

Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlarla İndüklenen Sekonder Osteoporoz ve Tedavi Edici Yaklaşımlar

Secondary Osteoporosis Induced by Hormonal Therapy and Treatment Approaches: Review

Aydan ÇAĞLAYAN,^a
Belma KOÇER GÜMÜŞEL,^a
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aydan ÇAĞLAYAN
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
aydanc@hacettepe.edu.tr

ÖZET Günümüzde yaşam süresinin giderek uzamasıyla birlikte yaşlı bireylerin sağlık sorunları da önem kazanmaya başlamıştır. Osteoporoz, yaygın görülmesi, iş gücü kaybına neden olması, morbiditesinin yüksek ve tedavisinin pahalı olması ve uzun sürmesi ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Sekonder osteoporoz, endokrin hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları ve malign hastalıklar ya da beslenme bozukluğu, hareketsiz yaşam ve ilaç kullanımı gibi çeşitli durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli hastalıkların tedavisinde rutin olarak kullanılan glukokortikoidler, aromataz inhibitörleri gibi bazı bileşikler, iskelet sistemi üzerinde zararlı etkiler gösterebilmekte ve osteoporozu neden olabilmektedir. Glukokortikoidler ile indüklenen sekonder osteoporoz kemik yapım yıkım döngüsünde azalma ve kırık oluşumu ile karakterize olup, yaygın görülmektedir. Tiroid hormonları, aromataz inhibitörleri, over baskılayıcı bileşikler, gonadotropin salıverici hormon agonistleri, tiyazolidindionlar ve androjen eksikliği tedavisi de kemik kaybı ve kırık riskinde artış gibi kemik metabolizması üzerindeki istenmeyen etkileri sonucu osteoporoz gelişim riskiyle ilişkilendirilmiştir. Tüm bu bilgilere rağmen, kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinen bu ilaçlar ile gelişen osteoporoz hakkında bilinç düzeyi sınırlıdır ve koruyucu önlemler çoğu zaman alınmamaktadır. Dolayısıyla bu ilaçları kullanan bireylerde, özellikle de osteoporoz riski mevcutsa, mutlaka belirli aralıklarla kemik sağlığının takibi yapılmalı ve terapötik önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sekonder osteoporoz; glukokortikoidler; tiroid hormonları; aromataz inhibitörleri; tiyazolidindionlar

ABSTRACT Today the health problems of ageing population come into prominence due to an increase in life expectancy and osteoporosis is becoming a major public health problem worldwide through its endemic nature, high morbidity, long and high cost treatment. Secondary osteoporosis is associated with endocrine, gastrointestinal, bone marrow, connective tissue, and malign diseases or with conditions such as malnutrition, sedentary lifestyle, and the use of some medications. The drugs routinely used in the treatment of various diseases such as glucocorticoids and aromatase inhibitors may have side effects on skeletal system and cause osteoporosis. Glucocorticoid induced osteoporosis is characterized by low bone turnover and fractures and it is the most common type of secondary osteoporosis. Thyroid hormones, aromatase inhibitors, ovarian suppressing agents, gonadotropin releasing hormone agonists, thiazolidinediones, and androgen deprivation therapy are also associated with risk of osteoporosis development due to their negative effects on bone metabolism such as bone loss and/or fracture risk. Despite all the data, awareness of osteoporosis induced by these drugs that have detrimental effects on the bone health is limited and preventive measures often are not taken into account. Therefore adequate monitoring of bone health and therapeutic intervention are recommended to individuals with particularly greater risk for osteoporosis.

Key Words: Secondary osteoporosis; glucocorticoids; thyroid hormones; aromatase inhibitors; thiazolidinediones

G ünümüzde yaşam süresinin giderek uzamasıyla birlikte yaşlı bireylerin sağlık sorunları da önem kazanmaya başlamıştır. Bu bağlamda osteoporoz, yaygın görülmesi, iş gücü kaybına yol açması, morbiditesinin yüksek, tedavisinin pahalı olması ve uzun bir tedavi süreci gerektirmesi ile önemli bir halk sağlığı problemi hâline gelmiştir.

Osteoporoz, kemik birim hacmindeki mineral yoğunluğu [bone marrow density (BMD)]'nda azalma ve iskelet sisteminin yapısal ya da biyomekanik özelliklerinde kayıp sonucu kemik kırılabilirliği ve kırık oluşumu riskinde artış ile karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır. İleri yaştaki osteoporotik kadın ve erkek hastalarda çoğunlukla kalça, vertebra ve distal radius kırıkları görülmekle birlikte, kadınlarda erkeklere kıyasla prevalansın çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁻⁶

İleri yaşlarda osteoporozla yakalanma olasılığında, temel olarak doruk kemik kitlesi ile kemik kaybı oranı ve süresi olmak üzere iki ayrı etmen rol oynamaktadır. Kalıtım başta olmak üzere cinsiyet, hormonal, diyetel ve mekanik etmenler doruk kemik kitlesi üzerine etkilidir.^{3,7-10}

Kemik oluşumu erken yaşlarda başlar ve iskeletteki doruk kemik kitlesinin %90'ına erken erişkin dönemde (18-20 yaşlarında) ulaşılır. Otuzlu yaşlara kadar vücutta kemik yapım yıkım döngüsü dengeli bir şekilde devam ederken, hem kadın hem de erkeklerde doruk kemik kitlesine erişildikten sonra yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kemik kaybı görülür. 30'lu yaşların ortalarından itibaren kadınlar kortikal kemiklerin %35'ini, trabeküler kemiklerin ise %50'sini kaybederken, erkekler yaklaşık bu oranların üçte ikisi kadar kemik kaybına uğramaktadır. Ayrıca menopoza girilen ilk yıllarda, trabeküler kemik kaybına bağlı vertebra kırıkları fazla görülmekte, ileri yaşlarda kortikal kemik kaybının artışı ile kalça kırıkları görülme riski artmaktadır. Çalışmalar, 30-40 yaşından sonra başlayan trabeküler ve kortikal kemik kayıplarını takiben, kadınlarda menopoz ile birlikte bir yıl içerisinde periferik ve santral bölgelerde kemik kütle ve yoğunluğunda ani bir düşüş olduğunu göstermektedir. Menopozdan sonraki ilk birkaç yılda doruk kemik

kitlesinin yaklaşık %15 kadarı kaybedilir, yaşam boyunca kemik kaybı ise %30-40 oranına ulaşabilir. Menopozdan yaklaşık 10 yıl sonra ise kemik kaybındaki hızlı artış oranı yavaşlamakta olup, bu aşamaya kadar kaybedilen kemik dokusu miktarı kadının ileride herhangi bir kemik kırığıyla karşılaşarak karşılaşmayacağını belirler. Yaklaşık olarak 50 yaş sonrası kadınların %40'ında bir ya da daha fazla kırık görülmekte olup, 50 yaşında bir kadının yaşam süresi boyunca kalça kırığı riski ise %17,5, vertebral kırık riski %16'dır. Erkeklerde bu oranlar sırasıyla %6 ve %5 olarak belirlenmiştir. Her iki cinsiyet arasında gözlenen bu farklılık, erkeklerin yaş ile birlikte daha geç ve daha az kemik kaybına uğramaları, menopoz gibi ani metabolizma değişiklikleri oluşturan bir durum yaşamamaları, gelişme döneminde kemik kitlesi birikimlerinin daha fazla olması ve nispeten daha kısa yaşam süresine sahip olmaları gibi pek çok etmene bağlıdır. Erkeklerde, kadınlara kıyasla kırık riski düşük bulunmakla birlikte, morbidite ve mortalite oranlarının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{4,11-14} BMD'de yıllık kayıp oranı, premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara kıyasla daha düşük (%0,25-1/yıl) olarak belirlenmiş olup, kırık riski ile arasındaki ilişki de postmenopozal kadınlardakine kıyasla farklıdır. BMD düşük olan premenopozal kadınların çoğunda doruk kemik kitlesi ve 5-10 yıllık olası kırık riskinin düşük olduğu görülmüştür. Ancak, bu hastaların çok az bir kısmında kırık riskinde artış kaydedilmiş ve bu artış genellikle eşlik eden bazı hastalıklar ya da görülen tedaviler ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, premenopozal dönemde kırık hikâyesi, ileri dönemde, postmenopozal (Tip 1) osteoporoz görülme riskinde 1,5-3 kat artışa neden olmakta ve diğer başka kırıkların görülme olasılığını da artırmaktadır.^{15,16}

Osteoporoz, oluşum nedeni esas alınarak primer ve sekonder osteoporoz olarak iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Primer osteoporoz idiyoPATİK, postmenopozal (Tip 1) ve senil (Tip 2); olarak değerlendirilmektedir. Sekonder osteoporoz ise endokrin hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, malign hastalıklar ya da beslenme bozukluğu, hareketsiz yaşam ve bazı ilaçların kullanımını gibi çe-

TABLO 1: Osteoporozun etiyolojik (neden esaslı) sınıflandırması.

TABLO 1: Osteoporozun etiyolojik (neden esaslı) sınıflandırması.	
Primer osteoporoz	
• İdiyopatik	
• Postmenopozal (Tip 1)	
• Senil (Tip 2)	
Sekonder osteoporoz	
• Endokrin nedenler	• Gastrointestinal hastalıklar
Primer ve sekonder hipogonadizm	Postgastrektomi
Over agenezi	Primer biliyer siroz
Glukokortikoid fazlalığı (Endojen/ekzojen)	Kronik obstrüktif sarılık
Hipertiroidizm	İltihabi barsak hastalıkları
Hiperparatiroidizm	Ağır malnutrisyon
Hipokalsitoninemi	
Hiperprolaktinemi	
Tip I diyabet	
• Kemik iliği hastalıkları	• Bağı dokusu hastalıkları
Multipl miyelom	Romatoid artrit
Sistemik mastositoz	Osteogenesis imperfecta
Yaygın karsinom	Ankilozan spondilit
	Ehlers-danlos sendromu
	Marfan sendromu
• Malign hastalıklar	• Beslenme bozukluğu
Lenfoproliferatif hastalıklar	Düşük kalsiyum ve D vitamini
Miyeloproliferatif hastalıklar	alımı, yüksek sodyum içeren
	besin alımı
	Proteinden zengin besin alımı
• Yaşam tarzı	• İlaçlar
Hareketsiz yaşam	Glukokortikoidler, heparin,
Sigara, alkol ve kahve fazla tüketimi	lityum, warfarin, siklosporin A,
Güneş ışığına az maruz kalma	gonadotropin saliverici hormon
	agonistleri, tiroid hormonları,
	antiepileptikler, vb.

şitli durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1). Tüm bunlara ek olarak, ailede osteoporotik kırık hikâyesinin mevcut olması, düşük doruk kemik kitlesine sahip olma, beyaz ırktan (beyaz ten, açık renk göz, solgun deri) olma, cinsiyet (kadın), ileri yaş (>50), düşük vücut ağırlığı, erken/cerrahi menopoza, ilk adet görme yaşının geç olması, doğum yapmamış olmak, aşırı egzersize bağlı adet görememe gibi diğer risk etmenleri de osteoporozda önemlidir.¹⁷⁻²⁰

Osteoporoz tedavisinde, farmakolojik olan ve olmayan iki ayrı yaklaşım mevcuttur. Farmakolojik

olmayan yaklaşımda, hastaya hareketsiz yaşamdan kaçınması, düzenli egzersiz yapması, güneş ışığından yeterli şekilde yararlanması, kalsiyumdan zengin gıdalar tüketmesi, aşırı zayıflıktan, sigara, alkol ve kafein tüketiminden kaçınması gerektiği doktor tarafından önerilir. Farmakolojik yaklaşımda ise kemik yıkımını azaltan antirezorptif bileşikler (kemik rezorpsiyon önleyicileri) ve kemik yapımını artıran anabolik bileşikler kullanılmaktadır (Tablo 2).^{21,22}

Osteoporozun temelinde özellikle genetik ve kazanılmış risk etmenleri rol oynamaktadır. Kazanılmış risk etmenleri içerisinde değerlendirilen farmakolojik yaklaşımlar, osteoporozda gözlenen kemik kaybına önemli katkıda bulunmaktadır. Çeşitli hastalıkların tedavisinde rutin olarak kullanılan ilaçlar, iskelet sistemi üzerinde zararlı etkilere sahiptir. İlaçların neden olduğu osteoporoz yaygın görülmekle birlikte, ilaç tedavisi gerektiren ve kronik olarak bireyi zayıf düşüren hastalıklarda, morbidite ve mortalite üzerinde de önemli etkisi mevcuttur. Bu şekilde gelişen sekonder osteoporoz

TABLO 2: İlaçlarla indüklenen sekonder osteoporoz tedavisinde kullanılan bileşikler.

Kemik yıkımını azaltarak etki gösterenler
Hormon yerine koyma tedavisi (HRT)
• Östrojen
Bifosfonatlar
• Oral preparatlar: Alendronat, risedronat, ibandronat
• Parenteral preparatlar: Zolendronik asit, ibandronik asit
Selektif östrojen reseptör düzenleyicileri (SERM)
• Raloksifen (Menopoz döneminde osteoporozdan korunma ve tedavide etkilidir)
• Toremifen
• Denosumab
Kalsitonin
Kalsiyum
Vitamin D
Kemik yapımını artırarak etki gösterenler
Paratiroid hormon (teriparatid) (Düşük dozda enjeksiyon şeklinde kullanılır)
Florür (Sodyum florür, monoflorofosfat)
Stronsiyum ranelat (Aynı zamanda kemik yıkımını azaltır)
Androjenler
Büyüme hormonu (GH)
• Büyüme faktörleri
• Statinler

hakkında bilinç düzeyi sınırlıdır ve koruyucu önlemler çoğu zaman alınmamaktadır. Kemik sağlığı üzerinde istenmeyen etkileri olduğu bilinen ilaçları kullanan bireylerde, özellikle de osteoporoz riski mevcutsa, mutlaka belirli aralıklarla kemik sağlığının takibi yapılmalı ve terapötik önlemler alınmalıdır.^{2,19,23}

HORMON TEDAVİSİ

GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoid ile indüklenen osteoporoz, sekonder osteoporoz içerisinde en yaygın görülen tiptir. Glukokortikoidler, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda, neoplazilerde, ayrıca organ naklini takiben de kullanılmaktadır.² Hiperkortizolizm, osteoporoz ve özellikle aksiyal iskelette olmak üzere çeşitli osteoporotik kırıkların oluşumunda önemli bir risk etmenidir.¹⁹ Bu grup ilaçların etki mekanizması, osteoblastlara doğrudan etkiyerek kemik oluşumunu azaltması sonucunda osteoblastik farklılaşma ve fonksiyonu bozma şeklindedir. Ayrıca, osteosit apoptozunu ve olgun osteoklastların yaşam süresini artırıcı etkiye sahip olmaları nedeni ile erken dönem maruziyette kemik erimesini artırmakta ve bu da kemik kaybına yol açmaktadır. Glukokortikoidlerin intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalma, üriner kalsiyum itrahında artış, hipogonadizm ve kas zafiyeti gibi iskelet sistemi üzerine zararlı diğer etkileri de mevcuttur.^{2,23,24} Glukokortikoid ile indüklenen osteoporozun patogeneğinde, bu bileşiklerin biyolojik membranlarla reseptörlere bağlanma ya da bazı fizikokimyasal olaylar aracılığı ile etkileşimine dayalı genomik olmayan bir mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.²⁵ Özetle, bu gruptaki ilaçlar, kemik üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olumsuz etkileriyle kırık oluşum riskini artırmaktadırlar. Kronik inflamasyon, malnutrisyon ve fiziksel aktivitede azalma gibi durumlar da bu riskin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bazı bireyler (büyüme-gelişme dönemindeki çocuklar, öncesinde kemik kaybı olan postmenopozal kadınlar, çeşitli bağ dokusu hastalıklarına sahip bireyler, iskelet sisteminin bütünlüğü üzerinde olumsuz etkilere sahip metotreksat vd. ilaçları kullanan hastalar) steroidlere bağlı iskelet sistemi komplikasyonları açısından daha yüksek risk taşımaktadır.¹⁹

Glukokortikoid ile indüklenen osteoporoz, kemik yapım-yıkım döngüsünde azalma ve kırık oluşumu ile karakterizedir ve hastaların %30-50'sinde bu durum gözlenmektedir. Başlıca süngerimsi kemikler bu durumdan etkilenmekte olup, asemptomatik olabilen ve genellikle glukokortikoid kullanımının ilk aylarında ortaya çıkan vertebral kırık oluşum riski artmaktadır. Kemik kırık riski, glukokortikoid kullanımına bağlı osteosit apoptozunun hızlı bir şekilde kemik yapısını zayıflatması ile ilişkilendirilirken, BMD'deki azalmanın altı aylık ilaç kullanımı sonucu doruk noktasına ulaştığı gözlenmiş ve kemik kaybının bu şekilde gerçekleştiği kabul edilmiştir. Literatürler incelendiğinde, iskelet sistemi için güvenli bir doz olmadığı belirlenmiştir. İn hale edilen ve eklem içerisine ya da epidural boşluğa enjekte edilen steroidlerin kullanımının da risk taşıdığı rapor edilmiştir.^{2,19,23,25} Düşük doz prednizon (5 mg/gün) kullanımının bile kalça ve vertebra kırıklarına yol açabileceği ve riskin >7,5 mg/gün kullanımda beş kat; >10 mg/gün (>3 ay) kullanımda ise 17 kat arttığı bildirilmiştir.²⁶ Menopoz sonrası kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık insidansındaki artış daha da fazla olmaktadır. Oral kortikosteroidlerin kullanımının kesilmesi ile kırık riskinin azaldığı rapor edilmiş olmakla birlikte, sürenin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İn hale edilen glukokortikoidler ya da inflamatuvar barsak hastalığında kullanılan bir topikal steroid olan budesonid ile osteoporoz gelişme riski, bu bileşiklerin absorpsiyonlarının sınırlı olması sebebiyle düşüktür, ancak yüksek dozlarında kemik kaybının da dâhil olduğu birtakım sistemik etkilere neden olabildikleri bildirilmiştir.^{2,23}

Glukokortikoid ile indüklenen osteoporozda, postmenopozal (Tip 1) osteoporozla kıyasla BMD yüksek bulunsa da kırıklar görülebilmektedir. Postmenopozal osteoporozun tedavisi için geçerli olan prensipler, glukokortikoidal osteoporoz tedavisinde uygulanmamaktadır. Çoğu zaman asemptomatik kırıklar görülmekte olduğundan, BMD T-skorları $\leq -1,0$ ve $\leq -1,5$ olan hastalar mutlaka tedavi edilmeli ve radyolojik açıdan değerlendirilmelidir.² Üç-altı ay glukokortikoid kullanan (prednizon ≥ 5 mg/gün) bireyler "vitamin D" ve "kalsiyum" ile tedavi edilmelidir. Ayrıca, glukokortikoid

kortikoidler kemik oluşumunu inhibe ederek etki gösterse de, tedavide anabolik etki yerine antirezorptif etki gösteren “bifosfonatlar” tercih edilmektedir. Bu bileşikler, hastalığın önlenmesinde ve standart tedavisinde, erken dönemde kemik kaybını önleyici ve kemik dayanıklılığını artırıcı etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Bifosfonatlar, BMD’yi vitamin D’ye kıyasla iki kat daha fazla artırmaktadır. “Alendronat”, “risedronat”, “zoledronik asit” BMD kaybını geri çevirici ve önleyici olarak da vitamin D ve kalsiyuma nazaran daha etkili bileşiklerdir.^{24,25,27,28} Son yıllarda, glukokortikoid ile indüklenen osteoporozun tedavisinde anabolik tedavi en ideal çözüm olarak önerilmektedir. FDA tarafından 2002 yılında onay almış bir anabolik bileşik olan “teriparatid [recombinant human PTH(1-34)]”in, osteoblastlar üzerinde kemik oluşumunu sağlayan uyarıcı etkisinin olduğu ve bu hücrelerin yaşam sürelerini uzattığı, kemik yüzey hücrelerinin farklılaşmasını ve preosteoblastların osteoblastlara dönüşümünü indüklediği, ayrıca osteoblastlar ve osteositlerin apoptozunu azalttığı bilinmektedir. Özellikle süngerimsi kemiklerde BMD’yi artırdığı, kemik kaybını ve vertebral kırık riski başta olmak üzere glukokortikoid kullanımına bağlı kırık risklerini azalttığı rapor edilmiştir.^{2,23,24,29,30} Amerikan Romatoloji Birliği [American College of Rheumatology, (ACR)], glukokortikoid ile indüklenmiş osteoporozdan korunma ve tedavi amacıyla, öncelikle bazal kırık riski değerlendirmesinin yapılmasına, kullanılan ilaç dozu ve tahmini kullanım süresinin de bu değerlendirmede dikkate alınmasının gerekliliğine dikkat çekmiştir. Hastaların kırık riskinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü Kırık Risk Değerlendirme Programı [Fracture Risk Assessment Tool, (FRAX)]; (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) kullanılmakta ve bu programda ortalama bir glukokortikoid dozu ile 10 yıllık olası kalça ve majör osteoporotik kırık riskleri değerlendirilmektedir, ancak daha yüksek dozda glukokortikoid kullanan hastaların kırık risklerinin FRAX ile tahmin edilenden çok daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, düşük beden kitle indeksine ve ailesel kalça kırığı hikâyesine sahip olmak, sigara içmek, ≥ 3 birim/gün alkol almak, yüksek günlük ve kümülatif

glukokortikoid dozlarının alımı, intravenöz olarak yüksek miktarda tek doz glukokortikoid alımı ve en küçük belirgin değişimi aşan azalmış santral BMD ölçümü, risk gruplarının belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken etmenlerdir.^{24,31,32}

TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonları, normal iskelet gelişimi, kemik yeniden modelleme döngüsünün başlatılması ve sürdürülmesi ve erişkin dönemde kemik kütesinin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Tiroid hormon reseptörleri aracılıklı etki gösteren homeostatik düzenleyicilerdir. Bu hormonlar, kemik rezorpsiyonunu hem doğrudan hem de kemik rezorbe edici sitokinleri uyararak dolaylı yoldan artırmaktadır. Triiyodotironin (T3), gelişme dönemi boyunca kemikte anabolik etkilere sahip iken, erişkin dönemde iskelet sistemi üzerinde katabolik etkilere sahiptir. Kondrositlerde, kartilaj matriks sentezi, mineralizasyon, degradasyon ve hipertrofik farklılaşma ilerlemesinin düzenlenmesine katılan siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri gibi genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır. Osteoblastlarda, osteoblastik farklılaşma ve fonksiyonunu, çeşitli parakrin ve otokrin etmenlerin yer aldığı doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla uyarmaktadır. Osteoklastlarda ise hem sayı hem de aktivitede artış tiroid hormon fazlalığı ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun kemik kaybına yol açtığı belirtilmiştir. Tüm bu hormonal etkilerin, başlıca gelişme dönemi ve erişkin dönemde farklı düzeylerde eksprese edilen tiroid reseptörleri (TR α ve TR β) aracılıklı olarak gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Kondrositler, osteoblastlar ve osteoklastlar TR α 1 ve TR β 1 mRNA eksprese etmekte olup, TR α 1 ekspresyonunun TR β 1’e kıyasla 10 kat fazla olduğu rapor edilmiş ve bu durum yakın zamanda TR α 1 dominant(-) mutasyonunda iskelet-tiroid hormonu haberleşme sisteminde azalma yönlü bir değişim olması ile de ilişkilendirilmiştir.^{2,33-37}

Tiroksin (T4), hipotiroidizm, guatr ve tiroid ablasyonunu takiben tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Tiroid kanserli hastalarda yüksek doz T4, endojen tirotropin (TSH) hormonunun baskılanması, hipotiroidizmlı hastalarda ise tiroid yerine koyma tedavisi serum tiroid hormon

düzeylerinin normalize edilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu hastaların %25'inde tedavinin aşırı olması (yüksek doz/uzun dönem) sebebiyle serum TSH düzeyleri baskılanmıştır.²

Son yıllarda TSH'nin, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki TSH reseptörleri üzerinden negatif düzenleyici etki ile doğrudan kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bildirilmiş ve buna bağlı olarak da TSH'nin baskılanmasının özellikle tirotoksikozda kemik kaybına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Kemik kaybındaki bu artış, düşük BMD ile birlikte tirotoksikozlu kadın (premenopozal/postmenopozal) ve erkeklerde ya da herhangi bir nedenle TSH hormonu baskılanmış bireylerde osteoporotik kırık riskini artırmaktadır.^{2,19,36-38} Tirotoksikozda, gelişim hızlanmakta, kemiğin yeniden modellenmesi kısılmakta olup yapım-yıkım döngüsü artmakta, kemik yaşı ileri gitmekte ve kemik kütlesi ile BMD azalmakta ve dolayısıyla kırık riski artmaktadır. Hipotiroidizmde kemik oluşumu bozulmakta ve gelişim geriliği ortaya çıkmaktadır.³⁵⁻³⁷ Klasik histomorfometri çalışmaları, hipotiroidizmde kemiğin yeniden modellenmesinin uzaması sonucu yapım-yıkım döngüsünün azalmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hipotiroidizmde erken dönemde BMD'nin normal düzeyde olduğu belirlenirken, geniş popülasyon çalışmalarında teşhisten 10 yıl sonra tiroid hormonlarındaki azalma kırık riskinin iki-üç kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir.^{33,35} Kalsitonin eksikliğinin beraberinde eşlik ettiği iyatrojenik hipotiroidizmin kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceğine dair öneriler mevcuttur. Tiroidektomize hastalarda kalsiyum ile uyandırılan kalsitonin salgılanmasının belirgin şekilde bozulduğu iyi bilinmekle birlikte, kalsitonin salgılanmasının giderek artan düzeyde düşmesine etkin bir diğer faktör de yaştır. Distal (mid-radius) kemik mineral içeriği [bone mineral content (BMC)]'nin tiroid kanseri teşhisi ile total tiroidektomi olmuş premenopozal kadınlarda, aynı yaşlarda nodüler guatrli baskılayıcı T4 tedavisi gören kadınlara kıyasla belirgin derecede düşük olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Ayrıca, ekzojen T4 tedavisi gören subklinik hipotiroidizimli hastaların tedavi görmeyenlere kıyasla kemik kaybı prevalansı yüksek bulunmuştur.³⁹

Hipertiroidizm ise kırık riski ile ilişkilendirilen diğer bir endokrin rahatsızlık olup, kemik yapım-yıkım döngüsünde ve metabolizmasında etkileri oldukça iyi bilinmektedir. Tiroid hormonlarında orta derecede bir artış gözlenmesi, TSH'nin baskılanması sonucu postmenopozal kadınlarda artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur.³⁶ T4 ve T3, tirotoksikozdaki konsantrasyonlarına yakın dozlarda *in vitro* olarak kemik rezorpsiyonunu doğrudan uyarır. Rezorpsiyondaki bu artış, osteoklastların sayısında, rezorpsiyon bölgelerinde ve rezorptif/formatif yüzey oranındaki artışlar ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁰ Hipertiroidli hastalarda kemik oluşumunun biyokimyasal parametrelerinde (alkalen fosfataz, osteokalsin, prokollajen Tip I), BMD ile ters orantılı bir artış gözlenmektedir. Ayrıca, intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmakta ve bu durum kemikten net kalsiyum dışakımına bağlı olarak vitamin D metabolizmasında meydana gelen birtakım değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Endojen ve ekzojen tirotoksikozda kollajen parçalanma ürünlerinin idrar ile itrahi artmaktadır.^{19,41} Endojen hipertiroidli hastaların, ötiroid kontrole kıyasla düşük BMD'ye sahip olduğu, ayrıca distal radius BMC'lerinin düşük olduğu ve tedavi sonrası kemik kütlesindeki geri kazanımın değişken olduğu belirlenmiştir. En az beş yıllık bir tedavinin lumbar spine (L1-L5) BMD'sinde önemli artışlar meydana getirdiği bildirilmiştir.¹⁹

Tiroid baskılayıcı tedavi, postmenopozal kadınlarda kemik kaybına neden olmakta olup vertebral ve kalça kemiği kırıkları görülme riskini üç-dört kat artırmaktadır.² Ekzojen olarak T4'ün baskılayıcı dozlarda alınması, BMD üzerinde olumsuz etkilere sahiptir.⁴² Tiroid hormonlarının baskılayıcı dozları ile tedavi gören nonanoplastik tiroid kanserli kadınların femur başı ve bel omurgası BMD'lerinin postmenopozal kadınlara kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir. Franklyn ve ark., tiroid rezeksiyonundan sonra supresyon tedavisi gören 49 erkek ve kadının kalça veya bel bölgesi BMD'leri arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir.⁴³ Baskılayıcı tedavi amaçlı T4'ün yüksek doz kullanımına dair diğer araştırmalar da, bu hormonun premenopozal kadın ve erkeklerin BMD'lerinde belirgin düşüşe neden olmadığını, ancak postmenopozal kadınlarda bu etkinin görüldüğünü ve bu hastaların takip edilmesi gerekliliğini vurgu-

lamıştır.³⁸ Bu çalışmalardaki farklılıklar, L-tiroksin dozlarındaki ve TSH düzeylerindeki farklılıklar ile ilişkilendirilmiştir. Fizyolojik tiroid hormonu yerine koyma tedavisinin BMD üzerindeki etkileri hakkında bilinenler ise sınırlıdır. Kung ve Pun, tarafından, yerine koyma dozunda L-tiroksin alan kadınlarda kalça BMD düzeyinin premenopozal kontrole kıyasla düşük olduğu belirlenirken, bel omurgası BMD'sinde herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise beş yıldan uzun süre ile yerine koyma tedavisi gören postmenopozal kadınlarda bel omurgası kalça BMD'lerinin düşük olduğu, bu etkinin görülmesinde TSH düzeylerinin baskılanmasının ve daha önceden bireylerin hipertiroidizm hikâyesinin mevcut olmasının etkin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁴ Schneider ve ark. ise 991 postmenopozal kadının değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada, 1,6 ug/kg/gün üzerinde tiroid hormonu kullanan bireylerin radius, kalça ve bel omurgası BMD'lerinin belirgin derecede düşük olduğunu, bu dozun altında kullanan bireylerde ise düşük BMD ile herhangi bir ilişki kurulamadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacı grubu, yüksek doz T4 ve östrojen alan kadınların sadece yüksek doz tiroksin alan kadınlara göre daha yüksek BMD'ye sahip olduklarını bildirmişlerdir.^{19,45}

Subklinik hipertiroidizmin başta kortikal kemikler olmak üzere iskelet sistemine etkisi, yaşa, hastaların cinsiyetine, T4 tedavisi/TSH baskılanma süresine, kemik kaybına ilişkin risk etmenlerine ve ek yatkınlaştırıcı etmenlerin varlığına bağlı olarak değişmektedir.^{2,46} Foldes ve ark., otonom tiroid nodülüne sahip TSH'si baskılanmış ve normal serbest T4 düzeylerine sahip postmenopozal kadınlarda kalça, mid-radius BMD'lerinin toksik olmayan guatrli kadınlarınkine kıyasla düşük olduğunu, premenopozal kadınlarda ise BMD'nin korunduğunu bildirmişlerdir. Toksik nodüllü kadınların kalça, mid-radius ve bel omurga BMD'lerinde de azalma olduğu bildirilmektedir.⁴⁷ Bu sonuçlar, endojen ya da aşırı tiroid takviyesi ile gelişen subklinik hipertiroidizmin, östrojen eksikliği görülen postmenopozal kadınlarda kemik kitlesini azaltabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, subklinik hipertiroidizmin postmenopozal kadınlarda kalça ve bel omurga kırık riskinde artış ile ilişkilendirilebilece-

ğini rapor eden birkaç popülasyon çalışması mevcuttur.^{36,38}

Sonuç olarak, subklinik hipertiroidizmin BMD üzerindeki biyokimyasal etkileri ve buna eşlik eden diğer etkiler hakkında çeşitli veriler olmasına karşılık BMD'yi azaltmadaki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve kırık riski üzerinde belirgin bir etkisinin olup olmadığını gösteren veriler yetersizdir.

Tiroid baskılanmasının gerekli olduğu durumlarda, kemik kaybının önlenmesine dair uygulanan özel bir tedavi yoktur. Bu hastalarda destekleyici olarak kalsiyum ve vitamin D mutlaka kullanılmalıdır. Ayrıca kırık riski yüksek olan hastalarda antiresorptif ilaçlar da kullanılmalıdır, ancak T4 ile yapılan uzun dönem TSH baskılama tedavisi, bifosfonatın BMD üzerine olumlu etkisini azaltmaktadır.²

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz inhibitörleri (Aİ), hem erken hem de ileri evre östrojen reseptörü (ER) (+) meme kanserli postmenopozal kadınların adjuvan tedavisinde tercih edilmektedir. Uzun dönemde başka bir hastalığa sebebiyet vermeden sağkalımı artırması, endometriyal hiperplazi/kanser ve serebrovasküler/venöz tromboembolik rahatsızlıklar riskinin olmaması sebebiyle tamoksifenden çok daha etkilidir. Aİ, tedavide doğrudan kullanıma başlandığı gibi, bazen de iki-üç yıllık tamoksifen tedavisini takiben kullanılmaktadır.^{2,23,48-51} Aİ'nin ER (+) meme kanserli postmenopozal kadınların tedavisinde temel tercih edilme nedeni ise menopoza öncesi dönemde östrojenin büyük kısmının yumurtalıklarda, menopoza sonrası dönemde ise vücuttaki androjenlerden üretilmekte olmasıdır. Aİ, androjenlerin aromatazasyonunu ve periferik dokularda östrojene dönüşümünü sağlamaktadır. Overler, testis, adipoz doku, cilt, hipotalamus ve plasentada normal düzeyde; meme, endometriyum ve over kanseri hücrelerinde ise aşırı düzeyde eksprese edilen aromataz enzimini inhibe etmektedir ve böylece yumurtalıklar dışında üretilen östrojen miktarını azaltmakta, bunun sonucunda vücuttaki östrojen konsantrasyonunu düşürerek kanser hücrelerinin çoğalmasını önlemektedirler.^{48,52-54}

Östrojen, osteoklast apoptozunu artırmak ya da osteoklast sayı ve aktivitesini azaltmak suretiyle

kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır. Ayrıca, osteoblast apoptozunu azaltmakta ve farklılaşmasını artırmaktadır. Tamoksifen kemik üzerinde östrojen benzeri etkiye sahipken, Aİ, androjen aromatisasyonunu baskılaması sonucu östrojen konsantrasyonlarında önemli azalma yarattığından, kemik kaybını indükleyici etkiye sahiptir ve düşük östrojen düzeyi yüksek kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte Aİ, öncesinde tamoksifen tedavisi uygulanmadan doğrudan beş yıl süre ile kullanıldıklarında, kırık riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durum tamoksifenin kemik koruyucu etkilerinin olması ile ilişkili bulunmuştur.^{2,23,42,49} Anastrozol ve letrozol, steroid olmayan aromataz inhibitörleridir. Ekzemestan ise aromataza bağlanan ve geri dönüşümsüz inhibisyon yapan androstendion benzeri bir steroid aromataz inhibitörüdür. Anastrozol ve letrozol ile tedavide kemik kaybı riski ve kırık insidansının steroid ekzemestanla tedavidekinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir.^{2,23,52,55} Her iki ilacın da kemik yapım-yıkım döngüsünü artırırken BMD'yi düşürmekte olduğu, vertebral ve vertebra dışı kırıkları tamoksifene kıyasla %40 artırdığı rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, osteoporozun menopoz sonrası erken dönemde Aİ kullanmaya başlayan kadınlarda çok daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Ekzemestan alan kadınlarda kemiklerin kırılma hassasiyetinin arttığı da rapor edilmiştir. Oral bifosfonatlardan risedronat ve ibandronat ile intravenöz zoledronik asit, Aİ kullanan meme kanserli hastalarda kemik kaybını önlemek amacıyla kullanılmakta olup, zoledronik asidin meme kanserli bireylerde sağkalımı yükseltmekte olduğu da bildirilmiştir. Bununla birlikte, yapılan ön çalışmalar, selektif östrojen reseptör düzenleyicisi (SERM) denosumabın kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ek olarak, Aİ kullanıp normal BMD'ye sahip olan ve osteoporoz risk faktörü taşımayan kadınların, BMD'den bağımsız frajil kırık riskinden dolayı dual enerji X-ray absorptiyometrisi ile her 12-24 ayda bir taranması önerilmektedir.^{2,23,56}

OVER BASKILAYICI BİLEŞİKLER

Gonadotropin Salıverici Hormon Agonistleri

Gonadotropin salıverici hormon agonistleri (GnRHa), uzun yarılama ömrüne ve yüksek re-

septör afinitesine sahiptir. Doğal gonadotropin salıverici hormon (GnRH)'un etkisini taklit etmesiyle endometriyozis kontrolü, gerçek puberte prekoks tedavisi, miyom tedavisi, fertilité tedavisi, premenopozal dönemde ER (+) meme kanserli hastaların adjuvan tedavisi ve prostat kanseri tedavisinin de dâhil olduğu çeşitli benign ve malign durumlarda kullanılır. GnRH reseptörlerinin sürekli aktivasyonuna neden olur ve hipofiz bezi sentetik GnRH'ye sürekli maruz kalır. Yumurtalık fonksiyonlarını uyarıcı gonadotropinlerin (LH ve FSH) üretiminde ilk günlerde artış görülse de, bu agonistlerin kullanımına devam edildiğinde GnRH reseptörü sıklığında azalma olur ve hipofizin bu iki hormonu salgılaması baskılanır. Buna bağlı olarak da over seks steroid hormonlarının üretimi durur, yumurtlama önlenir ve östrojen seviyeleri azalır.^{2,57}

Bu ilaçlar, premenopozal kadınlarda, meme kanseri ve endometriyozun kontrolünde kullanıldığında östrojen düzeylerini baskılayarak kemik kaybına neden olmalarına rağmen, BMD'de yılda %6 azalma kaydedilen hastalarda ilaç kesildiğinde kemik kaybında düzelmeler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, BMD'si normal olan kadınlarda frajil kırıkların oluşum riskini artırmadıkları rapor edilmiştir.^{2,48} Endometriyozlu hastaların uzun (>6 ay) süreli GnRHa tedavisinde kemik kaybı görülmektedir. Bu hastalarda kemik erimesinin önlenmesi ve kemik yoğunluğunun korunması amacıyla östrojen ve progesteron geri-ekleme rejimi uygulanmaktadır, bu sayede kan östrojen konsantrasyonu endometriyozu baskılayacak kadar düşük, ancak kemik erimesine neden olmayacak kadar yüksek bir aralıkta tutulmaktadır. Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği kılavuzlarına göre, maksimum kemik yoğunluğuna erişmemiş kadınlarda GnRHa kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.^{23,57} Ayrıca, çeşitli kesitsel ve boylamsal çalışmalarda, uzun dönem GnRHa tedavisi gören prostat kanserli erkeklerin düşük kemik kütlelerine sahip olduğu ve bu hastalarda akut kemik kaybı görülebildiği, kırık riskinde ise artış olduğu rapor edilmiştir. Bu hasta grubunda intravenöz zoledronik asit ve pamidronat ile oral alendronatın kemik kaybını önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. SERM grubundan toremifen ve raloksifenin de etkin olabileceği bildirilmiştir.²³

Medroksiprogesteron Asetat

Medroksiprogesteron asetat, tek dozluk enjeksiyon hâlinde üç ayda bir kontrasepsiyon amacıyla ve ayrıca endometriyoz tedavisinde kullanılmaktadır. Gonadotropin salgılanmasını engelleyerek, ovülasyonu ve östrojenin overler tarafından üretimini baskılar. İlacın kullanımı düşük östrojen düzeyleri, BMD'de azalma ve kırık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Kemik kaybı tedavinin ilk birkaç yılında hızla gözlenmekte olup sonradan yavaşlamaktadır, ancak ilacın kesilmesi ile BMD'de artış gözlenmektedir. Kemik kaybındaki geri kazanım oranı ise tedaviye başlama yaşı ile ilişkilendirilmiştir. İlaç kullanılırken yeterli kalsiyum ve vitamin D takviyesi önerilmektedir.^{2,23}

Androjen Yoksunluk Tedavisi

Androjen yoksunluk tedavisi (AYT), metastatik ve bölgesel olarak ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde tümör büyüklüğünü küçültme ve sağkalımı artırma amacıyla uygulanmaktadır. Bu amaçla GnRHa tek başına ya da antiandrojenik tedavi ile birlikte uygulanmaktadır. GnRHa, serum testosteron ve östradiol düzeylerini düşürmekte, kemik yapım-yıkım döngüsü ile kaybını arttırdığından ve ayrıca bu ilaçların kullanımına bağlı olarak yağsız vücut kitlesinde azalma ve yağ kitlesinde artma sonucu kas gücünde zayıflık gözleendiğinden kırık riskini daha da arttırmaktadır.^{2,58}

Prostat kanserli bireylerde, 12 aylık bir AYT'den sonra, kalça, ultradistal radius ve bel omurlarında BMD'nin %2-5 oranında azaldığı, ayrıca vertebral ve kalça kırığı rölatif riskinin %40-50 arttığı rapor edilmiştir. Kırık riskinin, BMD derecesi/oranı, hastanın yaşı ve AYT süresi ile ilişkilendirildiği, ancak tümör evresinden bağımsız olduğu bildirilmiştir.^{2,58}

AYT'nin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine karşı kalsiyum ve vitamin D kullanımı önerilmektedir. Bifosfonatlar ise AYT kaynaklı kemik kaybının önlenmesinde ve geri döndürülmesinde etkin iken, kırık oluşumu azalmasında etkileri yetersizdir. SERM grubundan raloksifen ve toremifenin BMD üzerine yararlı etkileri mevcuttur. Denosumabın kemik kaybını ve androjen eksikliği tedavisi gören erkeklerde vertebral kırıkları

önlediği bildirilmiştir. AYT'de risk/yarar oranı belirlenmelidir. Ayrıca, alternatif olarak kullanılan antiandrojen bikalutamid, GnRHa'nın kemik üzerinde gösterdiği zararlı etkileri göstermemesi nedeniyle osteoporozlu hastalarda prostat kanserinin kontrolü amacıyla kullanılabilir. Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi [National Health and Medical Research Council, (NHMRC)]'ne göre AYT'nin ilk iki yılında, her yıl BMD ölçümü yapılması, sonraki yıllarda ise bireysel olarak bu testin sıklığının belirlenmesi gerekmektedir.^{2,58,59}

Tiyazolidindionlar

Tiyazolidindionlar, Tip II diyabetin önlenmesi ya da tedavisinde kullanılan insülin-duyarlılaştırıcı ilaçlar olup peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR γ) agonistidir. Bu grup ilaçların kardiyovasküler sistem, karaciğer ve iskelet sistemi üzerine zararlı etkileri mevcuttur. PPAR γ kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlarda da eksprese edilen bir nükleer transkripsiyon faktörü olup, temelde adipojen ve adiposit metabolizmasının esas düzenleyicisidir. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar, mezenseyal hücrelerde PPAR γ 'nın indüksiyonunun adipojenizi artırdığı ve osteoblastojenezi azalttığını göstermiştir. Bu sebeple tiyazolidindionlar, kemik hücresi farklılaşması üzerine doğrudan etki göstererek kemik oluşumunu azaltma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, adipoz dokudaki PPAR γ 'yı aktive ederek iskelet metabolizmasını etkilediği düşünülen leptin, adiponektin gibi bazı adipositokinlerin ekspresyon profilini değiştirmesi ile dolaylı etkileri de mevcuttur. Ayrıca, osteoblastta anabolik etkili insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü I düzeylerini düşürdükleri, dolayısıyla kemik oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir. PPAR γ 'nın pankreatik stimülasyonu sonucu, kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu (osteoklastojenezin baskılanması) ile ilişkilendirilen amilin salınması azalmaktadır. Dolayısıyla tiyazolidindionların osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu arttırdıkları da rapor edilmiştir.^{2,23,60}

Bu grup ilaçlar ile tedavi gören hastalarda kemik kaybı ve kırık riskinin arttığına dair bilgiler mevcuttur. Ayrıca tiyazolidindionların kemik oluşum ve rezorpsiyonunda yaş ve cinsiyet bağımlı

olarak farklı etkiler gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde, uzun dönem tedavi sonucu kırık riskinin dört kata kadar arttığı rapor edilmiştir. Bu risk ilacın kullanım süresi ile de ilişkili olup, 12-18 ay sonra belirgin nitelik kazanmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların diyabetik olmayan bireylere kıyasla yüksek BMD oranına sahip olduğunu bildiren veriler olmakla birlikte, kırık risklerinin yüksek olduğunu, ayrıca bu hastalarda insülin tedavisi ile kırık riskinin daha da arttığını gösteren gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Metforminle böyle bir etki gözlenmemiş, tam tersi kırıklara karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir.

Özetle, osteoporozlu ve kırık gelişimi açısından risk grubunda olan Tip 2 diyabetli kişilerde, bu ilaçların kullanımına dikkat edilmeli, kemik değerlendirmesi yapıldıktan sonra en uygun tedavi seçilmeli ve belirgin kemik kaybı olan kişilerde bu ilaçların kullanımı kesilmelidir. İskelet sistemi üzerine olumsuz etkilerin ilaç kesildikten sonra geri dönüşümlü olup olmadığı ise bilinmemektedir.^{2,60-62}

Sonuç olarak, yaşlı popülasyonda osteoporozla ilişkin genetik ve kazanılmış çeşitli risk etmenleri ayrıntılı bir biçimde bilinmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda, çeşitli ilaçların kullanımının osteoporoz ile ilişkili bir diğer olası risk etmeni olabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle kronik hastalıkların tedavisinde rutin olarak kullanılan hormonal etkiye sahip çeşitli bileşiklerin iskelet sistemi üzerinde zararlı etkilerinin gösterilmesi ile bu grup ilaçlar osteoporoz gelişim riski açısından kritik önem kazanmıştır.

Osteoporoz, kırık oluşumu görülene kadar genellikle belirti vermeyen, sessizce gelişen bir hastalık olduğundan, hastalığın risk etmenleri ve gelişimi konularında, yatkınlığı bulunan bireyler başta olmak üzere genel popülasyonun farkındalığı artırılmalıdır. Ayrıca, herhangi bir kronik hastalığa bağlı olarak uzun dönem hormon tedavisi gören hastalar, tedavinin kemik sağlığı üzerine çeşitli zararlı etkilerinin olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir ve erken dönemde hem hekimler hem de hasta tarafından gereken uygun önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900-5.
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123(10):877-84.
- Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91(4):225-43.
- Lane JM, Serota AC, Raphael B. Osteoporosis: differences and similarities in male and female patients. *Orthop Clin North Am* 2006;37(4):601-9.
- Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(1):149-76.
- Report of a WHO Study Group Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis. World Health Organ Technical Report Series: 843. Geneva: WHO; 1994. p.3-5.*
- Miggiano GA, Gagliardi, L. [Diet, nutrition and bone health]. *Clin Ter* 2005;156(1-2):47-56.
- Ralston, SH. What determines peak bone mass and bone loss? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(3):479-94.
- Väänänen HK. Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49 Suppl:S11-4.
- Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990;1(1):56-60.
- Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss. *Epidemiology of bone loss. Arthritis Res* 2000;2(6):441-5.
- Wark JD. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7(1):151-81.
- Ducharme N. Male osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2010;26(2):301-9.
- Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):629-41.
- Vondracek, SF, Hansen LB, McDermott MT. Osteoporosis risk in premenopausal women. *Pharmacotherapy* 2009;29(3):305-17.
- Lewiecki EM. Premenopausal bone health assessment. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(1):46-52.
- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1):115-34.
- Fitzpatrick LA. Secondary cause of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5):453-68.
- Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. *Diagnostic considerations. Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):325-48.
- Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. *Maturitas* 1996;23(2):193-207.
- Cashman KD. Diet, nutrition and bone health. *J Nutr* 2007;137(11 Suppl):2507S-2512S.
- Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005;35(9):779-830.
- Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):338-43.
- Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(3):415-31.
- De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008;99(1):23-43.

26. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):464-70.
27. McClung M. Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):735-44.
28. McClung M. Use of highly potent bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1(3):116-22.
29. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. Anabolic skeletal therapy for osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):745-54.
30. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
31. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(11):1515-26.
32. Watts NB. Fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis: comment on the article by Grossman et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(1):157-8.
33. Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in skeleton. *Biochim Biophys Acta* 2012;1830(7):3979-86.
34. Waung JA, Bassett D, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trend Endocrinol Metab* 2012;23(4):155-62.
35. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):129-36.
36. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol* 2009;60(5):380-8.
37. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone. *Minerva Endocrinol* 2005;30(4):237-46.
38. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol* 2012;213(3):209-21.
39. Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, Montes JA, Albero JS, Mañez AN, et al. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8(3):44-8.
40. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58(3):529-34.
41. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994;331(3):174-80.
42. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(6):1184-8.
43. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992;340(8810):9-13.
44. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991;265(20):2688-91.
45. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994;271(6):1245-9.
46. Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician* 2011;83(8):933-8.
47. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(5):521-7.
48. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3665-74.
49. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res* 2011;13(2):205.
50. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23(3):619-29.
51. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2101-9.
52. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;125(1-2):13-22.
53. Ito K, Utsunomiya H, Niikura H, Yaegashi N, Sasano H. Inhibition of estrogen actions in human gynecological malignancies: new aspects of endocrine therapy for endometrial cancer and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340(2):161-7.
54. Bulun SE, Simpson ER. Aromatase expression in women's cancers. *Adv Exp Med Biol* 2008;630:112-32.
55. Pandya N, Morris GJ. Toxicity of aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2006;33(6):688-95.
56. Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer* 2005;93 Suppl 1:S16-22.
57. Beyer DA, Amari F, Thill M, Schultze-Mosgau A, Al-Hasani S, Diedrich K, et al. Emerging gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(2):323-40.
58. Dhanapal V, Reeves DJ. Bone health management in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18(1):84-90.
59. Grossmann M, Hamilton EJ, Gillfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust* 2011;194(6):301-6.
60. Mabileau G, Chappard D, Baslé MF. Cellular and molecular effects of thiazolidinediones on bone cells: a review. *Int J Biochem Mol Biol* 2011;2(3):240-6.
61. Moseley KF. Type 2 diabetes and bone fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(2):128-35.
62. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(7):759-71.