

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
TERİPARATİD TEDAVİSİNİN ENDOTEL
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Özgen ÇELER

**İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
TERİPARATİD TEDAVİSİNİN ENDOTEL
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Özgen ÇELER

**İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysen AKALIN**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Özgen ÇELER'e ait "Postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
Jüri Üyesi	Prof. Dr. F.Belgin EFE İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
Jüri Üyesi	Doç. Dr. M.Nur KEBAPÇI İç Hastalıkları ABD/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr.Aysen AKALIN'a, tez yapım aşamasında endotel fonksiyonlarını değerlendirme konusundaki yardımlarından dolayı Radyoloji Anabilimdalı araştırma görevlisi Dr. Çiğdem ÖZTUNALI'ya, istatistiksel analizlerdeki yardımları için Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Bilim Dalı Öğretim Üyesi Ahmet MUSMUL'a ve bu yola çıktığım ilk günden bugüne maddi manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Çeler, Ö. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.

Osteoporoz(OP), kemik kitlesinde azalma ve buna bağlı olarak kemik dokunun daha kırılabilir hale gelmesiyle karakterize bir kemik hastalığıdır. Rekombinant insan parathormonu PTH (1-34) (teriparatid, TPTD) OP tedavisinde kullanılan osteoanabolizan ajanlardan biridir. Düşük dozlarda intermittan uygulanması, kemik mineral yoğunluğunu arttırmaktadır. Endojen parathormonun(PTH), glukoz ve insülin metabolizması üzerine diyabetojenik, kardiyovasküler sistem üzerinde ise hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi etkileri olduğu saptanmıştır. Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar reaksiyonudur. Ateroskleroz için, homosistein, yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen, lipoprotein a bağımsız risk faktörleridir. Karotis intima-media kalınlığının ölçümü(KİMK), brakial arter çapının akım aracılığıyla(FMD) ve nitrogliserinle uyarılan(NID) dilatasyon sonrası invaziv olmayan yöntemlerle ölçümü, erken ateroskleroz göstergelerini değerlendirmemizi sağlar. Bu çalışmada amacımız, postmenopozal osteoporoz(PMO) tanılı hastalarda kullanılan TPTD tedavisinin endotel fonksiyonları, insülin metabolizması ve inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir. 23 PMO tanılı hastada TPTD tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda KİMK, FMD, NID, insülin direnci(HOMA-IR), hs-CRP, fibrinojen, lipoprotein-a(lp-a), homosistein, kemik döngü belirteçlerinden osteokalsin(OK)(0-3-6.ay), deoksipiridinyum(DPD)(0-3-6.ay) ölçümleri yapıldı. KİMK, lp-a, hs-CRP ölçümleri arasında fark saptanmazken, tedavi sonrasında HOMA-IR, homosistein, osteokalsin, deoksipiridinyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. OK ve DPD'in 3. ve 6. ay ölçümleri arasında fark saptanmadı. Tedavi sonrası 6. ayda FMD ve NID yüzde değişimlerinde, tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma olduğu saptandı. Çalışmamızda, TPTD'in endojen parathormon artışında olduğu gibi, glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, NID ve FMD yanıtını bozduğu, inflamasyon yanıtının artışına yol açtığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Teriparatid, Endotel fonksiyonu, İnflamasyon

ABSTRACT

Çeler, Ö. The effect of teriparatide treatment on endothelial function in patients with postmenopausal osteoporosis. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Endocrinology Thesis of Subspecialty on Medicine, Eskişehir, 2013. Osteoporosis (OP) is a bone disease characterised by low bone mass and deterioration of bone tissue leading to bone fragility. Recombinant human parathormone, PTH (1-34) (teriparatide, TPTD) is an osteoanabolic agent which is used for OP treatment. Low-dose intermittent usage increases the bone mineral intensity. Endogenous parathormone (PTH) has diabetogenic effects on glucose and insulin metabolism and causes hypertension and left ventricular hypertrophy. Atherosclerosis is a chronic inflammatory reaction of the vascular wall. Homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen, lipoprotein-a are independent risk factors for atherosclerosis. Non-invasive methods such as carotid intima-media thickness (CIMT) measurement, brachial arterial flow mediated (FMD) and nitroglycerine induced (NID) dilatation provide proper assessment of early atherosclerosis signs. In the present study, we aimed to evaluate the effects of TPTD treatment on endothelial functions, insulin metabolism and inflammation markers in patients diagnosed with postmenopausal osteoporosis (PMO). CIMT, FMD, NID, insulin resistance (HOMA-IR), hs-CRP, fibrinogen, lipoprotein-a (lp-a), homocysteine (before and 6 months after treatment) and bone turnover markers including osteocalcin (OC) (0-3-6th months), deoxypyridinium (DPD) (0-3-6th months) were measured in 23 patients with PMO. No difference was found in CIMT, lp-a, hs-CRP but there was a statistically significant increase in HOMA-IR, homocysteine, OC and DPD levels after treatment. No difference was found in 3 and 6-month measurements of OC and DPD. There were statistically significant decrease on the percent change of FMD and NID at 6 months after treatment compared to before treatment. In our study, it was determined that TPTD excess as in the case of endogenous parathormone, obliterates the NID and FMD responses, increases the inflammation response and it has adverse effects on glucose metabolism.

Key Words: Teriparatide, Endothelial function, Inflammation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz Tanımı	3
2.2. Kemik Yapısı	3
2.3. Osteoporoz Tanı	8
2.4. Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları	15
2.5. Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon	19
2.6. Ateroskleroz ve Risk Faktörleri	25
2.7. Ateroskleroz ve Erken Dönem Göstergeleri	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

Alb	Albumin
ALT	Alanin Amino Transferaz
BF	Bifosfonat
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
Ca	Kalsiyum
CCA	Common carotid arter
C-pep	C-peptid
Cre	Kreatinin
CTX=ICTP	Serum tip 1 kollagen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorptiometri
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DPD	İdrar Deokspiridinolin
Düz Ca	Düzeltilmiş kalsiyum
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
FIT 1	Fracture Intervention Trial-1
FIT 2	Fracture Intervention Trial 2
FMD	Flow Mediated Dilatation
GH	Büyüme Hormonu
Glu	Glukoz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HOP	İdrar Hidroksiprolin
HORIZON	Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRT	Hormon replasman tedavisi
Hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
İns	İnsülin
iPTH	İntakt Parathormon
KAH	Koroner arter hastalığı
kALP	Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
KSP	Serum Kemik Siyaloprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp-a	Lipoprotein-a
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
NID	Nitroglycerine Induced Dilatation
NIH	National Institute of Health
NTX=ICNP	Serum tip 1 kollagen amino-terminal çapraz bağlı telopeptid
OB	Osteoblast
OK	Serum Osteokalsin
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
OPGL	Osteoprotegerin ligandı
P	Fosfor
PD	İdrar Piridinolin
PHPT	Primer hiperparatiroidi
PICP	Serum tip I prokollagen karboksi-terminal propeptid
PINP	Serum tip I prokollagen amino-terminal propeptid
PMO	Postmenopozal Osteoporoz
PTH	Parathormon
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SR	Stronsiyum ranelat
tALP	Serum total alkalen fosfataz
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG	Trigliserid
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
tö	Tedavi öncesi
TPTD	Teriparatid
TRACP5b	Serum Tartarata rezistan asit fosfataz 5b (TRACP5b)
ts	Tedavi sonrası
USG	Ultrasonografi
VERT	Vertebral Efficiency with Risedronate Therapy
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	World Health Organization
ZA	Zoledronik asit

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kalsiyum dengesindeki PTH-Ca arasındaki feed-back ilişkisi.	5
2.2. PHPT ile ilişkili artmış kardiyak risk için önerilen olası mekanizma	23
2.3. Aterosklerotik süreçteki farklı aşamaların noninvaziv ölçümler ile bağlantısı	27
4.1. Hastalarda brakial arter çapının, tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD ve NID de yüzde değişimleri	36
4.2. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi	37

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Çalışmaya alınan katılımcıların özellikleri	32
4.2. Çalışmaya alınan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri	33
4.3. Çalışmaya alınan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri	34
4.4. Hastalarda brakial arter çapının, tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD ve NID de yüzde değişimleri	35
4.5. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi	36

1. GİRİŞ

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve buna bağlı olarak kemik dokunun daha kırılabilir hale gelmesi ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Tüm dünyada, yaşam süresinin uzamasına paralel olarak, artan yaşlı popülasyon nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz (OP) ve osteoporozla ilişkili kırıklar günümüzde morbidite, mortalite ve maliyet açısından özellikle de menopoz sonrası kadınlarda en önemli sağlık sorunudur.

OP tedavisini planlarken kemik kütlelerini korumak, ağrıyı ve yeni kırık insidansını azaltmak esastır. Bu nedenle birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir(1). Son yıllarda ise OP tedavisinde kemik yapımını arttıran ajanlar ağırlık kazanmaya başlamıştır. Rekombinant insan parathormonu PTH (1-34) [teriparatid, rhPTH (1-34), TPTD] osteoporoz tedavisinde kullanılan osteoanabolizan ajanlardan biridir. Paratiroid hormonun kemik üzerine etkisi çok karmaşıktır. Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve kemik mineral yoğunluğunu(KMY) azalttığı bilinmektedir. Ancak düşük dozlarda intermittan uygulanması osteoblast sayısı ve aktivitesinde artışa neden olarak KMY'yi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda teriparatid tedavisinin vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır(2).

Parathormon (PTH) organizmada pek çok metabolik olayda rol almaktadır. Çalışmalarda aşırı endojen PTH (intakt, iPTH) salınımının glukoz ve insülin metabolizması üzerine diyabetojenik etkileri olduğu tespit edilmiştir(3). İnsanlarda yapılan çalışmalarda plazma iPTH seviyelerinin insülin duyarlılığında bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur(4).

Primer veya D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi durumlarında, insülin direnci, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler değişikliklerin olduğu saptanmıştır(5,6).

Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar reaksiyonudur. Bu, vasküler hücrelerin aktivasyonu ve lökositlerin inflamatuvar etkilerini içeren endotel hasarı ve dislipidemiye cevap olarak ortaya çıkar(7). İnflamatuvar reaksiyon sonucu oluşan ateroskleroz için, homosistein, yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen, lipoprotein a bağımsız risk faktörleridir.

Arter duvarındaki kronik inflamasyon multifokal plak gelişimine yol açar. Çoğu plak subklinik olarak kalırken bir kısmı myokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi aterotrombotik olaylara neden olur. Subklinik ateroskleroza saptamada çeşitli noninvaziv metodlar geliştirilmiştir ve bunlar araştırmalarda ve klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu yöntemler karotis intima-media kalınlığının(KİMK) ölçümü, endotel disfonksiyonunu gösteren, brakial arter çapının akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan dilatasyon sonrası ölçümüdür ve erken ateroskleroz göstergelerini değerlendirmemize imkan sağlar.

Bu çalışmada amacımız, postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda kullanılan eksojen, düşük doz ve intermittan parathormon analogu tedavisinin endotel fonksiyonları, glukoz toleransı ve inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, kemik kütlesinin azalması, mikro mimarisinin bozulması, kırılabilirliğinin ve fraktür riskinin artması ile karakterize yaygın bir metabolik kemik hastalığıdır.(8)

National Institute of Health (NIH) ise osteoporozu, bireyi artmış kırık riskine yatkın kılan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (9).

Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı populasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yük nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) raporlarına göre 50 yaş üzerindeki postmenopozal populasyonun %30'u osteoporoz sınıfına girmektedir. Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde kemik kaybı erkeklere göre hızlı artmaktadır.

2.2. Kemik Yapısı

2.2.1. Kemik Yapısı ve Fizyolojisi

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 (10). 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(11).

2.2.2. Kemik Doku Hücreleri

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler ve mineralizasyona yardımcı olurlar. Osteoblastlar, osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin, özellikle Tip I kollajenin sentezidir(12).

Osteoklastlar: Osteoklastlar, mononükleer hücrelerin füzyonundan meydana gelen multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde

bulunurlar ve kemik yıkımında görev alırlar. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 hafta olup, apoptoz ile yaşamları sonlanmaktadır(13).

Osteositler: Osteoblastlardan köken alan osteositler kemik yeniden yapılanmasında aktif görev alır. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kütleini belirler. Yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır ve mikro kırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur(11).

Sklerostin: Osteositlerden ve bazı kondrositlerden sunulan ve osteoblastlar tarafından yeni kemik gelişimini inhibe eden antianabolik bir proteindir. Sklerostine karşı oluşturulan antikorların gelecekte osteoporoz tedavisinde yer alması beklenmektedir.

Endosteal hücreler: Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünülmektedir. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de yer alırlar(10).

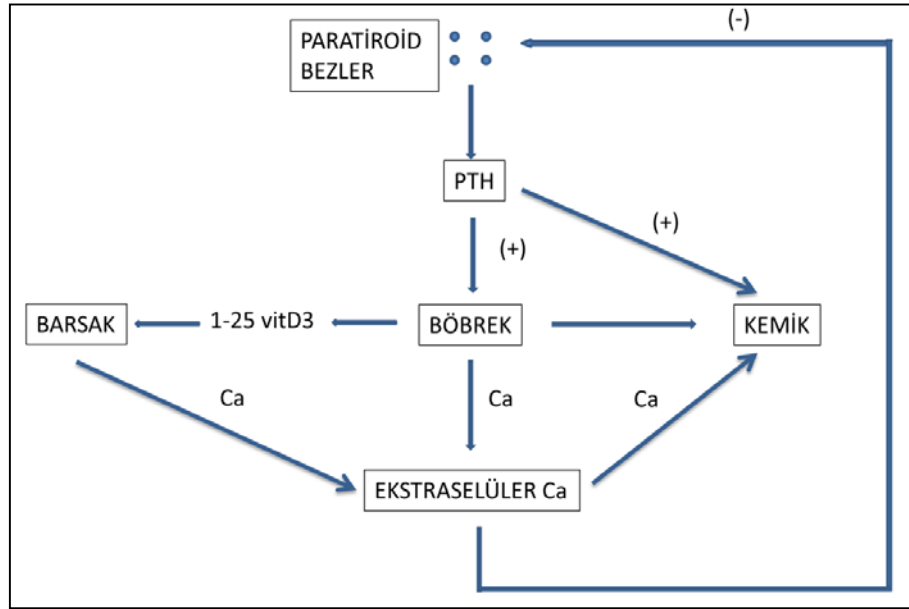
2.2.3. Kemik Yeniden Yapılanması (Remodelling)

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(12). Kemik matriksi içinde lokalize osteositler veya farklılaşmış osteoblastlar, kemik yüzeye osteoklastları çeken kimyasal mediyatörler salabilirler. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunda 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. Bu nedenle, erişkinlerde kemik yeniden yapılanma döngüsü 4 ile 6 ay sürebilir(10).

Kemik Formasyonunu ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Sistemik Faktörler

Parathormon: Parathormon (PTH) kandaki ve ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum (Ca) düzeyi ile ayarlanan peptid yapılı bir hormondur. Kemik ve böbrekteki hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak kan Ca artışına yol açar (Direk etki). Aynı zamanda kalsitriolün böbrekte sentezini artırarak diyetle alınan kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır (İndirek etki). Sonuç olarak kan kalsiyumu artar ve feed-back mekanizma ile paratiroid bezlerden PTH sekresyonu azalır.

Paratiroid bezleri, kemik, barsak ve böbrek ile ilişkili kalsiyum homeostazisinde önemli organlardır. Ca ve PTH arasındaki bu ilişki Şekil 2.1’de gösterilmiştir(14).



Şekil 2.1. Kalsiyum dengesindeki PTH-Ca arasındaki feed-back ilişki.

İn vitro PTH sekresyonunu etkileyen birçok faktör olmasına karşın bu faktörlerin çoğunun biyolojik olarak hormon sekresyonunun kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir(15,16). Fizyolojik olarak PTH sekresyonu düzenleyen faktörler esas olarak ekstraselüler iyonize kalsiyum, $1,25(\text{OH})_2$ vit D₃ ve ekstraselüler fosfat iyon düzeyidir. Ca, PTH sekresyonunun dakikalık kontrolünde en önemli faktör iken, $1,25(\text{OH})_2$ vit D₃ ve fosfat iyonunun PTH sekresyonu üzerindeki etkisi yanında hormonal biosentezin bir kısmından sorumlu olabilir(15,16)

Parathormonun Etkileri

PTH'nun direk (kemik ve böbrek üzerine olan etkileri) ve indirek (böbrekte 1 alfa hidroksilaz sentezini artırarak $1,25(\text{OH})_2$ vitD₃ üretiminin artması ve böylece barsaktan Ca ve fosfat absorpsiyonunda artış) endokrin etkileri, bir G protein-bağlı reseptör olan PTH/PTHrP reseptör (PTH1R) aracılığı ile oluşur. Bu reseptörler PTH etkisinin görüldüğü organlarda fazla miktarda mevcuttur.

a. PTH'nın böbrek üzerine olan etkileri

- i. **Renal Ca absorpsiyonu:** Böbreklerden Ca reabsorpsiyonunun büyük kısmı (%65) proksimal tübülden daha az bir ölçüde de Henle kulpunun inen kolundan ve distal tübülden pasif reabsorpsiyon ile olurken PTH yoluyla olan Ca reabsorpsiyonu distal tübülün çıkan kolunda olur(17).
- ii. **1-alfa ve 24-hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi:** PTH, 25(OH)D₃'den biyolojik olarak aktif olan 1,25(OH)₂ vitD₃ dönüşümünü sağlayan proximal tübüler 1-alfa hidroksilaz enzimin başlıca indükleyicisidir(18).

b. Renal fosfat transportu: PTH normal kan kalsiyumunun sağlanmasında majör düzenleyici iken, serum fosfat konsantrasyonunun esas düzenleyicisi spesifik bir fosfatürük faktör olan FGF-23'dür(15). Bununla birlikte PTH'ya bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olursa kanda Ca ve fosfat eşzamanlı olarak artar.

c. PTH'nın kemik üzerine olan etkileri

PTH'nın osteoblast, osteoklast/stroma hücreleri ve osteositler üzerinde etkileri vardır. PTH'nın kemik hücreleri üzerindeki etkileri en az 5 farklı bakış açısıyla gözden geçirilebilir:

1- Majör fizyolojik rolü olan kalsiyum homeostazisidir.

2-Kısa süreli Ca düşüşlerinde farmakolojik olarak verilen PTH serum Ca düzeyinde artış sağlar.

3- PTH osteoporoz tedavisi için kullanıldığı zaman, düşük dozda ve intermittant olarak verilince kemik yapımını stimüle etmektedir.

4- Hiperparatiroidizmde görülen kronik PTH fazlalığı kemik rezorpsiyonunu öncelikli olacak şekilde, kemik yapımı ve kemik yıkımını stimüle eder.

5- Diğer hormonlar ve sitokinler ile birlikte embriyonik dönemde kemik formasyonu oluşumunda, erişkinde ise kemik formasyonu ve yeniden şekillenmesinde önemli rol oynar.

Kalsitonin: Tiroid bezinin C hücrelerinde sentezlenen, polipeptid yapıda bir hormon olan kalsitonin, osteoklastlar üzerinde önemli inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca kalsitonin serum kalsiyum seviyesini düşürmektedir(19).

Vitamin D: D vitamini, barsaklardan 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(20).

Glukokortikoidler: Kemik hücreleri, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Aşırı kortikosteroid aktivitesi, osteoblastların sayısını 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(21).

Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF): Puberte döneminde fazla salgılanan GH ve IGF-1, doruk kemik kütlelerinin kazanılmasında ve devam ettirilmesinde rol almaktadırlar. Yaşlanma ile GH sekresyonunda ve IGF-1 düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. IGF, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu uyarabilmektedir ancak uzun dönem etkisi kemik formasyonunu arttırmaktır(22).

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(23).

Tiroid Hormonları: Tiroid hormonu iskelet sisteminin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Doruk kemik kütlelerinin 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 fizyolojik düzeyin üzerindeki tiroid hormonlarının katabolik etki gösterdiği saptanmıştır(24).

Östrojen ve androjenler: Doruk kemik kitlesine erken erişkinlik döneminde ulaşılır, takiben hem kadında hem de erkekte yaşla birlikte kemik kitlesinde kayıp meydana gelir. Kemik kaybı, kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde

östrojenin azalması ile birlikte osteoklastik aktivite artışına bağlı olarak hızlanır. Östrojen, osteoklast apoptozunu artırır, osteoklast formasyonun azaltmak yolu ile kemik rezorbsiyonunu önler ve osteoblastlar aracılığı ile kortikal kemik yapımını destekler. 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(25).

2.3. Osteoporoz Tanı

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için çeşitli teknikler vardır. Ultrasonografi, kantitatif bilgisayarlı tomografi ve DEXA bu tekniklerden önde gelenleridir. 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. X ışınlarının absorpsiyonu dokunun kalsiyum miktarına çok duyarlıdır. Sonuç alan dansitesi (g/cm²) olarak verilir. DEXA kullanılarak osteoporoz tanısını koymakta belirli skorlar kullanılır. T değeri genç erişkin dönemde elde edilen pik kemik kitlesinin ortalamasını , Z değeri, kişinin yaşına uygun ortalama kemik kitlesini ifade eder.

WHO'ya (Dünya Sağlık Örgütü) göre osteoporoz tanı kriterleri(1,26).

Tanı:

Normal: T skoru ≥ -1

Osteopeni: T skoru < -1 ve T skoru $> -2,5$

Osteoporoz: T skoru $\leq -2,5$

Ciddi Osteoporoz: T skoru $\leq -2,5$ ve bir veya daha fazla frajilite kırığı varlığı

T skoru post menapozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

Premenapozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru değerlendirilir.

2.3.1. Osteoporozun Sınıflandırılması

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etyolojik faktörlere göre yapılan sınıflandırmadır(27).

Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama (27).

Primer Osteoporoz:

- Tip 1 (postmenopozal)
- Tip 2 (senil)
- İdiopatik (juvenil tip, adult tip)

Sekonder Osteoporoz:

1.Endokrin Nedenler

- Hipogonadizm
- Hipertiroidi
- Cushing hastalığı
- Over agenezisi
- Hiperparatiroidi
- Diyabetes Mellitus

2.Gastrointestinal nedenler

- Çölyak hastalığı
- Subtotal gastrektomi
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Malabsorbsiyon
- Ağır malnütrisyon
- Karaciğer hastalıkları

3. Bağ dokusu hastalıkları

- Romatoid artrit
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Osteogenezis imperfekta
- Marfan sendromu
- Ehler Danlos sendromu
- Homosistinüri

4. Diyetle ilgili

- Diyette kalsiyum ve D vitamini azlığı
- Artmış protein tüketimi

5. Malign hastalıklar

- Multipl miyelom
- Lenfoma
- Yaygın karsinom
- Sistemik mastositozis
- Lösemi

6. İlaç kullanımı

- Heparin
- Antikonvülzanlar
- Glukokortikoidler
- Immunsupresifler
- Tiazolidinedionlar
- Lityum

7. Organ nakilleri

8. İmmobilizasyon

9. Aşırı egzersiz

10. Diğer

- Alkolizm
- Skorbüt
- Sigara
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Riggs ve Melton primer osteoporoz sınıflamasını modifiye etmiştir(28).

Riggs ve Melton sınıflaması(28).

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.

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(1,29). Östrojen eksikliği, Interlökin-1(IL-1) ve Tümör Nekrozis Faktör(TNF) üretiminin artışına yol açar. IL-1 ve TNF tarafından stimüle edilen stromal hücreler ve preosteoblastlar çok sayıda faktör salgırlar. 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 reseptörü 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 rezorpsiyonu ile sonuçlanır(23,30).

Menopoz döneminde kemik kaybı ile bağlantılı faktörlerden bir diğeri diyetle alınan kalsiyumdur. PMO'da östrojen eksikliği ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarını artırır, parathormon ve kalsitriole (Vitamin D'nin en önemli aktif metaboliti) etki ederek renal kalsiyum absorpsiyonunu baskılar. Aynı zamanda bağırsaklarda düşük kalsiyum absorpsiyonu 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 rezorpsiyon artar ve bu bölgelerde kırık riskini artırır.

Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Senil osteoporoz, kemiğin osteoblastik aktivitesindeki yetersizlik ile kemik yapımında ve KMY'de azalma sonucu gelişmektedir (31). 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.

2.3.2. 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(30,32).

Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri(30,32).

Yapım Belirteçleri:

- Serum total alkale fosfat (tALP)
- Kemiğe spesifik alkale fosfat (kALP)
- Serum Osteokalsin (OK)
- Osteonektin
- Serum tip I prokollagen karboksi-terminal propeptid (PICP)
- Serum tip I prokollagen amino-terminal propeptid (PINP)

Yıkım Belirteçleri:

- Serum Tartarata rezistan asit fosfat 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

Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri osteoblast gelişiminin farklı fazlarında aktif osteoblastların salgıladığı direkt veya indirekt ürünlerdir. Osteoblast fonksiyonu ve kemik formasyonunun farklı yönlerini yansıtır (33).

Total Alkale 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(33-35).

Total alkale fosfatızı artıran nedenler(34).

- Çocuklarda büyüme dönemi
- Kırıklardan sonra
- Paget hastalığı
- Primer hiperparatiroidi
- Osteomalazi
- Malign iskelet hastalıkları
- Renal osteodistrofi
- Hepatobiliyer hastalık
- İlaçlar (Non-Steroid Anti-inflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, allopurinol, oral hipoglisemikler)

Kemik Alkale 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(34,36).

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(33,36).

Prokollajen Tip I Propeptidler: Tip I 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(37). PINP'nin sirkadiyen ritimden ve dolaşımdaki seviyelerinin gıda alımından etkilenmemesi, oda ısısında stabil olması gibi avantajları vardır(38).

Osteonektin: Kollajen olmayan kemik proteinlerinden osteonektin, osteoblastlar tarafından salgılanan kemik proteindir ve kemik yapım belirteçlerindedir. Ancak bu belirteç trombosit yapısında da bulunduğundan serum seviyeleri etkilenebilmektedir(37).

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(39).

Piridinolin ve Deokspiridinolin: Olgun kollajen ve elastinde lizin ve hidrosilizin kalıntılarından oluşan indirgenmez çapraz bağlardır. PD kırıkta, 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(33).

İdrar Hidroksiprolini: İdrar HOP kullanılan en eski kemik yıkım belirteçlerindedir. Yeni kemik yıkım belirteçlerine göre daha az spesifik olması nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır(35).

Hidrosilizin Glukozidler: Primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan aminoasitlerdir. Kemik yıkımının sensitif bir göstergesi olmasına rağmen halen kullanımı yaygınlaşmamıştır, daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır(32).

24 Saatlik İdrar Kalsiyumu: Kullanım kolaylığı vardır, ancak kalsiyum geri emilimi böbrek eşik değerinden ve diyetdeki Ca miktarından etkilendiği için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür(40).

Tip I Kollojenin Telopektidleri: Serumda matriks metaloproteinazları tarafından üretilen tip I kollojen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid (ICTP) ya da CTX kollajende yani büyük miktarı kemikte yer alır, ancak yeni sentezlenen kollojenden de orjin alabilir. Tip I kollojenin amino-terminal çapraz bağlı telopeptidi (INTP) ya da NTX büyük oranda kemikte bulunur ve kemik yıkım belirteçidir(41).

Tartarata Rezistan Asit Fosfataz 5b (TRACP5b): Asit fosfatazlar yaygın lizozomal enzimlerdir bununla birlikte özellikle osteoklastlardan salgılanan asit fosfatazların 5b izoformu kemik yıkım belirteci olarak kullanılmaktadır(38).

Serum Katepsin K: Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu sırasında kemik tip I kollajen yıkımında kullanılan primer proteolitik enzimdir. Yaygın olarak kullanılmamaktadır(35).

Kemik Siyaloprotein II (KSP, osteopontin): KSP, mineralize dokulara spesifik kollajen olmayan bir proteindir. KSP, hidroksi apatit kristallerinin yapılanmasında ve kemik mineralizasyonunun başlangıcında görevlidir(42).

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(35).

2.4. 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(43).

2.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımı

Farmakolojik olmayan tedavi; OP için risk taşıyan bireylerde risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, dengeli beslenme, alkol alımının sınırlandırılması, sigara kullanımını kesilmesi, yeterli kalsiyum alımı, düzenli egzersiz gibi daha çok OP gelişiminin önlenmesi ve OP'den korunmaya yöneliktir. Kemik kütlelerinin korunmasında etkili olduğundan osteoporozlu kadınların düzenli olarak haftada 3 kez en az 30 dk. kadar ağırlık taşıyıcı egzersiz yapmaları önerilir(43).

2.4.2. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde güncel farmakolojik tedavi seçenekleri; osteoklastların rezorpsiyonunu 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(44).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar(44).

I. Kemik Yıkımını Azaltan İlaçlar (Antirezorptif Ajanlar)

- Kalsiyum
- Vitamin D
- Östrojenler
- Progestojenler
- Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)
- Bifosfanatlar
- Kalsitonin
- Tibolon
- İpriflavon
- Denosumab

II. Kemik Yapımını Uyarıcı İlaçlar (Anabolik Ajanlar)

- Floridler
- Anabolik steroidler
- Paratiroid hormon ve ilişkili peptidler
- Kalsitrol

III. Kemik Yapımını Uyarıcı ve Kemik Yıkımını Azaltan İlaçlar

- Stronsiyum ranelat

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 1200 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(45,46). 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(47). Ulusal Osteoporoz Vakfı, 50 yaş ve üzeri her bireyin günlük 800-1000 IU D vitamini desteği almasını önermektedir(48). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) postmenopozal kadınlara, 1200 mg/gün elementer kalsiyum ve 1500-2000 IU/gün D vitamini alımını önermektedir.

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 artırır ve kırık riskini azaltır(47,49). Hormon replasman tedavisinin (HRT) 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(47,50).

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 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış tek SERM'dir ve 1997 yılından bu yana kullanılmaktadırlar. SERM'ler kemik rezorbsiyonunu osteoklastların farklılaşmasını uyaran sitokinlerin yapımını bloke ederek ve osteoklast aktivasyonunu baskılayarak sağlamaktadır(51,52). Yan etkileri, sıcak basmalarının alevlenmesi, venöz tromboembolizm riskinde artış ve bacak kramplarıdır(53).

Kalsitonin: Kalsitonin, tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenir. Osteoklastlar üzerinde yer alan kalsitonin reseptörlerine bağlanarak kemik rezorbsiyonunu hızlı, geçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. Kalsitoninin vertebral kırık riskini önlediği ancak vertebra dışı kemik kaybını engellemediği saptanmıştır. Kalsitonin güçlü analjezik etkiye sahiptir bu özelliği nedeniyle akut vertebral kırığı olan hastalarda kullanılmaktadır. Kalsitonin kullanımı; hiperkalsemi, Paget hastalığı, postmenopozal osteoporoz, immobilizasyon osteoporozu, Sudeck atrofisi, glukokortikoide bağlı OP tedavilerinde onaylanmıştır(19,54). Ancak 2013 yılında nazal kalsitonin kullanımı ile artmış kanser riski arasındaki bağlantı nedeniyle kalsitoninin nazal formları piyasadan

çekilmiştir. Kalsitonin için kullanım endikasyonlarından postmenopozal osteoporoz tanısının çıkarılması önerilmiştir.

Bifosfonatlar (BF): BF'lar kemik mineraline selektif bağlanan ve kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlarca alınan pirofosfatların analogudur. BF'lar osteoklast aktivasyonunun inhibisyonuna ve apoptozuna neden olurlar. Böylece kemik döngüsü baskılanır ve her bir yeniden yapılanma ünitesinin ömrü uzar(55). Oral, intravenöz ve her iki şekilde kullanılabilen formları mevcuttur. Her iki şekilde kullanımı da intrasellüler hedefler aracılığı ile aktive edilen moleküler mekanizmalarla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat 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(56). FIT 2 çalışmasında vertebral kırığı bulunmayan PMO'lu hastalarda alendronat tedavisinin femur boynunda kırık oranını %36, vertebral kırık oranını %44 oranında azalttığı tespit edilmiştir(57).

VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) çalışmasında risedronat tedavisi sonrası vertebral kırık insidansının %41 oranında, nonvertebral kırık insidansının %39 oranında azaldığı gösterilmiştir(58).

Yapılan çalışmalarda ibandronat tedavisi uygulaması sonrası total kalça KMY'sinde plaseboya göre %2, lomber vertebra KMY'sinde %4,3 artış gözlenmiştir(59). HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) pilot çalışmasında zoledronik asit(ZA) tedavisi ile plaseboya göre lomber ve kalça KMY'sinde artış, trabeküler kemiğin kompresif dayanıklılığında artış saptanmıştır(60). 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(61). Intravenöz bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilirler, en sık görülen yan etki ilacın uygulanmasından sonra üç gün süren kas-iskelet ağrısı gibi flu benzeri semptomlardır. Uzun süreli bifosfonat tedavisi alanlarda, özofagus hasarı, femurda atipik fraktür ve nadiren çenede osteonekroz gibi yan etkiler görülebilir. Hipokalsemi, renal yetmezlik, özofagusta darlığı olanlarda kontrendikedir(55).

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(45,62).

İpriflavon: Postmenopozal OP'li kadınlarda kemik kütlesi üzerine faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz ortaya konulamamıştır(63).

Denosumab: RANK ligand (RANKL) inhibitörüdür. 6 ayda bir intravenöz olarak uygulanmaktadır.

Kemik Yapımını Uyarın (Anabolik) Ajanlar

Florid: Sodyum floridin KMY'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(64). Günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır.

Anabolik Steroidler: Anabolik steroidler kemik yıkımını baskılar, kemik yapımını uyarırlar. Osteoporozlu hastalarda radiusta ve vertebralarda kemik mineral içeriğini (KMY) ve kemik mineral yoğunluğunu artırdıkları saptanmıştır(65).

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(66,67). Bifosfonatları tolere edemeyen veya bifosfonat kullanımının kontraendike olduğu osteoporozlu hastalarda endikasyonu vardır. Raporlanan yan etkileri, derin ven trombozu ve ciltte döküntüdür. Stronsiyum tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğundaki artışın önemli bir kısmı stronsiyumun kemik dokusundaki fiziksel etkisine bağlıdır. Bu yüzden kemik mineral yoğunluğundaki artışın düzeyi kırık riskindeki aynı ölçüde azalmayı göstermez.

2.5. Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon

2.5.1. Paratiroid Hormon

PTH, paratiroid esas 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(68).

2.5.2.Osteoporoz Tedavisinde Anabolik Ajan Teriparatid

Osteoporoz tedavisinde insan parathormonunun PTH 1-84 ve PTH 1-34 şeklinde 2 formu kullanılmaktadır. Teriparatid(TPTD), PTH molekülünün biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır. Bu preparatın 20 μ g 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(69). 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 osteoblast (OB) sayısında artış, OB apoptozisinde azalma, kemik sınır hücrelerinin yeni şekillenmiş osteoblastlarla güçlenmesi ile kemik dayanıklılığı, kütlesi, çap ve kalınlığında artış sağlanır(44,70). 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(71). 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(69,72).

2.5.3.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(73). 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(74).

TPTD ve Östrojen Kombinasyon Tedavisi: Randomize ve kontrollü çalışmalar HRT alan PMO'lu kadınlara PTH verilmesi ile yapılmıştır. PTH ile hormon replasman tedavisi alan grupta, almayan gruba göre vertebra KMYsinde %14, total kalça KMYsinde %5,2, femur boynu KMYsinde ise %5,2 artış olduğu görülmüştür(75).

TPTD ve Raloksifen Kombinasyon ve Ardışık Tedavisi: TPTD tedavisi kullanan hastalarda, daha önce raloksifen tedavisi kullanımının, TPTD tedavisine KMY'de beklenen yanıtı değiştirmedeği saptanmıştır (76). TPTD ile raloksifen tedavisinin birlikte kullanımının, TPTD'nin kemik yapımını artırma derecesini değiştirmedeği hatta TPTD'nin tek başına kullanımında oluşan kemik yıkımının azaldığı ve kombinasyon tedavisinde femur KMY'sinde daha fazla artış olduğu rapor edilmiştir(77).

TPTD ve Bifosfonatların Kombinasyon ve Ardışık Tedavisi: TPTD tedavisi ile alendronat tedavisi birlikte kullanıldığında TPTD'nin anabolik etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir(78). Bununla birlikte TPTD tedavisi öncesinde bifosfonat (BF) kullanan hastalarla, daha önce BF kullanmayan hastaların KMY yanıtlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir(79).

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(80). TPTD tedavisinin sonlandırılmasını takiben ardışık bifosfonat kullanımında, vertebra mineral dansitesinde tek başına BF veya östrojen tedavisine göre daha fazla artış gözlemlendiği saptanmıştır. Bu nedenle özellikle vertebral osteoporozu olan hastalarda bu ardışık tedavinin faydalı olabileceği savunulmaktadır(81).

TPTD ve Stronsiyum Ranelat Ardışık Tedavisi: Yapılan bir çalışmada yerleşmiş osteoporozlu kadın hastalarda TPTD tedavisinin ardından, 12 ay boyunca stronsiyum ranelat(SR) 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(82).

2.5.4. Teriparatid Uygulama Şekli ve Dozu

TPTD, ülkemizde 20 µg/sc/gün dozunda uygulanmaktadır. 65 yaş üzerinde, DEXA'da femur boynu veya L1-L4 te T skorununun -4 ve altında saptandığı, vertebralarda ikiden fazla kompresyon fraktürü bulunan hastalarda endikedir. 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(83).

2.5.5. Teriparatid Yan Etkileri

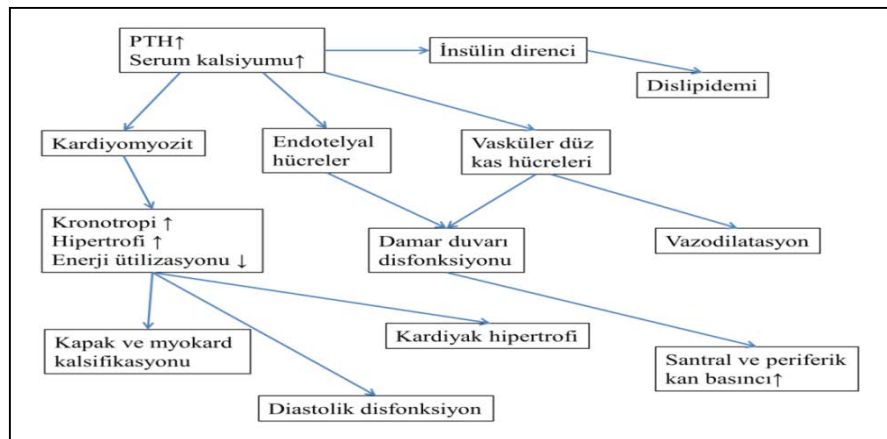
Genel olarak teriparatid enjeksiyonları iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık ve ağrı, baş ağrısı, bulantı, bacaklarda kramp, geçici ortostatik hipotansiyon ve geçici hiperkalsemi görülebilir. Osteoanabolik etkisi nedeniyle, yaşam boyu günlük teriparatid ile tedavi edilen 344 rat üzerinde yapılan bir çalışmada deney hayvanlarında osteosarkom riskinin arttığı gözlenmiştir. Şu zamana kadar teriparatid kullanan insanlarda osteosarkom riskinin arttığına dair bir klinik çalışma bulunmasa da teriparatid artmış kemik tümörü riski olan hastalarda kullanılmamalıdır. TPTD'nin osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıklarında (paget hastalığı ve hiperparatiroidi), sebebi bilinmeyen alkalin 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(44,66,84).

2.5.6. Parathormonun İskelet Dışı Etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Semptomatik PHPT'de paratiroidektomiden önce ve sonra mortalitenin arttığı daha önceki yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Mortalitedeki bu artışın nedeni kardiyovasküler nedenlere bağlıdır(85,86). PHPT'nin hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bozukluk, kardiyak aritmiler, damar duvarındaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ile ilişkili olabileceği çalışmalar ile gösterilmiştir(87-94). Primer hiperparatiroidizm ile ilişkili kardiyak hastalıklardaki artış arasındaki önerilen olası mekanizma Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. PHPT ile ilişkili artmış kardiyak risk için önerilen olası mekanizma

Parathormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri

Parathormonun glukoz homeostazı üzerine istenmeyen etkileri olduğuna dair indirekt kanıtlar mevcuttur. Çalışmalarda aşırı iPTH salınımının glukoz ve insülin metabolizması üzerine diyabetojenik etkileri olduğu tespit edilmiştir. Primer hiperparatiroidili hastalarda DM prevalansı yaklaşık %8 iken diyabetik hastalarda primer hiperparatiroidi prevalansı yaklaşık %1'dir. Tedavi edilmeyen primer hiperparatiroidili hastalarda meydana gelen insülin direncindeki artış, bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitusla sonuçlanmaktadır. PTH ile glukoz ve insülin metabolizması arasında bir ilişki için ön görülen mekanizmalar, intrasellüler serbest

Ca'un artışı ve buna bağılı olarak insülin bağımlı glukoz transportunun azalması ile insülin duyarlılığının azalması(95), plazma fosfat seviyelerinin azalması ve insüline bağımlı glukoz transportunun fosfat geri alımı ile yakından ilişkili olması nedeni ile insülin duyarlılığında azalma(96), insülin reseptör sayılarında azalma(97) ve PTH'nın direk etkisi(98) olarak özetlenebilir.

Parathormon ve Ateroskleroz

Şiddetli ve orta derecede şiddetli primer hiperparatiroidili (PHPT) hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite İskandinavya da yapılan çalışmalar ile iyi bir şekilde gösterilmiştir(99-101). Bu yüksek mortalite paratiroidektomiden sonra azalmakta ancak cerrahiden sonra uzun süre devam ettiğinden PHPT'nin kardiyovasküler sistem üzerinde kalıcı hasar yaptığını işaret etmektedir(102). Koroner arter hastalığının klinik semptomlarından önce vasküler endotelial ve kas hücrelerindeki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler bozulmuş vazoreaktiviteye yol açabilir. Arteriyel damar duvarındaki değişikliğin patogenezindeki erken olaylar endotelial fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler risk faktörlerinden en önemlisi olan ateroskleroz için kritik bir faktördür ve damar duvarının bozulması ile ilişkilidir(103,104). Geçmiş dönemde yapılan hayvan çalışmalarında endotelin PTH için hedef organlardan birisi olduğu ve PTH'nın non-siklooksijenaz endotelial bağımlı relaxing faktörün üretiminde düzenleyici olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur(105,106). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vasküler endotel hücrelerinde PTH reseptör ekspresyonunu göstermişlerdir(107). Bu çalışmalardan sonraki yıllarda yapılan klinik çalışmalarda ise PTH yüksekliğinin Ca düzeylerinden bağımsız olarak endotelial disfonksiyonu artırdığı ve bunun da PTH yüksekliğinin arter duvarının elastik özelliklerini kötüleştirici etki gösterdiği saptanmıştır(108). Diğer taraftan PHPT'nin damar duvarındaki yapısal değişiklikler ile ilişkili olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada intima media kalınlığında artış saptanmış iken, diğer çalışmalarda bu desteklenmemiştir(91,94,109). Son yıllarda yapılan çalışmalardan Smith ve arkadaşları hafif-orta derecede PHPT'si olan hastalarda arteriyel sertliği artmış olarak bulmuşlardır. Fonksiyonel ve yapısal damarsal değişikliklerin değişmiş Ca dengesi ile birlikte metabolik ve lipid denge bozukluklarının da etki edebileceğini ileri sürmüşlerdir(110-113).

2.6. Ateroskleroz ve Risk Faktörleri

Kronik inflamasyonun aterosklerozun tüm evrelerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle son yıllardaki çalışmalar, vasküler inflamatuvar göstergelerin plazma düzeyleri ile ileride gelişebilecek kardiyovasküler olay riski arasındaki muhtemel ilişki üzerine yoğunlaşmıştır. Literatürde, yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP), homosistein, fibrinojen, lipoprotein-a gibi biyokimyasal göstergelerin artmış konsantrasyonlarının ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.6.1.Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein(hs CRP)

Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu ilişkinin saptanması, inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemedeki rolünü gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir. CRP sentezi, hepatositlerde, IL-6 tarafından uyarılır. C-reaktif proteinin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı saptanmıştır. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur. Yüksek duyarlılık CRP ölçümü ile daha düşük plazma değerlerindeki CRP düzeyleri saptanabilmektedir. Yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir(114,115).

2.6.2.Fibrinojen

Karaciğerde, plazma proteini olarak sentezlenen fibrinojen, koagülasyon kaskadında önemli rolü olan bir akut faz reaktandır. Plazma fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi belirlenmiştir. Diğer inflamatuvar belirteçlere göre, inflamatuvar olaylardan daha az etkilenir. Bu nedenle koroner arter hastalığı için daha spesifik bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir(114,116).

2.6.3. Lipoprotein-a (Lp-a)

Lipoprotein-a (Lp(a)), Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL-kolesterol) ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir(117). Lipid içeriği LDL ile aynı olup, apoprotein tipi incelendiğinde LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahiptir. Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik olayların hızlanmasında önemli rolünün olduğu saptanmıştır(114,117). Lp(a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan koroner arter hastalığını (KAH) ortaya koymada klinik bir önemi olduğu rapor edilmiştir. Lp (a) yapısal olarak % 89 oranında plazminojenle homolog olduğundan fibrindeki plazminojen reseptörlerine bağlanır, böylece reseptör düzeyinde plazminle yarışır ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak, aterom plağının trombojenitesini artırır(118-121). Yüksek Lp (a) düzeyleri brakial arterin vazodilatasyon yanıtı ve karotis intima-media kalınlığı ile değerlendirilen erken ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur(122-125).

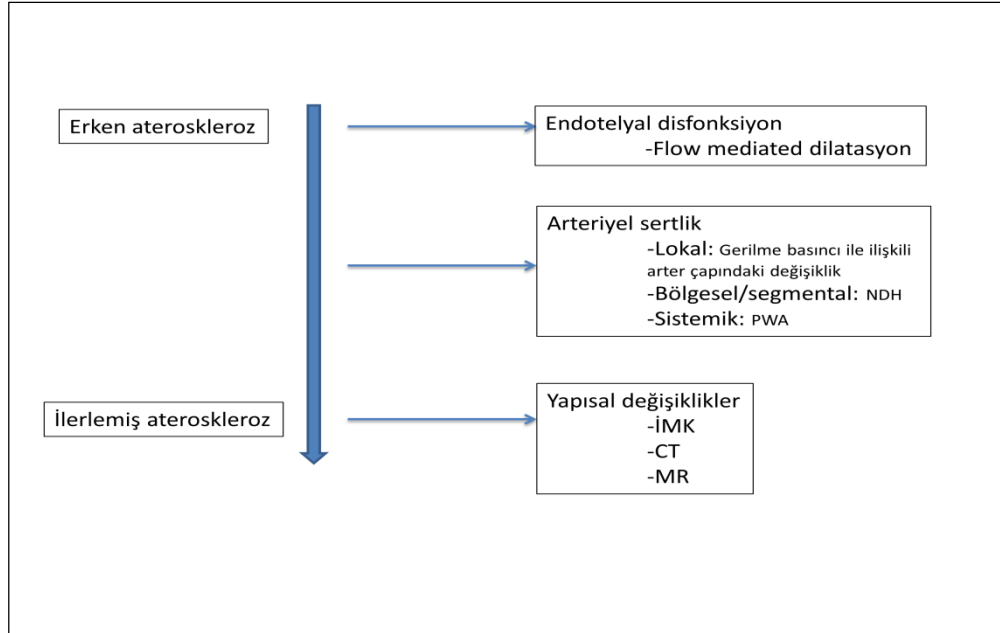
2.6.3.Homosistein

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Homosisteinin, etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonuna da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır(126,127). Homosistein yüksekliğinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır(126).

2.7. Ateroskleroz ve Erken Dönem Göstergeleri

Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayan ve uygun bir şekilde tedavi edilmezse potansiyel olarak katastrofik komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Bireylerde hızlanmış ateroskleroz erkenden saptanırsa yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedaviler ile hastalık progresyonu geri döndürülebilir veya değiştirilebilir. Son yıllarda hızlanmış ateroskleroza saptamada çeşitli noninvaziv metodlar geliştirilmiş ve bu metodlar araştırmalarda ve klinik pratikte

kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik ve arteriyel remodeling gibi erken ateroskleroz göstergelerini değerlendirmeye imkan sağlar(128). Bu yöntemlerden her biri aterosklerotik sürecin farklı aşamalarını değerlendirmek için kullanılabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Aterosklerotik süreçteki farklı aşamaların noninvaziv ölçümler ile bağlantısı.

2.7.1. Akım Aracılı (FMD) ve Nitrogliserinle Uyarılan Vazodilatasyon(NID)

Endotel işlev bozukluğu tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) salınımı, bölgesel biyoaktivitesi ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır(129). Damar duvarındaki erken ve esas olarak fonksiyonel değişiklikler endotelial fonksiyonun göstergesi olan akım aracılı dilatasyon(FMD) ve nitrogliserinle uyarılan dilatasyon(NID) ile ölçülebilir(130). Bu testler farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelial nitrik oksit salınımını dolaylı yoldan ölçerler.

2.7.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

İntima media kalınlığı ise karotis arterdeki aterogeneze bağlı kronik vasküler kalınlaşmayı yansıtır. Karotis arter intima media kalınlığı kardiyovasküler sistem hastalıklarında arteriyel damar duvarının yapısal komponentlerinin durumunu

yansıtan, araştırmalarda ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir göstergedir(131). KİMK'daki artış ilerlemiş hastalıkta görülen fokal ateromatöz plak gelişmeden önce ortaya çıkan aterosklerozun erken safhasında meydana gelir. Tüm epidemiyolojik çalışmalar KİMK ölçümünün kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörleri üzerindeki prediktif değerinin kardiyovasküler ve serebrovasküler sonuçlar ile uyumlu olduğunu göstermiştir(132). Bundan başka KİMK'deki progresyonun çeşitli girişimler ile geciktirilmesi hatta geri döndürülmesi mümkündür ve bu sağkalım üzerinde etkili olarak bulunmuştur(133). Karotis İntima media kalınlığı(KİMK) 1986 yılında Pignoli tarafından tanımlanmış ve aterosklerozun görüntülenmesinde literatürde oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır(134). KİMK ölçümü patoloji ile direkt olarak uyumludur ki bu arteriyel duvarın kalınlığına işaret eder ve ultrason teknolojisi kullanılarak tam doğru bir şekilde görüntülenir(135,136). Klinik çalışmalarda KİMK ölçümü geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile paralellik gösterdiğinden damar duvarı biyolojisi üzerindeki risk faktörlerini değerlendirmede kullanılan invaziv olmayan tutarlı bir yöntem olarak kabul görmüştür(137). Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı 37.000 kişiyi kapsayan bir meta analizde KİMK'deki 0,1 mm'lik artışın myokard infarktüsü riskinde %10'dan %15 ve stroke riskinde %13'den %18'e çıktığını göstermişlerdir(132).

Bu çalışmada amacımız, postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda kullanılan eksojen, intermittan ve düşük doz parathormon analogu tedavisinin glukoz toleransı, inflamasyon belirteçleri ve erken ateroskleroz belirteci olan endotel fonksiyonları üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında takip edilen ve postmenopozal osteoporoz tanısı olan hastalarda yapılması planlandı. Çalışmaya,

1. 65 yaş üzerinde,
- 2- DEXA ölçümlerinde L1-L4 veya femur boyun T skoru -4 ve altında olan,
- 3-Torakal ya da lomber vertebralarda iki veya daha fazla kompresyon fraktürünün saptanması kriterlerinin tümüne sahip 23 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta dahil edildi.

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unda değerlendirildi ve 02.04.2012 gün ve 88 sayılı etik kurul kararı ile onaylandı.

Çalışmaya teriparatid tedavisi için uygun postmenopozal osteoporozlu 23 hasta alındı. Tedavi öncesi glukoz(glu), kreatinin(cre), kalsiyum(Ca), düzeltilmiş kalsiyum(Düz Ca), fosfor(P), albumin(alb), alkalen fosfataz(ALP), düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) kolesterol, trigliserid(TG), insülin(ins), C-peptid(C-pep), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance(HOMA-IR), hs-CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen, Homosistein, parathormon(PTH), lipoprotein-a, 25-OH D₃, osteokalsin, deoksipiridinyum, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrar kalsiüri, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, karotis intima-media kalınlığı(sağ-sol), brakial arter bazal çapı değerlendirildikten sonra, akım aracılı dilatasyon ve nitrogliserin ile uyarılan dilatasyon ile değerlendirmeler yapıldı. Hastalara teriparatid 20 µg/sc/gün ve kalsiyum karbonat (1000 mg elementer kalsiyum içeren)+ 880 IU kolekalsiferol tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında sadece osteokalsin ve deoksipiridinyum değerlendirmeleri yapılırken, 6. ayda bazal incelemelerin tümü tekrarlandı.

Tüm olguların vücut kitle indeksi(VKI):ağırlık(kg)/boy(m²) olarak hesaplandı.

C-peptid, insülin, parathormon düzeyleri ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle E170 Roche cihazında çalışıldı.

Glukoz, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, albumin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı, kreatinin

ölçümü enzimatik kolorimetrik test yöntemiyle, lipoprotein-a, Hs-CRP düzeyleri immünotürbidometrik yöntemle Roche modular cihazında çalışıldı.

Homosistein, osteokalsin, deoksipiridinyum düzeyleri kemiluminisans yöntemi ile Siemens Immulite 2000 cihazı ile çalışıldı. Deoksipiridinyum düzeyi, spot idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı.

Sedimentasyon düzeyi, eritrositlerin saatteki çökme hızı, Vacuplus ESR 120 cihazı ile ölçüldü.

Fibrinojen düzeyi Simens BCSXP analizörü ile ölçüldü.

25(OH)vitamin D₃ ölçümü High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analizi kullanılarak kromatografi metodu ile yapıldı.

BMD ölçümü DEXA yöntemi ile Hologic marka cihaz kullanılarak lomber vertebra, total femur ve proksimal femur bölgelerinden yapıldı. L1-L4 vertebra ve femur boynu T skorları saptandı.

Kreatinin klirensi, kalsiüri ve idrar Ca/Cre ölçümü için, tüm hastalara sabah 08.00'den ertesi gün 08.00'e kadar uygun koşullarda 24 saatlik idrar toplatıldı ve toplam idrar volümleri ölçüldü.

Kreatinin klirensi (ml/dk) = (İdrar kreatinini x idrar volümü(litre)) / (Serum kreatinini x1440) formülü ile hesaplandı.

Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) Toshiba Doppler Ultrasonografi(usg) cihazı kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Her hasta sedye üzerinde supin pozisyonunda yattıktan sonra common carotid arter (CCA) USG'de görüntülendi ve ölçüm bifurkasyon yeri dilatasyonun 1 cm proksimalinden longitudinal olarak 1,5 cm'lik damar segmentinden yapıldı. USG probu arter duvarına vertikal olarak yerleştirilip CCA'nın anterior ve posterior duvarı net bir şekilde görüldü ve takiben ölçüm yapıldı.

Brakial Arterde FMD ve NID'nin Değerlendirilmesi

Brakial arterde geçici iskemi sonrası ortaya çıkan FMD ölçümü için tüm hastalar işlem öncesindeki son 12 saat boyunca sigara ve kafein içeren içecekler içmemeleri konusunda uyarıldılar. Ultrasonografik inceleme sabit oda ısısında hastalar sırtüstü yatar pozisyondayken yapıldı. Sağ brakial arterden ölçüm alındı. Brakial arterin en iyi şekilde görüntülenebilmesi için hastaların kolları ekstansiyon

pozisyonunda sabit tutularak arterin antekubital fossanın 2 ile 5 cm üzerinde kalan kısmı uzunlamasına incelendi ve brakial arter longitudinal kesitle anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonda değerlendirildi. Uygun prob yerleşimi sonrasında ölçümler için cilt üzerine işaret konuldu. Ölçümler boyunca kol aynı pozisyonda tutuldu. Brakial arter bazal çap ölçümleri kaydedildikten sonra aynı kola yerleştirilen manşon sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkana kadar şişirildi ve geçici iskemi oluşabilmesi için bu basınç altında 5 dakika beklenildi. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide 60. saniyede tekrar arteriyel çap ölçüldü. On dakika beklemeden sonra endotelden bağımsız olan NID'ı değerlendirmek için, 0.4 mg dilaltı nitrogliserin uygulaması sonrası 4. dakikada ölçüm tekrarlandı. FMD ve NID yüzde değişimleri, geçici iskemi sonrası brakial arter çapında ortaya çıkan değişimlere bakılarak hesaplandı ($[(\text{Son çap} - \text{bazal çap})/\text{bazal çap}] \times 100$).

İstatistiksel yöntem olarak:

1. Analizlerde SPSS for Windows 15.0 kullanıldı.
2. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Normalite Testleri ile test edildi.
3. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen verilere ise parametrik olmayan testler uygulandı
4. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı
5. Grup sayısı 3 ve daha fazla olan değişkenlerde Paired Sample T-Test kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyen verilerde ise Wilcoxon Signed Ranks Testi ve Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank testi kullanıldı.
6. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı.
7. Ortalama \pm standart sapma olarak veriler özetlendi.
8. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

- Çalışma, teriparatid tedavisi alan yaşları 65-89 (yaş ortalaması:75±6) arasında değişen 23 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta ile yapılmıştır.
- Çalışmaya katılan hastaların yapılan DEXA incelemesinde L1-L4 T skoru ortalaması: $-4,5 \pm 0,8$, femur boyun T skoru ortalaması: $-3,2 \pm 0,8$ olarak saptandı.
- Çalışmaya katılan hastaların boy ortalamaları 146 ± 10 cm, vücut ağırlıkları 52 ± 10 kg, vücut kitle indeksleri: $24,8 \pm 5,5$ olarak saptandı.
- Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi bazal değerlendirilmesinde 25 OH D3 vitamini $51,3 \pm 45,8$ nmol/l, parathormon değerleri: $45,6 \pm 15$ pg/ml olarak saptandı(Tablo4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan katılımcıların özellikleri.

Parametre	min	max	ortalama
Yaş	65	89	75.4±6.1
L1-L4 T skoru	-1.7	-5.4	4.5±0.86
Femur Boyun T skoru	-1.7	-5.1	3.2±0.8
Boy (cm)	137	156	146±5
Kilo (kg)	32	73	52.9±10
VKİ (kg/m ²)	15	39	24.8±5.5
PTH (pg/ml)	18	72	45±15
25 OH D vit (nmol/l)	5	125	51±45
SKB (mmHg)	90	140	118±12
DKB(mmHg)	60	90	73±8

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

Parametre	%25	Median	%75	p
cre-tö (mg/dl)	0,645	0,71	0,8375	p<0.01
cre-ts6(mg/dl)	0,71	0,81	0,88	
kalsiyum-tö(mg/dl)	9,2	9,3	9,675	p<0.001
kalsiyum-ts6(mg/dl)	9,9	10	10,2	
düz Ca-tö(mg/dl)	9,025	9,3	9,475	p<0.001
düz Ca-ts6(mg/dl)	9,525	9,8	10	
ALP-tö (U/l)	132,5	186	225,25	p<0.01
ALP-ts6(U/l)	187,5	220,5	245,75	
HDL-tö(mg/dl)	46	51,5	68,25	p<0.05
HDL-ts6(mg/dl)	47	56	67,25	
insulin-tö(uIU/ml)	4,1125	5,345	7,95	p=0.140
insulin-ts6(uIU/ml)	4,7925	6,575	7,8575	
HOMA-IR-tö	0,9025	1,08	1,68	p<0.05
HOMA-IR-ts6	1,1375	1,595	1,8525	
C-pep-tö(ng/ml)	1,5125	1,75	2,3875	p=0.140
C-pep-ts6(ng/ml)	1,66	2,06	2,6275	
hsCRP-tö(mg/L)	0,7025	1,75	2,475	p=0.088
hsCRP-ts6(mg/L)	1,025	2,05	5,15	
sedimentasyon-tö (mm/h)	12,25	19	43,25	p=0.858
sedimentasyon-ts6(mm/h)	9	17	36,5	
kalsiuri-tö(mg/gün)	84,75	161,5	233	p<0.05
kalsiuri-ts6(mg/gün)	77	193	341,25	
İdrar ca/cre-tö	0,16	0,24	0,33	p=0.183
İdrar ca/cre-ts6	0,112	0,28	0,4525	

Wilcoxon Signed Ranks Test

- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, insülin, açlık C-peptid, hs-CRP, sedimentasyon, 24 saatlik idrar kalsiüri, idrar ca/cre düzeyleri istatistiksel açıdan benzer saptandı(p>0,05).
- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan serum Ca ve düzeltilmiş kalsiyum ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı(p<0.001).
- Hastalarda, tedavinin 6. ayında ölçülen HOMA-IR değerinin, tedavi öncesi HOMA-IR değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu saptandı(p<0.05).
- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan kreatinin ve ALP ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı(p<0.01)(Tablo 4.2)

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

Parametre	Mean	SD (\pm)	p
glukoz-tö(mg/dl)	86,56522	12,65926	p<0.01
glukoz-ts6(mg/dl)	92,91304	14,70904	
fosfor-tö(mg/dl)	3,636087	0,530461	p=0.566
fosfor-ts6(mg/dl)	3,693478	0,445998	
albumin-tö(g/dl)	4,153043	0,359525	p=0.194
albumin-ts6(g/dl)	4,243478	0,32168	
LDL-tö(mg/dl)	137,3043	25,6877	p=0.581
LDL-ts6(mg/dl)	134	25,14684	
TG-tö(mg/dl)	112,5652	43,72936	p=0.945
TG-ts6(mg/dl)	113,1739	35,42297	
fibrinojen-tö(mg/dl)	335,8261	73,60129	p<0.01
fibrinojen-ts6(mg/dl)	380,3478	94,00706	
homosistein-tö(umol/L)	14,08522	6,20882	p<0.001
homosistein-ts6(umol/L)	18,66826	7,656114	
lipoprotein-a-tö(mg/dl)	28,76087	18,21931	p=0.503
lipoprotein-a-ts6(mg/dl)	31,54348	22,27634	
Kre-klirens-tö(ml/dk)	64,48696	26,22836	p=0.540
Kre-klirensi-ts6(ml/dk)	59,95652	24,91345	
KİMK-tö-sag(mm)	0,803913	0,188986	p=0.903
KİMK-ts6-sag(mm)	0,8	0,14	
KİMK-tö-sol(mm)	0,858696	0,217764	p=0.710
KİMK-ts6-sol(mm)	0,847826	0,167521	
Brakial arter çap-tö(mm)	3,395652	0,636381	p=0.117
Brakial arter çap-ts6(mm)	3,524348	0,556285	
FMD-tö(mm)	3,821739	0,729232	p=0.583
FMD-ts6(mm)	3,77913	0,541101	
NID-tö(mm)	4,06087	0,727223	p=0.303
NID-ts6(mm)	3,96087	0,540824	

Paired Sample t test

- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan serum glukoz ölçümlerinde, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış olduğu saptandı(p<0.01)
- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum fosfor, albumin, lipoprotein a, 24 saatlik idrar kreatin klirensi, LDL-kolesterol, TG düzeyleri istatistiksel açıdan benzer saptandı(p>0,05).

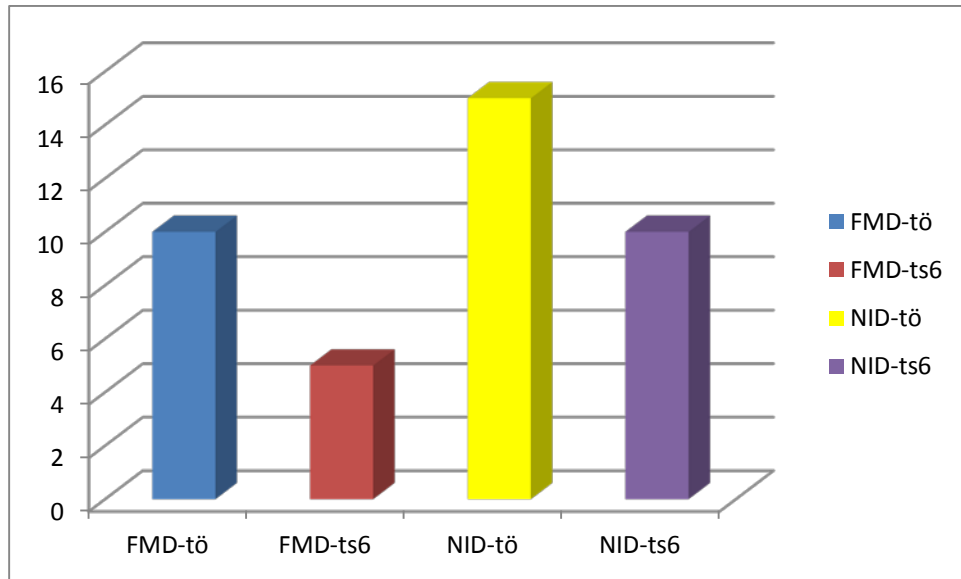
- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan fibrinojen ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı($p<0.01$)
- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan homosistein ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı($p<0.001$)
- Hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan sağ ve sol karotis intima-media kalınlığı ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı($p>0,05$).
- Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan brakial arter bazal çapı , akım aracılı dilatasyon ve nitrogliserin ile uyarılan dilatasyon ile değerlendirmelerinde istatistiksel açıdan fark saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 4.3)

Tablo 4.4. Hastalarda brakial arter çapının, tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD ve NID de yüzde değişimleri

	%25	Median	%75	p
FMD-yüzde artış-tö	6,6	10	20	p=0.007
FMD-yüzde artış-ts6	2,9	5,4	10	p<0.01
NID-yüzde artış-tö	11	15	31	p=0.004
NID-yüzde artış-ts6	7,6	10,5	17,8	p<0.01

Wilcoxon Signed Ranks Test

- Ancak tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan brakial arter bazal ölçümlerine göre akım aracılı dilatasyonda brakial arter çapındaki yüzde artış oranı değerlendirildiğinde, tedavi öncesindeki yüzde artışın, tedavinin 6. ayındaki yüzde artışa göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı. ($p<0.01$)
- Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan brakial arter bazal ölçümlerine göre nitrogliserin ile uyarılan dilatasyonda brakial arter çapındaki yüzde artış oranı değerlendirildiğinde, tedavi öncesindeki yüzde artışın, tedavinin 6. ayındaki yüzde artışa göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı($p<0.01$)(Tablo 4.4)(Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Hastalarda brakial arter çapının, tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD ve NID de yüzde değişimleri

Tablo 4.5. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi

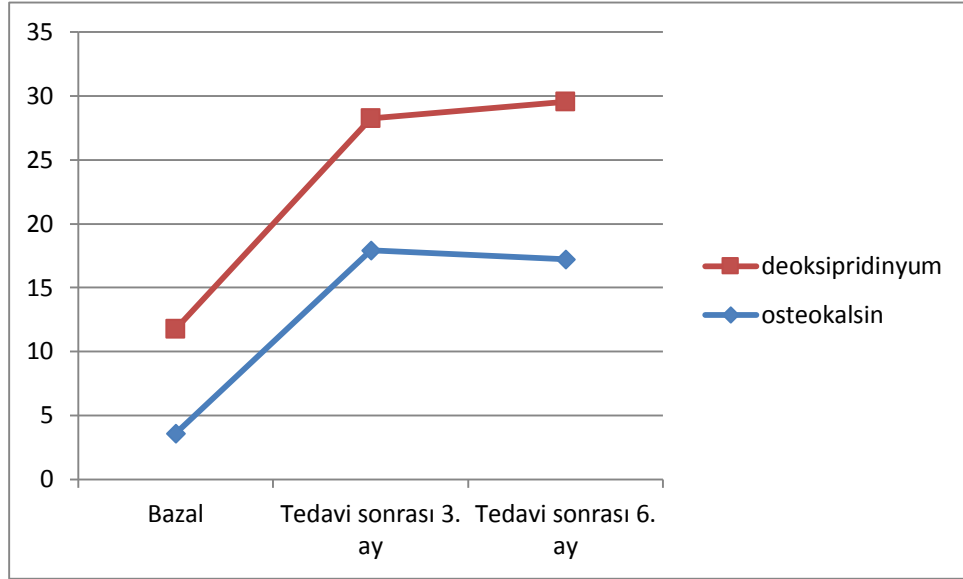
		25%	Median	75%	P
Osteokalsin(ng/ml)	0. GÜN (1)	2	3,61	6,212	1,2-1,3 p<0,001
	3. AY(2)	11,05	17,9	24,325	2,3 (p>0,05)
	6. AY(3)	11,3	17,2	26,225	
deoksipiridinyum (nMDPD)	0. GÜN (1)	6,7	8,13	9,063	1,2-1,3 p<0,001
	3. AY(2)	8,675	10,32	12,38	2,3 (p>0,05)
	6. AY(3)	8,85	12,36	14,09	

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks

- Kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki değerlendirmelerinde, tedavi öncesi döneme göre tedavinin 3. ve 6. ayında ölçülen osteokalsin düzeylerinde istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0,001$)
- Kemik yıkım belirteci olan deoksipiridinyum düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki değerlendirmelerinde, tedavi öncesi döneme

göre tedavinin 3. ve 6. ayında ölçülen deoksipridinyum düzeylerinde istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0,001$)

- Ancak tedavinin 3. ve 6. aylarında yapılan hem osteokalsin hem de deoksipridinyum düzeylerinin ölçümünde istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi

PARAMETRELER ARASI KORELASYONLAR:

❖ YAŞ İLE:

- Bazal albumin: $p:0,027^*$ ($p<0,05$) $r:-0,460$, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal HDL-Kolesterol $p:0,029^*$ ($p<0,05$), $r: 0,455$, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal kalsiüri: $p:0,046^*$ ($p<0,05$), $r:-0,419$, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi brakial arter çapı bazal değerlendirme: $p:0,017^*$ ($p<0,05$), $r:-0,494$, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi FMD: $p:0,04^*$ ($p<0,05$), $r:-0,575$, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- Tedavi öncesi NID: p:0,01** (p<0,01), r: -0,641, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi sonrası 6. ay(TS6) LDL: p:0,043* (p<0,05), r: -0,426, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiüri: p:0,015* (p<0,05), r: -0,500, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin: p:0,009** (p<0,01), r: -0,530 negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme: p:0,03* (p<0,05), r: -0,593, negatif yönde önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD: p:0,002** (p<0,01), r:-0,619, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID p:0,000*** (p<0,001) r: -0,677, negatif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ L1-L4 T SKORU(NEGATİF YÖNDE ARTIŞ) İLE:

- Femur boyun T skoru p:0,010** (p<0,01) r:-0,518 negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Vücut ağırlığı p:0,010** (p<0,01), r:0,519, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal fosfor p:0,006** (p<0,01) r:-0,556, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- PTH p:0,018* (p<0,05), r:0,487, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,05* (p<0,05), r: 0,413, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ FEMUR BOYUN T SKORU(NEGATİF YÖNDE ARTIŞ) İLE:

- Bazal glukoz: p:0,043* (p<0,05), r: 0,426, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal Ca: p:0,016* (p<0,05), r: 0,497, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- Bazal albumin: p: 0,016* (p<0,05), r: 0,496, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 osteokalsin: p:0,008** (p<0,01), r: -0,538, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,039* (p<0,05), r: -0,433, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ VÜCUT AĞIRLIĞI İLE:

- Vücut Kitle İndeksi(VKİ) p:0,000 *** (p<0,001) ,r: 0,867, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- SKB: p:0,016* (p<0,05), r: 0,498, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal düzeltilmiş Ca: p: 0,034* (p<0,05), r:-0,443, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi FMD p:0,014* (p<0,05), r: 0,507, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi NID p:0,044* (p<0,05), r: 0,424, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p:0,001*** (p<0,001), r:0,655, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,000*** (p<0,001), r:0,679, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID: p:0,001*** (p<0,001), r:0,666, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ VKİ İLE:

- TS 6 TG: p:0,005** (p<0,01), r: 0,568, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 HOMA-IR p:0,014* (p<0,05), r: 0,505, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p: 0,006** (p<0,01), r: 0,556, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

- TS6 FMD p:0,007** (p<0,01), r:0,547, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID p:0,008** (p<0,01), r: 0,538, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ SKB İLE:

- DKB: p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,744, pozitif yönde,ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal fosfor p: 0,013* (p<0,05), r: -0,508, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal HsCRP: p:0,016* (p<0,05), r: -0,495, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p: 0,005** (p<0,01), r: 0,563, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,002** (p<0,01), r:0,613, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID p:0,005** (p<0,01), r: 0,566, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ DKB İLE:

- Bazal fosfor p: 0,032* (p<0,05), r: -0,448, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL GLUKOZ İLE:

- TS6 glukoz: p:0,000*** (p<0,001), r:0,706, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fosfor: p: 0,014* (p<0,05), r: 0,504, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL KREATİNİN İLE:

- Bazal kalsiyum: p: 0,024* (p<0,05), r: 0,470, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- Bazal HDL: p: 0,005** (p<0,01), r: 0,561, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal sedimentasyon p:0,036* (p<0,05), r: -0,440, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal homosistein: p: 0,001*** (p<0,001), r: 0,635, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal kalsiüri: p:0,045* (p<0,05), r: -0,422, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL KALSİYUM İLE:

- Bazal düzeltilmiş Ca: p:0,002** (p<0,01), r:0,611, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal albumin: p:0,000*** (p<0,001) r:0,728, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal homosistein p: 0,034* (p<0,05), r:0,444, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM İLE:

- Bazal FMD yüzde artış: p: 0,009** (p<0,01), r: -0,529, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal NID yüzde artış: p: 0,032* (p<0,05), r:-0,448, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL ALP İLE:

- Bazal LDL: p: 0,027* (p<0,05), r: -0,460, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal sedimentasyon p: 0,048* (p<0,05), r: 0,418, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi sonrası 3. ay (TS3) osteokalsin: p:0,007** (p<0,01), r: 0,550, pozitif yönde çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 albumin: p: 0,02* (p<0,05) 9, r: -0,455, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- TS6 ALP: p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,683, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 sedimentasyon: p: 0,029* (p<0,05), r: 0,456, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL LDL KOLESTEROL İLE:

- Bazal TG: p:0,012* (p<0,05), r: 0,513, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 albumin: p:0,002** (p<0,01), r: 0,482, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL HDL İLE:

- TS6 kreatinin: p: 0,018* (p<0,05), r: 0,487, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 HDL kolesterol p:0,000*** (p<0,001), r: 0,823, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL TG İLE:

- TS6 TG: p: 0,030* (p<0,05), r: 0,447, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 lipoprotein a: p: 0,048* (p<0,05), r: 0,416, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD yüzde artış: p: 0,032* (p<0,05), r: -0,447, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL İNSÜLİN İLE:

- Bazal HOMA-IR: p:0,000*** (p<0,001) r:0,979, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal C-peptid p: 0,003** (p<0,01), r: 0,594, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 insülin: p:0,021* (p<0,05), r: 0,478, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- TS6 HOMA-IR p: 0,012* (p<0,05), r: 0,517, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 C-peptid. p: 0,046* (p<0,05), r: 0,421, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL HOMA-IR İLE:

- Bazal C-peptid p: 0,002** (p<0,01), r: 0,605, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal kreatinin klirensi: p:0,019* (p<0,05), r: 0,484, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 insülin: p:0,023* (p<0,05), r: 0,470, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 HOMA-IR p: 0,010** (p<0,01), r: 0,528, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 C-peptid. p: 0,043* (p<0,05), r: 0,426, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 Hs CRP p: 0,031* (p<0,05), r: 0,451, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL C-PEPTİD İLE:

- Bazal homosistein p:0,002** (p<0,01), r: 0,480, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS3 osteokalsin: p: 0,026* (p<0,05), r: 0,463, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 Hs CRP p: 0,00*** (p<0,001), r: 0,751, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 homosistein p: 0,015* (p<0,05), r: 0,499, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL HS-CRP İLE:

- Bazal 24 saatlik idrar Kalsiyum/kreatinin p:0,025* (p<0,05), r:0,466, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- Bazal KİMK sol: p: 0,039* (p<0,05), r: 0,432, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 albumin p: 0,012* (p<0,05), r: -0,514 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID yüzde artış: p: 0,041* (p<0,05), r: -0,429 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL SEDİMENTASYON İLE:

- Bazal fibrinojen p: 0,002** (p<0,01), r: 0,612, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- PTH: p: 0,014* (p<0,05), r:-0,507 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal kalsiüri: p: 0,012* (p<0,05), r: 0,516 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 sedimentasyon p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,898, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fibrinojen p: 0,004** (p<0,01), r: 0,580, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL FİBRİNOJEN İLE:

- Bazal kalsiüri: p: 0,011* (p<0,05), r: 0,518 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 sedimentasyon p: 0,002** (p<0,01), r: 0,617, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fibrinojen p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,707, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kreatinin klirensi p: 0,002** (p<0,01), r: 0,610, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiüri p: 0,042* (p<0,05), r: 0,427 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL HOMOSİSTEİN İLE:

- TS6 kreatin p:0,000*** (p<0,001), r: 0,678, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 homosistein p: 0,000*** (p<0,001) r: 0,703 pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 osteokalsin p: 0,002** (p<0,01), r: 0,601, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal FMD yüzde artış: p: 0,02* (p<0,05), r: -0,482 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ PTH İLE:

- 25 OH D vitamini : p: 0,03* (p<0,05), r: -0,452 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 sedimentasyon p: 0,017* (p<0,05), r: -0,493 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fibrinojen p: 0,018* (p<0,05), r: -0,490 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL LİPOPROTEİN-a İLE:

- TS6 lipoprotein a: p:0,007** (p<0,01), r: 0,548, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 osteokalsin p: 0,031* (p<0,05), r: -0,449 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ 25 OH D VİTAMİNİ İLE:

- TS6 ALP: p:0,049* (p<0,05), r: -0,415 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 lipoprotein a: p:0,005** (p<0,01), r: 0,561, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin p:0,023* (p<0,05), r: -0,472 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL DEOKSİPİRİDİNYUM İLE:

- Tedavi öncesi brakial arter bazal değerlendirme p: 0,041* (p<0,05), r: 0,429 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID yüzde artış: p: 0,047* (p<0,05), r: -0,418 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL 24 SAATLİK İDRAR KALSİÜRİ İLE:

- TS6 sedimentasyon p: 0,046* (p<0,05), r: 0,421 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fibrinojen p: 0,032* (p<0,05), r: 0,449 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiüri: p: 0,001*** (p<0,001), r: 0,636, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin p:0,005** (p<0,01), r: 0,567 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL KİMK SAĞ İLE:

- Bazal KİMK sol: p:0,000*** (p<0,001), r: 0,788, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Bazal NID: p: 0,028* (p<0,05), r: -0,457 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fosfor p: 0,024* (p<0,05), r: 0,469 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiüri: p: 0,038* (p<0,05), r: 0,436 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sağ: p:0,002** (p<0,01), r: 0,602, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sol: p:0,002** (p<0,01), r: 0,607, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi NID yüzde artış: p: 0,039* (p<0,05), r: -0,433 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ BAZAL KİMK SOL İLE:

- Bazal NID: p: 0,004** (p<0,01), r: -0,570, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sağ: p:0,015* (p<0,05), r: 0,502 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sol: p:0,000*** (p<0,001), r: 0,773, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi NID yüzde artış: p: 0,046* (p<0,05), r: -0,419 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ ÖNCESİ BRAKİAL ARTER BAZAL DEĞERLENDİRMESİ İLE:

- Tedavi öncesi FMD p:0,000*** (p<0,001), r: 0,824, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi NID p:0,000*** (p<0,001), r: 0,825, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p:0,000*** (p<0,001), r:0,807, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,000*** (p<0,001), r:0,780, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID: p:0,000*** (p<0,001), r:0,682, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi sonrası NID yüzde artış: p: 0,002** (p<0,01), r: -0,604, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ ÖNCESİ FMD İLE:

- Tedavi öncesi NID p:0,000*** (p<0,001), r: 0,943, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p:0,000*** (p<0,001), r: 0,851, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,000*** (p<0,001), r: 0,874, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

- TS6 NID: p:0,000*** (p<0,001), r: 0,787, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi sonrası NID yüzde artış: p: 0,025* (p<0,05), r: -0,466 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ ÖNCESİ NID İLE:

- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p:0,000*** (p<0,001), r: 0,805, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD p:0,000*** (p<0,001), r: 0,832, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID: p:0,000*** (p<0,001), r: 0,782, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (3. AY) DEOKSİPİRİDİNYUM İLE:

- TS6 glukoz p:0,018* (p<0,05), r: 0,489 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) GLUKOZ İLE:

- TS6 fosfor p: 0,024* (p<0,05), r: 0,468 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiüri p: 0,011* (p<0,05), r:0,518 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) KALSİYUM İLE:

- TS6 düzeltilmiş kalsiyum p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,718, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 albumin p: 0,041* (p<0,05), r: 0,429 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 TG: p: 0,016* (p<0,05), r: 0,496 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 sedimentasyon p: 0,048* (p<0,05), r: -0,417 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

- TS6 fibrinojen p: 0,037* (p<0,05), r: -0,438 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin p:0,004** (p<0,01), r: 0,582, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sağ: p: 0,038* (p<0,05), r: 0,435 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM İLE:

- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin p:0,017* (p<0,05), r: 0,493 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 KİMK sağ: p: 0,04* (p<0,05), r: 0,431 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) HDL KOLESTEROL İLE:

- TS6 sedimentasyon: p: 0,026* (p<0,05), r: -0,464 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 fibrinojen p: 0,01** (p<0,01), r: -0,523, negatif yönde, yüksek çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) İNSÜLİN İLE:

- TS6 HOMA-IR: p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,968, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 C peptit p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,923, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 Hs CRP p: 0,009** (p<0,01), r: 0,532, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 deoksipiridinyum: p: 0,021* (p<0,05), r: 0,479 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID: p: 0,041* (p<0,05), r: 0,429 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) HOMA-IR İLE:

- TS6 C peptit p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,863, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 Hs CRP p: 0,014* (p<0,05), r: 0,506 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 deoksipiridinyum: p: 0,03* (p<0,05), r: 0,452 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 brakial arter bazal değerlendirme p:0,02* (p<0,05), r: 0,480 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD: p: 0,047* (p<0,05), r: 0,419 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID p: 0,016* (p<0,05), r: 0,497 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) C-PEPTİT İLE:

- TS6 Hs CRP p: 0,003** (p<0,01), r: 0,594, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 deoksipiridinyum: p: 0,006** (p<0,01), r: 0,556, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) SEDİMENTASYON İLE:

- TS6 fibrinojen p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,689, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) FİBRİNOJEN İLE:

- Tedavi sonrası FMD yüzde artış: p: 0,028* (p<0,05), r: -0,459 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) HOMOSİSTEİN İLE:

- Tedavi sonrası FMD yüzde artış: p: 0,006** (p<0,01), r: -0,556, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) OSTEOKALSİN İLE:

- Tedavi öncesi FMD yüzde artış: p: 0,007** (p<0,01), r: -0,546, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.
- Tedavi öncesi NID yüzde artış: p: 0,019* (p<0,05), r: -0,487 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) 24 SAATLİK İDRAR KALSİYÜRİ İLE:

- TS6 24 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin p:0,000*** (p<0,001), r: 0,871, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) SAĞ KİMK ÖLÇÜMÜ İLE:

- TS6 KİMK sol p:0,000*** (p<0,001), r: 0,780, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) BRAKİAL ARTER BAZAL DEĞERLENDİRME İLE:

- TS6 FMD: p:0,000*** (p<0,001) r:0,926, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,937, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 FMD yüzde artış: p: 0,043* (p<0,05), r: -0,425 negatif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.
- TS6 NID yüzde artış: p: 0,009** (p<0,01), r: -0,531, negatif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) FMD İLE:

- TS6 NID p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,917, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ ÖNCESİ FMD YÜZDE ARTIŞ ORANI İLE:

- Tedavi öncesi NID yüzde artış: p: 0,000*** (p<0,001), r: 0,855, pozitif yönde, ileri düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ ÖNCESİ FMD YÜZDE ARTIŞ ORANI İLE:

- TS6 NID yüzde artış: p: 0,017* (p<0,05), r: 0,493 pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki saptandı.

❖ TEDAVİ SONRASI (6. AY) FMD YÜZDE ARTIŞ ORANI İLE:

- TS6 NID yüzde artış: p: 0,008** (p<0,01), r: 0,537, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki saptandı.

* p<0,05 önemli düzeyde fark

** p<0,01 çok önemli düzeyde fark

*** p<0,001 ileri düzeyde fark

5. TARTIŞMA

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır(8). Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı popülasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükü nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Osteoporozda primer amaç kırıkları engellemektir. Bu nedenle birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir(44). 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(71).

Yapılan klinik çalışmalar TPTD tedavisinin mineral metabolizması üzerine etkilerinin olduğunu göstermiştir. Neer ve ark. 1637 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde yaptıkları çalışmada plasebo, TPTD 20 µg/gün (TPTD 20) ve TPTD 40µg/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

gerekmıştır(73). Orwoll ve ark. yaş ortalamaları 59 olan 437 erkek hasta ile plasebo grubu, TPTD 20 µg/gün (TPTD 20) ve TPTD 40µg/gün (TPTD 40) 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 grubunda 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(138). Satterwhite ve ark. 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 55 hastada peristan 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(139). 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 tedavisi serum kalsiyum düzeylerinde nadiren yükselmelere neden olmaktadır. Klinik çalışmalarda ortalama 24 saatlik idrar Ca atılımının, TPTD tedavisi boyunca hafifçe artış gösterdiği fakat hiperkalsiürinin 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(140). Çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6'ncı ayda serum Ca, düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin normal aralıklar içinde ancak istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde

artış gösterdiğini tespit ettik. Aynı zamanda hastalarda normal aralığın üstünde seyreden serum Ca seviyeleri gözlenmedi. Bu bulgular TPTD tedavisinin Ca seviyelerini klinik bulgulara neden olmaksızın hafif düzeyde artırdığını göstermektedir. Ayrıca literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, 24 saatlik idrar Ca atılımında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda hiçbir hastada teriparatid tedavisini kesmeye neden olacak hiperkalsemi gözlenmemiştir. Çalışmamızda hastalara TPTD 20 µg/gün tedavisine ek olarak 1000 mg Ca ve 880 ünite 25-hidroksivitamin D desteği uygulanmıştır. İdrar Ca atılımındaki artış, TPTD tedavisinin etkisi ile veya TPTD tedavisinin beraberinde kullanılan kalsiyum ve D vitamini ile ilişkilendirilebilir.

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(32).

Anastasilakis ve ark. 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 olduğu 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 tedavisi ile kemik yapımının uyarılmasına bağlı olarak kemik yapım belirteçlerinden tALP düzeylerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir(141,142). Çalışmamızda, 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. Yine çalışmamızda, tedavi öncesi çalışılan ALP düzeyi ile kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsinin tedavinin 3. ayındaki ölçümü arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Tedavi başında ALP düzeyi ne kadar yüksek saptanırsa o hasta grubunun TPTD tedavisinden daha fazla fayda görebileceği sonucu çıkarılmıştır.

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 hiperparatiroidizimin anormal glukoz metabolizması ve artmış Diyabetes Mellitus(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 olduğu gözlenmiştir(3). Procopio ve ark. 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. Yapılan çalışmada PHPT grubunda kontrol grubuna göre insülin direnci göstergelerinden HOMA-IR ve insülin duyarlılık indeksinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır(143).

Anastasilakis ve ark. 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(141). 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. HOMA-IR indeksi, glukoz ve insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanan bir belirteçtir. 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 hastaların TPTD tedavisi öncesi ve sonrası glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi için açlık glukoz, açlık insülin, c-peptid düzeyleri ölçüldü ve HOMA-IR indeksi hesaplandı. Hastaların TPTD tedavisi sonrası insülin ve c-peptid düzeylerinde tedavi öncesine göre artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hastaların tedavi sonrası glukoz ve HOMA-IR değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdi. Bu bulgular literatürdeki endojen PTH artışında olduğu gibi tedavi amaçlı verilen düşük doz intermittan ekzojen PTH'nın da diyabetojenik etkileri olduğu bilgisiyle uyumluydu.

Hiperparatiroidi, kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı bilinen bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıklardaki bu artışın nasıl olduğu ise tam olarak anlaşılamamış ve muhtemelen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Damar endotelindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile düz kas hücrelerindeki vasküler reaktivitenin bozulması ve hızlanmış aterosklerozun bu faktörlerden olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir(144).

Subklinik kardiyovasküler hastalıkların değerlendirmesinde, karotis intima media kalınlığı, akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan vazodilatasyonun değerlendirilmesi, klinik araştırmalar dışında günlük pratikte de kullanılmaya

başlayan yöntemlerdendir. Karotis intima media kalınlığı koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar için iyi tanımlanmış bir belirteçtir. KİMK ölçümü etkili, rölatif olarak ucuz, tekrarlanabilir, hastanın radyasyona ve kontrast maddeye maruz kalmaması gibi artıları olan bir yöntemdir. Literatürde PHPT'li hastalarda KİMK kullanılarak yapılan birçok çalışma mevcuttur. Ring ve arkadaşlarının yaptığı, bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan hafif PHPT'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu başlangıçta ve paratiroidektomiden 1 yıl sonra karşılaştırdıkları çalışmada karotis arter intima media kalınlığında gruplar arasında farklılık saptanmamış ve paratiroidektomiden sonra da değişiklik görülmemiştir(145). Walker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise karotis intima media kalınlığını PHPT'li hastalarda daha yüksek bulmuşlardır(146). Ancak bu KİMK'daki farklılık ne Ca, ne de PTH düzeyleri ile korele olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve TPTD tedavisi sonrası hem sağ hem de sol karotis intima-media ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, tedavi sonrası dönemde çalışılan kalsiyum değerleri ile ölçülen KİMK kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Araştırmacılar asemptomatik PHPT'li hastalarda paratiroidektomi öncesi ve sonrası subklinik kardiyovasküler organ hasarını değerlendirdikleri çalışmalarında PHPT'li hastalarda normal kişilere göre KİMK'nı daha yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliğin kalsiüri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası dönemde çalışılan kalsiüri düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre endotel, PTH için hedef organdır ve parathormonun arter duvarında yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olduğuna dair kanıtlar günümüzde artmaktadır. Parathormon, kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açarak damar duvarında yapısal hasara neden olur ve damar tonusunu etkiler. Hipertansiyon ile artmış PTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hiperparatiroidili hastalarda, gelişen hipertansiyon, vasküler yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ve sol ventrikül hipertrofisi aracılığı ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. Kosch ve arkadaşlarının 19 primer hiperparatiroidili hastada yaptığı bir çalışmada, paratiroidektomiden 6 ay sonra PTH'un normale dönmesiyle birlikte, brakial arterin akım aracılı dilatasyon yanıtında belirgin iyileşme saptanmıştır. Aynı

hasta grubunda brakial arterin nitrogliserine dilatasyon yanıtının ve karotis intima media kalınlığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi döneme göre değişmediği saptanmıştır(147). Baykan ve arkadaşlarının 21 primer hiperparatiroidili hasta ile 27 sağlıklı kontrolün karşılaştırılarak yaptığı bir çalışmada, sağlıklı kontrol ve primer hiperparatiroidili hasta gruplarında ultrasonografi ile brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı değerlendirilmiştir. Hiperparatiroidili hasta grubunda FMD oranının kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Hiperkalsemi, vasküler düz kas hücrelerinin kontraktilesini ve vasküler tonusu artırır. Kalsiyum fazlalığı, miyositlerin hasarlanmasına yol açar. Yine aynı çalışmada FMD ile serum kalsiyumu arasında negatif korelasyon saptanmıştır(148). Bizim çalışmamızda da, düşük doz ve intermittan PTH uygulaması sonrasında, brakial arterin akım aracılı ve nitrogliserine vazodilatasyon yanıtı değerlendirildiğinde tedavi sonrası yapılan ölçümlerde tedavi öncesi ölçümlere göre brakial arterin çapında istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte azalma olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakial arterin bazal ölçümler sonrası çapındaki akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan artış yüzdesi değerlendirildiğinde, tedavi sonrası vazodilatasyon yüzdesinin tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azaldığı saptandı. Bu sonuç eksojen uygulanan PTH tedavisinin endotel üzerine tıpkı endojen PTH artışında olduğu gibi olumsuz etkilerinin olduğu bilgisini desteklemektedir. Ayrıca literatürle uyumlu olarak çalışmamızda serum kalsiyum düzeyleri ile brakial arter çapındaki akım aracılı ve nitrogliserin aracılı artış yüzdesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi dönemde KİMK ölçümü ile NID arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yani, KİMK kalınlığı ne kadar yüksek saptanmışsa, brakial arterin nitrogliserine verdiği dilatasyon yanıtın o kadar düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yaş ile albumin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Yaş ile birlikte D vitamini sentezi ve bunun sonucu olarak da kalsiüri düzeyleri azalmaktadır. Bu bilgiyi destekler şekilde bizim çalışmamızda da yaş ile 25 OH D vitamini düzeyleri ve 24 saatlik idrar kalsiüri düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yaşla birlikte ateroskleroz riski de artar. Bizim çalışmamızda da yaş ile brakial arter bazal çapı ve akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan dilatasyon yanıtı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon,

teriparatid tedavisi sonrası dönemde yapılan ölçümlerde tedavi öncesi dönemde yapılan ölçümlere göre daha belirgin olarak saptanmıştır.

Teriparatid tedavisi, kemik yapımını doğrudan uyararak, kemik yoğunluğunu, kütlesini ve kemik kalitesini arttıran ve vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azaltan anabolik bir tedavi seçeneğidir. Shiraki ve arkadaşlarının 30 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta ile yaptığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmış ve tedavi öncesi ve sonrası kan ve idrarda yapım ve yıkım belirteçlerinin çalışılması planlanmıştır. Bir gruba plasebo, bir gruba 28,2 µg/gün teriparatid, son gruba ise 56,5 µg/gün teriparatid uygulanmış ve tüm gruplardan tedavi öncesi, subkutan enjeksiyondan 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 ve 720 dakika sonra kan örnekleri, 120, 240, 360, 720. dakikalarda ve enjeksiyondan 1 gün sonra idrar örnekleri alınmıştır. Hem kan hem de idrar örnekleri 2, 4, 6, 8, 11, 13 ve 15. günlerde tekrar değerlendirilmiştir. Teriparatid plazma konsantrasyonunun tedaviden 1 saat sonra maximum düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Kalsiyum düzeyinin enjeksiyondan bir gün sonra diğer enjeksiyondan hemen önceki dönemde bazal değerlerine döndüğü, enjeksiyondan 2 gün sonra 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyinin tedavi öncesi bazal değerlerine göre %80 artış gösterdiği saptanmıştır. Osteokalsin düzeyinin ilk 24 saatinde azaldığı ancak takip eden ilk 14 günde düzeyinin %10 oranında artış gösterdiği saptanmıştır. 1 haftadan uzun süreli PTH enjeksiyonunun, kemik yıkımının ve kemik formasyonunun başlamasını aktive ettiği sonucu çıkarılmıştır. Bu nedenle tedavinin erken dönemlerinde hem kemik yıkım hem de kemik yapım belirteçleri tedavi öncesi döneme göre artış gösterir(149). Blumsohn ve arkadaşlarının teriparatid alan 758 postmenopozal osteoporozlu kadın hastanın katılımı ile yaptığı çok merkezli bir çalışmada, kemik yapım ve yıkım belirteçleri tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 6. ayında çalışılmıştır. Kemik yapım belirteçlerinin 1. aydan itibaren artış gösterip 6. ayda en yüksek düzeye ulaştığı saptanmıştır. Bazal değerler ile tedavinin 1. ayında yapılan ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptansa da, 1. ay ve 6. ay arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır(150). McNeilly ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmaya, 138 osteoporozu olan ve teriparatid tedavisi alan hasta dahil edilmiş, sadece 60 hasta 18 aylık tedavi süresini tamamlayabilmişlerdir. Yapılan bu çalışmada kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin

4. ayda tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlam taşıyacak düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır. 18. aya kadar bu artışın ilk döneme göre daha düşük düzeyde olmakla birlikte devam ettiği gözlenmiştir(151). Çalışmamızda, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinden osteokalsin(bazal,3. ve 6. ay), idrar kalsiüri(bazal-6. ay) düzeyi ve deoksipiridinyum(bazal,3. ve 6. ay) düzeyleri çalışıldı. Hastaların tedavinin 6. ayında ölçülen osteokalsin, deoksipiridinyum, ALP ve idrar kalsiüri düzeyleri tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Ancak hem osteokalsin hem de deoksipiridinyum düzeylerinin 3. ve 6. ayda ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. TPTD tedavisi, kemik döngüsünü tedavinin erken dönemlerinden itibaren uyarır. Kemik döngüsündeki bu artış, tedavinin erken dönemlerinde daha belirgin olmakla birlikte, tedavi süresince de devam eder.

Aterosklerotik damar hastalığı günümüzde erişkinlerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz uzun yıllar boyunca sadece damarda lipid depolanması olarak bilinse de günümüzde patogenezinde vasküler endotel hücreleri ve inflamasyonun rol oynadığı karmaşık bir süreç olarak tarif edilebilir. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, insülin direnci, vitamin D eksikliği gibi risk faktörlerinin ateroskleroz etyolojisinde rolü kesinleşmiştir. Genetik yatkınlık ve risk faktörlerinin additif etkisi ile vasküler endotelin yapısı bozulur ve inflamasyon yanıtı başlar. İnflamasyon yanıtında salgılanan en önemli akut faz belirteçleri, yüksek duyarlıklı CRP, lipoprotein a, inflamasyon yanıtının yanısıra trombotik yanıtı gösteren fibrinojendir. Yapılan birçok çalışmada hiperparatiroidinin endotel fonksiyon bozukluğuna ve kardiyovasküler mortalitenin artışına yol açtığı saptanmıştır. Farhnağ ve arkadaşlarının 49 primer hiperparatiroidili hasta ve 49 sağlıklı kontrol ile yaptığı bir çalışmada, paratiroidektomi öncesi ve sonrasında hastalardan hs CRP, homosistein, 25 OH D vitamini düzeyleri çalışılmış ve hastalar paratiroidektomi sonrasında 15±4 ay boyunca takip edilmişlerdir. 25 OH D vitamini düzeyi paratiroidektomi öncesi primer hiperparatiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve paratiroidektomi sonrası artışın anlamlı

olduğu saptanmıştır. Postoperatif dönemde PTH ile 25 OH D vitamini arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Sistolik kan basıncı, trigliserit düzeyleri operasyon öncesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken, paratiroidektomi sonrası kan basıncında ve TG düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır. Operasyon öncesinde hs CRP ve homosistein düzeylerinin kontrol grubunun ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmasa da, takiplerde hs CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır(152). Bollerslev ve arkadaşlarının 116 ılımlı hiperparatiroidisi olan hastada yaptığı 2 yıl süren bir çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmış, ilk grup cerrahiye yönlendirilmiş, 2. grup ise cerrahisiz izleme alınmış ve bu iki grupta kemik yapım-yıkım belirteçleri, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri çalışılmış. Cerrahi yapılan grupta, izlem grubuna göre kemik yıkımının %35 oranında azaldığı, KMY de anlamlı artış olduğu saptanmış. Yine aynı çalışmada, izlem ve cerrahi grubunun CRP, LDL-kolesterol düzeyleri arasında fark saptanmamıştır(153). Bizim çalışmamızda, ateroskleroz risk faktörlerinden fibrinojen ve homosistein düzeylerinin teriparatid tedavisinin 6. ayında tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptandı. Diğer risk faktörlerinden, LDL kolesterol, hs-CRP ve lipoprotein-a düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Yapılan korelasyon incelemelerinde, hs-CRP ile bazal KİMK arasında pozitif, tedavi sonrası 6. ayda brakial arterin NID yüzde artış oranı ile negatif korelasyon ilişkisi olduğu saptandı. Homosistein ile brakial arter FMD yüzde artış oranı arasında negatif korelasyon saptandı. Tedavi sonrası dönemde insülin ve HOMA-IR ile hs-CRP arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Tedavi sonrası dönemde fibrinojen ve homosistein ile brakial arterin akım aracılı dilatasyon yanıt yüzde artışı arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda inflamasyon parametrelerindeki artışa rağmen, bazal KİMK ölçümü ile tedavinin 6. ayındaki KİMK ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. KİMK değişmemesinin nedeni, çalışma süresinin kısa olması ile açıklanabilir.

Jeon ve arkadaşları tarafından yapılan ve teriparatid tedavisinin osteoanabolik etkileri ve lipid metabolizması üzerine etkisini değerlendiren 52 osteoporozu olan hasta ile yapılan bir çalışmada teriparatid tedavisinin 12. ayında

hastalarda HDL kolesterol düzeylerinde tedavi öncesi döneme göre artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da tedavinin 6. ayında ölçülen HDL kolesterol seviyesi, tedavi öncesi bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır(154).

Teriparatid, osteoporozlu hastalarda hem vertebra hem de vertebra dışı kemik kırıklarında belirgin azalmaya yol açan etkin bir tedavi seçeneğidir. Neer ve arkadaşları tarafından yapılan ve teriparatid kullanan osteoporozlu hastaları dahil ettikleri bir çalışmada, vertebra KMY'de %9, femur KMY'de ise %3 oranında artış olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada, 18 aylık tedavi sonrasında, vertebral kırık riski %14 oranında azalmıştır(73). McNeilly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 18 ay süre ile teriparatid kullanan hastalarda vertebra KMY ölçümlerinde %8,3, femur boyun bölgesinin KMY ölçümlerinde ise %3,5 oranında artış gözlenmiştir ve teriparatidin yaşam kalitesinin artışına neden olduğu saptanmıştır(151). Osteoporoz tedavisindeki olumlu etkileri göz önünde bulundurularak, başlangıçta teriparatid, 18 aylık tedavi süresi ile lisans alsa da, teriparatidin 24 aylık uzatma çalışmaları da bulunmaktadır. Bazı ülkelerde 24 aylık kullanım onayı mevcut olan teriparatidin kullanım süresi, Türkiye'de 18 ay ile sınırlıdır. Tedaviye osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla devam edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda, günümüzde osteoporoz tedavisinde vazgeçilmez bir ajan olarak değerlendirilen ve kemik üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada açık bir şekilde gösterilmiş, parathormon analogu teriparatidin, tıpkı endojen parathormon artışında olduğu gibi, glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, subklinik kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan brakial arter akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan dilatasyon yanıtını bozduğu, ateroskleroz patogenezindeki inflamasyon yanıtının artışına yol açtığı saptanmıştır. Teriparatid tedavisinin 18-24 aydan uzun süre kullanımı teklif edilse de, bu bulgular ışığında, teriparatidin, sadece ciddi osteoporozu olan hastalarda kullanılmasının ve tedavi süresinin kısıtlı olarak tutulmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda kullanılan PTH analogu olan Teriparatid tedavisinin, endojen PTH gibi, ateroskleroz, inflamasyon ve glukoz metabolizması üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlı yapılan bu çalışmaya, 23 postmenopozal osteoporoz tanısı olan kadın hasta dahil edildi.

- 1- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, insülin, açlık C-peptid, hs-CRP, sedimentasyon, 24 saatlik idrar kalsiüri, idrar ca/cre düzeyleri istatistiksel açıdan benzer saptandı($p>0,05$)
- 2- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan serum Ca ve düzeltilmiş kalsiyum ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı($p<0.001$). Ancak hiçbir hastada tedaviye ara vermeyi gerektirecek hiperkalsemi gözlenmedi.
- 3- Hastalarda, tedavinin 6. ayında ölçülen HOMA-IR değerinin, tedavi öncesi HOMA-IR değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu saptandı($p<0.05$)
- 4- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan kreatinin, ALP ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış gösterdiği saptandı($p<0.01$)
- 5- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan glukoz ölçümlerinde, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış olduğu saptandı($p<0.01$)
- 6- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fosfor, albumin, lipoprotein a, 24 saatlik idrar kreatin klirensi, LDL-kolesterol, TG düzeyleri istatistiksel açıdan benzer saptandı($p>0,05$)
- 7- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan fibrinojen ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan önemli düzeyde artış olduğu saptandı($p<0.01$)
- 8- Hastalarda, tedavinin 6. ayında yapılan homosistein ölçümlerinin, tedavi öncesi yapılan değerlendirmelere göre, istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı($p<0.001$)

- 9- Hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan sağ ve sol karotis intima-media kalınlığı ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı($p>0,05$)
- 10- Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan brakial arter bazal çapı, brakial arter çapının akım aracılı dilatasyon ve nitrogliserin ile uyarılan dilatasyon sonrası ölçümlerinde istatistiksel açıdan fark saptanmadı($p>0,05$)
- 11- Ancak tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan brakial arter bazal ölçümlerine göre akım aracılı dilatasyonda brakial arter çapındaki yüzde artış oranı değerlendirildiğinde, tedavinin 6. ayındaki yüzde artışının, tedavi öncesindeki yüzde artışa göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük olduğu saptandı($p<0.01$)
- 12- Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan brakial arter bazal ölçümlerine göre nitrogliserin ile uyarılan dilatasyonda brakial arter çapındaki yüzde artış oranı değerlendirildiğinde, tedavinin 6. ayındaki yüzde artışının, tedavi öncesindeki yüzde artışa göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük olduğu saptandı($p<0.01$)
- 13- Kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki değerlendirmelerinde, tedavi öncesi döneme göre tedavinin 3. ve 6. ayında osteokalsin düzeylerinde istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0,001$)
- 14- Kemik yıkım belirteci olan deoksipridinyum düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki değerlendirmelerinde, tedavi öncesi döneme göre tedavinin 3. ve 6. ayında deoksipridinyum düzeylerinde istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0,001$)
- 15- Ancak tedavinin 3. ve 6. aylarında yapılan hem osteokalsin hem de deoksipridinyum düzeylerinin ölçümünde istatistiksel açıdan fark saptanmadı($p>0,05$).
- 16- Yaş ile albumin ve 24 saatlik idrar kalsiüri düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 17- Yaş ile brakial arter bazal çapı ve akım aracılı ve nitrogliserinle uyarılan dilatasyon sonrasında ölçülen brakial arter çapı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

- 18- Vücut ağırlığı ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 19- Vücut kitle indeksi ile trigliserit ve HOMA-IR arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 20- Kalsiyum düzeyi ile bazal FMD ve NID yüzde artış arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 21- Bazal ALP düzeyi ile 3. ayda ölçülen osteokalsin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 22- Bazal TG ölçümüyle, lipoprotein a arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 23- Bazal TG ölçümü ile tedavi sonrası FMD yüzde artış oranı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 24- İnsülin düzeyi ile HOMA-IR ve C-peptid düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 25- C-peptid düzeyi ile homosistein arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 26- Yüksek duyarlıklı CRP düzeyinin, karotis intima media kalınlığı ile arasında pozitif, tedavi sonrası NID yüzde artış oranı ile arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 27- Bazal homosistein düzeyi ile FMD yüzde artış oranı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 28- Bazal karotis intima media kalınlığı (sağ-sol) ile NID sonrası brakial arter çapı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 29- Karotis intima media kalınlığının bazal ölçümü ile bazal NID yüzde artış oranı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 30- Tedavi sonrası dönemde ölçülen kalsiyum düzeyi ile karotis intima media tabakasının tedavi sonrası ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 31- Tedavi sonrası dönemde insülin düzeyinin, HOMA-IR, C-peptid, hs CRP ile arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 32- Tedavinin 6. ayında fibrinojen düzeyinin tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdiği ve tedavi sonrası dönemde ölçülen fibrinojen düzeyi ile FMD yüzde artış arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptandı.
- 33- Tedavinin 6. ayında homosistein düzeyinin tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdiği ve tedavi sonrası dönemde ölçülen

homosistein düzeyi ile FMD yüzde artış arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptandı.

- 34- Çalışmamızda, kemik üzerine olumlu etkileri olan teriparatid tedavisinin 6 ay süre ile kullanımı sonrasında, inflamasyon parametrelerinin arttığı ve ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu, glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Ülkemizde 18 ay kullanım süresi ile onayı olan teriparatid tedavisinin ciddi osteoporozu olan hastalarda kullanılmasının ve tedavi süresinin kısıtlı olarak tutulmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17(3):175-80.
4. 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.
5. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):351-65.
6. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008;31(10): 925-31.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
8. 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.
9. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Am Fam Physician* 2002;66(1):161-2.
10. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006;86(1):77-91.
11. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131-9.
12. Datta HK, Ng WF, Walker JA et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 2008;61(5):577-87.
13. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423(6937):337-42.

14. Kronenberg H, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2008; xix:1911.
15. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press 1996; xx:1398.
16. Silver J, Moallem E, Epstein E, Kilav R, Naveh-Many T. New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3(4):379-85.
17. Fray JCS, Goodman HM, American Physiological Society. The endocrine system. Vol. III, Endocrine regulation of water and electrolyte balance. New York; Oxford: Oxford University Press 2000;736.
18. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277(5333):1827-30.
19. 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.
20. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE et al. Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician* 2008;37(12):1002-5.
21. 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.
22. Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. *Physiol Res* 2003;52(6):657-79.
23. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115(12):3318-25.
24. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):129-36.
25. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
26. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(5):662-72.

27. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5): 453-68.
28. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005;1-4.
29. 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.
30. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527):2010-18.
31. Goltzman D. Discoveries, drugs and skeletal disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(10):784-96.
32. 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.
33. 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.
34. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara 2005;125-145.
35. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(10):739-50.
36. 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.
37. Sindel D. Osteoporoz tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R* 2002;2:12-29.
38. 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.
39. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):S1-34.

40. Bartl R, Frisch B. Osteoporozda laboratuvar 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.
41. Jakob C, Zavrski I, Heider U et al. Bone resorption parameters [carboxyterminal 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
42. Zhang J, Tu Q, Chen J. Applications of transgenics in studies of bone sialoprotein. *J Cell Physiol* 2009; 220(1): 30-4.
43. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):213-7
44. 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.
45. 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.
46. Optimal calcium intake. NIH Consens Statement 1994;12(4):1-31.
47. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359(9322):2018-26.
48. 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.
49. 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.
50. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288(7):872-81.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Mayes SL. Review of postmenopausal osteoporosis pharmacotherapy. *Nutr Clin Pract* 2007;22(3):276-85.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No.5, May, pp 984–992
62. Berning B, Bennink HJ, Fauser BC. Tibolone and its effects on bone: a review. *Climacteric* 2001;4(2):120-36.
63. 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.
64. Haguenaer D, Welch V, Shea B et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD002825.
65. Adachi M, Takayanagi R. Effect of anabolic steroids on osteoporosis. *Clin Calcium* 2008;18(10):1451-9.
66. 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.
67. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD005326.
68. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187(3):311-25.
69. 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.
70. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(6):532-9.
71. 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.
72. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R et al. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002;13(4):267-77.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [(1-34)rhPTH] in postmenopausal osteoporosis *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 3, March 2011, pp 503–511
81. 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.
82. 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.

83. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J ClinEndocrinol Metab* 2010;95(1):151-8.
84. 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.
85. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990;14(6): 829-35
86. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest* 1998;28(4):271-6.
87. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981;141(13):1761-6.
88. Kovacs L, Goth MI, Szabolcs I, Dohan O, Ferencz A, Szilagyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(5):543-7.
89. Rayner HC, Hasking DJ. Hyperparathyroidism associated with severe hypercalcaemia and myocardial calcification despite minimal bone disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6557):1277-8.
90. Stefenelli T, Wikman-Coffelt J, Wu ST, Parmley WW. Calcium-dependent fluorescence transients during ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1990;120(3): 590-7.
91. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):453-9.
92. Bukoski RD, Ishibashi K, Bian K. Vascular actions of the calcium-regulating hormones. *Semin Nephrol* 1995;15(6):536-49.

93. Isales CM, Sumpio B, Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, Du W, et al. Functional parathyroid hormone receptors are present in an umbilical vein endothelial cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(3):654-62.
94. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens* 2000; 13(7):759-64.
95. Yamaguchi T, Sugimoto T. Calcium homeostasis and diabetes mellitus. *Clin Calcium* 2006 Aug;16(8):1270-75.
96. 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.
97. Prager R, Scherthaner 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.
98. 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.
99. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987;102(1):1-7.
100. Ronni-Sivula H. Causes of death in patients previously operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74(1):13-8.
101. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmer M, Rastad J, Akerstrom G. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6 Suppl 2:111-6; discussion 21-4.
102. Hedback G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991;15(3):399-405; discussion 6-7.
103. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.

104. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5):1314-9.
105. Schleiffer R, Xue H, McCarron DA, Bukoski RD. Effect of chronic and subacute parathyroidectomy on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1993;11(7):709-16.
106. Schleiffer R, Pernot F, Jones R. Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995;27(1):16-8.
107. Jiang B, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara T. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31 Suppl 1:142-4.
108. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks AP, Rahn KH. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998;54(1):210-5.
109. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126(6):1049-55.
110. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3515-9.
111. Rosa J, Raska I, Jr., Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res* 2011; 34(3):296-300.
112. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1318-27.
113. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR, et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis* 2011;218(1):96-101.
114. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*. 2011;4(2):16-20.

115. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2005;33(6):360-371.
116. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8(Suppl. 1):S83-7.
117. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999;27(7):483-90
118. Hajjar K.A, Nachman R, The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis, *Annu Rev Med* 47(1996);423–442
119. Deb A, Caplice N, Lipoprotein(a) new insight into mechanisms of atherogenesis and thrombosis, *Clin Cardiol* 27 (2004);258–264.
120. Morrisett J.D, The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep* 2 (2000) (3);243–250.
121. Sangrar W, Bajzar L, Nesheim M.E, et al., Antifibrinolytic effect of recombinant apolipoprotein(a) in vitro is primarily due to attenuation of tPA mediated Glu-plasminogen activation, *Biochemistry* 34 (1995) (15);5151–5157.
122. Schachinger V, Halle M, Minners J, et al., Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation, *J Am Coll Cardiol* 30 (1997) (4);927–934.
123. Schreiner P.J, Morrisett J.D and Sharrett A.R. et al., Lipoprotein[a] as a risk factor for preclinical atherosclerosis, *Arterioscler Thromb* 13 (1993)(6);826–833.
124. Ryu S.K., Hong B.K. and Kwon H.M. et al., Age-related contribution of Lp(a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome a potential role of metabolic disorder in calcified plaque, *Yonsei Med J* 44 (2003) (3);445–453.
125. Peltier M, Peltier M.C.I. and Sarano M.E. et al., Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis, *Chest* 121 (2002) (5);1589–1594.
126. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms and cardio cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49(3):267-82.

127. McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr.* 2000;130(Suppl. 2):S369-72
128. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1): IV31-46.
129. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003;107(25):3243-7.
130. Ter Avest E, Stalenhoef AF, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond)* 2007;112(10):507-16.
131. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
132. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
133. Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1):3-12.
134. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6):1399-406.
135. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(4):482-6.
136. Gamble G, Beaumont B, Smith H, Zorn J, Sanders G, Merrilees M, et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102(2):163-73.

137. Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Kucukoglu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23(5):557-67.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Neunteufl T, Heher S, Prager G, Katzenschlager R, Abela C, Niederle B, et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(2):229-33.
145. Ring M, Farahnak P, Gustavsson T, Nilsson IL, Eriksson MJ, Caidahl K. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not

- directly related to parathyroid hormone, calcium, or vitamin D. *PLoS One* 2012; 7(7):39519.
146. Walker MD, Rundek T, Homma S, Di Tullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2012;167(2):277-85.
 147. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, et al, Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy, *Cardiovascular Research* 47 (2000) 813–818
 148. Baykan M, Erem C, Erdoğan T, et al Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism, *Int J Cardiovasc Imaging* (2007) 23:323–328
 149. Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T, Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women, *Osteoporos Int* (2013) 24:219-226
 150. Blumsohn A , Marin F , Nickelsen T, et al, Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide, *Osteoporos Int* (2011) 22:1935–1946
 151. McNeilly T, McNally C, Finch M, et al, Recombinant PTH: A Study of the Outcome of Teriparatide Therapy for 138 Patients with Osteoporosis, *Ulster Med J* 2013;82(2):89-93
 152. Farahnak P, Larfars G, Sten-Linder M, Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers, *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011,96(7):2112-2118
 153. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Effect of Surgery on Cardiovascular Risk Factors in Mild Primary Hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, July 2009,94(7):2255-2261
 154. Jeon YK, Kim KM, Kim KJ, Kim IJ, Lim SK, Rhee Y. The Anabolic Effect of Teriparatide is Undermined by Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Calcif Tissue Int*. 2013 Aug 2

