



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROZ HASTALARINDA BİFOSFANAT TEDAVİSİNİN
KEMİK KIRIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ASAN NAJAT ALI ALI**

ANKARA, 2023



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OSTEOPOROZ HASTALARINDA BİFOSFONAT TEDAVİSİNİN
KEMİK KIRIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

(Proje No: KA22/155)

DR. ASAN NAJAT ALI ALI
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA, 2023

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK*'e teşekkürü bir borç bilirim.

Aile Hekimliği ihtisasına başladığım ilk günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, iyi birer hekim olarak yetişmemiz için her türlü imkanı sağlayan, çok yönlü insanlar olabilmemize olanak tanıyan aynı zamanda tez danışmanım olan Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a, bilgisi, çözüm odaklı yaklaşım tarzı, tez hazırlık sürecinde sonsuz sabrı ile desteklerini esirgemeyen bir diğer danışmanım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ*'e, ihtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı saydığım hocalarım *Uzm. Dr. Funda Salgür*'e sonsuz teşekkür ederim.

Varlıkları ile güven veren, hayatımı güzelleştiren sevgili Aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. ASAN NAJAT ALI ALI

Aralık, 2022

ÖZET

Giriş: Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma, kemik yapısında bozulma ve kırık riski ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. Yaşlı nüfusun giderek artması osteoporozu ve buna bağlı kemik kırık riskini arttırmaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, osteoporoz nedeni ile takibe alınan ve tedavi için bifosfonat kullanan hastalarda bifosfonatın kemik mineral dansitesi, hastanın biyokimyasal parametreleri ve patolojik kırık oluşumu ile olan ilişkilerini irdelemek ve birinci basamak hekimlerinin bu bağlamdaki bilgilerine katkıda bulunmaktır.

Gereç ve yöntem: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde osteoporoz tanısı alıp bifosfonat tedavisine başlanan 50 yaş üzeri kadın ve 60 yaş üzeri erkek cinsiyette olan tüm hastalar incelenmiştir. Bifosfonat tedavisi alan hastaların kullandıkları ilaçlar, tedavi süresi, varsa tedavi sırasında oluşan fraktürler ve bölgeleri değerlendirildi. Veriler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi hasta elektronik veri tabanından alındı. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu ölçümleri, kullandıkları ilacın türü, ilacı kullandıkları süre, osteoporoz tanı konulmasından itibaren oluşan kırık sayıları araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 341 hastanın %86'sı kadın hasta idi ve yaş ortalaması 70 olarak saptandı. Bifosfonat kullanım süresi ortalama 3,6 yıl olarak saptanmış ve kadın ve erkek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm hastalarda tüm seviye KMY skorlarında, bifosfonat tedavisi sonrasında anlamlı yükselme saptandı ($p<0,01$). Tüm hastaların serum Kalsiyum, Fosfor ve Mg değerlerinde bifosfonat tedavisi sonrası anlamlı yükselme saptandı ($p<0,01$). Bifosfonat kullanım süresi ile L1-L4 ve Femur total skorları tedavi öncesi ve sonrası farkları arasında pozitif korelasyon saptandı. Çalışma popülasyonunda toplam 3 hastada (%1,17) fraktür tespit edildi.

Sonuç: Osteoporoz, yaygın olarak yaşlı kadınları tutan, klinik önemi yüksek bir hastalıktır. Yaşlı hastalarda osteoporoz hastalığında bifosfonat kullanımının osteoporoz şiddetlenmesini yavaşlattığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Alendronat, osteoporoz, patolojik kırık

SUMMARY

Introduction: Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass, deterioration in bone structure, and risk of fracture. The gradual increase in the elderly increases the risk of osteoporosis and related bone fracture.

Objective: This study examined the relationship of bisphosphonate with bone mineral density, biochemical parameters of the patient, and pathological fracture formation in patients followed up for osteoporosis and using bisphosphonate for treatment, and to contribute to the knowledge of primary care physicians in this context.

Material and method: All patients over 50 and men over 60 years of age between 2011 and 2021, who were diagnosed with osteoporosis and started bisphosphonate therapy in Başkent University Ankara Hospital, were examined. The drugs used by the patients receiving bisphosphonate therapy, duration of treatment, fractures, if any, and affected sites were evaluated. Data were obtained from the electronic patient database of Başkent University Ankara Hospital. The BMD measurements, type of used drug and duration, whether the drug was discontinued, possible side effects, and number of fractures since diagnosis were investigated. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: Of the 341 patients included in the study, 86% were female, and the mean age was 70. The mean duration of bisphosphonate use was 3.6 years, and the difference between men and women was not statistically significant. A significant increase was detected in all-level BMD scores in all patients after bisphosphonate treatment ($p < 0.01$). There was a significant increase in serum Calcium, Phosphorus and Mg values of all patients after bisphosphonate treatment ($p < 0.01$). A positive correlation was found between the duration of bisphosphonate use and the pre-and post-treatment differences in L1-L4 and Frmut total scores. Fractures were detected in 3 patients (1.17%) in the study population.

Conclusion: Osteoporosis is a disease of high clinical importance that commonly affects elderly women. It has been observed that the use of bisphosphonates in osteoporosis disease in elderly patients slows the exacerbation of osteoporosis.

Keywords: Alendronate, osteoporosis, pathological fracture

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Osteoporoz Tanımı.....	3
2.2. Osteoporoz Tarihçesi	4
2.3 Osteoporoz Epidemiyolojisi.....	5
2.3.1 Postmenopozal kadında osteoporoz epidemiyoloji	5
2.3.2 Premenopozal kadında Osteoporoz Epidemiyolojisi	6
2.3.3 Erkeklerde osteoporoz epidemiyolojisi.....	6
2.4 Osteoporoz Patofizyolojisi	7
2.4.2 Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler	9
2.4.2.1. Östrojen.....	9
2.4.2.2. D vitamini	9
2.4.2.3. Kalsitonin	9
2.4.2.4. Paratiroid hormonu (PTH)	10

2.4.2.5. Tiroid hormonları	10
2.4.2.6. Glukokortikoidler	11
2.5 Osteoporoz Sınıflandırılması.....	11
2.5.1 Primer Osteoporoz	12
2.5.1.1 Postmenopozal Osteoporoz (Tip 1).....	12
2.5.1.2 Senil Osteoporoz (Tip 2).....	12
2.5.2 Sekonder Osteoporoz	13
2.6 Risk Faktörleri	13
2.6.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri	14
2.6.1.1 Genetik	14
2.6.1.2 Hormonal Nedenler	14
2.6.1.3 Yaş, Cinsiyet ve Irk.....	15
2.6.2 Değiştirilebilir (Önlenebilir) Risk Faktörleri	15
2.6.2.1 Vücut Ağırlığı ve vücut tipi	15
2.6.2.2 Beslenme	16
2.6.2.3 Sigara ve Alkol.....	17
2.6.2.4 Fiziksel Aktivite	18
2.6.2.5 İlaçlar.....	18
2.6.2.5 Tiroid İlaçları	19
2.6.2.6 Aromataz İnhibitörleri (AI).....	19
2.6.2.7Antikonvülsanlar	19
2.6.2.8 Warfarin	20
2.8 Osteoporoz Taraması.....	20
2.8.1 KMY Sonuçlarının Yorumlanması	22
2.8.2 KMY Ölçüm Bölgeleri.....	22
2.8.3 KMY Ölçüm Sıklığı.....	22
2.8.4 Kantitatif Komputerize Tomografi (KCT) ile KMY Ölçümü.....	23
2.8.5 Vertebral Görüntüleme	23
2.8.6 Osteoporozda Laboratuvar Değerlendirme	24
2.8.7 KMY Ölçüm Endikasyonları	25

2.9 Osteoporoz Tedavisi.....	26
2.9.1 Osteoporoz Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	26
2.9.1.1 Beslenme	26
2.9.1.2 Fiziksel Aktivite	26
2.9.1.3 Kalsiyum/D vitamini.....	27
2.9.2 Osteoporoz Farmakolojik Tedavi.....	27
2.9.2.1 Antirezorptif Ajanlar	28
2.9.2.2 Seçici Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)	32
2.9.2.3 Anabolik ajanlar	32
2.9.2.4 Kalsitonin	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1 Çalışma Hastalarının Toplanması	34
3.2 Etik kurul.....	35
3.3 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	69

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
Aİ:	Aromataz İnhibitörleri
DXA:	Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri
FDA:	Food and Drug Administration
FRAX:	Fracture Risk Assessment Tool
GnRH:	Gonadotrophin Releasing Hormone
HRpQCT:	Measures of Bone Microarchitecture Predict Fracture
IGF:	Insulin-Like Growth Factor
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
ISCD:	International Society for Clinical Densitometry
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
OP:	Osteoporoz
PTH:	Paratiroid Hormon
RANK-L:	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
SERM:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SSRI:	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TEMĐ:	Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TGF- β :	Transforming Growth Faktör Beta
TKK:	Tepe Kemik Kütlesi
TNF:	Tümör Nekrozis Faktörler
TSH:	Thyroid Stimulating Hormone
WHO:	World Health Organisation
CYP:	Sitokrom P450 enzim

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü'nün osteoporoz için kmy eşik değerleri (13).....	4
Tablo 2. Değişik açılardan oluşturulan osteoporoz sınıflamaları:.....	11
Tablo 3. Tip 1 ve tip 11 osteoporoz karşılaştırması	13
Tablo 4. Temd kılavuzuna (yaş gurubu ve cinsiyete) göre osteoporoz taraması yapılması uygun görülen hastaların risk faktörleri*.....	21
Tablo 5. Vertebra görüntüleme.....	24
Tablo 6. Kemik döngüsünde rol alan biyokimyasal belirteçler.....	25
Tablo 7. Çalışma takvimi, aralık 2021-aralık 2022.....	35
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması değerleri ve cinsiyete göre bifosfonat kullanım süresi ortalama değerleri karşılaştırması.	38
Tablo 9. Osteoporoz nedeni ile takip edilen tüm hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç kmy değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol kmy değerlerinin karşılaştırması.	39
Tablo 10. Osteoporoz nedeni ile takip edilen tüm hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç serum biyokimya değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol serum biyokimya değerlerinin karşılaştırması	40
Tablo 11. Osteoporoz nedeni ile takip edilen kadın ve erkek hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç kmy değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol kmy değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması	41
Tablo 12. Osteoporoz nedeni ile takip edilen kadın ve erkek hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç serum biyokimya değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol serum biyokimya değerlerinin cinsiyete göre karşılaş	42
Tablo 13. Osteoporoz hastalarının başlangıç kmy değerleri ile bifosfonat tedavisi sonrası ölçülen kontrol kmy değerleri farkının bifosfonat kullanım süresi ile korelasyon değerlendirmesi	43

Tablo 14. Osteoporoz hastalarının tedavi öncesi başlangıç kmy değerleri ile bifosfonat tedavi sonrası ölçülen kontrol kmy değerleri farkının bifosfonat kullanım süreleri ile ilişkisi	44
Tablo 15. Osteoporoz hastalarının başlangıç kmy değerleri ile bifosfonat tedavisi sonrası ölçülen kontrol kmy değerleri farkının bifosfonat kullanım süreleri ile yıllara göre ayrılmış grupların ayrı ayrı korelasyon değerlendirmesi	45
Tablo 16. Osteoporoz nedeni ile bifosfonat kullanan ve fraktür gelişen hastaların klinik ve demografik bilgileri.....	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 50 yaş üstü kadın ve 60 yaş üstü erkek osteoporoz hastalarının cinsiyete göre dağılımları.....	37
Şekil 2. Tedavi öncesi/sonrası kmy değişim grafiği	39
Şekil 3. Laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin tedavi öncesi/sonrası değişimi.	40



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üstü kişileri yaşlı kategorisinde değerlendirmektedir (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 65 yaş ve üzeri nüfus her yıl %5 oranında artmaktadır (2). DSÖ verilerine göre yaşlı nüfus 2050'de 2 milyar kişiye ulaşacak, yani toplam nüfusun %22'sini oluşturacaktır (3). Yaşla beraber, toplumda gözlenen bedensel engeller ve disfonksiyonel durumlarla karşılaşma olasılığımız artmaktadır. Bu nedenle yaşlılığa özgü sağlık sorunlarının tanımlanması ve önlenmesi giderek daha önemli bir konu haline gelmektedir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ortalama yaşam süresi giderek artmakta ve kas-iskelet sisteminin dejeneratif hastalıkları da yaşla birlikte artış göstermektedir (4). Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma, kemik yapısında bozulma ve kırık riski ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (5).

Türkiye’de nüfus giderek yaşlanmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre son 10 yılda yaşlı nüfusu %22,5 artmıştır. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2025 yılında %11,0 olacağı ve 2080’e kadar artarak %25,6 olacağı tahmin edilmektedir (6). Başta Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Türkiye Jinekoloji ve Obstetri Derneği, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) gibi sivil ve resmi organizasyonlar 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar ile düşük kemik kütlesi belirtileri veya kırık riski olan erkekler için Kemik Mineral Yoğunluğun (KMY) değerlendirilmesini önermiştir (7). Ek olarak postmenopozal dönemdeki kadınların da osteoporoz açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (8, 9). Osteoporoz sonucunda gelişen kemik kırıkları hastaların mortalite ve morbiditelerini olumsuz etkileyebilmektedir. Osteoporozun tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları bulunmaktadır. Tedavide asıl amaç kırıkların önlenmesi olup, klinik pratikte en önemli seçeneklerden bir tanesi bifosfonatdır. Nüfus projeksiyonuna göre aile hekimlerine kayıtlı yaşlı nüfus da giderek artacağından, yaşlı nüfusa yönelik sunulan birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemi de artmaktadır. Her ne kadar günümüzde birinci basamak sağlık hizmetlerinde bifosfonatın reçete edilmesi engellenmiş olsa da aile hekimlerinin bu hastalığın toplumsal değerlendirmesinin yapmak, takibini yapmak ve taramalarını yapmak gibi sorumlulukları bulunmaktadır. Sunulan hizmetlerin kapsamında osteoporozun 65 yaş ve üzeri kişiler ve postmenopozal dönemdeki

kadınlarda değerlendirilmesi, tedavi altında olan hastaların takiplerinin yapılması önemlidir. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi elektronik tıbbi kayıtlarından faydalanarak, hastaneye başvurmuş ve tedavi görmüş hastalarda tedavide en önemli seçenek olan bifosfonatın kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası KMY skorlarını incelemeyi, laboratuvar değerleri (D vitamini, kalsiyum, fosfor ve magnezyum) üzerine etkisini değerlendirmeyi ve kullanım süresinin KMY skorları ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Osteoporoz Tanımı

Osteoporozda (OP), iskelet sisteminin en önemli yapısı olan kemiklerde kütle azalması ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize olup aynı zamanda kemiklerde kırılma riskinde ve fragilitede artışa neden olan sistemik bir hastalıktır (10). Östrojen, iskelet büyümesinde ve kemik homeostazında temel bir rol oynar. Kadınlarda menopoza sonrası dönemde östrojen eksikliği sıklıkla osteoklastik kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. Dolayısıyla kadınların bu özel dönemi ve hormonal değişim osteoporoz riskini artırmaktadır (11). Artan yaşlı nüfusa sahip ülkelerde, osteoporoz en yaygın kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir.

Kemikler, doğumdan ergenliğe kadar büyüyen ve gelişen, sürekli yıkım ve yapım döngüsü içinde olan dinamik bir yapıdadırlar. Büyüme süreci sonucunda kemik yapımının pozitif olduğu sahip olunan en yüksek kemik kütle seviyesine Tepe kemik Kütlesi (TKK) denilmektedir (12). TKK %60-80 genetik kökenlidir bununla birlikte çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Kemik kütlesi kızlarda 12-13 yaşlarında erkeklerde ise 16-17 yaşlarında tepe noktaya çıkar ve sürekli kendini yeniler. 30'lu yaşlara kadar ise bu tepe noktası korunurken yaş ilerledikçe ve özellikle kadınlarda menopoza dönemiyle birlikte kemik kütlesinde kayıplar oluşmaya başlar. Hayat boyunca kemik kaybı kadınlarda %40-50 düzeyindedir ve menopozun ilk 5-10 yılında en hızlı kayıp süreci yaşanmaktadır. Erkeklerde ise kemik kaybı yaşam boyu %20-30 oranındadır. Kemik kütlesindeki azalma tepe kemik kütle seviyesi (TKK), genetik, cinsiyet, yaş, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite ile de ilişkilidir. Kemik yapım ve yıkım döngüsünde yıkımın yapımda fazla olduğu durumda kırıklar ile orantılı olan kemik kayıpları başlar ve ilerledikçe osteoporoz ile sonuçlanır (13).

Kemik yoğunluğuna bağlı kırık ve kırık sonrası komplikasyon riskinin artması sonucunda KMY ölçülmesiyle osteoporoz tanısı konulur. DSÖ'nün KMY'ye göre osteoporoz sınıflaması Tablo-1'de (13) gösterilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü’nün osteoporoz için KMY eşik değerleri.

Sınıflama	KMY	T Skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının -1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının -1,0 ve -2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının -2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da Yerleşmiş Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının -2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

2.2. Osteoporoz Tarihçesi

Osteoporoz tanı ve değerlendirmesi son üç yüzyıla dayanmasına rağmen bundan 4 bin yıl önce Mısırlı kadınları etkilediği ve binlerce yıldır insanlıkta var olduğu tarihsel kayıtlardan da bilinmektedir. 250 yıl önce (1728-93) ünlü anatomist ve cerrah John Hunter incelediği 9 farklı kemik yapı üzerindeki yıkım ve yapım süreçleri ile kemikte yeniden biçimlenme geliştiğini gözlemlemiştir (14). Yine başka bir anatomist ve cerrah Sir Astley Cooper (1768-1841) yıllarında yaşlandıkça kemik yoğunluğundaki düşmenin kırık riskini arttırdığını ileri sürmüştür (15). (1777-1835) yıllarında ise bir patolog olan Jean Georges Lopstein diğer kemiklerle karşılaştırdığında hastalıklı gözüken daha büyük delikleri ifade etmek için gözenekli kemik veya osteoporoz anlamına gelen ‘Porous bone’ terimini geliştirmiştir (16). Östrojen seviyesinin kemik yoğunluğunu etkileyebileceğini ilk kez (1875-1949) yıllarında Preston Kyes ve Potter hayvanlar üzerinde gözlemlemiştir (17). Daha sonra bu bilgiler ışığında (1900-1969) yılları arasında Fuller Albright östrojen eksikliği nedeniyle menopoza sonrası kadınların özellikle de erken menopoza girenlerin osteoporozla ilgili kırıklara daha duyarlı hale geldiğini keşfetmiştir (15).

Bu ve benzeri pek çok çalışmalarla osteoporotik süreçler ve bozukluklar giderek gündemimize yerleşmiş ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin de önemli konularından biri haline gelmiştir.

2.3 Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporozun klinik önemi giderek daha belirgin hale gelmektedir. Osteoporoz kırıkları artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca kırıkların tedavisine ayrılan bütçe ve iş gücü kaybı, hastalığın ülke genelinde ve dünya çapında önemli bir mali sorun haline gelmesine neden olmaktadır. (18). Dünyada 200 milyon insandan fazla etkileyen osteoporozun bir sonucu olarak her yıl yaklaşık 8,9 milyon hastada kırık meydana gelmektedir (19). Amerika, Avrupa ve Japonya’da osteoporozun toplam 75 milyon kişide görüldüğü düşünülmektedir. Avrupa’da 2025 yılına gelindiğinde yaklaşık 33,9 milyon kişinin osteoporoz tanısı alabileceği tahmin edilmektedir (10).

Osteoporoz derneği ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)’in beraber yürüttüğü 26,424 hastayla yapılan çalışmada Türkiye’de kadınların %12,9’unda erkeklerde %7,5’unda osteoporoz tespit edilmiştir (20). Türk Osteoporoz Derneği 2010 verilerini kullanarak 2011 yılında FRACTURK çalışmasını yayınlamış ve 50 yaş üstü kişilerin %50’sinde osteopeni, %25’inde osteoporoz olduğunu tespit etmiştir. 50 yaş ve üzeri kişilerde osteoporoz kadınlarda %12,9, erkeklerde %7,5 oranında; 80 yaş ve üzerinde erkeklerde %22,4, kadınlarda ise %37,7 oranında görülmektedir (21). Erkeklerde hayatlarının geri kalanında kalça kırığı gelişme olasılığı %3,5; kadınlarda ise %14,6’dır. Ülkemizde 2009 yılında oluşan kalça kırıklarının %73’ünü kadınlarda oluşturmuştur. Bu oranlara göre, ülkemizde 2035’te bu insidans değişmese bile 64.000 kalça kırığının gelişeceği tahmin edilmektedir (21, 22).

2.3.1 Postmenopozal kadında osteoporoz epidemiyoloji

Osteoporoz vakalarının yaklaşık %80’ini menopoz sonrası dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır. Elli yaşta, kadın cinsiyette kırık gelişme riski erkeklere göre 3 kat daha fazladır (8, 23). Kadınlarda perimenopozal dönemde başlayan ve postmenopozal dönemde devam eden hormonal değişiklikler, hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik kitle kaybı son adet döneminden 3-5 yıl önce hızlanmakta ve 3-5 yıl sonra yavaşlamaktadır. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %1 iken, menopoza

geçiş döneminin tamamında ise toplam kayıp yaklaşık %10'dur (24). Kırık, postmenopozal osteoporozun tek önemli bulgusudur. Kemik yoğunluğunun nispeten daha düşük olduğu alanlarda düşme veya travma ile kırık meydana gelebilir. Özel olarak vertebral çökme kırıkları, düşme veya travma olmaksızın günlük aktiviteler sırasında da spontan olarak gelişebilir. Kalça kırıkları, osteoporozun en ciddi komplikasyonudur. Bu durumun meydana geldiği kadınlarda ilk iki yılda mortalite %12-20 olarak raporlanmıştır (25).

2.3.2 Premenopozal kadında Osteoporoz Epidemiyolojisi

Premenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi, düşük TTK nedeniyle, ya da TTK oluştuktan sonra çeşitli sebepler nedeni ile kemik kütlesinde kayıplarla oluşmaktadır. Normal süreçlerde TTK'ne 18 yaşında tamamlanır ve 30 yaşa kadar aynı seviyelerde devam etmektedir, ancak menopoza sonra TTK, en önemlisi östrojen azalması olmak üzere birçok faktör etkisi ile azalmaya başlamaktadır (26). KMY ölçümünde Z skoru kullanılmalıdır. Osteopeni ya da osteoporoz tanısında; Z skoru -2 ya da daha düşük olanlar “yaşı için beklenenden daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip” olarak yorumlanırken, bu değerden yüksek olanlar “yaşı için beklenen kemik yoğunluk değerine sahip” olarak değerlendirilirler (27).

2.3.3 Erkeklerde osteoporoz epidemiyolojisi

Osteoporozun ağırlıklı olarak kadınları etkilediği kanıtlanan bir bilgidir. Dünyada yılda 9 milyon osteoporotik kırık gelişirken %39'u erkeklerde görülür. ABD'de 8 milyondan fazla osteoporozlu ya da düşük KMY erkekte bulunmaktadır. Kalça kırığı sonrası mortalite riski erkeklerde 2 kat fazladır. Erkeklerde osteoporoz kadınlardan 10 yıl daha geç gelişir (28). Altmış yaşında bir erkeğin osteoporozla bağlı kırık gelişmek risk olasılığı %25'tir (29). Doksan yaşlarda , her altı erkekten birinde kalça kırığı olacağı tahmin etmektedir. Yaşlı erkeklerde osteoporosis nedeni kırık oranı kadınlara göre üçte bir (%5-6'ya karşı %16-18) (30). Erkekler kadınlara göre majör kırıklar nedeni ile mortalite daha yüksektir (31). Erkekler kadınlara kıyasla

osteoporoz yönünden daha az değerlendirilmekte ve kalça kırığı sonrası antirezorptif tedavi alma olasılığı daha düşük düzeyde kalmaktadır (32).

2.4 Osteoporoz Patofizyolojisi

Kemik dokuda, günlük bel oranda mineral rezorpsiyonunu ve bunu kompanse eden yeni mineral birikimi meydana gelmektedir. Fizyolojik olarak meydana gelen bu yapım ve yıkım dengesine yeniden şekillenme denir. Kemik dokuda bulunan hücreler, özellikle osteblastlar ve osteoklastlar yeniden şekillenme için temel unsurlardır. Dolaşımdaki hematopoetik fagositik mononükleer kök hücrelerden köken alan osteoklastlar kemik yüzeye tutunup matür hale gelirler. Osteoklastlar, salgıladıkları litik enzimler ve oluşturdukları asidik mikro çevre sayesinde rezorptif hasar oluşturur ve yıkımı başlatıp mineral rezorpsiyonunu sağlar. Dolaşımdaki osteoprogenitör hücrelerse bu bölgeye gelerek, olgunlaşıp matür osteoblastlara dönüşerek yeni kemik yapımını sağlarlar (33). Bu hücreler bütünü “Temel Multiselüler Ünite” olarak isimlendirilir. Kemik, doku yapım ve yıkımın sürekli devam ettiği dinamik bir yapıdır. Kemik yapımı, ergenlik ve genç erişkinlik sürecinde daha baskındır. Kemik kütlelerinin yetersizliğinin temelinde, özellikle yaşla birlikte ortaya çıkan histolojik, hücresel ve hormonal değişiklikler bulunmaktadır. Büyüme süreci sonunda ulaşılan en yüksek kemik kütle seviyesine Tepe Kemik Kütle (TKK) denmektedir. TKK’yi çevresel faktörler etkilese de asıl belirleyicisi genetikdir. Yirmili yaşlarda kemik kütleleri tepe noktaya ulaştıktan sonra sürekli kendini yenilemeye devam eder (34). TKK, otuzlu yaşlara kadar korunur. Hayat boyu kemik kaybı kadınlarda %40–50, erkeklerde %20–30 oranında görülmektedir. Çocukluk çağına beslenme ve adolesan dönemde yapılan egzersizler, kemik kütlelerinde önemli etkileri bulunan çevresel faktörlerdir. Bu dönemde seks hormonları düzeyi de kemik kütlelerini etkilemektedir (35). Osteoporoz gelişimine katkıda bulunan genlere bakacak olursak; “transforming growth faktör beta (TGF- β)” ve interlökin-6 (IL-6)’yı kodlayan genlerin, aktif vitamin D3, östradiol ve paratiroid hormon (PTH) reseptörlerindeki anormalliklerin TKK’ne ulaşma ve yeniden şekillenme süreci ile ilişkili olduğunu görmekteyiz (36). Postmenopozal dönem kemik kaybının yoğun bir şekilde gerçekleştiği zaman dilimidir. Menopozun ilk 5 ila 7 yılında kadınlar kemik kütlelerinin yaklaşık %12’sini kaybeder ve bu kayıp DXA’da ölçülen T skorunda 1 birim azalmaya eşdeğerdir (37). Östrojen, osteoklast aktivitesini

“Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand 5 (RANK-L)” üretimini baskılayarak inhibe eder ve östrojen yoksunluğu bu inhibisyonu ortadan kaldırarak kemik kütlesi kaybına neden olur. RANK-L osteoklast sayı ve aktivitesini artırarak yıkımı arttırdığı gibi, osteoblastların RANK-L üretimi ve aktivitesini azaltan osteoprotegerin üretimini de azaltmaktadır. Östrojen yoksunluğu ayrıca, muhtemelen kemik dokuda östrojen eksikliğine bağlı plazmaya kalsiyum salınımına sekonder olarak azalan bağırsak kalsiyum emilimi ve artan idrar kalsiyum kaybı ve bunun sonucunda paratiroid hormon seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (38). Menopozla birlikte hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı gerçekleşmektedir ancak trabeküler kemik kaybı daha belirgindir (39). Kortikal kemik, artmış endosteal ve intrakortikal rezorpsiyon sebebiyle daha porotik ve ince hale gelir. Hareketin azalması veya kullanmama, artan endosteal kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik oluşumu ile iskelet üzerinde benzer etkilere sahiptir (40). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda menopozun iskelet sisteminde en belirgin etkisi, artmış iskelet yükü olmadığında, erken yeniden şekillenmenin iki katına çıkması ve 10–15 yıl sonra üç katına çıkmasıdır. Bu artan yeniden şekillenme oranları, osteoporotik kırığı olan hastaların çoğunda devam eder, ancak %5'inde bu oranda azalma gözlenebilmektedir (37). Menopozda östrojen yoksunluğunun bir diğer etkisi, osteoblastları da etkileyen inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasıdır. Östrojen eksikliği T-hücre aktivasyonunu artırmaktadır (41). Aktive olan T hücreleri, osteoklast aktivitesini uyaran ve osteoblastları inhibe eden sitokinler üretebilir. En yaygın iki sitokin, tümör nekrozis faktörler (TNF) ve interlökin 1'dir (IL-1). Bu sitokinler osteoklast aktivitesini uyarmakla kalmaz, osteoklastların apoptozlarını da engelleyerek yaşam sürelerini uzatırlar. Hücre içi reaktif oksijen türlerinden (ROT) kaynaklanan yaşlanma yeni bir kavram değildir, ancak son zamanlarda özellikle yaşlılıkta osteoporoza katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (42). ROT, yağ asidi oksidasyonu sırasında ve inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilir. Vücut kendini bu etkilerin bazılarından koruyabilir, ancak bu yetenek yaşla birlikte azalmaktadır (43). ROT'lara karşı koruma yeteneği azaltılan farelerde yapılan bir çalışmalarında, osteoblast ve osteosit apoptozisinin arttığı ve kemik kütlesinde azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir (42).

2.4.2 Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler

2.4.2.1. Östrojen

Seks hormonlarının kas iskelet sistemi üzerinde belirgin derecede etkileri mevcuttur. İskelet büyümesi ve maturasyonu suresince, kadınlarda östrojenin, erkeklerde ise androjenlerin majör etkileri bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışmada östrojen ve testosteronun kemik yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur (33). Menopozda östrojen azalması osteoporozun postmenopozal kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesini açıklamaktadır. Osteoklast progenitörleri östrojene geleneksel östrojen reseptörleri vasıtasıyla cevap verirler. Östrojen düzeyinin azalması, osteoklast hücre sayısının aşırı derecede artmasına ve ömürlerinin uzamasına neden olmaktadır. Östrojen aynı zamanda osteoblast ölümünü baskılayarak osteoblastların ve kemikteki osteositlerin iş görme sürelerini artırdığından, östrojen eksikliği osteoblast ve osteosit sayılarının azalmasına neden olmaktadır (34).

Östrojen eksikliğinde intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır. Ayrıca paratiroid bezi üzerindeki etkisinin azalması nedeniyle de artan PTH kemik rezorpsiyon artışına neden olmaktadır. Kemik matriks proteinlerinin sentezindeki azalmayla birlikte osteoblastların sayı ve fonksiyonlarındaki azalma, kemik formasyonunda bozulmaya yol açmaktadır (35).

2.4.2.2. D vitamini

Bağırsaktan kalsiyum ve fosfor Emilimini arttırarak kemik mineralizasyonu olumlu etkiler. Yüksek konsantrasyonda D vitamini, kalsiyum ve fosfor eksikliğinde kemik yıkımını arttırır. Böylece, diğer dokulara gerekli olan kalsiyum ve fosforun sağlanmasını kolaylaştırır (28).

2.4.2.3. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroit parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir polipeptiddir. Kemik yıkımını yavaşlatan en önemli hormon kalsitonindir. Kemik

yıkımını engelleme mekanizması, özellikle osteoklast aktivitesini azaltması yoluyla olmaktadır. Normal bir insanda hipokalsemik etkileri oluşmaz, ancak hiperkalsemi durumlarında hipokalsemik etkisi ortaya çıkmaktadır. Kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörü kalsitonindir (36).

2.4.2.4. Paratiroid hormonu (PTH)

PTH, 84 aminoasitli polipeptid yapısında bir hormondur. Fizyolojik olarak kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli hormon PTH'dır. PTH'nın kemik dokusu üzerinde birden fazla etkileri mevcuttur. PTH ile kemikte en fazla etkilenen hücre osteoklastlardır. PTH için kemik dokusundaki hedef hücreler ise osteoblastlardır. Osteoblastlar PTH reseptörlerine ve hormonun uyardığı adenilat siklaz cevabına sahiptirler. PTH'nın osteoklast üzerindeki etkileri indirekt olmaktadır. Osteoblastların PTH tarafından uyarılması sonucunda osteoklastların aktif hale gelmesi ve rezorpsiyon olayının başlaması, bu iki kemik hücre tipi arasında iyi bir iletişim olduğunun açık bir göstergesidir (37,38).

PTH'nın osteoblastlar üzerindeki etkileri doza bağımlı olarak değişir. Yüksek dozlarda kemik oluşumunu inhibe ettiği halde, düşük dozlarda kemik oluşumunu aktive ettiği bilinmektedir. PTH'nın böbrek üzerindeki etkisiyle; kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tübüler transportu düzenlenir (37,38).

2.4.2.5. Tiroid hormonları

Normal kemik dokusunun gelişmesi için tiroid hormonlarının yeterli miktarda salgılanması gerekmektedir. Tiroid hormonlarının aşırı artması; serum osteokalsin, alkalin fosfataz ve kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur (39). Hipertiroidizm; PTH ve 1.25 dihidroksivitamin D'de azalmaya yol açarak, bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu azaltmaktadır. Tiroid hormonları kemik dokusunu etkileyen tüm büyüme faktörlerinin düzenleyicisidir. Lokal faktörlerin aktivasyonunu, reseptörlere bağlanmasını ve bağlayıcı proteinlerin oluşumunu düzenler. Tiroid hormonları IL-1 salgısını artırır ve pek çok etkisini IL-1 aracılığı ile oluşturmaktadır. Tiroid hormonlarının kemik dokusu üzerindeki yıkıcı etkisi, IL-1 salgısının artması ve osteoklastik aktivitenin hızlanması ile olabilmektedir (40,41).

2.4.2.6. Glukokortikoidler

Kemik dokusuna direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Kemik dokusuna direkt etkileri; osteoblastların replikasyon ve differansiasyonunda azalma, artmış kemik yıkımı, matriks proteinleri ve osteokalsin sentezinde azalma, IGF 1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin sentezinde azalma ve Tip 1 kollajen gen ekspresyonunun baskılanmasıdır. Glukokortikoidlerin ayrıca sistemik olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltıcı ve renal kalsiyum ekskresyonunu artırıcı etkileri bulunmakta olup, sekonder hiperparatroidiye neden olmaktadır (44, 45).

Glukokortikoidlerin testesteron, estradiol ve gonadal hormon prekürsörlerinin sekresyonlarını azaltıcı etkileri vardır. ACTH supresyonu nedeniyle dihidroepiandesteron, androstendion ve estradiolün renal sekresyonlarında azalma ile, büyüme hormonu ve büyüme faktörü cevabında azalma oluşturmaktadır. Yüksek konsantrasyonda iskelet büyümesini bozar ve kemik kütlesini azaltır. Oluşturduğu hipokalsemiye cevap olarak artan PTH'nın etkisiyle osteoklastik aktivitenin artmasına neden olabilmektedir (42,43).

2.5 Osteoporoz Sınıflandırılması

Osteoporozun yaş, lokalizasyon, etyoloji ve tutulan kemik doku gibi birçok açıdan sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo 2) (13)

Tablo 2. Değişik açılardan oluşturulan osteoporoz sınıflamaları:

Yaşa göre	Juvenil
	Erişkin
	Senil
Etiyolojiye göre	Primer
	Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel
	Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler
	Kortikal
Histolojik görünümüne göre	Hızlı yapım-yıkım döngülü
	Yavaş yapım-yıkım döngülü

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak yaygın olarak kullanılan sınıflama kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, etyolojiye göre yapılan sınıflamadır. Etiyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir (46).

2.5.1 Primer Osteoporoz

Primer osteoporozda kadın erkek oranı 6:1'dir TEMD raporuna göre primer osteoporoz iki gruba ayrılmaktadır (47):

2.5.1.1 Postmenopozal Osteoporoz (Tip 1)

Östrojen eksikliğine bağlı olarak trabeküler kemikte kayıp mevcuttur. Kemik kaybı hızlıdır. Vertebra ve el kemiği kırıkları postmenopozal osteoporozda daha fazla gözlemlenir. Beyaz ırkta ve asyalı kadınlarda, 50–75 yaş arasında sık görülmektedir (8, 24).

2.5.1.2 Senil Osteoporoz (Tip 2)

70 yaş üstü kadın ve erkeklerde ortaya çıkan, yaşlanma süreciyle ilişkili osteoporozdur ve erkek kadın 4 / 5,7 oranındadır (48). Yaşlanmayla ortaya çıkan kalsiyum metabolizması bozuklukları, deride D vitamini sentezinde azalma gibi çeşitli faktörler sonucunda oluşmaktadır (49, 50). Kortikal ve trabeküler kemikte kayıplar görülür. Kemik kaybı yavaş seyreder ve uzun sürelidir. Proksimal femur ve proksimal kırıkları bu tip osteoporozda daha fazla gözlemlenir (44, 51-56). Senil osteoporoz erkeklerde daha sık görülmektedir. Senil osteoporozun nedenleri arasında yaşam tarzını belirleyen beslenme alışkanlıkları (düşük kalsiyum alımı ve D vitamini düzeyi, yüksek tuz tüketimi), yetersiz fiziksel aktivite düzeyi, immobilizasyon, aktif sigara içmek veya pasif sigara maruziyeti, alkol bağımlılığı, sık düşme öyküsü ve düşük vücut ağırlığı gibi faktörler ile çeşitli ilaçlar ve ek olarak bazı genetik, nörolojik, endokrin, gastrointestinal ve hematolojik hastalıklar gösterilmektedir (44, 51-56). Tip 1 ve tip 2 osteoporoz özellikleri Tablo 3'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 3. Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırması

	Tip I Postmenopozal OP	Tip II Senil OP
Yaş	0-75	>75
Patogenezi	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite Azalmış kemik rezorpsiyonu
Tutulmuş kemik	Trabeküler	Trabeküler + Kortikal
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur, humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
Esas Neden	Menopoz	Yaşlanma

2.5.2 Sekonder Osteoporoz

Altta yatan bir hastalık veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişen osteoporozdur. Altta yatan pek çok etiyolojik neden olabileceğinden her bir nedenin ayrı patogenezi ve epidemiyolojisi vardır. Sekonder Osteoporoz tedavisi yanında altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Literatüre göre sekonder osteoporozlu kadınların %30'un ve erkeklerde %50-80'inde tespit edilmiştir (44, 51, 52, 54, 56).). endokrinolojik ve hematolojik hastalıklar, testosteron eksikliği, Cushing sendromu, tirotoksikoz, romatid artrit, kortikosteroid kullanımı, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malabsorpsiyon sendromları, sistemik mastositoz, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, kronik alkolizm, sigara kullanımı, nutrisyonel eksiklikler vb nedenlerle meydana gelebilmektedir (57).

2.6 Risk Faktörleri

Osteoporoz, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerini barındıran bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. Osteoporozu yakalanmadan önce risk faktörleri hakkında bilgi sahibi olunması ve değiştirilebilir faktörler açısından koruyucu önlemler alınması oldukça önemlidir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, ailede osteoporoz geçmişi, hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, beden kitle indeksinin 20 kg/m²'nin altında olması, beslenme alışkanlıkları, yetersiz D vitamini ve kalsiyum

alımını, fazla miktarda kafein tüketimi, tuz tüketiminde aşırılık, yetersiz düzeyde fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımı, geçmişte kırık öyküsü, kadınlar için erken yaşta menopoza, tıbbi nedenli menopoza, geç menarş yaşı, yüksek doğum sayısı, emzirme süresinin uzaması, düşük kemik mineral yoğunluğu, düşme geçmişi osteoporoz risk faktörlerini oluşturmaktadır (52, 58-61). Genel anlamıyla osteoporoz risk faktörleri, kişilerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına veya düşme ihtimalini artmasına neden olarak kırık için alt yapı oluşturmaktadır (60).

2.6.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.6.1.1 Genetik

Kemik yapısı birçok faktörden etkilenmekle beraber genetik özellikler kemik üzerinde %50-85'lik bir paya sahiptir (62, 63). Kemik fenotipi üzerinde kalıtsallığın rolü araştırıldığında kemik mineral yoğunluğu %50-80, kemik şekli %75- 80, kemik mikro yapısı %50-60 genetik kaynaklıdır. Yapılan çalışmalarda ailede osteoporoz hikayesinin olması kırık oluşumunda risk faktörü kabul edilmektedir. Osteoporotik kadınların kızlarında kemik mineral yoğunluğu daha düşük görülmüştür. Ayrıca ailesinde kalça kırığı olan kişilerin kırığa yakalanma ihtimali 2 kat daha fazladır (64, 65). Osteoporoz ile ilişkili genetik risk faktörleri arasında glikojen depo hastalıkları, hemakromatozis, Marfan sendromu, Hipofosfatazya, Riley–Day sendromu, Porfiria Menke Steely Hastalığı, Gaucher hastalığı, Kistik fibrozis hastalığı, Osteogenezis imperfekta, Ehler Danlos sendromu, Homosisteinüri bulunmaktadır.

2.6.1.2 Hormonal Nedenler

Menopoz ile oluşan gonadal yetersizliğe bağlı olarak gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Menopoz ile östrojen seviyesi düştüğünde kemik yıkımı hızlanır. Birçok çalışmada geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonucu gelişen iatrojenik menapoza, artmış doğum sayısı, oral kontraseptif kullanımı, emzirme varlığı ve emzirme süresi osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (15). Osteoporoz ile ilişkili bazı endokrin ve hipogonadal durumlar arasında atletik amenore, erken

menopoz, panhipopituitarizm, androjen duyarlılığında azalma, Turner & Klinefelter sendromları, hiperprolaktinemi, anoreksiya nervosa, diyabetes mellitus, hipertiroidizm, primer hiperparatiroidizm, hipopituitarizm, hipogonadizm, büyüme hormonu yetersizlikleri, akromegali, yeme bozuklukları sayılabilir.

2.6.1.3 Yaş, Cinsiyet ve Irk

Kadınlarda osteoporoz, menopoz dönemindeki hormonal değişim ve düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olmaları nedeniyle erkeklere oranla daha sık görülmektedir (66). Özellikle östrojen seviyesinde azalma sonucu menopoz dönemi sonrasında kadınlar, yaşlıları erkeklere göre osteoporoza daha çok yakalanmaktadır (67).

Yaş her iki cinsiyet için önemli bir osteoporoz risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe kronik hastalıklar ve bunlara bağlı kullanılan ilaçlar artmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini metabolizması değişerek emilimleri azalmaktadır. Hareketliliğin kısıtlanması ve düşme sayısının artmasıyla kemiklerde kırık görülme sıklığı artmaktadır. Zaman ilerledikçe artan sedanter yaşam ve immobilizasyon kas ve kemiklerde kayıplara neden olmaktadır (67, 68)

Beyaz ırk osteoporoz için riskli gruptur. Asyalı ve beyaz ırka mensup kadınlarda Afrikalı kadınlara göre osteoporoz daha yaygın görülmektedir. Popülasyonlar ve bölgelere göre kırık yaygınlığı da farklılıklar göstermektedir. İskandinavya ve Kuzey Amerika'da kırık riski Güney Avrupa toplumuna göre 7 kat daha fazla görülmektedir (62, 68).

2.6.2 Değiştirilebilir (Önlenebilir) Risk Faktörleri

2.6.2.1 Vücut Ağırlığı ve vücut tipi

Kemik kütlelerinin korunması için vücut ağırlığının da ideal aralıkta tutulması gerekmektedir. Boya uygun ideal vücut ağırlığı kemikler üzerinde olması gereken baskıyı kurarken östrojen yapımına da destek sağlamaktadır. Düşük beden kitle indeksi bu yüzden osteoporoz için risk faktörü kabul edilmektedir. Dünya Sağlık

Örgütü osteoporoza yakalanma riskini azaltmak için beden kitle indeksinin en az 19 kg/m² olması gerektiğini savunmaktadır (18).

Vücut ağırlığı ile kemik mineral yoğunluğu arasında tutarlı ve doğru bir ilişki bulunmaktadır. Kadınlardaki vücut ağırlığı kemikler üzerine mekanik yüklenmeyi sağlayarak kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Özellikle yağ dokusunda depolanan östrojenin de kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Kilolu bayanlar paratiroid hormona (PTH) daha az duyarlıdırlar ve böylelikle kemik kütlesi korunarak dolaşımdaki kalsiyum daha iyi kullanılabilir (69).

Zayıf kadınlarda osteoporotik kırığa yakalanma riski daha fazladır. Bu gerek daha düşük kemik kütleleri olmasından, gerekse de düşmelerde koruyucu yağ dokusunun az olmasından kaynaklanmaktadır (59).

Yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi kilolu kadınlarda kemik yoğunluğunu birlikte etkilerken, erkeklerde yağsız vücut kitlesi daha önem arz etmektedir. Fazla kilolu kadınların bağırsaktan kalsiyum emilimi daha fazla olmaktadır. Düşük östrojen seviyeleri ile düşük vücut ağırlığı birlikteliği, tepe kemik kütlesi oluşmakta olan genç kadınlarda zararlıdır (18,19).

2.6.2.2 Beslenme

Kemik kütlesini ve mineral yoğunluğunu etkileyen önemli faktörlerin arasında beslenme faktörleri bulunmaktadır. Tüm makro ve mikro besinler kemik sağlığını etkilemektedir (70, 71).

Yetersiz kalsiyum alınması doğrudan kemik yoğunluğun azalmasına ve osteoporoza neden olmaktadır Yetişkin bir kişinin vücudunda 1,2 kg kalsiyum bulunmaktadır ve büyük bir çoğunlu kemik ve dişlerde yer almaktadır. Kalsiyum, Magnezyum, Flor, Çinko, Sodyum ile kemiğin yapısını oluşturmaktadır. Alınan besinlerde kalsiyumun %30-40'ı emilebilmektedir. Günlük tüketilmesi gereken kalsiyum miktarı yetişkinlerde 950-1000 mg/gün, hamilelikte ve emzicilikte 950-1000 mg/gün, çocuklarda 850-1150 mg/gün ve yaşlılarda 950 mg/gün'dir. Günlük olarak (1500 mg) aşırı kalsiyum tüketimi ise böbrek taşı riskini arttırmakta ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır (72-75).

D vitamini kalsiyumun ince bağırsaklardan emilip kemiklerde kullanılmasını sağlar. Eksikliğinde çocuklarda raşitizm yetişkinlerde ise osteomalasia ve osteoporoza

neden olmaktadır. İhtiyacın %90'ı güneş ışınlarından karşılanmaktadır. Deriden emilen ışınlar kandan geçerek karaciğer ve böbrekte aktif forma dönüştürülerek kullanılmaktadır. Yetersiz güneşlenme ciddi bir D vitamini eksikliği dolayısıyla osteoporoz riskidir. Kalan gereksinim ise yağlı balık ve yumurta sarısı gibi besinlerden karşılanmaktadır (72-75).

Fazla miktarda tuz tüketimi kişilerde idrarla sodyum atılırken ek olarak kalsiyum atılmasına da neden olmakta ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Alınan her 229 mg sodyum 40 mg kalsiyum atımına sebep olmaktadır. Tuzun aşırı alınması aynı zamanda böbreklerde kalsiyumun geri emilimini de engelleyerek kandaki iyonize kalsiyum miktarının da azalmasına neden olmaktadır. İlerleyen durumlarda parathormon mekanizmasıyla kemiklerdeki kalsiyum kullanılmak zorunda kalınarak rezorpsiyon yaşanmaktadır (76, 77).

2.6.2.3 Sigara ve Alkol

Alkol kullanımı kırık riskini artırmaktadır. Alkol; kemik hücrelerinin fonksiyonel aktivitesini azaltarak proliferasyonunu azaltmaktadır. Buna bağlı olarak, kemikte trabeküler volüm azalır ve mineralizasyon bozulur. Serum osteokalsin seviyesi azalır. Kronik alkol kullanımında serum 25(OH) ve 1,25(OH)₂ D vitamin seviyesi düşerken, serum kortizol seviyesi ve PTH düzeyi artmaktadır. Alkole bağlı hipogonadizm, karaciğer bozukluğu, metabolik asidoz ve idrarda kalsiyum artışı görülebilir. Düzenli alkol alan erkeklerde; lomber vertebralar ve ön kol kemik mineral yoğunlukları düşük bulunmaktadır. Yine kronik alkol tüketimi artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (23).

Sigara kullanımına bağlı olarak PTH, 25-Hidroksi vitamin D ve 1,25-Dihidroksi vitamin D seviyesi düşmektedir. Buna bağlı refleks olarak kemik rezorbsiyonu artmaktadır. Kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonu azalmakta ve idrarla atılımı artmaktadır (22). Sigara östrojen metabolizması bozabilir, estrodiol yapımını azaltır. Ayrıca sigara içenlerde, seks hormon bağlayıcı globulin artmakta ve aktif östrojenlerin serbest serum düzeyi daha da azalmaktadır (78). Sigara kullanımı ve kırık riskini değerlendiren çalışmalarda; sigara içenlerde içmeyenlere göre kalça kırık riskinin %50 oranında arttığı bulunmuştur (24). Kemik yapımının yüksek olduğu dönemde 25-30'lu yaşlarda kullanılan sigara kemik mineral yoğunluğunu azaltırken

30 yaşından sonra kullanılan sigara ise bu azalmayı 1,5-2 kat hızlandırmaktadır. Ek olarak sigaranın kemiğin mikro mimarisini de değiştirerek kırılabilirliğini arttırdığı düşünülmektedir. Sigara kullanım süresinin ve günlük tüketilen miktarın kırık riskini artırma ve kemik mineral yoğunluğunu azaltma ile doğru orantılı bir ilişkisi vardır. Sigara kullananlarda osteoporoz riski kullanmayanlara göre 2,5 kat daha fazladır ve kırık riski ise 2-4 kat artmaktadır (79).

2.6.2.4 Fiziksel Aktivite

Tepe kemik kitlesi, büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivite ile TTK arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (80, 81).

Yapılan çalışmalarda; vücut ağırlığını taşıma pozisyonunda yapılan aktivitelerin iskelet sağlığı için gerekli olduğu belirlenmiştir. Mekanik ağırlık taşıma stresi, kemiğin yeniden yapılanmasında oldukça önemli olup, TTK oluşumunda ve aynı zamanda kemik kütlesinin korunmasında belki de en önemli faktördür (81). Mekanik stres seviyesinin artmasının, hangi mekanizma ile kemik oluşumuna ve kemik kitlesinin artışına neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Uzun süre immobilizasyon kalanlarda kemik rezorpsiyonu artmakta veya kemik oluşumunda azalma meydana geldiği bilinmektedir (82).

2.6.2.5 İlaçlar

Günümüzde tıbbın en önemli sorunu kronik hastalıklardır. Kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmı kemik mineral metabolizması üzerinde farklı mekanizmalar ile olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bu ilaç gruplarından bazıları: tiroid hormonları, heparin, furosemid, aromataz inhibitörleri, kortikosteroidler, medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri ve antagonistleri, SSRI lar, karbamazepin, fenitoin, GnRH agonistleri ve antagonistleri, siklosporin, takrolimus, antiretroviraller, lityum, glikokortikoidler, immünosupresifler, antihipertansifler, antiepileptikler, antikoagülanlar, antidiabetikler ve antikanserojenlerdir (45, 82, 83).

2.6.2.5 Tiroid İlaçları

Hipertiroidizm ve tiroid replasman tedavisinin her ikisi de kemik kaybıyla ilişkilidir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörleri, osteoklastik ve osteoblastik prekürsör hücrelerde tanımlanmıştır ve TSH konsantrasyonları baskılandığında hipertiroid durumları sırasında hızlanan kemik rezorpsiyonu meydana gelir. Aşırı takviye tiroid replasmanı, ekzojen hipertiroidizme neden olarak TSH konsantrasyonunu baskılar ve kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde kemik kaybına neden olan doğrudan etkileri vardır (84, 85).

2.6.2.6 Aromataz İnhibitörleri (AI)

AI'nın meme kanseri için adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır, östrojen reseptörü pozitif hastalığı olan postmenopozal kadınlarda hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği ve metastatik hastalık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu ajanların farmakolojik aktivitesi de KMY ve kırık riskini etkiler. Menopozdan sonra, adrenal androjenleri östrojene dönüştürerek periferik dokularda östrojen üretilir. AI, bu dönüşümden sorumlu olan ve östrojen konsantrasyonlarının azalmasına neden olan aromataz enzimini inhibe eder. AI ile ilişkili kemik kaybı oranı, genel olarak 5 yılda yaklaşık %4 ila %6'lık bir düşüş gözlemlenmiştir (84, 85).

2.6.2.7 Antikonvülsanlar

Antikonvülsanların kemik metabolizmasını etkileyebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Başlangıçta, antikonvülsan ilaçları sitokrom P450 enzim (CYP) güçlü indükleyicilerdir, D vitamini metabolizmasını artırabileceği ve kalsiyum emiliminde azalmaya, ardından paratiroid hormonunda yükselmeye yol açabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca CYP indüksiyonu dolaşımdaki daha düşük östrojen ve testosteron konsantrasyonlarına yol açarak kemik kaybına neden olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, CYP metabolizmasını etkilemeyen birçok antikonvülsan, kemik kaybıyla ilişkilidir ve bu da diğer mekanizmaların muhtemelen

sorumlu olduğunu gösterir. Diğer olası mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır (23, 84).

2.6.2.8 Warfarin

K vitamini düzeylerini azaltıp, osteokalsinin karboksilasyonunu bozarak kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Ancak, bu etkilerin klinik açıdan önemi belirsizdir. Bazı kesitsel çalışmalar uzun süreli warfarin kullanan kişilerde osteoporoz sıklığında ya da kırık riskinde artış bildirmişse de bu bulgular başka çalışmalarda desteklenmemiştir. Warfarin kullanan kişilerde kemik mineral metabolizmasını korumaya yönelik spesifik bir önleme gerek yoktur (86).

2.8 Osteoporoz Taraması

Osteoporoz söz konusu olduğunda, kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Osteoporoz tanısını koyabilmek için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene, kemik yoğunluğunun ölçümü ve vertebra kırıklarının teşhisi için gerekli görüntülemelerin yapılması gereklidir (87).

Kemik mineral dansitesini ölçmenin birçok yolu vardır, ancak en yaygın kullanılanı Dual enerji x – ray absorpsiyometri (DXA)'dir. DXA'nın dezavantajları, yöntem ve cihazın kalibrasyonu ile ilgili çekim hatalarıdır. DXA çok az miktarda radyasyon yayar. DXA mineral içeriğini gram/santimetre kare (g/cm²) olarak ölçer ve bölgesel olarak ölçülür. DSÖ osteoporoz tanısı için DXA kullanımını tavsiye etmektedir (19). TEMD kılavuzuna göre Osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. TEMD kılavuzuna (yaş gurubu ve cinsiyete) göre osteoporoz taraması yapılması uygun görülen hastaların risk faktörleri*

65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)
Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı
<i>Risk faktörleri</i>
Frajlite kırığı
Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı
Sigara
Artmış alkol tüketimi
Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m ²) ya da majör kilo kaybı
Romatoid artrit
Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
Direkt grafilerde kırık varlığı
<50 yaş kadın ve erkeklerde
Hipogonadizm ya da erken menopoz
Frajlite kırığı
En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı
Sigara
Artmış alkol tüketimi
Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m ²) ya da ciddi kilo kaybı
Romatoid artrit
Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
Direk grafilerde kırık varlığı
Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

* TEMD OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2022

2.8.1 KMY Sonuçlarının Yorumlanması

DXA, kemik yüzey alanı başına mineral yoğunluğunu (g/cm²) hesaplar. Osteoporoz hastalarında DXA değerlendirilirken KMY bakımından T ve Z skorları dikkate alınır (88).

T- skoru aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır. Z-skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru -2,0 SD ve altı ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2,0'nin üstünde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak tanımlanır (59).

2.8.2 KMY Ölçüm Bölgeleri

KMY ölçümü ile iskelet sisteminde herhangi bir alanın fraktür riski hesaplanır (44). DXA ile sıklıkla kalça ve lomber vertebra değerlendirilir. Elli yaş ve üzeri erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda, santral DXA ölçümleri lomber vertebra ve femur boyun bölgesinden yapılır. Osteoporotik kırık oluşabileceğinin en önemli göstergesi herhangi bir bölgede düşük kemik mineral dansitesinin ölçülmesidir (89, 90). Ancak osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini göstermede kalça ölçümleri vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Vertebra ve kalçanın DXA ile ölçülmesi tarama için tavsiye edilir (91, 92).

2.8.3 KMY Ölçüm Sıklığı

Herhangi bir osteoporoz tedavisi görmeyen menopoz sonrası kadınlar ve 70 yaş üstü erkekler için ve iki yılda bir KMY ölçümünü yapılması önerilmektedir. Tedavi gören hastalar yılda bir kez muayene edilmelidir, Teriparatid alan hastalar altı ayda bir kontrol edilmelidir, Glukokortikoid kullanan veya sekonder osteoporozu olan

hastalarda test 6 ayda bir veya yılda bir tekrarlanmalıdır. Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir (93). Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, değerleri eşleştirme için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır (94).

2.8.4 Kantitatif Komputeze Tomografi (KCT) ile KMY Ölçümü

Kemik yoğunluğu hacimsel olarak ölçülerek, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlar. Postmenopozal kadınlarda pelvis ve vertebra kemik hacmine göre trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu ve kemik gücünü ölçmek için kullanılabilir. Erkeklerde kullanılması için yeterli veri yoktur. KCT yöntemi ile T skoru değerlendirilemez, diğer testlere göre daha pahalıdır, yüksek radyasyon maruziyeti vardır ve kırık riskini öngöremez bu nedenlerle osteoporoz taraması için önerilmemektedir (95)

2.8.5 Vertebral Görüntüleme

Osteoporoza bağlı vertebral fraktürler asemptomatiktir ve tanı konulması için yıllar sonra alınabilir. Osteoporotik vertebral fraktür saptandığında, KMY olmadan osteoporoz teşhis edilebilir ve bu yaklaşım başka kırıkları önlemek için farmakolojik tedaviye başlanabilir (48).

Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar olmadığından, vertebral görüntüleme yapılması gereklidir (96).

Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini 5 kat, diğer kırık risklerini ise 2-3 kat artırır (48)

Vertebralar lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. VFA, DXA bir arada yapılması mümkündür, Vertebral görüntüleme yapıldıktan sonra hasta boy kısalması, yeni gelişen sırt ağrısı şikayeti ya da postür değişikliği fark edilirse görüntüleme tekrarlanmalıdır (97). TEMD kılavuzuna göre vertebral görüntüleme endikasyonları tablo 5'te verilmiştir .

Tablo 5. Vertebra Görüntüleme

Total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.0 olan tüm >70 yaş kadınlar ve ≥ 80 yaş erkekler
Total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler
Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa
Düşük travmalı kırık öyküsü varsa
Boy kısalması (o anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması) Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)
Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması

2.8.6 Osteoporozda Laboratuvar Değerlendirme

Osteoporozlu hastalar kemik metabolizmasını belirlemek için hemogram, sedimentasyon, serum kalsiyum, 25 hidroksi D vitamini [25(OH)D], serum fosfor seviyeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, parathormon, alkalın fosfataz, albümin seviyeleri, tiroid fonksiyonu testleri, 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümü bakılmalıdır. Çoklu veya tek kırık öyküsü olan hastalar ve genç hastalar, çeşitli ek testlerle sekonder osteoporoz açısından incelenmelidir. Erkek hastalarda prolaktin, serbest testosteron ve gonadotropin düzeylerinin araştırılması önerilmektedir (98, 99).

Osteoporoz tanı ve özellikle takibinde kullanılabilecek bir diğer ajan ise kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleridir (Tablo 6). Kemik yıkımı ve yapımının birbirini takip ettiği kemik döngüsü, sürekli devam etmektedir. Bu kemik yapım ve yıkım belirteçleri osteoblast veya osteoklastların metabolik aktivitesinin göstergeleridir. Klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmakta ve dolaşıma salınan kemik yapım ve yıkım ürünlerini temsil etmektedirler(100). Bu belirteçlerde meydana gelen değişiklikler kemik metabolizmasının dinamik sürecini yansıtır. Örneğin, postmenopozal kadınlarda, kemik oluşumu ve rezorpsiyon belirteçleri, premenopozal kadınlarınkinden önemli ölçüde daha yüksektir, bu da yüksek kemik dönüşüm hızını ve östrojen eksikliği ile ortaya çıkan kemik kaybını yansıtır (101). Bunun aksine, osteoklastik aktiviteyi azaltan antirezorptif ajanlarsa, postmenopozal kadınlarda kemik döngüsü belirteçlerinde azalma ve kemik yoğunluğunda artış ile ilişkilidir (102).

Tablo 6. Kemik döngüsünde rol alan biyokimyasal belirteçler

Yapım belirteçleri	
Serum	Kemiğe özgü alkalın fosfataz Osteokalsin Tip 1 Kollaje Karboksiterminal PropeptidıT Tip 1 kollaje amino terminal Propeptid
Yıkım belirteçleri	
Serum	Tip 1 Kollaje çapraz bağı C-telopeptid Tartrata dirençli asit fosfataz Kollajen çapraz bağları N-telopeptid Kollajen çapraz bağları C-telopeptid
İdrar	Hidroksiprolin Piridinolinler Deoksipiridinolinler Kollajen çapraz bağları N-telopeptid Kollajen çapraz bağları C-telopeptid

2.8.7 KMY Ölçüm Endikasyonları

65 yaş üzeri olan kadın hastalarda ve 70 yaş üzeri olan erkek hastalarda klinik risk etkenleri göz önünde bulundurmaksızın tüm hastalar, Daha genç yaştaki menopoiz sonrsası hastalarda, menopoza geçiş sürecinde ve 50-69 yaş aralığında bulunan hastalarda fraktürler için klinik risk faktörleri bulunan kadınlar, 50 yaş üstünde fraktür öyküsü olan bireyler, Kemik kaybı veya azalmış kemik kütlesi eşlik eden romatoid artrit ve benzeri hastalık öyküsü olan veya glukokortikoid (günde 5 mg'dan fazla prednisolon veya eş değeri olan ilaçların 3 aydan uzun süre) kullanım öyküsü olan bireyler (12, 98, 103).

2.9 Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisi, kemik gücünü artırmaya, fiziksel performansı iyileştirmeye, kırık semptomlarını en aza indirmeye ve kırıklardan kaynaklanan ölüm ve sekelleri azaltmaya odaklanır

2.9.1 Osteoporoz Farmakolojik Olmayan Tedaviler

2.9.1.1 Beslenme

Osteoporoz ve kırıkların meydana gelmesinin nedenleri arasında düşük vücut kitlesi bilinmektedir. Düşük kalori ile beslenme, hızlı kilo kaybı ile kemik döngüsünün bozulmasında etkileyebilmektedir.

Diyetle Protein alımı artırmak insülin benzeri büyüme faktörü (İGF) ve kalsiyum absorpsiyonunu arttırmak gibi mekanizmalarla KMY'nin korunmasında rol oynayabilir (104).

Aşırı sodyum tüketiminde idrarla kalsiyum atılımını kolaylaştırarak negatif kalsiyum dengesine yol açabilir. Bu etkiye duyarlılıkta bireysel farklar olmakla beraber, idrarla her 100 mmol sodyum atılımı 1 mmol kalsiyum atılımına neden olur. Osteoporoz gelişimini önlemeye yönelik özel bir diyet ya da besin desteği olmadığı bilinmeli, dengeli beslenme önerilmektedir (105).

2.9.1.2 Fiziksel Aktivite

Kemik kütlelerinin korunmasında en önemli faktör egzersizdir. Kırıkları önlemek ve düşme riskini azaltmak için düzenli ağırlık taşıma ve kas güçlendirme egzersizleri yapmak gerekmektedir. Yerçekimine karşı egzersiz, ağırlık taşıma olarak bilinir. Osteoporoz hastaları haftada en az üç kez 30 dakika yürümeli ve her gün biraz sırt ve duruş egzersizleri yapmalıdır. Pilates ve yoga gibi direnç, denge ve duruş egzersizleri kas güçlendirme egzersizlerinin yapılması önerilmektedir (106).

2.9.1.3 Kalsiyum/D vitamini

D vitamininin kemik, bağırsak, paratiroid bezleri ve böbrek üzerindeki endokrin etkileri yoluyla kalsiyum ve fosfor homeostazının ve iskelet mineralizasyonunun düzenlenmesine önemli etkileri olduğu bilinmektedir (72, 104). Serum vitamin D düzeyinin 50 nmol/L altında seyretmesi artmış kemik döngüsü, kemik kaybı, muhtemel mineralizasyon kusurları, kırılmalık, kalça kırığı ve tüm nedenlere bağlı mortalite için daha kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin yaşlı veya postmenopozal kadınlarda kemik döngüsünü artırarak osteoporozu şiddetlendirebildiği bilinmektedir (72).

D vitamini takviyesi postmenopozal kadınlar için günlük 800 IU D vitamini iken premenopozal kadınlarda ve erkek osteoporozunda önerilen optimal alım kaynaklara göre değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 600 IU civarındadır. D vitamininin yüksek dozlara kullanılması ise önerilmemektedir (72, 75).

Kılavuzlara baktığımızda 50-70 yaş arası erkeklerin 1000 mg/gün kalsiyum tüketmesi ve 51 yaş ve üstü kadınların ve 71 yaş ve üstü erkeklerin 1200 mg/gün kalsiyum tüketmesi önermektedir. Bu miktarları aşan kalsiyum alımının ek kemik gücü sağladığına dair bir kanıt yoktur. 1200 ila 1500 mg/gün'ü aşan alımlar böbrek taşı, kardiyovasküler hastalık ve felç geliştirme riskini artırabilir.

Literatür, bu alanda oldukça tartışmalıdır. Diyetle alınan kalsiyumun artırılması birinci basamak yaklaşımdır, ancak diyetle yeterli kalsiyum alımı sağlanamadığında kalsiyum takviyeleri kullanılmalıdır (107). Kalsiyum, D vitamini takviyesi ile birlikte, kırılmalık kırık riskini azaltır ve yaşlılarda sağkalımı artırır (108).

2.9.2 Osteoporoz Farmakolojik Tedavi

Bireysel ilaçların göreceli etkinliğini belirlemek için, tedavi seçimi etkinlik, güvenlik, maliyet, uygunluk ve hastayla ilgili diğer faktörlere dayanmalıdır. Farmakolojik tedavisi yüksek riskli hastalarda şu üç kriter varlığında düşünülmelidir (109).

- Vertebra veya femur kırığı (semtomatik/nonsemtomatik),
- Femur boyun, femur total veya lomber vertebra KMY ölçümlerinden birinde T skoru ≤ -2.5 ,
- Düşük KMY skorlarına eşlik eden FRAX skorlarında göre 10 yıllık kalça kırığı riskinin %3 den fazla veya 10 yıllık herhangi majör osteoporotik kırık riskinin %20'den fazla olduğu durumlarda.

Osteoporoz tedavisinde kullandığımız başlıca ajanlar antirezorptif etkililer, kemik yapımını uyarırlar ve çift etkili ajanlardır (48).

2.9.2.1 Antirezorptif Ajanlar

2.9.2.1.1 Bifosfonat

Alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit Osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde etkilidir. Bu ilaçlar kemik kütlesini artırır ve kırık insidansını azaltır. Pirofosfatlar osteoporoz tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubudur (110).

Başta Kemik dokusundaki hidroksiapatit kristallerine bağlanarak ve uzun süre dokuda kalarak etkisini göstermektedir. Çalışma mekanizma osteoklastların proliferasyonunu yeteniğini ve fonksiyonlarını azaltmaktadır.

Postmenopozal osteoporoz için birinci seçenek olarak bifosfonat tedavisi önerilmektedir (35, 48, 110). Çalışmalar, bifosfonatın omurga kırıkları ve pelvis kırıkları dahil olmak üzere önlediğini göstermiştir (109). Bununla birlikte, düşük-orta riskli hastalarda oral bifosfonat için 5 yıl, intravenöz bifosfonat için 3 yıl sonra ilaç tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (53, 58, 111). Tedaviyi bıraktıktan 2-4 yıl sonra kırık riski yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse yeniden tedaviye başlanmalıdır. Ancak kırık riski yüksek hastalarda tedaviye 10 yıla kadar devam edilebilir (53, 58, 111).

Oral kullanım formlarında, yan etki olarak reflü yapması ve buna bağlı özefajite sebep olabilmektedir, bu nedenle kullanım şekli bifosfonatın aldıktan sonra 30-60 dakikaya kadar yatak pozisyonunundan kaçınılmaktadır. Yemekten iki saat sonra tüketilen ve ilacın emilimini azaltan (kalsiyum, magnezyum, demir, alüminyum) içeren içecekler ve yicceklerden uzak durmalıdır (112, 113). Bifofonatların seyrek ve

önemli yan etkileri atipik femur kırığı ve çene osteonekrozudur (114). Dental işlemlerin eğer acil değilse bifosfonat kullanımı bırakıldıktan 3–6 ay sonrasına ertelenmesi önerilmektedir (115).

Bifosfonatin yan etkileri ve kontrendikasyonları arasında aşırı duyarlılık, hipokalsemi varlığında, GFR değeri (<35ml/dk) ise alendronat ve zolendronat kullanılmaktadır, gastrointestinal sistem cerrahisi olanlarda oral bifosfonatdan kaçınmalıdır (113). İlacı kullanımına başladıktan sonra akut faz reaksiyonlarına yol açmaktadır buna bağlı Ateş, kas ağrısı birkaç gün devam edebilir (113, 116).

Bisfosfonat kullanımında karşılaşılan bu sorunlar nedeniyle, ilaç seçiminde öncelikle oral bisfosfonatlar (alendronat ya da risedronat, özellikle alendronat) tercih edilmeli, bunları tolere edemeyen hastalara zoledronik asit verilmelidir (113, 116). Erkek osteoporozunda medikal bilginiz daha kısıtlıdır ancak bifosfonatdan alendronat, risedronat ve zoledronat “U.S. Food and Drug Administration (FDA)” tarafından onay almıştır (117).

2.9.2.1.2 Alendronat

Alendronat, bifosfonat grup içinde en çok araştırılan ve en çok tercih edilen farmakolojik tedavidir. Postmenopozal ve erkek osteoporozunda yanı sıra glukortikoid nedeni ile oluşan osteoporozda kullanılabilir. Günlük doz 10 mg yada haftalık 70 mg olarak tercih edilebilmekte, kombine olarak haftalık 2800 IU veya 5600 IU D vitamini verilmektedir (118). Alendronatın kemik dokuda birikmesi ve uzun ömrü nedeniyle tedavi kesildikten sonra kemik kayıp hızında artış beklenmez. 5 yıl kullanım sonrası 1 yıl kadar alendronat tedavisine ara verilmesinin kemik kırık riskinde anlamlı artışa sebep olmadığı saptanmıştır (109, 119).

2.9.2.1.3 İbandronat

Postmenopozal osteoporoz hastalarında, osteoporozun önlenmesinde ibandronat tedavisi ilk tercihlerden birisidir. İV ve oral olarak kullanılabilir. Günlük 2,5mg veya aylık 150 mg oral kullanımda, İV yoluyla her 3 ayda 3 mg kullanılabilir. İbandronatın vertebral kırıklar üzerine etkili olduğu gözlenmiş olup

yıllık kullanımda kırık riskini %50-62 azaltırken, vertebra dışı ve kalça kırıklarında etkisi gözlenmemiştir. Bu sebeple tedavide ilk seçenek olarak önerilmemektedir (120).

2.9.2.1.4 Zoledronat

Postmenopozal ve erkek osteoporoz, glukokortikoid tedavisine bağlı gelişen osteoporozunun önlem ve tedavisinde kullanılmaktadır (121).

Osteoporoz tedavi gerektiren tüm endikasyonlar için yılda 5 mg i.v. olarak önerilmektedir. Vertebral kırıklarda %70, kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25'lik risk azalması görülmektedir (122). Kalça kırığı nedeniyle cerrahi onarım yapılan hastalarda, sonraki kırık riskini %35 azaltmıştır (123).

2.9.2.1.5 Risedronat

Risedronat, alendronat ve zolendronat gibi postmenopozal osteoporoz, erkek osteoporozu ve glukokortikoid ilişkili osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (124). 5 mg/gün, 35 mg/hafta ve 150 mg/ay şeklinde oral olarak üç farklı kullanım şekli mevcuttur (125). 7 yıllık sürekli risedronat tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada, risedronat kullananlarda KMY'de önemli artışlar ve kemik döngüsünde premenopozal seviyelere dönüşler gözlenirken ve kırık önleyici etkinlikte herhangi bir kayıp gözlenmemiştir. Aynı çalışmada 3 yıllık kullanım sonrası tedaviye ara verildiğinde birinci yıl sonunda KMY'de azalma tespit edilmiştir. Bu nedenle ilaç kullanım süresi açısından belirgin bir öneri yoktur (125)

2.9.2.1.6 Denosumab

Denosumab bir insan monoklonal antikör olarak üretilen ilaçtır osteoblastlarda bulunan (RANKL) reseptörleri-nin sayısını azaltmaktadır (126).

Kalça, vertebra ve vertebra dışı kırıkların önlenmesinde etkili bulunmuştur (127, 128). Postmenopozal osteoporoz tedavisinde tercih edilmekte 6 ayda bir 60 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (127). Denosumab ilk olarak diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermeyen ya da o tedavileri alamayan yüksek kırık riskine sahip postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisi için onay almıştır (40). Glukokortikoid ilişkili

osteoporoz tedavisinde de kullanılabilmektedir. Glukokortikoid ilişkili osteoporoz tedavisinde denosumab, bifosfonatla karşılaştırıldığında benzer yan etki profiline sahipken, lomber vertebra ve total kalça KMY’de bifosfonata göre daha fazla artış sağladığı saptanmıştır (64). Denosumabın bir diğer kullanım alanı prostat kanserine metastazın geciktirilmesi ve metastaz ilişkili kemik komplikasyonlarını azaltılmasıdır (65). Son yapılan yayınlar zolendronat yerine kullanılabileceğini göstermiştir. Denosumab tedavisinde ilaç kesilmesinin, KMY’de hızlı bir düşüş ve multiple vertebra kırığı riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavinin kesilmesinden sonra başka bir antirezorptif ajanla devam edilmesi önerilmektedir (57, 66).

KMY’yi iyileştirdiği ve yeni vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, ortaya çıkan veriler, denosumab’ın kesilmesinden sonra artan vertebra kırığı riskine ilişkin endişeleri artırmıştır (126).

2.9.2.1.7 Östrojen/Progestin Tedavisi

Antirezorptif etkilidir. Menopoz sonrası osteoporoz tanısı alan hastalarda önlem amacı ile kullanan bir antirezorptif ilaçtır.

Çalışmalara göre, vertebral ve kalça kırık riskinde %34, non-vertebral kırık riskinde ise %23 azalma saptanmıştır. Kolorektal kanser riskinde de %37 azalma saptanmıştır. Ancak, koroner kalp hastalığı riskinde %29, inme riskinde %41 ve invaziv meme kanseri riskinde %26’lık artış meydana gelmesi nedeniyle etkin dozu 0,625 mg’dır. Hastanın durumuna göre, progesteronlu ya da progesteronsuz verilir (129). Östrojen replasman tedavisinin osteoporozdaki kullanımı şekil: Eğer şiddetli menopozal semptomlar nedeniyle hastaya östrojen replasmanı yapılacaksa, başka aktif osteoporoz tedavi edici ilaç kullanmaya gerek yoktur. Bunun dışındaki endikasyon, osteoporoz gelişme riskinin yüksek olduğu ve diğer ilaçları kullanamayan hastalardır. Esasen böyle hastaların sayısı da pek azdır (48). Östrojen tedavisi öncesinde hastaların tromboemboli açısından sorgulanması ve araştırılması gereklidir (106).

2.9.2.2 Seçici Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Osteoporoz tedavisi için postmenopozal kadınların seçiminde önemli bir rol oynayabilecek SERM'ler, meme kanseri riskinin azaltılması üzerindeki potansiyel yararlı etkileri de dahil olmak üzere faydaları olmakla birlikte, artı olarak tromboembolik olaylarda, muhtemelen sıcak basmalarda ve kalp hastalığı veya endometrium üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (130, 131) .

Raloksifen, kemik erimesini inhibe eder ve vertebra kırığı riskini azaltır ve sekiz yıllık güvenlik ve etkinlik verilerine sahip olduğu ve ayrıca meme kanseri riskini azalttığı için SERM tercihimizdir. Raloksifen, genellikle meme kanseri profilaksisine bağımsız bir ihtiyaç olduğunda osteoporoz için seçilir. **Tamoksifen**, öncelikle meme kanserinin önlenmesi ve yönetimi için kullanılan başka bir SERM'dir. Tipik olarak osteoporoz için kullanılmaz, ancak meme kanseri için tamoksifen ile tedavi gören postmenopozal kadınlar muhtemelen etkili kemik koruması almaktadır. Başka bir SERM olan **Bazedoxifene**, kırık riski yüksek kadınlarda menopoz sonrası osteoporozun tedavisi için Avrupa ve Japonya'da mevcuttur. Raloksifen ile benzer etkinliğe sahip olmasına rağmen Postmenopozal osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde, birkaç uzun vadeli güvenlik verisi vardır ve meme kanserinin önlenmesi için yeterince çalışılmamıştır.

2.9.2.3 Anabolik ajanlar

2.9.2.3.1 Teriparatid ve abaloparatid

Teriparatid ve abaloparatid çoğu hasta için başlangıç tedavisi olarak kabul edilmez. Anabolik ajanlar için olası adaylar arasında: şiddetli osteoporozu olan erkekler veya postmenopozal kadınlar (kırık yokluğunda bile T-skoru-3.5 veya T-skoru -2.5 artı kırılabilirlik kırığı), osteoporozu olan ve bunu tolere edemeyen hastalar, diğer osteoporoz tedavilerinin başarısız olduğu hastalar(tedaviye uyuma rağmen KMY kaybı olan hastalar, bifosfonatlara kullanım kontrendikasyonu olan hastalar bulunmaktadır (132)

2.9.2.3.2 Romosozumab

Romosozumab, monoklonal anti-sclerostin analogudur. Sclerostin osteositlerde tarafından yapılır ve kemik formasyonunu azaltır. Romosozumab sclerostini üzerine baskılı etkisi var (133). Anabolik ajandır 2019 da FDA osteoporoz tedavisinde onaylamıştır. postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda (düşük T-skoru < -2.5 ve kırıkları olan) veya multi vertebra kırığı olan hastalarda, vertebral, vertebra dışı kırık riskinin azaltılması için önerilmektedir. Osteoporosis tedavisi için ilk tercih kullanılabilir. antirezorptif tedavileri etkisiz olan hastalarda de düşünülebilir (134). Ciltaltı ayda bir 210 mg 12 ay uygulanabilir. Romosozumab kullanımında yan etki olarak. atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu bildirilmemiştir. Ciddi kardiyak hastalarında önerilmemektedir. Romosozumab tedavisi sonrası antirezorbtif ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir (135).

2.9.2.4 Kalsitonin

Osteoklast hücreler üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir. Nazal sprey formları menopoz sonrası osteoporoz tedavisi için onaylanmıştı, burun içi sprey için 200 IU / gün'dür. Vertebral kırıklardaki risk azaltımı %33 kadardır (136). Nonvertebral ve kalça kırık riskini azaltmamıştır. Dezavantaj olan yönleri maliyeti yüksek olması ve son yıllarda gösterilen nonspesifik kanser riskindeki artışlar nedeniyle, osteoporoz tedavisinde bir alternatif değildir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Hastalarının Toplanması

Çalışmamızda 31.12.2011 ve 31.12.2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde osteoporoz tanısı alıp bifosfonat tedavisini başlanan 50 yaş üzeri kadın ve 60 yaş üzeri erkek cinsiyette olan tüm hastalar incelendi hastalar (Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği, Ortopedi polikliniği, Aile Hekimliği polikliniği, Fizik tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurup osteoporoz tanısı alan tüm hastalar). Bifosfonat tedavisi alan hastaların kullandıkları ilaçlar, tedavi süresi, varsa tedavi sırasında oluşan fraktürler ve bölgeleri değerlendirilmiştir. Prevelans çalışması olarak tasarlanan bu araştırma için veriler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi hasta elektronik veri tabanından alınmıştır. Hastaların KMY ölçümleri (bifosfonat tedavisine başlamadan önceki KMY skoru ve tedavi sonrası kontrol KMY skorları), ilacı kullandıkları süre ve tanı konulmasından itibaren oluşan kırık sayıları ve beraberinde hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan biyokimya değerleri araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 50 yaş üzeri kadın ve 60 yaş üzeri erkek hastalar, osteoporoz tanısı alıp en az 1 yıl bifosfonat tedavisi altında olan hastalar, tedavi öncesi başlangıç KMY ölçümü olan hastalar, tedavi sonrası kontrol KMY ölçümü olan hastalar ve dosya bilgileri tam olan hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Başlangıçta vertebra kırığı olan hastalar, lomber omurga ameliyatlarının öyküsü olanlar, hipertiroidizm, kanser, böbrek yetmezliği veya ciddi kardiyovasküler durumlar; osteoporoz dışındaki kemik metabolik hastalığı veya kemik metabolizmasını etkilediği bilinen herhangi bir hastalık, kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlarla kronik tedavi gören hastalar, bifosfonat tedavisi yanında veya haricinde başka ilaçlarla osteoporoz tedavisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

3.2 Etik kurul

Bu çalışma Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu Komitesi tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.03.2022, proje No: KA22/155). Çalışma planı ve çalışma takvimi Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma Takvimi, Aralık 2021-Aralık 2022.

2021-2022	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
PLANLAMA AŞAMASI													
Literatür Tarama													
Araştırma Önerisinin Hazırlanması													
Araştırma Projesinin Verilmesi													
UYGULAMA AŞAMASI													
Verilerin Toplanması													
Verilerin Bilgisayara Aktarılması													
ANALİZ AŞAMASI													
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)													
Verilerin Yorumu													
RAPOR AŞAMASI													
Tez raporunun hazırlanması													
Tez raporunun sunulması													

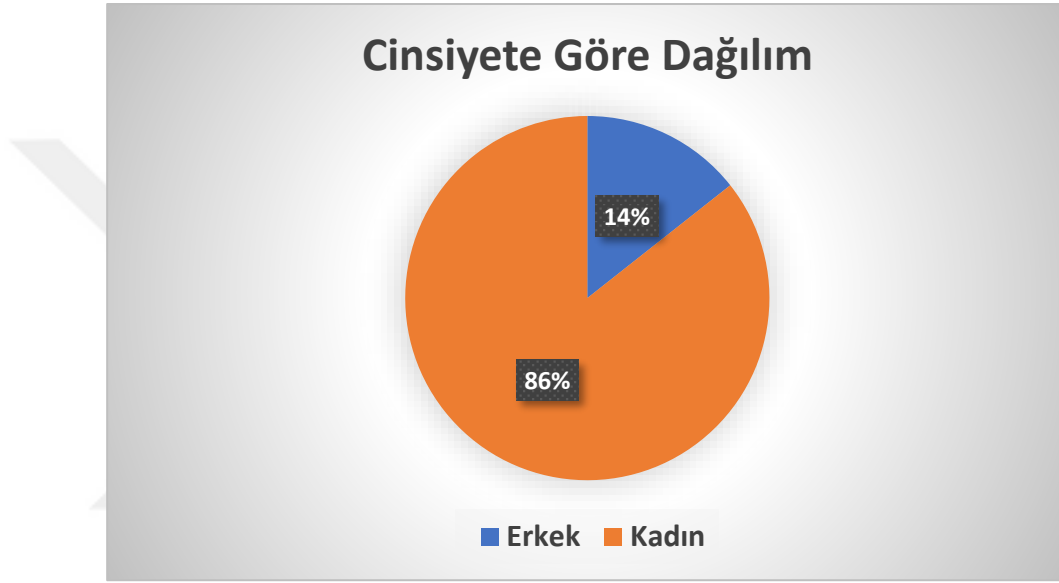
3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar Student T testi ve bağımlı gruplar için sample T testi yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda spearman korelasyon yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi polikliniklerine başvuran ve osteoporoz tanısı ile takibe alınan toplam 1780 hastanın dosyası incelenmiştir. Çalışma dahil edilme kriterlerine uyan toplamda 341 hasta bilgileri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %14 (n=49)'ü erkek, %86 (n=292)'sı kadın idi (Şekil 1).



Şekil 1. 50 yaş üstü kadın ve 60 yaş üstü erkek osteoporoz hastalarının cinsiyete göre dağılımları

Hastaların yaş ortalaması 70,44 $\pm$ 8,94 (50-94) yaş ve ilaç kullanım süresi ortalama 3,65 $\pm$ 1,37 (1-10) yıl olarak saptanmıştır.

Buna göre çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek bireylerin yaş ortalama değerleri istatistiksel olarak birbirine bezer saptanmıştır (p=0,489).

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek osteoporoz hastalarının bifosfonat kullanım süreleri değerleri istatistiksel olarak birbirine bezer saptanmıştır (p=0,758)

Cinsiyete göre yaş ve ilaç kullanım süresinin detaylı şekli tablo 8’da verilmiştir (Tablo8).

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması değerleri ve cinsiyete göre bifosfonat kullanım süresi ortalama değerleri karşılaştırması.

		N	ORT	SS	Min	Max	p
Yaş	Kadın	292	70,30	9,05	51	94	0,489*
	Erkek	49	71,26	8,26	60	92	
	Total	341	70,44	8,94	50	94	
Bifosfonat Kullanım Süresi	Kadın	292	3,65	1,35	1	10	0,758**
	Erkek	49	3,66	1,44	1	10	
	Total	341	3,65	1,36	1	10	

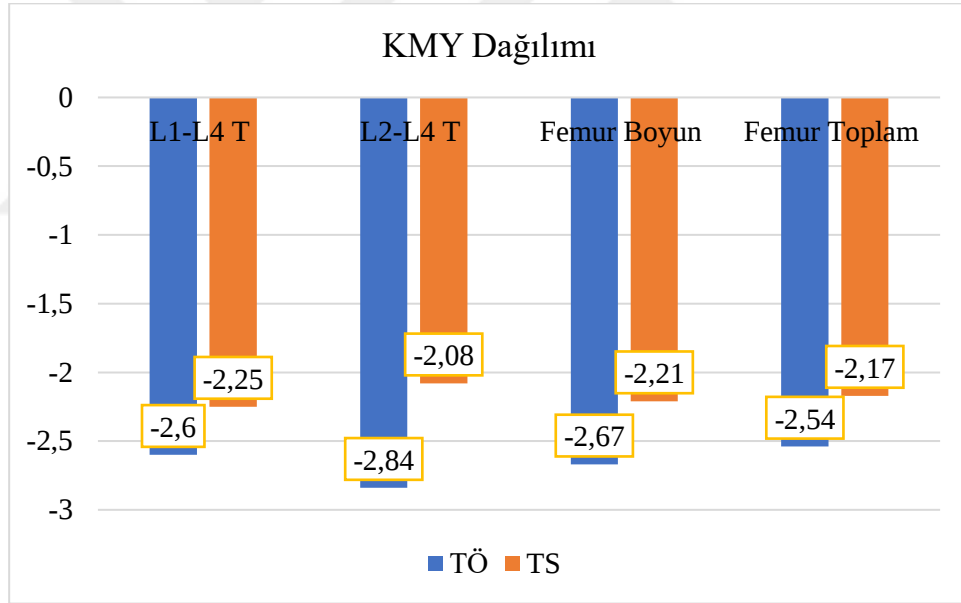
*Bağımsız gruplar T-Testi, **Mann Whitney U testi

Osteoporoz nedeni ile takip edilen hastaların bifosfonat tedavisine başlamadan önceki başlangıç KMY değerleri ölçülmüş ve tedavi sonrası kontrollerde ölçülen KMY değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 9, Şekil 2). Buna göre bifosfonat tedavisi tüm ölçüm bölgelerinde anlamlı düzelmelere neden olmaktadır.

Tablo 9. Osteoporoz nedeni ile takip edilen tüm hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç KMY değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol KMY değerlerinin karşılaştırması.

	GRUP	ORT	±SS	P*
L1-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,60	1,33	$\leq 0,001$
	Tedavi Sonrası	-2,25	1,17	
L2-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,84	1,32	$\leq 0,001$
	Tedavi Sonrası	-2,08	1,26	
Femur Boyun	Tedavi Öncesi	-2,67	1,25	$\leq 0,001$
	Tedavi Sonrası	-2,21	1,09	
Femur Toplam	Tedavi Öncesi	-2,54	0,87	$\leq 0,001$
	Tedavi Sonrası	-2,17	1,15	

**Eşleşmiş Gruplar T-Testi*



*TÖ: Bifosfonat tedavisi öncesi KMY değerleri, TS: Bifosfonat tedavisi sonrası kontrol KMY değerleri.

Şekil 2. Tedavi öncesi/sonrası KMY değişim grafiği

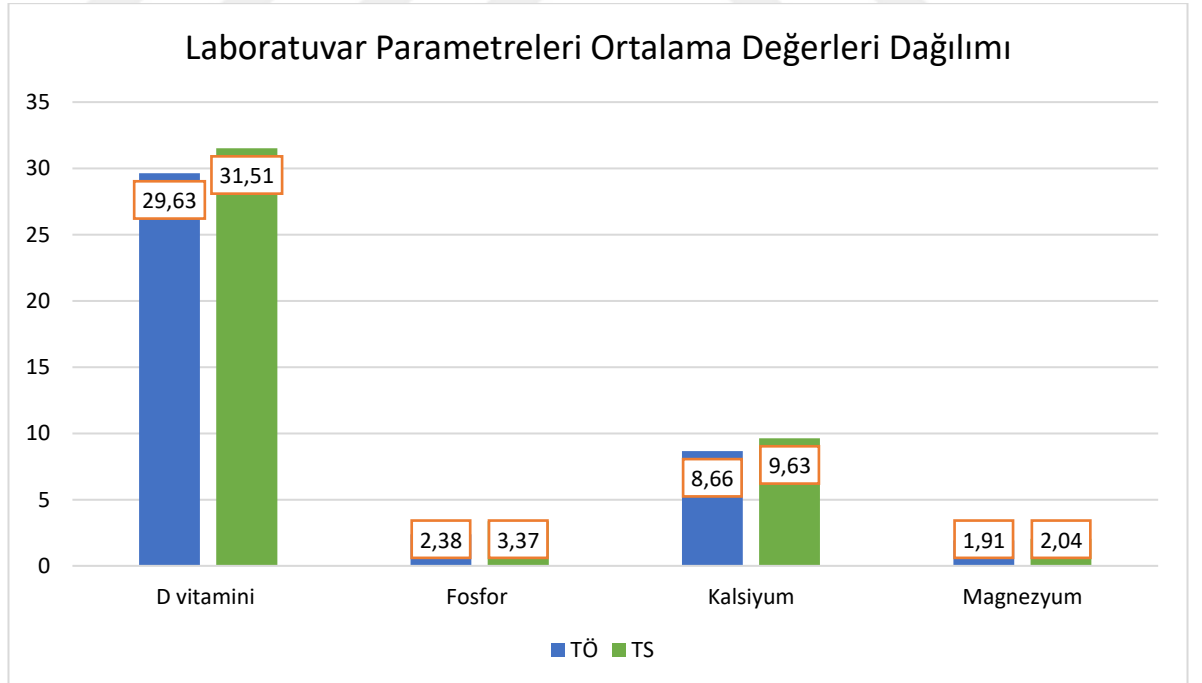
Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede Mg (p=0,008), Fosfor (p=0,002), Ca (p=0,001) değişkenlerinde tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmış (p $\leq$ 0,001).

Tüm mineral değerlerinde tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası değerlerinin rakamsal olarak yükselme olduğu saptanmıştır (Tablo 10, Şekil 3).

Tablo 10. Osteoporoz nedeni ile takip edilen tüm hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç serum biyokimya değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol serum biyokimya değerlerinin karşılaştırması.

	GRUP	ORT	±SS	Median	P*
D vitamini	Tedavi Öncesi	29,63	20,19	25	0,237
	Tedavi Sonrası	31,51	15,41	30,1	
Fosfor	Tedavi Öncesi	2,38	0,37	2,2	0,002
	Tedavi Sonrası	3,37	0,82	3,2	
Kalsiyum	Tedavi Öncesi	8,66	0,48	9	0,001
	Tedavi Sonrası	9,63	0,3	9,63	
Magnezyum	Tedavi Öncesi	1,91	0,45	1,9	0,008
	Tedavi Sonrası	2,04	0,77	2	

*Eşleşmiş Gruplar T-Testi



Şekil 3. Laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin tedavi öncesi/sonrası değişimi.

Cinsiyete göre ayrı ayrı KMY değerleri tablo 11’te detaylı şekilde verilmiştir. Her iki cinsiyette de tüm seviye skor ölçüm değerlerinde bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Osteoporoz nedeni ile takip edilen kadın ve erkek hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç KMY değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol KMY değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması.

Cinsiyet	KMY		ORT	SS	P*
Kadın	L1-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,66	1,26	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-2,33	1,04	
	L2-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,85	1,33	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-2,13	1,28	
	Femur Boyun	Tedavi Öncesi	-2,68	1,30	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-2,24	1,12	
	Femur Toplam	Tedavi Öncesi	-2,52	,90	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-2,15	1,20	
Erkek	L1-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,21	1,66	$0,019$
		Tedavi Sonrası	-1,78	1,70	
	L2-L4 T Skor	Tedavi Öncesi	-2,76	1,31	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-1,80	1,08	
	Femur Boyun	Tedavi Öncesi	-2,59	,94	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	-2,03	,83	
	Femur Toplam	Tedavi Öncesi	-2,62	,66	$0,017$
		Tedavi Sonrası	-2,32	,80	

**Eşleşmiş Gruplar T-Testi*

Cinsiyete göre ayrı ayrı laboratuvar değerleri tablo 12’e detaylı şekilde verilmiştir. Her iki cinsiyette de fosfor ve kalsiyum ölçüm değerlerinde bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p\leq 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Osteoporoz nedeni ile takip edilen kadın ve erkek hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen başlangıç serum biyokimya değerleri ve bifosfonat tedavisi sonrası kontrol muayenelerinde ölçülen kontrol serum biyokimya değerlerinin cinsiyete göre karşılaşı

Cinsiyet	Lab		ORT	SS	P*
Kadın	D vit	Tedavi Öncesi	28,13	18,17	0,148
		Tedavi Sonrası	31,95	16,28	
	Fosfor	Tedavi Öncesi	2,37	0,37	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	3,37	0,82	
	Ca	Tedavi Öncesi	8,65	0,36	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	9,64	0,3	
	Mg	Tedavi Öncesi	1,85	0,37	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	1,98	0,58	
Erkek	D vit	Tedavi Öncesi	38,96	29,74	0,025
		Tedavi Sonrası	28,71	8,76	
	Fosfor	Tedavi Öncesi	2,45	0,42	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	3,56	0,86	
	Ca	Tedavi Öncesi	8,78	0,44	$\leq 0,001$
		Tedavi Sonrası	9,54	0,29	
	Mg	Tedavi Öncesi	1,9	0,35	0,501
		Tedavi Sonrası	1,99	0,53	

**Eşleşmiş Gruplar T-Testi*

Bifosfonat kullanım süresi ile KMY farkları arasındaki ilişki tablo 13'te detaylı şekilde verilmiştir. İlaç kullanım süresi ile L1-L4 fark arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($r=0,124$ $p=0,026$) (Tablo 13).

İlaç kullanım süresi ile femur toplam ölçümünün farkı arasında pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($r=0,168$ $p=0,003$) (Tablo 13)

Tablo 13. Osteoporoz hastalarının başlangıç KMY değerleri ile bifosfonat tedavisi sonrası ölçülen kontrol KMY değerleri farkının bifosfonat kullanım süresi ile korelasyon değerlendirmesi

		Bifosfonat Kullanım Süresi
L1-L4 Ölçülen Skorlar Farkı	r	0,124
	p	0,026
L2-L4 Ölçülen Skorlar Farkı	r	0,034
	p	0,559
Femur Boyun Ölçülen Skorlar Farkı	r	0,08
	p	0,166
Femur Toplam Ölçülen Skorlar Farkı	r	0,168
	p	0,003

Spearman korelasyon testi

Bifosfonat tedavisinin başlangıç kısa süreli kullanımını orta süre kullanımının ve uzun süre kullanımının osteoporotik hastalar üzerindeki etkisini ayrı ayrı irdeleyebilmek adına osteoporotik hastaların bifosfonat kullanım süreleri metodolojik olarak 3 gruba ayrılmıştır (1- 3,99 yıl, 4-6,99 yıl, 7-10 yıl). Üç grup KMY ölçüm skorları yönünden değerlendirilmiştir.

L1-L4 T skorları değişkeni yönünden tespit edilen fark anlamlı saptanmıştır (**p=0,028**). Anlamlılığın nedeni olarak 1-3,99 yıl ilaç kullananların skor ortalaması 4-6,99 yıl kullananlarınkinden fazla şekilde saptanmıştır (Tablo 14).

Femur toplam skor değişkeni yönünden tespit edilen fark anlamlı saptanmıştır (**p=0,018**). Anlamlılığın nedeni olarak 1-3,99 yıl ilaç kullananların skor ortalaması 4-6,99 yıl kullananlarınkinden fazla şekilde saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Osteoporoz hastalarının tedavi öncesi başlangıç KMY değerleri ile bifosfonat tedavi sonrası ölçülen kontrol KMY değerleri farkının bifosfonat kullanım süreleri ile ilişkisi

	Grup		N	ORT	SS	P*	Anlamlılık
L1_L4_ Ölçülen Skorlar Farkı	1	1-3,99 yıl	139	0,22	1	0,028	1>2
	2	4-6,99 yıl	177	0,09	1,31		
	3	7-10 yıl	25	0,04	0,29		
		Total	341	0,07	1,18		
L2_L4_ Ölçülen Skorlar Farkı	1	1-3,99 yıl	137	0,15	0,98	0,948	
	2	4-6,99 yıl	161	0,29	0,9		
	3	7-10 yıl	43	0,04	0,97		
		Total	341	0,22	0,94		
Femur_Boyun_ Ölçülen Skorlar Farkı	1	1-3,99 yıl	137	0,3	1,21	0,426	
	2	4-6,99 yıl	162	0,06	1,26		
	3	7-10 yıl	42	0,18	0,92		
		Total	341	0,1	1,24		
Femur_Toplam_ Ölçülen Skorlar Farkı	1	1-3,99 yıl	139	0,22	1,16	0,018	1>2
	2	4-6,99 yıl	174	0,13	0,66		
	3	7-10 yıl	28	0,10	0,78		
		Total	341	0,02	0,91		

*Kruskall Wallis Testi

Bifosfonat kullanım sürelerine göre oluşturulan gruplar: 1:1- 3,99 yıl, 2:4-6,99 yıl, 3:7-10y

Anlamlı fark gelişen gruplar: L1_L4_ Ölçülen Skorlar Farkı açısından grup 1>Grup 2
Femur_Toplam_ Ölçülen Skorlar Farkı açısından: grup 1<grup2

Osteoporotik hastaların Bifosfonat kullanım süreleri metodolojik olarak 3 gruba ayrıldıktan sonra (1- 3,99 yıl, 4-6,99 yıl, 7-10 yıl) ilaç kullanım süreleri ile tüm seviye KMY değerleri arasında korelasyon değerlendirildi.

Buna göre 7-10 yıl arası bifosfonat kullanım süresi olan hastalarda L2-L4 ve femur toplam KMY tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark değişkenleri ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Osteoporoz hastalarının başlangıç KMY değerleri ile bifosfonat tedavisi sonrası ölçülen kontrol KMY değerleri farkının bifosfonat kullanım süreleri ile yıllara göre ayrılmış grupların ayrı ayrı korelasyon değerlendirmesi

			Kullanım Süresi
1-3.99 yıl	L1_L4_Fark	r	0,042
		p	0,625
		N	139
	L2_L4_Fark	r	0,046
		p	0,597
		N	137
	Femur_Boyun_Fark	r	0,072
		p	0,402
		N	137
	Femur_Toplam_Fark	r	0,03
		p	0,728
		N	139
4-6.99 yıl	L1_L4_Fark	r	0,025
		p	0,741
		N	177
	L2_L4_Fark	r	0,032
		p	0,682
		N	161
	Femur_Boyun_Fark	r	0,119
		p	0,131
		N	162
	Femur_Toplam_Fark	r	0,098
		p	0,199
		N	174
7-10 yıl	L1_L4_Fark	r	0,195
		p	0,041
		N	6
	L2_L4_Fark	r	,894
		p	0,050
		N	5
	Femur_Boyun_Fark	r	0,918
		p	0,058
		N	5
	Femur_Toplam_Fark	r	0,123
		p	0,046
		N	6

*Spearman korelasyon testi

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında toplam 3 vakada (%1,17 vakada) patolojik kırık tespit edilmiştir. Hastaların tamamı kadındı. Hastaların 2'sinin KMY değerleri osteoporoz sınırında, birinin KMY değerleri şiddetli osteoporoz sınırında idi.

Postmenopozal patolojik kırık tespit edilen hastaların ayrıntılı demografik ve KMY ölçüm bilgileri Tablo 16'de verilmiştir.

Tablo 16. Osteoporoz nedeni ile bifosfonat kullanan ve fraktür gelişen hastaların klinik ve demografik bilgileri

				L1-L4 T Skoru		L2-L4 T Skor		Femur Toplam	
Fraktür bölgesi	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Tedavi Süresi(yıl)	TÖ*	TS**	TÖ*	TS**	TÖ*	TS**
Radius	K	66	2	-2,8	-2,6	-3,1	-2,9	-2,8	-2,2
Radius	K	70	4	-2,5	-2,3	-2,2	-2,0	-2,5	-2,0
Femur boynu	K	82	3	-3,5	-3,2	-3,5	-3,1	-3,5	-3,2

*TÖ : Tedavi Öncesi. **TS : Tedavi Sonrası

5. TARTIŞMA

Osteoporoz; Özellikle vertebra, el bileği ve kalçada olmak üzere, düşük kemik kütlesi, kemik mikro yapısının bozulması ve kırık riskinde artış, kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize yaygın sistemik bir hastalıktır (1).

Osteoporoz; Yaş, yerleşim yeri, etkilenen kemik dokusu, histolojik görünüm ve etiyolojiye göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Etiyolojiye göre osteoporoz primer ve sekonder olarak ayrılır. Primer osteoporoz, bilinen başka kemik kaybı nedenleri olmaksızın kemik kütlesinde azalma olarak tanımlanır ve yaşla birlikte geliştiği saptanmıştır (77). Primer osteoporoz, postmenopozal osteoporoz (tip 1) ve senil osteoporoz (tip 2) olarak sınıflandırılır. Postmenopozal osteoporoz olarak başlayan kemik kaybını yaşla birlikte senil osteoporoz takip eder. Menopoz sonrası osteoporoz; 65 yaşından önce ortaya çıkar vertebra ve el bileği eklemlerinin kırıkları ile karakterize iken, senil osteoporoz 75 yaşından sonra ortaya çıkar ve esas olarak kalça kırıkları şeklinde kendini gösterir (78).

Yaş ve cinsiyet hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte kemik kaybı ve kırık riskinin en güçlü belirteçleridir. Osteoporoz kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (3-10). Osteoporoz için risk faktörleri; yaş, cinsiyet, genetik faktörler, ırk, erken menopoz, endokrin bozukluklar (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, hipogonadizm, östrojen eksikliği vb.), neoplazmalar, diyetle alınan D vitamini ve kalsiyum seviyeleri, alkol, sigara, fiziksel hareketsizlik ve bazı ilaçlar (75-81).

Osteoporoz tedavisinin günümüzdeki ve gelecekteki temel amacı kırıkların önlenmesidir. Osteoporotik kırıkların önlenmesi için antiresorptif ve anabolik ajanlar dahil olmak üzere geniş bir ilaç yelpazesi vardır. Medikal tedaviye ek olarak kullanılan fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemleri, bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle orantılı olarak hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesinde önemli rol oynamaya devam edecektir.

Bifosfonat, kırık riskini azaltmadaki etkinlikleri nedeniyle menopoz sonrası osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonat, osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında avantajlı olan yönü, kemik iskelette uzun süreli birikilmesidir. Bir tedavi periyodu sırasında kemikte biriken bifosfonatın toplam miktarı, bu ajanların kemik turnoverini azaltma ve kırık önleyici etkinlikleri için de geçerli olabilen bölgesel kemik mineral yoğunluğunu artırmadaki etkisinin ana belirleyicisidir. Bununla birlikte, özellikle uzun süre verildiğinde daha yüksek bifosfonat dozları, teorik olarak kemiğin yeniden şekillenme yeteneğini bozabilir, bu da potansiyel mikro hasar birikimine ve kemik kırılabilirliğinin artmasına neden olabilir (87). İnsanlarda yapılan kontrollü çalışma verileri olmasa da bazı vaka çalışmaları, bisfosfonatların uzun süreli kullanımının kemik gücü üzerindeki olası zararlı etkisine ilişkin endişeleri gündeme getirmiş ve tedavi süresinin ve dolayısıyla toplam bifosfonat dozunun azaltılabileceğini öne sürmüştür (87, 137). Bifosfonatın osteoporotik hastalarda etkisini, tedavi süresi ile korelasyonunu, etkinlik ve sonuçlarının araştırılması o yönüyle literatüre değer katacak nitelikte çalışmalardır.

Mevcut çalışmada toplam 341 hasta osteoporotik hasta inceledik; literatürde sunulan benzeri çalışmalara kıyasladığımızda oldukça geniş bir vaka kitlesini sunduğumuzu, sonuçlarımızla literatüre değerli katkıda bulunacağımızı ifade edebiliriz.

Osteoporotik hastalarımızın %86 (n=292)'sı kadın hastalardan oluşmaktaydı, erkek hasta çalışma popülasyonumuzun sadece %14 (n=49)'ü erkek oluşturduğunu gözlemledik.

Kadınlarda osteoporozun görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Osteoporoz yaşlanan dünyamızda her iki cinsi ve tüm ırkları etkileyen ve sıklığı gittikçe artan önemli bir sağlık sorunudur (138). Günümüzde Dünyada 200 milyon osteoporotik kadın olduğu öngörülmektedir. Elli yaş civarı beyaz kadınlarda yaşam boyu osteoporotik kırık olasılığı kadınlarda %40-50, erkeklerde %13-22 olarak bildirilmektedir, genel olarak kırık gelişme riski kadın erkek oranı 2/1 olarak bildirilmektedir (10). Yaşla birlikte cinsiyetin de osteoporoz gelişiminde rol oynadığı

bilinmektedir. Rotterdam Çalışması raporlarına göre, erkeklerde yaşa göre düzeltilmiş osteoporoz insidansı %12,1 ve kadınlarda %57,0 olarak belirlenmiştir (139).

Çalışma planlanması aşamasında osteoporoz tanılı ve 50 yaş üzeri kadın ve 60 yaş üzeri erkek bireyleri inceledik. Hastalarımızın genel yaş ortalaması 70,44 yaş olarak saptanmıştır; kadınlarda ortalama yaş 70,30, erkeklerde ise 71,26 yaş olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kadın ve erkek bireylerin yaş ortalaması arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışma metodolojisinde benzer yaş grup hastaların seçilmiş olması bu durumu açıklamakla birlikte, genel olarak primer osteoporoz prevalansının yaşlı popülasyonu kapsamı da çalışma sonuçlarımızla de uyumlu bir bilgidir.

Hastalarımızın bifosfonat kullanım sürelerini incelediğimizde: en kısa kullanım süresi 1 yıl en uzun kullanım süresini 10 yıl olmak üzere ortalama kullanım süresinin 3,65 yıl olduğunu saptadık; kadınlarda 3,65 ve erkeklerde 3,66 yıl olmak üzere. Her iki cinsin ilaç kullanım süreleri arasında anlamlı fark tespit etmedik. Spesifik kontrendikasyonların olmadığı sürece, oral bisfosfonatlar, yüksek kırık riski taşıyan çoğu hasta için başlangıç farmakolojik tedavisi olarak kabul edilir. Etkinlikleri, uygun maliyetleri ve uzun vadeli güvenlik verilerinin mevcudiyeti nedeniyle başlangıç tedavisi olarak oral bisfosfonatları tercih edilmektedir (140). Bifosfonatın yaşam boyu kullanım verileri bulunmaktadır. Literatürde, bifosfonatın uzun kullanımı sonrasında atipik kırık oranların yüksekliği bildirilmiştir. Özellikle mandibulada osteonekrozun arttığı ve uzun süre ile bifosfonat kullanan yaşlılarda çene cerrahisi sırasında dikkatli olması gerektiği vurgulanmıştır (141). Bifosfonat kullanım süresi ortalaması 8,5 yıl olarak bildirilen bir başka çalışmada da atipik yerleşimli femur kırıkları rapor edilmiştir (142). Bifosfonat kullanım süresini irdelleyen, Demirel ve ark. tarafından sunulan bir çalışmada bifosfonat tedavisi beş yıl boyunca düzenli ve sürekli kullanıldığında klinik olarak tanımlanmış kırık sayısının azalmasında ve biyokimyasal parametreler düzelmesi üzerinde etkinliğinin devam ettiğini rapor etmişleridir (140).

Mevcut çalışmada, bifosfonat kullanan osteoporotik hastalarımızın KMY değerlerini inceledik. Tedavi başlanmadan önceki ve tedavi başladıktan sonraki kontrol KMY değerleri not edildiğinde: KMY: L1-L4 T Skor, L2-L4 T Skor, Femur

Boyun KMY değeri ve Femur Toplam KMY değeri olarak incelendik. Tedaviye başlamadan önceki değerler ve kontrol değerler karşılaştırıldığında hastaların bifosfonat kullanımından fayda gördüğünü ve demineralizasyonun azaldığını gözlemledik. Her seviyedeki T skorlarının bifosfonat tedavisi ile tedavi öncesi değerlerinden daha yüksek değerlere çıktığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Her seviye KMY ölçümünde düzelme olması ile her iki cinsiyette de her seviye T skorlarındaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik. Literatür bilgilerine baktığımızda, çalışma sonuçlarımızın literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu gözlemledik. Osteoporoz hastalarının, her iki cinsiyet için geçerli olmak üzere, bifosfonat kullanımından fayda gördüğünü bir kez daha ortaya koymuş bulunmaktayız.

Çalışmamızın bifosfonat tedavisi sonrası KMY değerlerindeki değişimi ile sonuçların literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu gözlemledik. Öncesinde yapılan bir retrospektif çalışmada 6 aylık zoledronik asit tedavisi sonrasında hastaların lomber vertebra, femur boyun ve total femur kemik mineral yoğunluklarında artış olduğu gösterilmiştir (143). Osteoporoz, multifaktöryel bir hastalık olmakla birlikte, yaşam boyu kemik formasyonu da reabsorbsiyon ile dengede tutulur. Bu dokuda, yapım yıkım aşamasındaki dengesizlikler düşük KMY sebep olur. Literatürde çoğu çalışmada bifosfonat kullanımının postmenopozal kadınlarda kemik mineralizasyonu üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (4, 144). Bifosfonat kullanımının ve dozlarının etkinliğini değerlendiren Yates'in sunduğu meta analiz çalışmasında bifosfonatın ve beraberinde alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asidin postmenopozal kadınlarda ve osteoporozu olan erkeklerde kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (144). Buna benzer olarak, intravenöz bifosfonat kullanım etkisini araştıran Zhang ve ark. metaanalizinde bifosfonatın KMY iyileşmesine anlamlı etkin olduğunu göstermişlerdir (145). Ek olarak, 2005 ve 2019 yılları arasında yayınlanan çalışmaların sistematik bir incelemesi, plasebo ile karşılaştırıldığında alendronat, risedronat, zoledronik asit ve ibandronat dahil olmak üzere çeşitli bisfosfonatların vertebral kırılmayı önleme etkinliğini doğrulamıştır (23, 111). Bifosfonatın, erkeklerde vertebra kırıklarını azaltmada etkinliği kanıtlanmıştır (23). Bifosfonat kullanan toplam 80 hastanın verilerini değerlendiren Menekşe ve ark. da oral ve parenteral bisfosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde etkili olduğunu, bununla birlikte, parenteral bisfosfonatların vertebral ve femoral T skorları

ve femoral KMY'de ortalama iyileşme açısından daha etkili olduğunu göstermişlerdir (146).

Mevcut çalışmada, bifosfonat tedavisi alan osteoporotik hastalarımızın tedavi öncesi laboratuvar değerlerini ve tedavi sonrası kontrol laboratuvar değerlerini inceledik. Osteoporoz tedavisinde bifosfonat kullanımının kan D vitamini düzeyi, kan fosfor, kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin iyileşmesinde etkili olduğunu tespit ettik. Çalışma hastalarımızın tedavi öncesi serum D-vit düzeyi ortalaması 29,63 IU iken, tedavi sonrasında kontrollerde 31,51 IU düzeyine (her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) yükseldiğini tespit ettik. Tedavi öncesi serum Fosfor seviyesinin, anlamlı olarak ortalama 2,38 mg/dl değerinden tedavi sonrası 3,37 mg/dl değerine yükseldiğini tespit ettik. Tedavi öncesi serum Mg seviyesinin, anlamlı olarak ortalama 1,9 mg/dl değerinden, tedavi sonrasında kontrollerde, 2,04 mg/dl değerine yükseldiğini tespit ettik. Ve son olarak tedavi öncesi 8,66 mg/dl olan serum Ca seviyesinin 9,63 mg/dl ortalama değerine yükseldiğini saptamış olduk. Biyokimyasal parametrelerdeki düzelmenin cinsiyete göre değişim gösterip göstermediğini ayrıca incelediğimizde: Serum fosfor ve Ca seviyelerinin, her iki cinsiyette de yine istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlenmişken, serum D-vit ve Mg düzelme görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık

Bifosfonat kullanımının osteoporotik hastaların biyokimyasal parametreleri üzerindeki tespit ettiğimiz etkinliği literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Çevikol ve ark., bizim çalışmaya benzer olarak, 5 yıl boyunca aralıklı ve sürekli bifosfonat kullanımının osteoporotik hastalarda DXA ölçümlerinin yanı sıra biyokimyasal parametreleri iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir (140). 2022 yılında yayınladıkları ve oral ve parenteral bifosfonatın osteoporotik hastaların tedavisinde etkinliğini inceleyen Menekşe ve ark. da bizim çalışmamızda benzer olarak bifosfonatın biyokimyasal parametreleri düzeltmede etkin ve faydalı olduğunu göstermişlerdir (146).

Bu çalışmada, osteoporotik hastaların ilaç kullanım süresi ile tedavi öncesi ve sonrası ölçülen KMY değerlerindeki farkları arasında korelasyon olup olmadığını inceledik. Bilgimiz ve literatür taramamızın doğruluğu dahilinde, mevcut çalışmamız, ilaç kullanım farklı sürelerini T skor ile korelasyon durumunu irdeleyen özgün

çalışmadır. Çalışmamızda: İlaç kullanım süresi ile L1-L4 tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları Farkı ve Femur toplam T skor tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümünün farkı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit ettik ($r=-0,168$ $p=0,003$). Yani, osteoporotik hastalarda bifosfonat kullanım süresi uzadıkça L1-L4 ve Femur total bölgelerinde, tedavi öncesi ve sonrası T skor farkı da artmakta. Bir diğer deyişle, uzun bifosfonat kullanımı KMY negatif değerlerinin daha yüksek pozitif değerlere yükselmesini sağlamaktadır. Bu ilişkiyi, osteoporotik hastalarımızı ilaç kullanım sürelerine göre 3 yılın altında bifosfonat kullanım öyküsü olanlar, 3-7 yıl arasında bifosfonat kullanım öyküsü olanlar ve 7-10 yıl arasında ilaç kullanım öyküsü olanlar 3 guruba ayırarak-bifosfonat kullanım süresinin iyileşme ile nasıl korele olduğunu bir daha incelediğimizde karşımıza çıkan tablo sonuçları : Bifosfonat kullanım süresi 7 yılın üzerinde olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası (L1-L4 skorları ve femur total skorlarında) KMY farkının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Beraberinde, bifosfonat kullanımının ilk yıllarında KMY değişiminin en hızlı ve en çok olduğunu saptadık. Bu bulgular ışığında, bifosfonat kullanımının osteoporoz hastalarında kemik mineralizasyonunu düzeltme hızı ilk 3 yıl en fazla olup, ilaç kullanım süresi arttıkça daha fazla iyileşme ile korele olduğunu söyleyebiliriz.

Daha önce vurguladığımızda, OP tedavisinde uzun süreli bifosfonat kullanımının etki ve yan etkileri çalışılmış ve bildirilmiştir ve fakat mevcut çalışma, bifosfonatın kullanım süresi ile kemik mineralizasyonu arasındaki korelasyon ilişkisini inceleyen tek çalışmadır. Bisfosfonatlar, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Bisfosfonatlar genellikle iyi tolere edilir ve güvenlidir. Bununla birlikte, uzun süre kullanımında olumsuz olaylar kaydedilmiştir. Gastrointestinal sistem ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri ve geçici akut faz reaksiyonları bildirilmiştir (112). Atrial fibrilasyon potansiyel bir yan etki olarak tanımlanmış, ancak sonraki denemeler ve analizler bisfosfonatlarla bir ilişkiyi kanıtlayamamıştır. Benzer şekilde bisfosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu, özefagus kanseri ve subtrokanterik kırıklar arasında olası bir ilişki de öne sürülmüştür (147). Bununla birlikte, prospektif çalışmalarda nedensel bir ilişkiye dair hiçbir kanıt olmadığı için risk düşük görünmektedir (148). Literatürde, Bifosfonat uzun süre kullanımının osteoporotik hastalarda diğer organ fonksiyonlarında bozulmalar ile ve

bazı komplikasyonlar ile ilişkili bulunsa da bizim çalışmamızda olduğu gibi diyet KMY değerleri üzerindeki etkisi gösterilmemiştir.

Genel olarak, kronik hastalıklar, istenen klinik sonucu sürdürmek için kesintisiz farmakoterapi gerektirir. Bununla birlikte, osteoporozun doğası ve mevcut farmakolojik müdahalelerin özellikleri, bu yaklaşımın genel uygulanabilirliği hakkında soru işaretleri uyandırmaktadır.

Osteoporozda tedavi süresi konusu, etkili ve güvenli ilaçlar geliştirildikten uzun yıllar sonra, ancak yakın zamanda araştırılmaya başlanan bir konudur. Herhangi bir antiosteoporotik ilaç tedavisinin süresini genel olarak farmakodinamik özellikler ve hastaya ait risk faktörleri belirler. Uygulamada ise, farklı durumlarda tedavinin kesilmesini takiben farmakodinamik yanıtlar ne olduğu veya kemik kaybını önlemek için uygulanan bisfosfonat tedavisinin verilmesi gereken optimum süresi konuları yeterince araştırılmıştır.

EPIC çalışmasında, erken postmenopozal kadınlar, 6 yıl boyunca alendronat veya plasebo ile tedavi edilmiş ve sonuçları sunulmuştur. İki veya dört yıl sonra tedaviyi bırakan kadınlar, kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal indekslerinde ilerleyici artışlar yaşadıkları gösterilmiştir ve KMY'nin, tedaviyi kullanmayanlara benzer bir oranda azaldığı gösterilmiştir (149).

Kemiğin mikromimarisinde bozulma, iskelet kırılabilirliği ve düşük kemik kütlesi osteoporozun özellikleridir ve bu da fraktür riskinin artmasına neden olur (150). Ülkemizde ve dünya genelinde ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte osteoporoz önemi giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). Postmenopozal dönemde osteoporoz daha sık görülür ve kırık oluşana kadar asemptomatiktir, ancak gerekli önlemler alınırsa önlenabilir bir durum olması nedeni ile de önemlidir (139).

Erken dönemde risk faktörlerinin sorgulanması ve yaş gruplarına göre zamanında yapılan taramalar ile fragilite kırık riskinin hesaplanması ile osteoporoz ve osteoporozun hem hasta açısından hem de sosyoekonomik açıdan uzun vadeli olumsuz

sonuçlarının önlenmesi mümkündür. Sağlık sistemleri de tarama ve erken müdahale yoluyla osteoporozun yükünden kurtulabilir.

Mevcut çalışmada, bifosfonat tedavisi ile takipte olan toplam 341 OP hastası içinde fraktür geliştiği bildirilen sadece üç adet hasta tespit edilmişti. Hastaların tamamı, biri ileri yaş olmak üzere, kadındı. Hastaların genel KMY skorlarına baktığımızda tedavi öncesi ve kontrol skorları iki kişide osteoporoz sınırında, bir kişide ise şiddetli osteoporoz sınırında idi. Her ne kadar çalışmaya dahil edilen hastalarımızın başka bir sağlık kuruluşunda fraktür nedeni ile başvurup başvurmadığı bilgisi eksik olsa da hastanemizde takipli olan bu hastaların olası komplikasyonunda takipli birimlerine başvuracaklarını varsayarak: Çalışmamızda, bifosfonat tedavisi alan osteoporotik hastalar arasında fraktür görülme oranı % 1,17 gibi düşük oranda olduğunu saptadık. Tespit edilen fraktürlerin üçü de vertebra dışı fraktürlerdi. Fraktür bildirilen vakaralın hepsi kadın cinsiyetinde ve ikisi KMY skoru -2,5 ve -2,8 iken birinin KMY skoru derin osteoporoz seviyesinde, -3,5 olduğunu saptadık. Schuit ve ark.'nın sundukları Rotterdam çalışma sonuçlarında bildirilen sonuçlara göre: Osteoporotik hastaların ortalama 6.8 yıllık bir takibi sırasında vertebral olmayan kırıklar hakkında bilgi toplandı. Kalça, bilek ve üst humerus kırıkları erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kırıklar olduğu tespit edilmiştir. Femur boynu KMY'si her iki cinsiyette de eşit derecede önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir ve özellikle kalça kırıkları ile ilişkilidir. Vertebral olmayan tüm kırıkların sadece %44'ü T skoru -2.5'in altında olan kadınlarda meydana geldiği, erkeklerde bu oran daha da düşük olduğu (%21) bildirilmiştir(139). Makras ve ark.'nın bifosfonat dozu ile postmenopozal kadınlarda gelişen kırık insidansını inceledikleri bir çalışmada: İntravenöz pamidronattan öncesi oral bisfosfonat alan hastalarda vertebral olmayan kırık insidansının anlamlı olarak daha yüksek tespit edildiği ve kırık riskinin başlangıç KMY ile ilişkili olduğunu rapor etmişleridir. Bu çalışmaya göre, postmenopozal osteoporozda kırık riskinin, bifosfonat dozundan ziyade, tedavi öncesi başlangıç KMY değeri ve hastalığın ağırlığı ile daha yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (87). Bizim çalışmamızın bulguları ışığında bifosfonat kullanımının osteoporoz kırıklarına karşı koruyucu olduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Mevcut çalışma, osteoporoz hastalarında bifosfonat kullanımını irdeleyen çalışmalar arasında nispeten yüksek popülasyonuna sahip bir çalışmadır.

Mevcut çalışma, bifosfonatın kullanım süresi ile kemik mineralizasyonu arasındaki korelasyon ilişkisini inceleyen özgün bir çalışmadır.

Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışmamızın retrospektif düzenlenmiş olması, erkek sayısının nispeten az olması ve kullanılan ilaçların etkinliğini oral ve parenteral kullanımının etkinliğini ayrı ayrı olarak değerlendirme fırsatının olmaması çalışmamızın nispeten zayıf yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca, hastalarımızın farklı bir kurumda da osteoporoz nedeni ile gidip gitmediğini veya kayıtlarımız dışında başka bir kuruma fraktür nedeni ile başvurup başvurmadığı bilgisi eksik kalmıştır.

Bifosfonat kullanım süresinin KMY değerlerindeki düzelme ile olan ilişkisi incelenmekle birlikte hastaların kontrol süreleri standardize edilerek bir değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca bifosfonat kullanım sürelerine göre gruplandırma yapıldığında hasta dağılımının eşit Bu da analizin zayıf yönü olarak sayılabilir.

Çalışma verilerini ele aldığımız zaman zarfında Covid-19 pandemisinin olması, hastaların fiziksel aktivitelerini kısıtlanmasına yol açarak biyasa veya karıştırıcı faktöre sebep olmuş olabilir, çalışmanın retrospektif yapılmış olması nedeni ile bunları ayırt etme durumu olmamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 50 yaş üzeri kadın ve 65 yaş üzeri erkek osteoporoz hastalarında bifosfonat kullanımının kemik mineralizasyonu üzerine etkisini, serum biyokimya parametreleri üzerine etkisini ve kırıklar üzerine etkisini ayrıntılı olarak irdelenmek ve elde ettiğimiz sonuçlar ile literatüre katkıda bulunmak istenmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz ana çıktılar aşağıdaki gibi olmuştur:

- Osteoporoz hastalarının büyük çoğunluğu % 86 oranı ile kadın cinsiyetindedir.
- Osteoporoz hastalarının yaş ortalaması kadın ve erkek cinsiyetleri arasında benzerdir.
- Bifosfonat kullanan her iki cinsiyetteki osteoporotik hastalarının tedavi sürecinde tüm seviye KMY skorlarında anlamlı düzelme gelişmektedir.
- Bifosfonat kullanan her iki cinsiyetteki osteoporotik hastalarının tedavi süresince serum D vit, Ca, Mg ve Fosfat değerlerinde düzelme gelişmektedir.
- Bifosfonat kullanım süresi osteoporotik hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY (L1-L4 ve Femur total skor) skor farkları ile pozitif korelasyon göstermektedir. KMY düzelme yönünde değişimi en fazla bifosfonat kullanımının ilk 3 yılı içinde olup, ilaç kullanım süresi arttıkça daha fazla KMY düzelme miktarı ile doğru orantılıdır.

Çalışmamızda toplam 341 vaka arasında 292 hasta kadın ve 49 hasta erkek olarak dağılım göstermiştir. Hastalar arasında yaş dağılımı homojen olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalar arasında hem kadın hem de erkek cinsiyette bifosfonat kullanım süresi eşit saptanmıştır. Tüm hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı literatüre uyumlu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar hastalık etyolojisi primer osteoporoz olarak ayırdık. Bu bağlamda, bifosfonat tedavisinin etki gücünü etyolojiye göre ayrılmış ve daha saf olarak tespit edebilme adına hastaların etyolojilerine göre de ayrılarak yeniden incelendiği ileri bir çalışmanın düzenlemesi literatüre daha da iyi katkılarda bulunacaktır.

Tüm hastalarda tüm her seviye KMY skorlarında bifosfonat tedavisi sonrası düzelme olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, bifosfonat kullanım süresinin hangi aşamasında KMY skorlarında düzelmenin başladığı ayrıntılı olarak bakılmamıştır. Bu bağlamda, bifosfonat kullanım hangi süresi sonrasında KMY skorlarında düzelme geliştiğinin prospektif olarak takip edildiği ve belki zaman için bir cut-off değerinin belirlendiği (ve hastaların BMI, fiziksel aktivite, güneş ışığına maruziyet gibi bireysel faktörleri ile düzenleniş parametrelerini de göz önünde tutarak düzenlendiği) ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm hastalarda serum D vitamini, Ca, Mg ve Fosfor düzeylerinde skorlarında bifosfonat tedavisi sonrası düzelme olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, bifosfonat kullanım süresinin hangi aşamasında serum biyokimya parametrelerinde düzelmenin başladığı ayrıntılı olarak bakılmamıştır. Bu bağlamda, bifosfonat kullanım hangi süresi sonrasında düzelmenin geliştiğinin prospektif olarak takip edildiği (ve beslenme ve diyet gibi kişiler farklılıklarının standardize edildiği) ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, osteoporoz, yaygın olarak yaşlı kadınları tutan, klinik önemi yüksek bir hastalıktır. Toplumda yaygın olması birinci basamak sağlık sisteminin temel taşı olan Aile Hekimlerinin sorumluluklarını artırması yanı sıra, konu ile ilgili bilgilerin derinliği, doğruluğu ve güncelliği Aile Hekimlerinin değerini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Tezcan S, Seçkiner P. Türkiye’de Demografik Değişim; Yaşlılık Perspektifi. Yaşlı Sağlığı. 2012;1.
- 2.TEKİN ÇS, Fatih K. DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE YAŞLILIK. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD). 2016;3(1):219-29.
- 3.Mandıracıoğlu A. Dünyada ve Türkiye’de yaşlıların demografik özellikleri. Ege Tıp Dergisi. 2010;49(3):39-45.
- 4.Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. Clin Geriatr Med. 2002;18(3):529-55.
- 5.Naharcı Mİ, Koçak N, Doruk H. Yaşlıda Osteoporoz. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2012;11(4).
- 6.: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2020-37227>.
- 7.https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/27-12-2021_61c9abcc1b4f8_yasli_sagligi_raporu.pdf
- 8.Blake J, Cosman FA, Lewiecki EM, McClung MR, Pinkerton J, Shapiro M. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. 2021;28(9):973-97.
- 9.<https://temd.org.tr/>.
- 10.Ahmet K. Osteoporoz, Tanımı, Önemi ve epidemiyolojisi.
- 11.Okman-Kilic T. Estrogen deficiency and osteoporosis. Advances in Osteoporosis: IntechOpen; 2015.
12. KARAKOÇ A. KMD’Yİ DOĞRU DEĞERLENDİRME.
- 13.https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1
- 14.Hunter J. The Works of John Hunter: With Notes: Longman; 1835.
- 15.Stride P, Patel N, Kingston D. The history of osteoporosis: why do Egyptian mummies have porotic bones? The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2013;43(3):254-61.
- 16.ANDRÉ É. Jean-Frédéric Lobstein: artériosclérose et ostéoporose. SOCIÉTÉ FRANÇAISE D’HISTOIRE DE LA MÉDECINE.52(2-2018):197.

- 17.Kyes P, Potter TS. Physiological marrow ossification in female pigeons. The Anatomical Record. 1934;60(4):377-9.
- 18.Abay H, Kaplan S, Pınar G, Akalın A. ÇAĞIN PANDEMİSİ: OSTEOPOROZ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK E-DERGİSİ. 2015;2(2).
- 19.Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. Singapore Med J. 2021;62(4):159-66.
- 20.Neslihan Ö, TEKİN T, KONYALIGİL N. RİSKLİ BİR GRUP OLAN KADINLARDA OSTEOPOROZ BİLGİ DÜZEYLERİ VE ETKİLEYEN ETMENLERİN BELİRLENMESİ. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.22(1):8-16.
- 21.Aslan A, Konya MN, Yağcı Ş, Karakoyun Ö. FRAX® Türkiye modeli yeterli mi? Türk Toplumunda FRAX® ile osteoporotik kırık riski analizi. Turk J Osteoporos. 2014;20(1):0-.
- 22.Kutlu R, Çivi S, Pamuk G. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Sıklığı ve FRAX™ Skalası Kullanılarak 10 Yıllık Kırık Riskinin Hesaplanması. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi. 2012.
- 23.Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623-30.
- 24.Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge SJ, Jr. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1988;108(6):824-8.
- 25.Costa AG, Wyman A, Siris ES, Watts NB, Silverman S, Saag KG, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). PloS one. 2013;8(12):e83306.
- 26.Riggs BL, Melton III LJ. Involutional osteoporosis. New England journal of medicine. 1986;314(26):1676-86.
- 27.Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CA, Kurland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Osteoporosis international. 2005;16(5):526-33.
- 28.Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporosis international. 2005;16(2):S3-S7.
- 29.Ngugyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. American journal of epidemiology. 1996;144(3):255-63.

- 30.Riggs BL, Melton Iii L. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(5):S505-S11.
- 31.Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Medical Journal of Australia*. 1997;167(8):412-5.
- 32.Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet*. 1999;353(9156):878-82.
- 33.Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annual review of immunology*. 2002;20:795.
- 34.Bayındır Çevik A, Pekmezci H, Koçan S. Sağlık eğitimi alan kız öğrencilerin osteoporoz risk faktörleri ve farkındalıklarının değerlendirilmesi. 2016.
- 35.Cooper C, Gehlbach SH, Lindsay R. Prevention and Treatment of Osteoporosis in the High-Risk Patient: A Clinician's Guide: CRC Press; 2005.
- 36.Kelly BM. DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice. *JAMA*. 2011;306(2):214-5.
- 37.Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(10):1965-73.
- 38.Heaney RP, Recker RR, Omaha PDS. Menopausal changes in calcium balance performance. *Nutrition reviews*. 1983;41(3):86-9.
- 39.Akhter M, Lappe J, Davies K, Recker R. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41(1):111-6.
- 40.Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993;264(2):E182-E9.
- 41.Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN- γ -induced class II transactivator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(18):10405-10.
- 42.Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2010;31(3):266-300.
- 43.Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(9):681-91.
- 44.Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(3):R131.

- 45.Gökkaya N, Kutsal YG. İlaça Bağlı Osteoporoz. Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi. 2011;17(1).
- 46.Halsey J, Neary R, Wilcox L. Two decades of osteoporosis. Morecambe Bay Medical Journal. 2005;4(11):301-7.
- 47.Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMED study). Diabetes research and clinical practice. 2018;146:138-47.
- 48.Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international. 2014;25(10):2359-81.
- 49.Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. Journal of the American Geriatrics Society. 2008;56(5):935-41.
- 50.De Martinis M, Di Benedetto M, Mengoli L, Ginaldi L. Senile osteoporosis: is it an immune-mediated disease? Inflammation Research. 2006;55(10):399-404.
- 51.Ahmed S, Elmantaser M. Secondary osteoporosis. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2009;16:170-90.
- 52.Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Clinical therapeutics. 2004;26(1):1-14.
- 53.Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. Osteoporos Int. 2005;16(8):953-62.
- 54.Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2005;19(6):1021-37.
- 55.Peris P, Monegal A, Martínez MA, Moll C, Pons F, Guañabens N. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. Clin Rheumatol. 2007;26(6):958-61.
- 56.Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2003;32(1):115-34.
- 57.ECEVİZ E, ÇEVİK HB, BAYSAI Ö, BULUT G, GÜLBİ D, ÇEÇEN GS. Foot pain frequently associated with vitamin D deficiency: Bone marrow edema syndrome. Medeniyet Medical Journal. 2018;33(4):263-8.
- 58.Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
- 59.Pınar G, Pınar T, Doğan N, Karahan A, Algier L, Abbasoğlu A, et al. Kırk beş yaş ve üstü kadınlarda osteoporoz risk faktörleri. 2009.

- 60.Umay E, Tamkan U, Gündoğdu İ, Umay S, Çakıcı A. Osteoporoz risk faktörlerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi. Turk J Osteoporos. 2011;17(2):0-.
- 61.Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. J Bone Miner Res. 2004;19(4):537-45.
- 62.SEL SK, KASAP H. Osteoporoz ve ilişkili genler: vdr, esr ve colla1. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2011;20(4):246-69.
- 63.Özbaş H, Tutgun Onrat S, Özdamar K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis. Molecular biology reports. 2012;39(12):11289-96.
- 64.Tural Ş, Kara N, Alaylı G. Osteoporoz Genetiği. Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi. 2011;17(3).
- 65.Uitterlinden AG, Zillikens MC, Rivadeneira F. Genetic determinants of osteoporosis. Osteoporosis: Elsevier; 2013. p. 563-604.
- 66.Prevention WSGo, Osteoporosis Mo, Organization WH. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group: World Health Organization; 2003.
- 67.ÖKSÜZ S, ÖNGEL K. Birinci Basamakta Osteoporoz Risk Ölçeği Kullanımı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.28(1):93-8.
- 68.Pinar G, Kaplan S, Pinar T, Akalin A, Abay H, Akyol M, et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18-to 49-year-old Turkish women. Women & health. 2017;57(9):1080-97.
- 69.SINAR DS, ACAR NE, YILDIRIM İ. Enerji Metabolizması, Obezite ve Hormonlar. Türkiye Spor Bilimleri Dergisi.4(1):30-60.
- 70.Tüccar GT, Bakırarar B, Köksal E. Pre ve postmenopozal kadınlarda besin tüketim durumu frax® kırık riski ile ilişkili midir? Beslenme ve Diyet Dergisi. 2017;45(2):116-27.
- 71.Mesci E, Mesci N, İçagasioglu A, Madenci E. Association of obesity with forearm fractures, bone mineral density and fracture risk (FRAX®) during postmenopausal period. Turk Osteoporoz Dergisi. 2016;22(2).
- 72.Rakıcıoğlu N. Kalsiyum, D vitamini ve osteoporoz. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara. 2008.
- 73.Aydemir Ş. Yetişkin Bireylerde Diyet Kalsiyum Alımı İle Obezite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ); 2020.
- 74.Pekcan AG. Beslenme rehberleri ve su ayakizi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2017;45(2):95-8.

- 75.İSLAMOĞLU AH, Garipağaoğlu M, İlktaç HY, GÜNEŞ FE. Postmenopozal yaşlıların beslenme durumunun değerlendirilmesi. Geriatrik Bilimler Dergisi. 2019;2(1):20-6.
- 76.Koyu EB, Demirel ZB. Depresyon ve D vitamini. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2015;43(2):160-5.
- 77.Demirel MU. Prematürenin Metabolik Kemik hastalığı ile Geçici Hipotiroksinemisi Arasındaki ilişkinin İncelenmesi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2010.
- 78.KARA SB. Osteoporozda gözardı edilen bir risk faktörü: sigara içmek. Türk Geriatri Dergisi. 2009;12(1):49-54.
- 79.Özkayın N, Aktuğlu K. Sigaranın Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkileri. Sted. 2003;12(3):102.
- 80.TÜZÜN M. Fiziksel aktivite ve kemik yoğunluğu. Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2002;7(4):43-54.
- 81.ALPOZGEN AZ, ÖZDİNÇLER AR. Fiziksel aktivite ve koruyucu etkileri: Derleme. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2016;3(1):66-72.
- 82.EROĞLU K, KARAÖZ S, AKKUZU G. Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 1997;4(2).
- 83.Askari M, Lotfi MH, Owlia MB, Fallahzadeh H, Mohammadi M. Survey of osteoporosis risk factors. 2019.
- 84.Bowles SK. Drug-induced osteoporosis. PSAP Women's and Men's Health. 2010:203-24.
- 85.Mazanec DJ, Grisanti JM. Drug-induced osteoporosis. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1989;56(3):297-303.
- 86.Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2014;6(5):185-202.
- 87.Makras P, Hamdy N, Zwinderman A, Ballieux B, Papapoulos S. Bisphosphonate dose and incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2009;44(5):766-71.
- 88.Akgün K, Eryavuz M. Kemik Tarama.
- 89.Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcified tissue international. 2019;104(3):235-8.
- 90.Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey E. Worldwide uptake of FRAX. Archives of osteoporosis. 2014;9(1):1-10.

- 91.Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992;7(6):633-8.
- 92.Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama*. 2001;286(22):2815-22.
- 93.Tothill P, Laskey M, Orphanidou C, Van Wijk M. Anomalies in dual energy X-ray absorptiometry measurements of total-body bone mineral during weight change using Lunar, Hologic and Norland instruments. *The British journal of radiology*. 1999;72(859):661-9.
- 94.Looker A, Wahner H, Dunn W, Calvo M, Harris T, Heyse S, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporosis international*. 1998;8(5):468-90.
- 95.Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocrine reviews*. 2008;29(4):441-64.
- 96.Messina C, Bandirali M, Sconfienza LM, D'Alonzo NK, Di Leo G, Papini GDE, et al. Prevalence and type of errors in dual-energy x-ray absorptiometry. *European radiology*. 2015;25(5):1504-11.
- 97.Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(4):949-58.
- 98.Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüz kaya A, Balbal oğlu Ö. OSTEOPOROZUN TANI YÖNTEMLERİ, KOMPLİKASYONLARI VE MALİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Bozok Medical Journal*. 2013:53.
- 99.Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*. 2008;6(1):23-31.
- 100.Queipo Zaragozá A. Cambio en los niveles de las hormonas sexuales en el varón que envejece y su relación con la clínica y la calidad de vida. 2006.
- 101.Ange BA. Demographic and nutritional factors associated with bone turnover in a controlled feeding study: The Johns Hopkins University; 2008.
- 102.Estell R, Barton I, Hannon R, Chines A, Garnero P, Delmas P. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(6):1051-6.
- 103.Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(24):2532-51.

- 104.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. *Journal of bone and mineral research*. 2000;15(12):2504-12.
- 105.Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research*. 2008;23(9):1477-85.
- 106.Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*. 2020;26:1-46.
- 107.Prentice R, Pettinger M, Jackson R, Wactawski-Wende J, Lacroix A, Anderson G, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis International*. 2013;24(2):567-80.
- 108.Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplements: bad for the heart? : BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2012. p. 895-6.
- 109.Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012;50(6):1389-93.
- 110.Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. 2013;75(4):392-6.
- 111.Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161(10):711-23.
- 112.Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-809.
- 113.Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*. 2009;8(2):96-110.
- 114.Santen R, Brodie H, Simpson E, Siiteri P, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):343-75.
- 115.Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1391-7.

- 116.Kucukzeybek Y, Gorumlu G, Cengiz E, Erten C, Karaca B, Gul MK, et al. Bisphosphonate (zoledronic acid) associated adverse events: single center experience. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2010;32(1):135-40.
- 117.Balkhi B, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Changes in the utilization of osteoporosis drugs after the 2010 FDA bisphosphonate drug safety communication. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(2):238-43.
- 118.Billington E, Horne A, Gamble G, Maslowski K, House M, Reid I. Effect of single-dose dexamethasone on acute phase response following zoledronic acid: a randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2017;28(6):1867-74.
- 119.Dalbeth N, Pool B, Stewart A, Horne A, House ME, Cornish J, et al. No reduction in circulating preosteoclasts 18 months after treatment with zoledronate: analysis from a randomized placebo controlled trial. *Calcified tissue international*. 2013;92(1):1-5.
- 120.Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*. 2004;19(8):1241-9.
- 121.Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *Journal of bone and mineral research*. 2009;24(7):1308-13.
- 122.Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1809-22.
- 123.Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(18):1799-809.
- 124.Brown J, Kendler D, McClung M, Emkey R, Adachi J, Bolognese M, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2002;71(2).
- 125.Mellström D, Sörensen O, Goemaere S, Roux C, Johnson T, Chines A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2004;75(6):462-8.
- 126.Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(3):461-70.
- 127.Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-7.

- 128.Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(8):756-65.
- 129.Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama*. 2003;290(13):1729-38.
- 130.Gelmeli D, İmamoğlu N. Osteoporoz, tedavi şekilleri ve farmakolojik tedavisindeki güncel gelişmeler. Bitirme Ödevi, TC Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri. 2013.
- 131.Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone*. 2013;53(1):42-50.
- 132.Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, Fleg JL, Fozard JL, Tobin J, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(5):1581-7.
- 133.Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(6):860-9.
- 134.Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(3):587-94.
- 135.Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, et al. Effects of romosozumab compared with teriparatide on bone density and mass at the spine and hip in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(1):181-7.
- 136.Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *The American journal of medicine*. 2000;109(4):267-76.
- 137.Akarırmak Ü, Koçyiğit H, Eskiurt N, Esmailzadeh S, Kuru Ö, Yalçinkaya EY, et al. Influence of patient training on persistence, compliance, and tolerability of different dosing frequency regimens of bisphosphonate therapy: An observational study in Turkish patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2016;50(4):415-23.
- 138.Altın E, Karadeniz B, Türkyön F, Baldan F, Akkaya N, Atalay NŞ, et al. Kadın ve erkek yetişkinlerde osteoporoz bilgi ve farkındalık düzeyinin karşılaştırılması. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(3):98-103.

- 139.Schuit S, Van der Klift M, Weel A, De Laet C, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202.
- 140.Çevikol Demirel A, Umay E, Öztürk Karaahmet ÖZ, Çelik Avluk Ö, Çakıcı A. Osteoporozlu Hastalarda Bifosfonatların Devamlı veya Aralıklı Kullanımının Kırık, Kemik Yoğunluğu Ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisi.
- 141.Çömez K, Şen V, Aslan G. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Mandibulada Osteonekroz: Olgu Sunumu. *Bulletin of Urooncology*. 2014;13:255-7.
- 142.Şahin K, Ergin ON, Bayram S, Akgül T. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate use: A comprehensive review of 19 patients. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2019;25(6):603-10.
- 143.Bahşi R, Atmış V, Turgut T, Mut Sürmeli D, Coşarderalioğlu Ç, Selvi Öztörün H, et al. May zoledronic acid have negative effects on cognition and muscle performance? *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2020;189(1):191-6.
- 144.Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):253-62.
- 145.Zhang J, Wang R, Zhao YL, Sun XH, Zhao HX, Tan L, et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(9):743-8.
- 146.MENEKŞE S, MENEKŞE D. Comparison of the efficacy of oral and parenteral bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: A single-center, retrospective clinical study. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 13(1):146-52.
- 147.BİÇER AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. *Acta Odontologica Turcica*. 2013;30(1):35-8.
- 148.Sandoğan M, Gün K. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dnem Bifosfonat Kullanımı ve Grlebilen Yan Etkiler. *From the World of Osteoporosis/Turkiye Osteoporoz Dunyasindan*. 2010;16(3).
- 149.Papapoulos SE. Long-term therapy of osteoporosis with bisphosphonates: evidence and implications for daily practice. *IBMS BoneKEy*. 2005;2:13.
- 150.Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1586-92.

EKLER

EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi

