

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RALOKSİFEN VE RİSEDRONATIN SERUM BİYOKİMYASAL**  
**BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDURRAHMAN YETER**

**AFYONKARAHİSAR - 2008**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RALOKSİFEN VE RİSEDRONATIN SERUM BİYOKİMYASAL**  
**BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ABDURRAHMAN YETER**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. VURAL KAVUNCU**

**AFYONKARAHİSAR – 2008**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Raloksifen ve Risedronat'ın serum biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Abdurrahman YETER

**Tez Savunma Tarihi** :

**Tez Kabul Tarihi** :

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Vural KAVUNCU

İş bu çalışma jürimiz tarafından FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**  
Prof. Dr. Vural KAVUNCU

**ÜYE**  
Yrd. Doç. Dr. Ümit DÜNDAR

**ÜYE**  
Yrd. Doç. Dr. Özlem SOLAK

**DEKAN**  
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

## TEŐEKKÜR

Araştırmamı ve tezimi tamamlamamda sağladığı olanaklar ve desteğinden dolayı ve asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri olan, tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Vural Kavuncu' ya öncelikle sonsuz teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresi içerisinde yardım ve tecrübelerini benden esirgemeyen Doç. Dr. Deniz Evcik, Yrd. Doç. Dr. Ümit Dündar, Yrd. Doç. Dr. Özlem Solak, Yrd. Doç. Dr. Hasan Toktaş ve Yrd. Doç. Dr. Ü. Seçil Babaoğlu hocalarıma ve asistanlığım süresi içerisinde her şeyimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

**Dr. Abdurrahman Yeter**

## İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporozun Sınıflandırılması	3
2.2. Kemiğin Yapısı ve Fizyolojisi	7
2.3. Osteoporozda Patogenez	17
2.4. Osteoporozda Epidemiyoloji	20
2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular ve Tanı	23
2.6. Osteoporozda Korunma ve Tedavi	30
III- GEREÇ VE YÖNTEM	41
IV-BULGULAR	45
V- TARTIŞMA	54
VI- SONUÇ	61
VII- ÖZET	63
VIII- KAYNAKLAR	66

## TABLO VE ŐEKİLLER

**Tablo I:** Değişik aıllardan yapılan osteoporoz sınıflaması

**Tablo II:** İnvolyusyonel osteoporoz tiplerinin özellikleri

**Tablo III:** Osteoporoz için risk faktörleri

**Tablo IV:** Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri

**Tablo V:** NOF'un osteoporotik kırıklar için belirlediği risk faktörleri

**Tablo VI:** Postmenepozal osteoporozun önlenme ve tedavisinde FDA onaylı ilaçlar

**Tablo VII:** Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri

**Tablo VIII:** Tüm gruplarda tedavi öncesi ve kontrollerde VAS ortalama değerleri

**Tablo IX:** Tüm grupların tedavi öncesi ve kontrollerdeki ortalama biyokimyasal parametreleri (ort+ss), mg/dl olarak

**Tablo X:** Tüm gruplarda serum osteokalsin ve CTX düzeylerinin başlangıçta ve takiplerde ortalama değerleri

**Tablo XI:** Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama KMY değerleri (gr/cm<sup>2</sup>)

**Tablo XII:** Tüm gruplarda KMY' deki (%) değişim

**Şekil I:** VAS ölçümlerinin takiplerdeki (%) değişimi

**Şekil II:** Tüm gruplarda serum osteokalsin ve CTX düzeylerinin başlangıçta ve takiplerde (%) değişimleri

**Şekil III:** Tüm grupların 1 yıl tedavi sonrası KMY değerlerindeki (%) değişim

## KISALTMALAR

- SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modilatörü  
FDA: Food and Drug Administration  
MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation  
MEDOS: Mediterranean Osteoporosis Study  
EVOS: The European Vertebral Osteoporosis Study  
SOF: Study of Osteoporotic Fractures  
PROOF: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures  
DSÖ (World Health Organization=WHO): Dünya Sağlık Örgütü  
NIH: National Institutes of Health  
NOF: National Osteoporosis Foundation  
NAS: National Academy of Sciences  
WHI : Women's Health Initiative  
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu  
Arg-Gly-Asp: Arginin-Glisin-Asparagin  
IGF: İnsülin benzeri Growth Faktör  
PDGF: Platelet Driving Growth Faktör  
GM-CSF: Granülosit-Monosit Koloni Stimulan Faktör  
IL: İnterlökin  
PTH: Paratroid Hormon  
PTHrP: PTH ilişkili Peptit  
OPG: Osteoprotegerin  
RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kapa  
RANKL: RANK Ligandı  
TNF: Tümör Nekrozis Faktör  
TNF-R: TNF Reseptörü  
kDa: Kilo Dalton  
FGF: Fibroblast Growth Faktör  
M-CSF: Monosit Koloni stimulan Faktör  
mRNA: Mesenger Ribonükleik Asit  
BMU: Bone Multicellular Unit

GH: Growth Hormon  
LDL: Low Density Lipoprotein  
HDL: High Density Lipoprotein  
VLDL: Very Low Density Lipoprotein  
LRP: LDL Reseptör ilişkili Peptit  
TSH: Troid Stimulan Hormon  
T3: Triiyodotronin  
T4: Troksin  
s: Serbest  
OK: Osteokalsin  
ALP: Alkalen fosfataz  
BALP: Kemik spesifik Alkalen Fosfataz  
PICP: Tip I kollajen peptidleri C-terminal propeptid  
PINP: Tip I kollajen peptidleri N-terminal propeptid  
Hyp: Hidroksiprolin  
Pyr: Total Piridinolin  
DPD: Total Deoksipiridinolin  
f-Pyr: Serbest Piridinolin  
f-DPD: Serbest Deoksipiridinolin  
NTX: Kollajen tip-I çapraz bağlı N-telopeptid  
CTX: Kollajen tip-I çapraz bağlı C-telopeptid  
TRAP: Tartrat rezistan asid fosfataz  
mrem: Milirem  
SD: Standart Deviasyon  
DXA: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri  
QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi  
QUS: Kantitatif Ultrason  
VAS: Görsel Ağrı Skalası



## I - GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz kemik gücünü azaltan ve kırık riskini arttıran, kemiğin mikromimari yapısının bozulması ve düşük kemik yoğunluğu ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporozun tipik özelliği; normal mineral-matriks oranının korunarak, hem kemik mineralinin hem de *matriksinin* kaybıdır (1).

Menopoz sonrası oluşan kemik kaybı, başlıca gonadal fonksiyonlardaki kayıp ile ilişkilidir. Günümüzde postmenopozal dönemde kemik kaybının önlenmesi için çeşitli antirezorptif ajanlar kullanılmaktadır. Bifosfonat grubuna dahil olan risedronat ve selektif östrojen reseptör agonisti (SERM) olan raloksifen, FDA tarafından postmenopozal osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanım endikasyonu onaylanmış bir ilaçtır. Risedronat'ın etkinliğini araştırmak için yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalarda; kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde kemik dönüşümü biyokimyasal belirteçlerini baskıladığı (2), kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinde artış yaptığı (2,3) ve yerleşik osteoporozu olan kadınlarda yeni vertebra fraktürlerini önlediği gösterilmiştir (4,5). Bu çalışmalarda KMY artışı %2-4 oranlarında olurken kırık riskinde azalma yaklaşık % 40-50 oranında olmaktadır. Bu sonuçlar, kırık riskindeki azalmada sadece KMY değerlerindeki artışın değil bunun yanı sıra başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Raloksifenin vertebral kırıkları önleyici etkisini araştıran "MORE" çalışmasında serum osteoklasin ve kemik alkalen fosfataz değerlerinde 6 ay içinde ki düşme oranları ile uzun dönemdeki vertebra kırık riski arasında bir ilişki bulunmuştur (6). Aynı çalışmada KMY'de meydana gelen değişiklik ile kırık riski arasında ise bağıntı bulunmamıştır. Bir farmokolojik ajanın kemik döngüsünü baskılama oranı ile KMY değerlerinden bağımsız olarak ilerideki kırık riski tahmin edilebilmektedir (7). Bu nedenle çeşitli ilaçların osteoporozda etkinliğinin incelenmesinde, bu ilaçların kemik döngüsünü baskılama yeteneği giderek önem kazanmıştır. Osteoporoz tedavisi ile ilgili çalışmalarda birincil son nokta yeni kırık insidansında azalma ve KMY'de meydana gelen değişiklikler olmaktadır. Ancak kırık oluşumu ve KMY'de meydana gelecek değişikliklerin izlenmesi için

hastaların en az bir kaç yıl gözlem altında olması gereklidir. Halbuki kemik döngüsü ile ilgili belirteçlerle çok daha erken dönemde tedavi etkinliği izlenebilmektedir (8). Antiresorbtiif ilaçlarla kemik rezorbsiyon belirteçlerindeki azalma ikinci haftadan itibaren açığa çıkmakta ve tedavinin 3. ayında en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (9,10). Antiresorbtiif ilaçların kemik döngüsü üzerinde olan etkileri değişik çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte, bugüne değin risedronat ile raloksifen tedavisinin etkileri birbirleriyle karşılaştırılmamıştır (11).

**Birincil amaç:** Postmenopozal kadınlarda Risedronat ve Raloksifen tedavilerinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

**İkincil amaç:** Postmenopozal kadınlarda Risedronat ve Raloksifen tedavilerinin kısa dönemde kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

## II - GENEL BİLGİLER

Osteoporozun ilk tarifi, 1829 yılında histolojik olarak göze kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında Strasbourg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. 19. yüzyıldaki Fransız ve Alman hekimleri osteoporozdan bahsedip; normal mineralize olmuş fakat miktarı azalmış kemik dokusu olarak tarif etmiştir. Takiben hastalığın balık yağı ile tedavisi 1824'de; güneşle olan ilişkisi ise 1919 yılında ortaya konmuştur. İngiliz bilim adamlarınca 1922 yılında kemiğin mineralizasyonunda D vitaminin rolü ortaya konmuştur. Hastalığın östrojen yetmezliğine bağlı olduğunu ilk ifade eden 1940 yılında Fuller Albright ve arkadaşları olmuştur. Kırıktan korunma 1973'de, cerrahi menopozdan sonra hormon kullanımı 1976'da, postmenopozal ve senil osteoporoz ayrımı ancak 1983 yılında yapılabilmektedir.

Son olarak osteoporoz daha önce de belirtildiği gibi 2000 yılında *National Institutes of Health* tarafından tanımlanmış ve düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır olarak ifade edilmiştir (12).

### 2.1. OSTEOPOROZUN SINIFLANDIRILMASI

Osteoporoz için yaş, etiyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 1).

**Tablo I:** Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması.

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

Etyolojik yönden primer ve sekonder olmak üzere iki grupta gözden geçirilebilir. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) primer osteoporoz olarak karşımıza çıkarken sadece %20'si diğer hastalıklara sekonder olarak oluşmaktadır.

**Primer osteoporoz:**

**A-** Juvenil osteoporoz

**B-** İdyopatik osteoporoz (Nedeni tam aydınlatılmayan premenopozal kadın, gebelik, genç ve orta yaşlı erkek)

**C-** İnvolyusyonel osteoporoz (Tip I- Postmenopozal, Tip II- Senil)

**A)** İdyopatik Juvenil Osteoporoz: Puberte öncesi kız ve erkek çocuklarda görülür. 2-4 yıl süren akut bir klinik seyir takip eder ve kemik büyümesi devam ederken spontan bir remisyon olur.

**B)** İdyopatik Osteoporoz: Genç erişkinlerde her iki cinsten de görülen etyolojisi kesin bilinmeyen, omurga, kaburgalar ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Klinik gidiş hafif veya ağır olabilir ancak genelde ilerleyici ve tedaviye dirençlidir.

**C)** İnvolyusyonel Osteoporoz: En sık görülen şekildir. Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. Bu tip osteoporoz iki gruba ayrılır. Menopoz sonrası oluşana Tip I, yaşlandıkça oluşana ise Tip II olarak adlandırılır (Tablo 2).

**Tip I postmenopozal Osteoporoz:** Trabeküler kemik kaybı normalden oldukça fazla, kortikal kemik kaybı ise normalden hafif yüksektir. Omurgadaki kırıklar genellikle "crush" tipi olup ağır ve deformasyonla birlikte. Kemik kaybının hızlandığı bu dönemde trabeküler yapılar zayıflar ve omurgada akut çökmeler gözlenir. Bu dönemde östrojen kaybına bağlı olarak kemik kaybı hızlanır, parathormon (PTH) sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar, 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D yapımındaki azalma ile birlikte barsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalır, bu da kemik kaybını hızlandırır.

**Tip II senil (yaşlılığa bağlı) Osteoporoz:** 70 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde etkilendiği yavaş kemik kaybı mevcuttur. Omurga kırıkları kama tipi kırıklardır ve hastada dorsal kifoza neden olur. Kemik yoğunluğu değerleri gerek trabeküler gerekse kortikal kemikte düşüktür. Senil osteoporozlu hastalarda kemik kaybindan sorumlu iki mekanizma; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu sekonder gelişen hiperparatiroidizm ve kemik formasyonunun bozulmasıdır.

**Tablo II:** İnvolusyonel osteoporoz tiplerinin özellikleri.

Özellik	Tip I- Postmenopozal	Tip II- Senil
Yaş (yıl)	50-75	>70
Cinsiyet oranı (K/E)	6:1	2:1
Kemik kaybı şekli	Genelde trabekuler	Trabekuler ve kortikal
Kemik kaybı hızı	Hızlı/kısa sürede	Yavaş/uzun sürede
Kırık bölgesi	Omurga (Kompresyon), Distal radius	Omurga (kama), Kalça
Patogenez	Rezorpsiyon artışı	Formasyon azalışı
Serum kalsiyumu	Normal	Normal
Serum fosforu	Normal	Normal
Serum ALP	Normal (kırıkta artar)	Normal (kırıkta artar)
İdrar kalsiyumu	Artmış	Normal
Paratroid fonksiyonu	Azalmış	Hafif artmış
Kalsiyumun barsaktan absorpsiyonu	Azalmış	Azalmış
25 (OH) D'nin 1, 25 (OH) <sup>2</sup> D (böbrekte değişimi)	PTH azalması sonucu sekonder olarak azalır	1-alfa hidroksilaza azalan cevabı nedeniyle primer azalır
Esas nedenler	Menopozila ilgili	Yaşlanma ile ilgili
Yüksek riskli hastalarda	Antirezorbtif tedavi: Östrojen, kalsitonin, SERM, bifosfonat, kalsiyum, Vitamin D, yeterli ağırlık taşıyıcı, egzersiz, risk faktörlerini azaltma	Kalsiyum ve D vitamini Diğer ilaçlar, Yeterli ağırlık taşıyıcı egzersiz, risk faktörlerini azaltma

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kemik rezorpsiyonunun hızlı, formasyonun yavaş olduğu şekilde (hızlı kemik kaybeden, hızlı turnover'li tip) karakterize kemik kaybı hakim iken, senil osteoporozda kemik rezorpsiyonunun

artmayıp, formasyonun azaldığı bir kayıp mevcuttur (yavaş kemik kaybeden, yavaş turnover'li tip).

### **Sekonder osteoporoz:**

#### **Endokrin Hast-Metabolik nedenler**

- Östrojen eksikliği (Erken menopoz, ooforektomi, atletlerdeki amenore)
- Hiperparatroidi, Hipertroidi, Cushing sendromu
- Testesteron eksikliği
- İnsüline bağımlı diabet (Tip 1 DM)
- Hiperkalsiüri,
- Erişkin hipofosfatazisi
- Hipopituitarizm, Akromegali, Prolaktinoma
- Gebelik
- Porfiri

#### **Kronik inflamatuvar hastalıklar**

- Romatoid artrit
- Ankilozan spondilit

#### **Konnektif doku hastalıkları**

- Homosistinüri
- Ehlers-Danlos sendromu
- Marfan sendromu
- Skorbit

#### **Beslenme Bozukluğu ve Eksikliği**

- Kalsiyum yetersiz alınımı
- Vitamin D ve C eksikliği
- Sodyum yetersiz alınımı
- Fosfor fazla miktarda alımı
- Protein yetersiz alınımı
- Aşırı alkol alımı

## **İmmobilizasyon**

- Genel: Uzun süreli yatak istirahati ve alçalama, nörolojik hastalıklar
- Lokal: Romatoid artrit, RSD

## **Gastrointestinal**

- Malabsorbsiyon sendromu/malnutrisyon
- Çöliyak hastalığı
- Gastrik cerrahi
- Kronik karaciğer hastalığı
- Anokreksiya nervoza ve bulimia

## **Hematolojik ve malign hastalıklar**

- Gaucher hastalığı,
- Orak hücreli anemi, Talasemi, Lösemi, Lenfoma, Multilp myelom
- Mastositozis, Metastazlar ve radyoterapi

## **İlaçlar**

- Kortikosteroidler
- Aluminyum içeren antasitler
- Kalsiüri yapan diüretikler
- Siklosporin A, Metotreksat
- Heparin, Lityum
- Antikonvülsanlar, Antiepileptikler
- Tiroid hormonları (aşırı doz)
- GNRH agonistleri
- Sitostatik ajanlar
- Uzun süreli tetrasiklin
- Etanal (etil alkol)
- Fenotiazin deriveleri

## **Diğer**

- Renal tubuler asidoz
- KOAH

## **2.2. KEMİĞİN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ**

Özelleşmiş bir bağ dokusu olan kemiğin temel fonksiyonları, hayati organları korumak ve hareketi kolaylaştırmaktır. Kemikler aynı zamanda vücuttaki total kalsiyumun %99'unun ve total fosforun %85'inin bulunduğu bir mineral deposudur ve mineral homeostazisine katılır (15,16).

İskelet, kortikal (kompakt) ve trabeküler (kansellöz) olmak üzere iki tip kemik içerir. Erişkinlerde iskelet kütlelerinin yaklaşık %80'i kortikal, kalan kısmı trabeküler kemiktir. Trabeküler kemiğin yüzey hacim oranı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır (17). Kortikal kemik, kemik iliği kavitesini ve kansellöz kemiğin trabeküler plaklarını çevrelemektedir (15,17).

İskelet kütlelerinin %20'sini oluşturan trabeküler kemik, trabeküler plak ve çubuklar ile çapraz bağlantılar ve vertikal yük taşıyan elemanlar sayesinde kortikal kemikten daha fazla yüzey alanına sahiptir. Hücresel aktiviteler başlıca kemik yüzeylerinde gerçekleştiği için, trabeküler kemik kortikal kemiğe göre metabolik olarak daha aktiftir (18).

Kortikal kemik, başlıca uzun kemiklerin şaftını (diafiz) oluşturur. Uzun kemiklerin metafiz ve epifizleri ise ince kortikal duvara sahiptir. Tarsal ve karpal kemikler, vertebralar, kafatası ve pelvis kemikleri uzun kemiklerle karşılaştırıldığında daha fazla trabeküler kemik içermektedir. Bu kemikler ince kortikal bir duvara sahiptir (15).

Kortikal kemik, kan damarları, lenfatik damarlar ve konnektif doku içeren santral kanalların (Haversian sistemleri) etrafında uzanmaktadır. Kortikal kemik kompakt plaklar veya lamellerden oluşurken trabeküler kemiğin petek şeklinde vertikal ve horizontal kolları vardır. Vertebra cisimlerinin ağırlığının %35'i ve



hacminin %70'ini trabeküler kemik oluşturmaktadır. Uzun kemiklerin şaftını oluşturan kortikal kemik bükücü kuvvetlere karşı koymak için osteon paketleri şeklinde sıkıca düzenlenmiştir. Trabeküler kemik daha hafif ve gözeneklidir ama bu yapısı sayesinde yerçekimini de içeren kompresif kuvvetlere karşı koymaktadır. Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha fazla esneklik ve şok absorpsiyonu sağlamaktadır (15,18,19).

Mineralize iskelet, dışta periosteal yüzey, içte endokortikal, intrakortikal ve trabeküler komponentleri olan endosteal yüzeylere sahiptir. Bu yüzeylerdeki hücrel aktivite kemiğin dış boyutunu ve şeklini, iç yapısını, total kütlesini ve böylece iskeletin yapısal gücünü belirler (20).

Kemiğin ekstraselüler bileşimi hacminin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Kalan %10'luk hacim kan damarları ve hücreleri içermektedir. Ekstraselüler matriks, organik ve inorganik komponentlerden oluşur. Kemiğin total ağırlığının %35'i organik matriks, %65'i inorganik matrikstir. Organik matriks veya osteoid materyal başlıca kollajen (%90) olmak üzere proteinlerden oluşur. Kemik dokuda en fazla tip 1 kollajen bulunur. Tip 1 kollajen molekülleri intraselüler olarak üçlü polipeptid helikslerden oluşmaktadır. Bu heliksler ekstraselüler olarak kollajen fibrillerini oluşturmaktadır. Kollajen fibrilleri arasındaki çapraz bağlar kemiğe güç kazandıran stabil gözenekli yapıyı meydana getirir (15).

Kollajen moleküllerinde, kemik hücrelerinin yüzey integrinleri tarafından tanınan Arg-Gly-Asp sekansı bulunmaktadır. Karakteristik olarak kollajen molekülleri hidrokspirolin ve hidroksilizin aminoasitlerini içermektedir. Kemik matrikste bulunan osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombopontin gibi non-kollajenöz proteinlerin hücre adezyonunda, kemotaksis ve mineralizasyonda rolleri vardır. Ayrıca, kemik matrikste, kemikte sentezlenen veya diğer kemik dışı bölgelerden gelen (karaciğer, plateletler gibi) ve hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonlarına katkıda bulunan insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I),

transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), plateletten derive olan büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri de bulunmaktadır (21).

Kemiğin inorganik matriksi gücünün önemli kısmını sağlamaktadır. Hidroksiapatit kristalleri şeklinde kalsiyum, fosfor, karbonattan (10:6:1 oranlarında) oluşmaktadır. Küçük miktarlarda magnezyum, sodyum, potasyum, manganez ve florid içermektedir (15,21).

Kemik hücrelerini oluşturan osteoblast ve osteoklastların her ikisi de kemik iliğinden köken almaktadır. Osteoblastlar kemik iliğinin pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır. Osteoblastları oluşturma potansiyeli olan stromal hücreler, kondrosit, miyosit, adiposit, fibroblast gibi hücreleri de oluşturabilir (22). Osteoblastik hücrelerin, stromal hücreler tarafından sekrete edilen interlökin 6 (IL-6), interlökin 11 (IL-11), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri sentezleme yeteneği vardır (23). Osteoblastlar, tip 1 kollajen, osteokalsin ve kemik yapısındaki diğer proteinleri sentezleme kapasitesine sahiptirler. Ayrıca osteoblastlar, osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenlerler (24). Yaşam süreleri 1-10 hafta olan osteoblastlar bu süre sonunda apoptoza uğrayabilir, kemik astar hücrelerine veya osteositlere dönüşebilir. Kemik astar hücreleri uzun ve yassıdır. Kemik sialoprotein, osteopontin, osteonektin, alkalen fosfataz, paratitrid hormon reseptörü gibi osteoblastik belirleyicilere sahiptir. Endosteal yüzey boyunca uzanan astar hücreleri, kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır. Astar hücrelerinin oluşturduğu bu tabaka, kemik remodelinginin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (21). Kemik astar hücrelerinin, parathormon (PTH) varlığında, osteoklastik kemik yıkımından önce enzim salgılayarak osteoidi yıktığı söylenmektedir. Ayrıca kemik astar hücrelerinin, kemikte kristal büyümesini düzenlediği veya ekstraselüler sıvı ile kemik arasında bariyer fonksiyonu gördüğü de bildirilmektedir (15). Osteositlerin, mekanik uyarıya osteojenik cevapta, fiziksel zorlanmaları algılamada, kimyasal mesaj üretimine cevap olarak modelling ve remodellingi başlatmada önemli rolleri vardır (25). Osteositler, kemikte en çok bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir.

Osteoblastların sentezledikleri matriks içindeki lakunalarda gömülü hale gelerek morfolojik değişiklik geçirmesi sonucu osteositler oluşmaktadır. Osteositler sitoplazmik uzantıları ile diğer osteositler ve yassı astar hücreleri ile bağlantı kurmaktadır. Osteositlerin oluşturdukları yoğun dantel benzeri iletişim ağı sayesinde kemiğin yapısal gücünü ve materyal bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir (26). Osteositlerin remodelling sürecini başlatabildikleri tahmin edilmektedir. Osteositler, oluşturdukları iletişim ağı ile mikro hasarın tanımlanması, tamirin başlatılması ve yaşlanan matriksin değiştirilmesi için gereken bilgiyi sağlamaktadır (18).

Osteoklastlar çok çekirdekli, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Kemik yüzeyine bağlanarak ve apikal yüzeyleri ve kemik yüzeyi arasındaki alana asid ve lizozomal enzimler sekrete ederek mineralize kemiği yıkarlar (17). Osteoklastlar, proteinlerin defosforilasyonuna yol açan tartarat rezistan asit fosfataz ve kalsitonin reseptörleri içerirler. Rezorpsiyonun gerçekleştiği katlantılı membrana ve matrikse bağlanmada rol oynayan mikrofilamanlardan zengin bir alana sahiptir (21). Osteoklastlar kemik yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar. Howship lakunası olarak adlandırılan bölgelerde, subosteoklastik alanda asit proteazların aktivitesi ile kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir (27). Osteoklastik prekürsörler kemik iliğinden osteoklast formasyonunun olduğu bölgelere endotelial hücrelerle etkileşerek geçerler (28). Osteoklastlar, hematopoetik monosit- makrofaj serisi öncül hücrelerinden gelişmektedir. Hareketli hücreler olan osteoklastlar mineralize kemikte bir çukur açtıktan sonra başka bir bölgeye hareket edebilmektedirler. Osteoklastların gelişimi ve fonksiyonları, IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Osteoklast öncülleri kemik iliğinden dolaşıma geçerek veya direk göç ederek kemiğe hareket ederler (29,30).

1997'de, birbirinden bağımsız iki araştırma grubu tarafından, kemik yıkımını engelleyen ve osteoprotegerin (OPG) olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmuştur (3,4). Daha sonra bu konudaki çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha

keşfedilmiştir. Bunlardan, reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür (31,32).

Osteoklastogenezisin düzenlenmesinin temeli üç anahtar molükülün varlığına dayanmaktadır:

**1. OPG:** Başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. Daha sonra 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNF- R) süper ailesinin bir üyesi olup TNF-R süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve anti-resorptif etkilidir. Onun kemik dokudaki biyolojik etkileri, aşağıda anlatıldığı gibi, RANK/RANKL'in etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (33-37,39). OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem (kalp, arter ve venler) dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir (34,36,38,39). Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. Transform edici büyüme faktörü (TGF)- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 $\beta$ -östradiol bunlardan birkaçıdır (33,35,37,40). Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E<sub>2</sub> ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ise OPG sentezini inhibe ederler (33,35,37,40-43). OPG'nin sentezi aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir (44). Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür (45). Kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvveti ise OPG mRNA sentezini artırır

(46). Bunlar senil osteoporoz ve immobilizasyona bağı kemik kaybı durumunda OPG'nin önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Renal osteodistrofi, romatoid artrit, primer bilier siroz, cushing ve HIV hastaları ve kemik metastazı olan prostat kanserlerinde OPG seviyelerinde artma, litik kemik lezyonu olan multipl miyelom hastalarında ise OPG seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (35,37,47).

**2. RANKL:** Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. 40-45 kDa'luk membrana bağı hücrel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptiddir. Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve post-traslasyonel seviyelerde hormonlar (1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> gibi), büyüme faktörleri ve peptidler (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, FGF-2 ve PTH ilişkili protein gibi), sitokinler (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11 ve TNF- $\alpha$  gibi) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu uyaran pek çok faktör ile uyarılır (31,34,39,49,50). RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır (31,34,36-39,50). Bu uyarılma sonucu öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar (34,35,50). RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptoz'unun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. OPG/RANKL oranının kemik kütleini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir (34,35). Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. Genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte. OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, FGF-2, PTH (OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır), IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinler (RANKL sentezini artırır), prostaglandin E<sub>2</sub>, pek çok mezenkimal transkripsiyon faktörü (cbfa-1, PPAR-gamma) ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin

D<sub>3</sub> gibi pek çok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, OPG/RANKL oranını artıran östrojen (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF- $\beta$  (OPG sentezini artırır) antirezorptif etki gösterir (35-39,50).

**3. RANK:** Hücre dışı kısmı 28 amino asitlik sinyal peptid olan RANK, 21 amino asitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 amino asitlik bir transmembran proteinidir (51). Pre-osteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj ve monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (36,38,49,51,52).

Özetle; RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. RANKL aktivitesi OPG tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim ve osteoklastik farklılaşma inhibe olmaktadır (31).

### **Kemiğin Yeniden Yapılanması ( Remodeling)**

Kemiğin yapılanması (modeling) çocuklukta ve adölesan devrede kemiklerin büyümesi ile seyreden bir durumdur. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. Modeling sadece gelişen iskelette olur ve büyüme plağı kapanınca durur. Kemik hayatın her döneminde metabolik olarak aktiftir (53).

Maturasyon sağlandıktan sonra yetişkinlerde kortikal ve trabeküler kemikte rezorpsiyon ve formasyon olayları dengeli bir şekilde devam eder ki buna da kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denir. Yeniden yapılanma, osteoklastların kemiği yıkımı ve osteoblastların yıkılan kemiği yerine koyması ile giden ardışık ve koordine faaliyetleri içeren bir süreçtir. Remodelingin amacı, mekanik güçlerin dağılımındaki değişikliklere kemiğin adaptasyonunu sağlamak, tekrarlayan yüklenmelerin neden olduğu mikro hasarları tamir etmektir (54).

Erişkinlerde her yıl trabeküler kemiğin yaklaşık %25'i, kortikal kemiğin %3'ü rezorbe olarak değiştirilmektedir. Bu durum remodelingin başlıca lokal faktörlerle kontrol edildiğini göstermektedir. Formasyon ve rezorpsiyonun yakından eşleşmesi, iskeletin anatomik ve yapısal bütünlüğünün sürdürülmesinden sorumludur (55).

Remodeling; bireysel, bağımsız kemik multiselüler üniteleri (BMU) denen alanlarda gerçekleşmektedir (56). BMU, kemiğin endosteal yüzeyindeki üç komponentte (endokortikal, intrakortikal ve trabeküler) farklı lokalizasyonlarda, daha az boyutta da periosteal yüzeyde kemiği yeniden oluşturmaktadır. Kemik modeling ve remodelingi, kemik yüzeylerinden kemiği ayırarak ve yeni kemik oluşturarak kemiğin dış boyutunu ve kontürlerini ve içyapısını belirlemektedir. Amaç, büyüme sırasında doruk kemik kütesini oluşturmak, erişkin dönemde ise kemik gücünü devam ettirmektir (26). BMU, trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları şeklinde, kortikal kemikte ise Haversian kanallar içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir (56). BMU'da sentez ve mineralizasyon birkaç ay sürerken, osteoklastik rezorpsiyon birkaç günde tamamlanmaktadır. Bu nedenle kemikte formasyon yüzeyleri rezorpsiyon yüzeylerinden daha fazladır (17). Kemik remodelinginde rezorpsiyon fazı kısa, formasyon fazı uzun olduğu için, remodeling oranında herhangi bir artış, kemik kütesinde kayıpla sonuçlanmaktadır (57). Normal koşullarda yapılan kemik miktarı yıkılan kemik miktarına eşit olduğu için her remodeling siklusunda kemiğin toplam miktarı sabit kalmaktadır (58). Tekrarlayan yüklenmeler sırasında kemikte mikrohasarlar meydana gelmektedir. Mikro hasar bölgelerinde gerçekleşen osteositlerin apoptozu, biyokimyasal ve kemotaktik sinyallerle hasar varlığını ve lokalizasyonunu belirlemektedir. Bu nedenle osteositler, remodelingin başlangıcını, osteoklastların yapımını, nereye gideceğini, ne kadar kemik rezorbe edeceğini belirlemektedir (26). Hayat boyu devam eden remodeling sürecinde 40 yaşından sonra kemik formasyonu rezorpsiyonun gerisinde kalmaya başlar (18). Her remodeling siklusunda gelişen küçük miktardaki defisitler sonucu yaşa bağlı kemik kaybı oluşmaktadır. Yorgunluk hasarı olan bölgeleri ortadan kaldırarak intakt lameller kemikle değiştiren remodeling süreci, kısa dönemde aşınmaya

karşı korunma sağlarken uzun dönemde kemik kütlesinde ve gücünde azalmaya neden olmaktadır (19).

### **Kemik Formasyonu ve Rezerbsiyonunu Etkileyen Faktörler**

**Parathormon (PTH):** Kalsiyum homeostazını düzenleyen, paratiroid bezlerden salgılanan bir hormon olan PTH, kemikten kalsiyum salınımını ve böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu'nu arttırmaktadır (15). Başlıca osteoblastlar tarafından aracılık edilen indirekt bir mekanizma ile kemik rezorpsiyonunu artırır. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (59). Önceden var olan osteoklastları uyarmakta, aktif katlantılı kenara sahip osteoklast sayısını arttırmakta ve her bir osteoklastın katlantılı kenarını genişletmektedir. PTH'nın, kemik astar hücrelerinin mineralize osteoidden ayrılmasına neden olduğuna dair veriler vardır. Bu suretle osteoklastlara matrikse yapışacak fiziksel boşluklar oluşturmaktadır (15). İki tip PTH reseptörü tanımlanmıştır: Tip 2 PTH reseptörü; nöral, endokrin dokularda ve üreme dokularında bulunmaktadır. Tip 1 reseptörler ise iskeletle ilişkili metabolik olaylara katılır ve osteoblastlarda, böbrekte ve diğer mezenkimal hücrelerde bulunmaktadır. Özellikle osteoblastlar olmak üzere mezenkimal hücrelerdeki PTH reseptörleri, osteoklast formasyon'una neden olan sekonder sinyalleri düzenlemektedir. Bu şekilde PTH, osteoklastik farklılaşmayı ve aktiviteyi arttırmaktadır. PTH, direkt olarak kemik sentezini de artırır ama mineralizasyonu arttırmaz. Bu etki, serum kalsiyum düzeylerini devam ettirmek için kemik yıkıldığında iskelet matriksinin korunması açısından önemlidir (60). PTH' nın oluşturduğu osteoklastik etkiler başlıca osteoblastın ürettiği RANK ligandını içeren yüzey sitokinleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. PTH kemik formasyonu ve degradasyonunu paralel olarak arttırmaktadır. PTH' nın uyardığı osteoblastların yeni yapılan kemiği mineralize etmemesi ile osteoidde artış meydana gelmektedir (61). Son zamanlarda tanımlanan paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP), normalde fetusta kartilaj ve kemik gelişimini düzenlemektedir, ama bazı tip kanserlere sahip bireylerde aşırı sentezlenmektedir ve aşırı kemik yıkımı ile malign hiperkalsemiye neden olmaktadır (62).



**Kalsitonin:** Tiroid bezinde sentezlenen polipeptid bir hormon olan kalsitonin, osteoklastlar üzerinde önemli inhibitör etkiye sahiptir. Bu nedenle serum kalsiyum seviyesini düşürmektedir. Düşük konsantrasyonlarda bile kalsitonin, osteoklast katlantılı kenarlarda kayıp ile osteoklastik kemik rezorpsiyonunda inhibisyon oluşturmaktadır (15).

**Vitamin D:** Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D, kartilaj ve kemik mineralizasyonu için gereklidir ve osteoklastların farklılaşmasını devam ettirmektedir (55). Fizyolojik miktarlardaki 1,25 dihidroksi vitamin D, kemik yapımında gerekli olan kalsiyum'un sağlanması için yeterli olmasına rağmen suprafizyolojik düzeyleri, kemik stromal hücrelerinin M-CSF ve RANKL sunumunu arttırarak osteoklast prekürsörleri'nin farklılaşmasını uyarmakta ve kemik yıkımını arttırmaktadır (16).

**Glukokortikoidler:** Kemik hücreleri, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Aşırı kortikosteroid aktivitesi, osteoblastların inhibisyonu, kalsiyum absorpsiyonunda azalma ile birlikte sekonder hiperparatiroidizmle sonuçlanmaktadır (63). Mezenkimal hücrelerin farklılaşması ve yaşamı üzerinde önemli etkileri vardır. Farmakolojik konsantrasyonlarda, osteoblast ve osteosit apoptozunu arttırmaktadırlar (60). Glukokortikoidler'in, osteoblastların kemik matriksi sentezi üzerinde inhibitör etkileri vardır. Uzamış glukokortikoid kullanımı osteopeni ile sonuçlanmaktadır (15).

**Büyüme Hormonu (GH) ve insülin 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 ama uzun dönem etkisi kemik formasyonunu arttırmaktır (64).

**Tiroid hormonları:** Tiroid hormonları kemik formasyon ve rezorpsiyon oranını arttırmaktadır. Tiroid hormonu eksikliği çocuklarda büyümeyi bozarken aşırı

miktarları kemik yıkımına ve iskeletin gücünde azalmaya neden olmaktadır (65). Tiroid hormonları tiroksin ve tri-iyodotronin, kemikte osteoklastik rezorpsiyonu artırmaktadır (15).

**Seks hormonları:** Puberte sırasında salgılanan seks hormonları kemik mineral dansitesini (KMD) ve doruk kemik kütlelerini arttırmaktadır. Menopozla birlikte endojen östrojen üretiminin kaybı, osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır. Sonuçta oluşan negatif kalsiyum dengesi diyeteki kalsiyumun artması ile dengelenebilir. Diyeteki kalsiyum artmazsa kemik rezorsiyonunu arttıran sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Kemik üzerinde direkt anabolik etkiye sahip olan testesteronun eksikliği de osteoporoz patogenezinde rol oynayabilmektedir (66). İnsülin, kemik büyümesinde önemlidir ve insülin eksikliğinde kemik büyümesini uyaran diğer faktörlere cevap bozulmaktadır (67). Son zamanlarda yağ hücrelerinde bulunan bir hormon olan leptinin de kemik üzerinde etkileri olduğu bulunmuştur (68).

**Lokal ve sistemik büyüme faktörleri:** Lokal faktörler hücre-hücre, hücre-ekstraselüler matriks etkileşimi ile kemik gelişimi üzerinde etki göstermektedir. Sitokinler ve büyüme faktörleri, lokal seviyede etki gösteren çözünebilir moleküllerdir. Büyüme ve gelişme sırasında başlayan düzenleyici etkileri matur iskelette remodeling sürecinde devam etmektedir (15). Kemik remodelinginin iskelet üzerinde belirli bölgelerdeki mekanik kuvvetlerden etkilenmesi, lokal faktörlerin kemik rezorpsiyon ve formasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Bu faktörler, IL- 1, IL- 6, TNF gibi sitokinleri, TGF-  $\beta$ , IGF- 1 ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini içermektedir. Lokal faktörler, sistemik hormonlar tarafından etkilenebilmektedir (22). TGF-  $\beta$ , osteoblastik seri hücrelerini ve bundan bağımsız olarak kollajen sentezini uyarmaktadır. IL- 1, osteoklastik aktiviteyi arttırarak rezorpsiyonu uyarmaktadır. TNF-  $\alpha$ , kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastik seri hücrelerinin kollajen sentezini uyarmaktadır (30).

### 2.3. OSTEOPOROZDA PATOGENEZ

İskeletteki kırılabilirliğe; büyüme sırasında optimal kütle ve gücün kazanılmasında yetersizlik, kemik kütlelerinde azalma ve iskeletin mikromimari yapısında bozulmaya yol açan aşırı kemik rezorpsiyonu, artmış rezorpsiyona yetersiz yapım cevabı neden olabilmektedir (57). Erişkin bir kişide kemik kütlelerini, intrauterin yaşam, çocukluk ve adolesan dönemlerde kazandığı doruk kemik kütleleri ve daha sonraki kemik kaybı hızı belirlemektedir (69). İkiz çalışmalarında doruk kemik kütlelerinin %50'den fazlasının genetik olarak belirlendiği bulunmuştur. Çeşitli çevresel (büyüme sırasında yeterli kalsiyum alımı gibi) ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler (egzersiz gibi) bu etkiyi değiştirebilmektedir (70). İskelet boyutlarının ve geometrisinin belirlenmesinde, kemik döngüsünün düzenlenmesinde genetik faktörler rol oynamaktadır (13).

Vitamin D reseptör geni, kollajen 1 $\alpha$ 1 geni, LDL reseptör ilişkili protein (LPR 5) geni ve östrojen reseptör geni kemik mineral dansitesi ile ilişkili genlerdir (69). Osteoporotik kırığı olan çoğu hasta, yaş uyumlu kırığı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kemik mineral dansitesine sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte düşük kemik mineral dansitesine sahip hastaların çoğu hiçbir zaman kırık geçirmemektedir. Bu nedenle kırık riski kemik mineral dansitesi dışındaki faktörlere de bağlıdır. İskelet dışı faktörlerden en önemlisi düşmeye yatkınlıktır. İskelete ait faktörler, kemiğin materyal ve geometrik özellikleridir (19). Düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) önemli bir risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda KMY ile ilişkili olmayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (düşük vücut ağırlığı, kırık hikayesi, sigara içme, aşırı alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı gibi) (57). Yüksek kemik döngüsü oranı, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kırık riskini arttırmaktadır (13). Tek başına femoral boyun uzunluğu da kemik kütlelerinden bağımsız olarak kırık için bir risk faktörüdür (27).

Doruk kemik kütleleri 12-16 yaşlarına kadar kazanılmaktadır. Erkekler kızlara göre 2 yıl daha geç doruk kemik kütlelerine ulaşmaktadırlar. Puberte sırasında artan östrojen ve testosteron seviyeleri kemik kütlelerinin artışına katkıda

bulunmaktadır. Östrojen reseptör mutasyonu veya aromataz eksikliği olan erkeklerde, kemik kütlelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Anoreksia nervosa veya kemoterapi'nin yol açtığı overian disfonksiyonda olduğu gibi kazanılmış östrojen eksikliği, düşük doruk kemik kütlesi ve osteoporoz riskinde artış ile sonuçlanmaktadır (71). Longitudinal büyüme durduktan sonra kemik remodeling'i endosteal yüzeylerde devam etmektedir. Üçüncü dekad'dan itibaren kadın ve erkeklerde kemik muliselüler ünitelerindeki (BMU) denge negatifleşmektedir. Negatif denge fokal rezorpsiyon artışından çok yapımda azalmadan kaynaklanmaktadır (20). Genç erişkinlerde remodeling oranı düşük olduğu için kemik kaybı yavaştır. Kadınlarda menopozla birlikte kemik kaybı hızlanmaktadır. Çünkü östrojen çekilmesi, remodeling yoğunluğunda (aktivasyon frekansında) artışa yol açmaktadır. BMU dengesi daha da negatif hale gelmektedir. Östrojen eksikliği, osteoklast yaşam süresini uzatarak BMU'dan daha fazla kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (72). Sayıları artan rezorpsiyon kavitelerinde, normalde formasyonun geç başlaması ve yavaş devam etmesi sonucu BMU dengesi negatifleşmektedir (20). Yüksek remodeling oranı, eski, daha yoğun mineralize kemiğin, yeni ve daha az mineralize kemikle değiştirilmesi sonucu kemiğin mineral içeriğini azaltmaktadır (72). Östrojen eksikliği, IL-6 seviyelerinde artışa neden olarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini artırmaktadır (59). Yaşlı erkeklerdeki osteoporoz, androjen seviyelerinde düşüklükten daha çok düşük östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (57). Hayatın ilerleyen dönemlerinde endokortikal, intrakortikal ve trabeküler yüzeylerde kemik rezorpsiyonu, periosteal kılıf içindeki kemik miktarını azaltmaktadır. Trabeküller incelmekte ve kaybolmakta, korteks incelmekte ve poröz hale gelmektedir. Aynı zamanda meydana gelen periosteal kemik yapımı, kemiğin iç yüzeylerindeki kaybı kısmen dengelemektedir (20). İntrakortikal porozitede artış nedeniyle kortikal yüzey artmıştır ve kemik kaybı başlıca kortikal kemikten olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kemik remodelingi için toplam yüzey azalmamakta ama trabeküler bölümden kortikal bölüme doğru yer değiştirmektedir (20,26). Trabeküler ağın her bir plağındaki kemik rezorpsiyonu, trabeküler incelmeye ve perforasyona neden olmaktadır. Trabeküllerin azalması sonucu trabeküllere binen yük göreceli olarak daha büyük hale gelmektedir. Vertikal trabeküller üzerinde

birim alana düşen yükün artması bükülmeye yatkınlık sağlarken horizontal trabeküller üzerindeki makaslayıcı kuvvetler kırıklara yol açmaktadır. Yaşlanma sırasında net kemik kaybı, endosteal yüzeyden (endokortikal, trabeküler ve intrakortikal) kaybedilen kemik miktarı ve periosteal kemik yapımı ile belirlenmektedir. Erkeklerde periosteal kemik yapımı daha fazladır. Bu nedenle erkeklerde kortikal kemik kaybı daha az olmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde gelişen sekonder hiperparatiroidi, kemik remodelingini daha da arttırmaktadır. Erkeklerde kemik remodelinginde, kadınlarda menopozda olduğu gibi bir hızlanma görülmemektedir. BMU'da rezorbe edilen kemik hacminde artıştan çok yapılan kemik hacminde azalma ile kemik kaybı gelişmektedir. Trabeküler kemik kaybı, trabeküllerde incelmeye ile ilerlemekte ve böylelikle trabeküler bütünlük daha iyi korunmaktadır (72). Kırık, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Çünkü kadınlarda doruk kemik kütlesi daha küçüktür ve trabeküler kemik kaybı daha fazla yapısal hasar oluşturmaktadır. Ayrıca periosteal kemik yapımı daha azdır ve erkekler daha geniş vertebral cisimlere sahiptir (20).

#### **2.4. OSTEOPOROZDA EPİDEMİYOLOJİ**

Osteoporozda ortaya çıkan kemik kaybı, iskelet gücünde azalmaya ve kendiliğinden veya travma ile oluşan kırıklara neden olmaktadır. KMY'nun 1 standart deviasyon azalması ile kırık riski 1,5-2 kat artmaktadır (73).

Rochester, Minnesota'dan elde edilen populasyon verileri, beyaz ırkta, 50 yaş ve üstü kadınların %40'ının, erkeklerin %13'ünün kalan yaşamlarında kalça, omurga veya distal ön kol kırığı geçireceğini bildirmektedir (74,75).

Osteoporotik kırıklar yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda daha yaygındır. En sık omurga kırıkları görülmektedir ve kadınların %20-40'ında hayat boyunca mutlaka bir veya daha fazla vertebra kırığı olacaktır. Vertebra kırığı olanlar, ağrıları için tedavi edilirken çoğu kez ağrı nedeni araştırılmadığı gibi bu hastalar bazan doktora bile gitmemektedirler. Vertebra kırığı sonrası kalça kırığı gelişme riski 3 kat daha fazladır (73). Bir kadının kalça kırığı riski, meme, uterus ve over kanseri risklerinin toplamına eşittir (74). Kalça kırığı olanların %10-20'si

ilk 6 ay içinde ölmekte, %50'si ise hayat boyu bağımlı ve özürlü kalmaktadır. Osteoporozun kesin tanı kriterleri olmadığı için osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz yetersiz kalmaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (72,76). 50 yaşında bir kadın için hayatının kalan döneminde kalça kırığı riski %17,5'dir. Erkekler için bu risk %6'dır. Bu kırıklardan sonra yaşam beklentisi azalmakta, uzamış tıbbi bakım ve bağımsızlık kaybının yaşlı popülasyonda çok büyük sosyo-ekonomik etkileri olmaktadır (77). Vertebra (omurga), proksimal femur (kalça) ve distal önkol (el bileği) kırıkları başlıca osteoporotik kırıkların olduğu yerlerdir. Bununla birlikte geniş prospektif çalışmaların sonuçları, düşük kemik dansitesine sahip hastalarda hemen hemen tüm kırık tiplerinin arttığını göstermektedir (78).

**Kalça kırıkları:** Düşük kemik dansitesi ile güçlü bir şekilde ilişkisi olan kalça kırıkları, osteoporozun uluslararası bir göstergesidir. Diğer osteoporotik kırıklara göre daha fazla harcama gerektirmekte ve daha fazla özürlülüğe neden olmaktadır. Hemen her zaman hastanede tedavi edilmektedir ve bu nedenle kalça kırıklarının ülkeler arası karşılaştırması yapılabilmektedir. Kalça kırıklarının yaklaşık %90'ı, bir duruş boyundan daha az olan yükseklikten düşme sonucu meydana gelmektedir. Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Dünyanın birçok bölgesinde, kadın ve erkeklerde kalça kırığı insidansı yaşlanma ile eksponansiyel olarak artmaktadır (78). Kalça kırıkları yüksek morbiditeye ve yaşam kalitesinde kayba neden olmaktadır. Kırık sonrası hastaların %50'sinde sakatlık oluşmaktadır (79). Kalça kırığı sonrası mortalite oranı da artmıştır. Hastaların %20-30'u kalça kırığı sonrası ilk bir yıl içinde ölmektedir. Bu ölümlerin büyük kısmı ko-morbiditelere bağlıdır. Çünkü kalça kırığı olan hastalar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha fazla diğer hastalıklara sahiptir. Kalça kırığını takip eden ölümlerin sadece %25'ine kalça kırığının neden olduğu düşünülmektedir (80). Yaşa göre düzeltilmiş kalça kırığı insidansı İskandinav ve Kuzey Avrupa ülkelerinde fazla bulunmuştur (81). Kalça kırığı oranları aynı ülkede, kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksektir. Bu durum, şehirleşmenin getirdiği azalmış fiziksel aktivite, yüzeylemin yumuşak

topraktan beton ve asfalta değişmesi gibi kalça kırığı riskini arttıran faktörlerle ilişkiyi düşündürmektedir. Tüm dünyada kalça kırığı riski kadınlarda daha fazladır. Düşük riske sahip populasyonlarda (Asyalılar ve Afrikalılar gibi), erkek ve kadınlardaki kalça kırığı oranları benzerdir. Dünyada yaşlı insanlar hızla artmaktadır. Populasyonun giderek yaşlanması yıllık kalça kırığı insidansını arttıracaktır. Avrupa'da 65 yaş ve üzeri bireylerin 1990'da 68 milyon olan sayısının 2050'de 133 milyon olacağı, Asyada ise sayının 144 milyondan 894 milyona artacağı tahmin edilmektedir. Gelecekteki kalça kırıklarının çoğu Asyada meydana gelecektir (78). The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) çalışmasında yaşa standartlanmış kalça kırığı riski Türkiyede diğer Güney Avrupa ülkelerine göre daha az bulunmuştur (82).

**Vertebra kırıkları:** Vertebral kırıklarla ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir. Çünkü tüm dünyada kabul edilen radyografik bir tanımlaması yoktur ve önemli bir kısmına klinik tanı konulamamaktadır. Tüm vertebral kırıkların sadece üçte biri radyografilerde görülerek medikal yönden dikkat çekmektedir ve %10'dan azı hastaneye kabul edilmeyi gerektirmektedir. Vertebral kırık insidansı yaşla birlikte her iki cinste hızla artmaktadır. Klinik olarak tanı konulan vertebral kırık riski, beyaz kadınlarda %16, erkeklerde %5'tir. Birçok çalışma 60 yaşından sonra erkeklerde vertebral kırık prevalansının kadınlara benzer olduğunu veya daha fazla olduğunu göstermektedir. Vertebra kırıklarının sadece dörtte biri düşmeler sonucu oluşmaktadır. Çoğu günlük rutin aktiviteler sırasında oluşmaktadır. Lomber omurga kemik mineral dansitesinde her standart sapma azalma, omurga kırık riskini 2 kat arttırmaktadır. Asemptomatik olsa bile rutin radyografide saptanan bir vertebral kırık varlığı sonraki kırık riskini en az 4 kat arttırmaktadır (78). Çoğu gözlemde beyaz kadınların %18-26'sında bir vertebral deformite olduğu gösterilmiştir. The European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) çalışmasında, her yıl 65 yaşındaki kadınların %1'inde, 75-79 yaşları arasındaki kadınların %2.9'unda yeni bir vertebral kırık olduğu bulunmuştur (74). EVOS ve Study of Osteoporotic Fractures (SOF) çalışmalarında vertebral deformite sonrası mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Mortalite, hastanede yatmayı gerektiren veya klinik olarak tespit edilen vertebra kırıklarında daha fazladır. Klinik vertebra

kırıkları, yaşam kalitesini kalça kırıkları kadar etkileyebilmektedir (75). Asya’lılarda kalça kırığı daha az görülmesine rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupa’lılara yakındır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda vertebral deformite prevalansı %40.5-45.3 arasında bulunmuştur. En sık T10, T11, T8, L2, L3’de vertebral kırıklara rastlanmıştır (82).

**Distal ön kol kırıkları:** Perimenopozal kadınlarda en yaygın kırık, el bilek kırıklarıdır. El bilek kırıklarının insidansı, menopozdan sonra kadınlarda hızla artar ama 65 yaşından sonra platoya ulaşmaktadır. Erkeklerde el bilek kırıklarının insidansı düşüktür. Göreceli olarak sağlıklı olan yaşlı insanlarda en sık görülen kırık tipidir. Çoğu el bilek kırığı dışarıda meydana gelir ve insidansı kış aylarında artmaktadır (78). Genellikle distal ön kol kırıklarının büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Colles kırıkları kadınlarda 35- 45 yaşlarında artış gösterir. Distal ön kol kırıklarının %85’i kadınlarda olur. Erkeklerde ise 50 yaş üzeri hafif bir artış gösterir. Asyalılarda ve Afrika kökenli siyahılarda beyazlardan üç kat daha az görülmektedir (82). Yaşlı kadınlarda ve daha az oranda yaşlanan erkeklerde proksimal humerus, pelvis, proksimal tibia ve distal femur kırıklarının da insidansı artmaktadır (78).

**Osteoporozda Risk Faktörleri:** Şu ana kadar yapılan çalışmalarda osteoporoz için değişik risk faktörleri bildirilmiştir. Risk faktörleri ileri tetkik yapılacak hastaların belirlenmesi, tedaviye başlama kararının verilmesi ve gelecekteki kırık olasılığı tahmini için kullanılır. Tablo 3’de belirtilen risk faktörleri günlük pratikte uygulanabilecek özelliktedir (83).



**Tablo III: Osteoporoz için risk faktörleri**

Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>Yaş <math>\geq</math> 65</li><li>Vertebra çökme kırığı</li><li>40 yaşından sonra basit travma ile geçirilen kırıklar</li><li>Ailede osteoporotik kırık öyküsü (Özellikle annede kalça kırığı)</li><li>En az 3 ay süreli sistemik</li><li>Glukokortikoid kullanımı</li><li>Malabsorbsiyon sendromu</li><li>Primer hiperparatiroidizm</li><li>Düşmeye yatkınlık olması</li><li>Radyografilerde osteopenik görünüm</li><li>Hipogonadizm</li><li>Erken menopoz (45 yaşından önce)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Romatoid artrit</li><li>Hipertroidi öyküsü</li><li>Uzun süreli antikonvülzan kullanımı</li><li>25 yaşındaki kilodan %10 kayıp olması</li><li>Sigara içiciliği</li><li>Aşırı alkol alımı</li><li>Aşırı kafein tüketimi</li><li>Besinlerle düşük kalsiyum alımı</li><li>Uzun süreli heparin tedavisi</li></ul>
En az bir majör ya da 2 minör kriteri taşıyan kişilerde kemik yoğunluk ölçümü yapılması önerilmektedir.	

## 2.5. OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR VE TANI

Klinik belirtilerin ve komplikasyonların görülmesinden önce uzun süren asemptomatik bir dönem vardır. Osteoporoz, trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyreder (84). Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Vertebra kırıkları ve vertebra dışı kırıklar olmak üzere 2 grupta incelenir (85).

Osteoporozda ana klinik bulgu ve semptomlar sırt ağrısı, spinal deformiteler, boyda kısalma ve kırıklardır. Osteoporozda ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile çoğu olguda ortaya çıktığı belirtilmektedir (84). Kırıkların sıklıkla orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda meydana gelmesi ile aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır. Kırıklar düşme, ani hareket, ağırlık kaldırma, zıplama ile oluşabilmektedir. Ağrı genellikle şiddetlidir ve tipik olarak kırık bölgesine lokalizedir ama karın veya böğürlere yayılabilmektedir. Valsalva manevrası, öksürme, eğilme veya uzun süre

ayakta durma ve oturma vertebral ağrıyı arttırabilmektedir. Ağrıyı azaltan faktörler, dizler ve kalçalar fleksiyonda iken yan yatmaktır. Siyatik veya sinir kökü basısına ait ağrı osteoporoz için tipik değildir. Fizik muayenede kırık bölgesi üzerinde palpasyonla hassasiyet, spinal deformite, boyda kısalma ve zamanla abdominal kaslarda zayıflık sonucu abdomende öne çıkıklık bulunabilmektedir. Progresif anterior vertebral kompresyon torasik omurgada artmış kifoza neden olmaktadır (27). Kronik ağrı, vertebra korpus kırıkları ve bunun sonucu vertebral kolonun statığının bozulması ile ligamentler ve küçük eklem kapüllerinin gerilmesiyle oluşur. Yanlış ve aşırı yüklenme nedeni ile paravertebral kaslarda spazm gelişebilir. Vertebral kolonun postürü bozulur, duruş bozuklukları ortaya çıkar. Dorsal kifoz ve lomber lordoz artar, omuzlar öne doğru çıkar. Torakal kifozun ileri düzeyde artışı sonucu hasta boynunu hiperekstansiyona getirmek zorunda kalır. Böylece servikal lordoz artışı boyun kaslarında devamlı ağrı ve yorgunluğa neden olabilir (84). Birçok hasta asemptomatik vertebral kırık nedeniyle boyda kısalma ile tanınmaktadır (27).

Omurga çöktükçe göğüs ve karın boşluklarının hacmi küçülür. Zamanla akciğer kapasitesi azalır ve mevcut akciğer hastalığı, özellikle astım, bronşit ve pnömoni ileri osteoporotik kişiyi olumsuz yönde etkiler. Karın ön duvarında öne doğru protrüzyon gelişir. İleri dönemdeki osteoporotik kişilerde, alt kostalar iliak kanatlara değer, mekanik irritasyon ile ağrıya neden olur. Karın boşluğunun azalması sonucu iştah kaybı, çabuk doyma, hiatus hernisi, sırt üstü yatıldığında veya öne eğildiğinde asit reflü oluşabilir. Osteoporotik kırıkları olan hastalarda, uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, aile ve arkadaş ilişkilerinde bozukluk, ölüm korkusu şeklinde depresyon belirtileri olabilir (84).

**Laboratuvar:** Erkekler arasında osteoporoz vakalarının %30-60'ı sekonder nedenlerle (en yaygın olarak hipogonadizm, glukokortikoid kullanımı ve alkolizm) birliktedir. Perimenopozal kadınlar arasında %50'den fazla vaka sekonder nedenlerle (en yaygın olarak hipoöstrojenemi, glukokortikoid kullanımı, aşırı tiroid hormonu, antikonvülzan tedavi) birliktedir. Postmenopozal kadınlarda sekonder osteoporoz prevalansının düşük olduğu düşünülmektedir (86). Bir kez

osteoporoz tanısı konulduktan sonra, osteoporozla spesifik tedavi başlamadan önce tedavi edilebilir sekonder nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Premenopozal veya genç hastalarda sekonder nedenlere yönelik daha yoğun araştırma yapılması gerekmektedir. Yaş uyumlu kontrollere göre kemik mineral dansitesini yansıtan Z skorunun düşük olması sekonder nedenlerin araştırılması gerektiğini belirlemektedir (87).

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Sekonder osteoporoz veya altta yatan diğer hastalıkları ayırt etmek için aşağıdaki laboratuvar tetkiklerinin mutlaka yapılması gereklidir (85,86,88):

- Eritrosit sedimentasyon hızı (kemik kaybı ile birlikte olan inflamatuvar süreçler veya monoklonal gammopati)
- Kan sayımı ve lökosit formülü ( kemik iliği malignansileri, infiltratif süreçler)
- Kreatinin ( sekonder hiperparatiroidizmle birlikte renal yetmezlik)
- Serumda kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat (hiperparatiroidizm, paget hastalığı, vitamin D eksikliği)
- Karaciğer fonksiyon testleri (karaciğer hastalıkları ve kolestatik hastalıklar)
- 24 saatlik idrarda kalsiyum (osteomalazi)
- İntakt parathormon (hiperparatiroidizm)
- 25 hidroksi vitamin D ( vitamin D eksikliği)
- TSH, serbest T4, serbest T3 (hipertiroidizm)
- Serum ve/veya idrar elektroforezi (monoklonal gammopati)
- Testosteron, östradiol (hipogonadizm)
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve deksametazon supresyon testi (hiperkortizolemi)

Bu tetkiklerin dışında kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedaviye yanıtları değerlendirmede ve ilaçların etkinliğini izlemede kullanılmaktadır (55). Yaş,

cinsiyet, ırk, menopoz durumu, hastalıklar, yeni oluşan kırıklar, immobilité ve uygulanan tedaviler kemik belirleyicilerinin düzeyini etkilemektedir. Sirkadiyen değişkenlik gösteren biyokimyasal belirleyicilerin sabah saat 9'dan önce belirlenen bir zamanda ölçülmesi bu değişkenliği azaltmaktadır (89). İdrar ölçümlerinin kreatinine oranlanması da değişkenliği azaltmaktadır (90). Toplumsal bazda bazı epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri ile in vivo olarak kemik rezorpsiyon ve formasyonu'nun derecesi ucuz ve noninvaziv olarak değerlendirilmektedir. Biyokimyasal belirleyicilerin trabeküler ve kortikal ayrımı yapamayıp tüm vücut kemik dönüşümünü göstermeleri ve diurnal fluktuasyon, menstrüel siklusla ilgili dalgalanmalar gibi nedenlerle biyolojik değişkenlik göstermeleri dezavantajlarıdır (69,90). Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri olarak kullanılan çoğu molekül, kemik dışı dokularda da mevcuttur ve iskelet dışı süreçler bu belirleyicilerin seviyelerini etkileyebilmektedir (91). Yaşlı kadınlarda kemik rezorpsiyon belirleyicilerinin yüksek olmasının, KMY'den bağımsız olarak kırık riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89).

Antirezorptif tedavi ile KMY'de artış gelişmeden omurga kırık riskinde azalma görülmektedir. Bu durum kemik döngüsünde azalma ile ilişkilidir. Rezorpsiyon belirleyicilerinde, bifosfonatlarla oral tedaviden bir ay sonra azalma görülmektedir. Bu azalma 3. ayda plato şeklini almaktadır. Formasyon belirleyicilerindeki azalma daha geç (6-12 ay sonra) gözlenmektedir. Bu etki tedavi boyunca devam etmektedir. Tedavi kesildikten sonra belirleyicilerin düzeyleri artmakta ancak tedavi öncesi değerlerin altında kalmaktadır (92).

Antirezorptif tedavinin kırığı azaltıcı etkisi tahmin edilen KMY artışından fazladır. Kemik döngüsünde görülen azalmanın tedavi etkisine önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Antirezorptif tedavi ile görülen KMY değişikliği birkaç yılda ancak belirginleşmektedir. Kemik dönüşüm belirteçleri ise iskelet için dinamik bir ölçüm sağlamaktadır. Belirteçler, antirezorptif tedaviye birkaç ay içinde cevap vermektedir (90).

**Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri:** Bunlar formasyon belirteçleri ve rezorpsiyon belirteçleri olarak ikiye ayrılır (Tablo 4).

**Tablo IV:** Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri.

---

**Formasyon belirteçleri:** Genelde serumda bakılır.

---

- Alkalen fosfataz (ALP)
  - Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP)
  - Osteokalsin (BGP)
  - Tip I kollajen peptidleri
- C-terminal propeptid (PICP)  
N-terminal propeptid (PINP)
- 

**Rezorpsiyon belirteçleri:** Genelde idrarda bakılır fakat bazıları serumda bakılır.

---

- Hidroksiprolin (Hyp)
  - Hidroksilizin glikozidleri
  - Total piridinolin (Pyr)
  - Total deokspiridinolin (DPD)
  - Serbest piridinolin (f-Pyr)
  - Serbest deokspiridinolin (f-DPD)
  - Kollajen tip-I çapraz bağlı N-telopeptid (NTX)
  - Kollajen tip-I çapraz bağlı C-telopeptid (CTX)
  - Tartrat rezistan asid fosfataz (TRAP) (90,93)
- 

### **Görüntüleme Yöntemleri:**

**Standart radyografiler:** Radyografilerde kemik kaybının belirtileri, dansitede azalma ve morfolojideki değişikliklerdir. Vertebral osteoporoz, iskelet kalsiyumunun en az %30 kadarı kaybedildikten sonra konvansiyonel radyografilerde görünür hale gelmektedir (94). Vertebral ve femoral indeksler gibi semikantitatif derecelendirme teknikleri, erken dönemdeki osteopeni'nin tanısında yeterince özgün ve duyarlı bulunmamaktadır. Bunlara karşın, osteoporozun klinik göstergesi olan kırıklarda, tanımlama radyografiler ile yapılmaktadır (95).

**Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri:** Tanıda, tedaviye karar verme

ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik mineral yoğunluğu ölçümleri en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. KMY ölçümünde genelde üç teknik kullanılmaktadır (96).

**1. Dual energy x-ray absorbsiyometri (DXA):** Santral iskelet bölgelerinde DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerini kullanarak osteoporoz tanısının konulmasında hem de osteoporoz için antirezorptif tedavi alan bireylerin takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir (97). Günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem DXA'dır (98). DXA yönteminde yüksek ve düşük enerjili olmak üzere iki ayrı enerji seviyesindeki x ışınları kullanılmaktadır (95). Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemiği geçebilir. Düşük enerji seviyesindeki atenüasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenüasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Radyasyon dozu 0.1- 1 mrem'dir (99). DXA ölçüm sonuçlarında yoğunluk g/cm<sup>2</sup> olarak bildirilmektedir (86).

Mevcut klinik uygulamada lomber vertebra'nın (L1-4), femur boynu, Wards üçgeni, büyük trokanter ve tüm kalçayı içeren kalçanın DXA ölçümleri yapılmaktadır. Kalçadan yapılan ölçümlerden femur boynu ve tüm kalçaya ait ölçümler, kırık riskini belirlemede yararlıdır. Wards üçgeni büyük değişiklikler göstermektedir ve klinik değeri azdır (98). Posterior-anterior ölçümlerde, osteofit, aortik kalsifikasyon, dejeneratif faset hipertrofisi, intervertebral disk aralığında dejeneratif disk hastalığı nedeniyle daralma varlığında, KMY ölçümleri olduğundan yüksek çıkabilmektedir. Lomber omurganın DXA ile lateral olarak görüntülenmesi trabeküler kemikten oluşan vertebra korpusunun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte lateral DXA yönteminde L4 seviyesindeki iliak krest ve L2 seviyesindeki kostalara bağlı oluşabilen üst üste binme sonucu ölçülen kemik dansitesi olduğundan yüksek bulunabilmektedir (95). Postero-anterior lomber omurga, femur boynu veya total kalçadaki (veya dominant olmayan kolda, %33 distal radiusdaki) en düşük T skorunun kullanılması önerilmektedir. DXA ile diğer bölgelerden ( trokanter, wards üçgeni,

lateral lomber omurga, önkolun diğer bölgeleri, topuk veya tüm vücut) KMY ölçümleri veya diğer tekniklerle (kalkaneal ultrason, periferel DXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi, tek veya çift foton absorpsiyometri veya magnetik rezonans) ölçümler kırık riskini değerlendirmek için yararlı olabilmektedir ama osteoporoz tanısı konulmasında önerilmemektedir (86). *Amerikan Ulusal Osteoporozis Vakfı (The National Osteoporosis Foundation/NOF)* aşağıdaki kadınlara KMY ölçümü yapılmasını önermektedir (100):

- Osteoporozun diğer risk faktörlerine bakılmaksızın 65 yaşından büyük tüm kadınlar
- Osteoporotik kırık için bir veya daha fazla risk faktörü olan (beyaz olma, kadın ve postmenopozal olma dışında) 65 yaşından küçük postmenopozal kadınlar.
- Frajilite kırığı olan tüm postmenopozal kadınlar (tanıyı doğrulamak ve hastalık şiddetini tanımlamak için)

*Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)*, osteoporozu, DXA ile KMY'nun (-2.5) SD (T skoru) ve altında olması olarak tanımlamıştır. T skoru (-1) SD ile (-2.5) SD arasındaki ölçümler osteopeni, (-1) SD üzeri ise normal olarak adlandırılmıştır (102). T skor: Kemik kütlesinin genç erişkin referans populasyonun ortalama pik kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Z skor: Hastanın kemik kütlesinin yaş, cinse ve vücut kütle indeksine göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

**2. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):** Bu yöntemle üç boyutlu ölçüm yapılabilmekte ve kemik mineral yoğunluğu  $g/cm^3$  olarak hesaplanmaktadır (95). Trabeküler ve kortikal kemiğin yoğunluğu ayrı ayrı ölçülebilmektedir (98). Vertebra dışı kalsifikasyonlardan etkilenmez yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi etkenlerden bağımsız bir şekilde kemik mineral yoğunluğunun hesaplanmasına olanak tanımaktadır. Radyasyon dozu 200- 900 mrem arasındadır. Yüksek radyasyon içermesi bu tekniğin kullanımını sınırlamaktadır (94).

**3. Kantitatif Ultrason (QUS):** Ultrasonik dalgaların dokular içerisinden geçerken

uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonizan radyasyon içermemesi açısından epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir yöntemdir (94). Kemikten geçen sesin hızı, sesin zayıflaması ve bunların kombinasyonu olan sertlik parametreleri kullanılmaktadır (97). QUS parametreleri, kemik mineral yoğunluğunu yansıtanın yanı sıra, kemiğin mikromimari yapısı hakkında da fikir vermektedir (101). İnceleme süresi kısa, radyasyon içermeyen, maliyeti ucuz, uygulanması kolay bir yöntemdir. Ancak ölçümler, kalkaneus gibi periferik bölgelerden yapılabilmekte, vertebra gibi medikal tedaviye cevapta en duyarlı olan trabeküler kemikten zengin yapılar değerlendirilememektedir (99).

## **2.6. OSTEOPOROZDA KORUNMA VE TEDAVİ**

Korunma ve tedavinin en temel hedefi, osteoporotik kırıkların insidansını en aza indirmektir. Birçok önemli farmakolojik gelişme, osteoporozu önleme ve osteoporozu tedavi yaklaşımlarında belirgin şekilde ilerleme sağlamıştır. Halen tedaviye aday hastaların belirlenmesi, hasta profiline göre en uygun tedavinin seçilmesi ve tedaviye uzun dönemli uyumun sağlanması gibi konular üzerinde çalışılmaktadır.

Gelecekteki kırık riskinin saptanmasında ve tahmini KMY'nun ölçülmesi önemli bir parametredir. Dual enerji-X-ışını absorpsiyometresi (DXA) yüksek etkinlik ve doğruluğu nedeniyle bu konuda altın standart yöntemdir. Kemik kitlesinin ölçülmesi düşük kemik kitlesinin tanısı ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için gereklidir (104,105).

Postmenopozal kadında bir kırılabilirlik kırığı gelişmesi durumunda, bu hastalara sıklıkla kırık riskini azaltmadaki etkinliği kanıtlanmış ve tedavi amaçlı kullanımı onaylı olan bir ilaç reçete edilmektedir. Kırık gelişmeden önce yapılacak uygulamalar için karar verme oldukça karmaşıktır. Bu süreçte yalnızca hastanın kemik yoğunluğu ölçümü (Ulusal Osteoporoz vakfi-National Osteoporosis Foundation klavuzlarına göre ilave risk faktörleri olmaksızın T skorunun  $\leq -2$  olması veya risk faktörleri var ise  $\leq -1.5$  ise) değil ilave olarak



annesinde kalça kırığı öyküsü, halen sigara içilmesi, vücut ağırlığının <57.5 kg olması, herhangi bir dönemde glukokortikoid kullanımı gibi diğer risklerin de göz önüne alınması gerekir. Maliyet, tedavinin ters etkileri ve tedaviye uzun dönemli uyum tedavi kararı verilirken gözönüne alınacak diğer hususlardır.

Osteoporozun başarılı tedavisi ilaç ve ilaç dışı yaklaşımların birleştirilmesine dayanır. Değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması ve yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması farmakolojik tedaviden önce mutlaka yerine getirilmelidir. Osteoporozda olası risk faktörleri tablo 5 de, önleme ve osteoporoz tedavisinde kanıtlanmış farmakolojik ajanlar tablo 6 da listelenmiştir.

**İlaç dışı hastalık yönetimi:** Fiziksel aktivitenin kemik kitlesi üzerindeki olumlu etkisi az sayıda ancak prospektif, iyi kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Yük bindirici egzersiz her şeye karşın kas kitlesinin korunmasını ve kas gücünün, koordinasyonunun ve dengesinin artırılmasını sağlayarak osteoporozu önleme ve osteoporoz tedavisinde olumlu rol oynamaktadır. Bireyin uzun dönemli uyumu için genel fiziksel yeteneği, sağlık durumu ve tercihleri göz önüne alınarak bireysel planlama yapılmalıdır.

Düşme ihtimalinin azaltılması için aşağıdaki öneriler yerine getirilmelidir:

- Eşlik eden hastalıkların tedavisi: Düşmeye neden olabilecek durumların (demans, yürüyüş bozukluğu, görme azlığı, kuvvet kayıpları) tedavisi.
- Sedatifler, trankilozanlar ve diğer merkezi sinir sistemi işlevlerini etkileyecek düşme riskini artıracak ilaç kullanımının azaltılması.
- Ev ortamının düzeltilmesi: Kayan halıların kaldırılması, banyo ve merdivenlere uygun parmaklıkların yerleştirilmesi ve yeterli aydınlatma sağlanması.
- Hastalara düşme riski ve ev güvenliğinin artırılması ile ilgili eğitim verilmesi.

**Tablo V:** *NOF'un (The National Osteoporosis Foundation)* osteoporotik kırıklar için belirlediği risk faktörleri.

<b>Değiştirilemeyen risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yetişkin bireyde kırık öyküsü</li><li>• Birinci derece akrabada kırık öyküsü</li><li>• Beyaz ırk</li><li>• İleri yaş</li><li>• Kadın cinsiyet</li><li>• Demans</li><li>• Sağlık durumunun kötü olması/kırılgan sağlık</li></ul>
<b>Değiştirilebilir potansiyeli bulunan risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Halen sigara içilmesi, Düşük vücut ağırlığı, Östrojen eksikliği</li><li>• Erken menopoz (45 yaşın altında) veya bilateral oofektomi</li><li>• Uzamış premenopozal amenore (1 yılın üzerinde)</li><li>• Düşük kalsiyum alımı (hayat boyu)</li><li>• Yeterli düzeltmeye rağmen görmede bozukluk</li><li>• Rekürren düşmeler, Yetersiz fizik aktivite</li><li>• Sağlık durumunun kötü olması/kırılgan sağlık</li></ul>

**Tablo VI:** Postmenopozal osteoporozun önlenme ve tedavisinde FDA onaylı ilaçlar.

<b>Önleme</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Östrojenler</li><li>• Raloksifen 60 mg günde bir kez oral</li><li>• Alendronat 70 mg haftada bir kez oral</li><li>• Risedronat 35 mg haftada bir kez oral</li><li>• İbandronat 150 mg ayda bir oral yada 3 mg ayda bir IV</li><li>• Stronsiyum Ranelate 2 gr günde bir kez oral</li></ul>
<b>Tedavi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalsitonin-salmon nasal sprey 200 IU/gün</li><li>• Raloksifen 60 mg günde bir kez oral</li><li>• Alendronat 70 mg haftada bir kez oral</li><li>• Risedronat 35 mg haftada bir kez oral</li><li>• İbandronat 150 mg ayda bir oral yada 3 mg ayda bir IV</li><li>• Teriparatide <math>\mu\text{g}</math> günde bir subkutan</li><li>• Stronsiyum Ranelate 2 gr günde bir kez oral</li></ul>

**Hormon replasman tedavisi:** Östrojen, osteoklast gelişimini ve aktivitesini inhibe ederek kemik dönüşümünü azaltmakta, KMY'nu arttırmakta ve kırık riskini azaltmaktadır. *Women's Health Initiative (WHI)* çalışmasında hormon tedavisi ile kırık oranlarında %33'e varan azalma ile birlikte meme kanseri ve koroner arter hastalığı riskinde artış gözlenmiştir (87). Hormon tedavisi, FDA tarafından osteoporozdan korunmada onaylanmıştır. Mevcut risklerinden dolayı osteoporozdan korunmada öncelikle östrojen dışı tedavilerin düşünülmesi gerekmektedir (103). Kullanımı, ısrar eden menopozal semptomları olan veya osteoporoz tedavisi için mevcut olan diğer ajanları tolere edemeyen kadınlarla sınırlanmalı ve mümkün olan en düşük dozlarda, en kısa süreli kullanılmalıdır (87,103). Birçok çalışmada postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi kesildikten sonra kemik kaybının ilk değerlerine doğru hızla ilerlediğini göstermiştir. Daha da önemlisi 140.000 den fazla kişi ile yapılan bir çalışmada 5 yıldır hormon tedavisini kesen kadınlarda kalça kırığı riski %65 bulunmuş ve bu oranın hiç hormon tedavisi almayan kadınlardan daha fazla olduğunu tespit edilmiştir. Bu yüzden hormon tedavisi kesen kadınlar yakından incelenmeli ve gerekirse alternatif bir tedavi verilmelidir (96).

**Kalsiyum ve D vitamini:** Önemli hücrel metabolik fonksiyonları olan kalsiyum kemiklerde depolanır. Diyetle kalsiyumun yetersiz alımı, hücrel fonksiyonları engellemekle beraber kan seviyesini sabit tutmak için kemiklerden mobilizasyona neden olmaktadır. Bu paratroid hormon (PTH) artışına, kemik yeniden yapılanmasına ve dolaylı olarak kemik kütlelerinde ve dayanıklılığında azalmaya neden olur. Bu aşamada kritik değer olan günlük 700-800 mg kalsiyumun kemiği koruduğu düşünülmekte ve erişkinler için günde 1200 mg'lık kalsiyum desteği önerilmektedir (106).

D vitamini intestinal mukozadan kalsiyumun aktif transportunu kolaylaştırır. Yetersizliğinde serum PTH düzeyi artarak osteoklastik kemik rezorbsiyonunu hızlandırır. Hem kortikal, hemde trabekuler kemik kaybı ortaya çıkar. D vitamini ciltten güneş ışını desteği ile sentezlenir veya besinlerle alınır, dolayısı ile yaşlılarda güneş ışığına maruziyet ve diyetle D vitamini alımı az olduğu için bu vitaminin yetersizliği sıktır ve özellikle de kış aylarında

belirginleşir. Önerilen doz 50 yaş altı için 5 µgr (200 IU), 51-70 yaş arası için 10 µgr (400 IU), 70 yaş üstü için 20 µgr (800 IU) şeklindedir (107).

NOF, 50 yaş üzeri erişkinlere ve postmenopozal kadınlara günde en az 1200 mg kalsiyum ve 400-800 İU D vitamini önermektedir. Benzer şekilde *The National Academy of Sciences (NAS)* 51 yaşından büyük kadınlarda günlük alınan 1200 mg kalsiyum ve 400-600 İU D vitaminini yeterli bulmaktadır (93). National Institutes of Health (NIH) konsensus kılavuzuna göre ise menopoza kadar kadınların günde 1000 mg, menopozdan sonra günde 1500 mg, 65 yaşına kadar erkeklerin günde 1000 mg, 65 yaşından sonra 1500 mg elementer kalsiyum alması gerekmektedir (86). Kalsiyum alımının artırılması, yaşlanma ile artan hiperparatiroidizmi azaltır ve yeni oluşan kemikte mineralizasyonu artırabilir. D vitamini iskeletin stabil kalması ve kalsiyum emiliminin artırılması için şarttır (108).

**Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)/Raloksifen:** Osteoporoz tedavisi ve önlenmesi için onaylanmış ilk SERM'dir ve dokuya özel östrojen agonistik ve antagonistik etkileri vardır (109). İskelet ve lipitler üzerinde östrojen agonisti; meme ve uterus üzerinde östrojen antagonisti gibi etki etmektedir (96). Koruyucu ajan olarak onaylanması perimenopozal kadınlarda kemik kaybını önlediğini gösteren çalışmalara dayanmaktadır (109). MORE çalışması osteoporozlu kadınların tedavisinde raloksifenin etkinliğini gösteren diğer bir çalışmadır (110). Bu çalışmaya 7700'ün üstünde osteoporozlu kadın hasta çift kör, plesebo kontrollü olarak alınmıştır. Bu çalışmaya giren hastaların yaklaşık 1/3'ünde vertebra kırıkları mevcuttu, geri kalanı ise kırıksızdı ancak yoğunluğu düşüktü. Çalışmanın primer sonlanma noktası yeni vertebra kırığının gelişmesi idi. MORE çalışmasının üç yıllık analizinde 60 mg/gün raloksifenin yeni vertebra kırığı riskini başlangıçta en az bir vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda %30, başlangıçta kırığı olmayan kadınlarda ise %50 azalttığı saptanmıştır. Vertebra dışı kırıklar ya da kalça kırıklarında anlamlı azalma saptanmamış, fakat çalışmanın güç analizi bu sonlanma noktalarını göstermek için yapılmamıştır.

MORE çalışmasında raloksifen verilen hastalarda pleseboya göre yeni meme kanseri gelişim riskinde belirgin azalma saptanmıştır (111), ancak meme kanseri riskinde azalma bu çalışmanın primer sonlanma noktası değildir. Meme kanseri önlenmesinde tamoksifenle raloksifenin karşılaştırıldığı çift kör prospektif bir çalışmanın sonuçları bu gözlemi doğrulamıştır. Raloksifen endometrial proliferasyona neden olmaz. Total kolesterol ve LDL-kolesterolü düşürerek lipid profili üzerine yararlı etkiler gösterir. Ancak raloksifenle pleseboyu karşılaştıran prospektif çift-kör bir çalışmada kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine olan yararlı etkide farklılık gösterilememiştir (112).

Raloksifen ile ilişkili en sık görülen yan etki, sıcak basması (geç postmenopozal kadınlara nazaran perimenopozal kadınlarda daha sık) ve bacak kramplarıdır. Raloksifen venöz tromboemboli riskini artırır ve bu nedenle halen ya da geçmişte tromboemboli öyküsü olan hastalara verilmemelidir. Raloksifen yeterli kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu ile birlikte 60 mg/gün dozunda kullanılır.

**Kalsitonin:** Osteoklast aktivitesinin inhibitörüdür. Kemik rezorpsiyonunu hızlı, geçici, ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. Kalsitonin yeni vertebra kırık riskini önlediği gibi postmenopozal kemik kaybını da önler. The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) çalışması ile 5 yıldan uzun süredir postmenopozal dönemde 1255 kadında kalsitonin-salmon nasal spreyn yeni vertebral kırık riskini azaltmadaki etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. 5 yıllık son analiz sonuçları 200 IU kalsitonin nasal spreyn alan hastalarda pleseboya göre vertebra kırık riskinde %33 azalma göstermiştir. PROOF çalışması kalsitonin nasal spreyn kalça ve diğer vertebra dışı kırıklara etkisini araştırmak için tasarlanmamıştır (113).

Kalsitonin genelde iyi tolere edilir. Kalsitonin ve bileşenlerine alerji dışında kontrendikasyon yoktur. Rinit ve diğer nasal semptomlar gibi mukozanın lokal irritasyonuna bağlı yan etkiler görülebilir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kalsitonin nasal spreyn önerilen dozu 200 IU (bir spreyn)/gün'dür.

**Bifosfonatlar:** Bifosfonatlar kemik mineraline selektif bağlanan ve kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlarca alınan pirofosfatların analogudur. Hücre içine alındıktan sonra bifosfonatlar difosfat sentazı inhibe ederek osteoklast deaktivasyonu ve apoptozuna neden olurlar. Sonuç olarak kemik döngüsü baskılanmakta, her bir remodeling ünitesinin ömrü uzamaktadır. Bu ünitelerde her bir rezorpsiyon çukurcuğunun daha fazla sekonder mineralizasyonu tamamlamasına ve kemik kütlesinin artmasına neden olur (108).

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde, alendronat, risedronat ve ibandronat, FDA tarafından onaylanmıştır (86). Alendronat günde 5 mg ve haftada 35 mg, osteoporozdan korunmada, günde 10 mg, haftada 70 mg osteoporoz tedavisinde onaylanmıştır. Risedronat günde 5 mg, haftada 35 mg osteoporozdan korunmada ve osteoporoz tedavisinde onaylanmıştır. İbandronat günde 2,5 mg ve ayda 150 mg, osteoporozdan korunmada ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (114). Alendronat ve risedronat, KMY'nu arttırmakta, kalça ve vertebra kırıklarını %50'ye varan oranlarda azaltmaktadır. Kırık önleyici etkilerinin bir kısmından KMY artışı sorumludur (96). İbandronat, vertebra kırıklarını azaltmaktadır (114). Yapılan çalışmalarda risedronat 2.5 ve 5 mg dozlarında kullanıldığında, 5 mg doz ile daha büyük KMY artışı elde edilmesine rağmen yeni vertebral kırıkları benzer şekilde azaltmaktadır. Bu durum, risedronat tedavisi ile görülen kırık riskinde azalmanın sadece KMY artışı ile açıklanamayacağını düşündürmektedir (115).

Osteoporoz tedavisinde FDA onayı olmayan pamidronat, oral bifosfonatları tolere edemeyen kadınlarda kullanılmıştır. Ancak kırık riskini azaltıcı etkisi henüz saptanmamıştır. İntravenöz olarak uygulanan zolendronik asitin, malign hiperkalsemi, multiple myelom ve iskelet metastazlarında kullanımı onaylanmıştır. Bir yıl süre ile tek 4 mg'lık zolendronik asitin, postmenopozal kadınlarda, osteoporotik kırık riskini azaltıcı etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren faz 3 çalışmaları devam etmektedir (96).

**Paratiroid Hormonu:** Primer hiperparatiroidizmde görüldüğü gibi sürekli yüksek seviyede PTH'ya maruz kalma, katabolik bir cevaba ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açmaktadır. Ancak aralıklı düşük doz sentetik human PTH, osteoblast sayısını arttırarak anabolik bir cevaba neden olmaktadır (87).

PTH subkutan formu kırık için yüksek riskli osteoporozlu postmenopozal kadınlarda ve düşük kemik kitlesi olan erkeklerde endikedir. Yapılan bir çalışmada tedavi grubunda pleseboya göre lomber vertebra KMY'de %9, total kalça KMY'de %3 artış saptanmış, yeni vertebral kırıkta %65, vertebra dışı kırıklarda %63 oranında anlamlı azalma sağlanmıştır. En sık görülen yan etki ise bacak kramplarıdır (120).

**Stronsiyum Ranelate:** Stronsiyum moleküler ağırlığı yüksek bir elementtir. Kemiklerde hidroksiapatit kristalleri ile yer değiştirerek kemik kütlelerinde artışa neden olur. Aynı zamanda kemik yıkımını da önlediği için çift etkili bir ilaç olarak değerlendirilir. Hem vertebra hem de kalça kırıklarında etkindir. Vertebra ve kalça kırıkları yanında vertebra dışı kırıkları da azaltmaktadır (114).

**Sodyum Florid:** Sodyum florid osteoporoz tedavisinde 30 yılı geçkin bir süredir kullanılmakta olup trabeküler kemik üzerindeki anabolik etkileri gösterilmiş olunan bir ajandır. Florid yeni osteoblastların oluşumuna neden olarak KMY artışı yapar. Ancak yeni oluşan kemik minerilizasyonu yeterli olmayıp göreceli olarak kırılabilir olduğu için floridin kırık oluşma riskindeki olumlu etkisi tartışmalıdır. Yüksek doz florun minerilizasyonu bozduğu ve osteomalasiye neden olduğu gözlenmiştir. Florid tedavisiyle vertebra dışı kırıkların sıklığını arttığı ile ilgili bilgiler ilaç ile ilgili ciddi kısıtlanmalara yol açmıştır. Bulantı, gastrik irritasyon ve stres fraktürleri ile ilgili olduğu düşünülen alt ekstremitte ağrıları en önemli yan etkileridir(116).

**Gelecekteki tedaviler:** Postmenopozal kadınlarda intravenöz zolendronik asit tedavisinin kemik mineral yoğunluğu ve döngüsü üzerindeki etkisini araşıran bir Faz-2 alışma yayınlanmıştır (117). Bu alışma randomize plesebo kontrollü çift-kör bir alışma. Hastalara plesebo veya IV zolendronik asit 0.25 mg, 0.5 mg veya 1.5 mg dozlarda 3 ayda bir, ilave olarak bir gruba tek doz 4 mg yılda bir kez ve diğer bir gruba ise 6 ayda bir 2 mg iki kez verilmiş. Bu çalışmada zolendronik asit kullanan tüm gruplarda pleseboya göre omurga ve kalçada anlamlı kemik yoğunluğu artışı saptanmış ve zolendronik asit grupları arasında fark izlenmemiştir. Tüm zolendronik asit gruplarında biyokimyasal kemik yıkım göstergelerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Kırık riskinde azalmaya yönelik çalışmalar ise halen devam etmektedir.

Kemik döngüsü osteoblastlarca sekrete edilen RANKL ekspresyonundaki artışla düzenlenir. RANKL osteoklast öncülerinin yüzeyindeki RANK reseptörüne bağlanır ve reseptörü aktifleyerek osteoklastın farklılaşmasını ve takiben aktivasyonunu uyarır. Osteoprotegerin, RANKL'ın doğal bir inhibitörüdür ve RANKL'ın osteoklast reseptörüne bağlanmasını önler. Bir insan monoklonal RANKL antikoru olan ve cilt altı uygulanan Denozumab'ın etkinlik ve güvenilirliği düşük KMY'si olan 412 postmenopozal kadında 12 aylık Faz-2 çalışmada araştırılmıştır. 12 aylık denozumab tedavisi sonunda pleseboya göre lomber vertebra ve kalça KMY'de anlamlı artma ve serum CTX düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Denozumab'ın kırık riski üzerindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalar halen devam etmektedir (118,119).



### III - GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma grubu:** Çalışmamız 2004-2007 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 90 postmenopozal kadın üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar belirlenen üç tedavi grubundan rastgele birisine alındı. Hastalar 12 ay süre ile takip edilerek 3, 6, 9, 12. aylarda kontrolleri yapıldı. Postmenopozal Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlarla birlikte, eğer varsa hastalarda kalsiyum ve D vitamini eksikliğini gidermek için asıl tedaviye ek olarak kalsiyum ve D vitamini verilmesi gerektiği önceki çalışmalarda belirtilmiştir (11). Bu nedenle çalışmamızda her hastaya rutin olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapıldı. Hastalar rastgele olmak üzere üç tedavi grubundan birisine alındı;

1. Kontrol grubu: 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini / gün
2. Raloksifen grubu: 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini/gün  
60 mg raloksifen / gün
3. Risedronat grubu: 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini/gün  
35 mg risedronat / hafta

#### A- Çalışmaya alınma kriterleri:

- Lomber spine L1-L4 KMY ortalama t-skorları -2'den düşük olması,
- Postmenopozal dönemde olunması,
- Hastanın çalışmaya almadan önce yazılı olur vermiş olması.

#### B- Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Sekonder kemik kaybına yol açan sistemik hastalık bulunması,
- KMY'nu etkilediği bilinen ilaçlardan kalsiyum ve D vitamini dışında en az 6 ay süreli ilaç kullanımı olması,
- İletişim sorunu ve kognitif bozukluk olması,
- Hastada aktif peptik ülser yada GİS kanama öyküsü olması,
- Hastada aktif malignensi olması.

### **C- Erken sonlandırma kriterleri:**

- İlaç kullanımını engelleyecek sistemik bir hastalık ortaya çıkması,
- İlaç kullanımına uyumsuzluk göstermesi,
- İlacın kullanımını engelleyecek yan etkilerin ortaya çıkması.

### **Çalışma Planı:**

- Yerel etik komiteye başvurularak çalışma onayı alındı,
- DXA kemik dansitometrisinin çalışma başlangıcında ve 12. aylarda çekildi,
- Çalışmaya alınma/dışında bırakılma kriterlerinin değerlendirildi,
- Çalışmaya alınan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı,
- Gelen hastaların ilk değerlendirmesi ve bilgileri kaydedildi,
- Çalışmaya alınan hastalar ilk değerlendirme ve kontrollerde (3, 6, 9, 12. aylarda) labaratuvar çalışması için aç karnına sabah 08.30 -10.30 arasında kanlarının alındı,
- Dorsal ve Lumbosakral lateral grafileri çalışma başlangıcında çekildi,
- Hastalara tedavi ve yan etki takibi için adres ve telefon bilgileri alındı,
- Tedavinin 3., 6., 9. ve 12. aylarında hastalar takip kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Hastaların beklenen zamanda randevularına gelmeleri için çalışma sekreteryası tarafından telefon ile hastalar arandı. Her değerlendirmede klinik muayene uygulandı, ilaç yan etkileri sorgulanarak ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı.

### **Değerlendirme kriterleri**

**I- Öykü ve fizik muayene:** Çalışma grubuna alınan hastanın öncesinde kimlik bilgileri, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri sorgulandı. Kimlik bilgilerine ek olarak ev adresleri ve sosyal güvenlik durumu sorgulandı. Özgeçmiş bilgilerinde; menopoza girme yaşı, erken menopoz, doğum kontrol yöntemi kullanıp kullanmadığı, cerrahi menopoz durumu, hamile kalıp kalmadığı, hamile kalmışsa çocuk sayısı ve çocuğa süt verme oranı, alışkanlıkları (alkol, sigara, kahve ve beslenme durumu), ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, fiziksel aktiviteleri ve spor aktiviteleri, daha önce geçirdiği kırıklar ve travmanın şiddeti, immobilizasyon durumu, elli yaş öncesi ve sonrası iş yükü, hastanın sağlık durumuyla ilgili kendi

görüşü, görsel ağrı skalasına göre hissettiği bel ve sırt ağrısı (0-10) ve ağrıları varsa analjezik kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Özgeçmişinde ailede önemli hastalığı olan, daha önce kalça kırığı veya herhangi bir yeri kırılan yakını olup olmadığı, ailesinde boyu kısalan ve kamburu çıkan olup olmadığı, ailesinde osteoporoz tanısı konulanlar sorgulandı. Hastanın sorgulanması sonrası fizik muayenesi yapıldı. Fizik muayenede; boy, kilo, vücut kitle indeksi, kulaç boyu, torokal ve lomber vertebra spinöz proses hassasiyeti olup olmadığı varsa şiddeti sorgulandı.

Hastaların 3., 6., 9. ve 12. aylarda kontrolleri yapıldı. Hastaya kontrollerde hissettiği sırt ve bel ağrısı (VAS'a göre 0-10 arası), yan etki ve tedavinin etkinliği ile ilgili sorgulama yapıldı. Gastrik yan etki ortaya çıkanların tedavisine proton pompa inhibitörü eklendi.

**II- Biyokimyasal testler:** Hastanın çalışmaya ilk alınışında ve takiplerde kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz, lipid profili, serbest T3, serbest T4, troid stimulan hormon, parat hormon, osteokalsin, serum CTX, D vitamini ve lipid profili istendi (total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol) istendi.

Hastalardan aç karnına 10 ml kan antikoagulant içeren tüplere alındı ve bu kanlar 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Tüm biyokimyasal testler bu plazma örneklerinden tayin edildi. Serumda tip I kollajen telopeptid (Çapraz bağ C telopeptidler-CTX) ve osteokalsin tek aşamalı sandviç ELISA yöntemi ile (Serum CrossLaps; Osteometer Biotech A/S, Herlev, Denmark) değerlendirildi. Parathormon (PTH) Immulyte 200 marka hormon analizörü ile (Immulyte, Diagnostic Product Corporation, Washington USA), D vitamini HPLC cihazıyla High Likit kromatografi yöntemiyle çalışıldı. Alkale fosfataz, kalsiyum ve fosfor seviyeleri Olympus AU 600 marka klinik biyokimya otoanalizörü ile çalışıldı. Serbest T3, serbest T4 ve TSH Roche Diagnostik kitleri ile Elecys E170 cihazı ile immunokemiluminisans yöntemiyle, lipid paneli Roche Moduler P-800 cihazı ile spektrofotometrik olarak çalışıldı.

**III- Kemik Dansitometri değerlendirmesi:** L1 – L4 lomber vertebra ve kalça bölgelerinden standart bir fantom ile her gün kalibrasyonu yapılan Dual-energy X-ray absorptiometry pencil beam machine (DXA) (Lunar, Madison, WI USA) cihazı ile kemik yoğunluk (gr/cm<sup>2</sup>) lmleri yapıldı. Lomber bölge için L1-L4 vertebra ortalamaları dikkate alındı. Kalça bölgesinde ölümler femur boyun, wards geni, trokanterik bölge ve total femur ölümleri olarak yapıldı. Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından yayınlanmış olan teknik rapora göre llen KMY değerlerinin genç erişkin referans değerlerinden ve kendi yaş, cins , boy ve kilosuna göre referans değerlerinden sapma değerleri (T-skor ve Z-skor) elde edildi (13,14).

Çalışmaya alınan hastanın ilk başvuruda ve 12.ayda kemik mineral dansitometresi istendi. Kemik mineral yoğunluğu GE-LUNAR DPX cihazıyla lld. İstenen kemik mineral yoğunluğunda L1, L2, L3, L4, L1-L4 kemik mineral yoğunluğuna, T ve Z skoruna ve femur boyun, trokanter, şaft ve total kemik mineral yoğunlukları ile T ve Z skoruna bakıldı.

İstatiksel analiz için SPSS (version 13) bilgisayar paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada, Tek Yönlü ANOVA testi kullanılırken, tekrarlayan testlerde grup içi değerlendirmede Friedman ve Wilcoxon testi kullanıldı.

## IV - BULGULAR

Çalışmaya postmenopozal osteoporozu olan toplam 90 hasta alındı. Risedronat tedavi grubuna 29, raloksifen tedavi grubuna 30 ve kontrol grubuna ise 31 hasta, rastgele dağıtıldı.

Tüm hastaların tedavi öncesi yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi gibi demografik verileri tablo 7’de özetlendi. Gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo VII:** Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.

	<b>Kalsiyum+D vit (Ort+SD) (n=31)</b>	<b>Raloksifen (Ort+SD) (n=30)</b>	<b>Risedronat (Ort+SD) (n=29)</b>	<b>*p değeri</b>
<b>Yaş/yıl</b>	57.5 ± 8	60.5 ± 7.6	60.9 ± 8.2	<b>p = 0.2</b>
<b>Boy/cm</b>	154 ± 5.1	152 ± 3.9	152 ± 4.2	<b>p = 0.2</b>
<b>Kilo/kg</b>	69.5 ± 10.5	70 ± 12	68 ± 10.2	<b>p = 0.9</b>
<b>VKİ kg/m<sup>2</sup></b>	29.4 ± 4.8	30.2 ± 5.2	29.8 ± 4.4	<b>p = 0.8</b>

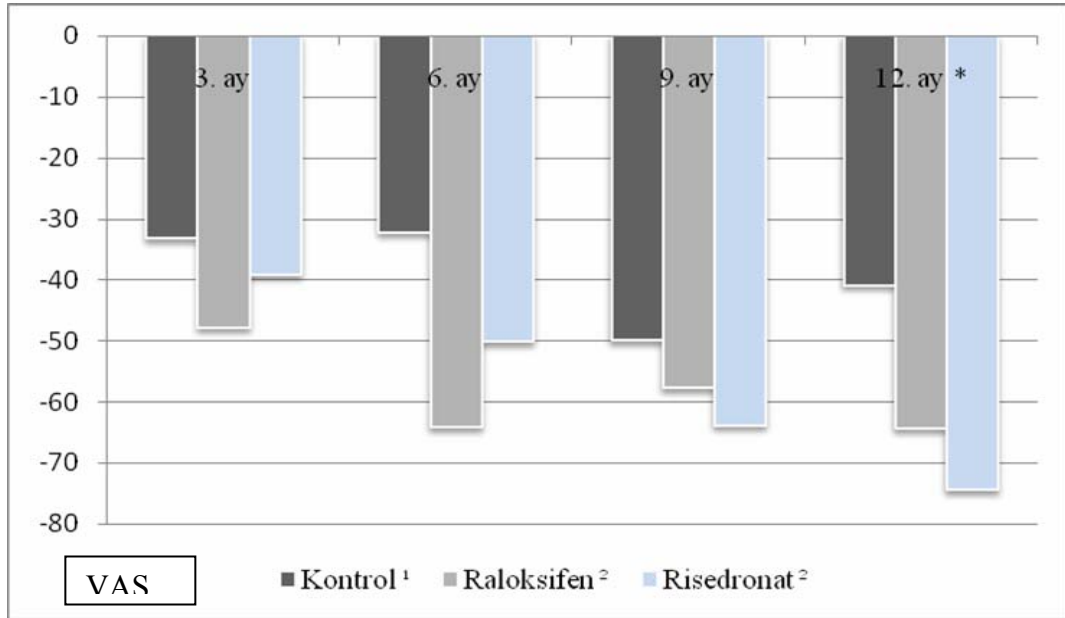
\* : Tek yönlü anova testine göre

Hasta gruplarının tedaviye uyumu tamdı. İlaç yan etkisi olarak az sayıda hasta tarafından tariflenen gastrik yakınmalar tedaviye proton pompa inhibitörü eklenmesiyle düzeldi.

Hastanın tedavi öncesi ve takiplerde değerlendirilen bel ve sırt ağrı düzeyi VAS’la (görsel ağrı skalası, 0-10) ölçüldü (Tablo 8), (Şekil 1). Çalışma grubunda yer alan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin 3., 6., 9. ve 12. aylarında ölçülen VAS değerlerinde azalma oranları (%) şekil- 1’de görülmektedir. Her üç grupta yer alan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde ve 3., 6. ve 9. aylarda ölçülen VAS değerlerinde azalma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken 12. ayda değerler arasında istatistiksel düzeyde anlamlılık gösteren bir farklılaşma olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan post-hoc çoklu analiz testinde bu farklılaşmanın Raloksifen ve Risedronat grupları ile kontrol grubu arasında olduğu, raloksifen ve risedronat grupları arasında ise anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görülmüştür.

**Tablo VIII:** Tüm gruplarda tedavi öncesi ve kontrollerde VAS (Görsel Ağrı Skalası) ortalama değerleri.

VAS	Kontrol (Ort+SD)	Raloksifen (Ort+SD)	Risedronat (Ort+SD)
Tedavi öncesi	2,48 ± 1,6	2,63 ± 1,92	2,55 ± 1,93
3. ay	1,67 ± 1,5	1,43 ± 1,63	1,89 ± 1,93
6. ay	1,85 ± 1,4	0,92 ± 1,38	1,65 ± 1,52
9. ay	1,29 ± 1,3	0,96 ± 1,16	0,96 ± 1,17
12. ay	1,62 ± 1,3	0,83 ± 1,44	0,69 ± 0,89



**Şekil I:** VAS ölçümlerinin takiplerdeki (%) değişimi.

\* :  $p < 0.05$  Tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi öncesi ve takip eden kontrollerde VAS değerlerinde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

<sup>1</sup> :  $p < 0.05$  Tedavi gruplarının kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde VAS değerlerinde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

<sup>2</sup> :  $p < 0.001$  Tedavi gruplarının kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde VAS değerlerinde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

Tedavi öncesi tüm hasta gruplarında serum kalsiyum, inorganik fosfor, total alkale fosfataz, parathormon, osteokalsin, D vitamini, TSH, serbest T3 ve T4 (sT3 ve sT4), ve lipid profili istendi. Tedavinin 3., 6., 9. ve 12. aylarında bu tetkikler tekrarlandı (Tablo 9).

Serum ALP düzeyi raloksifen ve risedronat tedavisi alan grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 3., 6., 9. aylarda anlamlı bir düşüş gözlenmezken 12. Ayda anlamlı düzeyde düşüş gözlendi ( $p<0.05$ ). Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalar serum ALP düzeyleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı gözlendi. Grupların kendi içerisinde yapılan tekrarlayan değerlendirmelerde (3., 6., 9. ve 12. aylarda) raloksifen ve risedronat tedavi grubunda istatistiksel olarak 3. aydan itibaren anlamlı bir düşüş gözlenirken (raloksifen grubu:  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$  risedronat grubunda  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ), kontrol grubu hastalarda tedavi boyunca ALP düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmadığı gözlendi.

Serum D vitamini düzeyi, raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldığında sadece 12. ay kontrollerinde anlamlı bir artış görüldü ( $p<0.05$ ). Her üç grubun kendi içinde tekrarlayan değerlendirmelerinde (3., 6., 9. ve 12. aylarda) serum D vitamini düzeyi sırasıyla tüm gruplarda anlamlı düzeyde arttığı gözlendi (kontrol grubu:  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ , raloksifen grubu:  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ , risedronat grubunda:  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ).

Diğer biyokimyasal parametrelerde tüm tedavi gruplarında tekrarlayan değerlendirmelerinde ve kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlendi.

**Tablo IX:** Kontrol grubu, raloksifen ve risedronatın tedavî öncesi ve kontrollerdeki ortalama biyokimyasal parametreleri.

	Kontrol (Ort+SD)					Raloksifen (Ort+SD)					Risedronat (Ort+SD)				
	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	9.8±0.5	9.9±0.6	9.7±0.4	9.5±0.4	9.4±0.5	9.8±0.5	9.6±0.5	9.6±0.5	9.5±0.5	9.4±0.5	9.9±0.6	9.7± 0.5	9.6±0.5	9.5±0.5	9.5±0.4
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	3.7±0.5	3.9±0.5	3.9±0.5	3.7±0.4	3.7±0.5	3.8±0.5	3.6±0.5	3.5±0.5	3.4±0.5	3.5±0.6	3.7±0.4	3.5±0.5	3.5±0.4	3.3±0.4	3.5±0.5
<b>ALP (U/L) <sup>23</sup></b>	214±50	205±49	198±59	199±63	203±51	240±60	200±66	196±64 *	201±70	188±70	228±91	193±55	175±52	177±64	164±60 *
<b>PTH (pg/ml)</b>	50±21	40±17	43±22	44±17	45±17	53±18	47±18	47±15	52±17	47±16	51±24	46±23	45±17	57±19	47±21
<b>D vit (ug/L) <sup>123</sup></b>	13±12	22±15	28±21	33±21	25±10	11±10	27±21	37±26	31±18	38±20 *	20±21	31±25	31±20	31±22	33±12 *
<b>St3 (pg/ml)</b>	3.2±1.2	3.5±0.6	3.4±0.5	3.3±0.7	3.4±0.5	3.3±0.5	3.1±0.5	3.0±0.6	3.1±0.5	3.2±0.5	3.2±0.4	3.1±0.4	3.2±0.5	3.1±0.4	3.2±0.4
<b>sT4 (ng/dl)</b>	1.3±0.5	1.3±0.3	1.3±0.2	1.3±0.3	1.3±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.23	1.2±0.2	1.2±0.1	1.2±0.2	1.3±0.2	1.2±0.2	1.3±0.2
<b>TSH (uIU/ml)</b>	1.3±1.1	1.2±0.9	1.4±1.0	1.4±0.9	1.3±0.9	2.1±2.5	2.2±2.5	2.1±2.0	22±2.8	2.0±2.2	1.7±0.8	1.5±0.7	1.6±0.7	1.6±0.8	1.7±0.8
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	208±42	212±39	211±37	211±40	214±55	212±47	214±49	208±47	221±43	214±52	210±33	214±36	206±34	204±36	211±38
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	181±99	168±98	167±79	169±89	156±99	172±95	186±99	191±96	183±93	171±91	171±85	190±89	183±72	180±77	166±84
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	54±14	56±15	53±13	54±13	55±14	56±14	57±15	55±14	56±13	54±15	52±12	53±11	53±10	52±11	54±10
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	124±35	122±34	123±33	127±35	118±33	122±42	117±41	113±38	128±35	126±43	123±29	116±32	116±31	113±30	121±37
<b>VLDL kol esterol (mg/dl)</b>	36±36	33±20	33±16	34±18	31±20	35±19	39±24	39±23	37±20	34±20	34±17	36±17	35±14	39±14	41±19

\* : p<0.05 tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi öncesi ve kontrollerde istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

<sup>1</sup> : p<0.05 kontrol grubunun kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

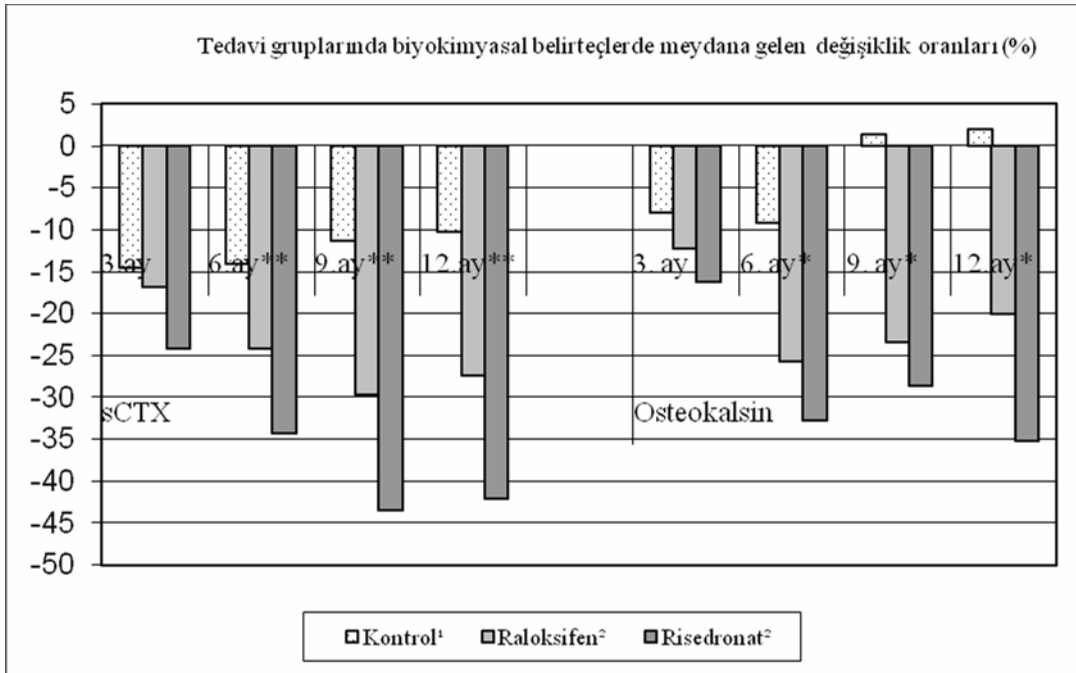
<sup>2</sup> : p<0.001 raloksifen grubunun kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

<sup>3</sup> : p<0.05 risedronat grubunun kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).



**Tablo X:** Tüm gruplarda serum OK ve CTX düzeylerinin başlangıçta ve takiplerde ortalama değerleri.

	Kontrol (Ort+SD)		Raloksifen (Ort+SD)		Risedronat (Ort+SD)	
	OK	CTX	OK	CTX	OK	CTX
<b>Tedavi öncesi</b>	24.7 ± 8.1	0.403 ± 0.194	24 ± 10.1	0.331 ± 0.167	27.8 ± 13.4	0.397 ± 0.152
<b>3. ay</b>	22.1 ± 7.4	0.339 ± 0.153	20 ± 10.8	0.262 ± 0.140	21.5 ± 8.2	0.298 ± 0.132
<b>6. ay</b>	21.6 ± 9.0	0.338 ± 0.151	16.2 ± 7.5	0.245 ± 0.155	16.3 ± 5.1	0.255 ± 0.112
<b>9. ay</b>	23.6 ± 9.0	0.344 ± 0.150	16.4 ± 6.2	0.224 ± 0.140	18.2 ± 6.9	0.219 ± 0.107
<b>12. ay</b>	23.7 ± 6.3	0.345 ± 0.142	17.2 ± 7.2	0.235 ± 0.161	16.6 ± 6.7	0.221 ± 0.097



**Şekil II:** Tüm gruplarda serum osteokalsin ve CTX düzeylerinin başlangıçta ve takiplerde (%) değişimleri.

\* : p<0.05 Tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi öncesi ve takip eden kontrollerde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

\*\* :  $p < 0.001$  Tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi öncesi ve takip eden kontrollerde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

<sup>1</sup> :  $p < 0.05$  Tedavi gruplarının kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

<sup>2</sup> :  $p < 0.001$  Tedavi gruplarının kendi içerisinde takiplerde tekrarlayan ölçümlerinde azalma oranları (%) arasındaki istatistiksel farklılık değeri (friedman testi).

Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri olan osteokalsin (OK) ve kollajen tip-I çapraz bağlı C-telopeptid (CTX) tedavi öncesi, 3., 6., 9. ve 12. aylarda ölçüldü. Tablo 10 ve Şekil 2 de, serum biyokimyasal belirteçlerin tedavi öncesi ve takiplerde ortalama değerleri görülmektedir (Tablo 10).

Her üç grupta yer alan hastaların tedavi öncesinde ve 3. aylarda ölçülen osteokalsin ve CTX düzeylerinde azalma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken 6., 9. ve 12. aylarda ölçülen serum düzeyleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlılık gösteren bir farklılaşma (osteokalsin için  $p < 0.05$ , CTX için  $p < 0.001$ ) olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan post-hoc çoklu analiz testinde bu farklılaşmanın Raloksifen ve Risedronat grupları ile kontrol grubu arasında olduğu, raloksifen ve risedronat grupları arasında ise anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Grupların kendi içinde yapılan ölçümlerinde ise her üç grupta da serum osteokalsin ve CTX düzeylerinde 3. aydan itibaren anlamlı bir şekilde azalma görülmekle birlikte bu azalma raloksifen ve risedronat tedavisi alan gruplarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan kemik mineral yoğunluğu incelemesinde L1-L4, femur boyun, trokanter ve total kemik yoğunluğu ölçümleri değerlendirilmeye alındı (Tablo 11).

Tedavi sonrasında (12. ay) L1-L4 KMY raloksifen ve risedronat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış tespit edildi ( $p<0.001$ ). Yine tedavi raloksifen ve risedronat tedavi gruplarında femur total KMY'nda da kontrol grubuna göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 11 ve 12), (Şekil 3).

Femur boyun ve trokanterik bölgede kemik mineral yoğunluk artışı yine her iki grupta kontrol grubuna göre daha fazlaydı ama bu artış anlamlı değildi (Tablo 11 ve 12), (Şekil 3).

Risedronat alan tedavi grubunda tedavi öncesine göre L1-L4 deki KMY'nda artış  $\%5.63 \pm 4.87$  ( $p<0,001$ ), femur total KMY'nda ise  $\%2.07 \pm 3.65$  oranında artış tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu artışlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 12), (Şekil 3).

Raloksifen alan tedavi grubunda tedavi öncesine göre L1-L4 deki KMY'nda artış  $\%4.54 \pm 5.6$  ( $p<0.001$ ), femur total KMY de ise  $\%1.47 \pm 3.32$  oranında artış gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Bu artışlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 12), (Şekil 3).

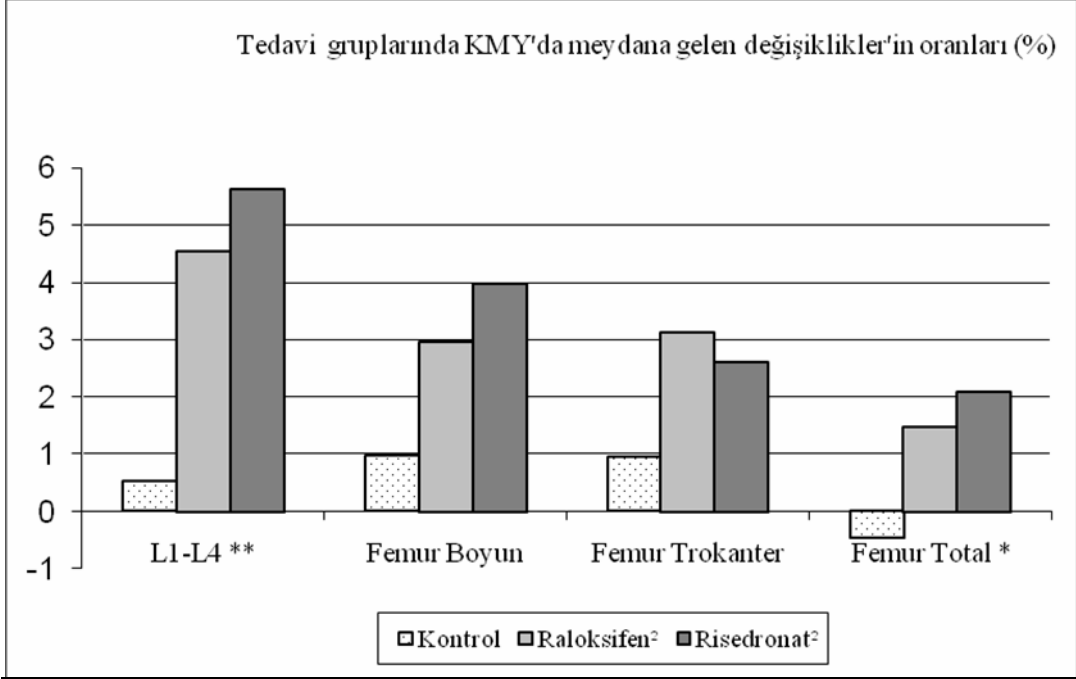
Bununla birlikte risedronat tedavisi alan hastaların KMY artışları hem lomber hemde kalça bölgesinde raloksifen grubuna göre daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (L1-4  $p=0.4$ , femur boyun  $p=0.4$ , femur trokanter  $p=0.6$ , femur total  $p=0.5$ ).

**Tablo XI:** Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama KMY değerleri.

KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	Kontrol (Ort+SD)		Raloksifen (Ort+SD)		Risedronat (Ort+SD)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
L1 – L4	0.864±0.064	0.867±0.075	0.818±0.102	0.852±0.095	0.806±0.084	0.849±0.77
Boyun	0.816±0.096	0.822±0.091	0.774±0.102	0.796±0.101	0.772±0.096	0.802±0.104
Trokanter	0.697±0.098	0.703±0.097	0.707±0.118	0.727±0.114	0.689±0.106	0.705±0.102
Total	0.862±0.097	0.857±0.094	0.847±0.119	0.859±0.117	0.834±0.114	0.851±0.115

**Tablo XII:** Tüm gruplarda KMY’deki (%) değişim.

KMY (% fark)	Kontrol (Ort+SD)	Raloksifen (Ort+SD)	Risedronat (Ort+SD)
L1-L4	0.36 ± 3.71	4.54 ± 5.60	5.63 ± 4.87
Femur Boyun	0.97 ± 6.16	2.95 ± 4.26	3.97 ± 6.22
Femur Trokanter	0.96 ± 4.92	3.13 ± 4.85	2.61 ± 4.90
Femur Total	-0.45 ± 3.44	1.47 ± 3.32	2.07 ± 3.65



**Şekil III:** Tüm grupların 1 yıl tedavi sonrası KMY değerlerindeki (%) değişim.

\* :  $p < 0.05$  Tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi sonunda KMY oranlarındaki artışın (%) istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

\*\* :  $p < 0.001$  Tedavi gruplarının kendi arasında, tedavi sonunda KMY oranlarındaki artışın (%) istatistiksel farklılık değeri (tek yönlü anova testi).

<sup>2</sup> : Tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık değeri (L1-4  $p=0.4$ , femur boyun  $p=0.4$ , femur trokanter  $p=0.6$ , femur total  $p=0.5$ ) (tek yönlü anova testi).

## V - TARTIŞMA

Menopoz sonrası oluşan kemik kaybı başlıca gonadal fonksiyonlardaki kayıp ile ilişkilidir. Günümüzde postmenopozal dönemde kemik kaybının önlenmesi için çeşitli antirezorbtif ajanlar kullanılmaktadır. Bifosfonat grubuna dahil olan risedronat, ve selektif östrojen reseptör agonisti (SERM) olan raloksifen, FDA tarafından postmenopozal osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanım endikasyonu onaylanmış bir ilaçlardır. Risedronat'ın etkinliğini araştırmak için yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalarda; kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde kemik dönüşümü biyokimyasal belirteçlerini baskıladığı (2), kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinde artış yaptığı (2, 3) ve yerleşik osteoporozu olan kadınlarda yeni vertebra kırıklarını önlediği gösterilmiştir (4,5). Bu çalışmalarda KMY artışı %2-4 oranlarında olurken kırık riskinde azalma yaklaşık %40-50 oranında olmaktadır. Bu sonuçlar, kırık riskindeki azalmada sadece KMY değerlerindeki artışın değil bunun yanı sıra başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Raloksifenin vertebral kırıkları önleyici etkisini araştıran "MORE" çalışmasında serum osteoklasin ve kemik alkalin fosfataz değerlerinde 6 ay içinde ki düşme oranları ile uzun dönemdeki vertebra kırık riski arasında bir ilişki bulunmuştur (6). Aynı çalışmada KMY'de meydana gelen değişiklik ile kırık riski arasında ise bağıntı bulunmamıştır. Bir farmokolojik ajanın kemik döngüsünü baskılama oranı ile KMY değerlerinden bağımsız olarak ilerideki kırık riski tahmin edilebilmektedir (7). Bu nedenle çeşitli ilaçların osteoporozda etkinliğinin incelenmesinde, bu ilaçların kemik döngüsünü baskılama yeteneği giderek önem kazanmıştır. Osteoporoz tedavisi ile ilgili çalışmalarda, birincil son nokta yeni kırık insidansında azalma ve KMY'de meydana gelen değişiklikler olmaktadır. Ancak kırık oluşumu ve KMY'de meydana gelecek değişikliklerin izlenmesi için hastaların en az bir kaç yıl gözlem altında olması gereklidir. Halbuki kemik döngüsü ile ilgili belirteçlerle çok daha erken dönemde tedavi etkinliği izlenebilmektedir (8). Antiresorbtif ilaçlarla kemik rezorbsiyon belirteçlerindeki azalma ikinci haftadan itibaren açığa çıkmakta ve tedavinin 3. ayında en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (9,10).

Raloksifen ve risedronat tedavilerinin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerinde etkinliklerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.

143 postmenopozal kadının 12 ay süreyle izlendiği bir çalışmada 60 mg/gün raloksifen tedavisi ile total kalçada %0,95 ve radiusda %0,22 kemik mineral yoğunluğunun anlamlı ölçüde arttığı ancak lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (121).

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene) çalışmasında (110), 7705 kadın 24 ay süreyle izlenmiş ve raloksifen ile vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğunun %2-3 oranında arttığı, vertebral kırık oranının ise %50 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da kadınlara raloksifene ilaveten kalsiyum (1 g/gün) ve D3 vitamini (300 IU/gün) desteği uygulanmıştır. Çünkü bu tür desteklerin yaşlı postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı (122) ve kırık riskini azalttığı (19) bulunmuş.

Benzer şekilde, Meunier ve arkadaşları (123), 24 aylık tedavi sonrası raloksifen kullanan postmenopozal kadınlarda KMY'de lomber vertebrada %3.2, femur boynunda %2.1, trokanterde %2.7 ve total kalçada ise %1.6 oranında anlamlı ölçüde artış saptamışlar.

Yine yapılan başka bir çalışmada, 12 aylık raloksifen tedavisi ile her bölgede (lumbar vertebra, total kalça, trokanter ve femur boynu) kemik mineral yoğunluğunun başlangıca göre arttığı, tedavinin henüz altıncı ayında, total kalça hariç diğer bölgelerde bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık kazandığı gözlenmiş (124).

Alendronat ve raloksifen'in etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 1 yıllık tedavi sonunda alendronat'ın hem lumbar vertebra KMY'u (alendronat: %4.8, raloksifen: %2.2) hem de total kalça (alendronat: %2.3 , raloksifen: %0.8) KMY'u daha fazla artırdığı bulunmuştur (124).

Raloksifenin etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen CORE çalışmasında, 7 yıllık tedavi sonrası raloksifen'in lumbal ve femoral bölge KMY'de artış sağladığı ancak vertebra dışı kırık riskini azaltmada etkili olmadığı saptanmıştır (125). Nitekim, kalça kırık riskini azaltmada raloksifen tedavisinin yararlı olmadığı kabul edilmektedir (126).

Raloksifen ve kombine östrojen – progesteron tedavilerinin, kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinliği karşılaştırılmış ve total kalça kemik mineral yoğunluğu yüzde artışları arasında bir fark bulunmazken, kombine östrojen-progesteronun lumbal vertebra kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden anlamlı olarak daha fazla (%6 vs %1.4) artırdığı gözlenmiştir (132).

Hansdottir ve arkadaşları'nın ortalama yaşları 85 olan postmenopozal osteoporozu olan 19 hastaya günde 60 mg raloksifen (birlikte kalsiyum 900 mg/gün ve D vitamini 600 IU/gün takviyesi yapılmış) vererek yaptıkları çalışmada (12 hafta süreli) bakılan serum CTX düzeyinde %31, riner NTX düzeyinde %35, serum osteokalsin düzeyinde %25 ve serum alkalin fosfataz düzeyinde %15 ( $p<0.01$ ), serum TRAP (tartarat rezistant asit fosfataz) %10 ( $p<0.05$ ) düzeyinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (133).

Ertunç ve arkadaşları'nın yaptığı risedronat ve raloksifen tedavilerinin KMY üzerine etkisini karşılaştırmaya yönelik 6 ay süreli çalışmada risedronat tedavisinin, lumbal vertebra KMY'nu raloksifenden daha fazla artırdığını (risedronat:  $3.28 \pm 1.10$ , raloksifen:  $2.31 \pm 0.86$ ) ( $P<0.05$ ) ancak femur boynunu kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinliklerinin farklı olmadığı (risedronat:  $1.48 \pm 0.62$ , raloksifen:  $1.60 \pm 0.40$ ) gözlendi (127).

Yılmaz ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada 12 aylık raloksifen ve risedronat tedavi sonrası lumbal vertebra KMY değerlerinde, her iki grupta anlamlı bir artış gözlendi (risedronat;  $p<0.001$ , raloksifen;  $p<0.05$ ). Femur boynunu ve trokanterik bölge KMY'de ise sadece risedronat grubundaki hastalarda anlamlı iyileşme tespit edildi ( $p<0.05$ ) (128). Kemik yapım ve yıkım belirleyicileri olarak



çalışılan serum osteokalsin, alkalen fosfataz ve idrar deoksipridinolin düzeylerine bakıldığında; Risedronat alan hastaların osteokalsin ve ALP düzeylerinde tedavi başlangıcına göre 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ), deoksipridinolin düzeylerinde ileri derecede anlamlı ( $p<0.001$ ) bir düşme görüldü. Raloksifen grubunda yer alan hastalarda ise tüm parametrelerde gerek 6. ay gerekse 12 ay ölçümlerinde az anlamlı bir düşüş saptandı ( $p<0.05$ ).

VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) çalışmasında, 5 mg/gün risedronat ile tedavi edilen hastalarda bir yıl içinde vertebral kırık riskinin ortalama %63 oranında azaldığı tespit edilmiştir (4, 5). Risedronat, kemik mineral yoğunluğunu tedavinin 6. ayından itibaren anlamlı düzeyde artırmaya başladığı ve 1 yıl sonunda bu fark daha belirgin hale geldiği bildirilmektedir (2). Yine VERT çalışması göstermiştir ki üriner CTX de %60 ve üriner NTX de %51 azalma (3-6 aylık risedronat tedavisiyle) 3 yıl sonra vertebral ve nonvertebral kırık riskini anlamlı olarak azaltmaktadır. Ayrıca risedronat'ın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinin menopoz yaşından bağımsız olduğu gözlenmiş (129).

Postmenopozal kısa süreli risedronat tedavisinin kemik biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; rezorpsiyon belirteci olarak üriner deoksipridinolin (D-Pyr) çapraz bağlar, NTX ve CTX tip 1 kollojen çapraz bağları araştırılırken, kemik yapım belirteci olarak osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP) ve tip 1 prokollojenin C-terminal peptidi (PIRC) araştırılmış. Her üç rezorpsiyon belirteci de (D-Pyr, NTX, CTX) 2 hafta süreyle günde 30 mg risedronat uygulanmasını takiben başlangıca göre hızlı, anlamlı ( $p<0.05$ ) azalmalar göstermiştir. İki haftadaki ortalama azalmalar sırasıyla D-Pyr için %28, NTX için %61 ve CTX için %73 olarak bulunmuş. Tedaviden sonraki 10 hafta boyunca, D-Pyr başlangıç değerine yaklaşırken, NTX ve CTX başlangıç değerlerinin oldukça altında kalmış. Kemik yapım belirteçleri tedavi sırasında çok az değişim göstermiş ancak tedaviden sonraki 4-10 haftada anlamlı ölçüde ( $p<0.05$ ) azalmıştır. Bunun yanı sıra, kemik rezorpsiyon belirteçleri üzerindeki erken etkilerle kemik yapımı belirteçleri üzerindeki gecikmiş etkiler arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (131).

İlter ve arkadaşları'nın risedronatın günlük (5 mg/gün) ve haftalık (35 mg/hafta) dozlarının kontrol grubuna göre etkinliğini karşılaştırmışlar. Postmenopozal osteoporozu olan 103 kadın alınmış, 12 ay takip edilmiş ve etkinliği değerlendirmede serum CTX düzeyine bakılarak haftalık ve günlük alınan risedronatın kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde serum CTX düzeyini azalttığı ve günlük ve haftalık dozlar arasında etkinlik açısından bir fark olmadığı bulunmuştur (134).

Dane ve arkadaşları'nın 157 postmenopozal osteopeni ve osteoporozlu hasta da risedronatın etkinliği, güvenilirliği ve yan etki insidansını değerlendirdikleri çalışmada, tedavi grubu'na 35 mg/hafta risedronat ve kalsiyum + D vitamini tedavisi verilmiş. Biyokimyasal belirteçlerden idrar CTX çalışılmış. Çalışma 6 ay sürmüştür. Tedavi alan grupta, tedavi almayanlara göre kemik rezorpsiyon belirteçlerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. 6 ay sonunda üriner CTX düzeyi osteoporotik hasta grubunda ortalama %54.7 osteopenik hasta grubunda ise %66.7 oranında anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir(135).

Hochberg ve arkadaşları, antirezorptif tedavileri içeren 18 çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve rezorpsiyon belirteçlerinde ki %50 azalmanın kırık riskini %44 azalttığını göstermişler (136).

Biz çalışmamızda, raloksifen (60 mg/gün) ve risedronat (35 mg/hafta) tedavisinin serum biyokimyasal belirteçleri üzerine ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini kalsiyum (1000 mg/gün) ve D vitamini (800 IU/gün) alan kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında serum osteokalsin düzeylerinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında 6., 9. ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı düzeyde ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) azaldığı gözlemlendi. 1 yıllık takip sonunda serum osteokalsin düzeyinde ortalama azalma ; kontrol grubunda %4 düzeyinde iken, bu oran raloksifen grubunda %28, risedronat grubunda ise %40 düzeyinde idi.

Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda serum CTX düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 6., 9. ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) azaldığı gözlemlendi. 1 yıllık takip sonunda serum CTX düzeyinde ortalama azalma; kontrol grubunda %14 düzeyinde iken, bu oran raloksifen grubunda %29, risedronat grubunda ise %44 düzeyinde idi.

Grupların kendi içerisindeki takiplerde ölçülen serum CTX düzeylerinde, her üç grupta da 3. aydan itibaren tedavi ile birlikte anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Osteokalsin düzeylerine bakıldığında, raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir şekilde azalma gözlenirken, kontrol grubunda ise tedavi öncesinde ölçülen serum osteokalsin düzeyinde sadece 3 ve 6. ay takiplerindeki azalmanın anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen serum CTX düzeylerinde 3., 6., 9. ve 12. aylardaki takiplerde serum düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı ( $p<0.001$ ) gözlemlendi.

Kemik formasyon ve rezorbsiyon belirteçleri ile yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda kemik rezorbsiyon belirteçleri idrarda bakılmış ve serum ölçümleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İdrarda bakılan CTX düzeylerindeki düşüşün çalışma sonunda %73 oranında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla kısa süreli çalışmalar olmakla birlikte, serum CTX düzeyinde de aynı düzeyde azalma olup olmadığını gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Formasyon belirteçlerinden osteokalsin düzeyi genel olarak yapılan çalışmalarda, rezorbsiyon belirteçlerinden daha az oranda ve biraz daha geç düşüşler sergilemektedir ve bu çalışmalarda bulunan düşüş oranları genel olarak bizim çalışmamızla korele görünmektedir.

Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası (12. ay) ölçülen KMY'de değerlendirmeye alınan L1–L4 KMY da kontrol grubunda  $0.36 \pm 3.71$  artış olurken, raloksifen alan grupta  $4.54 \pm 5.60$  ( $p<0.001$ ), risedronat alan grupta ise  $5.63 \pm 4.87$  ( $p<0.001$ ) düzeyinde artış gözlemlendi ve her iki tedavi grubundaki artış kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlıydı. Femur total KMY ölçümlerinde ise tedavi sonunda ortalama KMY değerleri; kontrol grubu hastalarda  $-0.45 \pm 3.44$ , raloksifen alan grupta  $1.47 \pm 3.32$  ( $p < 0.05$ ), risedronat alan grupta ise  $2.07 \pm 3.65$  ( $p < 0.05$ ) idi. Tedavi alan gruplarda görülen bu artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Femur boyun ve trokanterik KMY değerlerinde ise ilaç tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla artış elde edilirken, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte risedronat tedavisi alan hastaların KMY artışları hem lomber hemde kalça bölgesinde raloksifen grubuna göre fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (L1-4  $p = 0.4$ , femur boyun  $p = 0.4$ , femur trokanter  $p = 0.6$ , femur total  $p = 0.5$ ).

Bizim çalışmamızda lomber vertebra KMY artışlarının daha fazla olmasının sebebi, tedavi sonlandırma noktası olabilir. Çünkü yukarıda bahsettiğimiz bir çok çalışmada çalışmalar genelde 24 aya tamamlanırken, bizim çalışmamızda bu süre 12 aydı. Bu durum bize tedavi ajanlarının, tedavinin erken döneminde daha fazla etkinlik gösterirken, süre uzatıldığında bu etkinliğin azalacağını düşündürebilir.

Çalışmamızda raloksifen ve risedronat tedavileri ile gerek lomber gerekse kalça KMY ölçümlerinde elde ettiğimiz sonuçlar ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri olan serum osteokalsin ve CTX ölçümleri ise tedavi alan gruplarda takip ve tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından özellikle tedavinin erken döneminde önemli bir yol gösterici olarak görünmektedir. Çalışma sonuçlarımız genel olarak literatür bulgularıyla uyumlu görünmektedir.

## VI - SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda:

- Bir yıllık tedavi sonucunda raloksifen ve risedronat tedavisinin kontrol grubuna göre lomber ve total femur KMY'nda, kontrol grubuna göre anlamlı artış yaptığı gözlemlendi.
- Risedronat tedavisi alan hastaların KMY artışları hem lomber hemde kalça bölgesinde raloksifen grubuna göre fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Çalışmamızda raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında serum osteokalsin düzeylerinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında 6., 9. ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi. Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda serum CTX düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 6, 9 ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi. Grupların kendi içerisindeki takiplerde ölçülen serum CTX düzeylerinde, her üç grupta da 3. aydan itibaren tedavi ile birlikte anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi. Osteokalsin düzeylerine bakıldığında, raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenirken, kontrol grubunda ise tedavi öncesinde ölçülen serum osteokalsin düzeyine göre sadece 3 ve 6. ay takiplerindeki azalmanın anlamlı olduğu.
- Serum ALP düzeyi raloksifen ve risedronat tedavisi alan grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 3., 6., 9. aylarda anlamlı bir düşüş gözlenmezken, 12. ayda anlamlı düzeyde düşüş gözlemlendi. Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalar serum ALP düzeyleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi. Grupların kendi içerisinde yapılan tekrarlayan değerlendirmelerde (3., 6., 9. ve 12. aylarda) raloksifen ve risedronat tedavi grubunda istatistiksel olarak 3. aydan itibaren anlamlı bir düşüş gözlenirken, kontrol grubu hastalarda tedavi boyunca ALP düzeylerinde ki düşüşün anlamlı olmadığı gözlemlendi.
- Serum D vitamini düzeyi, raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldığında sadece 12. ay

kontrollerinde anlamlı bir artış görüldü. Her üç grubun kendi içinde tekrarlayan değerlendirmelerinde (3., 6., 9. ve 12. aylarda) serum D vitamini düzeyi sırasıyla tüm gruplarda anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi.

- Diğer biyokimyasal parametrelerde tüm tedavi gruplarında tekrarlayan değerlendirmelerinde ve kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi.
- Hastanın tedavi öncesi ve takiplerde değerlendirilen bel ve sırt ağrı düzeyi VAS'la (görsel ağrı skalası, 0-10 arası) ölçüldü. Tüm grupların tedavi boyunca takiplerde ağrı düzeyi karşılaştırıldığında raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastaların sadece 12. aylardaki ağrı düzeyindeki azalma kontrol grubuna göre anlamlıydı. Her üç grubun kendi içinde tekrarlayan değerlendirmelerinde, tedavi sonunda VAS ölçümlerinde anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi.

## VII - ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı postmenopozal osteoporoz tedavisinde raloksifen ve risedronat tedavisinin kemik döngüsü belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2004 ve 2007 yılları arasında postmenopozal osteoporozu olan toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele üç çalışma grubuna dahil edildi: Kontrol, raloksifen ve risedronat gruplarına sırası ile, 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini/gün, 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini/gün + 60 mg raloksifen/gün ve 1000 mg elementer kalsiyum + 400 IU D vitamini/gün + 35 mg risedronat/hafta verildi.

Hastaların yaş ortalamaları kontrol, raloksifen ve risedronat grubunda sırası ile  $57.5 \pm 8$ ,  $60.5 \pm 7.6$  ve  $60.9 \pm 8.2$  yıl olarak bulundu. KMY, tedavinin başlangıcında ve 12 ay sonunda DXA ile ölçüldü. Kemik döngüsü belirteçlerinden osteokalsin ve CTX serum düzeyleri, tedavi öncesi ve 3., 6., 9. ve 12. aylarda ölçüldü. İstatistiksel analiz için SPSS (version 13) bilgisayar paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Tek-Yönlü ANOVA testi kullanıldı. Tekrarlayan testlerde grup içi değerlendirmede Friedman ve Wilcoxon testi kullanıldı.

**Bulgular:** Tedavi gruplarında L1-L4 KMY ve femur total KMY değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ( $p < 0.001$  ve  $p < 0.05$ ). Femur boyun ve trokonterik KMY değerlerinde de kontrol grubuna göre artış oranı daha fazlaydı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum osteokalsin ve CTX değerlerinde tedavi gruplarında kontrol grubuna göre tedavinin 6. ayından itibaren anlamlı oranda düşük bulundu (sırasıyla,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Postmenopozal osteoporoz takibinde ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede, KMY ölçümleri ve biyokimyasal belirteçler -özellikle tedavinin erken döneminde- çok faydalı olduğu düşünölmektedir.



## VII – SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to compare the effects of raloxifen and risedronate therapy on bone turnover markers and bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporosis.

**Materials and Methods:** In the period between 2004 and 2007 years, 90 postmenopausal patients were included in the study. The patients were randomly assigned to three study groups: Control group, raloxifen group and risedronate group were treated with 1000 mg elementary calcium + 400 IU vitamin D/day, 1000 mg elementary calcium + 400 IU vitamin D/day + 60 mg raloxifen/day and 1000 mg elementary calcium + 400 IU vitamin D/day + 35 mg risedronate/week, respectively.

The mean age of patients in control, raloxifen and risedronate group was 57.5±8, 60.5±7.6 and 60.9±8.2 years, respectively. BMD was evaluated at the beginning and twelfth month of treatment by DXA. Blood levels of bone turnover markers osteocalcin and CTX were calculated before the treatment and at 3., 6., 9. and 12. months of the treatment. Statistical analysis was performed by SPSS version 13. One-Way ANOVA test was used for the comparisons between groups. Friedman and Wilcoxon tests were used to evaluate repeated measurements within the groups.

**Results:** L1-L4 and femur total BMD were significantly improved in treatment groups compared to control group ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively). Femur shaft and trochanteric BMD values were higher in treatment groups than control group but the difference was not statistically significant. Blood osteocalcin and CTX values were significantly lower in treatment groups than control group after 6. month of treatment ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ , respectively).

**Conclusion:** BMD measurements and biochemical markers -particularly in early period of therapy- were effective in the follow up and evaluation of treatment in postmenopausal osteoporosis.

## VIII - KAYNAKLAR:

1. National Osteoporosis Foundation: Osteoporosis Int 4(Suppl): S7-S80, 1998
2. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen R, Sod E, Reginster J-Y. for the BMD-MN Study Group. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1895-2000.
3. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston C Jr. Risedronate increases bone mass in an early menopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:396-402.
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000;11:83-91.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. 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;282:1344-52.
6. Bjarnasson NH, Christiansen C, Sarkar S, Mitlak B, Knickerbocker R, Delmas PD, Cummings SR. 6 months change in biochemical markers predict 3-year response in vertebral fracture rate in postmenopausal osteoporotic women: Results from the MORE study. J Bone Miner Res 1999;14(Suppl 1): S157.
7. Delmas PD. How does antiresorptive therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis? Bone 2000;27:1-3.
8. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Bjarnason Nh, Henriksen Eg, Qvist P, Alexandersen P Ve Henriksen Db. Serum Crosslaps for monitoring the

- response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26: 505–511.
9. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, DiGennaro J, Sacco-Gibson N. Short-Term risedronate treatment in postmenopausal women: Effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11: 615-20.
  10. Dulipsingh L, Souza MJD, Ikram Z, Fall P, Willard A, Fang Z, Prestwood K, Raisz L. Clinical Utility of Urinary Markers of Bone Turnover in Response to Antiresorptive Therapies. *The Endocrinologist* 2003;13.
  11. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of Long-term Risedronate on Bone Quality and Bone Turnover in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Bone* 2002;31:620–625.
  12. Eryavuz M. Osteoporoz. In: Kutsal YG, ed. İstanbul, 1998:1-2.
  13. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, Odum L, Brot C. Two polymorphisms in the Vitamin D receptor gene-association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis prevention Study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1535-44.
  14. Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, Shlomo AB, Shtriker A, Koren-Morag N, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. *Israel Medical Association Journal Imaj* 2002;4:340-4.
  15. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006;88:77-91.
  16. Lane N, Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. *Rheumatology*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Mosby; 2003:2029-2041
  17. Kanis JA, McCloskey EV. Bone Turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer* 1997;80:1538-1545.
  18. Bonen S, Haentjens D, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *Journal of Internal Medicine* 2004;255:1-12.

19. Marcus R. Understanding osteoporosis. *West J Med* 1991;155:53-60.
20. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359:1841-1850.
21. Hernandez-Gil I, Gracia M, Pingarron M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:47-51.
22. Monolagas SC, Jilka RL. Bone marrow; cytokines, and bone remodeling. *New England Journal of Medicine* 332:305-311.
23. Girasole G, Passori G, Jilka RL, Monolagas SC. IL-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 1994;93:1516-1524.
24. Malaval L, Mondrowski D, Grupta AK, Aubin JE. Cellular expression of bone-related proteins during in vitro osteogenesis in rat bone marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol* 1994;158:555-572.
25. Lanyon LE. The success and failure of the adaptive response to functional load bearing in averting vertebral fracture. *Bone* 1992;13:17-21.
26. Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine* 2006;354: 2250-2261.
27. Simon LS. Osteoporosis: etiology and pathogenesis. [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)
28. Tanayaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Current drug targets. Inflammation and Allergy* 2005;4:324-328.
29. Suda T, Takahoshi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992;13:66-80.
30. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 1991;42:17-24.
31. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176.

32. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteo-protegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 3597–602.
33. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des* 2001;7: 613-35.
34. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9:1.
35. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:195–210.
36. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5.
37. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001;92: 460-70.
38. Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, Ruzicka V, Oral I, Horalik D. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2001;145:61-4.
39. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549-53.
40. Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:831–35.
41. Onyia JE, Miles RR, Yang X, Halladay DL, Hale J, Glasebrook A, McClure D, Seno G, Churgay L, Chandrasekhar S, Martin TJ. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of

- osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000;15:863–71.
42. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382–9.
  43. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002;347:175-84.
  44. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab* 2005;2:344-5.
  45. Makhluף HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:669–7.
  46. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanao K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, Shibata M, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor- and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res* 2000;15:1924–34.
  47. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, Lakatos P. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:395-400.
  48. Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoglu I. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (yayın aşamasında)*, 2007.
  49. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006;12:17-25.
  50. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1077-81.

51. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175–9.
52. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540–3545.
53. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:349-367.
54. Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone* 2002;30:781-786.
55. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;55:273-286.
56. Marcus R. Normal and abnormal bone remodeling in man. *Ann Rev Med* 1987;38:129-141.
57. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-3325.
58. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purpose of remodelling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Zfeldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego, CA: Academic Press 2001;433-444.
59. Roux S, Orcel P. Bone loss: factors that regulate osteoclasts differentiation-anupdate. *Arthritis Res* 2000;2:451-456.
60. Blair HC, Zaid M, Schlesinger PH. Mechanism balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J* 2002;364:329-341.
61. Morgan SL, Saog KG, Julian BA, Blair H. Osteopenia Bone Diseases. In: *Arthritis and Allied Conditions: Koopman WJ (editor), A Textbook of*



- Rheumatology. 14<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001;2449-2513.
62. Stewart AF. Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. *J Bone Miner Res* 2002;17:758-762.
  63. Chopra A. Impact and pathogenesis of osteoporosis. *Annals of Long-Term Care and Aging: Clinical Care and Aging* 2002;10:27-33.
  64. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:801-809.
  65. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12:411-419.
  66. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model of involutionary osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal woman and contributes to bone loss in aging men. *J Miner Res* 1998;13:763-773.
  67. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by effecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2003;144:346-352.
  68. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002;175:405-415.
  69. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-1018.
  70. Russell G, Espine B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:3-10.
  71. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 2000;14:181-193.
  72. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:2-8.

73. Dilşen G. Osteoporotik kırıkların epidemiyolojisi ve ülkemizin Avrupa ülkeleriyle karşılaştırılması. Editör. Turgut Göksoy, Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul 2000;107-136.
74. Lewiecki EM. Management of osteoporosis. *Clinical and Molecular Allergy* 2004;2:9.
75. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteop İnt* 2004;15:113-119.
76. Walker-Bone K, Dennison E, Cooper C, Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:1-18.
77. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:12-19.
78. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.
79. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int* 1993;3:148-153.
80. Kanis JA, Oden A, De Laet C, Jönsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-473.
81. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jönsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for assesment guidelines. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-1244.
82. Sarıdoğan M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Editör. Kutsal Y. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitapevi 2005;5-36.
83. Brown JP, *CMAJ* 2002.
84. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular Kutsal Y. Osteoporoz. 95-101 Güneş Kitapevi 2005 Ankara.
85. Sarıdoğan M. Osteoporozda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri. Hatemi H, Tüzün F. Osteoporoz sempozyum kitabı, İstanbul 2005.
86. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:662-672.
87. Kirk D, Fish SA Medical management of osteoporosis. *An J Manag Care* 2004;10:445-455.

88. Ataman Ş. Osteoporozda laboratuvar incelemeleri. Kutsal Y. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitapevi 2001;99-106.
89. Briot K, Roux C. What is the role of DXA, QUS, and bone markers in fracture prediction, treatment allocation and monitoring? Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2005;19:951-964.
90. Looker AC, Bauer AC, Chesnut CH, Gunaberg CM, Hochberg MC, et al. Osteoporos Int 2000;11:467-480.
91. Marcus JS. Biochemical markers of bone turnover. Clin Biochem Rev 2005;26:97-117.
92. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover, or both? The American Journal of Medicine 2006; 119:25-31.
93. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. Clin Biochem Rev 2005; 26:97-117.
94. Kutsal Y. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Kutsal Y. Osteoporoz.103-124. Güneş Kitapevi. Ankara 2005.
95. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. Arthritis and Rheumatism 1993;36:1649-1662.
96. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2005.353;6:595-603.
97. Oral A. Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi. I. Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi 2004;98-106.
98. Raisz LG. Screening for osteoporosis. N Engl J Med 2005;353:164-171.
99. Hallaç M. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri. Hatemi H, Tüzün F.istanbul, Osteoporoz sempozyum kitabı, 63-86.
100. National Osteoporosis Foundation: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 2003.
101. Cortet B, Boutry N, Dubors P, Legroux-Gerot I, Cotten A, Marchandise X. Does quantitative ultrasound of bone reflect more bone mineral density than bone microarchitecture? Calcif Tissue Int 2004;74:60-67.

102. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1994.
103. Bonner FJ, Sinaki M, Grabois M, Shipp KM, Lane JM et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:1-22.
104. Genant Hk, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11:707-30.
105. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ. Consensus of an international panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 1996;58:207-14.
106. Heaney RP: Non-pharmacologic prevention of osteoporosis: nutrition and exercise. Meunier PJ (Ed): *Osteoporosis: Diagnosis and management*. London, Martin Dunitz 1998;S.161-174.
107. Meunier PJ: Calcium, vitamin D and vitamin K in the prevention of fractures due to osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;9:48-52.
108. Delaney MF. Strategies for prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:12-23.
109. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
110. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. Reduction of vertebral fractures risk in postmenopausal woman treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-45.
111. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effects of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: result from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.

112. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrance JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
113. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
114. Hamdy RC, Chesnut CH, Gass MC et al. Review of treatment modalities of postmenopausal osteoporosis. *Southern Medical Journal* 2005;98:1000-1014.
115. Chaiamnuay S, Saag KG. Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates? *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:101-112
116. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10.
117. Reid LR, Brawn JP, Burkhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
118. Tanaka S, Nakamura K, Takahashi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev* 2005;208:30-49.
119. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
120. Neer RM, Arnau CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.

121. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13: 1747-54.
122. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
123. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, Sarkar S, Liu T, Wong M, Draper MW. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. *Osteoporos Int* 1999;10:330-6.
124. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriendos J, Gaines K, Verbruggen N, Melton ME. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of Fosamax versus Evista Comparison Trial). *Int J Int Med* 2004;255:503-11.
125. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-24.
126. Brecht JG, Kruse HP, Mohrke W, et al. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:1-10.
127. Ertunç D, Tok E, Hakverdi AU, Dilek S, Kadayıfçı O at al al. Evaluation of the Efficacy of Raloxifene and Risedronate on Bone Mineral Density and Lipid Profile. *Artemis Vol 5*; 2004.
128. Yılmaz DK, Armağan O, Ekim A, Taşçıoğlu F, Öner C ve arkadaşları. Risedronat ve Raloksifen Tedavilerinin Karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12: XXX.
129. Francis RM. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis in 1997: a review. *Curr Ther Res* 1997;58:656-78.
130. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of

- risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
131. L Raisz, JA Smith, M Trahiotis, P Fall, K Shoukri, J DiGennaro, N Sacco-Gibson, et al. *Osteoporosis Int* 2000;11:615-20.
  132. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, Yen BL, Huang KE. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. *Osteoporos Int* 2001;12:1020-5.
  133. Helga Hansdottir, MD, Leifur Franzson, MScPharm, Karen Prestwood, MD, and Gunnar Sigurasson, MD. The Effect of Raloxifene on Markers of Bone Turnover in Older Women Living in Long-Term Care Facilities. 2004 by the American Geriatrics Society. *JAGS* 2004;52:779–783.
  134. E Ilter, H Karalok, E C Tufekci and O Batur. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2006;9:129–134.
  135. C Dane, B Dane, A Çetin and M Erginbaş. Effect of risedronate on biochemical marker of bone resorption in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia. *Gynecological Endocrinology*, April 2008;24:207–213.
  136. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586–1592.