

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

65 YAŞ ve ÜSTÜ YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZLU KADIN HASTALARDA TERİPARATİD TEDAVİSİNİN GLUKOZ TOLERANSI ve İNSÜLİN DİRENCİ ile YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Gül Ülkü DEMİR

KAYSERİ - 2010

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

65 YAŞ ve ÜSTÜ YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZLU KADIN HASTALARDA TERİPARATİD TEDAVİSİNİN GLUKOZ TOLERANSI ve İNSÜLİN DİRENCİ ile YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Gül Ülkü DEMİR

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyiminden yararlandığım ve tezimin hazırlık aşamasında desteğini ve takdirini esirgemeyen, en zor anımda yanımda olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa Çalış'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgisi, deneyimi ve güler yüzü ile yanımızda olan sayın Prof. Dr. Hüseyin Demir'e,

Romatoloji ile ilgili becerilerimin gelişmesinde ve bu bilim dalına olan ilgimin artmasında bilgi ve deneyimleri ile büyük katkısı olan sayın Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e ve

Bölüm başkanımız, kötü gün dostu sayın Prof. Dr Mehmet Kırnap'a teşekkürlerimi sunarım.

Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Kürşat Ünlühızarcı'ya en yoğun anında bile bana zaman ayırdığı ve pozitif eleştirileri ile tezime büyük katkılar sağladığı için;

Hazırlık aşamasının 18 ay sürdüğü ve toplam 21 ayda tamamladığım tezimin en zor aşamasında büyük katkıları olan, güler yüzlerini ve desteklerini esirgemeyen başta Uzm. Dr. Havva Talay Çalış olmak üzere; Uzm. Dr. Pınar Menkü'ye, Uzm. Dr. Nejlet Özoğul'a, Uzm. Dr. Mehmet Muhtaroğlu'na, Uzm. Dr Doğan Boylu'ya ve Uzm. Dr.Ümmügülsüm Evci'ye ve tezimde emeği geçen diğer meslektaşlarıma;

Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli olan sayın Prof. Dr Sabahattin Muhtaroğlu, Araş. Gör. Dr Esen Tanrıkulu ve Araş. Gör. Dr Ahmet Şen'e yardımlarından dolayı;

Tezimin hazırlığı aşamasında istatistik konusunda yardımlarından dolayı sayın Ruşen Erez'e;

Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda görevli olan titiz çalışmasıyla saygı duyduğum, tezimde büyük emeği olan, güler yüzlü Nilgün Yıldırım Hemşire Hanım'a;

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda görevli olan Hüsniye Mutlu Tayyar'a, Keziban Düşünceli'ye, Yaşar Yılmaz'a;

Hepsini içten sevdiğim ve güzel anılarla hatırlayacağım hemşire, sekreter, fizyoterapist, posta ve şirket elemanı arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgi ve saygılarını benden esirgemeyen ve etik kurallardan ödün vermeyen değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bilgi, beceri ve donanımıyla eğitimime büyük katkısı olan, her zaman saygı duyduğum kıdemlim Uzm. Dr. Pınar Karabacak'a teşekkürlerimi sunarım.

İnsan ilişkilerinin yüzeyselleştiği, çıkar ilişkilerinin ve maddi kaygıların ön planda olduğu günümüzde, benim için karşılıksız sevginin ve dostluğun timsali olan can dostum Uzm. Dr. Süreyya Cura'ya ve gönül kardeşlerime sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevginin, gururun, merhametin, saygının ve ilimin her şeyden önde geldiğini öğreten, bana verdikleri emeklerine bu dünyada karşılık bulamadığım annem, babam ve kardeşim Ali Ülkü'ye ve Kayseri'deki ailem; öğrenciliğimde ve asistanlığımda üzerimde büyük emekleri olan, halam ve eniştem Sevgi- Kahraman Dural'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

İyi günümde, kötü günümde, hastalığımda ve sağlığımda saygısını, sevgisini ve emeğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, saydığım ve çok sevdiğim sevgili eşim Uzm. Dr. İ. Hüseyin Demir'e ve zor günlerimde "yanımda ve içimde" olan gelecekte birlikte güzel bir yaşamın hayalini kurduğum oğullarım Ali Yiğit ve doğmamış kardeşine teşekkürlerimi sunarım.

Dr Fatma Gül Ülkü Demir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KEMİK YAPISI 3
2.1.1. Kemik Yapısı ve Fizyolojisi 3
2.1.2. Kemik Doku Hücreleri 4
2.1.3. Kemik Yeniden Yapılanması (Remodelling) 4
2.1.3.1. Kemik Formasyonunu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Sistemik Faktörler 4
2.1.3.2. Kemik Formasyonunu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Lokal Faktörler 6
2.2. OSTEOPOROZ 6
2.2.1. Osteoporoz Tanımı 6
2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması 7
2.2.2.1. Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz, PMO) 8
2.2.2.2. Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz) 9
2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi 10
2.2.3.1. Kalça kırıkları 10
2.2.3.2. Vertebra kırıkları 11
2.2.3.3. Distal ön kol kırıkları 11
2.2.4.Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri 11
2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular 13
2.2.6. Osteoporozda Tanısı ve İzleminde Kullanılan Yöntemler 13
2.2.6.1. Biyokimyasal incelemeler 13
2.2.6.1.1. Kemik Döngüsü Belirteçleri 14
2.2.6.1.2. Kemik Yapım Belirteçleri 15
2.2.6.1.3. Kemik Yıkım Belirteçleri 16
2.2.6.2. Histomorfometri ve Kemik Biyopsisi: 17

2.2.6.3. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri 18
2.2.6.3.1. Konvansiyonel Radyografi 18
2.2.6.3.2. Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DXA, DEXA) 19
2.2.7. Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları 20
2.2.7.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımı 20
2.2.7.2.Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi 20
2.2.7.2.1. Kemik Yıkımını İnhibe Edenler (Antirezorptif Ajanlar) 21
2.2.7.2.2. Kemik Yapımını Uyaran (Anabolik) Ajanlar 23
2.2.7.3. Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon 24
2.2.7.3.1. Paratiroid Hormon 24
2.2.7.3.2. Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etki Mekanizması 24
2.2.7.3.3. Osteoporoz Tedavisinde Anabolik Ajan Teriparatid 24
2.2.7.3.4. TPTD Tedavisi; Monoterapi, Kombinasyon Tedavisi, Ardışık Tedavi Etkinliği 25
2.2.7.3.5. Teriparatid Uygulama Şekli ve Dozu 27
2.2.7.3.6. Teriparatid Yan Etkileri 27
2.2.8. Osteoporoz Rehabilitasyonu 27
2.2.9. Osteoporozda Yaşam kalitesi 28
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ 29
3. GEREÇ ve YÖNTEM 33
3.1. HASTA SEÇİMİ 33
3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI 34
3.3. BİYOKİMYASAL TETKİKLER ve HORMON ÖLÇÜMLERİ 35
3.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 36
3.3.2. İnsülin Direncinin Hesaplanması 37
3.3.2.1. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) Metodu 37
3.3.2.2. Matsuda-ISI (Matsuda Insulin Sensitivity Index) 37
3.4. YAŞAM KALİTESİ ve AĞRI DEĞERLENDİRMESİ 37
3.4. 1. SF-36 ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi 37
3.4.2. VAS ile Ağrının Değerlendirilmesi 37
3.5. KMY ÖLÇÜMÜ VE RADYOGRAFİK TETKİKLER 38
3.5.1. DEXA ile KMY Ölçümü 38
3.5.2. X-Ray Yöntemi ile Vertebral Fraktür Tespiti 38

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
4. BULGULAR 39
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ 41
4.2. HASTALARIN BİYOKİMYASAL VERİLERİ 41
4.2.1. Hastaların OGTT Glukoz Verileri Ve OGTT İle Eş Zamanlı İnsülin Verileri 43
4.2.1.1. Bazal (AKŞ) Değerlerine Göre Hasta Verileri 43
4.2.1.2. İkinci Saat Plazma Glukoz Değerlerine Göre Hasta Verileri 43
4.2.1.3. OGTT Değerlerine Göre Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hasta Verileri 43
4.2.1.4. OGTT Değerlerine Göre Hasta Glukoz Verileri 43
4.2.1.5. OGTT ile Eş Zamanlı Hasta İnsülin Verileri 44
4.2.1.6. Hastaların OGTT Değerlerine Göre İnsülin Direnç Parametreleri 44
4.3.HASTALARDA KIRIK DAĞILIMI 45
4.3.1. Hastalarda Yerleşim Bölgesine Göre Kırık Dağılımı 45
4.3.2. Mevcut Vertebral Kırık Sayısına Göre Hasta Dağılımı 46
4.3.3. Mevcut Vertebral Kırıkların Torakal ve Lomber Vertebralardaki Yerleşim Sıklığı 47
4.3.4. Hastalarda Derecelerine Göre Vertebral Kırık Dağılımı 48
4.3.5. Hastalarda TPTD Tedavisi Öncesi ve Sonrası Spinal Deformite İndeksi 48
4.4 HASTALARDA TERİPARATİD TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI KMD DEĞERLERİ 49
4.4.1. Hastaların Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası T Skoru Değerleri 50
4.4.2. Hastaların Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası KMY Değerleri 50
4.5. HASTALARIN TERİPARATİD TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞAM KALİTESİ VE AĞRI SKORU VERİLERİ 50
4.5.1. Hastalarda Tedavi Öncesi Ve Sonrası Kısa Form-36 (SF-36) Değerleri 50
4.5.2. Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Vizüel Analog Skalası (VAS) Değerleri 52
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 69
7. KAYNAKLAR 71
EKLER 85

KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Enstitüsü
BAG : Bozulmuş açlık glukozu
BF : Bifosfonat
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
cAMP : Siklik adenozin monofosfat
CTX : Kollajen tip-I çapraz bağlı C-telopeptid
DEXA : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DM : Diabetes mellitus
DPD : Deoksipiridinolin
EAA : Eğri altında kalan alan
EPOS : The European Prospective Osteoporosis Study
EVOS : The European Vertebral Osteoporosis Study
FDA : Food and Drug Administration
FIT : Fracture Intervention Trial
FRAX ® : Fracture Risk Assessment Tool
GH : Growth hormon
GnRH : Gonadotropin releasing hormon
HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Rezistance
HOP : Hidroksiprolin
HRT : Hormon replasman tedavisi
ICSI : The Institute for Clinical Systems Improvement
IGF : İnsülin benzeri growth faktör
IL : İnterlökin
ISCD : Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği
iPTH : İntakt paratiroid hormon (endojen PTH)
İV : İntravenöz
kALP : Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
KMD : Kemik mineral dansitesi
KMY : Kemik mineral yoğunluğu
Matsuda-ISI : Matsuda İnsulin Sensitivite İndeksi
M-CSF : Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MEDOS : Mediterranean Osteoporosis Study

MORE : Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
NAG : Normal açlık glukozu
NGT : Normal glukoz toleransı
NIH : National Institue of Health
NOF : National Osteoporosis Foundation (Ulusal Osteoporoz Vakfı)
NTX : Kollajen tip-I çapraz bağlı N-telopeptid
OB : Osteoblast
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
OK : Osteokalsin
OP : Osteoporoz
OPG : Osteoprotegerin
OPGL : Osteoprotegerin ligandı
PICP : Prokollajen tip I karboksi-terminal propeptid
PINP : Prokollajen tip I amino-terminal propeptid
PMO : Postmenopozal osteoporoz
PTH : Paratiroid hormon
WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
RANK : Osteoklast ve preosteoklastların yüzeyinde yerleşen yüzey reseptörü
RANKL : Osteoblast ve preosteoblastların yüzeyinde yerleşen ligand
SDİ : Spinal deformite indeksi
tALP : Total alkalen fosfataz
TGF-β : Transforme edici büyüme faktörü- β
TNF : Tümör nekrozis faktör
TPTD : Teriparatid
TRACP 5b : Tartrat rezistan asid fosfataz 5b izoformu
ÜA : Ürik asit
VERT : Vertebral Efficiacy with Risedronat Therapy
VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO'ya (Dünya Sağlık Örgütü) göre Osteoporoz Tanı Kriterleri 6
Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması.....7
Tablo 3. Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama 7
Tablo 4. Riggs ve Melton Sınıflaması 8
Tablo 5. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması.....10
Tablo 6. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri 12
Tablo 7. FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri 12
Tablo 8. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular.....13
Tablo 9. Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuar tarama testleri.....14
Tablo 10. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler 14
Tablo 11. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri.....15
Tablo 12. Total alkalen fosfatazı artıran nedenler.....15
Tablo 13. Transiliak kemik biyopsi endikasyonları 18
Tablo 14. Osteoporozun tanısında ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemleri 18
Tablo 15. DEXA ile KMY ölçüm endikasyonları 20
Tablo 16. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar 21
Tablo 17. Osteoporozlu hastada rehabilitasyon stratejisi 27
Tablo 18. SF-36 da kullanılan parametreler ve özet skalalar.....29
Tablo 19. İnsülin direnci ve insülin duyarlılığı ölçümünde kullanılan yöntemler 30
Tablo 20. İnsülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ölçümünde kullanılan testler 1
Tablo 21. ADA kriterlerine göre OGTT glukoz değerlerinin yorumlanması 36
Tablo 22. Hastaların demografik verileri.....41
Tablo 23. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası demografik verileri 41
Tablo 24. Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümleri ve kemik yapım-yıkım belirteçleri ölçümleri.....42
Tablo 25. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası insülin direnç parametreleri.....45
Tablo 26. Tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunluğu değerleri 49
Tablo 27. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 değerleri 51
Tablo 28. Hastalarda VAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Östrojen eksikliğinde osteoklast aktivasyonu 8
Şekil 2. Tip I osteoporoz patogenezi....9
Şekil 3. Genant yöntemi ile yarı kantitatif olarak vertebral kırıkların değerlendirilmesi....19
Şekil 4. Vizüel Analog Skalası (VAS)....38
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hasta verileri 40
Şekil 6. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası OGTT'ye göre DM sahip hasta dağılımı 43
Şekil 7. Hastaların teriparatid tedavi öncesi ve sonrası OGTT glukoz değerleri dağılım eğrisi....44
Şekil 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası insülin değerleri dağılım eğrisi 44
Şekil 9. Hastalarda yerleşim bölgelerine göre kırık dağılımı 46
Şekil 10. Vertebral, nonvertebral, femur kırığı varlığına göre hasta dağılımı....46
Şekil 11. Vertebral kırık sayısına göre hasta dağılımı 47
Şekil 12. Vertebral kırıkların torakal ve lomber vertebralardaki yerleşim sıklığı 47
Şekil 13. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası derecelerine göre vertebral kırık dağılımı....48
Şekil 14. Hastalarda TPTD tedavisi öncesi ve sonrası Spinal Deformite İndeksi değerleri....49
Şekil 15. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası T skoru ve KMY değerleri....50
Şekil 16. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası Kısa Form-36 parametrelerinin karşılaştırılması 51
Şekil 17. Hastalarda VAS değerlerinin teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması 52

65 YAŞ ve ÜSTÜ YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZLU KADIN HASTALARDA TERİPARATİD TEDAVİSİNİN GLUKOZ TOLERANSI ve İNSÜLİN DİRENCİ ile YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı yerleşmiş osteoporozlu kadın hastalarda teriparatid tedavisinin glukoz toleransı, insülin metabolizması ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve metod: Bu çalışma 65 yaş ve üstü yerleşmiş osteoporozlu 21 kadın hasta üzerinde yürütüldü. Çalışmaya L_1-L_4 ortalama vertebra ve/veya kalça total T skoru -4 ve daha az olan ve en az 2 vertebral ve/veya nonvertebral kırığı olan hastalar dahil edildi. Hastalara 20 µg/sk/gün teriparatid (TPTD) tedavisi 6 ay boyunca uygulandı. TPTD tedavisi öncesi ve tedavi sonrası serum kemik ALP (kALP), spot idrar örneğinde deoksipridinolin/kreatinin (DPD/Cr), 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü yapıldı. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile eş zamanlı insülin ölçümleri yapıldı, glukoz ve insülin için eğri altında kalan alan (EAA_{glu}, EAA_{ins}) ölçüldü. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ve Matsuda-Insulin Sensitivity Index (Matsuda-ISI) yöntemleri ile sırasıyla insülin direnci ve tüm vücut insülin sensitivitesi hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi SF-36 ile ağrı şiddeti ise VAS ile ölçeklendirildi.

Bulgular: Tedavi başlangıcında ve 6. ay kontrolde serum kALP, idrar DPD/Cr değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. TPTD tedavisi sonrası 24 saatlik idrar Ca değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). TPTD tedavisi öncesi hastalarda diabetes mellitusa (DM) rastlanmadı. Tedavi sonrası yapılan OGTT'ye göre 21 hastanın 4'ünde (%19,1) DM tespit edildi. Tedavi başlangıcında ve 6. ay kontrolde hastaların OGTT glukoz değerleri, EAA_{glu} değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte OGTT'ye göre insülin cevabında EAA_{ins} değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,05$). HOMA-IR değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Matsuda-ISI değerlerinde 6 aylık TPTD tedavisi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlendi ($p<0,05$). Hastalarda tedavi sonrası öncesi değerlerine göre SF-36

parametrelerinde (Mental sağlık parametresi hariç) istatistiksel olarak anlamlı artış, VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,01$).

Sonuç: Bu çalışmada TPTD tedavisi ile insülin duyarlılığında artış ve buna bağlı olarak muhtemelen pankreastan insülin sekresyonunda azalma gözlenmiştir. Diğer bir ifade ile pankreas β hücresinden daha az insülin salgılanması yoluyla glukoz metabolizması düzenlenmektedir. TPTD tedavisi ileri yaş grubunda ve çoklu kırığı olan hastalarda sırt ağrısının azalmasına ve yaşam kalitesini artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte TPTD tedavisinin glukoz ve insülin metebolizması ile yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi için, daha genç yaş grubu ve daha büyük hasta populasyonlarında gerçekleştirilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Glukoz toleransı, insülin direnci, teriparatid, yaşam kalitesi, yerleşmiş osteoporoz.

THE EFFECT OF TERIPARATIDE TREATMENT ON GLUCOSE METABOLISM and INSULIN RESISTANCE and QUALITY of LIFE in WOMEN with ESTABLISHED OSTEOPOROSIS WHO are 65 YEARS and OLDER

ABSTRACT

Aim: The aim of this prospective study is to evaluate the effect of teriparatide treatment on glucose metabolism, insulin resistance and quality of life in women with established osteoporosis.

Materyals and Metods: This study has been carried out on twentyone women patients with established osteoporosis who are 65 years and older. The patients who have L_1-L_4 mean vertebra and/or hip total T score are -4 and less and who have at least 2 vertebral and/or nonvertebral fracture were enrolled to this study. The patients were administered teriparatide (TPTD) treatment 20 μg/sc/day during 6 month. Before and after TPTD treatment serum bone ALP (bALP), urinary deoxypyridinoline/creatinine (DPD/Cr), 24 hour urine calcium were performed. Glucose and insulin concentrations during an oral glucose tolerance test (OGTT) were determined. Area under the curve for glucose and insulin (AUC_{glu}, AUC_{ins}) were calculated. The insulin resistance and whole body insulin sensitivity were measured by HOMA-IR and Matsuda-ISI methods, respectively. At the beginning and end of treatment, the quality of life was scaled by SF-36 whereas the pain severity was scaled by VAS.

Results: There was no statistically significant difference in the serum levels of bALP, urine DPD/Cr of the patients at the beginning of the treatment and 6^{th} months' controls. The levels of 24 hr urine Ca at the end of the TPTD treatment were significantly higher when compared with the levels before the treatment ($p<0.05$). No patients were diagnosed as diabetes mellitus (DM) before the TPTD treatment. According to OGTT performed after the treatment, DM was determined at 4 of 21 (19,1%) patients. At the beginning of the treatment and at the 6^{th} months' control, there were no statistically significant difference in OGTT glucose levels and AUC_{glu} values. However, there was a significant decrease at AUC_{ins} values according to OGTT ($p<0,05$). There was no significant difference at HOMA-IR values before the treatment and after the treatment. Following the 6 month treatment with TPTD, there was statistically significant increase

at Matsuda-ISI value when compared with basal scores ($p<0,05$). There were a statistically significant increase in SF parameters (except mental health parameters) and statistically significant decrease in VAS scores ($p<0,01$).

Conclusion: In this study increase in insulin sensitivity with TPTD treatment and decrease in secretion of insulin from pancreas probably due to this result were seen. In another words, glucose metabolism is regulated by secretion of lower amounts of insulin from β cells of pancreas. TPTD treatment provides decreased in back pain and increase in quality of life in older patient group and in the patients with multiple fractures. Therefore, in order to evaluate the effects of TPTD treatment on glucose and insulin metabolism, and quality of life, new studies with younger and wider patient populations are required.

Key Words: Glucose tolerance, insulin resistance, teriparatide, quality of life, established osteoporosis.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz (OP) kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılganlığında artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (1). Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı populasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükü nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2).

Başlangıçta asemptomatik olan bu hastalık, sinsice ilerleyen kemik kaybına bağlı ağrılı kırıklara neden olur. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok vertebralar, kalça ve ön kolda oluşmaktadır. Vertebral kırıklar bel ve sırt ağrısı, kifoz gibi deformitelere neden olurken, kalça kırığı mortalitede artma ve hastaların başkalarına bağımlı hale gelmesine yol açabilir (3). Vertebral kırığı olan birçok hastada, önemli düzeyde ağrı ile birlikte boyda kısalma gelişir, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kabiliyeti azalır. Hastanın kendine güveni, vücut imajı ve ruh hali üzerine olumsuz etkiler beraberinde yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (4).

Osteoporozda primer amaç kırıkları engellemektir. Bu nedenle birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir (5). Enjektabl rekombinant insan parathormonu PTH (1-34) [teriparatid, rhPTH (1-34), TPTD] osteoporoz tedavisinde kullanılan osteoanabolizan ajanlardan biridir. Yapılan çalışmalarda teriparatid tedavisinin vertebral ve nonvertebral kırık riskini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (6).

Paratiroid hormon (PTH) organizmada pek çok metabolik olayda rol almaktadır. Paratiroid hormonun glukoz homostazı üzerine istenmeyen etkileri olduğuna dair indirekt kanıtlar mevcuttur. Çalışmalarda aşırı endojen PTH (intakt, iPTH) salınımının

glukoz ve insülin metabolizması üzerine diyabetojenik etkileri olduğu tespit edilmiştir (7). Hem primer hem de sekonder hiperparatiroidizimin anormal glukoz metabolizması ve artmış diyabetes mellitus prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (8). İnsanlarda yapılan çalışmalarda plazma iPTH seviyelerinin insülin duyarlılığında bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (9). PTH'nın insülin duyarlılığını azaltma proçesi tam olarak açıklanamamıştır. Literatürde osteoporoz tedavisinde ekzojen olarak uygulanan teriparatid tedavisinin glukoz ve insülin metabolizması üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada amacımız, yerleşmiş osteoporozlu hastalarda TPTD tedavisinin glukoz toleransı, insülin metabolizması ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz ilk olarak 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından "porous bone" (gözeli kemik) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de "too little bone in bone" (kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır (10).

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılganlığında artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (1).

National Institue of Health (NIH) ise osteoporozu, bireyi artmış kırık riskine yatkın kılan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (11).

2.1. KEMİK YAPISI

2.1.1. Kemik Yapısı ve Fizyolojisi

Kemik dokusu yapısal olarak, süngerimsi ve kompakt dokudan oluşmaktadır. Kemikler biçimlerine göre; trabeküler ve kompakt dokuların değişik dağılım gösterdiği uzun, yassı ve kısa kemikler olarak ayrılırlar (12).

Kemik doku, vücudun en önemli mineral deposudur. Kalsiyumun yaklaşık %99'u, fosfatın %85'i ve magnezyumun %50'si kemiklerde depolanır. Kemik matriksi tip I kollajen ve nonkollajen proteinlerden meydana gelmektedir (13). Deri ve tendonlardaki tip I kollajenden farklı olarak, kemiğin tip I kollajeni mineralize olabilme kapasitesine sahiptir. Büyüme faktörleri, sitokinler, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini, proteoglikanlar, fosfoproteinler ve fosfolipidler kemik yapı içinde yer alır (12).

2.1.2. Kemik Doku Hücreleri

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler ve mineralizasyona yardımcı olurlar. Bu hücreler daha önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin, özellikle kollajen tip I'in sentezidir (14).

Osteoklastlar: Osteoklastlar, mononükleer hücrelerin füzyonundan meydana gelen multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde bulunurlar ve kemik yıkımında görev alırlar. Kortikal kemikte ise, koni şeklindeki havers kanallarını rezorbe ettikleri görülür. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 hafta olup, apopitoz ile yaşamları sonlanmaktadır (15).

Osteositler: Osteoblastlardan köken alan osteositler kemik yeniden yapılanmasında aktif görev alır. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kütlesini belirler. Yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır ve mikro kırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur (12).

Endosteal hücreler: Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştukları düşünülmektedir. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de yer alırlar (13).

2.1.3. Kemik Yeniden Yapılanması (Remodelling)

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren en aktif dokulardan biridir. Kemik sürekli olarak osteoklastik faaliyet tarafından üretilen rezorpsiyon alanları ile osteoblastlar tarafından kemiğin tekrar yapıldığı yeniden yapılanma (remodelling) sürecini yaşar (14). Kemik matriksi içinde lokalize osteositler veya farklılaşmış osteoblastlar, kemik yüzeye osteoklastları çeken kimyasal mediyatörler salabilirler. Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunda görev alırlar. Rezorpsiyon evresi yaklaşık 10 gündür. Osteoblastlar rezorpsiyon çukurunu dolduran yeni kemik veya osteoid üretirler. Osteoid yaklaşık 3 ay içinde mineralize olur. Kemik oluşumu 3 veya 4 ay sürebilir. Bundan dolayı, erişkinlerde kemik yeniden yapılanma döngüsü 4 ile 6 ay sürebilir (13).

2.1.3.1. Kemik Formasyonunu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Sistemik Faktörler

Paratiroid Hormon: Paratiroid bezlerden salgılanan PTH, kalsiyum homeostazını düzenleyen en önemli hormondur. PTH, kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını ve böbrekte aktif D vitamini sentezini uyarır. Bunun sonucunda bağırsaktan kalsiyum geri emilimini artırır. PTH'nın kemik doku üzerine kompleks etkileri mevcuttur (16).

Kalsitonin: Tiroid bezinin C hücrelerinde sentezlenen, polipeptid yapıda bir hormon olan kalsitonin, osteoklastlar üzerinde önemli inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca kalsitonin serum kalsiyum seviyesini düşürmektedir (17).

Vitamin D: D vitamini, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini artırarak, bu maddelerin serumda normal seviyelerde olmasını, dolayısıyla kemik mineralizasyonunu sürdürür. Böylece PTH stimülasyonunu azaltarak kemik döngüsünü baskılar. Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D, kartilaj ve kemik mineralizasyonu için gereklidir ve osteoklastların farklılaşmasını devam ettirmektedir (18).

Glukokortikoidler: Kemik hücreleri, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Aşırı kortikosteroid aktivitesi, osteoblastların sayını ve aktivitesini azaltır, osteoklast oluşumunu artırır. Steroidler osteoklastogenezisi sağlayan osteoprotegerin ligandını (OPGL) kontrol eden osteoprotegerin (OPG) üretimini engeller, OPGL artışı ile birlikte kemik yıkımına neden olur. Farmakolojik konsantrasyonlarda, osteoblast ve osteosit apopitozunu arttırmaktadırlar. Glukokortikoidler doz ve süreye bağımlı olarak kemik yıkımını artırır kemik yapımını inhibe ederler (19).

Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF): Puberte döneminde fazla salgılanan GH ve IGF-1, doruk kemik kütlesinin kazanılmasında ve devam ettirilmesinde rol almaktadırlar. Yaşlanma ile GH sekresyonunda ve IGF-1 düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. IGF, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu uyarabilmektedir ama uzun dönem etkisi kemik formasyonunu arttırmaktır (20).

İnsülin: Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağlıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin, iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozar (21).

Tiroid Hormonları: Tiroid hormonu iskelet sisteminin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Doruk kemik kütlesinin oluşumu ve erişkinlerde kemik döngüsü için gereklidir. Optimal kemik mineralizasyonunun ve dayanıklılığının sürdürülmesi için metabolizma ötiroid durumda olmalıdır. Tiroid hormonunun gelişme çağında kemikte anabolik etkiler gösterdiği, erişkinlerde ise katabolik etki gösterdiği saptanmıştır (22).

Cinsiyet Hormonları: Puberte sırasında salgılanan cinsiyet hormonları kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ve doruk kemik kütlesini arttırmaktadır. Östrojen ve androjenler kemik yeniden yapılanma oranlarını azaltır ve kemik kaybına karşı koruyucudur.

Bununla birlikte endojen östrojen üretiminin azalması, kemikte osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik yıkımında artışa neden olmaktadır. Kemik üzerinde direkt anabolik etkiye sahip olan testesteronun eksikliği de osteoporoz patogenezinde rol oynayabilmektedir (23).

2.1.3.2. Kemik Formasyonunu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Lokal Faktörler

Büyüme Faktörleri: IGF, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) gibi hem sistemik hem de lokal etkilidir ve her 2 faktör de kemik formasyonunda değişikliklere neden olurlar. IGF-1 ve TGF-β gen polimorfizminin, KMY ve osteoporoza bağlı kırık insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Glukokortikoide bağlı OP gelişiminde ve çocukluk çağında büyüme gelişme geriliğinin meydana gelmesinde, lokal IGF-1 baskılanmasının bir rolü olabileceği düşünülmektedir (21).

Sitokinler: İnterlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6), makrofaj (M-CSF) ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), tümör nekroz faktör-α (TNF-α) doğrudan veya osteoklast migrasyonu oluşturarak kemik yıkımını artırırlar ve kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemlidirler (24).

Prostaglandinler: Kemik hücreleri tarafından üretilen majör prostaglandin olan PGE_2, hem kemik yapımını hem de yıkımını uyarmaktadır (25).

Nitrik Oksit (NO): Kemik hücreleri tarafından üretilen ve mekanik yüklenmeye karşı anabolik cevap oluşumunda kofaktör olarak görevli olan NO, olasılıkla OPG üretimini artırarak kemik yıkımını önlemektedir (25).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Osteoporoz Tanımı

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda yapılan konsensusta WHO'ya (World Health Organisation) göre ve son yıllarda yapılan konsensuslara göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Tablo 1) (3, 4).

Tablo 1. WHO'ya (Dünya Sağlık Örgütü) göre osteoporoz tanı kriterleri (3, 4).

Tanı	
Normal	T skoru≥-1
Osteopeni	T skoru <-1 ve T skoru>-2,5
Osteoporoz	T skoru≤-2,5
Yerleşmiş Osteoporoz	T skoru≤-2,5 ve bir veya daha fazla frajilite kırığı varlığı

2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun farklı şekillerde sınıflamasını yapmak mümkündür (Tablo 2) (10).

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması (10).

Yaşa Göre • Juvenil • Yetişkin • Senil **Lokalizasyona Göre** • Genel • Bölgesel	**Etiyolojiye Göre** • Birincil (Primer) • İkincil (Sekonder) **Histolojik Görünüme Göre** • Hızlı Kemik Döngülü • Yavaş Döngülü **Tutulan Kemik Dokuya Göre** • Trabeküler • Kortikal

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etiyolojik faktörlere göre yapılan sınıflandırmadır (Tablo 3) (26).

Tablo 3. Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama (26).

I. Primer Osteoporoz:	
• Tip 1 (postmenopozal) • Tip 2 (senil) • İdiopatik (juvenil tip, adult tip)	
II. Sekonder Osteoporoz:	
1.Endokrin Nedenler • Hipogonadizm • Hipertiroidi • Cushing hastalığı • Over agenezisi • Hiperparatiroidi • Diabetes Mellitus **2.Gastrointestinal nedenler** • Subtotal gastrektomi • Kronik obstrüktif sarılık • Malabsorbsiyon • Ağır malnütrisyon **3. Bağ dokusu hastalıkları** • Romatoid artrit • Osteogenezis imperfekta • Marfan sendromu • Ehler Danlos sendromu • Homosistinüri	**4. Diyetle ilgili** • Diyette kalsiyum azlığı • Artmış protein tüketimi **5. Malign hastalıklar** • Multipl miyelom • Lenfoma • Yaygın karsinom • Sistemik mastositozis • Lösemi **6. İlaç kullanımı** • Heparin • Antikonvülzanlar • Glikokortikoidler • Metotreksat **7. İmmobilizasyon** **8. Diğer** • Alkolizm • Skorbüt • Sigara • KOAH

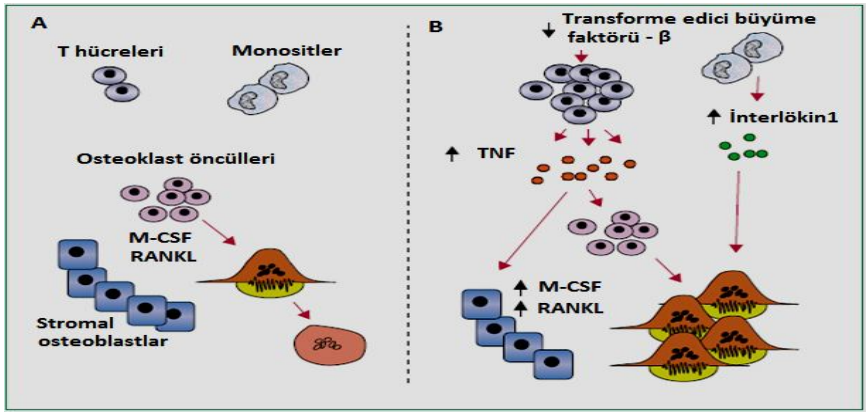
Riggs ve Melton primer osteoporoz sınıflamasını modifiye etmiştir (Tablo 4) (10).

Tablo 4. Riggs ve Melton sınıflaması (10).

Tip I OP (Postmenopozal Osteoporoz)
• 75 yaşın altında oluşur.
• El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir.
Tip 2 OP (Senil Osteoporoz)
• 75 yaş üzerinde görülür.
• Kalça kırıkları ile karakterizedir.

2.2.2.1. Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz, PMO)

Osteoporozun en sık görülen tipidir ve 51–75 yaş arası kadınlarda over fonksiyonlarının azalması sonrasında ortaya çıkar. Tüm kadınların yaklaşık %30'unda menopoz sonrasında osteoporoz görülür (5, 27). Östrojen eksikliği, IL-1 ve TNF üretiminin artışına yol açar. IL-1 ve TNF tarafından stimüle edilen stromal hücreler ve preosteoblastlar çok sayıda faktör salgılarlar. Bunlar arasında IL-6, M-CSF, TGF-β ve nükleer faktör kappa β ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) vardır. Bu faktörlerin tümü osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu veya osteoklastogenezisi stimüle edebilir. Osteoklastogenezis, reseptörü RANK'a bağlı RANKL tarafından desteklenir. Östrojen eksikliği RANKL için tuzak resptörü olan osteoprotegerin düzeylerini azaltır. OPG'nin düşük düzeyleri daha fazla RANKL-RANK bağlantısına neden olur. Osteoklast apoptozisi M-CSF, IL-1, TNF, IL-6 ve RANKL tarafından inhibe edilir, bu da osteoklastların yaşam sürelerinin uzamasına yol açar. Östrojen eksikliği aynı zamanda osteoblastogenezisin artmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açabilir. Bunun sonucunda postmenopozal osteoporozun kemik üzerine net etkisi kemik rezorbsiyonu ile sonuçlanır (Şekil 1) (21, 28).



Şekil 1. A. Östrojen düzeylerinin yeterli olduğu durumlarda osteoklastogenezisin sınırlandırılması. B. Östrojen eksikliğinde osteoklast aktivasyonu (28).

Menopoz döneminde kemik kaybı ile bağlantılı faktörlerden bir diğeri diyetle alınan kalsiyumdur. PMO'da östrojen eksikliği ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonlarını artırır, paratiroid hormon ve kalsitriole (Vitamin D'nin en önemli aktif metaboliti) etki ederek renal kalsiyum absorbsiyonunu baskılar. Aynı zamanda bağırsaklarda düşük kalsiyum absorbsiyonu ve yüksek renal kalsiyum atılımı gerçekleşir. Diyetle kalsiyum alımının azlığı kemik kaybının ilerlemesine yol açar. Vitamin D eksikliği ve Vitamin D'yi aktive eden güneş ışığına az maruziyet de PMO'da önemli rol oynar. Sonuç olarak PMO'da özellikle vertebralardaki trabeküler kemikte ve kalça kemiklerinde rezorbsiyon artar ve bu bölgelerde kırık riskini artırır (Şekil 2) (5, 24, 29).



Şekil 2. Tip I osteoporoz patogenezi (24).

2.2.2.2. Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Senil osteoporoz, kemiğin osteoblastik aktivitesindeki yetersizlik ile kemik yapımında ve KMY'de azalma sonucu gelişmektedir (30). Yaşa bağlı olarak kalsiyumun diyetle alımında ve absorpsiyonunda azalma kemik kaybına katkıda bulunur. Yaşlanma ile birlikte D vitamini alımı ve sentezi de azalır. Yaşlılarda D vitamini ve kan kalsiyum düzeylerinin azalmasına bağlı olarak gelişen ikincil hiperparatiroidizm de kemik döngüsünün artmasına ve kemik kaybına neden olur (Tablo 5) (24, 31).

Tablo 5. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması (24).

	Tip I Osteoporoz	Tip 2 Osteoporoz
Yaş	51-75	75 yaş ↑
Kadın: Erkek	6:1	2:1
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal+ trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia
Etiyopatogenez	Östrojen ↓	Yaşlanma, İkincil hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Hızlı değil
PTH fonksiyon	Azalmış	Artmış
Kalsiyum emilimi	Azalmış	Azalmış
25(OH)D→1,25(OH)2D Metabolizması	İkincil Azalmış	Birincil azalmış

2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kadının osteoporozu vardır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (2).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 2000 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde osteoporoza bağlı 9 milyon kırık gelişmiştir. Bu kırıkların 1,6 milyonu kalçada, 1,7 milyonu ön kolda ve 1,4 milyonu klinik olarak vertebral bölgede gelişmiştir (32).

Türkiyede yapılan prevalans çalışmaları oldukça sınırlı sayıdadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1437 kişi (866 kadın, 571 erkek kalkaneal ultrasonografi ile taranmış ve sonuçta osteoporoz prevalansı kadınlarda %18,5 ve erkeklerde %9,8 olarak bulunmuştur. Prevalans kırsal kesimde %14,2 ve kentsel kesimde ise %15,2 olarak tespit edilmiştir (33).

Osteoporoza bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken, %10-20 oranında ölümle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir (34).

2.2.3.1. Kalça kırıkları

Kalça kırığı insidansı yaşlanma ile birlikte artmaktadır. Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır (34).

The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) çalışmasında yaşa standartlanmış kalça kırığı riski Türkiye'de diğer Güney Avrupa ülkelerine göre daha az bulunmuştur (35).

2.2.3.2. Vertebra kırıkları

Vertebral kırıklarla ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir. Çünkü tüm dünyada önemli bir kısmına klinik tanı konulamamaktadır. Tüm vertebral kırıkların sadece üçte biri radyografilerde görülerek medikal yönden dikkat çekmektedir ve %10'dan azı hastaneye kabul edilmeyi gerektirmektedir (36).

Klinik olarak tanı konulan vertebral kırık riski, beyaz kadınlarda %16, erkeklerde %5'tir. Vertebra kırıklarının sadece dörtte biri düşmeler sonucu oluşmaktadır. Çoğu günlük rutin aktiviteler sırasında oluşmaktadır. Asemptomatik olsa bile rutin radyografide saptanan bir vertebral kırık varlığı sonraki kırık riskini en az 4 kat arttırmaktadır (34).

The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) çalışmasında, her yıl 50-79 yaş grubundaki kadınlarda yeni bir vertebral kırık gelişimi 9,9/1000 insan yılı, 75-79 yaşları arasındaki kadınlarda yeni bir vertebral kırık gelişimi 29,3/1000 insan yılı olarak saptanmıştır (37). Klinik olarak vertebra kırıkları, yaşam kalitesini kalça kırıkları kadar etkileyebilmektedir. Asyalılarda kalça kırığı daha az görülmesine rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda vertebral deformite prevalansı %40,5-%45,3 arasında bulunmuştur. En sık T_{10}, T_{11}, T_8, L_2, L_3'te vertebral kırıklara rastlanmıştır (36, 37).

2.2.3.3. Distal ön kol kırıkları

Perimenopozal kadınlarda en yaygın kırık, el bilek kırıklarıdır. El bilek kırıklarının insidansı, menopozdan sonra kadınlarda hızla artmaktadır, bununla birlikte 65 yaşından sonra platoya ulaşmaktadır (34). Genellikle distal ön kol kırıklarının büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Distal ön kol kırıklarının %85'i kadınlarda gelişmektedir (36).

2.2.4.Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenebilir (24).

Bu risk faktörleri; Kanada Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre majör ve minör risk faktörleri olarak ayrılmıştır. Bu sınıflama osteoporoz tanısında ve tedavi protokollerinde önem taşımaktadır (Tablo 6) (38).

Tablo 6. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri (38).

Majör risk faktörleri	**Minör risk faktörleri**
• 65 yaş üstünde olmak • Vertebral kompresyon fraktürü • 40 yaş üzerinde frajil kırık • Ailede osteoporotik kırık hikayesi • 3 aydan uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı • Malabsorbsiyon sendromu • Primer hiperparatiroidizm • Düşme öyküsü • X-ray ile saptanan osteopeni • Hipogonadizm • Erken menopoz (45 yaş altında)	• Romatoid artrit • Geçmişte klinik hipertiroidizm • Kronik antikonvülzan kullanımı • Kalsiyumdan fakir beslenme • Sigara kullanımı • Aşırı alkol alımı • Aşırı kahve tüketimi • Düşük vücut ağırlığı (<57 kg) • Vücut ağırlığının % 10'undan fazla kilo kaybı • Kronik heparin tedavisi

WHO tarafından 10 yıllık olası majör osteoporotik kırık (kalça, omuz, el bileği ve klinik vertebral kırık) riskini değerlendirmek için FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) yöntemi geliştirilmiştir. Yöntem bireylerde varolan risk faktörleri ve femur boynu KMD değerlerini esas almaktadır. Etnik ve demografik verilere göre bazı ülke normları belirlenmiştir. Türkiye de bu ülkeler arasında yer almaktadır (Tablo 7) (39, 40).

Tablo 7. FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri (39, 40).

- Yaş
- Cinsiyet
- Boy
- Vücut ağırlığı
- Düşük femur boynu KMY'si
- Daha önce frajilite kırığı varlığı
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Uzun süre glukokortikoid kullanımı
- Romatoid artrit
- Sekonder osteoporozun diğer nedenleri
- Günlük 2 üniteden fazla alkol alımı
- Sigara kullanımı

2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz, genellikle "sessiz hırsız" olarak tanımlanır ve kırık oluşmadığı sürece semptomsuzdur. OP trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyreder. Osteoporozda en sık klinik bulgular; ağrı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kırıklardır (Tablo 8) (5).

Tablo 8. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular (5).

- Kemiklerde ağrı ve hassasiyet
- Vertebra, kalça ve ön kol kırıkları
- Dorsal kifoz artışı
- Boy kısalması
- Karın bombeleşmesi
- Kardiyovasküler performansta düşüş
- Gastrointestinal yakınmalar
- Vücut imajında bozulma
- Düşme korkusu, emosyonel bozukluklar gibi psikolojik yakınmalar

Osteoporozda ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ağrı genellikle şiddetlidir ve tipik olarak kırık bölgesine lokalizedir (24).

Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Kırıkların sıklıkla orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda meydana gelmesi ile aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır (5). Fizik muayenede kırık bölgesi üzerinde palpasyonla hassasiyet, spinal deformite, boyda kısalma ve zamanla abdominal kaslarda zayıflık sonucu oluşan abdomende bombeleşme bulunabilmektedir. Progresif anterior vertebral kompresyon torasik omurgada artmış kifoza neden olmaktadır (41).

2.2.6. Osteoporozda Tanısı ve İzleminde Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanısında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesiyle birlikte biyokimyasal incelemeler, kemik biyopsisi ve kemik mineral dansitesi önemlidir.

2.2.6.1. Biyokimyasal incelemeler

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Sekonder osteoporoz veya altta yatan diğer hastalıkları ayırt etmek için rutin laboratuar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir (Tablo 9) (4).

Tablo 9. Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuar tarama testleri (4).

Serumda
• ESR veya CRP
• Tam kan sayımı
• Kalsiyum ve fosfat
• Total alkalen fosfataz
• Açlık kan şekeri
• Karaciğer fonksiyon testleri
• Kreatinin
İdrarda
• Tam idrar tetkiki

Ancak bu testlerin yeterli olmadığı sekonder hastalıkların düşünüldüğü durumlarda ikinci basamak biyokimyasal testler yapılmalıdır (Tablo 10) (5, 42).

Tablo 10. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler (4, 5, 42).

Serumda
• İntakt parathormon
• TSH, serbest T_4, serbest T_3
• Testosteron, östradiol
• LH, FSH, Prolaktin
• 25-hidroksi vitamin D gerektiğinde 1,25 $(OH)_2$ D_3
• Kortizol
• Protein elektroforezi
• Bence Jones proteini
İdrarda
• 24 saatlik idrarda, kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı
• İdrarda protein elektroforezi

2.2.6.1.1. Kemik Döngüsü Belirteçleri

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; "kemik yapım ve yıkım belirteçleri" olarak adlandırılır. Kemik dönüşüm belirleyicileri osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedaviye yanıtları değerlendirmede ve ilaçların etkinliğini izlemede kullanılmaktadır (Tablo 11) (28, 43).

Tablo 11. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (28, 43).

Yapım Belirteçleri:
• Serum total alkalen fosfataz (tALP)
• Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (kALP)
• Serum Osteokalsin (OK)
• Serum Osteonektin
• Serum tip I prokollagen karboksi-terminal propeptid (PICP)
• Serum tip I prokollagen amino-terminal propeptid (PINP)
Yıkım Belirteçleri:
• Serum Tartarata rezistan asit fosfataz 5b (TRACP5b)
• Serum tip 1 kollagen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX=ICTP)
• Serum tip 1 kollagen amino-terminal çapraz bağlı telopeptid (NTX=ICNP)
• İdrar Hidroksiprolin (HOP)
• İdrar Piridinolin (PD)
• İdrar Deoksipiridinolin (DPD)
• İdrar Hidroksilizin glukozitleri
• Serum Kemik Siyaloprotein (KSP) = (Osteopontin)
• 24 saatlik idrar kalsiyumu

2.2.6.1.2. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri osteoblast gelişiminin farklı fazlarında aktif osteoblastların salgıladığı direkt veya indirekt ürünlerdir. Osteoblast fonksiyonu ve kemik formasyonunun farklı yönlerini yansıtırlar (44).

Total Alkalen Fosfataz (tALP): ALP, pirofosfatı hidrolize ederek yeni sentezlenen osteoid dokuya hidroksiapatit kristallerinin yerleşmesini sağlar. Özellikle menopoz sonrasında, yaşın ilerlemesi ile orantılı olarak ALP aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Tablo 12) (42, 44, 45).

Tablo 12. Total alkalen fosfatazı artıran nedenler (42).

• Çocuklarda büyüme dönemi
• Kırıklardan sonra
• Paget hastalığı
• Primer hiperparatiroidi
• Osteomalazi
• Malign iskelet hastalıkları
• Renal osteodistrofi
• Hepatobiliyer hastalık
• İlaçlar (Altın tuzları, NSAİİ ilaçlar, antibiyotikler, allopurinol, oral hipoglisemikler)

Kemik Alkalen Fosfataz (kALP): Osteoblast membranında bulunur ve kemik oluşumu esnasında kana salınır. Serumda kALP aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır. Günün herhangi bir saatinde kan örneği alınabilir ancak toklukta bağırsak kökenli ALP arttığından, açlık kan örneklerinden ölçüm yapılmalıdır (42, 46).

Osteokalsin (OK): Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir ve osteoblastlar tarafından sentezlenir. Serum osteokalsini yaşa bağlı olan ve menopozdan sonra kemik dönüşümündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Osteokalsin diurnal bir ritim gösterir ve dolaşımdaki ömrü oldukça kısadır (44, 46).

Prokollajen Tip I Propeptidler: Tip l prokollajen, kollajenin öncül formudur. Kollajen sentezi sırasında oluşan peptidler; prokollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) ve amino-terminal propeptid (PINP) olarak bilinmektedir. PICP, kemik yapımının biyokimyasal belirleyicisi olarak kullanılmakla birlikte; deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değişen miktarlarda oluşması nedeni ile kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmemektedir (47). PINP'nin sirkadiyen ritimden ve dolaşımdaki seviyelerinin gıda alımından etkilenmemesi, oda ısısında stabil olması gibi avantajları vardır (48).

Osteonektin: Kollajen olmayan kemik proteinlerinden osteonektin, osteoblastlar tarafından salgılanan kemik proteinidir ve kemik yapım belirteçlerindendir. Ancak bu belirteç trombosit yapısında da bulunduğundan serum seviyeleri etkilenebilmektedir (47).

2.2.6.1.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

Osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolaşımına salınırlar ve büyük oranda renal atılımları gerçekleşir. Populasyon çalışmalarında kemik yıkım belirteçlerinin kırık riski ve kemik kaybının göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (38).

Piridinolin ve Deoksipiridinolin: Matür kollajen ve elastinde lizin ve hidroksilizin kalıntılarından oluşan indirgenmez çapraz bağlardır. PD kıkırdak, kemik, ligaman ve damar yapısında bulunurken. DPD sadece kemik ve dentin yapısında yer alır. Bu nedenle DPD kemik dokular için PD'ye göre daha spesifiktir (44).

İdrar Hidroksiprolini: İdrar HOP kullanılan en eski kemik yıkım belirteçlerindendir. Yeni kemik yıkım belirteçlerine göre daha az spesifik olması nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır (45).

Hidroksilizin Glukozidler: Primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan aminoasitlerdir. Kemik yıkımının sensitif bir göstergesi olmasına rağmen halen kullanımı yaygınlaşmamıştır, daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır (43).

24 Saatlik İdrar Kalsiyumu: Kullanım kolaylığı vardır, ancak kalsiyum geri emilimi böbrek eşik değerinden ve diyetteki Ca miktarından etkilendiği için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (49).

Tip I Kollajenin Telopeptidleri: Serumda matriks metaloproteinazları tarafından üretilen tip I kollajen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid (ICTP) ya da CTX kollajende yani büyük miktarı kemikte yer alır, ancak yeni sentezlenen kollajenden de orjin alabilir. Tip I kollojenin amino-terminal çapraz bağlı telopeptidi (INTP) ya da NTX büyük oranda kemikte bulunur ve kemik yıkım belirtecidir (50).

Tartarata Rezistan Asit Fosfataz 5b (TRACP5b): Asit fosfatazlar yaygın lizozamal enzimlerdir bununla birlikte özellikle osteoklastlardan salgılanan asit fosfatazların 5b izoformu kemik yıkım belirteci olarak kullanılmaktadır (48).

Serum Katepsin K: Osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonu sırasında kemik tip I kollajen yıkımında kullanılan primer proteolitik enzimdir. Yaygın olarak kullanılmamaktadır (45).

Kemik Siyaloprotein II (KSP, osteopontin): KSP, mineralize dokulara spesifik kollajen olmayan bir proteindir. KSP, hidroksi apatit kristallerinin yapılanmasında ve kemik mineralizasyonunun başlangıcında görevlidir (51).

Nükleer Faktör Kappa Reseptör Aktivatörü (RANK), RANK Ligandı, Osteoprotegerin: Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunda görevlidirler. Kemik metabolizmasında kemik belirteçleri olarak kullanılabilirler ancak RANK ligandının immün sistemde önemli rol alması bu komponentlerin spesifitesini sınırlamaktadır (45).

2.2.6.2. Histomorfometri ve Kemik Biyopsisi:

Kemik biyopsisi ve histomorfometrik yöntemler osteoporoz tanı ve tedavisinde rutin olarak kullanılmamakla beraber, yetişkinlerde özellikle metabolik kemik hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır (Tablo 13) (47, 52).

Tablo 13. Transiliak kemik biyopsi endikasyonları (47, 52).

- Postmenopozal osteoporoz
- Vitamin D'ye dirençli raşitizm
- Renal osteodistrofi
- Nutrisyonel raşitizm ve osteomalazi
- Kronik gastrointestinal sistem hastalığı ile ilişkili kemik hastalığı
- Gastrointestinal cerrahi ile birlikte kemik hastalığı
- Antikonvülzanlara bağlı osteomalazi
- Primer hiperparatiroidi

2.2.6.3. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri, osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde osteoporoz tanısında kullanılan yöntemlerden kemik mineral dansitesi ölçümleri arasında altın standart olarak kabul edilen yöntem Dual Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA)'dır (53). Kemiğin makro ve mikro yapısal özelliklerini değerlendirmek amacıyla çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur (Tablo 14) (47, 54).

Tablo 14. Osteoporozun tanısında ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemleri (47)

- Konvansiyonel radyografi
- Digital X-ray Radiogrammetry Radyogrametri
- Fotodansitometri = radyografik absorbsiyometri (RA)
- Kompüterize dijital absorbsiyometri (CDA)
- Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)
- Çift Foton Absorbsiyometri (DPA)
- Tek Enerji X-ışın Absorbsiyometri (SXA)
- Çift Enerjili X-ray Absorbsiyometri (DXA, DEXA)
- Tek-Çift Enerji Kantitatif Kompüterize Tomografi (QCT)
- Periferik Kantitatif Kompüterize Tomografi (PQCT)
- Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)
- Mikro MR (μMR) , Mikro CT (μCT)
- Kantitatif Ultrason (QUS)
- Nötron aktivasyon analizi (NAA)
- Proton aktivasyon analizi (PAA)
- Skening Slid Fluografi (SFF)
- Compton Scattering (CS)
- Sintigrafi

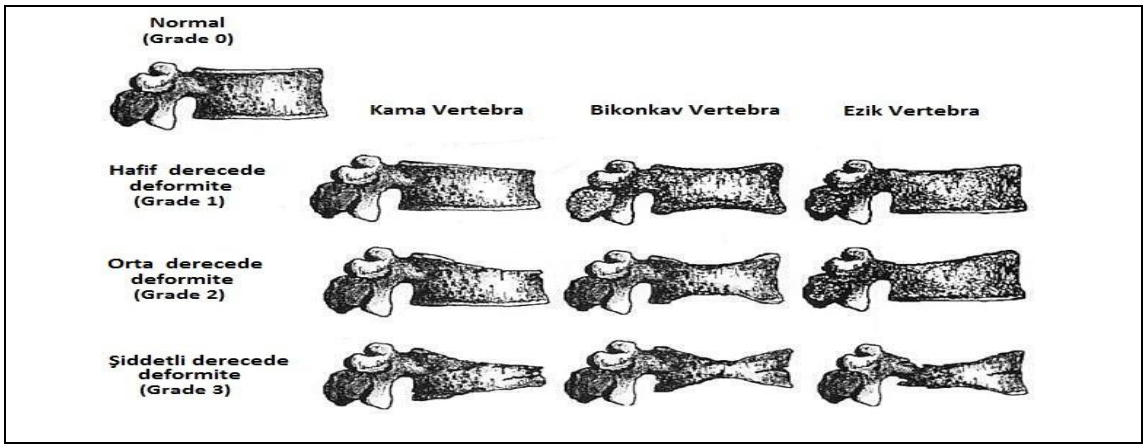
2.2.6.3.1. Konvansiyonel Radyografi

Kırık değerlendirilmesinde, konvansiyonel grafi genellikle en iyi başlangıç tarama işlemidir ve en sık kullanılan yöntemdir. Osteoporoza bağlı vertebra deformiteleri kama

(wedge), bikonkav (fish) ve ezik (compound) vertebra olmak üzere 3 şekilde görülmektedir (55, 56).

Ulusal ve Uluslararası Osteoporoz Vakıfları (NOF ve IOF) tarafından, yarı kantitatif görsel ve kantitatif morfometrik yöntemlerin kombine kullanımı kırığı tanımlamada en iyi yaklaşım olarak önerilmektedir (57).

Genant ve arkadaşları tarafından T_4- L_4 düzeyinde tüm vertebralar görsel yarı kantitatif (YK) derecelendirme yöntemi ile 0, 1, 2 veya 3 sırasıyla; kırık yok, hafif, orta veya şiddetli kırık şeklinde değerlendirilerek, spinal deformite indeksi (SDİ) hesaplaması geliştirilmiştir. SDİ skoru, T_4 –L_4 seviyelerinde yer alan 13 vertebranın her birinin YK görsel değerlendirilmesi sonrası YK skorlarının toplanması ile hesaplanmaktadır. SDİ'de artış gözlenmesi yeni bir vertebral kırık oluşumu ile veya mevcut hafif ve orta derecedeki kırığın derecesinin artması sonucu ortaya çıkabilmektedir (Şekil 3) (6, 58).



Şekil 3. Genant yöntemi ile yarı kantitatif olarak vertebral kırıkların değerlendirilmesi (58).

2.2.6.3.2. Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DXA, DEXA)

DEXA, osteoporoz tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir (4). Kısa ölçüm süresi, kolay ölçüm yapılması, düşük radyasyon dozu ve duyarlılığın yüksek olması nedeniyle DEXA osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (59).

DEXA tekniğinde maruz kalınan radyasyon miktarı direk grafiye göre oldukça azdır (60). Alınan radyasyon dozu 1-5 mrem'dir. Günümüzde çoklu ışın kaynağı kemik mineral dansitometri sistemlerinde altın standart olarak kullanılmaktadır (61).

DEXA ölçümlerinde kemik mineral yoğunluğu (KMY) birimi gr/cm²'dir (62).

Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD) 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar ile 70 yaş üzeri tüm erkeklerde KMY'nin değerlendirilmesini önermektedir. Bu yaş sınırının altındaki erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ise osteoporoz risk faktörünün varlığında inceleme yapılmalıdır (63).

ICSI (The Institute for Clinical Systems Improvement) tarafından DEXA ile KMY ölçümü için endikasyonlar belirlenmiştir (Tablo 15) (4).

Tablo 15. DEXA ile KMY ölçüm endikasyonları (4).

- Daha önce frajilite kırığı gelişmiş olan kadın veya erkek
- Uzun süreli glukokortikoid tedavisi (>3 ay ve ≥5mg/gün prednizolon) kullanmış olan kadın veya erkek
- 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar
- 65 yaş altında en az 1 risk faktörü olan kadınlar;
    - Düşük vücut ağırlığı (VKİ≤20)
    - Ailede kırık öyküsü (Birinci derece akrabada 45 yaş sonrasında kırık gelişimi)
    - Sigara kullanımı (>1 paket/gün)
    - HRT kullanmama veya 10-15 yıl üzerinde HRT kullanımı
    - 40 yaşından önce menopoza girme
- Düşük kemik kütlesi veya kemik kaybıyla ilişkili hastalığı olan yetişkinler
- Bir yıldan uzun süredir amenoresi olan premenopozal kadınlar
- Beş yıldan uzun süredir hipogonadizmi olan erkekler
- Uzamış immobilizasyonu olan yetişkinler
- Solid organ veya allojenik kemik transplantasyonu uygulanmış olan hastalar

2.2.7. Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları

Osteoporoz uzun ve maliyeti yüksek bir tedavi sürecine sahiptir ve bu nedenle tedavi yöntemlerinin özellikle risk gruplarına göre belirlenmesi önem taşımaktadır. OP'de tedavi seçenekleri non-farmakolojik ve farmakolojik olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir (64).

2.2.7.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımı

Farmakolojik olmayan tedavi; OP için risk taşıyan bireylerde risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, dengeli beslenme, yeterli kalsiyum alımı, düzenli egzersiz gibi daha çok OP gelişiminin önlenmesi ve OP'den korunmaya yöneliktir (64).

2.2.7.2.Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde güncel farmakolojik tedavi seçenekleri; osteoklastların rezorbsiyonunu inhibe eden antirezorbtif (antikatabolik) mekanizmalı stratejileri, hem

antirezorbtif hem de anabolik etkisi olan ajanları ve paratiroid hormonun rekombinant formları gibi anabolik etkisi olan ajanları içermektedir (Tablo 16) (65).

Tablo 16. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar (65).

I. Kemik Yıkımını Azaltan İlaçlar (Antirezorptif Ajanlar)
- Kalsiyum
- Vitamin D
- Östrojenler
- Progestojenler
- Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)
- Bifosfanatlar
- Kalsitonin
- Tibolon
- İpriflavon

II. Kemik Yapımını Uyaran İlaçlar (Anabolik Ajanlar)
- Floridler
- Anabolik steroidler
- Paratiroid hormon ve ilişkili peptidler
- Kalsitrol

III. Kemik Yapımını Uyaran ve Kemik Yıkımını Azaltan İlaçlar
- Stronsiyum ranelat

2.2.7.2.1. Kemik Yıkımını İnhibe Edenler (Antirezorptif Ajanlar)

Kalsiyum ve D Vitamini: Kalsiyum vücutta en fazla bulunan mineraldir ve kemik dokuda büyük oranda depolanır. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde temel role sahiptir. Erişkinlerin kalsiyum gereksinimi, günde ortalama yaklaşık 1000 mg civarındadır. NIH, kadınların menopoza kadar olan dönemde 1000 mg/gün, sonrasında 1500 mg/gün kalsiyum desteği; erkeklerde 65 yaşına kadar 1000 mg/gün, sonrasında ise 1500 mg/gün kalsiyum desteği almasını önermektedir (39, 66).

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olan bireylerde 800 IU/gün vitamin D desteğinin kemik kaybını önlediği, KMY'yi hafif düzeyde artırdığı, vertebral ve nonvertebral kırık riskini orta düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (67). NOF, 50 yaş ve üzeri her bireyin günlük 800-1000 IU D vitamini desteği almasını önermektedir (68).

Östrojen: Östrojen osteoklast gelişimini ve aktivitesini baskılar, osteoblastlarda vitamin D reseptör sayılarını artırır. Aynı zamanda bağırsaklardan Ca emilimini artırır, kalsitonin salgısını artırır ve paratiroid hormon salgısını düzenler. Böylece östrojen kemik dönüşümünü azaltarak, KMY'yi arttırır ve kırık riskini azaltır (67, 69).

HRT'nin 5-10 yıl kullanımı; kalça, vertebra ve kol kırıklarını yaklaşık %50 oranında azaltmaktadır, bununla birlikte medikal tedavi sonlandırıldığında kemik kaybının menopoz sonrası dönemdeki eski hızına ulaşması tedavinin dezavantajı gibi gözükmektedir. Vajinal kanama, derin ven trombozu ve pulmoner emboli oluşumu, uzun dönem kullanımında meme kanseri riskinde artış gibi potansiyel yan etkileri nedeni ile HRT'nin kısa süreli verilmesi önerilmektedir (67, 70).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (SERM): SERM'ler östrojen reseptörlerine bağlanarak, hedef dokuya göre östrojen antagonisti veya agonisti gibi etki gösterirler. Meme dokusu üzerinde bir östrojen antagonisti gibi, vücuttaki diğer organ ve dokularda; başlıca kemik, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde de östrojen gibi etki ederler. Klomifen, tamoksifen, raloksifen, arzoksifen, bazedoksifen, lasoksifen gibi birçok SERM mevcuttur. Raloksifen OP'nin önlenmesi ve tedavisinde FDA tarafından onay almış tek SERM'dir. Lasoksifenin faz çalışmaları devam etmektedir. SERM'ler kemik rezorbsiyonunu osteoklastların farklılaşmasını uyaran sitokinlerin yapımını bloke ederek ve osteoklast aktivasyonunu baskılayarak sağlamaktadır (71, 72). Yan etkileri, sıcak basmalarının alevlenmesi, venöz tromboembolizm riskinde artış ve bacak kramplarıdır (73).

Kalsitonin: Kemik rezorpsiyonunu hızlı, geçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. Kalsitoninin vertebral kırık riskini önlediği ancak nonvertebral kemik kaybını engellemediği saptanmıştır. Kalsitonin güçlü analjezik etkiye sahiptir bu özelliği nedeniyle akut vertebral kırığı olan hastalarda kullanılmaktadır. Kalsitonin; hiperkalsemi, paget hastalığı, PMO, immobilizasyon osteoporozu, sudeck atrofisi, glukokortikoide bağlı OP tedavilerinde onaylanmıştır (17, 74).

Bifosfonatlar (BF): BF'lar kemik mineraline selektif bağlanan ve kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlarca alınan pirofosfatların analoğudur. BF'lar osteoklast deaktivasyonu ve apopitozuna neden olurlar. Böylece kemik döngüsü baskılanır ve her bir yeniden yapılanma ünitesinin ömrü uzar (75). Postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronat, risedronat ve ibandronat FDA tarafından onaylanmıştır. FIT 1 (Fracture Intervention Trial) çalışmasında mevcut vertebral kırığı olan PMO'lu hastalarda alendronat tedavisi sonrası vertebra, kalça ve el bileğindeki kırık insidansının yaklaşık %50 oranında, çoklu vertebral kırık riskinin %90 oranında azaldığı gösterilmiştir (76). FIT 2 çalışmasında vertebral kırığı bulunmayan PMO'lu hastalarda

alendronat tedavisinin femur boynunda kırık oranını %36, vertebral kırık oranını %44 oranında azalttığı tespit edilmiştir (77).

VERT (Vertebral Efficiacy with Risedronate Therapy) çalışmasında risedronat tedavisi sonrası vertebral kırık insidansının %41 oranında, nonvertebral kırık insidansının %39 oranında azaldığı gösterilmiştir (78).

Yapılan çalışmalarda ibandronat tedavisi uygulaması sonrası total kalça KMY'sinde plaseboya göre %2, lomber vertebra KMY'sinde %4,3 artış gözlenmiştir (79).

HORIZON (Health Outcomes and Reduced İncidance with Zoledronic Acid Once Yearly) pilot çalışmasında zoledronik asit tedavisi ile plaseboya göre lomber ve kalça KMY'sinde artış, trabeküler kemiğin kompresif dayanıklılığında artış saptanmıştır (80). Diğer bir çalışmada ZA tedavisi ile sırt ağrısında azalma, ağrıya bağlı aktivite kısıtlanmasında azalma ve kırığa bağlı aktivite kısıtlanmasında ve yatak istirahati süresinde azalma gözlenmiştir (81). Özefageal hasar, kas, iskelet ağrısı, nadiren çenede osteonekroz, gözde inflamasyon gibi yan etkileri olan bifosfonatlar, hipokalsemi, renal yetmezlik, özefagusta striktürü olanlarda kontrendikedir. (75).

Tibolon: Tibolon östrojenik, progestojenik ve androjenik özellikleri olan sentetik bir steroiddir. Klinik çalışmalarda erken ve geç postmenopozal kadınlarda vertebral ve proksimal femurda kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (39, 82)**.**

İpriflavon: Postmenopozal OP'li kadınlarda kemik kütlesi üzerine faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz ortaya konulamamıştır (83).

2.2.7.2.2. Kemik Yapımını Uyaran (Anabolik) Ajanlar

Florid: Sodyum floridin KMD'de artış meydana getirdiği halde vertebral kırık riskini azaltmadığı saptanmıştır. Uygulanan florid dozunun artırılması ile vertebra dışı kırıkların azaldığı ancak bu dozlarda ciddi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıktığı rapor edilmiştir (84).

Anabolik Steroidler: Anabolik steroidler kemik yıkımını baskılar, kemik yapımını uyarırlar. Osteoporozlu hastalarda radiusta ve vertebralarda kemik mineral içeriğini (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğunu artırdıkları saptanmıştır (85).

Stronsiyum Ranelat: Stronsiyum ranelatın kemik formasyonunu uyardığı ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, böylelikle kemik yeniden yapılanma sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir. Vertebral kırıkları ve kalça kırıklarını da içeren vertebra dışı kırıkları azaltmaktadır (3, 86).

2.2.7.3. Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon

2.2.7.3.1. Paratiroid Hormon

PTH, paratiroid şef hücrelerinde üretilir, depolanır ve uyarılara yanıt olarak salınır. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınışı dinamiktir ve ekstrasellüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. Serum kalsiyum düzeylerinde azalma ile birlikte serum PTH seviyesinde artış gözlenir. PTH'nın kemik metabolizması üzerine direk ve indirek etkileri mevcuttur. PTH direk etkisini, osteoblastların aktivasyonu ve renal tübüler hücrelerde kalsiyum geri emilimi ile fosfor atılımını artırmak yolu ile kemik yapımını uyararak gerçekleştirmektedir. PTH indirek etkisini ise böbrekte 1-α hidroksilaz enzim aktivasyonu ile D vitamininin inaktif formu olan 25-hidroksivitamin D'nin, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D metabolitine dönüşümünü sağlayarak gösterir. Oluşan aktif D vitamini etkisi ile bağırsaktan kalsiyum geri emilimi artırılır, böylece serum kalsiyum dengesi korunur (16).

2.2.7.3.2. Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etki Mekanizması

Paratiroid hormon kemikte kompleks etkiler ortaya çıkarır. PTH, osteoblastlar ve osteoblast prekürsörleri üzerindeki etkisini direkt olarak hem OB farklılaşmasını artırarak hem de OB apopitozunu azaltarak yapar. PTH'nın kemik rezorbtif etkisinin osteoklast farklılaşmasını regüle eden hücre sinyalizasyon molekülleri üzerine olan indirekt etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir PTH'nın kemik metabolizması ile ilişkisini gösteren mekanizmalardan biri RANKL sistemidir. RANKL osteoblast prekürsörleri üzerinde bulunur ve osteoklast prekürsörleri üzerindeki RANK reseptörlerine osteoklast farklılaşmasına aracılık etmek üzere bağlanır. PTH eksikliği, RANKL üretimini artırır ve bu indirek mekanizma vasıtasıyla kemik rezorbsiyonunu uyarır (15, 19).

2.2.7.3.3. Osteoporoz Tedavisinde Anabolik Ajan Teriparatid

Osteoporoz tedavisinde insan parathormonunun PTH 1-84 ve PTH 1-34 şeklinde 2 formu kullanılmaktadır. TPTD, PTH molekülünün biyolojik olarak aktif 34 amino

asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır. Bu preparatın 20 µg enjektabl formu 2002 yılında yüksek kırık riskine sahip postmenopozal ve erkek osteoporozu tedavisi, 2009 yılında glukokortikoidle ilişkili OP tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır. PTH'nın insan rekombinant PTH 1-84 formu ise Avrupa'da onay almıştır (87).

TPTD ve iPTH biyolojik etkilerini, osteoblastlarda ve renal tübüler hücreler üzerinde yerleşmiş, spesifik, G protein bağımlı, yüksek afiniteye sahip hücre yüzey reseptörlerini açığa çıkararak gösterirler. Her 2 molekül reseptörleri de benzer şekilde afiniteye sahiptir bu nedenle kemik dokuda ve böbrekler üzerinde benzer fizyolojik etkiler ortaya çıkarırlar. Ligandların reseptörlere bağlanması, protein kinaz 1 siklik monofosfat, protein kinaz C ve fosfolipaz yolaklarının aktivasyonuna yol açar. Bu yolakların aktivasyonu ile aktive OB sayısında artış, OB apopitozisinde azalma, kemik sınır hücrelerinin yeni şekillenmiş osteoblastlarla güçlenmesi ile kemik dayanıklılığı, kütlesi, çap ve kalınlığında artış sağlanır (65, 88).

TPTD'nin sistemik maruziyet paterni iskelet sistemi üzerine olan etkisini belirler. TPTD'nin aralıklı uygulanması ile gerçekleşen trabeküler ve kortikal (periosteal ve/veya endosteal) kemik yüzeylerindeki yeni kemik yapımı, TPTD'nin osteoblastik aktiviteyi osteoklastik aktiviteden daha fazla oranda uyarmasına bağlıdır (89).

PTH'nın anabolik etkileri, PTH'nın özellikle düşük dozda ve aralıklı uygulanması ile daha net olarak izlenebilmektedir. TPTD, kemik yapım belirteçlerinin düzeylerinde hızlı bir yükselmeye neden olur, bunu takiben bir süre sonra kemik yıkım belirteçlerinde daha yavaş ve daha düşük oranda artış meydana gelir. TPTD'nin kemik yapımını, kemik yıkımından önce uyarması ile "anabolik pencere" olarak isimlendirilen, iskelet sistemi üzerindeki anabolik etkisi meydana gelir (87, 90).

2.2.7.3.4. TPTD Tedavisi; Monoterapi, Kombinasyon Tedavisi, Ardışık Tedavi Etkinliği

PTH Monoterapisi ve Tedavi Sonrası Etkinliği: TPTD tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında, lomber kemik mineral yoğunluğunu %9 kadar artırdığı, bununla birlikte TPTD'nin vertebral kırık riskini %65 azalttığı ve nonvertebral kırıkları %53 azalttığı gösterilmiştir (91). TPTD tedavisi sonlandırıldıktan sonra 18 ay boyunca yürütülen bir takip çalışmasında, TPTD grubunda plaseboya göre en az bir yeni

vertebral kırık gelişimi için %41 oranında rölatif risk azalması olduğu gözlenmiştir (92).

TPTD ve Östrojen Kombinasyon Tedavisi: Randomize ve kontrollü çalışmalar HRT alan PMO'lu kadınlara PTH verilmesi ile yapılmıştır. PTH alan grupta, almayan gruba göre vertebra KMYsinde %14, total kalça KMYsinde %5,2, femur boynu KMYsinde ise %5,2 artış olduğu görülmüştür (93).

TPTD ve Raloksifen Kombinasyon ve Ardışık Tedavisi: TPTD tedavisi kullanan hastalarda, daha önce raloksifen tedavisi kullanımının, TPTD tedavisine KMY'de beklenen yanıtı değiştirmediği saptanmıştır (94). TPTD ile raloksifen tedavisinin birlikte kullanımının, TPTD'nin kemik yapımını artırma derecesini değiştirmediği hatta TPTD'nin tek başına kullanımında oluşan kemik yıkımının azaldığı ve kombinasyon tedavisinde femur KMY'sinde daha fazla artış oluştuğu rapor edilmiştir (95).

TPTD ve Bifosfonatların Kombinasyon ve Ardışık Tedavisi: TPTD tedavisi ile alendronat tedavisi birlikte kullanıldığında TPTD'nin anabolik etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir (96). Bununla birlikte TPTD tedavisi öncesinde bifosfonat (BF) kullanan hastalarla, daha önce BF kullanmayan hastaların KMY yanıtlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (97).

TPTD 20 µg/gün tedavisinin ve ZA tedavilerinin tek başına veya kombine kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, hastalarda lomber KMY'nin, kombinasyon grubunda %7,5, TPTD grubunda %7 ve ZA grubunda %4,4 artış gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda total kalça KMY'sinin, kombinasyon grubunda %2,3, TPTD grubunda %1,1 ve ZA grubunda %2,2 artış gösterdiği tespit edilmiştir (98).

TPTD tedavisinin sonlandırılmasını takiben ardışık bifosfonat kullanımında, vertebral mineral dansitesinde tek başına BF veya östrojen tedavisine göre daha fazla artış gözlendiği saptanmıştır. Bu nedenle özellikle vertebral osteoporozu olan hastalarda bu ardışık tedavinin faydalı olabileceği savunulmaktadır (99).

TPTD ve Stronsiyum Ranelat Ardışık Tedavisi: Yapılan bir çalışmada yerleşmiş osteoporozlu kadın hastalarda TPTD tedavisinin ardından, 12 ay boyunca stronsiyum ranelat tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada SR ile ardışık tedavinin lomber KMY'yi artırdığı bu nedenle TPTD uygulamasını takiben SR tedavisinin etkili bir ardışık tedavi olabileceği kanıtlanmıştır (100).

2.2.7.3.5. Teriparatid Uygulama Şekli ve Dozu

TPTD, 20 µg/sk/gün dozunda uygulanmaktadır. Bununla birlikte TPTD'nin yeni uygulama şekillerinin etkinliği çalışma aşamasındadır. Yapılan çalışmalarda TPTD'nin günlük 30 dakikalık 20-,30-,40 µg transdermal yama şeklinde 6 aylık uygulanmasının doz bağımlı olarak lomber vertebra ve kalça KMY'sini plaseboya göre anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır (101).

2.2.7.3.6. Teriparatid Yan Etkileri

Genel olarak teriparatid enjeksiyonları iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık ve ağrı, baş ağrısı, bulantı, bacaklarda kramp, geçici ortostatik hipotansiyon ve geçici hiperkalsemi görülebilir. Yaşam boyu günlük teriparatid ile tedavi edilen 344 rat üzerinde yapılan bir çalışmada deney hayvanlarında osteosarkom riskinin arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle teriparatid artmış kemik tümörü riski olan hastalarda kullanılmamalıdır. TPTD'nin osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıklarında (paget hastalığı ve hiperparatiroidi), sebebi bilinmeyen alkalen fosfataz yüksekliği, hiperkalsemi ve iskelet sistemine radyasyon maruziyeti varlığında kullanılması önerilmemektedir. Tedavinin süresi, Avrupa'da 18 ay, Amerika Birleşik Devletleri'nde 24 ay ile sınırlıdır (3, 65, 102).

2.2.8. Osteoporoz Rehabilitasyonu

Osteoporozlu hastanın rehabilitasyonunda amaç; ağrının iyileştirilmesi, fiziksel kayıpların giderilmesi ve gelişebilecek sakatlıkların önlenmesidir (Tablo 17) (103).

Tablo 17. Osteoporozlu hastada rehabilitasyon stratejisi (103).

Fiziksel Restorasyon	**Sakatlığın Önlenmesi**	**Ağrının İyileşmesi**
Uygun diyet	Hasta ve yakınlarının eğitimi	Medikal tedavi
Medikal tedavi	Uygun beslenme	Fizik tedavi
Egzersiz programı	Düşmenin önlenmesi	Spinal korseler
Spinal destekler		Postür eğitimi
		Egzersiz programı

Osteoporozda ağrı, en sık rastlanan sorundur, nedeni mikrofraktürler ve postür değişikliğinde ortaya çıkan sinir, kas, ligaman zedelenmeleri, mekanik ve kimyasal faktörlerdir (104).

Akut ağrıda yatak istirahatı, basit analjezikler, elektro fiziksel ajanlar, yüzeyel ısı ajanları, hafif masaj, omurganın korunması amacı ile uygun pozisyonlama ve uygun

egzersiz önerilmektedir. Kronik ağrıda ise sebep ligamanların aşırı gerilmesinden dolayı omurgada oluşan kifoz ya da skolyoz gibi değişikliklerdir. Hasta eğitimi, postürün mümkün olduğunca düzeltilmesi, gerekirse ligamanların gerilmesini azaltmak için omurgayı desteklemek için korseler, kompresyon kırıklarına neden olacak aktivitelerin kısıtlanması, kişiye uygun egzersiz programının hazırlanması ve medikal tedavinin planlanması gerekir (105).

Omurgaya yönelik olarak kullanılan korse ve cihazların amaçları; risk altındaki hastalarda kifozu önlemek, omurgalarda kamalaşmaya neden olan kompresif güçlerin kırılganlığı artmış vertebraya etkisini önlemek, zayıf sırt erektör kaslarını kompanse ederek omurgayı anatomik olarak ekstansiyon yönünde desteklemektir (64).

Hastanın ve ailesinin bilgilendirilmesi, eğitimi, evinin düzenlenmesi, düşmeye neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi üzerinde durulması gereken önemli konulardır. Düşmelerin önlenmesinde egzersiz eğitimi çok önemli yer tutar. Alt ekstremite kas gücünü, gövde kaslarının kas gücünü, genel kuvveti, postüral stabiliteyi arttırıcı egzersiz programları, yürüme ve özellikle denge ve koordinasyon egzersizleri düşmelerin önlenmesinde önem kazanmaktadır (106).

Fiziksel aktivitelerin ve egzersizlerin, kemik kütlesindeki kaybı azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (107). Osteoporozda uygulanan özel egzersiz türleri; germe, denge, aerobik, güçlendirme, postür egzersizleri ve yüksek etkili egzersizlerdir (108).

2.2.9. Osteoporozda Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi; kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılamasıdır. Yaşam kalitesi kişinin kültürel, sosyal ve çevresel faktörlerden etkilenmesi nedeniyle subjektif bir değerlendirmedir. Aynı zamanda yaşam kalitesi hastalık yokluğunda dahi tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir. Bu tanım, yaşam kalitesinin kültürel, sosyal ve çevresel kavramlara iyice gömülmüş subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü yansıtmaktadır (109).

Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler jenerik ve hastalığa özgü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Jenerik ölçütler; genel popülasyonda kullanılan, çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen, geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçütlerdir. Hastalığa özgü ölçütler ise sadece o hastalık grubunda kullanılan ölçütlerdir (110).

Kısa Form-36 (SF-36): SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır (Tablo 18) (111).

Tablo 18. SF-36 da kullanılan parametreler ve özet skalalar (111).

Fiziksel komponent özet skalası	**Mental komponent özet skalası**
• Fiziksel fonksiyon	• Canlılık
• Fiziksel rol	• Sosyal fonksiyon
• Vücut ağrısı	• Emosyonel rol
• Genel sağlık	• Mental sağlık

SF-36'nın son 4 haftayı değerlendiren standart versiyonunun yanı sıra, son 1 haftayı değerlendiren akut versiyonu da mevcuttur. SF-36'ya daha kısa birer alternatif olarak, 12 sorudan oluşan SF-12 ve her alt skalanın birer soru ile temsil edildiği 8 sorudan oluşan SF-8 formları da bulunmaktadır (112).

Ölçek kapsamlı olmasına karşın, uygulanması, değerlendirilmesi ve yorumlanması kolaydır. Ölçek ile yaşam kalitesi iki özet alanda değerlendirilebildiği gibi, sekiz alt alanı ayrı ayrı değerlendirmek de mümkündür. Maddelerden toplanan puanlar kodlanır, toplanır ve 0- 100 arasında değişen bir ölçeğe dönüştürülür. Yüksek puanlar daha iyi sağlık durumunu ifade eder (0=negatif, kötü sağlık; 100=pozitif, iyi sağlık). SF-36, her sağlık alanının puanı yükseldikçe sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır (113).

SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (114).

2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin, pankreastaki langerhans adacıklarının beta (β) hücreleri tarafından üretilen, anabolizan bir hormondur ve pankreas tarafından gıda alımını takiben salgılanmaktadır. İnsülin, glikojenoliz ve glikoneogenezisi engelleyerek, karaciğerden glukoz çıkışını azaltmaktadır. Böylece özellikle çizgili kas hücrelerine ve adipoz dokuya glukoz

alınımını arttırarak, glukoz homeostazisini sağlamaktadır. İnsülin, aynı zamanda karaciğer ve yağ hücrelerinde yağ sentezini arttırmakta, kas ve yağ dokusunda bulunan trigliseridlerden dolaşıma serbest yağ asiti salınımını azaltmaktadır (115).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (116).

İnsülin direnci varlığında, erken faz insülin sekresyonunda defekt vardır ve yetersiz insülin etkisi sonucu bozulmuş glukoz toleransı ve DM gelişebilmektedir (115).

İnsülin direnci, tip 2 DM gibi glukoz metabolizması ile ilgili ya da ilgisiz birçok hastalığa eşlik etmektedir. Puberte, yaşlılık, gebelik, fiziksel inaktivite gibi fizyolojik durumlar ile metabolik sendrom, ovarian disfonksiyon, enfeksiyon, travma, yanık gibi her türlü stres durumlarında; ayrıca steroidler, diüretikler ve bazı ilaçların kullanımı sırasında gelişebilmektedir (117). İnsülin direncinin ve duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir (Tablo 19) (115).

Tablo 19. İnsülin direnci ve insülin duyarlılığı ölçümünde kullanılan yöntemler (115).

Direk ölçüm metodları
• Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Tekniği
• İnsülin Supresyon Tekniği
İndirek ölçüm metodları
• İV Glukoz Tolerans Testi (İV-GTT)
• Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)
Açlık durumunda elde edilen ölçütler
• Bazal (açlık) İnsülin Düzeyi
• Açlık glukoz/ İnsülin Oranı
• HOMA **(**Homeostasis Model Assesment**)**
• QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)
Dinamik testlerden elde edilen ölçütler (Örneğin OGTT)
• ISI (Matsuda) İndeksi
• Gutt İndeksi
• Avignon İndeksi
• Stumvoll İndeksi

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği: Bu test insülin direncini tayin etmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak uygulama güçlüğü ve hasta uyumu gerektirmesi nedeniyle daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Bu test sabit hızda İV verilen insüline karşı, kişiyi öglisemide tutmak için verilmesi gereken İV glukoz miktarının tespiti mantığına dayanmaktadır. Test sırasında kişiye verilen glukoz miktarı ile insülin rezistansı arasında ters bir orantı söz konusudur (118, 119).

Oral Glukoz Tolerans Testi: OGTT, tüm vücut glukoz toleransını değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmasından dolayı; beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır (117).

Bununla birlikte OGTT ile tüm vücut, periferal doku veya hepatik insülin duyarlılığını ayırdetmek güçtür. OGTT'de tespit edilen EAA_{glukoz} ve $EAA_{insülin}$ değerleri insülin direncini değerlendirmede kullanılan ölçütlerdendir. Yüksek plazma glukoz konsantrasyonu ile birlikte artmış plazma insülin konsantrasyonu insülin direncini göstermektedir. Bazı araştırmacılar EAA değerlerinin, tüm vücut insülin duyarlılığının bir belirteci olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (118).

Bazal İnsülin Düzeyi: Açlık insülin düzeyleri insülin direncinin bir göstergesidir. Bazal insülin düzeyleri ile öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (120).

Açlık Glukoz/ İnsülin Oranı: Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Oranının düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir (Tablo 20) (120).

Tablo 20. İnsülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ölçümünde kullanılan testler (121).

İnsülin sekresyonu
• HOMA-β hücre testi: 20xİns 0 μU/ml/(Glu 0 mmol-3,5)
• İnsülinojenik İndeks: (İns 30- İns 0)/(Glu 30- Glu 0)
İnsülin duyarlılığı
• HOMA-IR : İns 0 μU/mlxGlu 0/22,5 mmol
• Matsuda- ISI : 10,000/ √ [(Glu 0x İns 0)x(ort Glu 0-120x ort İns 0-120)]

İns: İnsülin Glu: Glukoz Ort: Ortalama
HOMA-IR: HOMA-İnsülin Rezistansı
Matsuda-ISI: Matsuda- İnsülin Sensitivite İndeksi

Homeostasis Model Assesment (HOMA): HOMA yöntemi açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülini konsantrasyonlarının değerlendirildiği; pankreas beta hücre

fonksiyonu ve doku insülin duyarlılığını gösteren ve araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA ile insülin direnci tespit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile, hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir (122).

İnsülinojenik İndeks: Bu yöntem insülin sekresyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu indekste OGTT sırasında bazal ve 30. dakika glukoz ve insülin değerleri kullanılmaktadır. İnsülin sekresyon kapasitesinin azalması tip 2 diabet ile ilişkilidir. Bu nedenle insülinojenik indeks tip 2 diabetin preklinik evresinde iyi bir belirteçtir (121).

Matsuda-ISI (İnsülin Sensitivite İndeksi): Bu yöntem OGTT'de elde edilen verilerle, aynı anda karaciğer ve kas insülin duyarlılığının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. İndekste kullanılan açlık değişkenleri hepatik insülin duyarlılığını, OGTT sırasında dinamik değişkenlerin ortalamaları ise kas insülin duyarlılığını yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda Matsuda-ISI ile hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğinin kuvvetli bir şekilde pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (118).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dalı'nda prospektif olarak, Nisan 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında, FTR polikliniğine başvuran ve yerleşmiş osteoporoz tanısı alan 65 yaş üstü 21 kadın hasta ile yapıldı.

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TST-091143 proje numaralı bu çalışma, EÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 09/218 karar numarası ile onay almıştır. Çalışma "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi–2001 versiyonu" ve "İyi Klinik Uygulamalar" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için uygun şartlara sahip hastalar araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi konusunda bilgilendirilmiş olup; çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar, yazılı "Bilgilendirilmiş Katılımcı Onam Belgesi" imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri ve rutin laboratuar testleri yapıldı.

Yerleşmiş osteoporozu olan 65 yaş ve üstü kadınlarda; L_1-L_4 vertebra ve/veya kalça total T skoru -4 ve daha az olan; 2 veya daha fazla kırığı olduğu röntgenle kesin tanı konulmuş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Endokrin nedenler (Diabetes mellitus, Hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, hipertiroidi, hipotiroidi, cushing hastalığı, addison hastalığı, hipogonadizm)
2. Kronik inflamatuar romatizmal hastalıklar (Romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.)
3. Kronik karaciğer ve böbrek yetersizliği
4. Malign hastalıklar (multiple myelom, lösemi, yaygın karsinom)
5. Kronik ilaç kullanımı (heparin, glukokortikoid, antikonvülzanlar, metotreksat vb)
6. Malabsorbsiyon (Ülseratif kolit, crohn, çölyak hastalığı)
7. İmmobilizasyon
8. Vitamin D eksikliği
9. Osteoporoza yönelik son 6 ay içinde antirezorbtif veya kemik formasyonunu artıran ilaç kullanımı olan hastalar,
10. Teriparatid tedavisinin kontrendike olduğu paget hastalığı, sebebi bilinmeyen alkalen fosfataz yüksekliği, malignite varlığı veya metastaz şüphesi, geçmişte iskelet sistemine iyonize radyasyon uygulaması varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalar sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu.

Hastaların yaş, kilo, boy gibi demografik özellikleri kaydedildi, menarş ve menopoz yaşları, menopoz süreleri sorgulandı.

Hastalara 6 ay süresince TPTD 20 µg/gün subkutan olarak uygulandı. Hasta veya hasta yakınlarına subkutan enjeksiyon tekniği eğitimi verildi ve hastalarla düzenli periyodlarla yüz yüze ve telefon görüşmeleri yapılarak tedavinin sürekliliği sağlandı. Bu tedaviye ek olarak hastalara 1000 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün D vitamini verildi.

Teriparatid tedavisi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası 12 saatlik açlık sonrası sabah aç karnına alınan kan serum örneğinde PTH, Ca, P, tALP, ürik asit (ÜA), albumin, 25-

(OH) Vitamin D, kALP ve OGTT ile eş zamanlı insülin ölçümü yapıldı. TPTD'nin kronik etkilerini değerlendirebilmek için ölçümler son enjeksiyondan 16-24 saat sonra gerçekleştirildi. Spot idrar örneğinde deoksipridinolin/kreatinin (DPD/Cr) ve piridinolin/kreatinin (PD/Cr), 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

Çalışma başlangıcında ve 6. ay kontrolünde hastaların DEXA ile KMD ölçümleri, 2 yönlü torakolomber grafi ile vertebral kırıkları tespit edildi. Yaşam kalitesi SF-36 ile ağrı şiddeti ise Vizüel Analog Skalası (VAS) ile ölçeklendirildi. TPTD tedavisi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası değerler karşılaştırıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değeri, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle (kilogram /m²) hesaplandı.

3.3. BİYOKİMYASAL TETKİKLER ve HORMON ÖLÇÜMLERİ

Bu çalışmada biyokimyasal örnekler ve hormonal tetkikler EÜTF Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuarı'nda ve Nükleer Tıp Laboratuarı'nda çalışıldı.

Serum Ca, P, tALP, ÜA düzeyleri, Olympus® 2700 (Germany) analizöründe orijinal kitleriyle spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Glukoz düzeyleri, Olympus® 2700 (Germany) analizöründe orijinal kitleriyle glukoz oksidaz yöntemiyle öçüldü.

Serum iPTH düzeyi, Siemens® Immulite 2000 (Germany) analizöründe Chemiluminisent Enzyme-labeled Immunometric Assay yöntemi ile çalışıldı. Referans değerleri: 12-65 pg/ml (1.3-6,8 pmol/L) analitik aralık 2500 pg/ml'ye kadar, sensitivite 3,0 pg/ml (0,3 pmol/L).

Serum insülin düzeyi, Biosource® (Belgium) analizöründe Immunoradiometric Assay (IRMA) yöntemi ile çalışıldı. Referans değerleri: 4-16 µIU/ml.

25-hidroksivitamin D düzeyi, Zivak® AS 100 (Turkey) High-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

Kemik ALP düzeyi, agaroz jel elektroforezinde Helena® analizöründe ALP izoenzim kiti kullanılarak tespit edildi.

Hastalardan 24 saatlik idrar örnekleri toplamaları istendi. Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, Olympus® 2700 (Germany) analizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Spot idrar kreatinin düzeyleri, Olympus® 2700 (Germany) analizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Günün ikinci idrarından spot olarak alınan örneklerde DPD ve PD düzeyi, Agilent® 1100 series (Germany) analizöründe HPLC yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemle serbest DPD düzeyi ölçüldü ve bulunan değer, idrar kreatinine oranlandı.

3.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrasında hastalara OGTT yapıldı. OGTT için, üç günlük normal diyet ve günlük olağan aktivite sonrası, 12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 08.00'da başlangıç venöz kan örneği alındı, daha sonra 75 gr glukoz 300 cc suda eritilerek hastaların oral alımı sağlandı. İlk yudumdan itibaren 30 dakikalık aralıklarla 30, 60, 90, 120. dakikalarda glukoz ve insülin için venöz kan örnekleri alındı. Test süresince hastaların aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. OGTT sonrası glukoz değerleri Amerikan Diyabet Enstitüsü'nün (ADA) kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 21) (117).

Tablo 21. ADA kriterlerine göre OGTT glukoz değerlerinin yorumlanması (117).

Bozulmuş açlık glukozu	**(BAG)**	**:** 100 mg/dl≤ Açlık glukozu <126 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)		**:** OGTT'de 2. saat Kan şekeri: 140-200 mg/dl
Diabetes Mellitus	**(DM)**	**:** Açlık glukoz ≥126 mg/dl veya OGTT'de 2. saat Kan şekeri: ≥200 mg/dl

OGTT'de elde edilen 0, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki glukoz ve insülin düzeyleri ile eğrinin altında kalan alan (EAA: Eğri Altında Kalan Alan) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı (123).

$$EAA_{Glukoz}: \frac{(Glu\ 0+Glu\ 30)x30+(Glu\ 30+Glu\ 60)x30+(Glu\ 60+Glu\ 90)x30+(Glu\ 90+Glu\ 120)x30}{2}$$

$$EAA_{İnsülin}: \frac{(İns\ 0+İns\ 30)x30+(İns\ 30+İns\ 60)x30+(İns\ 60+İns\ 90)x30+(İns\ 90+İns\ 120)x30}{2}$$

3.3.2. İnsülin Direncinin Hesaplanması

3.3.2.1. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) Metodu

İnsülin direnci pratikte çok kullanılan HOMA-IR metodu ile hesaplandı. İnsülin direncini değerlendirmek için, OGTT'deki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak insülin direnci indeksi hastalar için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (122).

HOMA-IR: $\frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L) x Açlık plazma insülini (μIU/ml)}}{22,5}$

3.3.2.2. Matsuda-ISI (Matsuda Insulin Sensitivity Index)

TPTD tedavisi öncesi ve sonrası OGTT'de elde edilen veriler eşliğinde, insülin duyarlılığının saptanması amacıyla aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (118).

Matsuda- ISI: 10,000/ √ [(Glu 0x İns 0)x(ort Glu 0-120x ort İns 0-120)]

3.4. YAŞAM KALİTESİ ve AĞRI DEĞERLENDİRMESİ

3.4. 1. SF-36 ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

SF-36, fiziksel ve mental yönden sağlığı değerlendirmektedir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere 8 ayrı skala oluşturularak, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirmektedir. Alt ölçeklerin puanları 0–100 arasında değişmekte ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir (113). Bu çalışmada hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirildi. SF-36 örneği EK-1'de gösterilmiştir.

3.4.2. VAS ile Ağrının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastaların ağrı şiddeti VAS değerlendirilerek kaydedildi. VAS ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan subjektif bir ölçektir. Ölçek 100 milimetre (mm) uzunluğunda olup yatay bir çizgi üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirildi. (0 = ağrı yok, 100 = en şiddetli ağrı). Olgulardan, bu hat üzerinde tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrasında istirahatte hissettikleri ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemeleri istendi. İşaret konulan nokta ile hattın başlangıç noktası arasındaki mesafe mm olarak ölçüldü ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddeti olarak kaydedildi (124).

0---------- 100 mm

Şekil 4. Vizüel Analog Skalası (VAS)

3.5. KMY ÖLÇÜMÜ VE RADYOGRAFİK TETKİKLER

3.5.1. DEXA ile KMY Ölçümü

Hastaların KMY ölçümü için Hologic QDR 4500 A DEXA (Hologic INC 02154-USA) analizörü kullanıldı ve L1- L4 vertebralar, femur boynu ve femur total T skoru ile kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²) olarak değerlendirildi. Vertebra KMY ölçümünde L1- L4 vertebra ortalamaları alındı.

3.5.2. X-Ray Yöntemi ile Vertebral Fraktür Tespiti

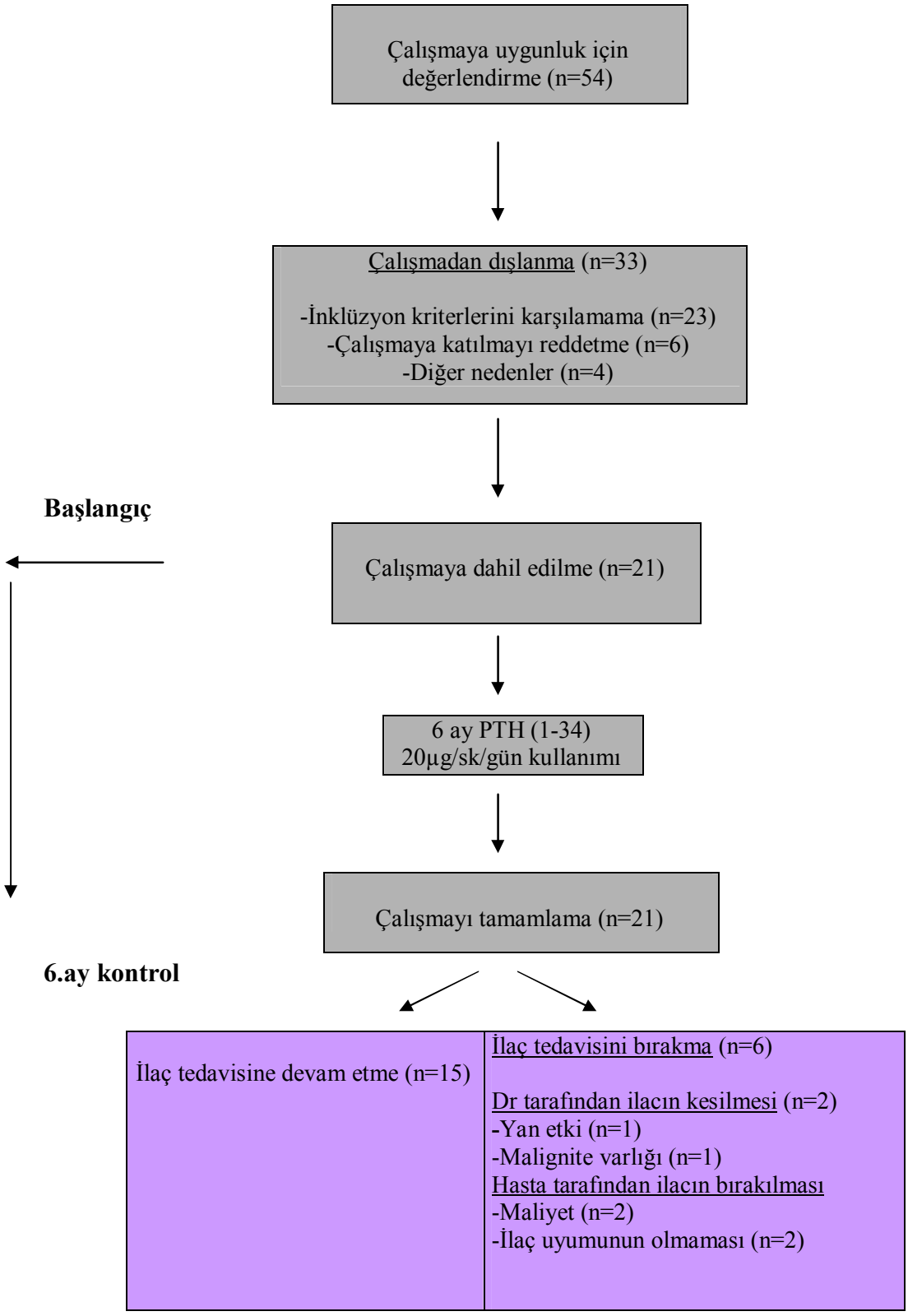
Kırık tespitinde yan torakal ve yan lomber vertebra grafileri X-ray yöntemi ile çekildi. Genant yöntemi ile T4-L4 vertebra düzeylerinde, vertebral kırıkların derecelendirilmesi yapıldı ve yarı kantitatif skorlarının toplamı ile spinal deformite indeksi (SDİ) hesaplandı (6, 58).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15,0 yazılımı kullanıldı. Nicel (ölçülebilen veriler) ortalama ± standart sapma (Ort±SS) olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması Paired-Sample t testi ile normal dağılıma uymayan verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi Wilcoxon Rankle Testi ile yapıldı. Nitel verilerin dağılımı ise yüzde olarak tanımlandı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Nisan 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ardı sıra başvuran, yerleşmiş osteoporoz tanısı konan 54 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Bu hastaların 23'ü dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için, 6'sı çalışmaya katılmayı kabul etmediği için, 4'ü diğer nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Dört hastanın 2'si ilaç kullanımının enjeksiyon şeklinde olmasından, 1'i maliyet nedeniyle, 1'i kronolojik olarak 65 yaş üstü olmasına rağmen resmi kayıttaki yaşının 65 yaş altı olması nedeniyle çalışmaya katılmadı. Kriterleri karşılayan 21 kadın hasta çalışmaya alındı. Yirmi bir hastanın tümü 6 ay boyunca günlük subkutan teriparatid tedavisi aldı ve çalışmayı tamamladı. Hastaların 6'ncı ayda kontrolleri yapıldı. Yirmi bir hastadan 15'i 6'ncı aydan sonra ilaç kullanımına devam ederken, 6'sı ilaç tedavisini bıraktı. Bu 6 hastanın 2'sinde ilaç tedavisi kesildi. Bir hastada TPTD tedavisi bazal hücreli karsinom ve birlikteliğinde metastaz varlığı şüphesi ile kesildi. Diğer hastanın dispeptik yakınmalar ve abdominal krampların ek medikal tedaviye rağmen devam etmesi üzerine ilacı kesildi (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hasta bilgileri.

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Hastaların yaş ortalaması 72,43±4,06 yıl idi. Yirmi bir hastanın 15'inde (%71,4) postmenopozal osteoporoz, 6'sında (%28,6) senil osteoporoz saptandı. Menopoza girme yaşı, 9 hastada (%42,9) 45 yaş altındaydı (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların demografik verileri.

n =21	Minimum	Maksimum	Ort ± SS
Yaş (yıl)	67,00	80,00	72,43±4,06
Menopoza girme yaşı	38,00	55,00	45,76±5,49
Menopoz süresi (yıl)	14,00	40,00	26,66±6,78

Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma

Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, boy ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası demografik verileri.

n =21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	p değeri
Boy (cm)	149,6±5,1	149,5±5,1	AD*
Vücut ağırlığı (kg)	57,3±8,4	57,3±8,2	AD*
VKİ (kg/m^2)	25,7±4,0	25,7±3,9	AD*

*AD: Anlamlı değil VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. HASTALARIN BİYOKİMYASAL VERİLERİ

Bu çalışmada hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık TPTD tedavisi sonrası biyokimyasal ölçümleri değerlendirildi.

Hastaların TPTD tedavisi sonrası ALP değerleri ve ürik asit değerleri ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermişti (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Tedavi öncesi 3 hastada (%14,3), tedavi sonrası 5 hastada (%23,8) serum ürik asit düzeyi yüksekliği tespit edildi ancak hiçbir hastada hiperürisemiye bağlı bulgu gelişmedi. Hastaların TPTD tedavisi sonrası tedavi öncesine göre Ca, P, kALP, seviyelerinde artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda TPTD tedavisi sonrası hiçbir hastada hiperkalsemi gözlenmedi. Hastalarda albumin düzeyleri normal sınırlar içinde saptandı. PTH, 25-(OH) vitamin D, düzeyleri TPTD tedavisi sonrası tedavi öncesine göre azalmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların 24 saatlik idrar Ca değerleri ortalaması tedavi sonrası tedavi öncesine göre artış gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). Hastaların TPTD tedavisi sonrası tedavi öncesine göre idrar DPD, PD seviyelerinde artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümleri ve kemik yapım-yıkım belirteçleri ölçümleri.

n =21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	Referans aralığı	p değeri
Ca (mg/dl)	9,5±0,53	9,6±0,57	8,8-10,6	AD*
P (mg/dl)	3,4±0,50	3,4±0,55	2,5-4,5	AD*
ALP (U/L)	66,0±23,60	88,5±31,0	30-120	<0.01
Ürik asit (mg/dl)	3,98±1,34	4,7±1,99	2,6-6	<0.05
PTH (pg/ml)	49,8±14,67	45,7±22,66	12-65	AD*
25-(OH) VitD (µgr/L)	36,9±23,04	31,0±20,63	10-60	AD*
kALP** (%)	57,7±14,48	62,5±18,59	%50-70	AD*
DPD (pmol/µmol)	10,90±6,27	14,34±18,32	4-21	AD*
PD (pmol/µmol)	46,68±26,78	64,1±51,16	22-89	AD*
24 Saatlik İdrar Ca (mg/gün)	120,5±63,6	186,4±94,6	<250	<0.05

*AD: Anlamlı değil **n=19
kALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz DPD: Deoksipiridinolin PD: Piridinolin

4.2.1. Hastaların OGTT Glukoz Verileri Ve OGTT İle Eş Zamanlı İnsülin Verileri

4.2.1.1. Bazal (AKŞ) Değerlerine Göre Hasta Verileri

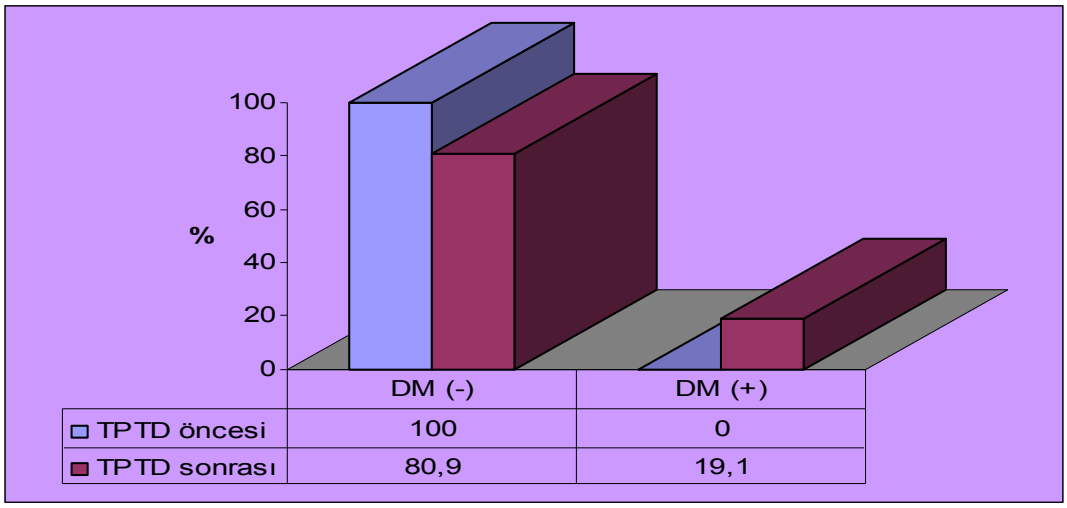
Hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası bazal glukoz değerleri ADA kriterlerine göre değerlendirildi. Tedavi öncesi 21 hastanın 16'sında (%76,2) normal açlık glukoz (NAG) değeri, 5'inde (%23,8) bozulmuş açlık glukozu (BAG) tespit edildi.

4.2.1.2. İkinci Saat Plazma Glukoz Değerlerine Göre Hasta Verileri

Teriparatid tedavisi öncesi OGTT ikinci saat glukoz değerlerine göre 21 hastanın 10'unda (%47,6) normal glukoz toleransı (NGT) , 11'inde (%52,4) bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tespit edildi.

4.2.1.3. OGTT Değerlerine Göre Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hasta Verileri

Teriparatid tedavisi öncesi yapılan OGTT'ye göre hastalarda diyabete rastlanmadı. Tedavi sonrası yapılan OGTT'ye göre 21 hastanın 4'ünde (%19,1) DM tespit edildi (Şekil 6). DM gelişen 4 hastanın tedavi öncesi 2'sinde NGT, 2'sinde BGT mevcuttu.

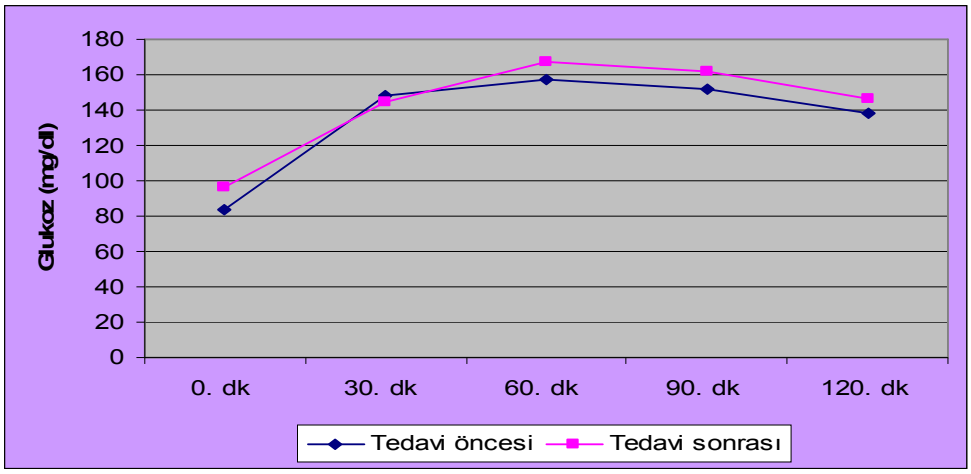


DM: Diabetes Mellitüs

Şekil 6. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası OGTT'ye göre DM sahip hasta dağılımı.

4.2.1.4. OGTT Değerlerine Göre Hasta Glukoz Verileri

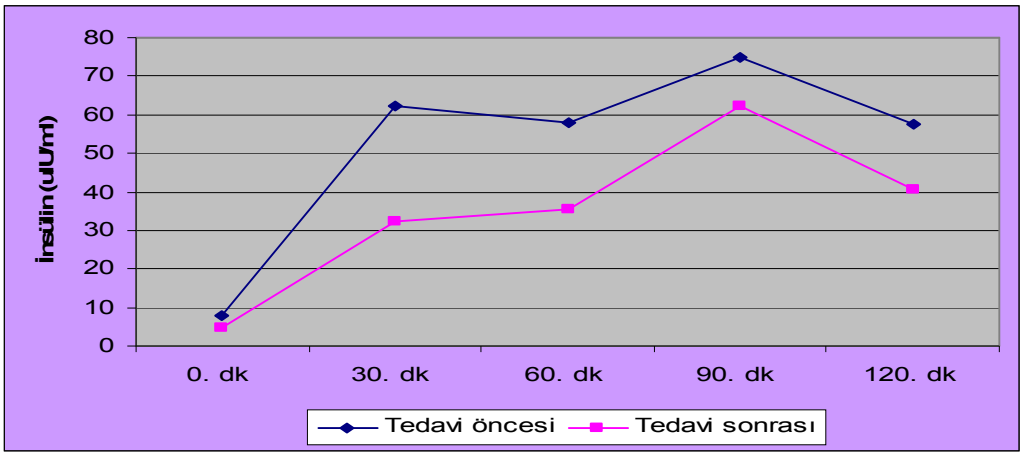
Hastaların OGTT'ye göre 0., 60., 90., 120. dakika glukoz değerlerinde, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış, 30. dakika değerinde azalma gözlenmesine rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların teriparatid tedavi öncesi ve sonrası OGTT glukoz değerleri dağılım eğrisi.

4.2.1.5. OGTT ile Eş Zamanlı Hasta İnsülin Verileri

Hastaların OGTT'sine göre insülin bazal ve insülin 30. dakika değerleri arasında TPTD tedavisi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi [sırasıyla (p=0,03), (p=0,01)]. İnsülin 60., 90., 120. dakika değerlerinde tedavi öncesine göre azalma gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası insülin değerleri dağılım eğrisi.

4.2.1.6. Hastaların OGTT Değerlerine Göre İnsülin Direnç Parametreleri

Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası OGTT değerlerine göre insülin direnç parametreleri değerlendirildi. Bazal glukoz düzeylerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre artış gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazal insülin

düzeylerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre azalma gözlenmiştir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03).

Hastaların tedavi öncesine göre OGTT 2'nci saat glukoz düzeylerinde artma, OGTT 2. saat insülin düzeylerinde azalma saptandı, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. OGTT değerlerine göre hesaplanan EAA_{glu} (EAA: Eğri altında kalan alan) değerlerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre artış gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. OGTT değerlerine göre hesaplanan EAA_{ins} değerlerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0,02). Bazal glukoz ve insülin değerlerine göre hesaplanan HOMA-IR değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Matsuda-ISI değerlerinde 6 aylık TPTD tedavisi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlendi (p=0,02) (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası insülin direnç parametreleri.

n =21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	p değeri
Açlık glukozu (mg/dl)	83,99±16,38	96,52±20,82	AD* [a]
Bazal insülin (µIU /ml)	7,69±6,12	4,81±3,99	<0,05
EAA_{glu} (mg/dl x 2 saat)	17056,64±3147,02	17855,71±3289,90	AD*
EAA_{ins} (uIU/dlx2 saat)	6813,19±8633,90	4569,08±4253,22	<0,05
HOMA-IR	1,70±1,6	1,14±0,9	AD*
Matsuda-ISI	13,2±6,3	19,9±13,2	<0,05

*AD: Anlamlı değil [a]: p=0,056 EAA: Eğri altında kalan alan

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistansı

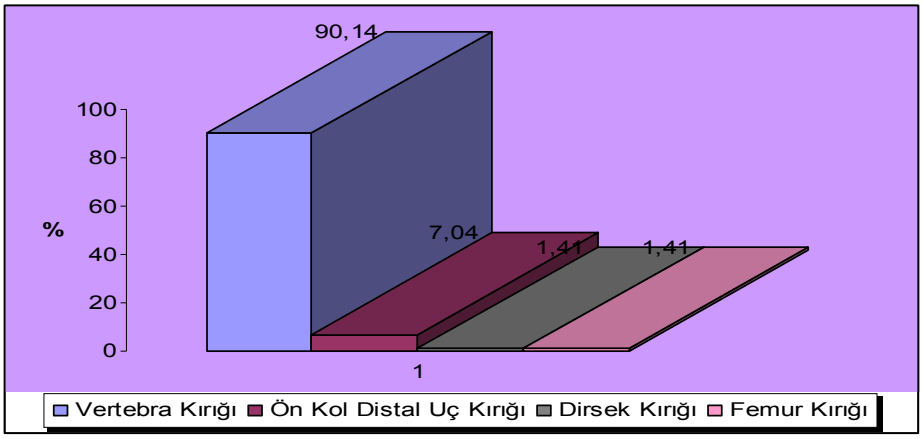
Matsuda-ISI: Matsuda- İnsülin Sensitivite İndeksi

4.3.HASTALARDA KIRIK DAĞILIMI

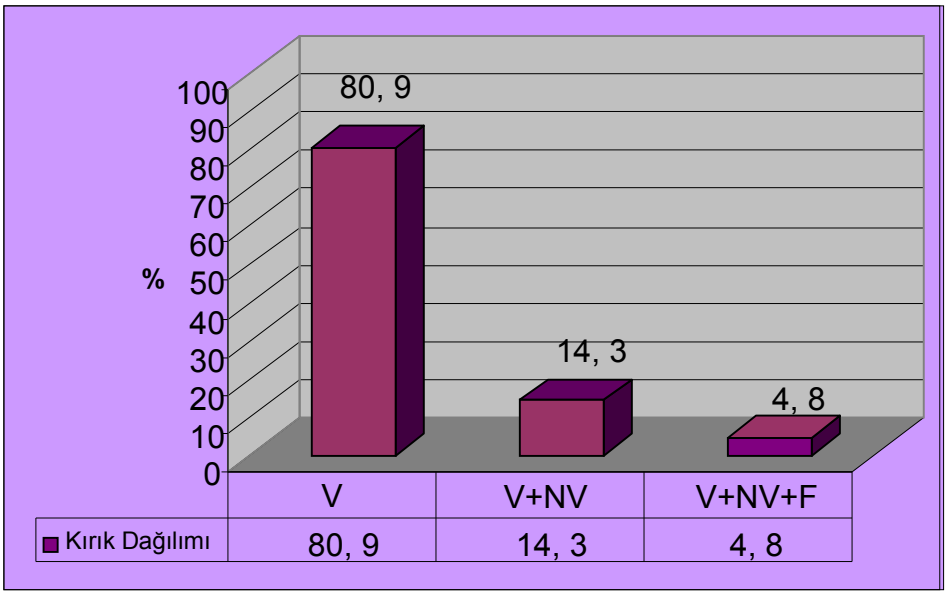
4.3.1. Hastalarda Yerleşim Bölgesine Göre Kırık Dağılımı

Bu çalışmada yer alan 21 hastanın tümü en az 2 kırığa sahipti. Hastalarda teriparatid tedavisi sonrası öncesine göre yeni vertebral, nonvertebral ve femur kırık oluşumu gözlenmedi. Hastalarda tedavi öncesi toplam 71 vertebral, nonvertebral ve femur kırığı

saptandı. 71 kırığın 64'ü (%90,14) vertebral, 5'i (%7,04) ön kol distal uç kırığı, 1'i (%1,41) dirsek kırığı, 1'i (%1,41) femur kırığı şeklinde tespit edildi (Şekil 9). 21 hastanın 17'sinde (%80,9) sadece vertebral kırık, 3'ünde (%14,3) vertebral ve nonvertebral kırık birlikteliği, 1'inde (%4,8) ise vertebral, nonvertebral ve femur kırık birlikteliği saptandı (Şekil 10).



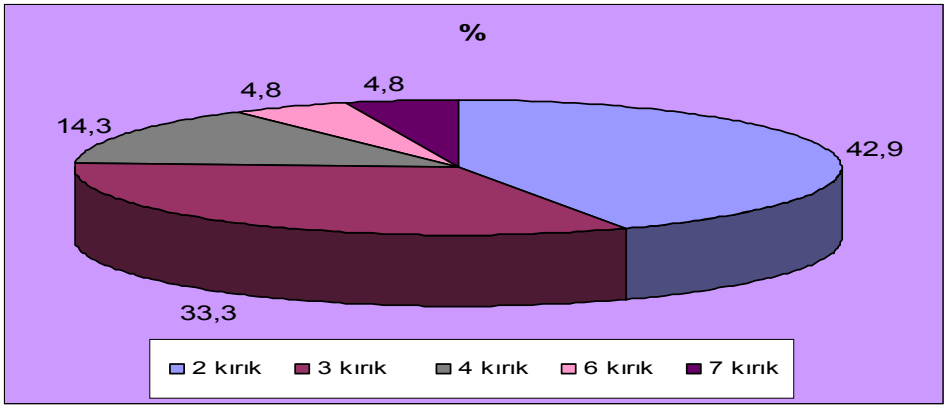
Şekil 9. Hastalarda yerleşim bölgelerine göre kırık dağılımı.



Şekil 10. Vertebral (V), nonvertebral (NV), femur kırığı (F) varlığına göre hasta dağılımı.

4.3.2. Mevcut Vertebral Kırık Sayısına Göre Hasta Dağılımı

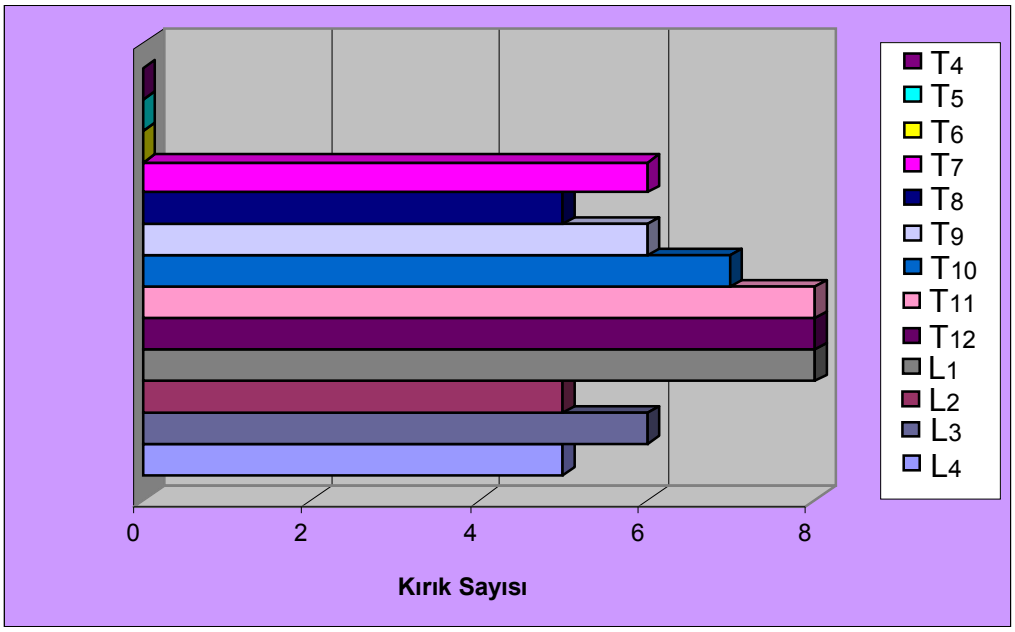
Hastalarda tedavi sonrası tedavi öncesine göre vertebral kırık sayısı değişmedi. Tedavi öncesinde mevcut olan 64 vertebral kırığın 40'ı torakal, 24' ü lomber vertebra yerleşimliydi (T_4-L_4 vertebralar). 21 hastanın 9'unda 2 (%42,9), 7' sinde 3 (%33,3), 3'ünde 4 (%14,3), 1'inde 6 (%4,8), 1'inde 7 (%4,8) vertebral kırık tespit edildi (Şekil 11).



Şekil 11. Vertebral kırık sayısına göre hasta dağılımı.

4.3.3. Mevcut Vertebral Kırıkların Torakal ve Lomber Vertebralardaki Yerleşim Sıklığı

Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası hastalarda saptanan 64 vertebral kırığın T4-L4 vertebra düzeylerinde dağılımı değerlendirildi. 21 hastanın torakal ve lomber düzeyde T4, T5, T6 vertebralarında kırık gözlenmedi. Vertebral kırıklar en sık T11, T12, L1 vertebra yerleşimliydi. T7 düzeyinde 6 (%9,4), T8 düzeyinde 5 (%7,8), T9 düzeyinde 6 (%9,4), T10 düzeyinde 7 (%10,4), T11 düzeyinde 8 (%12,5), T12 düzeyinde 8 (%12,5), L1düzeyinde 8 (%12,5), L2 düzeyinde 5 (%7,8), L3 düzeyinde 6 (%9,4), L4 düzeyinde 5 (%7,8) adet vertebral kırık tespit edildi (Şekil 12).

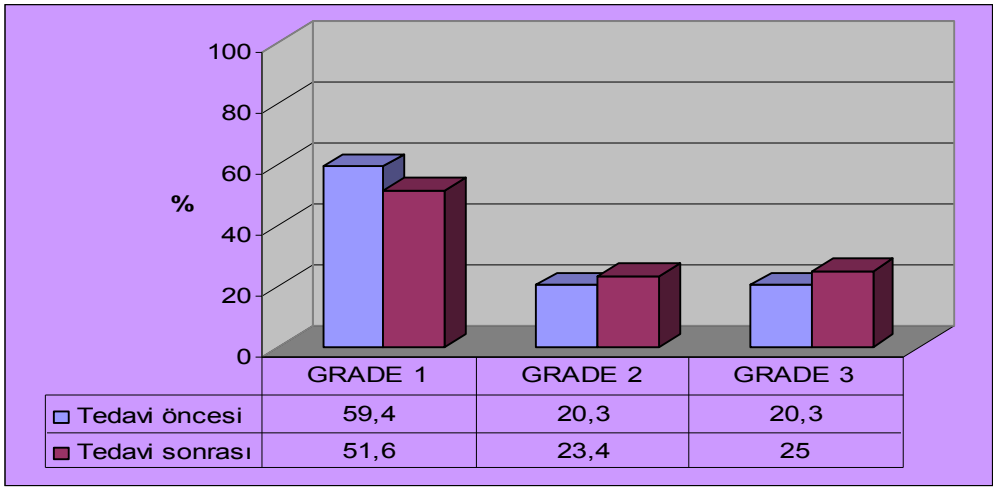


T: Torakal L: Lomber

Şekil 12. Vertebral kırıkların torakal ve lomber vertebralardaki yerleşim sıklığı.

4.3.4. Hastalarda Derecelerine Göre Vertebral Kırık Dağılımı

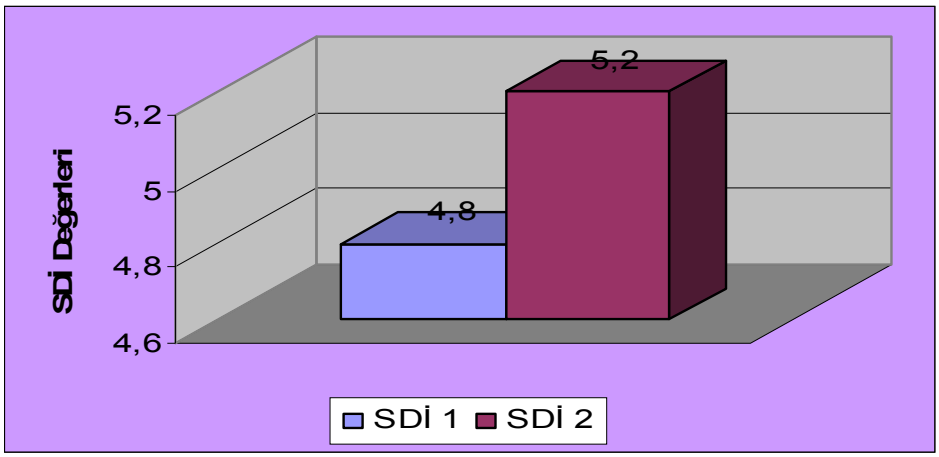
Bu çalışmada vertebral kırık derecelendirmesi Genant Metodu'na göre yapıldı. Teriparatid tedavisi öncesi sırasıyla; 38 hastada (%59,4) grade 1, 13 hastada (%20,3) grade 2, 13 hastada (%20,3) grade 3 vertebral kırık tespit edildi. Teriparatid tedavisi sonrası sırasıyla; 33 grade 1 (%51,6), 15 grade 2 (%23,4), 16 grade 3 (%25) vertebral kırık saptandı. Tedavi sonrası tedavi öncesine göre 5 hastanın vertebral kırık derecelerinde artış gözlendi. Tedavi sonrası 3 hastada mevcut olan 5 vertebral kırık grade 1'den grade 2'ye, 2 hastada mevcut olan 3 vertebral kırık grade 2'den grade 3'e ilerleme gösterdi (Şekil 13).



Şekil 13. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası derecelerine göre vertebral kırık dağılımı.

4.3.5. Hastalarda TPTD Tedavisi Öncesi ve Sonrası Spinal Deformite İndeksi

Bu çalışmada TPTD tedavisi öncesi ve sonrası Genant metodu ile T4-L1 vertebra düzeylerinde tespit edilen vertebral kırık derecelerine göre spinal deformite indeksi (SDİ) değerleri saptandı. Hastaların TPTD tedavisi öncesi SDİ değerleri ortalaması 4,8±3,4 iken TPTD tedavisi sonrası bu değer 5,2±3,3 olarak tespit edildi. TPTD tedavisi sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi (p=0,03) (Şekil 14).



Şekil 14. Hastalarda TPTD tedavisi öncesi ve sonrası SDİ değerleri.

4.4 HASTALARDA TERİPARATİD TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI KMD DEĞERLERİ

Bu çalışmada hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA yöntemine göre değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMD ölçümleri tablo 26'da sunuldu.

Tablo 26. Tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunluğu değerleri.

n=21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	p değeri
L(1-4) Total T Skoru	-4,37±0,71	-3,91±0,64	<0,01
L(1-4) KMY (g/cm²)	0,58±0,08	0,62±0,07	<0,01
Femur Total T Skoru	-2,87±0,65	-3,04±0,64	AD*
Femur Total KMY (g/cm²)	0,59±0,08	0,57±0,08	AD*
Femur Boynu T Skoru	-2,80±0,65	-2,70±1,13	AD*
Femur Boynu KMY (g/cm²)	0,54±0,07	0,55±0,13	AD*

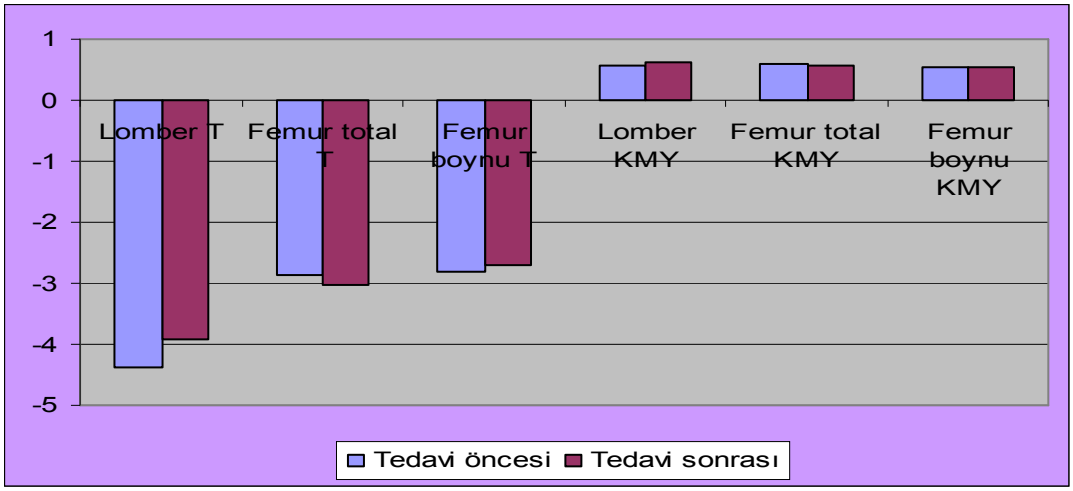
*AD: Anlamlı değil L: Lomber KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

4.4.1. Hastaların Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası T Skoru Değerleri

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası T skorları karşılaştırıldığında sırasıyla L1-L4 T skoru; -4,37±0,71 ve -3,91±0,64, femur total T skoru; -2,87±0,65 ve -3,04±0,64, femur boyun T skoru; -2,80±0,65 ve -2,70±1,13 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında L1-L4 T skorunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$), diğer bölgelerdeki skorlarda bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

4.4.2. Hastaların Teriparatid Tedavisi Öncesi ve Sonrası KMY Değerleri

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY'leri karşılaştırıldığında sırasıyla L1-L4 KMY (g/cm²); 0,58±0,08 ve 0,62±0,07, femur total KMY (g/cm²); 0,59±0,08 ve 0,57±0,08, femur boyun KMY(g/cm²); 0,54±0,07 ve 0,55±0,13 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında L1-L4 T skorunda ve L1-L4 KMY değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$) , diğer değerlerde bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 15).



KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu T: T Skoru

Şekil 15. Teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası T skoru ve KMY değerleri.

4.5. HASTALARIN TERİPARATİD TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞAM KALİTESİ VE AĞRI SKORU VERİLERİ

4.5.1. Hastalarda Tedavi Öncesi Ve Sonrası Kısa Form-36 (SF-36) Değerleri

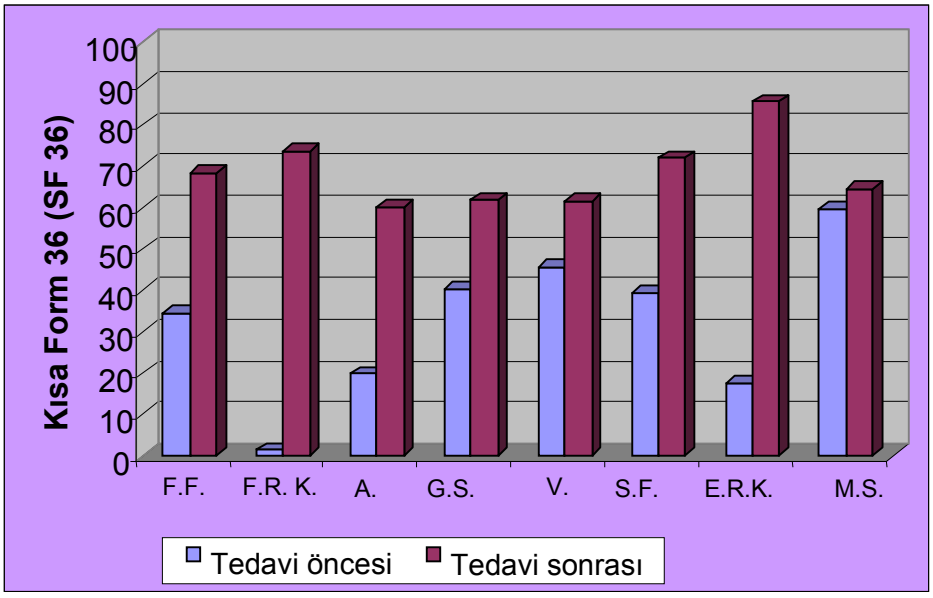
Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirildi. Hastalarda tedavi sonrası öncesine göre SF-36'nın fiziksel fonksiyon,

fiziksel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlendi ($p<0,01$). Mental sağlık parametresinde tedavi öncesine göre artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 27) (Şekil 16).

Tablo 27. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 değerleri.

n=21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	p değeri
Fiziksel fonksiyon	34,52±18,30	68,33±22,66	<0,01
Fiziksel rol kısıtlanması	1,19±5,46	73,81±39,11	<0,01
Vücut ağrısı	19,67±12,04	60,24±18,87	<0,01
Genel sağlık	40,29±18,10	61,90±20,68	<0,01
Vitalite (canlılık)	45,71±18,05	61,67±14,94	<0,01
Sosyal fonksiyon	39,29±23,48	72,02±18,07	<0,01
Emosyonel rol kısıtlanması	17,46±35,93	85,71±32,61	<0,01
Mental sağlık	59,62±17,52	64,57±12,29	AD*

*AD: Anlamlı değil



Şekil 16. Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası SF-36 parametrelerinin karşılaştırılması.

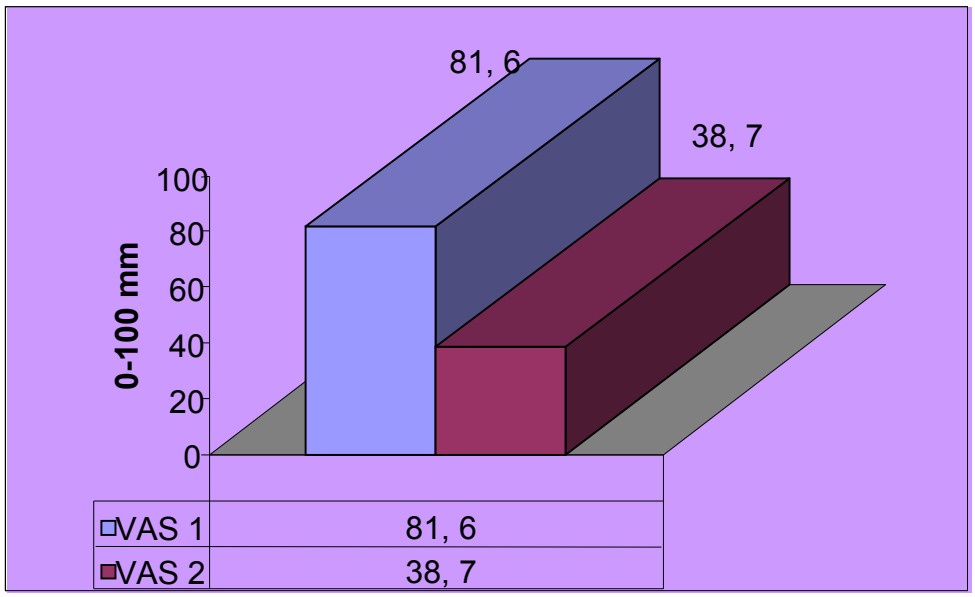
4.5.2. Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Vizüel Analog Skalası (VAS) Değerleri

Hastaların teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası istirahat halindeki ağrı değişkenleri VAS ile değerlendirildi. Tedavi sonrası öncesine göre VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 28) (Şekil 17).

Tablo 28. Hastalarda VAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.

n=21	Tedavi öncesi Ort ± SS	Tedavi sonrası Ort ± SS	p değeri
VAS (mm)	81,6±12,3	38,7±21,0	<0,01

VAS: Vizüel Analog Skalası



VAS: Vizüel Analog Skalası

Şekil 17. Hastalarda VAS değerlerinin teriparatid tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılganlığının ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı populasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükü nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2).

Osteoporozda primer amaç kırıkları engellemektir. Bu nedenle birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir (65).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan teriparatid, PTH molekülünün biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin rekombinant preparatıdır. TPTD'nin sistemik maruziyet paterni iskelet sistemi üzerine olan etkisini belirler. TPTD'nin aralıklı uygulanması ile gerçekleşen trabeküler ve kortikal kemik yüzeylerindeki yeni kemik yapımı, TPTD'nin osteoblastik aktiviteyi osteoklastik aktiviteden daha fazla oranda uyarmasına bağlıdır (89).

İntakt PTH kemikte ve böbrekte Ca ve P metabolizması üzerine önemli rol oynar. Direk etkisi osteoblastları uyararak kemik yapımını artırması ve beraberinde kalsiyumun renal tübüler geri emilimi ile fosfatın atılımını artırması şeklindedir. İndirek etkisi ise 1,25 dihidroksivitamin D üretimini etkileyerek kalsiyumun intestinal emilimini artırması yoluyladır (65). TPTD ve iPTH osteoblastlar ve böbrek üzerinde reseptörlere benzer afinitede bağlanırlar, kemik ve böbrek üzerinde benzer fizyolojik etkiler meydana getirirler (88).

Yapılan klinik çalışmalar TPTD tedavisinin mineral metabolizması üzerine etkilerinin olduğunu göstermiştir. Neer ve ark. (91) 1637 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde yaptıkları çalışmada plasebo, TPTD 20 µg/gün (TPTD 20) ve TPTD 40 µg/gün (TPTD 40) tedavi uygulaması olacak şekilde 3 grupta randomizasyon yapmıştır. TPTD'nin 1, 3, 6, 12, 18 ve 24'ncü aylarında kemik biyokimyasal değişkenleri üzerine olan etkileri incelenmiştir. Serum Ca ölçümleri TPTD enjeksiyonunun 4-6 saat sonrasında (doz sonrası, akut etki) ve bir önceki TPTD enjeksiyonunun 16-24 saat sonrasında (doz öncesi, kronik etki) yapılmıştır. Doz öncesi yapılan ölçümlerde serum Ca seviyeleri normal seviyelerde bulunmuştur. TPTD enjeksiyonundan sonra (doz sonrası) yapılan ölçümlerde hafif düzeyde hiperkalsemi (Ca konsantrasyonunun 10,6 mg/dL'yi aşması) plasebo grubunda %2 oranında, TPTD 20 grubunda %11 oranında ve TPTD 40 grubunda ise %28 oranında saptanmıştır. Yüksek serum Ca konsantrasyonuna sahip hastaların sadece üçte birinde birkaç hafta sonra tekrarlanan serum Ca seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir ve tekrarlayan yüksek serum Ca konsantrasyonu nedeniyle plasebo grubunda 1, TPTD 20 grubunda 1, TPTD 40 grubunda 9 hastanın tedaviyi bırakması gerekmiştir.

Orwoll ve ark. (125) yaş ortalamaları 59 olan 437 erkek hasta ile plasebo grubu, TPTD 20 µg/gün grubu ve TPTD 40 µg/gün grubu oluşturarak gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında TPTD tedavisinin 1, 3, 6 ve 12'inci aylarında kemik mineral metabolizması üzerine etkilerini incelemişlerdir. TPTD enjeksiyonundan 4-6 saat sonrasında serum Ca seviyelerinin TPTD gruplarında plaseboya göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. TPTD 20 grubunda serum Ca seviyelerinin normal aralığın üstünde seyretme oranı plaseboya göre %6,8 ve TPTD 40 grubunda plaseboya göre %16,8 olarak tespit edilmiştir. TPTD 20 gubunda 2 hastada, TPTD 40 grubunda 8 hastada birden fazla tekrarlayan doz sonrası yüksek serum Ca konsantrasyonları izlenmiştir. TPTD 20 grubunda 4 hastada, TPTD 40 grubunda 12 hastada doz sonrası yükselmiş serum Ca seviyeleri, artmış 24 saatlik idrar Ca atılımı veya bulantı ve baş ağrısı gibi nedenlerle kalsiyum desteği azaltılmıştır.

Satterwhite ve ark. (126) 360 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada TPTD 20 µg/gün tedavisinin serum Ca seviyelerinde geçici yükselmeye neden olduğu, Ca konsantrasyonlarının her doz uygulamasından 16-24 saat sonrasında, doz öncesi seviyelerine döndüğünü tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada hastalarda persistan

hiperkalsemi gözlenmemiş, TPTD kullanan 1 hastada doz öncesi serum kalsiyumunun normal aralığın üst sınırını aştığı, ancak 11,0 mg/dL'nin üzerine çıkmadığı rapor edilmiştir.

Bu bulgular ışığında TPTD tedavisinin akut etkilerinin doz bağımlı olarak serum Ca seviyelerinde geçici yükselmelere neden olduğu ve bu nedenle tekrarlayan hiperkalsemisi olan hastalarda bazen tedavinin sonlandırılması gerektiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte TPTD tedavisinin kronik etkilerinin serum Ca seviyelerinde nadiren hiperkalsemi bulgusu oluşturduğudur.

Bu çalışmada TPTD 20 µg/gün tedavisinin kronik etkilerini gözlemlemeyi amaçladık. Bu nedenle bir önceki enjeksiyondan 16-24 saat sonra ölçümler gerçekleştirildi. Çalışmamızda serum Ca seviyelerinin 6'ıncı ayda normal aralıklar içinde artış gösterdiğini, ancak bunun tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Aynı zamanda hastalarda normal aralığın üstünde seyreden serum Ca seviyeleri gözlenmemiştir. Bu bulgular TPTD tedavisinin Ca seviyelerini klinik bulgulara neden olmaksızın hafif düzeyde artırdığını göstermektedir.

Anastasilakis ve ark. (127) TPTD tedavisi uygulanan 25 PMO'lu hasta (grup 1) ile paratiroidektomi uygulanan ve ilaç tedavisi almayan 19 primer hiperparatiroidili PMO'lu olguda (grup 2) kemik biyokimyasal belirleyicilerinin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Grup 1'de 6 aylık günlük subkutan TPTD tedavisini takiben normal referans aralıkları içinde serum Ca ve ALP düzeylerinde anlamlı düzeyde artış, PTH düzeyinde anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır. Bununla birlikte grup 2'de beklendiği gibi serum Ca, ALP, PTH düzeylerinde paratiroidektomi sonrası anlamlı düzeyde azalma gözlemlemişlerdir.

Anastasilakis ve ark. (128) yerleşmiş PMO'lu 36 hastada gerçekleştirdiği prospektif bir diğer çalışmada 18 aylık 20 µg/gün subkutan TPTD tedavisinin iPTH üzerine olan akut ve kronik etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada TPTD tedavisi başlangıcında, 1'inci saat, 1'inci gün ile 1, 6, 12, 18 ve 24'üncü ayda serum Ca, P, total ALP, iPTH seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda iPTH'nın, TPTD uygulanmasını takiben tedavinin 1'inci saatinden itibaren baskılandığı ve tedavi uygulandığı sürece bu baskılanmanın devam ettiği, tersine tedavi bitiminden 6 ay sonra iPTH seviyelerinde anlamlı artış oluştuğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada tALP'nin iPTH'ya göre negatif bir patern gösterdiği saptanmıştır. Total ALP seviyelerinin tedavinin en erken 6'ncı ayında

anlamlı artış gösterdiğini, TPTD tedavisi boyunca tALP'nin yüksek seviyelerde seyrettiğini ve tedavi sonlandırıldıktan sonra seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile tALP'nin TPTD aktivasyonunu değerlendirmede daha spesifik bir kemik belirteci ile değerlendirme yapılamadığı durumlarda kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. Yine bu çalışmada serum Ca, P seviyelerinin çalışma boyunca normal aralıkta seyrettiğini tespit etmişlerdir.

Literatürde TPTD tedavisinin iPTH'yı baskıladığı saptanmıştır. Bununla birlikte TPTD tedavisi ile kemik yapımının uyarılmasına bağlı olarak kemik yapım belirteçlerinden tALP düzeylerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir (127, 128).

Bu çalışmada TPTD tedavisi ile serum iPTH seviyelerinde tedavi öncesine göre hafif düzeyde azalma gözlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. TPTD tedavisi sonrası daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak serum tALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Bu bulgu çalışma grubumuzda yer alan hastalarda TPTD yanıtının etkin olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca bu çalışmada serum fosfor düzeylerinde literatürle uyumlu olarak TPTD tedavisi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

Neer ve ark. (91) çalışma populasyonlarında, TPTD uygulaması öncesi serum ürik asit seviyelerinin normal aralığının üstünde seyretme oranını %13 olarak saptamışlardır. Bu oranın 20 µg/gün TPTD tedavisi sonrası %20'ye artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte TPTD tedavisinin olgularda hiperürisemiye bağlı herhangi bir klinik bulgu oluşturmadığını, tedavi bitiminden 5 hafta sonra serum ürik asit değerlerinin tedavi öncesi değerlerine ulaştığını saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ürik asit seviyelerinin normal aralığının üstünde seyretme oranları plasebo grubunda %0,7, TPTD 40 µg/gün grubunda %2,3 olarak saptanmıştır ancak TPTD 20 µg grubunda hiçbir hastada bu yükselme gözlenmemiştir (125).

Yapılan çalışmalarda serum ürik asit seviyelerinin TPTD tedavisi sonrası artış gösterdiği tespit edilmiştir (91).

Bulgularımıza göre ürik asit seviyelerinde TPTD 20 µg/gün tedavisi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. TPTD tedavisi öncesi serum ürik asit seviyelerinin normal aralığının üstünde seyretme oranı %14,3 iken tedavisi sonrası %23,8'e artış gösterdi. Bununla birlikte hastalarda hiperürisemiye

bağlı klinik bulgu gelişmedi. Literatürle kıyaslandığında çalışma populasyonumuzda TPTD'ye bağlı serum ürik asit seviyelerindeki artış oranlarının daha yüksek olduğu gözlendi.

Klinik çalışmalarda ortalama 24 saatlik idrar Ca atılımının, TPTD tedavisi boyunca hafifçe artış gösterdiği (30 mg/gün kadar), fakat hiperkalsiürinin (300 mg/gün değerini aşan idrar Ca atılımı) olmadığı gösterilmiştir. TPTD tedavisi ile birlikte Ca ve D vitamini desteğinin birlikte uygulanmasının genellikle idrar Ca atılımını artırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 20 µg/gün TPTD ile birlikte 1000 mg Ca ve 400 ünite ve üstünde D vitamini desteği alan PMO'lu hastalarda 24 saatlik idrar Ca atılımında 6'ncı ve 12'nci aylarda plaseboya göre sırasıyla ortalama 31 mg/gün ve 12 mg/gün olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Aynı çalışmanın primer veya hipogonadal OP'si olan erkek hastalarda benzer şekilde tasarlanmış farklı bir kolunda, TPTD tedavisi kullanan hastalarda Ca ve vitamin D desteğinin etkilerinin tutarsız olduğu gözlenmiştir. 24 saatlik idrar Ca atılımında bazale göre 1'inci ve 6'ncı aylarda plasebo ve her 2 TPTD grubunda (TPTD 20, TPTD 40) anlamlı artış gözlenmiştir. İdrar Ca atılımı 12'nci ayda bazal değerler ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda ortalama 32 mg/gün, TPTD 20 grubunda 20 mg/gün artış göstermiştir. Bu çalışmada plasebo ile TPTD gruplarının 1, 6 veya 12'nci aylardaki idrar Ca atılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (129).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 24 saatlik idrar Ca atılımında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Çalışmamızda hastalara TPTD 20 µg/gün tedavisine ek olarak 1000 mg Ca ve 800 ünite 25-hidroksivitamin D desteği uygulanmıştır. İdrar Ca atılımındaki artış, TPTD tedavisinin etkisi veya TPTD tedavisi beraberinde kullanılan D vitaminini etkisi ile ilişkilendirilebilir.

Klinik çalışmalarda TPTD tedavisinin 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerini artırdığı, 25-hidroksivitamin D düzeylerini ise azattığı gösterilmiştir. On iki aylık TPTD 20 µg/gün tedavisi ile ortalama serum 1,25-$(OH)_2$ D_3 düzeyleri tedavi öncesine göre kadınlarda %19, erkeklerde %14 oranında artış göstermiştir. 25-hidroksivitamin D düzeylerinin ise 12'nci ayda tedavi öncesine göre kadınlarda TPTD grubunda %19 oranında, erkeklerde ise %10 oranında azaldığı saptanmıştır (130).

Çalışmamızda 25-hidroksivitamin D düzeylerinde TPTD tedavisi öncesine göre hafif düzeyde bir azalma gözlenmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Bu bulgu çalışma populasyonumuzda D vitamini takviyesinin TPTD'nin 25-hidroksi D vitamini düzeyini azaltıcı etkisini maskeleyebileceğini düşündürmektedir.

Kemik yapım-yıkım belirleyicileri osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedaviye yanıtları değerlendirmede ve ilaçların etkinliğini izlemede kullanılmaktadır (43).

Ohta ve ark. (131) yaptıkları bir çalışmada; postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranı ile ALP ve osteokalsin serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir.

Garnero ve ark. (132) menopoz süresi 20 yıldan fazla olan 653 Avrupalı kadın hastada yaptıkları çalışmada, en düşük KMY değerlerine sahip kadınlarda osteokalsin, NTX, CTX ve kALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY'si olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında postmenopozal ve ileri yaş grubunda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir.

Boonen ve ark. (133) yaptıkları çalışmada yaşları 42-86 arasında olan postmenopozal osteoporozlu kadın hastaları plasebo ve TPTD 20 µg/gün subkutan tedavi alan 2 grup şeklinde randomize etmişler ve bu 2 grubu 75 yaş altı ve 75 yaş ve üzeri olmak üzere alt gruplara ayırmışlardır. 75 yaş ve üstü ile 75 yaş altı olan grupta kemik yapım belirteçlerinden kALP düzeylerinin plaseboya göre 6'ncı ve 12'nci aylarda en üst düzeyde olduğu ve her 2 grupta bu artışların benzer olduğunu göstermişlerdir. Kemik ALP'deki artış 75 yaş altında TPTD grubunda plaseboya göre 1, 3, 6 ve 12'nci aylarda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş, 75 yaş ve üstünde ise TPTD grubunda plaseboya göre 3'üncü ve 12'nci aylarda kALP anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların kemik yıkım belirteçlerinden DPD/Cr düzeyleri değerlendirilmiştir. DPD/Cr düzeylerinin TPTD grubunda plaseboya göre artış gösterdiği 75 yaş altında bu artışın özellikle 3, 6, 12'nci ayda istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 75 yaş ve üstü grupta 12'nci ayda anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların yaşları 67-80 (ortalama 72,43±4,06 yıl) arasındaydı ve kALP seviyelerinde TPTD tedavisi sonrası 6'ncı ayda tedavi öncesine göre artış

gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlık tespit edilemedi. Çalışmamızda DPD/Cr düzeylerinde TPTD tedavisi öncesine göre 6'ncı ayda artış gözlenmiş olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde anlamlı düzeyde artış gözlenmemesinin nedeni çalışmamızda yer alan hastaların ileri yaş ortalamasına sahip olması ve çalışma süremizin kısalığından kaynaklanabilir.

Paratiroid hormonun glukoz homeostazı üzerine istenmeyen etkileri olduğuna dair indirekt kanıtlar mevcuttur. Çalışmalarda aşırı iPTH salınımının glukoz ve insülin metabolizması üzerine diyabetojenik etkileri olduğu tespit edilmiştir. Endojen aşırı PTH salınımı ile seyreden primer (pHPT) ve sekonder (sHPT) hiperparatiroidizimin anormal glukoz metabolizması ve artmış DM prevalansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Primer hiperparatiroidili hastalarda DM prevalansı yaklaşık %8 iken diyabetik hastalarda pHPT prevalansı yaklaşık %1'dir. Tedavi edilmeyen pHPT'li hastalarda meydana gelen insülin direncindeki artış, bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitusla sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda pHPT'si olan hastaların %40'ında bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Bu hastalarda paratiroidektomi sonrası karbonhidrat metabolizmasında anlamlı iyileşmeler oluştuğu gözlenmiştir (7).

Procopio ve ark. (8) 105 pHPT'li (asemptomatik/semptomatik 68/37) hasta ve 60 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada pHPT'de bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer olarak tanı konulmamış diyabet prevalansının pHPT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Dahası yapılan çalışmada pHPT grubunda kontrol grubuna göre insülin direnci göstergelerinden HOMA-IR ve insülin duyarlılık indeksinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Anastasilakis ve ark. (127) çalışmalarında pHPT'de yüksek iPTH seviyelerinin insülin duyarlılığını etkilediğini ve bunun sonucunda insülin sekresyonunda artış gözlendiğini rapor etmişlerdir ve bu durumun artmış beta hücre fonksiyonu ile kompanse edildiğini bildirmişlerdir.

Literatürde belirtilen bu bulgular eşliğinde iPTH'nın aşırı salınımının insülin direncinde veya insülin sekresyonunda artış gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden glukoz metabolizması üzerinde diyabetojenik etkiler oluşturduğu saptanmıştır.

Bu bulguların aksine Aytürk ve ark. (134) 61 asemptomatik pHPT'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 80 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HOMA-IR indeksinde

hafif bir artış saptamışlardır. pHPT'nin 18 aylık çalışma periodu sırasında serum kalsiyumu ve glukoz metabolizmasında herhangi bir bozukluğa yol açmadığını aynı zamanda insülin duyarlılığını etkilemediğini tespit etmişlerdir. Bu da iPTH'nın glukoz homeostazı üzerindeki istenmeyen etkilere yol açtığı konusunda şüphelere neden olmuştur.

Yapılan çalışmalarda primer hiperparatiroidide artmış serum PTH, Ca ve 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri ile azalmış plazma inorganik fosfat seviyeleri ve sonrasında insulin direnci geliştiği gösterilmiştir. Bunun muhtemel nedeni endojen PTH'nın fazla salınması sonrası intraselüler sitozolik serbest Ca konsantrasyonlarında artışla birlikte insülinle uyarılan normal glukoz transportunun azalması ve sonrasında insülin ihtiyacının artmasıdır (7).

Çalışmamızda TPTD tedavisi öncesine göre total serum Ca seviyelerinde hafif düzeyde artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Aynı zamanda serum fosfat seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu bulgular iPTH ile ilişkilendirilen diyabetojenik etkinin serum Ca ve fosfat ile ilişkili mekanizmadan bağımsız olabileceği fikrini desteklemektedir.

Yapılan in vitro ve hayvan çalışmalarında, ekzojen olarak uygulanan PTH ile glukoz ve insülin metabolizması arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ratlardaki osteosarkom hücrelerinde PTH infüzyonunun, glukoz transportu üzerine ilk 1 saat içinde erken uyarıcı etki gösterdiğini, sonraki saatlerde (özellikle 16. saat civarında) daha güçlü bir şekilde inhibitör etki gösterdiğini saptamışlardır. Bu daha çok GLUT-1 mRNA seviyelerindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir (135).

Fadda ve ark. (136) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada PTH'nın pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımı üzerine direk etkilerinin olduğunu, bu etkinin hem hormonun intakt molekülü [PTH (1-84)] hem de amino-terminal parçası ile [PTH (1-34)] ortaya çıkarıldığını saptamışlardır. Her 2 molekülün de doz bağımlı olarak glukozla uyarılan insülin salınımını uyardığını, ancak yüksek dozlarda insülin salınımını baskıladığını saptamışlardır. Çalışmalarında pankreas adacık hücreleri üzerinde PTH hedeflerinin ve PTH reseptörlerinin bulunabileceğini, PTH tarafından uyarılan glukozla uyarılmış insülin salınımına sitozolik Ca salınımının aracılık ettiğini, PTH tarafından cAMP üretimini uyarılması ve PTH tarafından protein kinaz C'nin indirek aktivasyonunun aynı zamanda glukoz bağımlı insülin salınımına neden

olabileceği öne sürülmüştür. Aynı zamanda akut ve kronik PTH maruziyetinin pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımı üzerine farklı etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ratların PTH'ya akut maruziyetinde pankreas adacık hücrelerinden glukozla uyarılmış insülin salınımında artış gözlenirken, kronik PTH uygulamasının (42 gün) adacık hücrelerinden insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Bu durum kronik bir PTH yüksekliği ile giden hiperparatiroidi kliniğinin bir benzeridir ve hiperparatiroidide artmış diyabet eğilimini desteklemektedir.

Literatürde saptanan bulgular ışığında ekzojen olarak uygulanan PTH'nın glukozun hücre içine transportu üzerine geç dönemde inhibitör etkilerinin olduğu, kronik PTH uygulamasının pankreastan insülin salınımını baskıladığı ve hücre içi Ca seviyelerinin artışının mekanizmada rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte literatürde ekzojen olarak uygulanan paratiroid hormonun insanlarda glukoz metabolizması ile insülin direnci ve duyarlılığı üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda diyabeti olmayan hastalara ekzojen olarak uygulanan TPTD'nin glukoz ve insülin metabolizması üzerine olan olası kronik etkilerini değerlendirmek amaçlandı. Bu nedenle hastalara TPTD tedavisi öncesi ve sonrası glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi için OGTT testi uygulandı.

Çalışmamızda TPTD uygulamasının OGTT ile uyarılmış glukoz seviyelerinde hafif düzeyde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir. Diğer yandan tedavi öncesine göre OGTT ile uyarılmış insülin değerlerinde tüm dakikalarda azalma gözlenmiştir. Bu azalma oranları özellikle bazal insülin düzeyleri ile insülinin erken salınma fazının da göstergesi olan 30'uncu dakika insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Aynı zamanda $EAA_{insülin}$ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu bulgu kan şekerinde anlamlı bir yükselme olmamasına rağmen karbonhidrat metabolizmasının daha az insülin sekresyonu ile sürdürüldüğünü göstermektedir. Dolaylı olarak ta insülin duyarlılığında bir artış olduğu şeklinde yorumlanabilir.

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direncini ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için birçok yöntem kullanılmaktadır. İnsülin direncinin tahmininde öglisemik klemp tekniği altın standart olarak kabul edilmesine

rağmen, Matsuda- ISI ve HOMA-IR belirteçlerinin bu teknikle yüksek oranda korele olduğu kanıtlanmıştır.

Matsuda ve ark. (118) çeşitli derecelerde glukoz toleransları olan 153 (62 NGT, 30 BGT ve 61 Tip 2 DM) hasta ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, tüm vücut insülin duyarlılığını değerlendirmek için kullanılan ancak uygulama güçlükleri olan öglisemik insülin klemp tekniği ile OGTT glukoz ve insülin değerleri kullanılarak formüle edilen, kendi geliştirdikleri Matsuda-ISI yöntemini karşılaştırmışlar ve ciddi düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada OGTT ile saptanan BGT olan hastaların 30 ve 60'ıncı dakikalardaki plazma insülin konsantrasyonlarının normal glukoz toleransı olan hastalardaki özelliklere benzer olduğunu, bununla birlikte BGT olan hastaların 90 ve 120'nci dakikalarda insülin seviyelerinde artış gözlendiğini belirtmişlerdir. Tip 2 diyabetik hastaların 30 ve 60'ncı dakikalarda insülin konsantrasyonlarının hem NGT hem de BGT hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda hastaların TPTD tedavisi öncesine göre Matsuda-ISI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Bu bulgu TPTD tedavisinin insülin duyarlılığını artırdığını düşündürmektedir.

HOMA-IR indeksinde tedavisi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen HOMA değerleri tedavi öncesine göre azalmıştır. Bu durum istatistiksel anlam taşımasa da insülin direncinde azalma eğilimini göstermektedir.

Her 3 test sonucuna göre TPTD tedavisi ile insülin duyarlılığında artış olmuştur. Bu artışa bağlı olarak muhtemelen pankreastan insülin sekresyonunda azalma gözlenmiştir. Diğer bir ifade ile pankreas β hücresinden daha az insülin salgılanması yoluyla glukoz metabolizması düzenlenmektedir.

TURDEP 1 (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi) çalışmasına göre genel populasyonda Tip 2 diyabet prevalansı %7,2, BGT prevalansı %6,7 olarak saptanmıştır. Kadınlarda diyabet prevalansı %8 olarak saptanmıştır (137).

Onat ve ark. (138) Türkiye'de diyabet prevalansını ve insidansını değerlendirmek amacıyla 3401 kişilik örneklemde gerçekleştirdikleri bir çalışmada nüfusu 35 yaş ve üstü olan kişilerde diyabet prevalansını %11 olarak saptamışlardır. Bununla birlikte

diyabet prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği; 60-69 yaş grubunda kadınlarda DM prevalansının %20, 70 yaş üzerinde ise %15 olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında diyabet prevalansının bölgesel farklılıklar gösterdiğini, İç Anadolu Bölgesi'nde kadınlarda diyabet prevalansının %12,9 olduğunu göstermişlerdir. Ortalama 5,9 yıllık takipleri süresince 223 kişide yeni DM gelişimi gözlenmiş ve kadınlarda DM insidansını 1000 kişi yılında 11 olarak rapor etmişlerdir.

Keleştimur ve ark. (139) yürüttükleri epidemiyolojik bir çalışmada Kayseri ve civarında kentsel bölgelerde tip 2 diyabet, tanı konulmamış diyabet ve BGT prevalansı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 1452 katılımcıda, %4 diyabet, %2,9 tanı konulmamış diyabet ve %9 BGT varlığı saptanmıştır. Çalışmada tanı almış diyabet, tanı almamış diyabet ve BGT prevalansının yaşlı populasyonda daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Dahası diyabeti ve BGT olan vakaların prevalansının 60-69 yaşları arasında dikkate değer biçimde yüksek olduğu, 30-49 yaş grubuna kıyasla 50 yaş üstü grubunda tip 2 diyabet prevalansının 4-6 kat daha yüksek oranda saptandığını rapor etmişlerdir.

Literatürde saptanan veriler eşliğinde Türkiye'de bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların OGTT değerleri TPTD tedavisi öncesi ve sonrası ADA kriterlerine göre değerlendirildi. TPTD tedavisi öncesi OGTT'de çalışma grubunda yer alan hastaların %47,6'sında normal glukoz toleransı, %52,4'ünde bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Tedavi öncesi hastalarda tip 2 diyabet varlığına rastlanmadı. Bulgularımıza göre çalışma grubumuzda yer alan hasta grubunda BGT oranı literatürle kıyaslandığında daha yüksek orandaydı. Bu bulgu çalışma populasyonumuzda yer alan hasta grubunun ileri yaş ortalamasına sahip olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda bu bulgu katılımcıların diyabete yatkın olduklarını göstermektedir. Sonuçlarımız incelendiğinde TPTD tedavisi sonrası tip 2 diyabet prevelansının toplumun benzer yaş grubu için bildirilen prevalanstan daha fazla olmadığını görüyoruz. Bu da paratiroid hormon tedavisinin, primer hiperparatiroidi vakalarında arttığı ifade edilen diyabet prevalansına yol açmadığını göstermesi bakımından önemlidir.

Literatürde PTH ile glukoz ve insülin metabolizması arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir, ancak olası mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ön görülen mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

1. İntrasellüler serbest Ca'un artışı ve buna bağlı olarak insülin bağımlı glukoz transportunun azalması ile insülin duyarlılığının azalması (7, 140),

2. Plazma fosfat seviyelerinin azalması ve insüline bağımlı glukoz transportunun fosfat geri alımı ile yakından ilişkili olması nedeni ile insülin duyarlılığında azalma (141),

3. İnsülin reseptör sayılarında azalma (142) ve

4. PTH'nın direk etkisidir (136).

Çalışma sonuçlarımıza göre ileri yaş grubunda yer alan hasta populasyonunun hâlihazırda glukoz ve insülin metabolizması bozukluklarına daha yatkın olabileceği ve herhangi bir ajana maruz kalınmaksızın bu olumsuz etkilerin bu hastalarda zaten doğal süreç içinde ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda çalışmada yer alan hasta populasyonunun sayısının az olması, ileri yaş grubunda olması ve plasebo veya diğer osteoporoz ilaçlarını kullanan kontrol grubu ile karşılaştırma imkânının olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

"Sessiz epidemi" olarak bilinen OP, genellikle hasar (kırık) oluştuktan sonra tanı almaktadır. Kalça, vertebra cismi ve distal ön kol kırıkları tipik osteoporotik kırıklar olarak bilinmektedir. Kalça ve vertebral kırıklar en önemli kırık tipleridir. Özellikle ambulatuar yaşlı kadınlarda kalça kırığı oluşumu yüksek risk faktörü oluşturarak ölüme neden olmaktadır (34). Vertebral kırığı olan birçok hastada önemli düzeyde ağrı ile birlikte boyda kısalma gelişir, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kabiliyeti azalır. Hastanının kendine güveni, vücut imajı ve ruh hali üzerine olumsuz etkiler beraberinde yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (143).

Osteoporoz tedavisinde osteoanabolizan bir ajan olarak kullanılan TPTD ile yapılan çalışmalarda TPTD tedavisinin KMY'de artış sağladığı, vertebral ve nonvertebral kırık oranlarını azalttığı ve trabeküler mikro mimariyi düzelttiği tespit edilmiştir. Yerleşmiş osteoporoz tedavisinde TPTD'nin kemik mineral dansitesi artışına ek olarak kırık riskini de azalttığı gösterilmiştir. TPTD tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı kırık önleme çalışmasında (Fracture Prevention Trial) TPTD'nin yeni vertebral ve nonvertebral kırık insidansını azalttığı gösterilmiştir. Ortalama 21 aylık TPTD ve plasebo uygulaması sonrası TPTD 20 μg grubunda en az bir vertebral kırık görülme oranı %5 iken plasebo grubunda bu oran %14 olarak saptanmıştır. Dahası TPTD 20 μg grubunda en az 2 vertebral kırık görülme olasılığı %1, plasebo grubunda %5

saptanmıştır. TPTD 20 µg grubunda en az bir orta veya şiddetli vertebral kırık oranı %1'in altında, plasebo grubunda ise %9 olarak gözlenmiştir (91).

Kırık önleme çalışması 1637 PMO'lu kadın üzerinde 36 ay süre ile yürütülmek üzere tasarlanmıştır ancak hayvan deneylerinde TPTD tedavisi sonrası osteosarkom tespit edilmesi üzerine güvenlik nedeniyle çalışma ortalama 21 ay sürdürülmüştür. Bu çalışma sonrası takip çalışmaları yürütülmüştür. Lindsay ve arkadaşları TPTD tedavisi sonlandırılan TPTD grubundan 373 plasebo grubundan 353 katılımcı ile gerçekleştirdikleri 18 aylık takip çalışmasında TPTD'nin yeni kırık gelişim riskini azaltma etkisinin kalıcılığını araştırmışlardır. Bu çalışmada, TPTD grubunda en az bir yeni vertebral kırık gelişimi için %41 oranında rölatif risk azalması olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda TPTD tedavisi sonlandırılan grupta plaseboya göre en az bir orta veya şiddetli kırık insidansı görülme olasılığının daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla %4,3 ve %10, rölatif risk azalması %57). İlginç olarak takip periyodu boyunca OP ilacı kullanmayan alt grupta (204'ü TPTD grubunda, 165'i plasebo grubunda) sırasıyla %10,3 ve %16,4 oranında yeni vertebral kırık gözlenmiştir (rölatif risk azalması %37) (92).

Postmenopozal kadınlarda TPTD tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere çok merkezli olarak yürütülen ve 1648 hasta üzerinde gerçekleştirilen EFOS çalışmasında 18 aylık TPTD tedavisinin hastalarda frajilite kırık insidansını anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır (144).

Çalışmamızda TPTD tedavisi sonrası yeni vertebral, nonvertebral ve femur kırığı oluşumu gözlenmedi. Literatürle uyumlu olarak lomber vertebra KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı artış oluştuğu gözlendi. Bununla birlikte femur boynu T skoru ve KMY'si ile femur total T skoru ve KMY'sinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu bulgular TPTD tedavisinin etkinliğinin trabeküler kemiklerde kortikal kemiklere göre daha belirgin olduğunu desteklemektedir.

Kırık değerlendirilmesinde, konvansiyonel grafi genellikle en iyi başlangıç tarama işlemidir (55).

Genant ve ark. (58) 57 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, vertebralardaki deformite indekslerini, yarı kantitatif bir yöntem olan Genant yöntemi ve kantitatif bir yöntemle değerlendirmişlerdir. Bu ölçümler arasında güçlü bir

korelasyon olduğunu saptamışlardır. Genant yöntemi ile değerlendirilen ve kırık saptanan vertebralarda takipler sırasında deformite derecesinin arttığı gözlenmiş ve bu yöntem doğrultusunda hesaplanan SDİ'nin osteoporozun derecesinin güçlü bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır.

Davis ve ark. (145) yaptıkları çalışmada, vertebral kırığı olan kadınlarda olmayanlara göre yeni kırık gelişme riskinin 2-5 kat arttığı saptanmıştır. Ayrıca aynı KMY değerlerine sahip olan kadınlar karşılaştırıldığında, 2 veya 3 vertebral kırığı olan kadınların yeni kırık risklerinin 8-9 kat arttığı bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda vertebra kırıklarının büyük bir kısmının orta ve alt torakal ile üst lomber vertebralarda (T_8-L_3), en sık 12. torakal ve 1. lomber vertebrada oluştuğu gösterilmiştir (146).

Çalışma grubumuzda yer alan hastalarda TPTD tedavisi sonrası vertebral kırık insidansında artış gözlenmemiştir. Bulgularımıza göre vertebral kırıklar literatürle uyumlu olarak en sık T_{11}, T_{12}, L_1 vertebra yerleşimlidir. Bununla birlikte Genant metoduna göre değerlendirilen SDİ'de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. TPTD tedavisi sonrası gözlenen bu bulgunun yeni vertebral kırık oluşumundan ziyade mevcut vertebral kırık derecelerinde artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir. İleri yaş grubunda ve çoklu vertebral kırığı olan hastalarda kırık riskinin yüksek olması ve bu hasta grubunda doğal süreçte mevcut vertebral kırıkların kötüleşebilmesi bu bulguyla ilişkili olabilir. Diğer yandan bu bulgu TPTD tedavisinin yeni vertebral kırık insidansını azaltmakla birlikte özellikle mevcut hafif ve orta derecede kırıklar üzerinde kırık derecesinin artışını önleyici etkinliğinin daha az oluşu ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışma grubundaki örneklem sayısının küçüklüğü, çalışma süresinin kısa oluşu ve plasebo grubu ile karşılaştırma olasılığı olmaması da bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.

Osteoporoza bağlı gelişen omurga kırıklarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (147). Yaşam kalitesi, sağlık durumu ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir ölçüttür. Bu nedenle yaşam kalitesi parametreleri osteoporozlu hastaların takibinde kullanılmaktadır (148).

SF-36 yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür (110).

Demiral ve ark. (149) tarafından 1279 olgu üzerinde yapılan çalışmada SF-36'nın Türk toplumu için geçerliliği kanıtlanmıştır.

Lips ve ark. (150) yaşları 55-80 arasında değişen, en az bir vertebral kırıkla birlikte bel ve sırt ağrısına sahip olan ve lomber KMD değerleri -1 ve altında olan olgular ve 159 kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların yaşam kalitesi SF-36 ve QUALEFFO-41 ile değerlendirilmiştir. SF-36 ile QUALEFFO'nun benzer parametrelerinin (özellikle ağrı, fiziksel fonksiyon ve mental fonksiyon) skorlarının anlamlı olarak korele olduğu tespit edilmiştir. Her iki ankette yer alan 5 parametrenin kırıklı olgular ve kontrol grubu ayrımında yeterli olduğu bununla birlikte QUALEFFO'nun ağrı ve sosyal fonksiyon parametrelerini, genel sağlık algısını ise SF-36'nın daha iyi yansıttığı saptanmıştır.

Oliveira Ferreira ve ark. (151) tarafından 110 osteoporozu olan ve 110 osteoporozu olmayan 220 postmenopozal kadın üzerinde yürütülen çalışmada hastaların yaşam kaliteleri SF-36 ve QUALEFFO-41 ile değerlendirilmiştir. Osteoporozu olan hastaların yaşam kalitesinin OP'si olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte QUALEFFO 41'in tüm parametreleri ile SF-36'nın ilişkili parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Sarıdoğan ve ark. (152) yaptıkları bir çalışmada en az bir vertebral kırığı olan 25 olgu ve kronik bel ve sırt ağrısı bulunmayan 12 kontrol grubuna QUALEFFO-41 ve SF-36 indeksleri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda osteoporotik vertebra kırıklarının günlük yaşam aktivitesi ve genel ruh halinde değişiklikler yaptığı saptanmıştır.

Çalışmamızda TPTD tedavisi öncesi ve sonrası hastaların yaşam kalitesi SF-36 ile değerlendirilmiştir. Hastalarda TPTD tedavisi sonrası, öncesine göre SF-36'nın Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Mental sağlık parametresinde tedavi öncesine göre artış gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bulgularımız TPTD tedavisinin yerleşmiş OP'si olan kadın hastalarda yaşam kalitesini anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir.

EFOS çalışmasında hastalarda sırt ağrısı VAS ile değerlendirilmiştir ve 18 aylık çalışma boyunca sırt ağrısında en fazla azalmanın tedavinin ilk 6 aylık döneminde olduğu saptanmıştır (144).

Neer ve ark. (91) sırt ağrısı insidansını TPTD 20 µg ile tedavi edilen PMO'lu hastalarda %17 oranında, plasebo grubunda ise %23 oranında tespit etmiştir. Diğer bir çalışmada TPTD tedavisi bırakılmasına rağmen hastalarda sırt ağrısı insidansı plaseboya göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (92).

Çalışmamızda TPTD tedavisi öncesi ve sonrası hastaların sırt ağrıları VAS ile değerlendirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak TPTD tedavisi sonrası hastaların ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu bulgu ile birlikte hastalarda yaşam kalitesinin artışı ağrı skorlarının azalması ile ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda TPTD tedavisinin insülin duyarlılığında artışa neden olduğu bu nedenle insülin sekresyonunu azaltarak glukoz homeostazını dengelediği, ağrı şiddetini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı saptandı. Ancak çalışmamızda hasta sayısının azlığı, çalışmanın çoklu kırığı olan, ileri yaş grubu hastalarla yürütülmesi ve çalışma süremizin kısalığı gibi bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bu nedenle TPTD tedavisinin glukoz ve insülin metabolizması ile yaşam kalitesi üzerine etkinliğini saptamak amacıyla daha genç yaş grubunda ve daha fazla sayıda hasta ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Yerleşmiş osteoporozlu kadın hastalarda teriparatid tedavisinin glukoz toleransı ile insülin direnci ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Tedavi başlangıcında ve 6. ay kontrolde hastaların serum Ca, P, iPTH, 25-OH Vitamin D, kALP, idrar DPD/Cr ve PD/Cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

2. TPTD tedavisi sonrası tALP, ÜA ve 24 saatlik idrar Ca değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi.

3. Tedavi başlangıcında ve 6. ay kontrolde hastaların OGTT glukoz değerleri, EAA_{glu} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4. OGTT'ye göre insülin cevabında insülin 0. dakika, insülin 30. dakika ve EAA_{ins} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi.

5. HOMA-IR değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

6. Matsuda-ISI değerlerinde 6 aylık TPTD tedavisi sonrası bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlendi.

7. TPTD tedavisi öncesi yapılan OGTT'de hastalarda diyabete rastlanmadı. Bununla birlikte tedavi sonrası yapılan OGTT'ye göre hastaların %19,1'inde DM tespit edildi. DM gelişen 4 hastanın tedavi öncesi 2'sinde BGT, 2'sinde NGT mevcuttu.

8. Hastaların L_1-L_4 T skorunda ve L_1-L_4 KMY değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi.

9. Hastaların femur boynu T skorunda ve femur boynu KMY değerlerinde artış, femur total T skorlarında ve femur total KMY değerlerinde azalma görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

10. Hastalarda TPTD tedavisi sonrası vertebral, nonvertebral ve femur kırık insidansında artış gözlenmemesine rağmen tedavi öncesine göre SDİ'de istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi.

11. Hastalarda tedavi öncesine göre SF-36 parametrelerinde (Mental sağlık parametresi hariç) istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi.

12. Hastalarda tedavi sonrası öncesine göre VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi.

Çalışmamızda TPTD tedavisinin insülin duyarlılığında artışa neden olduğu bu nedenle insülin sekresyonunu azaltarak glukoz homeostazını dengelediği saptandı. TPTD tedavisinin ileri yaş grubunda yer alan ve çoklu kırığı olan yerleşmiş osteoporozlu kadın hastalarda dahi yaşam kalitesini artırdığı, ağrı skorlarını azalttığı gözlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994; 4(6): 368-81.

2. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2 Suppl): S 3-11.

3. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19(4): 399-428.

4. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2006; 81(5): 662-72.

5. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract 2003; 9(6): 544-64.

6. Genant HK, Siris E, Crans GG et al. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. Bone 2005; 37(2): 170-4.

7. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17(3): 175-80.

8. Procopio M, Magro G, Cesario F et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. Diabet Med 2002; 19(11): 958-61.

9. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism 2000; 49(11): 1501-5.

10. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005; 1-4.

11. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Am Fam Physician 2002; 66(1): 161-2.

12. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3 Suppl 3: S131-9.

13. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther 2006; 86(1): 77-91.

14. Datta HK, Ng WF, Walker JA et al. The cell biology of bone metabolism. J Clin Pathol 2008; 61(5): 577-87.

15. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003; 423(6937): 337-42.

16. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. J Endocrinol 2005; 187(3): 311-25.

17. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. Bone 2008; 43(5): 813-8.

18. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE et al. Vitamin D - a review. Aust Fam Physician 2008; 37(12): 1002-5.

19. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000; 11(11): 905-13.

20. Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. Physiol Res 2003; 52(6): 657-79.

21. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115(12): 3318-25.

22. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. Arch Biochem Biophys 2010; 503(1): 129-36.

23. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res 2002; 57: 385-409.

24. Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed). Tıbbi Rehabilitasyon Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 1199-1220.

25. Chow JW, Fox SW, Lean JM et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. J Bone Miner Res 1998; 13(6): 1039-44.

26. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77(5): 453-68.

27. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz alt grupları. Akıncı Tan A (ed). Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı; Ankara 2006; 33-39.

28. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006; 367(9527): 2010-8.

29. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: Is a revision needed? J Bone Miner Res 2010.

30. Goltzman D. Discoveries, drugs and skeletal disorders. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(10): 784-96.

31. Öncel S. Senil osteoporoz. Sarıdoğan ME, Kutsal YG (ed). Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. Deomed Medikal Yayıncılık İstanbul Birinci Basım, Eylül 2005; 71-78.

32. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. Curr Rheumatol Rep 2008; 10(2): 92-6.

33. Arslantas D, Metintas S, Unsal A et al. Prevalence of osteoporosis in middle Anatolian population using calcaneal ultrasonography method. Maturitas 2008; 59(3): 234-41.

34. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359(9319): 1761-7.

35. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. Osteoporos Int 2002; 13(7): 527-36.

36. Sarıdoğan ME. Osteoporoz epidemiyolojisi. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005; 5-36.

37. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002; 17(4): 716-24.

38. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10 Suppl): S1-34.

39. Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF et al. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Curr Osteoporos Rep 2010; 8(3): 131-7.

40. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17(1): 25-54; quiz 5-6.

41. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz epidemiyolojisi. Akıncı Tan A (ed). Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı, Ankara 2006; 1-4.

42. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuar yöntemleri. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara 2005; 125-145.

43. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int 2000; 11(6): 467-80.

44. Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11 Suppl 6: S2-17.

45. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleve Clin J Med 2008; 75(10): 739-50.

46. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. Clin Biochem 2009; 42(10-11): 929-42.

47. Sindel D. Osteoporoz tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri J PM&R 2002; 2: 12-29.

48. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. Osteoporos Int 2009; 20(6): 843-51.

49. Bartl R, Frisch B. Osteoporozda laboratuar teknikleri. Akıncı Tan A (ed). Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı; Ankara 2006; 72-79.

50. Jakob C, Zavrski I, Heider U et al. Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. Eur J Haematol 2002; 69(1): 37-42.

51. Zhang J, Tu Q, Chen J. Applications of transgenics in studies of bone sialoprotein. J Cell Physiol 2009; 220(1): 30-4.

52. Kann PH, Pfutzner A, Delling G et al. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. Clin Rheumatol 2006; 25(1): 30-4.

53. Cano J, Campo J, Vaquero JJ et al. High resolution image in bone biology I. Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12(6): E454-8.

54. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47 Suppl 4: iv 9-16.

55. Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemlerinde gelişmeler. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2009; 2(1): 50-61.

56. Yoshimura N, Kinoshita H, Takijiri T et al. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life: the Miyama study. Osteoporos Int 2008; 19(1): 21-8.

57. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. Eur Radiol 2008; 18(7): 1484-96.

58. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8(9): 1137-48.

59. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Postgrad Med J 2007; 83(982): 509-17.

60. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the

Osteoporosis Society of Canada. 2. The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 924-9.

61. Bozbaş GT, Gürer G. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri ölçümü ve bu sonuçları etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2009; 2(1): 76-83.

62. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res 2007; 22(11): 1781-90.

63. Indications and reporting for dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Densitom 2004; 7(1): 37-44.

64. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20(2): 213-7.

65. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E et al. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. Calcif Tissue Int 2009; 84(3): 159-70.

66. Optimal calcium intake. NIH Consens Statement 1994; 12(4): 1-31.

67. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 359(9322): 2018-26.

68. National Osteoporosis Foundation. Clinicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington D. National Osteoporosis Foundation, 2008. Available at: http://www.nof.org/professionals/ NOF_Clinicians_Guide.pdf. Accessed, 2009.

69. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285(22): 2891-7.

70. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288(7): 872-81.

71. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized

trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281(23): 2189-97.

72. Delmas PD, Genant HK, Crans GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone 2003; 33(4): 522-32.

73. Hamdy RC, Chesnut CH, Gass ML et al. Review of treatment modalities for postmenopausal osteoporosis. South Med J 2005; 98(10): 1000-14; quiz 15-7, 48.

74. Chatziavramidis A, Mantsopoulos K, Gennadiou D et al. Intranasal complications in women with osteoporosis under treatment with nasal calcitonin spray: case reports and review of the literature. Auris Nasus Larynx 2008; 35(3): 417-22.

75. Mayes SL. Review of postmenopausal osteoporosis pharmacotherapy. Nutr Clin Pract 2007; 22(3): 276-85.

76. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041): 1535-41.

77. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280(24): 2077-82.

78. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14): 1344-52.

79. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL et al. Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(1): 171-80.

80. Eastell R, Lang T, Boonen S et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Osteoporos Int 2010; 21(7): 1277-85.

81. Cauley JA, Black D, Boonen S et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest and back pain: Randomised controlled HORIZON pivotal fracture trial. J Bone Miner Res 2010.

82. Berning B, Bennink HJ, Fauser BC. Tibolone and its effects on bone: a review. Climacteric 2001; 4(2): 120-36.

83. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(11): 1482-8.

84. Haguenauer D, Welch V, Shea B et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000(4): CD002825.

85. Adachi M, Takayanagi R. Effect of anabolic steroids on osteoporosis. Clin Calcium 2008; 18(10): 1451-9.

86. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005326.

87. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7(1-2): 113-21.

88. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. Am J Health Syst Pharm 2008; 65(6): 532-9.

89. Locklin RM, Khosla S, Turner RT et al. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. J Cell Biochem 2003; 89(1): 180-90.

90. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R et al. The anabolic effects of parathyroid hormone. Osteoporos Int 2002; 13(4): 267-77.

91. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19): 1434-41.

92. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2004 Oct 11; 164(18): 2024-30.

93. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. J Bone Miner Res 2006; 21(2): 283-91.

94. Ettinger B, San Martin J, Crans G et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 745-51.

95. Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1905-11.

96. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(4): 1838-45.

97. Keel C, Kraenzlin ME, Kraenzlin CA et al. Impact of bisphosphonate wash-out prior to teriparatide therapy in clinical practice. J Bone Miner Metab 2010; 28(1): 68-76.

98. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [(1-34)rhPTH] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2010.

99. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(6): 2129-34.

100. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. Horm Metab Res 2009; 41(7): 559-62.

101. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(1): 151-8.

102. Vahle JL, Long GG, Sandusky G et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. Toxicol Pathol 2004; 32(4): 426-38.

103. Eskiyurt N. Osteoporoz rehabilitasyonu. Kutsal YG. (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005; 259-292.

104. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. Sarıdoğan ME, Kutsal YG (ed). Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul 2005; 165-169.

105. Bonner FJ, Jr., Sinaki M, Grabois M et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14 Suppl 2: S1-22

106. Dionyssiotis Y, Dontas IA, Economopoulos D, Lyritis GP. Rehabilitation after falls and fractures. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; 8(3): 244-50.

107. Shipp KM. Exercise for people with osteoporosis: translating the science into clinical practice. Curr Osteoporos Rep 2006; 4(4): 129-33.

108. Baysal Ö. Osteoporozda egzersizin önemi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2009; 2(1): 62-7.

109. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res 1993; 2(2): 153-9.

110. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16(5): 447-55.

111. Brazier JE, Harper R, Jones NM et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ 1992; 305(6846): 160-4.

112. Turner-Bowker DM, Bayliss MS, Ware JE et al. Usefulness of the SF-8 Health Survey for comparing the impact of migraine and other conditions. Qual Life Res 2003; 12(8): 1003-12.

113. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30(6): 473-83.

114. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:102-6.

115. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294(1): E15-26.

116. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. Diabetes Care 2001; 24(1): 89-94.

117. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S62-9.

118. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999; 22(9): 1462-70.

119. Lillioja S, Mott DM, Spraul M. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med 1993; 329(27): 1988-92.

120. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(8): 2694-8.

121. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66 Suppl 1: S37-43.

122. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28(7): 412-9.

123. Phillips DI, Clark PM, Hales CN et al. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. Diabet Med 1994; 11(3): 286-92.

124. Knop C, Oeser M, Bastian L et al. [Development and validation of the Visual Analogue Scale (VAS) Spine Score]. Unfallchirurg 2001 Jun; 104(6): 488-97.

125. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18(1): 9-17.

126. Satterwhite J, Heathman M, Miller PD et al. Pharmacokinetics of Teriparatide (rhPTH[1-34]) and Calcium Pharmacodynamics in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2010.

127. Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Plevraki E et al. Effect of exogenous intermittent recombinant human PTH 1-34 administration and chronic endogenous parathyroid hormone excess on glucose homeostasis and insulin sensitivity. Horm Metab Res 2008; 40(10): 702-7.

128. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Goulis DG et al. Endogenous intact PTH is suppressed during Teriparatide (rhPTH 1-34) administration in postmenopausal women with established osteoporosis. Endocr J 2008; 55(3): 613-6.

129. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(9): 3535-41.

130. Blick SK, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. Drugs 2008; 68(18): 2709-37.

131. Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T et al. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids, and bone metabolism between postmenopausal and age- and body size-matched premenopausal subjects. Bone 1993; 14(2): 111-6.

132. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27(2): 303-23.

133. Boonen S, Marin F, Mellstrom D et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. J Am Geriatr Soc 2006; 54(5): 782-9.

134. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N et al. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4260-3.

135. Thomas DM, Rogers SD, Sleeman MW et al. Modulation of glucose transport by parathyroid hormone and insulin in UMR 106-01, a clonal rat osteogenic sarcoma cell line. J Mol Endocrinol 1995; 14(2): 263-75.

136. Fadda GZ, Akmal M, Lipson LG, Massry SG. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. Am J Physiol 1990; 258(6 Pt 1): E975-84.

137. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25(9): 1551-6.

138. Onat A, Hergenc G, Uyarel H et al. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6(4): 314-21.

139. Kelestimur F, Cetin M, Pasaoglu H et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. Acta Diabetol 1999; 36(1-2): 85-91.

140. Yamaguchi T, Sugimoto T. Calcium homeostasis and diabetes mellitus. Clin Calcium 2006 Aug; 16(8): 1270-75.

141. Nowicki M, Fliser D, Fode P et al. Changes in plasma phosphate levels influence insulin sensitivity under euglycemic conditions. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(1): 156-9.

142. Prager R, Schernthaner G, Kovarik J et al. Primary hyperparathyroidism is associated with decreased insulin receptor binding and glucose intolerance. Calcif Tissue Int 1984; 36(3): 253-8.

143. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J 2001; 94(6): 569-73.

144. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). Calcif Tissue Int 2009; 85(6): 484-93.

145. Davis JW, Grove JS, Wasnich RD et al. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. Bone 1999; 24(3): 261-4.

146. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005; 95-101

147. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(1): 255-62.

148. Başaran S, Güzel R, Coşkun Benlidayı İ. Postmenopozal ve senil osteoporozlu kadınlarda yaşam kalitesinin ve belirleyicilerinin değerlendirilmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006; 52(1): 31-6.

149. Demiral Y, Ergor G, Unal B et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. BMC Public Health 2006; 6: 247.

150. Lips P, Cooper C, Agnusdei D et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 10(2): 150-60.

151. de Oliveira Ferreira N, Arthuso M, da Silva R et al. Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: correlation between QUALEFFO 41 and SF-36. Maturitas 2009; 62(1): 85-90.

152. Sarıdoğan ME, Akarırmak Ü, Çakmak B. Osteoporotik vertebra kırığının yaşam kalitesine etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8(3): 128-33.

EKLER

EK 1. SF-36 (Kısa Form-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır.

1. Genel olarak sağlınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

O Mükemmel O Çok iyi O İyi O Orta O Kötü

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

O Bir yıl öncesine göre çok daha iyi

O Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi

O Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı

O Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü

O Bir yıl öncesine göre çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	O	O	O
b. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	O	O	O
c. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma	O	O	O
d. Merdivenle çok sayıda kat çıkma	O	O	O
e. Merdivenle bir kat çıkma	O	O	O
f. Eğilme veya diz çökme	O	O	O
g. Bir iki kilometre yürüme	O	O	O
h. Birkaç sokak öteye yürüme	O	O	O

i. Bir sokak öteye yürüme	O	O	O
j. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme	O	O	O

4. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a. İş veya diğer etkinlikleriniz için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	O	O
b. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	O	O
c. İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?	O	O
d. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)	O	O

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a. İş veya diğer etkinlikleriniz için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	O	O
b. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	O	O
c. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	O	O

6. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

O Hiç etkilemedi O Biraz etkiledi O Orta derecede etkiledi
O Oldukça etkiledi O Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

O Hiç O Çok hafif O Hafif O Orta O Şiddetli O Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem de ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

O Hiç etkilemedi O Biraz etkiledi O Orta derecede etkiledi
O Oldukça etkiledi O Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
b. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	O	O	O	O	O	O
c. Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
d. Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
e. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
f. Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
g. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
h. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O
i. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	O	O	O	O	O	O

10. Son 4 hafta boyunca, bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

O Her zaman O Çoğu zaman O Bazen O Nadiren O Hiçbir zaman

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Fatma Gül Ülkü DEMİR'e ait "65 Yaş ve Üstü Yerleşmiş Osteoporozlu Kadın Hastalarda Teriparatid Tedavisinin Glukoz Toleransı ve İnsülın Dırenci ile Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi" adlı çalışma; jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilıtasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir

..29../.1.2. ./2010

Başkan. Prof Dr Hüseyin DEMİR İmza

Üye: Prof Dr Salih ÖZGÖÇMEN İmza

Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri
FTR ve Romatoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 77913

Üye: Prof Dr Kürşat ÜNLÜHIZARCI İmza

Üye: Doç Dr Mehmet HALICI İmza

Tez Danışmanı: Doç Dr Mustafa ÇALIŞ İmza

Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D
Dip No: 7413
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri