktadır. Alınan ilacın % 72'si idrarla, % 19'u feçesle % 1'i ise değişmeden vücuttan atılmaktadır. Karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atıldığı için karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir.⁸⁶

Tedavide önerilen doz aralığı 20-120 mg/gündür (ortalama 40-60 mg/gün). Genellikle tek doz uygulanması önerilmektedir.

Duloksetin kullanımında ciddi bir tolerans sorunu gözlenmemektedir. En sık rapor edilen advers reaksiyonlar bulantı, ağız kuruluğu, yorgunluk, uykusuzluk, baş dönmesi, kabızlık, uyku hali, iştah azalması ve terlemedir.⁸⁷ Bunlara ek olarak aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kreatin fosfokinaz (CPK) gibi karaciğer enzimlerinde yükselme, erkeklerde erektil disfonksiyon, ejakülatuar disfonksiyon, baş ağrısı, titreme, uygunsuz antidüretik hormon sendromu, pollaküri, anafilaktik reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu gibi yan etkiler de bildirilmiştir.⁸⁶

Serotonin reseptörlerinin osteoblast, osteosit ve osteoklastlar üzerinde bulunduğu bilinmektedir. Serotonin bu reseptörler aracılığıyla kemik doku hücrelerini etkileyebilmektedir.⁸⁸ Merkezi sinir sisteminde yer alan serotonerjik nöronlardan salgılanan serotoninin kemik yapımı üzerine olumlu etkisi vardır. Bağırsak kaynaklı serotoninin ise osteoblast proliferasyonunu azalttığı ve bunun sonucu olarak kemik yapımını azalttığı saptanmıştır.⁸⁹ Son yıllarda nöropatik ağrı ve FM tedavisinde sıklıkla kullanılan güçlü bir serotonin geri alım inhibitörü olan duloksetinin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne Temmuz 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran idiopatik nöropatik ağrı ve ACR 2016 tanı kriterlerine göre FM tanısı konmuş ve en az 3 aydır duloksetin tedavisi kullanan 47 hasta ve duloksetin kullanmayan sağlıklı kontrol grubu 47 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 22.07.2022, Karar No:59). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı, süresi, yapılacak tetkikler ve uygulanacak anketlerle ilgili bilgi verildi ve katılımcılardan sözlü ve yazılı onam formu alındı (Ek-1).

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-50 yaş arası kadın veya erkek olması
- Fibromiyalji veya idiopatik nöropatik ağrı nedeniyle en az 3 aydır duloksetin tedavisi kullanmış olması
- Kontrol grubu olarak duloksetin tedavisi almayan 18-50 yaş arası kadın veya erkek olması

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Postmenopozal kadın hastalar
- Sekonder osteoporozu yol açacak klinik durumu olanlar
- Osteoporoz tedavisi (bifosfonat vb.) alan hastalar
- Osteoporozu yol açan ilaç tedavisi alan hastalar (steroid, heparin vb.)
- Gebelik
- Aktif malignite öyküsü olan hastalar
- Amatör veya profesyonel spor öyküsü olan veya devam eden hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı poliklinik başvurusunda fibromiyalji veya nöropatik ağrı tanıları ile takip edilen ve en az 3 aydır duloksetin tedavisi aldığı saptanan 47 hasta ve ilacı kullanmayan sağlıklı kontrol grubu 47 kişi olmak üzere 94 birey çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, ilaç kullanım öyküleri, operasyon öyküleri, kadın hastaların doğum sayısı ve menarş yaşı kaydedildi. Kilo ve boy ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ), kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların genel fizik muayeneleri yapıldı ve bulgular veri toplama formuna kaydedildi (Ek-2).

Hastaların haftalık güneşe maruz kalma süreleri, günlük diyetle süt ve süt ürünleri tüketimi, haftalık fiziksel aktivite düzeyleri, sigara, alkol kullanımı ve günlük kafeinli içecek tüketimi sorgulanarak kaydedildi.

Duloksetin tedavisi alan hastalar 3-6 ay, 6-12 ay, >12 ay olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların günlük duloksetin kullanım süresi ve kullanım nedeni sorgulanarak kaydedildi.

3.4. Komorbidite Anketi

Komorbidite anketi ile eşlik eden hastalıklar hasta ve kontrol grubunda sorgulandı. Komorbidite anketinde yaygın olarak görülen 12 medikal problem sorgulanır ve bunlara ek olarak 3 adet açık uçlu problemin eklenebilme seçeneği mevcuttur (Ek-3). Osteoartrit ve romatoid artrit kişilerin tam olarak ayırt edemeyeceği düşünülerek birlikte değerlendirilmiştir. Hastalara ilk sütunda medikal problemlerinin olup olmadığı evet ya da hayır olarak sorgulanır. İkinci sütunda medikal problemi olan hastaların ilaç tedavisi alıp almadığı evet ya da hayır olarak sorgulanır. Üçüncü sütunda bu medikal problemin aktivite kısıtlılığına yol açıp açmadığı evet ya da hayır olarak sorgulanır. Eğer hastanın medikal problemi varsa 1 puan, ilaç tedavisi kullanıyorsa 1 puan ve aktivite kısıtlılığına yol açıyorsa 1 puan olarak değerlendirilir. Her hastalık için ayrı ayrı uygulanır ve komorbidite skoru hesaplanır. 12 medikal problem ve 3 açık uçlu problemin sorgulandığı bu ankette toplam maksimum komorbidite skoru 45 olarak hesaplanır.⁹⁰

3.5. Laboratuvar parametreleri

Kesitsel olarak yapılan bu çalışmada hastalardan rutin olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, AST, ALT, kreatinin, PTH, 25(OH)D, serum albümin, Ca, inorganik fosfor, TSH değerlerine ek olarak kemik yapım belirteci olarak ALP ve osteokalsin ile kemik yıkım belirteci olarak CTX istendi ve sonuçları kaydedildi.

Osteokalsin ve CTX düzeyleri diurnal değişiklik gösterdiğinden dolayı kan örneklerinin aç karnına ve sabah erken saatlerde alınmasına önem verildi.⁹¹

Serum 25(OH)D düzeyleri nanogram/mililitre cinsinden ölçüldü. Serum 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml altında eksiklik, 21-30 ng/ml arasında yetersizlik, >30 ng/ml yeterli olarak tanımlandı.⁹² Serum 25(OH)D düzeyinde eksiklik ve yetersizlik belirlenen hastalara replasman tedavisi verildi.

3.6. DXA değerleri

Çalışmaya alınan 94 hastanın DXA yöntemiyle lomber ve femur KMY ölçümleri yapıldı. KMY ölçümü gram/cm² olarak belirlendi, T ve Z skorları kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların KMY değerleri DXA yöntemi ile (cihaz tipi: Hologic Explorer SW7908) ölçüldü. Ölçümlerin aynı teknisyen tarafından yapılmasına özen gösterildi. DXA analizindeki Z skorlarına göre Z skoru -2,0 SS'nın altında olanlar yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2,0 SS ve üzerinde olanlar ise yaşa göre beklenen kemik kütlesi olarak değerlendirildi.⁹³

3.7. Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışma için gereken örneklem büyüklüğü referans çalışmanın⁹⁴ inorganik fosfor için standart sapma değeri olan 0,59 verisinden hareketle % 95 güç, 0,05 hata payı ile her bir grup için 47, toplamda 94 birey olarak G power programı aracılığıyla hesaplanmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi

ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Duloksetin kullanan hasta grubuna 31 kadın, 16 erkek dahil edildiğinden dolayı kontrol grubuna yaş ve cinsiyet uyumlu 31 kadın, 16 erkek birey dahil edildi. Grupların %66'sını kadın hastalar, %34'ünü ise erkek hastalar oluşturdu. Hasta grubunun yaş ortalaması $41,2\pm 7,6$, kontrol grubunun yaş ortalaması $41,5\pm 7,4$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,826$, $p>0,999$). Hasta grubunda yer alan kadınların menarş yaşı ortalaması $13,6\pm 1,3$ kontrol grubunun ise $13,1\pm 1,1$ olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,120$). Hasta ve kontrol grubunda yer alan kadınların doğum sayısı ortanca değeri 2,0 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,019$).

Hasta grubunda VKİ ortalaması $26,7\pm 3,8$ iken kontrol grubunda $25,2\pm 3,9$ olarak saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,067$). Hasta ve kontrol grubunun eşlik eden diğer hastalıklarının sorgulandığı komorbidite anketine göre hesaplanan komorbidite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Hasta grubunun komorbidite skoru ortalaması $4,8\pm 3,0$ iken kontrol grubunun $2,5\pm 2,2$ olarak saptandı ($p<0,001$). Ancak bu komorbiditeler sekonder osteoporozu yol açan hastalıklar grubunda değildi. Hasta ve kontrol grubunda en sık saptanan 3 komorbidite migren ve gerilim tipi baş ağrısı, demir eksikliği anemisi ve sırt ağrısıydı. Hasta grubunun % 34,0'ünde migren ve gerilim tipi baş ağrısı, % 27,7'sinde demir eksikliği anemisi % 19,1'inde sırt ağrısı ve % 10,6'sında diğer komorbiditeler mevcuttu. Hasta grubunun % 8,6'sında ek hastalık saptanmadı. Kontrol grubunun ise % 23,4'ünde migren ve gerilim tipi baş ağrısı, % 19,1'inde demir eksikliği anemisi, % 19,1'inde sırt ağrısı, % 8,6'sında diğer komorbiditeler mevcuttu. Kontrol grubunun % 29,8'inde ek hastalık saptanmadı. Grupların demografik verileri Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta (n=47)		Kontrol (n=47)		p
Yaş	41,2±7,6		41,5±7,4		0,826
Cinsiyet (K/E)	31/16		31/16		p>0,999
Menarş yaşı	13,6±1,3		13,1±1,1		0,120
Doğum sayısı	2,0 (0,0-6,0)		2,0(0,0-4,0)		0,019
VKİ	26,7±3,8		25,2±3,9		0,067
Komorbidite Skoru	4,8±3,0		2,5±2,2		p<0,001
	n	%	n	%	p<0,001
Eğitim düzeyleri					
İlköğretim	15	32,0	0	0,0	
Lise	16	34,0	11	23,4	
Lisans	11	23,4	31	66	
Yüksek lisans-doktora	5	10,6	5	10,6	

K:Kadın, E:Erkek, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, Yaş, Cinsiyet, Menarş yaşı, VKİ, Komorbidite Skoru Ort±ss olarak, Doğum sayısı median (Q1-Q3), Eğitim düzeyleri verileri sayı (n) ve yüzde olarak sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grubu haftalık güneşe maruziyet süresi, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi ve haftalık fiziksel aktivite düzeyi açısından değerlendirildi. Gruplar arasında haftalık güneşe maruziyet süresi, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi ve haftalık fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,746, p=0,793, p=0,156). Tablo 12’de haftalık güneşe maruziyet süresi, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi ve haftalık fiziksel aktivite düzeyi gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun haftalık güneş maruziyet süresi, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi ve haftalık fiziksel aktivite düzeyleri

	Hasta(n=47)		Kontrol(n=47)		p
	n	%	n	%	
Güneş maruziyet süresi					0,746
Haftada 1 saatten az	9	19,1	7	14,9	
Haftada 1-2 saat	19	40,5	15	31,9	
Haftada 3-4 saat	7	14,9	11	23,4	
Haftada 4-7 saat	5	10,6	7	14,9	
Haftada 7 saatten fazla	7	14,9	7	14,9	
Süt ve süt ürünleri tüketimi					0,793
Günde 1 porsiyondan az	8	17,0	10	21,3	
Günde 1-2 porsiyon	39	83,0	37	78,7	
Günde 3-4 porsiyon	0	0,0	0	0,0	
Günde 4 porsiyondan fazla	0	0,0	0	0,0	
Fiziksel aktivite düzeyi					0,156
Haftada 1 saatten az	13	27,7	6	12,7	
Haftada 1-2 saat	16	34,0	13	27,7	
Haftada 3-4 saat	9	19,1	11	23,4	
Haftada 4-7 saat	5	10,7	13	27,7	
Haftada 7 saatten fazla	4	8,5	4	8,5	

Gruplar sigara, alkol kullanımı ve kafeinli içecek tüketimi açısından karşılaştırıldığında sigara, alkol kullanımı ve kafeinli içecek tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,398$, $p=0,073$, $p=0,895$). Bulgular Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun sigara, alkol kullanımı ve kafeinli içecek tüketimi

		Hasta(n=47)		Kontrol(n=47)		p
		n	%	n	%	
Sigara kullanımı	var	16	34,0	21	44,7	0,398
	yok	31	66,0	26	55,3	
Alkol tüketimi	var	3	6,4	10	21,3	0,073
	yok	44	93,6	37	78,7	
Kafeinli içecek tüketimi						0,895
Günde 1 fincandan az		11	23,4	8	17,0	
Günde 1-2 fincan		24	51,1	26	55,3	
Günde 3-4 fincan		9	19,1	10	21,3	
Günde 4 fincandan fazla		3	6,4	3	6,4	

Hastaların 31'i fibromiyalji, 16'sı ise nöropatik ağrı teşhisi ile duloksetin tedavisi almaktaydı. Tedavi dozu günlük 60 mg olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların duloksetin kullanım süresi ise 15 hastanın 3-6 ay, 16 hastanın 6-12 ay ve kalan 16 hastanın ise 12 ay ve üzerindeydi. Duloksetin kullanım süresi maksimum 27 ay, ortalama 11 ay olarak saptandı. 31 fibromiyalji hastasının 24'ü kadın, 7'si erkekti. 16 nöropatik ağrı hastasının ise 7'si kadın, 9'u erkek hastalardan oluşmaktaydı. Duloksetin kullanım süresi 3-6 ay arasında olan 15 hastanın 9'u kadın, 6'sı erkek hastalardan oluşmaktaydı. 6-12 ay arası duloksetin kullanan 16 hastanın 11'i kadın, 5'i erkek ve 12 aydan uzun süreli kullanan 16 hastanın 11'i kadın, 5'i ise erkek hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum örneğinden ALP, PTH, osteokalsin, Ca, CTX, inorganik fosfor, albümin, 25(OH)D ve Mg düzeyleri incelendi. Hasta grubunda osteokalsin, ALP ve CTX değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla p=0,007, p=0,025 ve p=0,033). Hasta grubunda Ca ortalaması 9,49 mg/dl iken kontrol grubunda 9,70 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü (p=0,028). Ancak her iki grupta da Ca ortalamaları

normal aralıkta saptandı. PTH, Mg, inorganik fosfor, albümin ve 25(OH)D düzeyleri her iki grupta da benzer olarak saptandı (sırasıyla $p=0,160$, $p=0,090$, $p=0,743$, $p=0,372$, $p=0,570$).

Gruplar arasında DXA ile lomber total Z skoru ile lomber KMY ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,170$ ve $p=0,360$). İki grup arasında femur DXA ölçümünde femur boyun Z skoru ve femur boyun KMY, femur total Z skoru ve femur total KMY ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,397$, $p=0,661$, $p=0,524$ ve $p=0,627$). Grupların laboratuvar ve DXA değerleri Tablo-14'te belirtilmiştir.



Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işımı Absorpsiyometrisi değerleri

	Hasta(n=47) Ort±ss	Kontrol(n=47) Ort±ss	p
ALP (38-126 U/L)	71,83±15,93	66,23±21,70	0,025
PTH (12-88 pg/ml)	48,20±18,81	42,08±15,70	0,160
Osteokalsin (9-42 ng/ml)	19,65±6,29	16,67±7,05	0,007
Ca (8,9-10,3 mg/dl)	9,49±0,42	9,70±0,46	0,028
CTX (0,01-0,584 ng/ml)	0,39±0,20	0,32±0,19	0,033
İnorganik fosfor (2,4-4,7 mg/dl)	3,49±0,51	3,52±0,51	0,743
Albümin (35-48 g/L)	43,52±3,06	44,10±3,25	0,372
25(OH)D (10-60 ng/ml)	20,20±11,93	19,03±7,56	0,570
Mg (1,8-2,5 mg/dl)	2,02±0,18	1,96±0,17	0,090
Lomber total T skoru	-0,698±1,032	-0,421±1,116	0,216
Lomber total Z skoru	-0,345±0,984	-0,036±1,168	0,170
Lomber KMY (g/cm ²)	0,985±0,124	1,008±0,120	0,360
Femur boyun T skoru	-0,389±0,986	-0,189±1,121	0,361
Femur boyun Z skoru	0,043±1,015	0,238±1,204	0,397
Femur boyun KMY (g/cm ²)	0,828±0,112	0,838±0,125	0,661
Femur total T skoru	-0,379±1,007	-0,247±0,854	0,495
Femur total Z skoru	-0,117±1,019	0,011±0,912	0,524
Femur total KMY (g/cm ²)	0,910±0,131	0,922±0,108	0,627

ALP:Alkale fosfataz, PTH:Parathormon, Ca:Kalsiyum, CTX:C-terminal telopeptit, 25(OH)D:25 hidroksi Vitamin D, Mg:Magnezyum, KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu, U/L:Ünite/Litre, pg/ml:Pikogram/mililitre, ng/ml:Nanogram/mililitre, mg/dl:Miligram/desilitre, g/L:Gram/Litre, g/cm²:Gram/santimetrekare, Ort±ss:Ortalama±standart sapma

Duloksetin kullanan hasta grubu kullanım süresine göre 3'e ayrıldı. 3-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan fazla kullanan hastalar arasında laboratuvar değerleri ve DXA parametreleri değerlendirildi. Femur boyun KMY ve femur boyun Z skoru gruplar arasında farklı olarak saptandı (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,037$). Grupların ikili karşılaştırılmasında femur boyun KMY ve femur boyun Z skoru 3-6 ay duloksetin kullanan grupta 6-12 ay kullanan gruba göre daha istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,050$). Femur boyun KMY ve femur boyun Z skoru 6-12 ay duloksetin kullanan grupla 12 ay ve üzerinde kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,692$, $p>0,999$). Femur boyun KMY ve femur boyun Z skorları 3-6 ay ve 12 ay üzerinde kullanan gruplar arasında benzer olarak saptandı (sırasıyla $p=0,443$, $p=0,121$). Her 3 grupta da ALP, PTH, osteokalsin, Ca, CTX, inorganik fosfor, albümin, 25(OH)D, Mg düzeyleri benzer olarak saptandı (sırasıyla $p=0,096$, $p=0,658$, $p=0,765$, $p=0,179$, $p=0,890$, $p=0,931$, $p=0,307$, $p=0,188$, $p=0,622$). Lomber total Z skoru, lomber KMY, femur total Z skoru ile femur total KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,713$, $p=0,522$, $p=0,124$, $p=0,139$). Tablo-15'te duloksetin kullanım süresine göre laboratuvar ve DXA değerleri belirtilmiştir.

Tablo 15. Hasta grubunda duloksetin kullanım süresine göre laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri

	3-6 ay(n=15)	6-12 ay(n=16)	>12 ay(n=16)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
ALP (38-126 U/L)	64,53±16,15	76,31±17,93	74,19±11,53	0,096
PTH (12-88 pg/ml)	45,38±18,51	45,99±12,58	53,07±23,85	0,658
Osteokalsin (9-42 ng/ml)	20,56±6,56	19,57±6,87	18,88±6,02	0,765
Ca (8,9-10,3 mg/dl)	9,38±0,41	9,65±0,46	9,45±0,47	0,179
CTX (0,01-0,584 ng/ml)	0,37±0,16	0,40±0,23	0,41±0,20	0,890
İnorganik fosfor (2,4-4,7 mg/dl)	3,50±0,45	3,52±0,51	3,45±0,48	0,931
Albümin (35-48 g/L)	43,47±3,54	44,38±2,89	42,70±2,68	0,307
25(OH)D (10-60 ng/ml)	17,10±8,89	23,13±10,00	20,19±15,63	0,188
Mg (1,8-2,5 mg/dl)	1,99±0,18	2,05±0,17	2,04±0,18	0,622
Lomber total T skoru	-0,860±1,127	-0,556±0,983	-0,688±1,034	0,723
Lomber total Z skoru	-0,513±0,974	-0,225±0,919	-0,306±1,091	0,713
Lomber KMY (g/cm ²)	0,972±0,132	1,014±0,129	0,968±0,113	0,522
Femur boyun T skoru	-0,887±0,891	-0,125±1,144	-0,188±0,755	0,057
Femur boyun Z skoru	-0,500±0,909	0,363±1,131	0,231±0,817	0,037
Femur boyun KMY (g/cm ²)	0,773±0,101	0,876±0,129	0,830±0,084	0,037
Femur total T skoru	-0,800±0,872	-0,188±1,196	-0,175±0,843	0,146
Femur total Z skoru	-0,560±0,907	0,088±1,174	0,094±0,866	0,124
Femur total KMY (g/cm ²)	0,858±0,112	0,951±0,159	0,919±0,103	0,139

ALP:Alkale fosfataz, PTH:Parathormon, Ca:Kalsiyum, CTX:C-terminal telopeptit, 25(OH)D:25 hidroksi Vitamin D, Mg:Magnezyum, KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu, U/L:Ünite/Litre, pg/ml:Pikogram/mililitre ng/ml:Nanogram/mililitre, mg/dl:Miligram/desilitre, g/L:Gram/Litre, g/cm²:Gram/santimetrekare, Ort±ss:Ortalama±standart sapma

Erkek hasta grubu erkek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunun DXA parametreleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ancak DXA parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup arasında ALP, PTH, osteokalsin, Ca, CTX, inorganik fosfor, 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,368$, $p=0,590$, $p=0,074$, $p=0,459$, $p=0,061$, $p=0,830$, $p=0,381$). Tablo-16'da erkek hasta ve erkek kontrol grubu arasında laboratuvar ve DXA parametreleri belirtilmiştir.



Tablo 16. Erkek hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri

	Hasta(n=16) Ort±ss	Kontrol(n=16) Ort±ss	p
ALP (38-126 U/L)	71,50±16,90	78,25±24,26	0,368
PTH (12-88 pg/ml)	54,66±23,54	46,93±17,62	0,590
Osteokalsin (9-42 ng/ml)	21,84±11,78	17,72±6,72	0,074
Ca (8,9-10,3 mg/dl)	9,53±0,50	9,68±0,64	0,459
CTX (0,01-0,584 ng/ml)	0,45±0,20	0,30±0,17	0,061
İnorganik fosfor (2,4-4,7 mg/dl)	3,42±0,47	3,46±0,53	0,830
Albümin (35-48 g/L)	44,51±4,22	44,64±4,37	0,935
25(OH)D (10-60 ng/ml)	19,91±15,74	19,92±9,22	0,381
Mg (1,8-2,5 mg/dl)	2,11±0,14	2,03±0,14	0,104
Lomber total T skoru	-1,138±1,091	-1,513±0,765	0,270
Lomber total Z skoru	-0,906±0,982	-1,238±0,721	0,286
Lomber KMY (g/cm ²)	0,949±0,139	0,898±0,092	0,228
Femur boyun T skoru	-0,544±0,992	-0,631±0,793	0,785
Femur boyun Z skoru	-0,188±0,982	-0,269±0,845	0,804
Femur boyun KMY (g/cm ²)	0,833±0,127	0,804±0,102	0,487
Femur total T skoru	-0,488±0,913	-0,556±0,722	0,815
Femur total Z skoru	-0,281±0,926	-0,356±0,756	0,804
Femur total KMY (g/cm ²)	0,916±0,142	0,904±0,110	0,793

ALP:Alkale fosfat, PTH:Parathormon, Ca:Kalsiyum, CTX:C-terminal telopeptit, 25(OH)D:25 hidroksi Vitamin D, Mg:Magnezyum, KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu, U/L:Ünite/Litre, pg/ml:Pikogram/mililitre ng/ml:Nanogram/mililitre, mg/dl:Miligram/desilitre, g/L:Gram/Litre, g/cm²:Gram/santimetrekare, Ort±ss:Ortalama±standart sapma

Kadın hasta ve kadın kontrol grubu kendi arasında karşılaştırıldığında hasta grubunun Ca ortalaması istatistiksel olarak düşük saptandı ($p=0,017$). Ancak kalsiyum değerleri normal aralıkta saptandığı için klinik olarak anlamlı düşünülmedi. ALP düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Osteokalsin ve CTX düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,064$, $p=0,301$). DXA parametreleri incelendiğinde lomber total T ve Z skoru ile lomber KMY düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,004$, $p=0,021$). Hasta grubunun lomber total T ve Z skoru ile lomber KMY değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Tablo-17’de kadın hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar ve DXA parametreleri belirtilmiştir.

Tablo 17. Kadın hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ve Dual Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi değerleri

	Hasta(n=31) Ort±ss	Kontrol(n=31) Ort±ss	p
ALP (38-126 U/L)	72,00±15,69	60,03±17,63	0,001
PTH (12-88 pg/ml)	44,87±15,23	39,58±14,28	0,164
Osteokalsin (9-42 ng/ml)	18,53±6,34	16,13±7,26	0,064
Ca (8,9-10,3 mg/dl)	9,48±0,38	9,71±0,35	0,017
CTX (0,01-0,584 ng/ml)	0,36±0,19	0,32±0,21	0,301
İnorganik fosfor (2,4-4,7 mg/dl)	3,52±0,53	3,56±0,51	0,805
Albümin (35-48 g/L)	43,01±2,15	43,83±2,54	0,175
25(OH)D (10-60 ng/ml)	20,35±9,72	18,57±6,66	0,403
Mg (1,8-2,5 mg/dl)	1,98±0,18	1,93±0,17	0,281
Lomber total T skoru	-0,471±0,939	0,142±0,808	0,011
Lomber total Z skoru	-0,055±0,864	0,584±0,816	0,004
Lomber KMY (g/cm ²)	1,003±0,113	1,065±0,090	0,021
Femur boyun T skoru	-0,310±0,990	0,039±1,206	0,367
Femur boyun Z skoru	0,161±1,027	0,500±1,027	0,257
Femur boyun KMY (g/cm ²)	0,825±0,106	0,856±0,133	0,315
Femur total T skoru	-0,323±1,062	-0,087±0,883	0,347
Femur total Z skoru	-0,032±1,068	0,200±0,939	0,367
Femur total KMY (g/cm ²)	0,907±0,127	0,932±0,107	0,416

ALP:Alkale fosfat, PTH:Parathormon, Ca:Kalsiyum, CTX:C-terminal telopeptit, 25(OH)D:25 hidroksi Vitamin D, Mg:Magnezyum, KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu, U/L:Ünite/Litre, pg/ml:Pikogram/mililitre ng/ml:Nanogram/mililitre, mg/dl:Miligram/desilitre, g/L:Gram/Litre, g/cm²:Gram/santimetrekare, Ort±ss:Ortalama±standart sapma

Kadın hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanan lomber T ve Z skoru ile lomber KMY duloksetin kullanım süresine göre değerlendirildi. Lomber T ve Z skoru ile lomber KMY değerleri duloksetin kullanım süresine göre değerlendirildiğinde süre arttıkça değerlerde olumlu düzelme saptandı. Ancak bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla $p=0,264$, $p=0,262$, $p=0,358$).Bulgular Tablo-18’de belirtilmiştir.

Tablo 18. Kadın hasta grubunda duloksetin kullanım süresi ve lomber Dual Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi değerleri

	3-6 ay (n=9)	6-12 ay (n=11)	>12 ay (n=11)	p
Lomber T skoru	-0,700 (-2,700-1,600)	-0,300 (-2,800-0,500)	-0,300 (-1,500-0,600)	0,264
Lomber Z skoru	-0,600 (-2,100-1,600)	0,100 (-2,000-0,700)	0,400 (-1,100-1,400)	0,262
Lomber KMY(g/cm ²)	0,975 (0,747-1,218)	1,018 (0,740-1,238)	1,017 (0,885-1,110)	0,358

KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu, g/cm²:gram/santimetrekare

Lomber T skoru, Lomber Z skoru ve Lomber KMY değerleri median (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda serotoninin kemik metabolizmasında ve kemik kütlelerinin düzenlenmesinde önemli bir düzenleyici olduğuna dair kanıtlar artmıştır. Serotonin reseptörleri osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlarda bulunmaktadır ve bu nöroendokrin sistemin kemiği doğrudan etkilediğini göstermektedir.⁸⁸ SSRI grubu ilaçlar sekonder osteoporozu yol açan ilaçlar arasında yer almaktadır.³³ SNRI grubu ilaçların kemik metabolizması üzerine etkilerinin incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır.

Yapılan gözlemsel çalışmalarda depresyon, antidepresan ilaçlar ve gelişen kırıklar arasında karmaşık bir ilişki saptanmıştır.⁹⁵ Depresyon başlı başına KMY’de azalma ve artan düşme riski ile beraber kırıklarla ilişkilendirilmiştir.⁹⁶ Depresyondan bağımsız olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin azalmış KMY ile ilişkili olduğu ve SSRI ile trisiklik antidepresanların artmış kırık riski ile ilgili olduğu saptanmıştır.^{97,98} SSRI ve TCA grubu ilaçların serotonin yolağı üzerinden kemikleri etkilediği düşünülürken diğer ilaçların etkisi belirsizdir.⁹⁹

Sekonder osteoporozun pek çok sebebi varken bunlardan biri de ilaç kullanımıdır.⁵ Günümüzde bazı ilaçların KMY’yi azalttığı ve osteoporozu yol açtığı bilinmektedir.³³

Duloksetin güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Aynı zamanda noradrenalin geri alımını da güçlü bir şekilde bloke ettiğinden dolayı serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü grubunda yer almaktadır.⁸⁴ Duloksetin; pek çok ülkede depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, kronik kas iskelet sistemi ağrısı, nöropatik ağrı, fibromiyalji tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onaylı olarak kullanılırken FDA onayı olmadan Avrupa ülkelerinde kemoterapiye bağlı gelişen periferik nöropatide ve stres üriner inkontinans tedavisinde kullanılmaktadır.⁹⁹ Türkiye’de duloksetin fibromiyalji tedavisinde 2008 yılında, kronik kas iskelet sistemi ağrısında kullanılmak üzere 2010 yılında endikasyon almıştır.

SSRI grubu ilaçların azalmış KMY ve artmış kırık riski ile ilişkili olduğu saptanmış olmasına rağmen SNRI grubu ilaçlarla ilgili veriler sınırlıdır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan SNRI grubu diğer bir ilaç olan venlafaksin kemik doku üstüne etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada orşiektomili farelerde venlafaksin kullanımı sonrası kemiğe özgü ALP’de azalma ve CTX düzeylerinde artış saptanmıştır. Buna ek

olarak femur diafiz KMY'si venlafaksin verilen farelerde istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu nedenle venlafaksin uzun süreli kullanımının yeni kemik dokusu üretiminde azalma ve kemik rezorpsiyonunda artışa yol açarak kemik metabolizması üzerine olumsuz bir etkisi olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁰ Literatüre baktığımızda duloksetin monoterapisinin KMY üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma saptanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada çeşitli hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan duloksetin monoterapisinin KMY ve kemik metabolizması üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece duloksetin tedavisi alan hastaları nasıl ve ne kadar sıklıkla takip edeceğimizin gerekliliğini tartışmak mümkün olacaktır.

Çalışmamızda duloksetin kullanan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında femur boyun T ve Z skoru, femur boyun KMY, femur total T ve Z skoru, femur total KMY, lomber total T ve Z skoru ve lomber total KMY değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak tüm bu değerler duloksetin tedavisi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Kadın hasta ve kadın kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada lomber total T ve Z skoru, lomber total KMY duloksetin kullanan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Erkek hasta ve erkek kontrol grubu karşılaştırıldığında DXA parametrelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. Duloksetin kullanan kadın hastalarda lomber KMY, lomber T ve Z skoru kontrol grubuna göre daha düşük saptanmakla beraber ilaç kullanım süresinin artmasıyla birlikte bu değerlerde olumlu düzelme olduğu görülmektedir. Bu durum duloksetinin olası kemik metabolizmasını arttırıcı etkisinden kaynaklanabileceği gibi duloksetin kullanan hastalarda ilaç kullanımı ile beraber primer hastalıkta kısmi düzelme ve hareketlilikte artışa bağlı olarak gelişebilir. Tüm hastalardan gönderilen ALP, PTH, osteokalsin, CTX, Ca, 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında Ca ortalamaları hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşüktü fakat Ca düzeyleri normal referans aralığında saptandı. ALP, osteokalsin ve CTX düzeyi ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. PTH ve 25(OH)D düzeyinde istatistiksel farklılık olmamasına rağmen hasta grubunda bu parametreler daha yüksek olarak saptandı. Kemik yapım ve yıkım biyobelirteçlerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanması duloksetin tedavisinin kemik metabolizmasını arttırdığı ve kemik döngüsünü hızlandırmış olabileceğini düşündürdü. Ayrıca hasta grubu duloksetin kullanım süresine göre 3 gruba

ayrılarak değerlendirildiğinde kemik metabolizmasındaki artışın 6 ay ve sonrasında belirginleştiği 12 ay ve sonrasında plato halinde devam ettiği saptanmıştır.

Serum Ca değerlerinde azalma ve bunun sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidizm ile birlikte artan serum PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemiğin etkilenmesine yol açtığı düşünülmektedir.¹⁰¹ Çalışmamızda serum Ca düzeyi hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PTH düzeyi hasta grubunda daha yüksekti.

Süt ve süt ürünleri tüketimi ile vücuda gerekli Ca ve proteinler alınmaktadır. Süt ve süt ürünleri hem erkek hem de kadınlarda yüksek kemik gücü ile bağlantılıdır.¹⁰² Ayrıca süt ve süt ürünlerinin yüksek miktarda tüketilmesi daha düşük kalça kırığı ve daha az ölümlerle ilişkili bulunmuştur.^{103,104} Kafein tüketiminin fazla olması adenozin reseptör blokajı ile beraber kemik formasyonunu inhibe eder ve kemik rezorpsiyonunu artırabilir. Bu nedenle fazla miktarda kafein tüketiminin KMY’de azalmaya yol açabileceği ve kırık riskini arttırabileceği saptanmıştır.¹⁰⁵ Çalışmamızda süt ve süt ürünleri tüketimi ve kafeinli içecek tüketimi gruplar arasında benzer olarak saptandı. Kemik metabolizmasını etkileyen diğer faktörler olan fiziksel aktivite düzeyi, güneşe maruziyet süresi, sigara ve alkol kullanımı arasında da fark saptanmadı.

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ve yapıcı duloksetine benzer özellikleri bulunan venlafaksin major depresif bozukluğu olan hastalarda kemik metabolizması üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada CTX düzeylerinde artış ve PINP düzeylerinde azalış saptanmıştır. Venlafaksin tedavisi ile kemik döngüsünde artış olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda da duloksetin kullanan grupta CTX düzeyi yüksek saptandı. Ancak bizim çalışmamızda duloksetin kullanan grupta kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyi de yüksek saptandı. Bu durum duloksetinin kemik döngüsünü hızlandırabileceğini ve kemik metabolizmasını arttırmış olabileceğini düşündürmekteydi. Yine bizim çalışmamızda depresyonun sekonder osteoporoz yapıcı etkisi göz önünde bulundurulduğundan hastalar fibromiyalji ve nöropatik ağrı sebebiyle duloksetin kullanan hastalar arasından seçildi. Ayrıca venlafaksin ile yapılan çalışmada yaşlı erişkin hastalar değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızda 50 yaş altı premenopozal kadın hastalar ve 50 yaş altı erkek hastalar değerlendirildi.

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalinin kemik metabolizması üzerine etkilerine bakılan bir çalışmada pregabalinin kemik döngüsü biyobelirteçleri üzerine

olumsuz etkisi saptanmamış olup 24 aydan daha kısa süreli pregabalin kullanan erkek hastalarda lomber T ve Z skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.⁹⁴ Bizim çalışmamızda ise nöropatik ağrı tedavisinde son yıllarda sıklıkla kullanılan duloksetin değerlendirilmiş olup kadın hastalarda lomber T ve Z skoru ile beraber lomber KMY'nin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hem kemik yapım hem de kemik yıkım biyobelirteçlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan bir trisiklik antidepresan olan amitriptilinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada amitriptilin kullanımı ile kırık riskinin arttığı ve bu riskin daha çok ilk 6 ay içerisinde olduğu gösterilmiştir. Kullanım süresi arttıkça kırık riskinin azaldığı da saptanmıştır.¹⁰⁷ Çalışmamızda gruplar arasında KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak duloksetin kullanan hasta grubu kullanım süresi olarak 3-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan uzun süreli kullananlar olarak 3'e ayrıldığında gruplar arası KMY değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. 3-6 ay duloksetin kullanan grupta femur boyun KMY ve femur boyun Z skoru, 6-12 aylık gruba göre daha düşük saptandı. 6-12 ay ve 12 aydan uzun süreli kullanım süresi olan hastalarda istatistiksel farklılık saptanmadı. Kadın hasta ve kadın kontrol grubu kendi arasında değerlendirildiğinde lomber T ve Z skoru, lomber KMY duloksetin kullanan grupta istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Kullanım süresine göre değerlendirildiğinde 3-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzerinde kullanan kadın hastalar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak lomber KMY ortalaması, lomber T ve Z skoru ortalamaları 3-6 ay kullanan grupta en düşük, 12 ay ve üzerinde ilaç kullanan grupta ise en yüksek olarak saptandı. Bu sonuç duloksetinin erken evrede hem kortikal hem de trabeküler kemik dokuyu etkileyebileceğini düşündürmekteydi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ayrıca duloksetin kullanan hasta grubunda hem osteokalsin, ALP hem de CTX düzeyleri yüksek olarak saptandı. Bu durum duloksetinin kemik döngüsünü hızlandırarak hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını uyarmış olabileceğini düşündürmüştür.

Rabenda ve ark.'nın yaptığı meta-analizde antidepresan grubu ilaçların kırık riski üzerine etkilerine bakılmış olup antidepresan ilaçların vertebra dışı, vertebra ve kalça kırıkları üstüne olan etkileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. 1966-2011 yılları

arasında toplamda 34 çalışma ve 1.217.464 kişi üzerinde gerçekleştirilen bu meta-analizde antidepresan ilaç kullanımının vertebra dışı kırıkları % 42, vertebra kırıklarının % 38, kalça kırıklarının ise % 47 arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁸ Yine bu çalışmada SSRI kullanımının TCA kullanımına göre kırıklara daha fazla yol açabileceği vurgulanmıştır. Kırık mekanizmasına baktığımızda TCA grubu ilaçların sedasyon ve konfüzyona yol açarak artan düşme riski ile ilişkili olduğu, SSRI grubu ilaçların ise düşme eğilimini arttırarak aynı zamanda serotonin reseptörleri üzerinden kemik metabolizmasını etkileyeceği öne sürülmüştür.^{99,109} Yine bu çalışmada depresyona bağlı gelişen hareketsizliğin bir sonucu olarak KMY azalması olabileceği bu nedenle artan kırık riskinin antidepresan ilaçlardan ziyade depresyon ve onun komplikasyonlarına bağlı olduğu düşünülse de yapılan alt analizde SSRI ve TCA grubu ilaçlarla kırık riski yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada duloksetinin de içinde bulunduğu diğer antidepresan grup ilaçlarla ilgili çok az veri olduğundan dolayı bu iki antidepresan grubu değerlendirilmiştir. Diğer antidepresanlar grubunda ele alınan duloksetin monoterapi olarak ele alınmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada kırık öyküsü olmayan 50 yaş altı hastalar incelendi ve duloksetin monoterapisinin kırık riskinin en önemli göstergelerinden biri olan KMY üzerine etkisi değerlendirilmiş olup duloksetin kullanan premenopozal kadın hastalarda lomber Z skoru ve lomber KMY daha düşük saptandı. Ancak duloksetin kullanım süresi arttıkça lomber Z skoru ve lomber KMY'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu düzelme saptanmıştır.

Lanteigne ve ark.'nın yaptığı bir karşılaştırma çalışmasında SSRI ve SNRI grubu ilaçların kırık üzerine etkilerinin birbirlerinden farklı olup olmadığı araştırılmış. 1998-2010 yılları arasında 335.146 SSRI kullanımı olan hasta ve 61.612 SNRI kullanımı olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. SSRI'lar sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin iken; SNRI'lar venlafaksin ve duloksetindir. Bu çalışma SSRI ve SNRI'ların karşılaştırıldığı ilk çalışma olup SSRI ve SNRI'lar arasında kırık riski açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlaçların bir yıllık kullanımında, SNRI kullananlarda % 0,75, SSRI kullananlarda ise % 0,67 kırık oranı saptanmış olup bu oranlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹¹⁰

Richards ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada 50 yaş üzeri 6.005 hasta 5 yıl süreyle takip edilmiştir. SSRI kullanımının femur total KMY'de % 4, lomber total KMY'de % 2,4 düşüşe yol açtığı, düşme riskini 2,2 kat arttırdığını, kırılabilirlik kırığı

oranını ise 2 kat arttırdığı raporlanmıştır. Yapılan bu çalışmada SSRI'ların düşme riski artışı ve KMY azalmasına ek olarak moleküler düzeyde kemik dokuyu etkileyerek bozulmuş kemik mikromimarisine ve üretilen kemik dokunun bozulması sonucu kemik kalitesinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir.¹¹¹ Bizim çalışmamızda da duloksetin kullanan hastaların femur boyun, femur total KMY ve lomber KMY değerlerinde kontrol grubuna göre hafif düşüklük gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kadın hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde ise lomber KMY duloksetin kullanan hastalarda istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Kadın hasta grubunda femur boyun ve femur total KMY daha düşük saptanmasına karşın istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Wang ve ark.'nın yaptığı vaka-kontrol temelli bir çalışmada 2002 ve 2010 yılları arasında kırık öyküsü olan 8.250 hasta ve kontrol grubu olarak 33.000 hasta değerlendirildiğinde SSRI ve SNRI kullanımının kırık riskini % 16 arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada SSRI ve SNRI kullanımı arasında kırık riskini arttırmada farklılık saptanmadığı ve kombinasyon terapilerinin ise kırık riskini daha da arttırdığı saptanmıştır. Ancak antidepresanlara maruz kalma yoğunluğu arttıkça kırık riskinin azaldığı saptandı. Ayrıca 65 yaş üzerinde kırık riskinin daha da arttığı saptandı. Ancak SSRI ve SNRI kullanımının genç erişkinlerde reçete edilmesinin de arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışma ilaçların reçete edilen tüm yaş gruplarında kırık riskini artırarak ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya aday olduğunu göstermiştir.¹¹² Bizim çalışmamızda 50 yaş altı hastalar değerlendirildi ve gruplar arasında femur boyun, femur total ve lomber KMY ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak duloksetin kullanan grupta KMY değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Ayrıca kadın hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında lomber KMY ortalamaları istatistiksel olarak hasta grubunda daha düşük saptandı. Duloksetin kullanım süresi arttıkça lomber KMY değerlerinde olumlu düzelme olduğu saptandı.

Moleküler düzeyde duloksetinin kemik doku üzerine etkilerine bakıldığında sonuçlar tartışmalıdır. Ferroni ve ark.'nın yaptığı çalışmada yağ dokudan elde edilen kök hücreler üzerine uygulanan duloksetin ve fluoksetinin hücrelerin farklılaşmasını etkilemediği ayrıca duloksetinin osteojenik belirteçlerin gen ekspresyonunda artışa yol açtığını saptandı.¹¹³ Tachi ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda duloksetinin Small Mother Against Decapentaplegic (SMAD) sinyal yolağı inhibisyonu ile osteoprotegerin

salınımını baskıladığı, osteoblastlarda ise Prostoglandin E1 (PGE1) yolağını aktive ederek de osteoprotegerin ve interlökin-6 (IL-6) salınımını aynı anda arttırdığı saptanmıştır. ^{7,114} Zhou ve ark.'nın ovariektomili farelerde yaptığı çalışmada ise duloksetin kullanımının mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağını etkileyerek osteoklast farklılaşmasını inhibe ettiği ve bunun sonucu olarak kemik kütle kaybını engelleyebileceği öne sürülmüştür. ¹¹⁵

Yukarıdaki çalışmalarda belirtildiği üzere nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pek çok ilacın KMY'yi azalttığı ve kırık riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu ilaçların hangi mekanizma ile bu etkilere yol açtığı net olarak bilinmemektedir. Benzer yollar üzerinden etki gösteren duloksetinin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen veriler sınırlıdır. Bu çalışma ile beraber nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde sıklıkla kullanılan duloksetinin kemik metabolizması üzerine etkileri incelenmiştir. En az 3 ay duloksetin tedavisi alan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında duloksetin tedavisi alan premenopozal kadın hastalarda lomber KMY, lomber T ve Z skoru anlamlı bir şekilde daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca duloksetin kullanım süresine göre değerlendirildiğinde 3-6 ay ilaç tedavisi alan grupta lomber KMY, lomber T ve Z skorunun diğer gruplardan daha düşük olduğu, 12 ay üzerinde tedavi alanlarda ise diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Duloksetin kullanım süresinin artmasıyla lomber KMY, lomber T ve Z skorunda olumlu düzelme saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Duloksetin kullanan grupta osteokalsin, ALP ve CTX düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmış olup duloksetin monoterapisinin kemik metabolizmasını arttırdığı ve kemik döngüsünü hızlandırabileceği düşünülmüştür. Ayrıca biyokimyasal belirteçlerin artışının istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da 6 ay ve sonrasında belirginleştiği 12 ay ve sonrasında plato halinde devam ettiği görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak duloksetin tedavisi verilecek genç kadın hastalar tedavi öncesi osteoporoz risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve özellikle erken dönemde dikkatli olunmalı ve yakın takip edilmelidir. Duloksetin kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlı ve yetersiz olduğundan bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya daha önceden fibromiyalji veya nöropatik ağrı tanıları ile takipli ve en az 3 aydır duloksetin tedavisi alan 47 hasta ve duloksetin kullanmayan sağlıklı kontrol grubu 47 birey alındı. Her iki grup serum örneğinden albümin, Ca, PTH, 25(OH)D, ALP, osteokalsin, CTX ve Mg düzeyleri çalışıldı. KMY ölçümleri için tüm hastalara DXA tetkiki yapıldı. Çıkan sonuçlar hasta ve kontrol grubu arasında değerlendirildi ve duloksetinin kemik metabolizması ve KMY üzerine etkileri incelendi. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- 1- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, menarş yaşı, VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunun eğitim düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
- 2- Hasta grubunun komorbidite skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Ancak bu komorbiditeler sekonder osteoporozu yol açabilen hastalıklar değildi.
- 3- Gruplar arasında fiziksel aktivite düzeyleri, güneşe maruz kalma süreleri, sigara ve alkol kullanımı, süt ve süt ürünleri tüketimi ve kafeinli içecek tüketimi benzer olarak saptandı.
- 4- Kemik biyobelirteçlerine bakıldığında hasta grubunda Ca düzeyi istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı. ALP, osteokalsin, CTX düzeyleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. PTH, 25(OH)D, albümin, Mg, inorganik fosfor düzeyleri gruplar arasında benzer olarak bulundu. Hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını gösteren biyobelirteçlerin aynı anda hasta grubunda yüksek saptanması duloksetinin kemik metabolizmasını arttırdığını ve kemik döngüsünün hızlanmasına yol açabileceğini düşündürmekteydi.

- 5- Hasta ve kontrol grubu arasında DXA parametreleri istatistiksel olarak benzer saptandı. Duloksetin tedavisi alan grup süreye göre kıyaslandığında kemik metabolizması biyobelirteçleri benzer olarak saptandı. 3-6 ay süreyle duloksetin kullanan grupta 6-12 ay kullanan gruba göre femur boyun KMY ve femur boyun Z skoru istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı.
- 6- Kadın hasta ve kadın kontrol grubu kendi aralarında kıyaslandığında hasta grubunun Ca düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı. Kadın hasta grubunda kontrol grubuna göre ALP düzeyi istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. DXA parametreleri değerlendirildiğinde lomber total T ve Z skoru, lomber KMY değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı.
- 7- Erkek hasta ve kontrol grubu kendi aralarında kıyaslandığında kemik metabolizması biyobelirteçleri benzer olarak saptandı. DXA parametreleri değerlendirildiğinde erkek hasta ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın temel bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın kesitsel olarak planlanması başlangıçtan itibaren olan değişimlerde sorun yaratabilmektedir. Çalışma grubu heterojen bir hasta popülasyonundan oluştuğu için sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Hastalarda kullanılan doz tedavi süresi boyunca değişebildiği için doza bağımlı değişimler değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda 50 yaş altı erkek hastalar ve premenopozal kadın hastalar değerlendirilmiş olup çalışmamızın sonuçları tüm popülasyona genellenemez.

Sonuç olarak, çalışmamızda duloksetin tedavisi alan premenopozal kadın hastalarda lomber KMY, lomber T ve Z skoru kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Lomber T ve Z skoru, lomber KMY'nin 3-6 ay arasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu saptanmıştır. Duloksetin kullanım süresi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu değerlerde olumlu düzelme saptanmıştır. Kemik döngüsü biyobelirteçlerinin hasta grubunda yüksek saptanması duloksetin monoterapisinin kemik metabolizmasını artırarak, kemik döngüsünü hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle duloksetin tedavisi planlanan premenopozal kadın hastalar osteoporoz risk faktörleri açısından

sorgulanmalıdır ve kırık riski açısından erken dönemde yakın takip edilmelidir. Duloksetin monoterapisinin uzun süreli kullanımında kemik metabolizması üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışma sayısı kısıtlıdır ve bu konu üzerine prospektif olarak planlanmış daha geniş katılımlı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- 1- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*2001; 285:785–95.
- 2- Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*2018; 6(2):122-127
- 3- Lamichhane AP. Osteoporosis-an update. *J Nepal Med Assoc*2005; 44(158):60-6.
- 4- Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*2002; 77(5):453-68.
- 5- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*2003; 32(1):115-34.
- 6- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*2014; (1):CD007115.
- 7- Tachi J, Tokuda H, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Duloxetine strengthens osteoblast activation by prostaglandin E₁: Upregulation of p38 MAP kinase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*2020; 151:106481.
- 8- Grabowski P. Physiology of bone. *Endocr Dev*2009; 16:32-48.
- 9- Buck DW 2nd, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. *Plast Reconstr Surg*2012; 129(6):1314-1320.
- 10- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*2008; 3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
- 11- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 15.Baskı, Ankara:Miki Matbaacılık, 2020.
- 12- Agerbaek MO, Eriksen EF, Kragstrup J, Mosekilde L, Melsen F. A reconstruction of the remodelling cycle in normal human cortical iliac bone. *Bone Miner*1991; 12(2):101-12.
- 13- Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*2018; 55(3):308-327.
- 14- Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*2011; 6:121-45.
- 15- Kutsal YG. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1.Baskı, Ankara:Güneş Tıp Kitabevi, 2004:111-118.
- 16- Yılmaz C. *Güncel Bilgiler Işığında Tüm Yönleriyle Osteoporoz*. 1.Baskı, Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997:51-66.
- 17- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*2019; 30(1):3-44.
- 18- 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.
- 19- Zeng Q, Li N, Wang Q, Feng J, Sun D, Zhang Q, Huang J, Wen Q, Hu R, Wang L, Ma Y, Fu X, Dong S, Cheng X. The Prevalence of Osteoporosis in China, a Nationwide, Multicenter DXA Survey. *J Bone Miner Res*2019; 34(10):1789-1797.
- 20- Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*2002; 16(5):795-806.
- 21- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*2002; 359(9319):1761-7.

- 22- Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*2017; 4(1):46-56.
- 23- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*2000; 11(8):669-74.
- 24- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*2003; 32(5):468-73.
- 25- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*2006; 17(12):1726-33.
- 26- Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*2012; 23(3):949-55.
- 27- Kirazlı Y, Atamaz Çalış F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, Tuzun Ş, Gogas Yavuz D, Durmaz B, Akarirmak Ü, Bodur H, Hamuryudan V, Inceboz U, Öncel S. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos*2020; 15(1):137.
- 28- Turkish Statistical Institute. Main statistics; populationanddemography;populationprojections2018-2080. Erişim: <http://www.turkstat.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>
- 29- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*2005; 115(12):3318-25.
- 30- Kelsey JL. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. *Public Health Rep*1989; 104 Suppl(Suppl):14-20.
- 31- Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am*2012; 41(3):475-86.
- 32- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*2022; 33(10):2049-2102.
- 33- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*2014; 25(10):2359-81.
- 34- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*1988; 81(6):1804-9.
- 35- Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kerschhan-Schindl K. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease--a mini-review. *Gerontology*2009; 55(1):3-12.
- 36- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM; AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*2010; 16 Suppl 3(Suppl 3):1-37.
- 37- Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*1999; 11(4):294-300.
- 38- Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*2007; 7(3):268-72.
- 39- Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*2015; 44(3):517-30.

- 40- Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*2000; 15(12):2504-12.
- 41- Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr*1998; 68(4):859-65.
- 42- Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res*2015; 30(5):920-8.
- 43- Nelson DA, Kleerekoper M, Peterson E, Parfitt AM. Skin color and body size as risk factors for osteoporosis. *Osteoporos Int*1993; 3(1):18-23.
- 44- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*2000; 27(3):429-36.
- 45- Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*2012; 23(1):1-16.
- 46- Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J*2003; 79(932):320-3.
- 47- MacKnight JM. Osteopenia and Osteoporosis in Female Athletes. *Clin Sports Med*2017; 36(4):687-702.
- 48- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*2014; 6(5):185-202.
- 49- Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys*2010; 503(1):118-28.
- 50- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2016--Executive Summary. *Endocr Pract*2016; 22(9):1111-8.
- 51- Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, McLellan AR, Mitchell PJ, Sale JE, Wahl DA; IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int*2011; 22(7):2051-65.
- 52- Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*2017; 5(11):908-923.
- 53- Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*2017; 63(2):464-474.
- 54- Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*2018; 25(6):366-372.
- 55- Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaibh R, Risteli J, Borel O, Qvist P, Delmas PD, Foged NT, Delaissé JM. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*2003; 18(5):859-67.
- 56- Link TM, Majumdar S. Osteoporosis imaging. *Radiol Clin North Am*2003; 41(4):813-39.
- 57- Kutsal FYG. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü ve Kemik Yapımın Görüntülenmesi. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*2019; 12:47-52.
- 58- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*2006; 194(2 Suppl):S3-11.

- 59- International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions Adult. Erişim: <https://www.altecm medico.com/wp-content/uploads/2016/02/2013-ISCD-Official-Positions-%E2%80%93-Adult.pdf> Erişim Tarihi:2013
- 60- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsmann A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*2010; 182(17):1864-73.
- 61- Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*2017; 57(4):356-363.
- 62- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*2017; 76(2):318-328.
- 63- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y. National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*2013; 18(3):119-26.
- 64- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*2016; 46(3):319-329.
- 65- Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği *Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri* 1.Baskı, İstanbul:Cortex İletişim Hizmetleri 2018:30-37.
- 66- Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, Hernández JL, González Macías J. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int*2014; 25(2):525-33.
- 67- Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*2003; 42(10):1202-6.
- 68- Eyigör S, Kirazlı Y. Nöropatik ağrı açısından fibromiyalji sendromu [Fibromyalgia syndrome from the perspective of neuropathic pain]. *Agri*2008; 20(1):8-12.
- 69- Kılıç E, Özgöçmen S. Fibromiyalji ve nöropatik ağrı. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı*2012; 5(1):11-17.
- 70- Merskey H, Bogduk N. Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. Merskey, Bogduk N, Eds. *Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on Taxonomy*, Seattle: WA: IASP Press, 1994: 209-214.
- 71- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*2008; 70(18):1630-5.
- 72- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*2014; 155(4):654-662.
- 73- Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*2017; 21(6):28.
- 74- Yücel A, Cimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi [Neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment]. *Agri*2005; 17(1):5-13.
- 75- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*2008; 137(3):473-477.
- 76- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*2010; 9(8):807-19.

- 77- Ollat H, Cesaro P. Pharmacology of neuropathic pain. *Clin Neuropharmacol* **1995**; 18(5):391-404.
- 78- Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* **2000**; 61(2):169-203.
- 79- Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* **2014**; 348:f7656.
- 80- Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* **2005**; 51(Özel Ek A):1-5.
- 81- Nöropatik Ağrı Platformu. Tan E Eds. *Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 1.Baskı, İstanbul:Cortex İletişim Hizmetleri, **2009**: 12-21.
- 82- Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2019**; 33:2058738419838383.
- 83- Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático [Update in the pharmacological treatment of neuropathic pain]. *Semergen* **2019**; 45(8):535-545.
- 84- Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* **2011**; 50(5):281-94.
- 85- Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag* **2007**; 3(6):833-44.
- 86- Yüksel N. Duloksetin farmakolojisi. *Klinik Psikiyatri* **2009**; 11(Ek 1):3-8.
- 87- Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol* **2008**; 23(3):161-9.
- 88- Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95(9):4124-32.
- 89- Lavoie B, Lian JB, Mawe GM. Regulation of Bone Metabolism by Serotonin. *Adv Exp Med Biol* **2017**; 1033:35-46.
- 90- Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum* **2003**; 49(2):156-63.
- 91- Jha A, Tanwar AS, Bhargava M, Raj A, Raman S, Patil V. Prevalence of vitamin D inadequacy and bone turnover markers concerning bone mineral density in older persons. *J Med Life* **2021**; 14(3):397-401.
- 92- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**; 96(7):1911-30.
- 93- Conradie M, de Villiers T. Premenopausal osteoporosis. *Climacteric* **2022**; 25(1):73-80.
- 94- Akin B, Kelle B, Kozanoglu E. The Effect of Pregabalin on Bone Metabolism. *J Clin Densitom* **2022**; 25(2):223-229.
- 95- Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML, Bruyère O, Compston J, Ducy P, Ferrari S, Harvey NC, Kanis JA, Karsenty G, Laslop A, Rabenda V, Vestergaard P. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone* **2012**; 51(3):606-13.
- 96- Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* **1999**; 159(5):484-90.

- 97- Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* **1998**; 351(9112):1303-7.
- 98- Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* **2008**; 28(4):411-7.
- 99- Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; 10:CD006533.
- 100- Fekete S, Simko J, Mzik M, Karesova I, Zivna H, Zivny P, Pavliková L, Palicka V. Negative effect of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy on rat bone tissue after orchidectomy. *Eur J Pharmacol* **2015**; 761:65-9.
- 101- Genant HK. Radiology of osteoporosis. In: Favus MJ, Eds. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism*, New York:Raven Press, **1993**: 229-240.
- 102- Durosier-Izart C, Biver E, Merminod F, van Rietbergen B, Chevalley T, Herrmann FR, Ferrari SL, Rizzoli R. Peripheral skeleton bone strength is positively correlated with total and dairy protein intakes in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* **2017**; 105(2):513-525.
- 103- Feskanich D, Meyer HE, Fung TT, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* **2018**; 29(2):385-396.
- 104- Chen GC, Wang Y, Tong X, Szeto IMY, Smit G, Li ZN, Qin LQ. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* **2017**; 56(8):2565-2575.
- 105- Berman NK, Honig S, Cronstein BN, Pillinger MH. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int* **2022**; 33(6):1235-1241.
- 106- Rawson KS, Dixon D, Civitelli R, Peterson TR, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Lenze EJ. Bone Turnover with Venlafaxine Treatment in Older Adults with Depression. *J Am Geriatr Soc* **2017**; 65(9):2057-2063.
- 107- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* **2008**; 82(2):92-101.
- 108- Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* **2013**; 24(1):121-37.
- 109- Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* **1998**; 339(13):875-82.
- 110- Lanteigne A, Sheu YH, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Swanson SA, Miller M. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor and selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of fractures: a new-user cohort study among US adults aged 50 years and older. *CNS Drugs* **2015**; 29(3):245-52.
- 111- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* **2007**; 167(2):188-94.
- 112- Wang CY, Fu SH, Wang CL, Chen PJ, Wu FL, Hsiao FY. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporos Int* **2016**; 27(1):57-63.
- 113- Ferroni L, Gardin C, Bellin G, Vindigni V, Pavan C, Zavan B. Effects of novel antidepressant drugs on mesenchymal stem cell physiology. *Biomed Pharmacother* **2019**; 114:108853.

- 114- Tachi J, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Tokuda H, Kozawa O, Iida H.** Duloxetine suppresses BMP-4-induced release of osteoprotegerin via inhibition of the SMAD signaling pathway in osteoblasts. *Biochem Cell Biol***2021**; 99(5):578-586.
- 115- Zhou W, Zhou W, Bi Y, Zhou Z, Zhou Z, Chen S, Xie G, Lian Z, Yuan G, Yao G.** Antidepressant duloxetine hydrochloride protects against ovariectomy-induced bone loss in mice by inhibiting osteoclast differentiation. *Biomed Pharmacother***2023**;168:115810.



EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Nöropatik ağrı; herhangi bir nedene bağlı olarak sinirlerde aşırı eksitabilite ile oluşan bir durumdur. Diyabet (şeker), periferik sinir yaralanmaları, bazı ilaç kullanım sonrası, bel ve boyun fitiklarında ve bunların haricinde birçok durumda ortaya çıkabilmektedir. Ağrı, elektriklenme, yanma, sıcak ya da soğuk hissi gibi semptomlar ile kendini gösterir.

Fibromiyalji (FM); nedeni bilinmeyen ve kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize ve beraberinde yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl bağırsak sendromu gibi farklı sistemleri içeren klinik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. FM etiopatogenezine yönelik yapılan çalışmalar nöropatik ağrı oluşumunda yer alan birçok mekanizmanın ortak olduğunu ortaya koymaktadır. Patogenezdeki benzer yanlarının dışında tedavi yaklaşımlarının da benzer olması nöropatik ağrı olarak algılanması gerektiğini desteklemektedir.

Duloksetin nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Bu hastalıklarda etkinliği bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Literatürde duloksetinin osteoblastik aktiviteyi artırıp osteoporozu önleyebileceğini öngören çalışmalar vardır.

Biz bu çalışmada nöropatik ağrı veya fibromiyalji tanısı ile duloksetin kullanan hastaların kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmada herhangi bir yeni ya da ek ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Hastalardan her hastadan istenecek olan kan tetkikleri ve osteokalsin, CTX(Tip 1 C-terminal telopeptid) istenecek ve DXA (kemik dansitometresi) çekimi yapılması istenecektir.

Araştırmamıza katılım tamamen isteğe bağlı olup katılımın herhangi bir maddi getirisi bulunmamaktadır. Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Yukarıda belirtilen yazıyı okudum ve kendi isteğimle çalışmaya katılmayı kabul ediyorum

KATILIMCI ADI SOYADI:

TANIK ADI SOYADI:

TARİH:

İMZA:

TARİH:

İMZA:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

TARİH:

İMZA:

Ek-2. Veri Toplama Formu

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Dosya no:

Cinsiyet:

Yaş:

Telefon:

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Eğitim düzeyi:

Mesleği:

Menarş yaşı:

Doğum sayısı:

Operasyon öyküsü:

İlaç kullanımı:

Genel fizik muayenede rastlanan ek bulgular:

Duloksetin başlamayı gerektiren neden:

Duloksetin kullanım dozu ve kullanım süresi:

<p>Güneşe maruziyet süresi</p> <p>a)haftada 1 saatten az b)haftada 1-2 saat c)haftada 2-4 saat d)haftada 4-7 saat e)haftada 7 saatten fazla</p>	<p>Diyette süt ve süt ürünleri alımı</p> <p>(1 bardak süt, 1 kibrit kutusu peynir, 1 kase yoğurt birer porsiyon kabul edilir.)</p> <p>a)günde 1 porsiyondan az b)günde 1-2 porsiyon c)günde 3-4 porsiyon d)günde 4 porsiyondan fazla</p>
<p>Fiziksel aktivite düzeyi:</p> <p>a)haftada 1 saatten az b)haftada 1-2 saat c)haftada 2-4 saat d)haftada 4-7 saat e)haftada 7 saatten fazla</p>	<p>Kafeinli gıda tüketim düzeyi</p> <p>a)yok b)günde 1-2 fincan c)günde 2-4 fincan d)günde 4 fincandan fazla</p>
<p>Sigara</p> <p>a)var b)yok</p>	<p>Alkol</p> <p>a)var b)yok</p>

Tetkikler:

Wbc:	AST:
Hgb:	ALT:
Hct:	Ca:
Plt:	İnorganik fosfor:
ESH:	Serum albümin:
TSH:	PTH:
Vitamin B12:	25(OH) vit D:
BUN:	Osteokalsin:
Kre:	C-TX:
ALP:	Mg:

DXA Değerleri:

L1-L4 T skoru:

L1-L4 Z skoru:

Lomber KMY:

Femur Total T skoru:

Femur Total Z skoru:

Femur Total KMY:

Femur Boyun T skoru:

Femur Boyun Z skoru:

Femur Boyun KMY:

Ek-3. Komorbidite Anketi

Problem	Probleminiz var mı?	Tedavi alıyormusunuz?	Aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?
	Hayır (0) Evet(1)	Hayır(0) Evet(1)	Hayır(0) Evet(1)
Kalp hastalığı			
Akciğer hastalığı			
Hipertansiyon			
Diyabet			
Böbrek hastalığı			
Karaciğer hastalığı			
Ülser veya mide hastalığı			
Anemi veya başka kan hastalığı			
Depresyon			
Kanser			
Osteoartrit veya RA			
Sırt ağrısı			
Diğer (.....)			
Diğer (.....)			
Diğer (.....)			

Komorbidite Skoru: