

# Osteoporoz: Tarama, Önleme ve Tedavi

## Osteoporosis: Screening, Prevention and Treatment: Review

Mahir CENGİZ<sup>a</sup>  
Mehmet YÜRÜYEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.04.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Mahir CENGİZ  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drmahirc@yahoo.com

**ÖZET** Osteoporoz sık görülen bir hastalık olup, düşük kemik mineral yoğunluğu ve anormal kemik mimarisini ile karakterizedir. Osteoporoz bütün ırklarda kadın ve erkekleri etkilese de beyaz, Asyalı ve menopoza sonrası yaşlı kadınlar yüksek risk altındadır. Menopoz sonrası kadınların yüksek riskli olmasının nedeni, kemik mineral yoğunluğunun sağlanmasında gerekli olan östrojen hormonunun azalmasıdır. Vertebra, proksimal femur ve el bileği sık görülen kırık bölgeleridir. Osteoporoz sıklıkla atlanmakta ve tedavi edilmemektedir. Altmış beş yaş ve üzeri bütün kadınlar ile yüksek riskli postmenopozal kadınlar taranmalıdır. Osteoporoz tanısı, dual enerji X-ray absorpsiyometri ölçümleri ile T skoru (-2,5) veya kemik kırıklarının görülmesi ile tanısı konulmaktadır. Osteoporozu olan veya 10 yıllık majör fraktür riski %20 veya kalça kırığı riski %3 olan düşük kemik yoğunluklu hastalar; yaşam tarzı değişikliği, osteoporoz spesifik ilaçlar (bisfosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsitonin, stronsiyum ranelat, teriparatid), kalsiyum ve D vitamini alımı ile tedavi edilmelidir. Osteoporozu önlemede tedavinin en önemli kısımlarından biri olan yaşam tarzı değişikliklerinde diyet ve egzersiz düzenlemesi yapılmalı, sigara içimi bırakılmalıdır. Bütün bu düzenlemeler hem kadınlarda hem de erkeklerde uygulanmalıdır. Osteoporoz tedavisi için birçok ilacın etkinliği ve güvenliği gösterilmiş olup, hastaların mevcut durumuna uygun ilaçlar seçilerek kullanılmalıdır. Bu çalışmada, osteoporoz tanısı, tarama ve tedavisi güncel kanıtlar eşliğinde ele alınmıştır. Yeni anti (osteoporotik ajanlar da kısaca sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz; osteoporoz, menopoz sonrası

**ABSTRACT** Osteoporosis is a highly prevalent condition characterized by low bone mineral density and abnormal bone architecture. Osteoporosis affects men and women of all races. But white and Asian women especially older women who are past menopause are at highest risk. Women are at a higher risk for osteoporosis after menopause due to lower levels of estrogen, a female hormone that helps to maintain bone mass. Common fracture sites are vertebrae, proximal femur, and distal forearm. Osteoporosis is underdiagnosed and undertreated. All women 65 and older should be screened. Consider screening younger postmenopausal women with elevated risk. Osteoporosis is diagnosed based on T score with dual energy X-ray absorptiometry (-2.5) or a fragility fracture. Women with osteoporosis or who have a 10-year risk of any major fracture of 20% or hip fracture of 3% should be evaluated for causes of low bone density and treated with an osteoporosis specific medication (biphosphonates, selective estrogen receptor modulators, calcitonin, strontium ranelate, teriparatide), lifestyle interventions, and calcium and vitamin D intake. Some of the most important treatments for preventing osteoporosis include diet, exercise, and not smoking. These recommendations apply to men and women. Numerous drugs are currently available to treat osteoporosis and the choice of a specific compound should be guided by efficacy and safety considerations. The present review provides a concise synopsis of the current evidence in the management of osteoporosis, from screening to drug prescription. Novel anti-osteoporotic agents are also briefly presented.

**Key Words:** Osteoporosis; osteoporosis, postmenopausal

doi: 10.5336/intermed.2015-45850

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(1):24-36

## TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve buna bağlı olarak kemik dokunun daha kırılabilir hâle gelmesi ile karakterize, sistemik, metabolik bir hastalıktır. Bütün dünyada, yaşam süresinin uzamasıyla artan yaşlı nüfusu nedeniyle, osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar giderek artan bir sağlık sorunu hâline gelmiştir.<sup>1</sup>

Kemik mineral içeriği, kemik kuvvetinin %75-90'ından sorumludur. Kalan %10-25'inden ise kemik kalitesi sorumludur. Kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin 1 standart sapma (SS) azalması ile kırık riski 1,5-3 kat artmaktadır.<sup>2</sup> Osteoporozla ilgili olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebralarda, kalça ve el bileğinde, genellikle de travma sonrası oluşmaktadır. Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların %40'ının ve erkeklerin %13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. Osteoporozda oluşan bir vertebra kırığı, bağımsız olarak yeni kırıkların habercisidir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık %20'si bir yıl içinde yeni bir vertebra kırığı geçirmektedir. Geçirilen bir vertebra kırığı ise üç yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat artırmaktadır.<sup>3</sup>

**Kalça kırıkları:** Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. En sık İskandinav ülkelerinde görülmekle beraber, Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. İnsidansı yaşla birlikte artmakta; %90'ı 50 yaş ve üstünde görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha fazla olup, %80'i oturma şeklinde düşmeye bağlı meydana gelmektedir. Kış aylarında daha sık görülmesinin nedeni; düşük ısılarda anormal nöromusküler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma ve D vitamini eksikliği ile açıklanmaktadır. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşük oranlarda gelişmektedir. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda dahi kırık oranlarında anlamlı farklılıklar olabilmektedir. Nitekim Yunanistan'da 2,5 kat fazla kalça kırığı olduğunu görmekteyiz.<sup>4</sup>

“Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS)” sonuçlarında düşük kemik kütlesi indeksi, kısa do-

ğurganlık süresi, düşük fiziksel aktivite, güneş ışınlarından yeterli yararlanamama ve diyetle alınan kalsiyum eksikliği risk faktörleri olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup> Birçok çalışmanın sonuçlarına göre, şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. Fakat MEDOS çalışmasının Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyük şehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur.<sup>1</sup>

**Vertebra kırıkları:** Çoğu kez asemptomatiktir ve tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Vertebra deformiteleri erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir. Yaşla beraber sıklıkla giderek artmaktadır.<sup>5,6</sup> Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda vertebra kırığı kalça kırığının üç katı kadar yüksek saptanmıştır. Türkiye'de vertebral osteoporoz prevalansı erkeklerde %54, kadınlarda %46 olarak tespit edilmiş; kadınlarda kama tipi, erkeklerde ise bikonkav kırıklara daha sık rastlanmıştır.<sup>7</sup> Genelde Asyalılarda kalça kırığı seyrek olmasına karşın, omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Kalça kırıkları kadar yüksek oranda olmasa da 1/3'ü düşmeye bağlı meydana gelmektedir.

**Distal ön kol kırıkları:** Çoğunlukla colles tipi kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az fiziksel deformite bırakan kırık tipidir. İnsidansı kalça kırığına yakındır. Colles tipi kırıklar kadınlarda 35-45 yaşlarında artış gösterirken, erkeklerde 50 yaş üzerinde hafif bir artış vardır. Distal ön kol kırıklarının %85'i kadınlarda görülmektedir. Kırıkların %90'ı orta dereceli bir travma ile el üstüne düşmeyi takiben ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Asya ve Afrika kökenli siyahlarda, beyazlardan üç kat daha az görülmektedir.

## PATOGENEZ

Osteoporozun patogenezinde çeşitli faktörlerin etkileştiği karmaşık olaylar rol oynamaktadır. Patofizyolojisi yalnızca düşük kemik kütle gelişimini değil, kırıkla sonuçlanan iskelet kırılabilirliğinin diğer nedenlerini ve iskelet dışı faktörleri de içermektedir. Osteoporoz patofizyolojisindeki önemli faktörler, doruk kemik kütlesi (DKK), kemik yapım-yıkım döngüsünün (turnover) hızı, kemiğin organik mat-

riksinde meydana gelen değişikliklerdir.<sup>8</sup> Erişkinlerde kemik kütlesi, iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı olan DKK'ye ve daha sonra meydana gelen kemik kaybına bağlıdır. Ancak bunların en önemlisi kemik kütlesidir. DKK, büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. Bu nedenle DKK, daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Kemik kütlesindeki 1 SS değerindeki azalma, vertebra dışı kırıklarda %50-100 artışa neden olmaktadır.<sup>9</sup> DKK'ye 30'lu yaşlarda ulaşılmaktadır.<sup>10</sup> Kadınlarda özellikle menopozla birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır. Kadınlarda postmenopozal dönemde ilk 10 yıl içinde tüm kemik kütlesinde %15'lik bir kayıp söz konusudur ve bu kaybın yaklaşık %50'si ilk beş-altı yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde bütün yaşam boyunca oluşacak kayıp %20-30'dur. Kemik kütlesindeki her %10'luk kayıp ise kırık riskini iki kat artırmaktadır.<sup>11</sup> DKK'yi belirleyen faktörler ise; genetik (aile öyküsü, ırk, vitamin D<sub>3</sub> gen polimorfizmi, kollajen sentez bozuklukları), mekanik yüklenmedir (egzersiz).

Kemik sürekli olarak iki zıt aktivite tarafından yenilenmektedir. Bu aktiviteler (rezorpsiyon ve formasyon) "kemik remodelling ünite" adı verilen geçici anatomik yapıda gerçekleşmektedir. Remodelling, iskelet homeostazını devam ettirmek, kemik elastisitesini ve ekstraselüler kalsiyumun düzenli kaynağını sağlamak için gereklidir. Her remodelling döngüsü 120 gün kadar sürmektedir. Kemikte bulunan osteoklastlar, yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluşturmaktadır. Daha sonra bu boşluk, osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulmaktadır. Bir latent periyottan sonra matriks, kalsiyum tuzları ile mineralize edilmektedir.<sup>7</sup> Normal şartlar altında her iki olay dengeli bir biçimde devam etmektedir. Remodelling döngüsünde bozulma, kemik kitlesinin kaybı ve kırıklara karşı hassasiyetle sonuçlanmaktadır. Trabeküler (kansellöz) kemik, yüzey/ kitle oranının büyük olması nedeni ile yüksek turnover'a sahiptir. Kortikal kemik ise iskelet kütlesinin %80'ini oluşturmakla birlikte, toplam kemik turnover'ının küçük bir oranını oluşturmaktadır.<sup>12</sup>

Yaşlanma ile birlikte kortikal alan ve kalınlık belirgin derecede azalmaktadır. Devam eden kemik yıkımı nedeni ile kemik iliği aralığı artmaktadır. Kortikal kısmın dışı doğru yer değiştirmesiyle kemiğin esnekliği artmaktadır. Bu durum kemik kuvvetinin azalmasını kısmen dengeler. Erkeklerde orta yaşa kadar distal radius ve vertebra trabeküler kısımlarında ciddi kemik kaybı olmaktadır. Yaşlıda distal radiusta kayıp azalan oranda devam ederken, vertebrada böyle bir kayıp yoktur.<sup>13</sup> Kadınlarda vertebral KMY azalması orta yaştan sonra hızlanmaktadır. Her iki cinste de trabeküler kemik kaybı genç erişkin yaşta, kortikal kemik kaybı ise orta yaştan sonra başlamaktadır.

## RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİ

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler saptanabilmektedir. Böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenmektedir. Bu risk faktörleri dört grupta incelenebilir (Tablo 1).

Vücut ağırlığı, kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindedir. Ağırlık, iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Ayrıca, yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri

**TABLO 1: Osteoporoz risk faktörleri.**

1. Yapısal ve genetik faktörler	Beyaz ırk, Asya köken Düşük kemik kütlesi Yaşlanma Narin yapı (58 kg altında düşük beden yapısı) Ailede kırık öyküsü
2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme	İnaktif sedanter yaşam Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet Proteinden zengin diyet Alışkanlıklar: Alkol bağımlılığı, sigara, kafein
3. Düşme için risk faktörleri	Denge ve normal yürümenin bozulması Sedatif kullanımı Kas zayıflığı Kognitif bozukluklar
4. Diğer sekonder osteoporoz nedenleri (Tablo 2)	

vardır. Bu nedenle obezitenin osteoporoz koruyuculuğundan bahsedilmektedir.

Egzersiz, kemik kütlesinin korunmasında en önemli faktörlerden biridir. Egzersizin etkisi ağırlık taşıyıcı kemik bölgesinde daha belirgindir. Hangi yaşta olursa olsun uzun süreli yatak istirahatı kemik kaybını hızlandırmaktadır.<sup>14</sup>

Beslenme alışkanlıkları açısından kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Yapılan birçok çalışmada, büyüme sırasında alınan kalsiyum ile KMY ve kemik kütlesi doğrudan ilişkili bulunmuştur. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde süt ve sütü gıdalardan zengin beslenen kişilerde, osteoporotik kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Kemik kütlesini doruk seviyeye ulaştırmada 9-20 yaşları önemli bir dönemdir. Proteinden zengin besinler kalsiyumun idrarla atılımını artırmaktadır. Bu etki fosfat içeriği nedeni ile hayvansal proteinlerde daha fazladır.<sup>15</sup>

Alkol, iskelete direkt toksik etkisiyle osteoblastik aktiviteyi baskılamaktadır. 50 g/gün altında, dozdan bağımsız olarak osteokalsini azaltmaktadır. 100 g/gün üzerinde uzun süre kullanımda ise direkt iskelet yoğunluğunu azaltmaktadır. Ilımlı içicilerde zararlı etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çünkü alkol, erken dönemde androjen ve östrojenin aromatizasyonunu uyandırır.<sup>16</sup>

Sigara da alkol gibi osteoblastik aktiviteyi direkt baskılar. Östrojenlerin hepatik metabolizmasını artırarak kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Sigara ve alkol kullananlarda genellikle iştahsızlık ve kötü beslenme de mevcuttur. Bu nedenle kalsiyum ve vitamin D alımları yetersiz olduğundan KMY düşme eğilimindedir.

Orta derecede diüretik olan kafein, kalsiyumun renal atılımını geçici olarak artırır. Kafeinin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerine etkileri hâlâ tartışmalıdır.<sup>17</sup>

Bu faktörlerin önemi iskelet bölgesine, bireyin içinde bulunduğu yaşamsal dönemlere ve bireyden bireye değişkenlik göstermektedir.<sup>1</sup>

## SINIFLANDIRMA

Etiyolojik nedenlere göre osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). Primer osteoporoz; postmenopozal, senil ve idiyopatik

**TABLO 2:** Etiyolojik nedenlere göre osteoporoz sınıflaması.

<b>I. Primer osteoporoz</b>
a. Postmenopozal
b. Senil
c. İdiyopatik: Erişkin ve juvenil
<b>II. Sekonder osteoporoz</b>
<b>1. Endokrin nedenler</b>
a. Adrenal korteks Cushing hastalığı
b. Gonad hastalıkları Hipogonadizm
c. Östrojen-testosteron yetersizliği Gecikmiş puberte Primer testiküler yetersizlik Hipotalamo-hipofizer yetersizlik
d. Hipofizer hastalıklar Akromegali Hipopituitarizm
e. Diabetes mellitus (Tip 1)
f. Hipertiroidi
g. Hiperparatiroidi
h. Hiperprolaktinemi
<b>2. Kemik iliği tutulumu</b>
a. Multipl miyelom
b. Lösemi
c. Metastatik hastalıklar
d. Gaucher hastalığı
e. Anemiler (B <sub>12</sub> eksikliği, talasemi)
<b>3. Kronik hastalıklar</b>
a. Kronik böbrek hastalıkları
b. Kronik karaciğer hastalıkları
c. Kronik mide-barsak hastalıkları
d. Kronik inflamatuvar artropatiler
e. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
f. Kronik debilité/hareketsizlik
g. Nöromusküler hastalıklar
<b>4. Eksiklikler</b>
a. Kalsiyum eksikliği
b. D vitamini eksikliği
c. C vitamini eksikliği
d. Protein eksikliği
e. K vitamini eksikliği
<b>5. Genetik hastalıklar</b>
a. Osteogenesis imperfecta
b. Homosistinüri
c. Ehlers-Danlos sendromu
d. Laktaz eksikliği
e. Marfan sendromu
<b>6. Hiperkalsüri</b>
<b>7. İlaçlar</b>
a. Kortikosteroidler
b. Heparin
c. Antikonvülsanlar
d. İmmünsüpresifler
e. GnRH agonistleri
f. Metotreksat
g. Siklosporin
h. Antiasitler
i. Tiroksin
j. Warfarin

(erişkin ve juvenil) olarak ayrılmaktadır. Postmenopozal osteoporoz (Tip 1), 50-75 yaşları arasında sık görülen, daha çok trabeküler kemik kaybıyla giden, vertebral ve distal radius kırıklarının ön planda olduğu osteoporoz şeklidir. Senil osteoporoz (Tip 2) ise genellikle 70 yaşından sonra kadın ve erkekte benzer oranlarda izlenen, kortikal ve trabeküler kemik kaybının birlikte görüldüğü osteoporoz tipidir. Senil osteoporozun en önemli komplikasyonu kırıklar olup, özellikle de ölüm ve bağımlılıkla sonuçlanan kalça kırığıdır. Kalça kırığı oranı erkeklerde daha az olmasına karşın, kalça kırığı sonrası mortalite oranları erkeklerde kadınlara oranla çok daha yüksektir. Kalça kırığı gibi diğer kırıkların insidansı da yaşla beraber artmaktadır. Bunlar içinde de en önemlileri vertebra ve ön kol kırıklarıdır.<sup>18, 19</sup>

## TARAMA VE TANI

Genellikle günlük aktiviteler sırasında hafif bir ağrı kaldırma ile vertebra kırığı oluşana ya da düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar osteoporoz tanısı konulamayabilir. Tanıda anamnez, fizik muayene ve klinik bulguların yanı sıra görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerinin önemli yeri vardır.

İlerlemiş osteoporozda kırılabilirlik artışı sonucu, hafif bir travma sonrası gelişen akut vertebra kırıklarında ani başlayan şiddetli sırt ağrısı vardır. Ağrı dermatomal bir yayılım gösterir, hareketle artar ve istirahatle azalır. Genellikle spinal hassasiyet ve kas spazmı ile birlikte. Akut ağrı istirahatle üç-dört haftada, kırık ise üç-dört ayda iyileşir.

Postür bozukluğu, ligamanların uygunsuz gerilmesi ve kompresyon kırıklarında ağrı hafif ve künttür. Yaşlanma ile birlikte ilerleyen osteoporozda, vertebra kırıklarının sayısı artarak, dorsal kifoz, servikal ve lomber lordozda artış, boy kısalması ve şekil bozukluğu görülebilir.

Osteoporozla bağlı kırıklar içinde en ağır klinik sonuçlar %50 morbidite ile hastane bakımı gereksinimi ve %15-20 mortaliteyle sonlanan kalça kırıklarında görülmektedir. Genellikle el üzerine düşme sonucu oluşan distal radius kırıklarında elde kuvvetsizlik, kavrama güçlüğü, posttravmatik osteoartrit, algodistrofi ve sinir sıkışması meydana gelebilir.

Osteoporozun laboratuvar tanısına yönelik araştırmada, rutin biyokimyasal tetkikler, kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, serum testosteron, 25 hidroksi vitamin D, kortizol gibi sekonder osteoporoz nedenlerini aydınlatmaya yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Bunun yanında “kemik oluşum ve yıkım belirteçleri” olarak adlandırılan kemik dönüşümünün biyokimyasal parametreleri de değerlendirilebilir. Kemik oluşum belirteçleri kemik protein matriksinin osteoblast sentezi sırasında salınırlar. Bunlar serum alkalin fosfatı, osteokalsin ve Tip I kollajen ekstansiyon peptidleridir (Tip I kollajen C-terminal propeptid-PICP). Kemik yıkım belirteçleri ise osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolaşımına salınırlar. Bunlar açlık idrar kalsiyumu, idrar hidroksiprolini, hidroksilizin glikozidleri, pridinium çapraz bağları pyridinolin (Pyr), deoksipyridinolin (D-Pyr), Tip I kollajen N ve C-Telopeptid (CTx, NTx) ve serum tartarata dirençli asit fosfatıdır.<sup>20,21</sup> Hastalarda bakılan ilk kemik dansiteleri normal olsa bile, kemik dönüşümünün biyokimyasal belirteçlerini kullanarak hızlı kemik kaybını saptamak mümkündür. Ayrıca, bu testler kısa sürede verilen tedavi etkinliğini de değerlendirmede yarar sağlamaktadır. Oysa tedavi takiplerinde kemik dansite ölçümü için sıklıkla bir yıl beklemek gereklidir. Biyokimyasal belirteçlerin klinikte başka bir kullanım alanı ise kırılma riskinin gösterilmesidir. Bu parametrelerin anlamlı artışı, yapısal bozulmaların önlenmesinde tedaviye yardımcı olmaktadır.

Osteoporoz tanısında kullanılan diğer bir yöntem radyolojik değerlendirmedir. “Konvansiyonel radyografi” kolaylıkla uygulanabilmektedir. Metabolik kemik hastalıklarının özellikleri ve morfolojik değişiklikleri hakkında fikir verir ve fraktürlerin yerini belirler. Osteoporozdan şüphelenildiğinde, rutin olarak torakal ve lumbosakral vertebraların anteroposterior ve lateral grafileri, pelvisin anteroposterior grafisi çekilmelidir. Hafif vertebra fraktürlerinde tanı koymak zordur.

Osteoporoz bütün ülkelerde genel olarak, “dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)” yöntemi kullanılarak ölçülen KMY tayini ile değerlendirilmektedir. Özellikle değerlendirilen parametreler yaş grubuna göre T ve Z skorlarıdır. T skoru; kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonu

nun ortalama DKK ile kıyaslanmasının SS olarak tanımlanmasıdır. Z skoru ise, ölçüm yapılan kişinin kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanarak SS olarak tanımlanmasıdır. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), femur boynunda DEXA ile KMY'nin -2,5 SS (T skoru) ve altında olmasını "osteoporoz"; -1 ile -2,5 SS arasındaki ölçümleri "osteopeni" olarak tanımlamıştır.

Ancak çocuklarda ve ileri yaşlarda (65 yaş üstü) DEXA'yı değerlendirmede Z skoru önem kazanmaktadır. Yaşlılarda Z skorunda 1 SS azalma, geriye kalan yaşamdaki kırık riskini iki kat; 2,5 SS azalma ise kırık riskini dört kat artırmaktadır. Z skorunun -2 SS'nin altında olduğu durumlarda ise sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılması gerekmektedir.

Osteoporoz tanısı konan ve medikal tedavi alan hastalarda KMY ölçümü tekrarlama süresi; Osteoporozun derecesine, verilen tedaviye ve kemik döngü hızının şiddetine göre değişmektedir. Bununla birlikte rutin uygulama, menopozda yüksek riskli hastalar için iki yılda bir, düşük riskli hastalar için beş yılda bir omurga ve kalça ölçümü yapılmasıdır.

Sık kullandığımız DEXA yönteminin en önemli dezavantajı kortikal ve trabeküler kemiği ayıramamasıdır. Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde dejeneratif osteoartrit lezyonların yüksek prevalansı nedeni ile lomber omurga ölçümü yanıltıcı olabilir. Yine tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalmaktadır. Referans değerler ülkelere göre değişkenlik gösterebilir.

Bütün bu değerlendirmeler sonrası osteoporoz tanısı konduktan sonra mutlaka sekonder osteoporoz nedenleri dışlanmalıdır. Sıklıkla glukokortikoid kullanımı, hipogonadizm, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, malignite, immobilizasyon, romatoid artrit ve ilaçlar bu nedenler arasındadır. Sekonder osteoporoz nedenleri dışlandıktan sonra tedavi rejiminin seçimi belirlenmelidir.<sup>19</sup>

## TEDAVİ

Osteoporoz tedavisinde amaç, kemik kütlelerini ve kemiğin mikro mimari yapısını sağlamlaştırıp kemik gücünü restore etmek ve gelişebilecek ver-

tebra ve periferik kırık riskini azaltmaktır. Tedavi endikasyonları Uluslararası Osteoporoz Topluluğu [National Osteoporosis Foundation (NOF)] tarafından postmenopozal kadınlar ile 50 yaş ve üzeri erkeklerde T skorunun -2,5 ve altında olması; kalça veya vertebral kırık olması; düşük kemik dansitesiyle (T skoru -1 ile -2,5 arası) birlikte kırık hikâyesi veya kırık riskini artıran ikincil nedenlerin olması; düşük kemik dansitesi ve "Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)" skorlamasına göre 10 yıllık kalça kırık olasılığı riskinin %3 ve üzerinde veya 10 yıllık kırık olasılığı riskinin %20 ve üzerinde olması olarak belirlenmiştir.

Günümüzde "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmış, farmakolojik tedavi amacıyla kullanılmakta olan ilaçlar; bisfosfonatlar, östrojen hormon tedavisi, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), kalsitonin, denosumab, stronsiyum ve paratiroid hormondur. Ayrıca, korunma ve tedavide oral olarak kullanılan kalsiyum ve vitamin D preparatları da tartışılacaktır.

## NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

### Kalsiyum ve Vitamin D

Hem nonfarmakolojik hem de medikal tedavinin en önemli noktalarından biri, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımının sağlanmasıdır. Kalsiyum, kemik dönüşümü ve kemik yıkımını azaltabildiği için osteoporozdan korunmada kritik öneme sahiptir. Erişkin yaşlarda kalsiyum emilimi yaklaşık %50 oranında azalmaktadır. Vitamin D gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimini artırmakta ve kemik rezorpsiyonunu etkilemektedir. Kalsiyum alımı her yaşta kadınların KMY'leri üzerinde olumlu etkilere sahip olmakla birlikte, en belirgin etki postmenopozal dönemde görülmektedir. Vitamin D ise tek başına kırık oranı üzerinde etkisiz görünmekte, fakat kalsiyum ile birlikte alındığında additif etki göstermektedir.<sup>22,23</sup>

"National Osteoporosis Foundation (NOF)", 50 yaş üstü bireylerde tedavide kalsiyum için günlük 1.000-1.500 mg arasında ve vitamin D için ise 800-1.000 IU doz önermektedir. Kalsiyum mümkün oldukça diyetle alınmalıdır. Günümüzde tek başına kalsiyum içeren preparatların yanı sıra D vitamini

ile kombine edilmiş kalsiyum preparatları da bulunmaktadır. Vitamin D'nin en çok bulunduğu doğal kaynaklar süt ve yeşil sebzelerdir. Senil osteoporoz ve glukokortikoid ilişkili osteoporoz tedavisinde ise özellikle aktif D vitamini önerilmektedir.<sup>24</sup>

Kalsiyum alımı günlük 2.500 mg ve vitamin D alımı ise günlük 2.000 IU'dan fazla olmamalıdır. Yüksek dozlar hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açabilir.

Osteoporoz tanısı konulmuş hastalar risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik bilgilendirilmeli (düzenli egzersiz, düşmenin önlenmesi, sigara ve aşırı alkol alımından uzak durulması), genel önerilere uygun olarak kalsiyum ve D vitamini almaları sağlanmalıdır.

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçları aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz:

### 1. Rezorpsiyon önleyenler:

a) Bisfosfonatlar: Alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit

b) SERM

c) Kalsitonin

d) Denosumab

2. Rezorpsiyon önleyen ve formasyonu uyaran: Stronsiyum ranelat

3. Anabolik: Teriparatid

### 1. REZORPSİYON ÖNLEYENLER

**a) Bisfosfonatlar:** Bisfosfonatlar, kemikte hidroksi apatit kristallerine bağlı pirofosfatın sentetik analoglarıdır. Direkt olarak yeniden yapılanmanın olduğu kemik yüzeylerine bağlanıp osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunu; indirekt olarak ise osteoblastik aktiviteyi ve kemik oluşumunu azaltırlar.<sup>25</sup> Sonuç olarak osteoklastların farklılaşmasını baskılayarak, osteoklast apoptozunu uyarırlar.<sup>26</sup> Bisfosfonatlar barsaktan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak %1-3 arasında değişir. Emilen dozun %50'si kemik tarafından hızla alınır. Geri kalanı metabolize olmadan böbreklerle atılır. Bisfosfonatlar kemik dokusunda yıllar boyu kala-

bilir. Bisfosfonatlar tedavide kemik yoğunluğundaki artış en fazla ilk yılda olmaktadır. Bu artış kalçada ikinci yılda platoya ulaşırken, lomber vertebrada devam eder. Kırık için yüksek riskli hastalarda verilen tedavi ile vertebra ve vertebra dışı kırık insidanslarında anlamlı düşme sağlanmaktadır.<sup>27,28</sup> Yaşlılarda kalça kırık riskini en çok azaltan ilaçlar bisfosfonatlardır. Kesildikten sonra da kemik üzerine olumlu etkileri uzun süre devam etmektedir. Senil osteoporoz ve erkek osteoporozunda öncelikli tercih edilecek ajanlardır.<sup>18</sup>

**Alendronat:** Postmenopozal, glukokortikoide bağlı ve erkek osteoporozunda FDA onayı vardır. Ülkemizde 10 mg/gün, 70 mg/hafta ve D vitamini ile kombine olan 70 mg/hafta- 2.800 IU kolekalsiferol içeren fomları vardır. Çalışmalarda, doza bağlı KMY artışı ve kemik dönüşümünde azalma kanıtlanmıştır. Standart günlük doz ile haftalık rejim arasında ise benzer etki saptanmıştır.<sup>29</sup> Tedavinin kemik yoğunluğuna ve kemik dönüşümüne etkisi yedi yıla kadar sürmektedir.<sup>30</sup> Erkeklerde kırık riskini azaltmaktadır. Glukokortikoide bağlı osteoporoz hastalarının tamamında 5-10 mg/gün tedavi dozu ile iki yıl sonunda yeni kırık oluşumunun engellenebildiği gösterilmiştir.<sup>31</sup> Randomize, kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde alendronatın, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kalça kırıklarını yaklaşık %55 oranında azalttığı saptanmıştır.<sup>32</sup>

**Risedronat:** Postmenopozal, glukokortikoide bağlı ve erkek osteoporozunda FDA onayı vardır. 5 mg/gün veya 35 mg/hafta kullanılmaktadır. Alendronat gibi haftalık uygulama, standart uygulamaya benzer etkiye sahiptir. KMY ve kemik dönüşümü üzerine etkisi en az beş yıl devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda, nonvertebral kırıkları %39 oranında, kalça kırığı riskini ise %40-60 oranında azalttığı saptanmıştır.<sup>33</sup>

**İbandronat:** Bisfosfonatlar içerisinde yalnızca ibandronatın erkek osteoporozunda endikasyonu yoktur. Kalça kırığı ile ilgili verisi de yetersizdir. Tedavide oral olarak 2,5 mg/gün veya 150 mg/ay şeklinde kullanılmaktadır. Parenteral kullanım ise intravenöz, her üç ayda bir 3 mg dozunda uygulanmakta olup FDA onayı almıştır. Günlük ve aylık

oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliğini araştıran “The iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE)” çalışması; vertebra kırıklarını %50, non-vertebral kırık insidansını %69 oranında azalttığını göstermiştir.<sup>34</sup> Bazı meta-analizlerde her iki-üç ayda bir 2 mg ya da 3 mg kullanımın vertebral kırıkları azalttığı saptanmıştır.<sup>30,35</sup>

**Zoledronik asit:** Zoledronik asit postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır. Zoledronik asidin oral formu olmayıp, yılda bir kez, 5 mg dozunda intravenöz 15 dakikalık yavaş perfüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozda etkinliğini saptamak amacıyla yapılan HORIZON-PFT çalışmasında, 3,881 hastaya başlangıçta, 12 ve 24. aylarda zoledronik asit uygulanmış; hastalar üç yıl boyunca izlenmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında zoledronik asit alan grupta vertebra kırığı riski %70, kalça kırığı riski ise %41 oranında azalmıştır.<sup>36</sup> HORIZON Yinelenen Kırık Çalışması’nda ise son üç ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeni ile cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74,5 olan kişilerde primer hedef olarak yeni kırık geçirme oranları araştırılmıştır. Zoledronik asit uygulanan grupta, plasebo grubuna oranla yeni kırık geçirme riski, ortalama 19 ay içinde %35 ve mortalite oranı da %28 azalmıştır. Çalışmanın son analizlerinde de en güçlü etkinlik için zoledronik asidin kalça kırığından en az altı hafta sonra uygulanması gerektiği görülmüştür.

**Bisfosfonatların Yan Etkileri:** Bisfosfonatlar ile en sık üst gastrointestinal sisteme (GİS) bağlı yan etkiler görülmekte olup; renal toksisite, akut faz reaksiyonu, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi, kas-iskelet sistemi ağrıları, çene osteonekrozu ve konjonktivite de rastlanmaktadır. Oral bisfosfonatlar ile en sık bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü, dispepsi gibi GİS yan etkileri görülmektedir. Bu yan etkiler üst GİS’in mukozal irritasyonundan

kaynaklandığından, ilacın boş mideye bol su ile alınması ve 30-60 dakika dik pozisyonda durulması ile şikâyetler büyük ölçüde azaltılabilir. Bisfosfonat kullanımının özofagus kanseri ile ilişkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu nedenle bisfosfonatların oral kullanımı Barret özofagusu, özofageal reflü, akalazya ve hiatus hernisi olan hastalara önerilmemektedir.<sup>33</sup> Parenteral bisfosfonatlarda da GİS irritasyonu dışındaki diğer yan etkiler gözlenebilmektedir. Renal toksisite oral bisfosfonatlar ile çok nadir olsa da özellikle parenteral bisfosfonat kullanımından sonra renal fonksiyonların takibine dikkat edilmelidir. Kreatinin klerensi 30 mL/dk’nın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Parenteral bisfosfonatlar, oral bisfosfonatlardan daha sık semptomatik hipokalsemiye neden olmaktadır. Etkileri infüzyondan sonra günler içinde başlar. Bu nedenle parenteral infüzyon öncesi yeterli D vitamini ve kalsiyum desteği uygulanmalıdır. İnfüzyon günü ile başlanarak beş-yedi gün boyunca kalsiyum desteğinin normalin iki katı dozda verilmesi semptomatik hipokalsemiyi en aza indirebilmektedir. İlk infüzyon sonrası daha çok doza bağlı gelişen, bazen titremenin de eşlik ettiği ateş, kemik ve kas ağrısı, miyalji, yorgunluk ve hâlsizlik gibi gribe benzer semptomlarla seyreden “akut faz reaksiyonu”, genellikle hastaların %10’unda görülebilmektedir. İnfüzyon öncesinde asetaminofen veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile bu reaksiyon engellenebilmektedir. Atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi ilk olarak zoledronik asit kullanımında ortaya çıkmıştır. AF gelişimine neden olabilecek faktörlerin varlığında veya geçirilmiş AF hikâyesi olan hastalarda parenteral bisfosfonat kullanımı AF gelişimini hızlandırabileceğinden dikkat etmek gerekmektedir. Çene osteonekrozu, parenteral bisfosfonat alan, özellikle çoğu kanser hastası olmakla birlikte postmenopozal osteoporozlu hastalarda görülmüştür. Oral veya parenteral bisfosfonatla tedavi edilen osteoporotik hastalarda çok düşük oranda (1/10.000-1/100.000) rastlanmaktadır. Osteoporotik hastalarda çene osteonekrozu gelişme riski, komorbid hastalıkların ve risk faktörlerinin (kanser, kemoterapi, diş çekimi-implantı, ağır periodental hastalıklar, immünsüpresyon ve sigara kullanımı) varlığında artmaktadır.

Osteoporoz hastalarında tedavi etkinliği yaş ve bazal KMY'den etkilenmez. KMY değişiminin vertebra kırık azalmasına katkısı %17-28 arasında değişmektedir. Tedavi öncesi biyokimyasal kemik belirleyicileri ile kırık riski azalması arasında ilişki yok iken; tedavi sonrası değişim ile kırık önlenmesi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur.<sup>37</sup>

Bisfosfonat tedavisine yanıtı monitörize etmek için iki yıl sonra KMY ölçmek uygun görülmektedir. Fakat artış görülmemesi yanıtızsızlık anlamına gelmez. Şu ana kadarki verilerde, alendronatın etkisinin 7-10 yıla kadar sürdüğü bildirilse de; bazı çalışmalar, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda iki-beş yıl kullanılıp kesilmesinden sonra, kemik dönüşümündeki baskılanmanın en az iki yıl daha devam ettiğini göstermektedir.<sup>27</sup> Alendronat kullanımını, en azından düşük riskli hastalarda beş yıl ile sınırlandırmak ve kemik dönüşüm belirleyicilerini izlemek mantıklı gibi görülmektedir. Önceki çalışmalarda aralıklı bisfosfonat tedavilerinin etkili olmadığı gösterilse de; yakın zamanda yapılan çalışmalar, ibandronatın oral formunun uygun miktar ve aralıklarla verilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde ibandronatın üç aylık aralarla intravenöz bolus uygulanması da etkin gözükmektedir.<sup>29</sup>

#### b) Selektif östrojen reseptör modülatörleri:

Hormon replasman tedavisi (HRT)'nin uzun süreli uygulanması, östrojenlerin kanama, memede hassasiyet ve meme kanseri riskleri nedeni ile kısıtlıdır. Bu nedenle SERM'lere klinik ilgi artmıştır. Bir antiöstrojenik molekül olan "tamoksifen" in, kemik ve lipoproteinler üzerine östrojen benzeri etkiye sahip olmasının saptanması ile SERM konsepti oluşturulmuştur. Tamoksifenin endometrijal kanser riskini artırması, sağlıklı postmenopozal kadınlarda kullanımını engellemiştir. Bu amaçla günümüzde sentetik SERM'ler tercih edilmektedir.<sup>37</sup> SERM'ler içinde osteoporoz tedavisinde FDA onayı olan tek ilaç "raloksifen"dir. Lasofoksifen ve bazedoksifen daha güçlü yeni kuşak SERM'lerdir.

**Raloksifen:** Postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavi ve önlenmesinde kullanılmak üzere

onay almıştır. Günlük doz oral 60 mg'dır. Postmenopozal kadınlarda vertebra kırıklarının azalttığı gösterilmiştir. Tedavinin kalça ve el bileği kırıklarını önleme üzerine etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Ayrıca 70 yaş üstü kadınlarda kullanımı tartışmalıdır. Bazı açılardan östrojene benzer etkiler gösterir; ancak östrojenin tersine vajinal kanamaya ya da meme kanseri riskinde artışa yol açmaz. Aslında, kadınları en azından tedavinin ilk dört yılı boyunca meme kanseri gelişiminden koruyabileceğine dair bulgular da mevcuttur. "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)" çalışmasında, 7.705 postmenopozal kadın, plasebo ile 60 mg/gün ve 120 mg/gün raloksifen gruplarına randomize edilmiş, 36 aylık tedavi sonrasında 60 mg raloksifen grubunda, plasebo grubuna göre KMY'leri femur boynunda %2,1, vertebrada %2,6 artış göstermiş; yeni vertebra kırığı riski, her iki raloksifen grubunda da azalmıştır. Önceden kırığı olanlarda kırık riskinde azalma, dört kat daha fazla saptanmıştır. Üç yılın sonunda raloksifen alan grupta, plasebo grubuna göre, invaziv meme kanseri insidansında belirgin olarak azalma saptanmıştır. Sonuçlar dördüncü yılda da %72 risk azalması ile doğrulanmıştır.<sup>38,39</sup>

Raloksifen sıcak basması, gece terlemeleri ve bacak krampları gibi menopoz belirtilerini gidermez. Venöz tromboemboli riskini artırmaktadır. Kalp hastalığı, inme ve Alzheimer hastalığı riski üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir. Senil osteoporozda ilk seçilecek ajan değildir.<sup>40,41</sup>

**c) Kalsitonin:** Kalsitonin, tiroid bezi tarafından üretilen polipeptid bir hormondur. FDA, Paget hastalığı, hiperkalsemi ve beş yıldan uzun süredir menopozda olan osteoporozlu kadınların tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Kalsitonin ile etkinlik sadece vertebra kırıkları üzerinde gösterilmiştir. Analjezik etkiye sahip olduğu düşüldüğünden, akut kompresyon kırığı olan osteoporozlu hastalarda ağrının giderilmesi amacıyla kullanılmıştır.<sup>42</sup> Analjezik etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte,  $\beta$ -endorfin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)], Temmuz 2012 tarihli açık-

lamasında, kalsitoninin kanser riskinde artışa neden olduğu gerekçesiyle, osteoporoz tedavisinde kullanılmamasını önermiştir. Buna göre kalsitoninin, sadece Paget hastalığı, ani immobilizasyona bağlı akut kemik kaybı ve kanserin yol açtığı hiperkalsemi durumlarında; ancak kısa süreli olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi [Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)]'nin mevcut çalışmalarından elde ettiği veriler sonucunda, plasebo alanlara kıyasla uzun süreli kalsitonin alan hastalarda çeşitli tipte kanserlerin görülme sıklığının %0,7-2,4 oranlarında arttığı saptanmıştır. (özellikle bazal hücreli karsinom).<sup>42</sup> CHMP, kalsitoninin kemik kaybı ve kırık önlemede zayıf bir ilaç olması nedeni ile osteoporoz tedavisindeki faydalarının, tedavi risklerinden daha az olduğu sonucuna varmıştır. Kalsitonin içeren preparatlar Temmuz 2012 tarihi itibarıyla ülkemizden geri çekilmeye başlanmıştır.

**d) Denosumab:** Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne (RANKL) karşı, insan monoklonal antikoru olan denosumab, TNF ailesinin bir üyesidir. RANK ligandına bağlanarak osteoklast inhibisyonu ile kemik yıkım hızını azaltarak KMY'yi artırmaktadır. Denosumab ile yakın zamanda yapılmış en büyük ölçekli FREEDOM çalışmasında, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, altı ayda bir 60 mg subkütan denosumab enjeksiyonu ile plasebo grubu karşılaştırılmış; üç yıl sonunda denosumab grubunda T skorlarında lomber bölgede %9,2, femur boynunda ise %4 artış saptanmıştır.<sup>43</sup> Uzatılan beş yıl sonu değerlendirmelerde ise tedavinin yeni kırık oluşumunu, vertebral %2,8 ve nonvertebral %2,5 oranlarında düşürdüğü görülmüştür.<sup>44</sup> Yine postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, denosumab ile alendronat tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; altı ayda bir 60 mg subkütan denosumab, haftalık oral plasebo, haftalık 70 mg oral alendronat ile altı ayda bir subkütan plasebo grupları oluşturulmuştur. Bir yıl sonunda KMY'nin, denosumab grubunda, alendronat grubuna göre sırasıyla lomber vertebrada %5,3'e karşı %4,2, femur boynunda %2,4'e karşı %1,8 oranlarında anlamlı derecede arttığı gözlen-

miştir. Ayrıca, denosumab grubunda biyokimyasal kemik yıkım belirteçlerinde de ciddi azalma saptanmıştır.<sup>45</sup>

Denosumab ile en sık gözlenen yan etkiler sırt, ekstremiteler, kas-iskelet ağrısı, hiperkolesterolemi ve sistittir. Bununla birlikte semptomatik hipokalsemi, çene osteonekrozu, AF, ekzema, selülit ve karında şişkinlik, gözlenen diğer yan etkilerdir. RANKL inhibisyonu ile etki eden denosumab, immün sistemi de inhibe ettiğinden enfeksiyona eğilimi artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastane yatışına neden olacak kadar ciddi deri enfeksiyonları (selülit, ekzema), pnömoni, pankreatit, apandisit ve labirintit gibi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Henüz uzun süreli kullanımı olmadığından, çalışmalarda malignite riskinde artışa dair net bir veri yoktur.

## 2. STRONSIYUM RANELAT

Stronsiyum ranelat, postmenopozal osteoporozda vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılmasına yönelik onay almıştır. Erkek osteoporozunda onayı yoktur. Kalsiyuma benzer divalent katyondur ve kemik mineralizasyonunda rol almaktadır. Anabolik özellikleri ile kemik oluşumunu artırırken; kemik hücre farklılaşma regülasyonu ile osteoblast proliferasyonunu uyarır ve osteoklast oluşumunu inhibe eder.<sup>37</sup> Önerilen doz, günlük oral 2 g saşe formunda bir kez alınmasıdır. Seksen yaş üstü kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırıklara etkinliği gösterilmiş tek ajandır ve bu kadınlarda osteoporoz tedavisinde ilk tercih edilecek ajan gibi görünmektedir. "TRreatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS)" çalışmasında, tüm nonvertebral kırıkların %16; kalça kırıklarının ise 74 yaş üstü kadınlarda %36 azaldığı görülmüştür. SOTI ve TROPOS çalışmalarına katılan 80-100 yaş arası 1.488 hastayı kapsayan havuz analizinde de, stronsiyum ranelat kullanımı ile üç yıl içinde vertebra kırık riskinin %32, nonvertebral kırık riskinin ise %31 oranında azaldığı gösterilmiştir.<sup>46</sup>

## 3. TERİPARATİD

Son yıllarda osteoporoz tedavisinde kemik yapımını artıran ajanlar ağırlık kazanmaya başlamıştır.

Bunlar arasında özellikle paratiroid hormon (PTH) öne çıkmaktadır.

Rekombinan insan paratiroid hormonu (1-34 PTH) olan teriparatid, FDA tarafından kırık için yüksek riskli olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da bunları tolere edemeyen idiyopatik veya hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için onay almıştır. Günde bir kez, karın ya da kalça bölgesine, deri altına enjeksiyon yolu ile uygulanmaktadır. Önerilen dozu 20 µg/gün'dür.<sup>47</sup> Sürekli olarak PTH'ye maruziyet, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastların farklılaşmasını ve kemik yıkımını artıran bir etkiye neden olmaktadır. Oysa PTH aralıklı olarak verildiğinde, daha çok osteoblastların aktivasyonu ile yeni kemik yapımı uyarılmaktadır.<sup>48</sup> PTH tedavisi alan hastaların kemik biyopsilerinde PTH'nin yeniden şekillenmeyi (remodeling) uyardığı, yeni oluşmuş matriksin oranını artırdığı, ancak bu matriksin mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, PTH ile kalsiyum ve D vitamininin birlikte kullanılması gerektiğini göstermektedir.<sup>48</sup> PTH, trabeküler kalınlaşmayla KMY'yi; kortikal kalınlaşmayla da kemiğin dayanıklılığını artırmaktadır.

En sık bildirilen yan etkiler hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olmakla beraber; bulantı, baş dönmesi, bacak krampları, hipotansiyon ve taşikardi de görülmektedir. Hiperkalsemisi olanlarda, gebe ya da emziren kadınlarda, kemik kanserleri ya da başka kanserlere bağlı kemik metastazları olanlarda kullanılmamalıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında, uzun dönem teriparatid kullanımı ile osteosarkom oranlarında artış bildirilmiştir.<sup>49</sup> İnsan çalışmaları

rında osteosarkom gelişimi bildirilmese de, bu, riskin artmadığı anlamına gelmemektedir. Özellikle kemik gelişiminin devam ettiği çocuk ve adolesanlar ile Paget hastalığı gibi osteosarkom gelişimi açısından yüksek risk taşıyanlarda kullanılmamalıdır. Uzun dönem verileri yetersiz olduğundan, iki yıldan uzun süreli tedavi önerilmemektedir.

Senil osteoporoz tedavisinde oral tedavi özetlenecek olursa; erkeklerde onay alan bisfosfonatlar, kadınlarda ise bisfosfonatlar ve stronsiyum ranelat ilk tercih edilecek ilaçlardır. Seksen yaş üzerinde stronsiyum ranelat ön plana geçmektedir. Bu tedavilerin tolere edilemediği ya da kontrendike olduğu durumlarda raloksifen değerlendirilebilir. Özellikle raloksifen 70 yaş üzeri kadınlarda tercih edilmelidir.

Senil osteoporozda parenteral tedavi seçiminde, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde bisfosfonatlar hem güvenilirlikleri hem de ucuz maliyetleriyle yine ilk tercih edilecek ilaçlardır. Kalsitonin ise osteoporoz tedavisinde yeterli etkinliğinin olmaması ve kanser riskinde artışa yol açması nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Günümüzde anabolik etkili yeni ilaçlar gündemdedir. Bu açıdan teriparatid tedavisi bisfosfonatları tolere edemeyen ve bisfosfonat kullanımına uygun olmayan (akalazy, skleroderma vb.) veya uzun süreli bisfosfonat tedavisine rağmen kırık gelişimi devam eden ciddi osteoporozlu hastalarda tercih edilmelidir. Yakın zamanda osteoporoz tedavisinde yer alan denosumab, bisfosfonatları tolere edemeyen ve de ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Fakat yeni bir ilaç olması nedeni ile uzun dönem kullanımı ile güvenilirlik çalışmaları henüz yetersizdir.

## KAYNAKLAR

1. Sarıdoğan E. [Epidemiology of osteoporosis]. Gökçe Kutsal Y, editör. Osteoporoz. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001. p.6-21.
2. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1010-8.
3. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-3.
4. Cooper C. *Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Bailliere's Clinical Rheumatology; 1993. p.459-77.

5. Cooper C, Oneill TW, Silman A. [The Epidemiology in Vertebral Fractures]. *Bone* 1993;8(2):589-97.
6. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(3):535-59.
7. Dilşen G. [Osteoporosis consensus conference, diagnosis, prevention and treatment]. *Romatoloji Bülteni* 1993;1(1):73-7.
8. Harper KD, Weber JJ. Secondary osteoporosis. Diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):325-47.
9. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. *Osteoporos Int* 1999;9 Suppl 2:17-23.
10. Woolf AD, Dixon ASJ. Osteoporosis: The concept. *Osteoporosis: A Clinical Guide*. 1sted. London: Martin Dunitz; 1990. p.26-48.
11. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporosis Int* 1997;7(4):390-406.
12. Cantürk F. [Clinical findings of osteoporosis]. Gökçe Kutsal Y, editör. *Osteoporoz*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001: p.93-8.
13. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):205-14.
14. Petit MA, McKay HA, MacKelvie KJ, Heinonen A, Khan KM, Beck TJ. A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):363-72.
15. Proctor DN, Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 2000;11(11):944-52.
16. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002;21(6):536-44.
17. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):694-700.
18. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol* 2007;17(7):514-9.
19. Liu H, Paige N, Goldzweig C, Wong E, Zhou A, Suttrop MJ, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review and background paper for a guideline of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(9):685-701.
20. Bettica P, Taylor AK, Talbot J, Moro L, Talamini R, Baylink DJ. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxyypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):542-6.
21. Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997;157(11):1241-5.
22. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124(4):400-6.
23. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323(13):878-83.
24. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24(4):189-97.
25. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100.
26. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1):181-94.
27. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3109-15.
28. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002;166(11):1426-30.
29. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15(10):792-8.
30. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):237-45.
31. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
32. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-809.
33. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010;341(1):c4444.
34. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(6):293-323.
35. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009;20(2):291-7.
36. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, Recker R, Black D, Gasser JA, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 2011;26(1):12-8.
37. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1):181-94.
38. Ettinger B, Black DM, Mittlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
39. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125-34.
40. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011;71(1):65-78.
41. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(6):293-323.

42. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012;23(1):17-38.
43. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
44. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):694-701.
45. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):72-81.
46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-68.
47. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007;2(4):499-507.
48. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995;136(8):3632-8.
49. Kakaria PJ, Nashel DJ, Nylen ES. Debilitating muscle cramps after teriparatide therapy. *Ann Intern Med* 2005;142(4):310.