

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİN METABOLİZMA VE DİABET BİLİM DALI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**YAPILMIŞ TEDAVİLERE YANIT VERMEMİŞ VE / VEYA  
SORUNLU OSTEOPOROZU OLAN HASTALARDA  
TERİPARATİDE UYGULAMASI**

**Dr.Esat Uğur GÖRPE**

**Prof.Dr.A.SADİ GÜNDOĞDU**

**İSTANBUL  
2010**

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİN METABOLİZMA VE DİABET BİLİM DALI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**YAPILMIŞ TEDAVİLERE YANIT VERMEMİŞ VE / VEYA  
SORUNLU OSTEOPOROZU OLAN HASTALARDA  
TERİPARATİDE UYGULAMASI**

**Dr.Esat Uğur GÖRPE**



**Prof.Dr.A.SADİ GÜNDOĞDU**

**İSTANBUL  
2010**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	1
ÖZET .....	2
GİRİŞ .....	3
TEDAVİ.....	5
SERM.....	6
MATERYAL VE METOD .....	9
TABLO LİSTESİ.....	12
TARTIŞMA.....	24
SONUÇ .....	27
KAYNAKLAR .....	28

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalını daha çağdaş ve bilimsel düzeye yükselten Sayın Prof. Dr. Hasan Yazıcı Beyefendiye, Endokrinoloji ve Metabolizma eğitime katkısı olan Endokrin Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sadi Gündoğdu Beyefendiye, geçmiş yıllarda çok şey öğrendiğim Sayın Emekli Prof. Dr. Hüsrev Hatemi Beyefendiye ve Cerrahpaşa İç hastalıklarındaki ilk yıllarında elimden tutan Sayın Emekli Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık Beyefendiye teşekkür eder, saygılarımı arz ederim.

**Dr.Uğur Görpe**

## YAPILMIŞ TEDAVİLERE YANIT VERMEMİŞ VE / VEYA SORUNLU OSTEOPOROZU OLAN HASTALARDA TERİPARATİDE UYGULAMASI

İnsan yaşamının uzaması sonucunda sık gördüğümüz hastalıklardan biri de osteoporoz olmuştur.

Tüm osteoporozlar içinde post-menopozal osteoporoz büyük çoğunluğu teşkil etmektedir. İlk ve tek osteoblastik aktiviteyi arttırıcı ajan olan teriparatide'i Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin ve Metabolizma Polikliniğine başvuran  $73,83 \pm 6,87$  yaşında sorunlu ve ilerlemiş osteoporozlu 20 hasta üstünde ortalama  $13,67 \pm 4,55$  ay kullandık. Önemli bir yan etkiye rastlamadık. Hastaların vertebra BMD'leri  $p = 0,016$  anlamlılık düzeyinde arttı. Femur BMD'lerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışmaya alınmış olan hastalar daha önce teriparatide dışı antiosteoporotik ilaçlar özellikle bisfosfanatlar kullanmıştı. Literatürden de bilindiği gibi bisfosfanatlar ve özellikle alendronate teriparatide'nin tedavi etkisinin ortaya çıkmasını kısmen engeller.

Sonuç olarak hem kendi çalışmamızın, hem de yapılan ve yayınlanan diğer çalışmaların sonucunda teriparatide'nin osteoporoz tedavisinde epey etken ve güvenli bir ilaç olduğu sonucuna karar verdik.

## **APPLICATION OF TERIPARATIDE TO PATIENTS WHO HAVE NOT RESPOND WELL TO OTHER TREATMENT OPTIONS AND / OR HAVE PROBLEMATIC OSTEOPOROSIS**

Life expectancy of the human beings has increased and some diseases like osteoporosis has been recognized in later life by the human beings.

Regarding all osteoporotic diseases, postmenopausal osteoporosis is the leading majority. Teriparatide is the first and single drug promoting osteoblastic activity. In our research, we evaluated the efficacy of teriparatide in the patients between the ages  $73,83 \pm 6,87$ , who consulted to the Endocrinology and Metabolism Ambulatory of the Internal Medicine Clinic of the Cerrahpasa Medical Faculty of Istanbul University. 20 patients were put on treatment for an average of  $13,67 \pm 4,55$  months. There were no serious side effects that had been observed. Bone Mineral Density (BMD) of the patients increased significantly namely  $p = 0,016$ . BMD of the femur do not increase significantly. The patients, who had been enrolled in this study, have had taken various antiosteoporosis agents, other than teripararide and mostly biphosphanates. It is well known that biphosphanates, especially alendronate partly inhibits the efficacy of teriparatide.

Due to our study findings and other performed and published studies we can conclude that teriparatide is an efficient and safe drug for the treatment of osteoporosis.

## GİRİŞ

Osteoporoz kemik kitlesinin azalması, mikro mimarisinin bozulması, kırılabilirliğinin artması ve fraktür riskinin artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır.<sup>1</sup>

Osteoporotik fraktürler vertebralarda, kalçada, proksimal humerusta ve distal ön kolda sık görülür. Bu fraktürler artmış mortaliteye neden olur. Kalça kırıklarından sonra genellikle 3-6 ay içinde ölüm gerçekleşir.<sup>2</sup>

Osteoporoz menopozdan sonra kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkar. Menopozdan sonra yaş ilerledikçe osteoporozla bağlı fraktürler kadınlarda erkeklerden takriben iki misli daha fazla görülür.<sup>3</sup>

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için çeşitli teknikler vardır. Ultrasonografi, kantitatif bilgisayarlı tomografi ve DXA bu tekniklerden önde gelenleridir. Yaygın olarak kabul görüp klinik takip ve araştırmalarda kullanılan DXA'dır. DXA kemiğe gönderilen dual enerji X ışının absorpsiyon yoğunluğunun ölçümü prensibine dayanır.

X ışınlarının absorpsiyonu dokunun Kalsiyum miktarına çok duyarlıdır. Sonuç alan dansitesi ( g / cm<sup>2</sup> ) olarak verilir. Bunun dışında bazı skorlar tanımlanmıştır.

---

1- Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 94:646—650

2- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK (2003) The components of excess mortality after hip fracture. Bone 32:468—473

3- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A et al (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. Osteoporos Int 11:669—674

T değeri o kişinin hayatı süresince ulaştığı zirve kemik kitlesini Z değeri kişinin yaşına uygun ortalama kemik kitlesini ifade eder. T değerinden 1 standart sapma altına kadar elde edilen ölçüm sonuçları normal; T değerinin - 1 ile - 2,5 arası standart sapmaya uyan ölçümler ise osteopeni olarak adlandırılır. Kişinin kemik mineral dansitesi - 2,5 standart sapmanın altında ise osteoporozdan bahsedilir.<sup>4</sup>

Fraktür riskini belirlemede yaş dışında Beden Kitle İndeksi (BKİ) önemlidir. Düşük BKİ kalça kırığı içine risktir.<sup>5</sup> Anamnezinde fraktür hikayesi olması da yeni fraktür oluşma riskini artırır.<sup>6</sup> Ailede frajilite fraktürü anamnezi bulunması da anlamlı bir risk faktörüdür. Keza sigara ve alkolde ek risklerdir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımının fraktüre yol açabileceği bilinir. Dolayısı ile bir bireyi fraktür riski açısından değerlendirirken kemik mineral yoğunluğu ölçümü dışında yukarıdaki bilgilere de ihtiyaç vardır.

---

<sup>4</sup> World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva

<sup>5</sup> De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 16:1330-1338

<sup>6</sup> Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al (2005) Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures, J Bone Miner Res 20:1185-1194. Erratum (2007) J Bone Miner Res 22:774



## TEDAVİ

### Bisfosfanatlar

Bisfosfanatlar osteoporoz tedavisinde çığır açıcı ilaçlar olmuştur. Pirofosforun stabil analogudur.. Kemiğin resorbsiyonunu engellerler. Osteoklast aktivitesini inhibe eder ve apoptozlar'ını kolaylaştırırlar. Gastrointestinal sistemden emilimleri çok azdır. Keza bu sistem üzerine irrite edici etki gösterirler. Genelde nitrojen ihtiva edenler ve etmeyenler diye ikiye ayrılırlar. Nitrojen ihtiva eden alendronat, risedronate, zolendronic asit vs. kemik rezorbsiyonu üzerine daha etkilidir.

Serum kalsiyumunu hafifçe yükseltirler. Nadiren çenede osteonekroz yaparlar. Klinikte en sık kullanılan bisfosfanatlar alendronat ve risedronat'dir.<sup>7 8</sup>

### Strontium Ranelate Tozu

Bu ilaçta öncelikle kemik rezorbsiyonu'nu yani yıkımını baskılar. Gastrointestinal yan etkisi yoktur. İlacın a alınması lazımdır.<sup>9</sup>

---

<sup>7</sup> Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells O, Tugwell P, Rosen C et al (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 23:570-578

<sup>8</sup> Fleisch H (1998) Bisphosphates: Mechanism of action Endocr Rev 19:80

<sup>9</sup> Meunier P, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 350:459 - 468

## SERM

Selektif Östrojen **Reseptör** Modülatörleri (selective estrogen receptor modulators = SERM) Bunlar östrojen reseptörlerine bağlanan nonsteroidal ilaçlardır. İlk kullanılan ve dikkati çeken SERM, meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoxifen'dir. Tamoxifen'i meme kanseri tedavisi için kullanan kadınlarda fraktür insidansının azaldığı gözlemlenmiştir. Osteoporoz için ise bu amaçla geliştirilen raloxifene kullanılır. Postmenopozal osteoporozda raloxifene kemik kaybını engelleme suretiyle etki yapar. Osteoporoz için kullanılan bu ilacın aynı zamanda meme kanseri riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Derin ven trombozu riskini ise arttırdığı saptanmıştır.<sup>10</sup>

Yakın zamana kadar postmenopozal durumda osteoporoz tedavisi içinde kullanılan hormon replasman tedavisi bugün osteoporoz tedavisi için tamamen terk edilmiştir. Sadece menopozun vazomotor semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

## Calcitonin

Calcitonin'de osteoklastları inhibe edip kemik rezorpsiyonunu engeller. Somon kalsitonini insan kalsitonininden çok daha etkili olduğu için ilaç olarak somon kalsitonini kullanımlar. Calcitonin çok güçlü bir osteoporoz ilacı değildir. Ağrı kesici etkisi olduğundan ağrıdan yakınan vertebral fraktürlü osteoporozlu hastalarda kullanılabilir.<sup>11</sup>

---

<sup>10</sup> Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 337:1641—1 647

<sup>11</sup> Reginster JY (1991) Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. Am J Med 91(5B):19S-22S

## Teriparatide

Teriparatide insan paratiroid hormonunun 1-34 terminal kısmıdır. Tam uzunluktaki Parathormon (=PTH) kadar etkilidir. Osteoblast ve renal tübüler hücrelerdeki hücre yüzeyi reseptörleri vasıtası ile etkisini gösterir. Diğer tüm antiosteoporoz ilaçlarının aksine osteoblastik aktiviteyi uyararak yeni kemik dokusunu yapımını sağlar.

Serum Ca'unda geçici bir artış, fosfatında ise düşüğe neden olurlar. 1,25 dihidroksivitamin D düzeylerini hafif artırır, 25 hidroksivitamin D düzeyini ise düşürür.

Teriparatide günde 20 µg subcutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Teriparatidenin trabeküler ve kortikal kemik kalınlığını arttırdığı, kemiğin mikromimarisini düzelttiği gösterilmiştir. Uzun süre yüksek doz teriparatide verilen sıçanlarda osteosarkom insidansı artmıştır. İnsanlarda böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır. Biokimyasında alkali fosfatazı yüksek olan kişilere Paget hastası olma ihtimali yüzünden bu ilaç uygulanmaz.<sup>12 13</sup>

Teriparatide ile yaygın olarak kullanılan bir bisfosfanat olan Alendronate postmenopozal osteoporozlu kadınlarda karşılaştırılmıştır. Alendronate'nin kemik rezorpsiyonunu baskıladığı için kemik turnover göstergelerini azalttığı görülmüştür. Kemik yapımı ile yıkımı arasındaki pozitif denge 6 aydan sonra ortaya çıkmış ve tedavi süresince devam etmiş.

---

<sup>12</sup> Blick S.K.A, Dhillon S, Keam S.J, (2008) Teriparatide a review of its use in osteoporosis. Drugs 68 (18) 2709- 2737

<sup>13</sup> Neer RM, Arnard CD, Zanchetta JR, et al. (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344 (19) 1434-1442

Teriparatide kemik yapımını uyardığı için kemik turnover göstergelerini arttırır. Kemik yapımı birinci aydan itibaren artmış ve tedavi sonuna kadar bu artış sürmüştür. Kemiğin yeniden yapılanma sürecinde 3-12 aylar arasında kemik rezorpsiyonunda hafif bir artış görülmüştür. İki değişik mekanizma üzerinden çalışan bu ilaçlar arasında bu çalışmada yeni klinik fraktür oluşumu açısından bir fark saptanmamıştır.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> Mc Clung MR, San Martin J, Miller PD et al :(2005) Opposite Bone remodelling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass Arch Intern Med 165 : 1762 - 1768

## MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran hastalardan klinik ve kemik mineral dansitesi ölçümlerine göre ileri derecede osteoporozu olanlar çalışmaya alındı. Beklenildiği gibi bu hastaların önemli bir bölümü bifosfanat ve diğer osteoporoz ilaçları ile tedavi görmüş, şikâyetleri yeteri kadar düzelmemiş idi.

Osteoporoz değerlendirmesinde kemik mineral dansitesi ölçümü yaygın kullanılır. Bu spesifitesi yüksek sensitivitesi düşük bir yöntemdir. Aynı T skorunda yaşlı bir kişide fraktür riski daha fazladır. Keza erken menopoza girenlerde, tedavi amaçlı kortikosteroid kullananlarda, ailesinde kalça kırığı olanlarda, kendisinde daha önce frajilite fraktürü olanlarda, sigara içenlerde alkol kötü kullanımı olanlarda aynı kemik mineral dansitesinde fraktüre daha sık rastlanır.<sup>15</sup>

Dolayısı ile osteoporoz ve fraktür riski sadece BMD'nini sayısal değerlerine göre değerlendirilmemelidir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin osteoporoz polikliniğine başvuran ve sorunlu görülen hastalar özel takibe alınmışlardır.

Teriparatide uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında cinsiyet yaş ve grubun sayısı açısından anlamlı fark yoktur. Fark teriparatide uygulanmayan hastaların daha önce osteoporoz tedavisi görüp, yararlanmış olmalarında ve bunlarda vertebra kompresyon kırıklarının çok daha az saptanmasında idi..

---

<sup>15</sup> Kanis JA, Borgstrom F, Detaetc et al: Assessment of fracture risk (2005) Osteoporos Int 16: 581-589

Teriparatide kullanılmayan grup ile kullanılan grup arasında genelde bir osteoporoz araştırmasında başvurulan biokimyasal testler yapıldı. Kalsiyum (Tablo 2), Fosfor (Tablo 3), 1,25 hidroksivitamin D (Tablo 4), Parathormon (Tablo 5), TSH (Tablo 6) , Serbest T<sub>4</sub> (Tablo 7) açısından fark yoktu.

Bu hastaların vertebra (Tablo 8) ve femur (Tablo 9) kemik mineral dansiteleri arasındaki farkta anlamsızdı. Teriparatide gibi güçlü bir osteoporoz ilacının kullanımına BMD dışında diğer risk faktörleri ile karar verdiğimizizi belirtmişim.

Sonuçta 20 kişiye teriparatide başlandı. Ortalama teriparatide kullanım süresi 13,67± 4,5 ay idi. (Tablo 10) Hiçbir hastaya 18 aydan fazla teriparatide uygulanmadı. Yan etki olarak bazı hastalar geçiçi bir bulantıdan bahsettiler.

Teriparatide kullanmayan 23 hasta için çok çeşitli tedavi protokolleri uygulandı. Bu nedenle teriparatide dışı ilaç kullanan osteoporozlular ile teriparatide tedavisi alan osteoporozluları karşılaştırmanın doğru olmadığını düşündük.

Teriparatide tedavisine alınan ortalama 73,83± 6,87 yaşındaki 20 kişinin (Tablo 1) vertebra BMD'si T - 4,84 ± 1,31 idi. Tedaviden sonra T skora - 3,59 ± 1,02 ye yükseldi. Bu sonuç  $\rho = 0,016$  düzeyinde anlamlı idi. (Tablo 11)

Teriparatidin femur BMD etkisine baktığımızda femur üzerinde en azından kemik mineral dansitesi açısından bir katkısını göremedik.

Teriparatide öncesi ve sonrası Femur BMD farkı  $p = 0,79$  olarak anlamsız bulundu. (Tablo 12)

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Sorunlu osteoporozu olan ve özel olarak takip edilen osteoporozlu hastaların demografik verileri
- Tablo 2: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların Serum Ca verileri
- Tablo 3: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların Serum Fosfor verileri
- Tablo 4: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların 25 hidrosivitamin D değerleri
- Tablo 5: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların parathormon düzeyleri
- Tablo 6: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların TSH düzeyleri
- Tablo 7: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların serbest T4 düzeyleri
- Tablo 8: Teriparatide tedavisine alınan grup ile diğer grup arasında anlamlı vertebra kemiği mineral dansitesi farkı yoktu. Tedaviye alınan grupta osteoporoz daha ağır seyrediyordu
- Tablo 9: Teriparatide tedavisine alınan grup ile diğer grup arasında anlamlı femur kemiği mineral dansitesi farkı yoktu. Tedaviye alınan grupta osteoporoz daha ağır seyrediyordu



Tablo 10: Ortalama teriparatide kullanımı  $13,67 \pm 4,559$  aydı. Hiçbir olguda 18 ay aşılmadı.

Tablo 11: Ortalama  $13,67 \pm 4,559$  aylık teriparatide kullanımı vertebralarda kemik mineral dansitesini anlamlı olarak arttırıyor.

Tablo12 : Ortalama  $13,67 \pm 4,559$  aylık teriparatide kullanımı femurda kemik mineral dansitesini anlamlı olarak arttırmıyor.

### TERİPARATİDE KULLANANLARIN YAŞI

( YIL )

Ortalama	73,83
Standart Sapma	± 6,87

### TERİPARATİDE KULLANANLARIN CİNSİYET DAĞILIMI

Kadın	19
Erkek	1
Toplam	20

### TERİPARATİDE KULLANMAYANLARIN YAŞI

( YIL )

Ortalama	69,61
Standart Sapma	± 9,71

### TERİPARATİDE KULLANMAYANLARIN CİNSİYET DAĞILIMI

Kadın	22
Erkek	1
Toplam	23

Tablo 1: Sorunlu osteoporozu olan ve özel olarak takip edilen osteoporozlu hastaların demografik verileri

**KALSİYUM**  
( N = 8,4-10,5 mg / dL )

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUP**

Ortalama	9,733
Standart Sapma	±0,2251

**TERİPARATİDE KULLANMAYAN GRUP**

Ortalama	9,454
Standart Sapma	±0,6065

**KALSİYUM AÇISINDAN TERİPARATİDE KULLANAN VE  
KULLANMAYANLARIN FARKI**

	Levene Testi.		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anlam- lılık	t	df	P değeri	Ortalama fark	Standart hata değeri...	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Üst sınır	Alt sınır
Eş varyans ...	1,920	,172	-,870	48	<b>0,389</b>	-1,3518	1,55426	-4,47680	1,77329
Eş olmayan varyans ...			-,822	17,0	<b>0,423</b>	-1,3518	1,64465	-4,82166	2,11815

Tablo 2: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların Serum Ca verileri

**FOSFOR**  
( N = 2,3-4,7 mg / dL )

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUP**

Ortalama	3,44
Standart Sapma	± 0,40373

**TERİPARATİDE KULLANMAYAN GRUP**

Ortalama	3,6717
Standart Sapma	± 0,65764

**FOSFOR AÇISINDAN TERİPARATİDE KULLANAN VE  
KULLANMAYANLARIN FARKI**

	Levene Testi		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anlam lılık	t	df	P değeri	Ortalama fark	Standart hata değeri...	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Üst sınır	Alt sınır
Eş varyans ...	,092	,763	-1,446	48	±0,155	-,8856	,61266	2,11745	,34623
Eş olmayan varyans ...			-1,480	19,214	±0,155	-,8856	,59856	2,13746	,36624

Tablo 3: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların Serum Fosfor verileri

**25 HİDROKSİVİTAMİN D AÇISINDAN TERİPARATİDE  
KULLANAN VE KULLANMAYANLARIN FARKI  
( N= 20-100 µg / L )**

	Levene Testi ...		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anlam lılık	t	df	P değeri	Ortalama fark	Standart hata değeri...	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Üst sınır	Alt sınır
Eş varyans ...	,988	,325	-,600	48	<b>±0,551</b>	-7,2964	12,15647	31,73858	17,14586
Eş olmayan varyans			-,820	36,66	<b>±0,418</b>	-7,2964	8,90261	25,34040	10,74768

Tablo 4: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların 25 hidrosivitamin D değerleri

**PARATHORMON  
( N= 12-72 pg/mL )**

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUP**

Ortalama	54,367
Standart Sapma	±19,8285

**TERİPARATİDE KULLANMAYAN GRUP**

Ortalama	97,102
Standart Sapma	±149,5845

**PARATHORMON AÇISINDAN TERİPARATİDE KULLANAN VE  
KULLANMAYANLARIN FARKI**

	Levene Testi ...		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anla m- lilik	t	df	P değeri	Ortalama fark	Standart hata değeri...	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Üst sınır	Alt sınır
Eş varyans ...	1,996	,164	-1,091	48	<b>0,281</b>	-46,1066	42,263	- 131,08294	38,86979
Eş olmayan varyans ...			-1,847	44,917	<b>0,071</b>	-46,1066	24,967	-96,39639	4,18323

Tablo 5: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların parathormon düzeyleri

**TSH**  
( N = 0,4-4,0 mIU/mL )

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUP**

Ortalama	1,90222
Standart Sapma	2,013366

**TERİPARATİDE KULLANMAYAN GRUP**

Ortalama	3,04534
Standart Sapma	4,253442

**TSH AÇISINDAN TERİPARATİDE KULLANAN VE  
KULLANMAYANLARIN FARKI**

	Leven Testi		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anlam lılık	t	df	P değeri	Orta- lama fark	Standart hata değeri...	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Alt sınır	Üst sınır
Eş varyans ...	1,579	,215	-,935	48	<b>0,354</b>	-1,1378	1,21692	-3,58461	1,30894
Eş olmayan varyans ...			-1,323	40,110	<b>0,193</b>	-1,1378	,85999	-2,87578	,60011

Tablo 6: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek  
görülmeyen hastaların TSH düzeyleri

**sT4**

( N = 0,7 – 1,9 ng/dL )

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUP**

Ortalama	1,0922
Standart Sapma	± 0,29107

**TERİPARATİDE KULLANMAYAN GRUP**

Ortalama	1,4035
Standart Sapma	± 1,35042

**sT4 AÇISINDAN TERİPARATİDE KULLANAN VE  
KULLANMAYANLARIN FARKI**

	Levene Testi		Eşitlik için t-testi...						
	F	Anlam lılık	t	df	<b>P değeri</b>	Orta- lama fark	Stan- dart hata değeri	%95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Alt sınır	Üst sınır
Eş varyans ...	,276	,602	-,856	39	<b>0,397</b>	-,3788	,44263	-1,27407	,51654
Eş olmayan varyans ...			-1,191	38,823	<b>0,241</b>	-,3788	,31812	-1,02231	,26478

Tablo 7: Teriparatide uygulaması kararı alınan ve bu tedaviye gerek görülmeyen hastaların serbest T4 düzeyleri

**TERİPARATİDE KULLANAN GRUBUN VE KULLANMAYAN  
GRUBUN BMD VERTEBRA ORTALAMALARI**

	Levene testi		Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
	F	Sig.	t	df	<b>P değeri</b>	Ortalama fark	Standart hata değeri	% 95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Alt sınır	Üst sınır
Eş varyans	,492	,487	,236	48	<b>0,815</b>	,4326	1,83483	-3,25654	4,12181
Eş olmayan varyans			,399	44,998	<b>0,692</b>	,4326	1,08481	-1,75229	2,61755

Tablo 8: Teriparatide tedavisine alınan grup ile diğer grup arasında anlamlı vertebra kemiği mineral dansitesi farkı yoktu. Tedaviye alınan grupta osteoporoz daha ağır seyrediyordu



## TERİPARATİDE KULLANAN GRUBUN VE KULLANMAYAN GRUBUN BMD FEMUR ORTALAMALARI

	Levene testi		Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
	F	Sig.	t	df	P değeri	Ortalama fark	Standart hata değeri	% 95 güven aralığı çerçevesinde fark	
								Alt sınır	Üst sınır
Eş varyans	,004	,951	-1,124	43	<b>0,267</b>	-,4337	,38579	-1,21173	,34430
Eş olmayan varyans			-1,216	16,452	<b>0,241</b>	-,4337	,35666	-1,18811	,32068

Tablo 9: Teriparatide tedavisine alınan grup ile diğer grup arasında anlamlı femur kemiği mineral dansitesi farkı yoktu. Tedaviye alınan grupta osteoporoz daha ağır seyrediyordu

## AY BAZINDA TERİPARATİDE KULLANIM SÜRESİ

Ortalama	13,67 ay
Standart Sapma	± 4,559 ay

Tablo10: Ortalama teriparatide kullanımı 13,67± 4,559 aydı. Hiçbir olguda 18 ay aşılmadı.

### TERİPARATİDE TEDAVİ ÖNCESİ BMD VERTEBRA

Ortalama T skoru	-4,84
Standart Sapma	$\pm 1,30509$

### TERİPARATİDE TEDAVİ SONRASI BMD VERTEBRA

Ortalama T skoru	-3,595
Standart Sapma	$\pm 1,02444$

### TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BMD VERTEBRA

Vertebra tedavi öncesi ve sonrası Ortalama T skoru değişimi	Standart Sapma	% 95 güven aralığı çerçevesinde fark		t	df	P değeri
		Üst sınır	Alt sınır			
+1,2450	$\pm 1,51454$	-2,2073	-,2827	-2,848	11	<b>P=0,016</b> <b>Anlamlı</b>

Tablo 11: Ortalama  $13,67 \pm 4,559$  aylık teriparatide kullanımı vertebralarda kemik mineral dansitesini anlamlı olarak artırıyor.

### TERİPARATİDE TEDAVİ ÖNCESİ BMD FEMUR

Ortalama T skoru	-3,536
Standart Sapma	$\pm 0,96104$

### TERİPARATİDE TEDAVİ SONRASI BMD FEMUR

Ortalama T skoru	-3,67
Standart Sapma	$\pm 0,59144$

### TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BMD FEMUR

Ortalama T skoru farkı	Standart Sapma	% 95 güven aralığı çerçevesinde fark		t	df	P değeri
		Üst sınır	Alt sınır			
+0,0714	$\pm 0,70938$	-0,5846	0,7275	0,266	6	<b>P=0,799</b> <b>Anlamsız</b>

Tablo12 : Ortalama  $13,67 \pm 4,559$  aylık teriparatide kullanımını femurda kemik mineral dansitesini anlamlı olarak arttırmıyor.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada teriparatide'nin vertebralarda kemik mineral dansitesini arttırdığını saptadık. Genelde teriparatide tedavisi osteoporozlu hastaya en son uygulanacak tedavi imkanı olarak görülür. Epey etkili fakat nispeten pahalı bir ilaçtır ve parenteral uygulanması gerekir. Teriparatide kullanan hastaların önemli bölümü daha önce başka ilaçlar ile özellikle de bisfosfanatlar ile tedavi edilmiştir.

Teriparatide tedavisi yüksek fraktür riski olan ve antirezorbtif tedaviye beklenen yanıtı vermeyen kişilerde kullanılır. Fazla miktarda hastanın alındığı bir çalışmada 20 ve 40 µg / gün teriparatide uygulanmış bir de plasebo grubu oluşturulmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında her iki dozda da teriparatide kemik mineral dansitesini arttırmış, özellikle vertebra ve vertebra dışı fraktür riskini azaltmıştır. 40 µg teriparatide kemik mineral dansitesini 20 µg'a göre biraz daha arttırmış, fakat fraktür riskini azaltmada ek bir faydası olmamıştır. Yine 40 mg teriparatide ile bulantı ve baş ağrısı gibi yan etkiler daha fazla görülmüştür.

Teriparatide ile yapılan önemli çalışmalardan biri de EUROFORS çalışmasıdır. Bu çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlar hiç tedavi görmemiş, antirezorbtif tedaviye yanıt vermiş ve antirezorbtif tedaviye yanıt vermemiş olarak üç gruba ayrılıp hepsine 12 ay teriparatide uygulanmıştır.

Daha önce antirezorptif tedavi görmemiş grupta vertebra kemik mineral dansitesi anlamlı olarak artmıştır. Kalça mineral dansitesi de istatistiki olarak anlamlı olarak artmıştır. İlginç bir şekilde önceden antirezorbtif tedavi kullanıp buna cevap verenler ile, kullandıkları antirezorptif tedaviye yanıt vermeyenlerde kalça mineral dansitesinde anlamlı bir artış olmamıştır.<sup>16</sup>

Bu önemli çalışmadan önce Ettinger ve arkadaşları bir SERM olan raloksifene veya bir bisfosfanat alan alendronate ile daha önce tedavi edilmiş osteoporozlulara teriparatide uygulamışlardır. Raloksifene sonrası teriparatide uygulaması hem teriparatide etkisi ile kemik yapım markerlarının artmasına neden olmuş, hem de kemik mineral dansitesi artışını görece olarak hızlandırmıştır. Halbuki alendronate ile önceden tedavi edilip teriparatide tedavisine geçenlerde hem kemik markerları hem de kemik mineral dansitesi artışı baskılanmıştır.<sup>17</sup>

Bisfosfanatlar ve teriparatide etkinliği konusunda bu öncü çalışmadan sonra değişik çalışmalar yapılmıştır. Optamise çalışması diye adlandırılan bir çalışmada iki değişik bisfosfanate kullanılmıştır.

---

<sup>16</sup> Minne H, Audran M, Simoes M E et al (2008) Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment : one-year results from the EUROFORs study. Current Medical Research and **Opinion** Vol 24 :3117-3128

<sup>17</sup> Ettinger B, San Martin J, Crans G et al (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. Journal Of Bone and Mineral Research Vol 19 :Iss 5 :745-751

Risedronate sonrası teriparatide kullanımı teriparatide'nin etkinliğini arttırırken alendronate sonrası teriparatide kullanımı teriparati'denin göstereceği tedavi etkinliğini bir ölçüde baskılamaktadır. Herhalde bisfosfanatların grup etkinliği dışında her bir ilacın ayrı farmakolojik özellikleri vardır.<sup>18 19</sup>

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinden takip ettiğimiz hastalarda teriparatide sonrası vertebra kemik mineral dansitesi artmıştır. (p=0,016) Femur kemik mineral dansitesi ise artmamıştır. Böyle bir sonucun olası nedeni olarak Teriparatide kullanan hastaların osteoporozlarının ilerlemiş olması nedeni ile teriparatide yanıtlarının da belirgin olmaması düşünebilecek bir ihtimaldir. Daha güçlü olasılık bunların hemen hepsinin daha önceden bisfosfanat kullanmış oldukları ve bilindiği gibi bazı bisfosfanatların da teriparatide etkisini azalttığıdır. Bir diğer açıklama bizim takip ettiğimiz hasta sayısının literatürdeki takip edilen hasta sayılarından epey daha az oluşudur.

---

<sup>18</sup> Miller P, Lindsay R, Watts N et al (2007) Patients previously treated with risedronate demonstrate greater responsiveness to teriparatide than those previously treated with alendronate : The OPTAMİSE study. Journal Of Bone and Mineral Research , 22:S26-S26 1091 Suppl. September

<sup>19</sup> Delmas PD, Bilezikian JP, Lindsay R et al 2008 Responsiveness to teriparatide is greater in patients previously treated with risedronate than in those previously treated with alendronate: The optamise study. Calcified Tissue International , 82 :S220-S220 Suppl 1

## SONUÇ

Teriparatide osteoporoz tedavisinde ilaç olarak tedaviye yeni giren bir ajandır. Şimdiye kadar kullandığımız tüm ilaçlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek zamanla osteoblastik aktivitenin ön plana çıkıp kemik yapısının güçlenmesini sağlıyorlardı.. Teriparatide şu anda kullanımda bulunan ve osteoblastik aktiviteye arttıran tek preparattır. Düşük döngülü osteoporozda. (=low bone turnover osteoporosis) çok etkilidir. Hem bizim yaptığımız çalışma hem de literatür bulguları teriparatide'nin etkenliğini ve güvenliğini kanıtlamıştır. Teriparatidenin tek dezavantajı subcutan uygulanma zorunluluğudur.

## KAYNAKLAR

1. Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646—650
2. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32: 468—473
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A et al (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 11: 669—674
4. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva
5. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330-1338
6. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al (2005) Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures, *J Bone Miner Res* 20:1185-1194. Erratum (2007) *J Bone Miner Res* 22:774
7. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells O, Tugwell P, Rosen C et al (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX.



Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:570-578

8. Fleisch H (1998) Bisphosphates: Mechanism of action *Endocr Rev* 19:80
9. Meunier P, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459 – 468
10. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641—1 647
11. Reginster JY (1991) Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. *Am J Med* (5B):19S-22S
12. Blick S.K.A, Dhillon S, Keam S.J, (2008) Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs* 68 (18) 2709- 2737
13. Neer RM, Arnard CD, Zanchetta JR, et al. (2008) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J med* 344 (19) 1434–1442

14. Mc Clung MR, San Martin J, Miller PD et al (2005): Opposite Bone remodelling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass Arch Intern Med 165 : 1762 – 1768
15. Minne H, Audran M, Simoes M E et al (2008) Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment : one-year results from the EUROFORS study. Current Medical Research and Opinion Vol 24 :3117-3128
16. Ettinger B, San Martin J, Crans G et al (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. Journal Of Bone and Mineral Research Vol 19 :Iss 5 :745-751
17. Miller P, Lindsay R, Watts N et al (2007) Patients previously treated with risedronate demonstrate greater responsiveness to teriparatide than those previously treated with alendronate : The OPTAMISE study. Journal Of Bone and Mineral Research , 22:S26-S26 1091 Suppl. September
18. Delmas PD, Bilezikian JP, Lindsay R et al (2008) Responsiveness to teriparatide is greater in patients previously treated with risedronate than in those previously treated with alendronate: The optamise study. Calcified Tissue International , 82 :S220-S220 Suppl 1