

OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ

Pelin KIŞLAK¹, Fatma GENÇ^{2*}

OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ

Özet

Düşük kemik mineral yoğunluğuna, kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasına, kemik fragilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir hastalık olarak tanımlanan osteoporoz dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu hastalık özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlar olmak üzere pek çok insanı etkilemekte, yaşam kalitesini düşürmekte, ekonomik ve sosyal yükün yanı sıra morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır. Ortalama yaşam süresinin artması kronik hastalıklarla beraber osteoporoz görülme sıklığını da artırmaktadır. Osteoporoz tedavisinde amaç, kırıkların önlenmesidir. Osteoporoz tedavisinde kalsiyum, D vitamini, bifosfonatlar, stronsiyum ranelat, hormon replasman ilaçları, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsitonin, parathormon, denosumab, katepsin K inhibitörlerini de kapsayan geniş bir aralıktaki ilaç grupları yer almaktadır. İlaçla tedavinin yanı sıra doğru beslenme, egzersiz ve fizik tedavi önemlidir. Nanoteknolojik ve farmakogenetik alandaki çalışmalarla osteoporozda tanı ve tedavi hızla gelişmektedir. Medikal tedavinin yanı sıra uygulanan fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle orantılı olarak hastaların yaşam kalitesini artırma konusunda önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, tedavi, kırık riski, fizik tedavi

OSTEOPOROSIS AND ITS TREATMENT

Abstract

Osteoporosis, defined as a systemic disease, causing increase in bone fragility and risk of fracture, low bone mineral density and disruption of bone microstructure, has become an important health problem in the world and in our country as well. This disease affects humans, especially women in postmenopausal period. It reduces the quality of life standards with the fractures and increases economical and social burden, morbidity and mortality as well. The increase in the average life span increases the incidence of osteoporosis together with chronic diseases. In the treatment of osteoporosis the aim is to prevent the fractures. Medical treatment of osteoporosis includes a wide range of drug groups including calcium, vitamin D, bisphosphonates, strontium ranelate, hormone replacement drugs, selective estrogen receptor modulators, calcitonin, parathormone, denosumab, cathepsin K inhibitors. Additionally proper nutrition, exercise and physical treatment have also important role in osteoporosis therapy. Diagnosis and therapy are rapidly developing with nanotechnological and pharmacogenetical research works. In addition developments in computer science play an important role concomitant to medical therapy, physical treatment and rehabilitation.

Keywords: Osteoporosis, treatment, risk of fracture, physical therapy

1. OSTEOPOROZ ve SINIFLANDIRILMASI

Osteoporoz (OP) düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık ihtimalinin artması ile karakterize edilen sistemik bir hastalıktır (1, 2). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre tanım, hastanın Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)'nun aynı cins ve ırktaki genç erişkin popülasyonun ortalaması ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır.

T skoru, normal genç erişkin için ortalama kemik mineral yoğunluğunun üstünde ve altındaki standart sapmadır (1, 3). Hasta ile aynı cinsiyette ve etnik kökenden genç erişkinler ile hastanın kemik mineral yoğunluğu değerleri arasındaki farklılığı gösterir. Standart sapmadan (SD) fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir.

Z Skoru: Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır. SD'si fazla olan kemik mineral kaybı sekonder osteoporozu gösterir.

WHO, kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu aşağıdaki şekilde tanımlamıştır:

* Sorumlu Yazar: İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Genel Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: fatma.genc@yeniyüzyil.edu.tr

¹ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Genel Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olmaması (T skoru > -1,0),

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 ile 2,5 standart sapma arasında düşük olması (T skoru -1,0 ile -2,5 arasında),

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması (T skor < -2,5),

Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olmasıdır (4).

Osteoporozun en önemli sonucu vertebra, kalça ve önkolda meydana gelen kırık oluşumudur. Bunların arasında en önemlisi morbiditesi en yüksek olması sebebiyle kalça kırıklarıdır (3, 5).

Osteoporoz yaş, lokalizasyon, tutulan kemik doku, etiyoloji ve histolojik görünüm gibi faktörlere göre sınıflandırılabilir. Etiyolojik faktörlere göre osteoporoz; primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporozu neden olabilecek bilinen bir hastalık yokken, sekonder osteoporozun altında yatan birçok hastalık veya neden olabilir (6).

1.1. PRİMER OSTEOPOROZ

Primer Osteoporoz, postmenopozal Osteoporoz (Tip 1), Senil Osteoporoz (Tip 2) ve İdiopatik Juvenil Osteoporoz olarak üçe ayrılmaktadır. Tip 1 osteoporoz en çok 50-75 yaş arası kadınlarda görülmekte ve bu kişilerde artmış osteoklastik aktivite ve artmış kemik resorpsiyonu mevcuttur. Trabeküler kayıp ön plandadır, kemik kaybı hızlı ve kısa süredir. Ayrıca vertebra ve distal radius kırıklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Tip 1 osteoporozda östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik yıkımı artmakta, kalsitonin salımında, PTH (Parathormon) fonksiyonunda ve D vitamini metabolizmasında azalma gözlenmektedir (7).

Senil Osteoporoz olarak adlandırılan Tip 2 Osteoporoz 75 yaş üzeri kişilerde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Azalmış osteoklastik aktivite ile kortikal ve trabeküler kemik kaybı mevcuttur. Tip 2 Osteoporozun başlıca nedeni yaşlanma olup femur boynu, humerus ve kalça kırıkları sıklıkla görülmektedir (8).

Erişkinlerde seyrek olarak görülen ve puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanılan idiyopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülmektedir (8).

1.2. SEKONDER OSTEOPOROZ

Sekonder osteoporozda etiyolojik faktörlerin kemik gelişimini olumsuz etkilemesiyle kemiklerde osteoporotik kırıklara neden olan değişiklikler meydana gelir. Bu faktörler arasında azalmış mobilite, inflamatuvar sitokinler, sistemik glukokortikoid kullanımı, puberte bozuklukları ve düşük vücut ağırlığı ile endokrin nedenlere bağlı olanlar (glukokortikoidler, tiroid hormon, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, hiperparatiroidizm), malin hastalığa bağlı olanlar (müльтиpl myelom, lösemi, lenfoma, mastositosis ve meme, akciğer, prostat metastazları ile radyoterapi), ilaçlar (heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapotikler), kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar (homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta), karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar (primer bilier siroz, hemakromatozis, subtotal gastrektomi), romatoid artrit, immobilizasyon sayılabilir (9).

2. TANI ÖLÇÜTLERİ

Osteoporoz tanısı, kemik kütlesinin ölçümü ile veya histomorfometrik çalışmalarla konabilir (10). Osteoporozun tanısalla yaklaşımında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte biyokimyasal incelemeler, görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi çok önemlidir. Osteoporozun araştırılmasında önerilen rutin prosedür öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ve torasik omurganın konvansiyonel radyografisi ve Dual Enerji X-ışını Absorpsiometri (DEXA) kullanarak kalça veya lomber omurganın kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesidir. OP'de kullanılan tanısalla yöntemlerin amacı, OP'yi taklit eden hastalıkları dışlamak, OP'nin nedenlerini ve katkıda bulunan faktörleri aydınlatmak, hastalığın şiddetini değerlendirmek, prognozunu ve daha sonraki kırık riskini belirlemek, en uygun tedaviyi seçmek ve tedavinin sonraki monitorizasyonu için bazal ölçümleri sağlamaktır (11).

Primer OP'li hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlarda görülmesine rağmen sekonder OP'de belirgin değişiklikler görülmektedir. Sekonder OP olasılığını dışlamak için hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum, fosfor, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri mutlaka yapılması gereklidir. Bu testler yapılarak sekonder OP nedenlerinden diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler dışlanabilmektedir. Ayrıca kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve/veya idrar elektroforezi, tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, parathormon, luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), prolaktin, plazma testesteron veya östradiol düzeyleri, serum kortizol düzeyi incelendiğinde de hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar da dışlanabilmektedir (12).

2.1. OSTEOPOROZDA BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Kemik dönüşümünün biyokimyasal parametreleri "kemik oluşum ve yıkım belirteçleri" olarak adlandırılmaktadır. Kemik oluşum belirteçlerinden serum alkalen fosfataz, osteokalsin ve tip I kollajen ekstansiyon peptidleri (Tip I kollajen C-terminal propeptid) kemik protein matriksinden osteoblast sentezi sırasında salınır. Kemik yıkım belirteçleri ise osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolaşımına salınırlar. Bunlar açlık idrar kalsiyumu, idrar hidroksiprolini, hidroksilizin glikozidleri, pridinyum çapraz bağları ve serum tartarata dirençli asit fosfatazdır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde ve ilaçların etkinliğinin izlenmesinde kullanılmaktadır (13).

2.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Osteoporozda kullanılan tanı yöntemleri;

- İskelet grafileri (Erken tanı için uygun değildir)
- Morfometrik X-ışını absorpsiyon ölçümü
- Mikroradyoskopi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- KMY'nin ölçülmesi (DEXA) olarak belirtilebilir (14).

Kırık oluşmadan önce osteoporozun erken tanısı en sık olarak KMY ölçümleri ile konulabilmektedir. İlk olarak 1987 yılında kullanılmış, günümüzde altın standart olarak kabul edilmiştir. DEXA sistemleri ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. (4).

3. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Osteoporoz tedavisinde amaç, kemik gücünü arttırarak kırıkları önlemek, fiziksel kapasiteyi maksimumda tutmak, kırık ve iskelet deformitesine bağlı semptomları, ağrıyı ve yeni kırık insidansını, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (15, 16). Günümüzde osteoporozun optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ajanlar bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelat, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen reseptör modölatörleridir. Diyetle ve destek tedavi yoluyla alınan kalsiyum ve D vitamininin osteoporoz tedavisinde tek başına kullanılması yeterli olmamakla birlikte, sağlıklı kemik fizyolojisi açısından mutlaka diğer ajanlarla birlikte kullanılması gerekir (12).

3.1. NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

3.1.1. Beslenme

İlaç tedavilerinin yanı sıra dengeli beslenme de osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Doruk kemik kütesine ulaşmada ve korumada yeterli miktarda Kalsiyum ve D vitamini alınması gerekmektedir. Besinlerde bulunan doğal bitkisel hormonlar (bitkisel östrojenler, esansiyel yağ asitleri), doymuş yağlar, lifli gıdalar, proteinli gıdalar, vitamin, mineral ve eser elementler osteoporoz riski ile diyet arasındaki en önemli bağlantıyı ortaya koymaktadır (17).

Doğal Bitkisel Hormonlar

Pek çok bitki insan vücudunda, hormon benzeri bir etkiye sahip olan kimyasallar içerir. Bitkisel östrojenler ve bitkisel progesteronlar olarak bilinen bu bitkisel hormonlar osteoporozu karşı korunmaya yardımcı olurlar. Östrojen benzeri maddeler bakımından zengin olan bitkiler; tohumlar (keten tohumu, balkabağı tohumu, ayçiçeği tohumu ve mercimek, soya fasulyesi gibi filizlenmiş tohumlar), sert kabuklu yemişler (badem, fındık, yer fıstığı, ceviz ve bunların yağları), rafine edilmemiş tahıllar (mısır, karabuğday, yulaf, arpa, çavdar, buğday), taze meyveler (elma, muz, kivi), kurutulmuş meyveler (hurma, incir, erik, üzüm), sebzeler (brokoli, ıspanak, kereviz, roka), baklagiller (soya fasulyesi ve soya ürünleri, mercimek), pişirmelik otlar (sarımsak, zencefil, maydanoz, biberiye, adaçayı, ısırgan), bal (yaban çiçeklerinden yapılmış bal, ayrıca arı poleni ve arı sütü) ve zengin isoflavonoid kaynaklı soya ve turpgillerdir. Bitkisel östrojenler, atardamarlar üzerinde doğal östrojen etkisini de taklit ederler (17).

Esansiyel Yağ Asitleri

Esansiyel yağ asitleri bakımından zengin olan bir diyetin bağırsak kalsiyum emilimini uyardığı, idrarda kalsiyum kaybını azalttığı ve kemikte kalsiyum birikimi artışını tetiklediği düşünülmektedir. Esansiyel yağ asitleri tüketimini arttırmak, kalsiyum emilimini desteklemesiyle, doğrudan osteoporozu karşı korunmada yardımcı olmaktadır. Hücre zarları, sinir kılıfları ve hormonlar için yapı taşı olan ve vücutta büyük miktarda yapılamayan esansiyel yağ asitlerinin beslenme yoluyla dışardan alınması gerekmektedir. Genel sağlık için düşük yağ diyetlerini izlemenin sonucu olarak esansiyel yağ asitleri eksikliği sık rastlanan bir durumdur. Her 10 kişiden en az 8'inde esansiyel yağ asitleri eksikliği olduğu düşünülmektedir. Kuru yemiş ve tohumlar, özellik-

le koyu yeşil yapraklı sebzeler, soya fasulyesi ve keten tohumundan zenginleştirilmiş ekmeke, ayçiçeği ve zeytinyağı, badem, mısır, susam tohumu ve sızma yağı, uskumru, ringa, somon, alabalık, sardalye ve hamsi gibi yağlı balıklar esansiyel yağ asitleri yönünden zengin besin öğeleri arasında yer almaktadır. E vitamini esansiyel yağ asitlerinin etkisini artırmakta ve vücutta korunmasına yardımcı olmaktadır (17).

3.1.2. Egzersiz

Egzersiz, kemik kütleinin korunmasında etkili olduğu için kırıkların önlenmesi ve düşme riskinin azaltılmasında düzenli olarak yürüme, dans, merdiven çıkma, ağırlık kaldırma ve tenis gibi yerçekimine karşı yapılan egzersiz olarak adlandırılan ağırlık taşıyıcı egzersiz ile yoga, pilates gibi denge, direnç ve postür egzersizlerini içeren kas güçlendirici egzersizler yapılmalıdır. Osteoporozlu kadınların, hekimler tarafından kontrendikasyon belirtilmediği sürece, haftada 3 kez en az 30 dakika yürümeleri ve düzenli olarak her gün birkaç dakika sırt ve postür egzersizleri yapmaları önerilir. Yerçekimine karşı yapılmadığından, yüzmenin kemikler üzerine olumlu etkisi yoktur (15). Fiziksel aktivite emosyonel stabiliteyi korurken, yaşlı bireyin kendine güvenini arttırarak fonksiyonel bağımsızlığını sürdürmesini sağlarken, denge ve koordinasyonunu düzenleyerek düşme ve yaralanmalardan korunmasını sağlar (6).

3.1.3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi ve rehabilitasyonunda uygulanan yöntemler kemik kütleini artırmaya, düzgün postürü sağlamaya, kas gücünü, denge ve koordinasyonu geliştirmeye, düşmelerden ve kırıklardan korumaya, akut ve kronik ağrıyı kontrol altına almaya, ambulasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner girişimlerden oluşmaktadır. Osteoporozda kemik yapımını uyarıcı ve kemik kaybını önleyen egzersiz yaklaşımları; vücut ağırlığı ile yapılan düşük ve yüksek güçlü egzersizler, vücut ağırlığı ile yapılmayan düşük ve yüksek güçlü egzersizler ve kombine egzersizlerden oluşmaktadır. Vibrasyon veren aletlerle yapılan tüm vücut titreşim egzersizlerinin kemik yoğunluğu, kas gücü ve denge üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Omurga kırıklarının akut döneminden sonra, postür bozukluğu ya da kas ve ligaman gerilmeleri nedeniyle oluşan kronik ağrılara karşı yüzeysel ısı uygulamaları (kızılötesi, sıcak su paketleri) yapılır (18).

Ağrı ve kas spazmları için yüzeysel masaj uygulanabilir. Derin ısıtma sağlayan ultrason dalgaları osteoporozda dikkatle uygulanmalı, kırıkları arttırabileceğinden doz ve süre düşük tutulmalıdır. Analjezik etkisinden yararlanmak amacıyla, paraspinal kaslara, daha çok konvansiyonel tipte Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS) uygulaması tercih edilir. Osteoporozdan korunmada, kırıklara bağlı ağrılarda, düşmelerin önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde hem fizik tedavi ajanlarının hem de egzersiz ve fiziksel aktivitenin önemi bugün olduğu gibi artan yaşla birlikte daha da önem kazanacaktır (17).

Osteoporoz Rehabilitasyonunun Amaçları

Osteoporoz rehabilitasyonu, rehabilitasyonun genel kabul gören 3 basamağına uygun olarak yürütölmektedir. Birinci basamak osteoporozdan korunmayı, ikinci basamak osteoporozun tedavisini ve üçüncü basamak osteoporotik kırıkların tedavisini ve diğer komplikasyonların tedavi ve rehabilitasyonunu kapsamaktadır. Kemik kuvvetini artırmak, düzgün vücut duruşunu sağlamak, kas kuvvetini denge ve koordinasyonunu sağlamak, düşme ve kırıklardan korunmak, akut ve kronik ağrının kontrolü, hareket ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazanmak, yaşam kalitesini arttırmak amaçları arasındadır (19).

3.1.4. Sigaranın Birakılması

Sigara içimi kemik kaybını hızlandırıcı bir etki gösterir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin yararlı etkilerini ortadan kaldırır (20).

3.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Ulusal Osteoporoz Vakfı'na (The National Osteoporosis Foundation-NOF) göre;

- T-skoru -2.00 ve daha düşük olan bütün hastalara spesifik osteoporoz tedavisi,

- T-skoru -1.50 ve daha düşük + osteoporoz için risk faktörleri olan hastalarda farmakolojik tedavi uygulanmalıdır.

Postmenopozal kadın ve 50 yaş üzeri erkek hastalarda kalça veya vertebra kırığı varlığında, bel ve kalça T skoru -2,5 ve altında olduğunda tedaviye başlamak gereklidir. T skoru -1,0 ve -2,5 arasında ve 10 yıllık muhtemel kalça fraktür \geq %3 veya 10 yıllık muhtemel majör osteoporoz ile ilişkili kırık \geq %20 ise Dünya Sağlık Örgütü algoritması uygulanmalıdır. Osteoporozda kullanılan tedavi seçeneklerinden antirezorptif ve anabolik ajanların farklı dozları ve uygulama şekilleri bulunmaktadır (18).

3.2.1. Kalsiyum

Kalsiyum kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerden biridir. Ortalama diyet kalsiyumunun 1/4'ü gastrointestinal sistemden emilmektedir. Kalsiyum içeriği yüksek maden suları, yağlı azaltılmış süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler ve kalsiyum açısından zenginleştirilmiş meyve suları bol miktarda kalsiyum alımını sağlamaktadır. Kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Menopozun başlangıcı ile beraber kemik dokuda hızlı bir kayıp olmaktadır. Bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığa çıkar. Menopozdan önce kalsiyum alımı daha yüksek olan kadınlar, menopoza daha yüksek kemik kütlesi ile girmektedir. Kalsiyum ihtiyacı yaşa ve cinse göre değişir (20). Önerilen günlük kalsiyum alımı 1200 mg'dır. Günde 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımı böbrek taşı, nefrokalsinoz, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir. Günlük alım 1200 mg'nin altında kalıyorsa arttırılmalıdır (15).

Biyoyararlanımı en yüksek olan kalsiyum, kalsiyum karbonattır. Kalsiyum tedavisi sırasında dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Kalsiyumun emilimi 4 saat içinde tamamlanır. Tek dozda 500 mg'dan fazla alınmamalı, gece kemik kaybını azaltmak için akşam ve emilimlerini arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Böylece gastrointestinal yan etkiler ve böbrek taşı oluşum riski de azalır. Lif ve yağdan zengin gıdalar, çinko, demir, ıspanak, kahve, alkol ve anti-asitler gibi kalsiyum emilimini azaltan maddelerle beraber alınmamalıdır. Kalsiyum fosfor oranı 2:1 olacak şekilde beslenmeli, bunun için de kolalı içeceklerden ve fosfor eklenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla beraber alınmamalıdır. Hastalarda en sık karşılaşılan yan etkiler karında şişlik, gaz ve konstipasyondur. Kalsiyum ve D vitamini preparatları ile kardiyak glikozidlerin etkisi artabileceği için kardiyovasküler hastalığı olanların kalsiyum ve D vitamini ile tedavisi sırasında dikkat edilmelidir. Tiazid grubu diüretikler ile kontrol edilemeyen hiperkalsiüri (üriner kalsiyum $>$ 300 mg/gün) olan hastalarda kullanılmamalıdır (12).

Kalsiyum bileşikleriyle birlikte kalsiyumdan zengin gıdalarla da beslenme ihmal edilmemelidir. Bunlar süt ve süt ürünleridir. Pekmez, tarhana, kuru maydanoz, badem, fındık, soya fasulyesi, roka gibi gıdalarda yüksek oranda kalsiyum bulunmasına karşın vücutta kullanılabilirliği süt ürünlerinden azdır. Birçok ilaç tedavisinin yararlı olabilmesi için de beraberinde kalsiyum alımını gereklidir. Diyetinde yeterince kalsiyum alınmadığı durumlarda oral tablet alımı önerilmektedir. Sodyum, potasyum ve fosfat gibi mineral besinlerin tersine eğer dışarıdan alınması

azalırse kalsiyum vücutta iyi korunamaz. Vücuttan zorunlu kalsiyum kaybı olduğunda eşit miktarda emilmiş kalsiyum yerine konması gereklidir. Konamadığı takdirde vücuttaki kalsiyumun %99'unu barındıran kemiklerde kalsiyum geri alınır. Gebe olmayan kadının günlük diyetle 800 mg/gün kalsiyum alması gerekmektedir. Metabolik denge çalışmaları sonucu elde edilen bilgilere göre negatif kalsiyum iyonu dengesini önlemek için premenapozal kadınların günlük 1000 mg, postmenopozal kadınların 1500 mg kalsiyum alımı gerekir. Hızlı büyüme dönemlerinde bedende kalsiyum birikimi artar, iskelet yapımı tamamlandıktan sonra kemik kütlesini dengelemek için de kalsiyum gereksinimi olur. Kemiklerde kalsiyum birikimi büyüme hızına bağlı olarak 25 yaşında maksimum miktara ulaşmakta, 30'una kadar da kemiğin kalsiyum miktarında önemli bir değişim olmamaktadır. 30 yaşından sonra çeşitli faktörlere bağlı olarak, kemiğin kalsiyum içeriğinde azalma başlamaktadır. Kemikteki kalsiyum kaybı menopozla hızlanmaktadır. Bu nedenle osteoporoz riskinin azalmasında, büyüme çağında yeterli miktarlarda kalsiyum alımı önem taşımaktadır. Osteoporozun korunmasında ve tedavisinde oral kalsiyum ile birlikte D vitamini alınması gerekmektedir (17).

3.2.2. D Vitamini

Kalsiyumun biyoyararlanımı için yeterli D vitamini alımı gereklidir. D vitamini vücut için gerekli olan kalsiyum ve fosfor minerallerinin ince bağırsaktan geri emilimini düzenleyerek, kemik yapımını uyarmaktadır. D vitamini gıdalarla alınmaktadır. Ayrıca provitamin D'den ultraviyole ışınlarının etkisiyle %80 oranında epidermisten sentezlenir. Kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan geri emiliminde, tutulumunda ve kemik mineralizasyonunda görev almaktadır. Günlük ihtiyaç 400-800 IU (uluslararası ünite) arasında değişir. Menopoz sonrası dönemde kadınlarda günlük 800 IU ihtiyaç duyulduğu tespit edilmiştir. D vitamini ana kaynağı balıklardır. Diğer yandan tereyağı, yumurta sarısı da D vitamini içermektedir. D vitamini en aktif şekli olan 1,25(OH)2D3 karaciğer ve böbrekte sentezlenir. 1,25(OH)2D3 kalsiyum ve fosforun ince bağırsaktan emilimini arttırmaktadır (17). D vitamini kemiklerde osteoblast ve osteoklast oluşumunu arttırmaktadır. Normal bir insanda osteoblast fonksiyonunda kısmen rol oynamaktadır fakat osteoklast fonksiyonunu değiştirmemektedir. D vitamini, osteoblastların osteokalsin üretimini artırır. Osteokalsin kemik mineralizasyonunda önemli rol oynamaktadır. D vitamini mineralizasyonda rol alan alkalin fosfat (ALP) yapımını da arttırmaktadır. D vitamini, serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal kalsiyum emiliminin azaldığı durumlarda 1,25-(OH)2D vitamini osteoklastların aktivitesini arttırarak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Hipokalsemi ve buna sekonder PTH artışı kalsitriol sentezini uyarır (21).

3.2.3. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoporozda yaygın olarak kullanılır. Etkileri oldukça yüksektir. Osteoporoz tedavisi yanı sıra osteoporozdan korunmada da yardımcıdır (22, 23). Profosfat analogudurlar. Ancak temel farkları fosfat bağları arasındaki oksijen (O) köprüsünün karbon (C) ile değişmesidir. Bu temel çekirdeğe farklı ilavelerle değişik bifosfonatlar türetilmiştir.

Bifosfonatların etkileri:

Bifosfonatlar, kalsiyum-fosfor kristallerine bağlanarak minerallerin fazla çözünmesini engelleyerek, osteoklast ana hücrelerinin dağılım ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılayarak ve osteoklastların fonksiyonunu engelleyerek etki gösterirler (24).

-Fizikokimyasal etki: Tc-99m ile işaretli bifosfonatlar insana verildiğinde süratle kemikte toplandığı görülmüştür. Kemikte Kalsiyum-fosfor kristal yüzeyine bağlanır. İn vitro koşullarda

bifosfonatların Kalsiyum-fosfor üzerine etkisi araştırıldığında; kristalizasyonu engelledikleri, kristal birikimini azalttıkları ve kristalleşmişlerin de çözülmesini azalttıkları görülmüştür.

-Biyolojik etki: Bifosfonatlar, kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanmaktadır. Yan zincirlerinde değişiklik yaparlar. Bu etki kemik rezorbsiyonunun önlenmesinde önemlidir. Özellikle mineralizasyon bölgesinde yoğun birikirler. Bu sebeple etki yeni kemikte daha fazladır. Osteoklastlar aracılığıyla da kemik rezorbsiyonunu azaltırlar. Osteoklastlar kemik yüzeyinde yaptığı bölümde salgıladığı H^+ iyonları ile mineral kemiği hidrolize etmektedir. Bunu takiben de lizozomal enzimleri salgılayarak organik rezorbsiyon yapmaktadır. Bifosfonatlarla bu etkilerin in vitro ve in vivo baskılandığı gösterilmektedir. Bifosfonatlar, osteoklastların ana hücreden diferansiye olma ve olgunlaşmasını da baskılamaktadır. Ancak, vücuttaki herhangi bir kalsifikasyona da bağlanabilirler. Onun büyümesini önlerler. Hatta zaman içinde küçülmesine sebep olurlar. Son olarak kemik hücre kültürlerinde, bifosfonatların çok düşük konsantrasyonlarda koloni sentezini, mineralizasyonu uyardığı ve buna bağlı olarak da osteokalsin düzeyini arttırdığı görülmüştür (25).

Farmakokinetiği:

Bifosfonatların emilimi mideden ve ince barsaklardan, büyük bölümü pasif difüzyonla olur. Bu sebeple de, yemekle alınması veya kalsiyum, süt, süt ürünleri ve demirle verilmesi emilimini azaltmaktadır (26). Emilen ilacın %20-50'lik kısmı 24 saat içinde kemiğe bağlanmaktadır. Kemiğin yeniden şekillenmesi ile birlikte kemiğe gömülür. Burada aktif olmadan aylarca hatta yıllarca kalır. Bifosfonatlar metabolize olmaz, böbreklerden doğrudan atılırlar (25).

Kemikte süratle ve yapım-yıkımın yüksek olduğu alanlarda daha fazla olmak üzere birikir. Maksimum kemik birikimi veya platoya erişim yavaş, ancak yıllar boyu kullanımla gerçekleşebilir. Buna karşın maksimum etki ve buna bağlı plato, doz-bağımlı olarak oldukça kısa sürede ortaya çıkar. Kemikten klirens ise yavaştır. Bu nedenle etki oldukça kalıcıdır. Bifosfonatların yan etkileri azdır ve nadiren ciddi olabilir. Bulantı, kusma, mide ağrısı ve diyare görülebilir. Gözde üveit, ciltte alerjik döküntü, minimal hipokalsemi, albüminüri gibi yan etkileri seyrek görülür. Böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (25).

Yapısında azot içermeyen bifosfonatlar olarak etidronat, klodronat, tiludronat, azot içeren bifosfonatlar için ise alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat örnek olarak verilebilir (23).

- **Alendronat**

Alendronat, osteoklastların yaptığı kemik rezorbsiyonunu inhibe eden güçlü bifosfonattır. Postmenopozal kadınlarda ve steroid osteoporozunda, kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırdığı ve omurga ve kalça gibi majör osteoporotik kırıkların sıklığını diğer bifosfonatlara göre yüksek oranda azalttığı kanıtlanmıştır. Osteoporoz hastalarının tüm kalça kırıklarının %25-30'u erkeklerde görülür. Yapılan çalışmalar sonucunda; alendronatın osteoporozlu erkeklerde lomber, kalça ve tüm vücut kemik mineral dansitesini anlamlı şekilde arttırdığı ve vertebral kırıklarını azalttığı gözlemlenmiştir. Alendronatın 10 mg günlük ve 70 mg haftalık dozu FDA tarafından onaylanmıştır. Alendronat önceden vertebra kırığı olan veya OP olan hastalarda kalça kırığı riskini 3 yılda %50 azaltmaktadır. Daha önceden vertebra kırığı olmayan hastalarda ise vertebra kırık riskini %48 azaltmaktadır. Alendronat tedavi süresi konusunda yapılan bir çalışmada, beş yıl alendronat kullanımı sonrası ilaçsız olarak 5 yıl daha takip edilen

hastalarla, 10 yıl boyunca tedavinin kesintisiz devam ettiği grup karşılaştırılmış ve ilaç kesilen grupta KMY’de orta derecede azalma, biyokimyasal belirteçlerde kademeli bir artış görülmesine rağmen fraktur riskinin artmadığı gözlemlenmiştir (27).

- **Risedronat**

Risedronat, piridinil bifosfonattır. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve erken postmenopozal dönemde kemik kaybını önlemede kullanılır. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda 5 mg/gün dozundaki risedronatın 3 yıl sonunda ciddi osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda yeni vertebra kırık riskini %49, vertebra dışı kırıkları da %33 azalttığı gözlemlenmiştir. Vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğundaki artış 6. ay gibi tedavinin erken döneminde ortaya çıkmıştır. Risedronatın hem kadın hem de erkekte glukokortikoid osteoporozundan korunmada ve tedavisinde etkili olduğu da gösterilmiştir (28). En çok tercih edilen ilaçlar intranasal kalsitonin ve bifosfonatlardır. Bu iki maddenin karşılaştırıldığı bir çalışmada; postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 12 aylık tedavi sonunda alendronat, plasebo ve intranasal kalsitonine göre kalça ve vertebra KMY’de daha fazla bir artış oluşturmuş ve kemik döngüsü göstergelerini daha çok azaltmıştır.

- **İbandronat**

İbandronat da en az 3 yıllık kullanımda vertebra kırık riskini yaklaşık %50 azaltmaktadır. 3 yıllık postmenopozal osteoporozu olan 3889 kadında yapılan bir çalışmada yılda bir kez 5 mg intravenöz infüzyon şeklinde kullanılan ibandronatın vertebra kırığı gelişimini plaseboya göre %70 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kalça kırığı riskini ise %41 oranında azaltmaktadır (27).

- **Zolendronat**

Zolendronat, hiperkalsemi ve bazı metabolik kemik hastalıklarında kullanılıyor olup, postmenopozal osteoporoz tedavisinde de kullanılmaktadır (25).

- **Klodronat**

Klodronat, postmenopozal, sekonder ve erkek osteoporozlu bireyleri içeren bir çalışmada yeni vertebral kırık insidansını %46 oranında azalttığı görülmüştür (27).

- **Tiludronat**

Tiludronat, Faz 3 çalışmalarda kırık azalmasına ait kanıt yokluğu nedeniyle OP için bir tedavi olarak geliştirilmesine devam edilmemiştir (23).

3.2.4. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum Ranelat, çift etki mekanizmasına sahiptir. Kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Bir organik molekül (ranelik asit) ve iki radyoaktif olmayan stabil stronsiyum atomundan oluşur. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta dönüşümünü artırır. Osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini artırarak osteoklast inhibisyonu yaparlar. Stronsiyum ranelat KMY’yi artırır. Vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır. Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavide yer alır. Kalsiyum ile birlikte kullanılmamalıdır, araya en az iki saat süre koyulmalıdır. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, diyare ve daha nadir olarak deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu belirtilmiştir. Derin ven trombozu öyküsü olan, uzun süre immobil, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır (18). İnsan vücudunda stronsiyum eser miktardadır ve kalsiyumla aynı özel-

liklere sahiptir ve birçok fizyolojik süreçte stronsiyum kalsiyumla aynı rolü üstlenmektedir. Gastrointestinal sistemde, kalsiyum gibi stronsiyumun emilimi de aktif transport ve pasif difüzyon ile gerçekleşmektedir. Kalsiyum ve stronsiyum aynı taşıyıcı sistemi paylaşır. Bu sistemin kalsiyuma olan affinitesi daha yüksektir. Diyetteki kalsiyum oranı yüksek ise aktif stronsiyum emilimi azalır (29).

Gastrointestinal sistemde emilen stronsiyum, plazma ve ekstrasellüler sıvılarda, yumuşak dokuda ve iskelette bulunur. En büyük kısmı ise kalsifiye dokularda bulunmaktadır. Stronsiyumun herhangi bir metaboliti bulunmayıp, atılımı böbrek ve gaita yolu ile olur. Yarılanma ömrü 60 saattir. Stronsiyumun kemikteki total miktarı kalsiyuma göre daha düşüktür. Anatomiğe göre kemikteki stronsiyum miktarı farklıdır. Farklı kemiklerdeki stronsiyum oranı arasında korelasyon vardır. Stronsiyumun trabeküler kemikteki miktarı kortikal kemiğe göre daha yüksektir. Stronsiyum genellikle yeni oluşan kemik kristallerinin dış yüzeyine, kalsiyum iyonları ile yer değiştirerek absorbe olur. Stronsiyumun kemikteki içeriği, serumdaki konsantrasyonuna bağlıdır. Stronsiyum ranelat, osteoklast aktivitesini inhibe eder. Aynı zamanda preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen üretimini de stimüle eder. Dolayısıyla kemik formasyonunu artırırken kemik resorpsiyonunu azaltır. Bu çift yönlü etki mekanizması kemik döngüsünü kemik yapımı lehine dengeler (30).

Stronsiyum ranelat kemikteki etkilerini kalsiyum reseptörüne bağlanarak gösterir. Stronsiyumun reseptöre affinitesi kalsiyuma göre düşüktür. Kemiğin mikro ortamında osteoklastik rezorpsiyonunda kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu yüksektir. Ekstrasellüler kalsiyum yüksek olduğunda kalsiyum reseptörünün etkileri güçlüdür. Erken postmenopozal dönemde osteoporotik olmayan hastalarda, stronsiyum ranelat kullanımı kemik kaybını önler. TROPOS (The Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmasına göre üç yıl süreyle günde 2 g stronsiyum ranelat kullanımı femur KMY'sini %8,2 total femur KMY'sini ise %9,8 oranında arttırmaktadır. Aynı çalışmada, üçüncü yılın sonunda femur kırığı riski %36 oranında azalmıştır (31).

3.2.5. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Hormon replasman tedavisinin amacı östrojene yanıt veren dokulardaki etkileri geriye çevirerek menopoz sonrası kadının yaşam kalitesini korumak ve arttırmaktır. Hormon replasman tedavisinde progesteronların kullanım amacı, östrojenin endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Yaşlı populasyon oranı artan gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler, lökomotor ve serebrovasküler sisteme ait hastalıklar ve bu hastalıkların önlenmesi öncelik kazanmaktadır. HRT'nin popüler olmasındaki en önemli etken postmenopozal kadınlarda kalça-vertebra kırıklarının önlenmesi ve kardiyovasküler sistemi koruduğuna inanılmasıdır. Hormon replasman tedavisi, sıcak basmaları ve vajinal kuruluk biçimindeki menopozal belirtileri gidermekte etkili bir yöntemdir. Bu tedavi aynı zamanda, osteoporoz riskini de azaltmaktadır (32).

Östrojen: Bugün için kullanımda olan bazı östrojenler, doğal östrojenler, konjuge östrojenler (konjuge kısırak östrojen) ve sentetik östrojenlerdir (33).

Progesteron: Progesteronun kullanımındaki temel amaç, sağlam uterusu sahip kadınlarda rahim duvarı kalınlaşmasını önlemektir (34).

3.2.6. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Alfa ve beta reseptörleri olmak üzere iki adet östrojen reseptörü bulunmaktadır. SSS (Santral Sinir Sistemi) ve overlerde her iki reseptörde olmakla beraber kemik, damarlar, akciğerler ve ürogenital sistemde beta reseptör hakimiyeti, meme, uterus ve karaciğerde ise alfa reseptör hakimiyeti bulunmaktadır. SERM ilaçlar etkilerini bu reseptörlere bağlanarak göstermektedir-

ler. Östrodiol molekülüne benzeyen preparatların yapısındaki benzotiyofen asıl olarak kemik ve lipidleri etkileyen agonist kısımdır. Meme ve uterusdaki antiöstrojen etkiden sorumlu olan kısmı ise beta ana yan zinciridir. Osteoblastların sayısı ve faaliyetini azaltarak kemik yıkımını azaltır, kemik mineral yoğunluğunu artırır. Meme, uterus kanserini ve endometriyal kanama riskini artırmazlar. Endometriyal mukozada kalınlaşmaya ve meme ağrısına neden olmazlar. Osteoporoz tedavisinde kullanımı olan tek preparat raloksifendir (25).

SERM, östrojenden farklı özel bir kimyasal grubu oluşturmaktadır. Nonsteroidal östrojen yapısındadır. Östrojen reseptörlerine bağlanır, reseptörle etkileşerek farklı hedef dokularda östrojen agonisti veya antagonisti etki oluştururlar. Temel etki mekanizmaları östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin bağlanması önlemek ve böylelikle östrojenin etkilerini taklit etmek veya engellemektir (18). Günümüzde SERM grubu ilaçlar, postmenopozal dönemdeki kadınlarda HRT'ne alternatif olarak düşünülmektedir (35).

İdeal bir SERM'in taşıması gereken özellikler:

- Kemiklerde östrojen benzeri etki göstererek, kemik kütlelerini korumalı ve osteoporozla ilgili kemik kırılma riskini en aza indirmelidir.
- Lipoprotein özelliklerini iyileştirerek, vasküler endotelial özellikleri geliştirerek ya da benzer olası mekanizmalarla, koroner arter hastalıkları riskini azaltmalıdır.
- Östrojenden farklı olarak uterus endometrium dokusunda düzenli ya da düzenli olmayan kanamalara yol açmamalı, endometriyal kanser riskini artırmamalı, ideal olarak azaltmalıdır.
- Meme ağrısına neden olmamalıdır. Meme kanseri riskini artırmamalı hatta östrojen pozitif meme kanseri riskini azaltmalıdır.
- Sıcak basması, vajinal kuruluk gibi menapoz semptomlarını etkili biçimde kontrol etmelidir.
- Yaşlı kadınlarda, konvansiyonel replasman tedavisinin sonucu ortaya çıkabilecek demans riskini en aza indirmelidir.

SERM grubu bileşiklere örnek olarak tamoksifen, raloksifen, toremifen, enklomifen, zuklomi-fen, idoksifen, droloksifen, osmepifen verilebilir (36).

• Raloksifen

Raloksifen, kemikler ve kan lipid seviyelerinde, meme dokusu ve uterusu uyarmaksızın östrojen etkilerini taklit eden SERM olarak etki gösteren bir ilaçtır (37).

Tamoksifen ve raloksifen aynı gruba dahil olan bileşikler olmakla birlikte iki bileşiği birbirlerinden ayıran en önemli fark, raloksifenin östrojen etkilerini taklit ederken endometriumu uyar-mamasıdır. Tamoksifen meme tümörleri ve endometrium üzerinde östrojen antagonisti olarak etki göstermektedir. Raloksifenin meme dokusu üzerindeki etkisi tamoksifen gibidir. Yani meme tümörlerini küçültmektedir (36). Raloksifen, östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan kemik rezorpsiyonunu engellemektedir. Raloksifen ve östrojenin 1 yıllık kullanımı sonucunda overleri alınmış sıçan omurgasında ve femoral boyunda biyomekanik özellikleri (kırığa yatkınlık) iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kemik rezorpsiyonundaki sinyal yollarında önemli iki sitokin ve büyüme faktörü bulunmaktadır. Bunlar; IL-6 ve TGFβ-3'tür. Raloksife-nin bu sinyal yollarında da östrojen benzeri etki gösterdiği tespit edilmiştir (38).

Raloksifen, oral alımını takiben hızla absorbe olur, glukuronidasyonla belirgin karaciğer ilk geçiş etkisine uğrar. Enterohepatik dolaşıma katılır. Oral tablet alımından sonra, yaklaşık ola-

rak %60 absorpsiyonuna rağmen biyoyararlanımı %2 oranında olmaktadır. Ortalama plazma konsantrasyonuna ulaşması ve biyoyararlanım sağlaması sistemik dönüşümüne ayrıca raloksifen ve aktif glukuronit metabolitlerinin enterosiklik dolaşıma katılmasına bağlıdır. Raloksifen vücutta yüksek oranda (serum, karaciğer, böbrekler, dalak, kemik, uterus) dağılır. Raloksifen ve iki monoglukuronit konjugatı plazma proteinlerine yüksek oranda (> %95) bağlanmakta (albumin, α -1 glikoprotein), fakat steroid yapılı kan proteinlerine (globülin) bağlanmamaktadır (37). Raloksifen kullanımı ile yan etki olarak en çok ateş basması görülmüştür. Bacak krampları, ayak ve eklem şişmeleri, terleme raloksifen kullanıcıları tarafından en çok iletilen yan etkilerdendir. Raloksifenin FDA hamilelik kategorisi X'tir. Yapılan hayvan çalışmaları, düşük doğum, fetusta kardiyak anomali, hidroensefali, hormon yapısında değişiklikler olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda bu konuda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Gebe kadınların ya da gebe kalmayı planlayanların kullanması kontrendikedir ve önerilmez (36).

3.2.7. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroidin parafolüküler hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. 32 aminoasitten oluşur. Tiroid medüller karsinomunda olduğu gibi aşırı kalsitonin salgılanması kemik dansitesini ve kalsiyum hemostazını fazla etkilemez. Salmo salar türü bir balığın (salmon veya somon) ultimobranşiyal bezinden somon kalsitonin elde edilmiş ve buna salkotonin adı verilmiştir. Halen sentetik salkotonin ilaç olarak kullanılmaktadır. Salkotonin de 32 aminoasitten oluşmaktadır. İnsan kalsitonine göre on kat daha güçlüdür. Biyolojik metaryeldeki veya incelenen preparattaki hormon etkinliği, Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) ünitesi ile belirlenir. 10 mikrogram saf domuz kalsitonini ve 8,5 mikrogram insan kalsitonini yaklaşık olarak bir MRC ünitesine eşdeğerdir. Uluslararası ünite ile MCR ünitesi birbirine eşdeğer kabul edilmektedir (39).

Kalsitonin hormonu salgılanması esas olarak kan kalsiyum seviyesi ve gastrin başta olmak üzere gastrointestinal sistem hormonları ile olmaktadır. Midede gastrin salgılayan hücreler, besin içindeki kalsiyuma duyarlıdır. Besindeki kalsiyumla gastrin seviyesi artar. Böylece gastrin parafolüküler hücreleri uyarak kalsitonin salımını artırır. Kan kalsiyum seviyesi yükseldiğinde hormon salgısı artar, kan kalsiyum seviyesi azaldığında hormon seviyesi azalır. Plazma kalsitonin düzeyi erkeklerde, kadınlardakine göre belirgin derecede fazladır. Kadınlarda menopoza sonrası östrojen düzeyinin azalması, kalsitonin düzeyinde azalmaya neden olur. Bu durum dışarıdan östrojen verildiğinde düzelir. Parafolüküler hücrelerden kaynak alan tiroid bezinin medüller kanserinde hormon salgısı çok artmaktadır. İnsanda salgılanan hormonun plazmadaki yarılanma ömrü 5–10 dakikadır. Doğal veya sentetik yapılan salmon kalsitoninin (salkotonin) plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, insan veya diğer memelilerin hormonuna oranla daha uzundur (70–90 dakika) (39).

Hormonun metabolitleri ve kendisi böbrekten idrar içinde atılır. Kalsitoninin kemikler üzerinde etkisinin diğer bir özelliği, birkaç gün süreli kalsitonin uygulandığında kemik hücrelerinde reseptör etkinliğinin azalması ve başka bir deyişle bu hücrelerin kalsitonin etkinliğinden kısmen kurtulmasıdır. Bu durumda etki tamamıyla yok olmaz. Bağırsaklardan kalsiyum emilimi üzerine etkisi yoktur. Böbreklerde kalsiyum ve fosfor atılımını artırarak diürez yapar.

Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki özel reseptörlere bağlanır (39). cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate) mekanizması aracılığı ile osteoklastların inhibisyonuna yol açarak yıkımın durdurulmasını sağlar ve osteoblastları aktive eder. PROOF çalışması, 6 yıldır menopozda, ortalama yaşları 50 olan 1000 kadının katıldığı randomize, plasebo kontrollü, çift kör yapılan çalışmada 100, 200, 400 IU/gün nazal kalsitonin ve 1000mg kalsiyum hastalara verilmiştir.

Yeni vertebra kırığı oluşumu %39'luk azalma görülmüş, 200 IU ile 400 IU arasında fark saptanmamıştır. Özellikle trabeküler kemiklerde bu etkisini göstermektedir. 5 yıllık kalsitonin tedavisinin vertebra kırık riskini %36 azalttığı görülmüştür (40).

Kalsitonin etkilerinin kalıcı olduğu ve ilaca karşı zaman içerisinde direnç gelişmediği görülmüştür. Kalsitonin, gün aşırı veya haftada üç kez 50–100 IU parenteral yolla, intramüsküler veya subkutan enjeksiyon ya da burun spreyi şeklinde 200 IU kullanılır. Nazal mukozadan çok hızlı bir şekilde emilir ve uygulamadan sonraki 31 – 39 dakika içerisinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 43 dakika olarak belirlenmiştir. Çoklu dozlamada herhangi bir akümülyasyon kanıtına rastlanmamıştır. Ancak kalsitonin kullanımının, sıcak basması, bulantı ve burun mukozası irritasyonu gibi yan etkileri olabilir. Ayrıca omurga kırıklarında ortaya çıkan ağrının da tedavisinde de oldukça etkili olduğu gösterilmektedir. Toksik etkisi olmaması nedeniyle çocuklarda, gebelikte ve emzirme sırasında da kullanılabilir (40). İntranazal kalsitonin rinit sıklığında artışa sebep olur (nazal konjesyon, burun akıntısı veya hapşırma). Nadiren de baş ağrısına yol açmaktadır. Ancak yakın geçmişte kalsitonin ile yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde uzun süreli kalsitonin kullanımının kanser riskini %0,7- 2,4 artırdığı tespit edildiği için Avrupa ilaç ajansı EMA tarafından nazal kalsitonin kullanımı yasaklanmıştır. Bu yasaklamadan yaklaşık bir ay sonra da ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından nazal kalsitonin preparatlarının kullanımı yasaklanmış ve ilaç piyasadan toplatılmıştır (21).

3.2.8. Parathormon (PTH)

PTH, 84 aminoasitlik bir polipeptit olup, paratiroid bezlerinden salgılanarak serum kalsiyum iyon düzeyi üzerinde değişimlere neden olan ve kalsiyum dengesini sağlayan temel hormondur. Paratiroid hormonun serum düzeyi 10-65 pg/ml'dir. Karaciğerde metabolize olarak N ve C terminal parçalarına ayrılır. Paratiroid hormon reseptörü tarafından tanınan bölüm biyolojik olarak aktif olan ilk 38 aminoasittir. Kemik yıkımını, böbrekten kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korumaktadır. Aralıklı verildiğinde, kemik yapımını uyarır, ancak yüksek konsantrasyonda kollagen yapımını baskılar. Ekzojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise, osteoklastlar aracılığı ile kemik yıkımını artırmaktadır (41, 42). Serum kalsiyum konsantrasyonunu etkilemeyecek kadar düşük dozlarda ve aralıklı verildiğinde PTH kemik yapımını hızlandırıp, kalça ve lomber omurgada KMY'yi arttırmaktadır (43). Lomber KMY iki yıllık tedavi sonucunda %10 kadar artış görülmüştür. Etki ilaç bırakıldıktan sonra (en az 1 yıl) devam eder. Kırık üzerine ve kortikosteroide bağlı osteoporoz tedavisinde etkilidir (42). PTH normal kemik kütlesinde veya defektif osteoblastogenezise bağlı osteopenide, yeni osteoblastların oluşumunu etkilemeden kemik oluşumunu arttırmaktadır. Kemik yapımının artışının nedenleri, kök hücrelerden osteoblast yapımının artması, kemik içinde apoptozisi engelleyen yassılaştırmış kenar hücrelerinin aktif, matriks sentezleyen osteoblastlar haline dönüşmeleri ve mevcut osteoblastların yaşam sürelerinin apoptozislerinin önlenerek arttırılmış olmasıdır. PTH muhtemelen osteoblastların örttüğü yüzeyin genişliğini azaltarak remodelingi de yavaşlatmakta, kenar hücrelerini stimüle ederek onları hipertrofiye götürüp matriks sentezini başlatmaktadır. Yüksek dozlar kemik rezorpsiyonunu arttırıp osteitis fibrosa sistica'ya yol açar (44). Özellikle hiperkalsemi (%20) ve hiperkalsemi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Teriparatid, yüksek osteosarkoma riski olan hastalara kontrendikedir (42).

Paratiroid hormon ve PTH related peptid (PTH rp veya PTH ile ilgili peptid) kemik hücrelerine iki yolla etki etmektedirler. Başlıca hedef hücreler olgunlaşmamış osteoblastlardır. Osteoblast hücresinde Tip I PTH/PTH rp reseptörü adenil siklaz aktive edici protein olan Gs ve fosfolipaz C

aktive edici protein olan Gq proteine bağlanır. Gs ile Gq'yu aktive eder. Paratiroid hormonunun iskelet üzerine etkisi daha çok cAMP ve protein kinaz aktivasyonuna bağlıdır. Bu aktivasyon ise 1-7. aminoasitlerin işlevidir. Diğer yandan 28-32. aminoasit bölümü ise inositol trifosfat/diasilgliserol/protein kinaz C sisteminin aktivasyonunda anahtar rolünü oynar. Bu iki sistemin dengesi PTH'nın biyolojik etkisini sağlamaktadır. PTH'nın adenil siklazı aktive etmesi ise osteoblast fonksiyonu için gereklidir. Paratiroid hormon etkisi ile değişik büyüme faktör genlerini uyarılır. IGF-I, IGF-II ve TGF- (tümör büyüme faktörü) yanında TGF BP1-4 ve 5 (bağlayıcı proteinler) bunlar arasındadır. Hücre düzeyinde PTH preosteoblast yapımını ve olgunlaşmasını sağlar. Kollajen sentezi artar. Ek olarak PTH osteoblastik sitokinleri aktive ederek (IL-6 gibi) osteoklastları uyarır. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu ile birlikte kemik formasyonu döngüsüne olanak verir. Ancak formasyon yanıtı daha erken ve güçlüdür. Bu sayede aralıklı PTH anabolik etki yapar (45). PTH, kemik remodelinginde aktivatördür. Bu da PTH hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu stimüle etmekte, remodeling çemberinin büyüklüğünü ve frekansını artırmaktadır. (42).

3.2.9. Denosumab

Denosumab osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eden nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikorudur. Yüksek fraktür riskine sahip postmenopozal kadınlarda FDA onayı bulunmaktadır. Üç yıl kullanımda vertebra kırık riskini %68, kalça kırık riskini %40, nonvertebral kırıklarını ise %20 oranında azaltır. Denosumab ayrıca yüksek riskli erkeklerde kemik kütlelerini artırmak için, aromataz inhibitör tedavisi alan meme kanserli kadınlarda kemik kaybını engellemek ve yüksek kırık riski olan prostat kanserli erkeklerde gonodotropin azaltıcı tedavisine bağlı ortaya çıkan kemik kaybında kullanılmaktadır. Denosumab hipokalsemiye yol açabilir. Denosumab tedavisi öncesi hipokalsemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Deri döküntüsü ve cilt enfeksiyonlarına yol açması dezavantajlarındanidir. Nadiren atipik femur kırığı ve çene osteonekrozuna yol açmaktadır (27). Denosumab, post menopozal kadınlarda kemik mineral dansitesini arttırdığı ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, hematolojik malignitelerde ve kemik metastazı yapmış solid tümörlerde de hiperkalsemiyi düşürdüğü kanıtlanmış bir monoklonal antikordur. Kemik metastazı yapmış ileri evre malignitelerde (meme, prostat, multipl miyelom ve diğer maligniteler) denosumab ve zoledronik asit tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, denosumabın etkinlik düzeyinin zoledronik asitten daha düşük olmadığı ve denosumab verilen hasta grubunda hipokalsemi görülme sıklığının daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular denosumabın hiperkalsemi tedavisinde alternatif ilaçlardan biri olabileceğini göstermektedir (46).

3.2.10. Katepsin K İnhibitörleri

Katepsin K İnhibitörleri, osteoklastlar tarafından kemik resorpsiyonu sırasında bozulan sınır boyunca salınan bir lizozomal sistein proteazlardır. Tip 1 kollajenin degradasyonunu katalize eder. Bugüne kadar bir kaç katepsin K inhibitörü geliştirilmiş ancak seçicilik eksikliğine bağlı yan etkiler ya da ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanılmamıştır. Odanacatib artmış kollajenaz aktivitesine yol açan bir lizozomal sistin proteaz olan Katepsin K'nın inhibitörü olup, osteoklast yaşam süresini etkilemeden sadece fonksiyonunu baskılayarak etki göstermektedir. Böylece, osteoblast-osteoklast iletişimini ve kemik formasyonunun korunmasını da sağlamış olur. ONO-5334, bir diğer katepsin-K inhibitörüdür. Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü OCEAN çalışmasında ONO grubunda omurga ve kalça KMY'de belirgin artış gözlemlenmiştir (18).

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kemiklerde yavaş yavaş ilerleyen, fark edilmezse kırıklara yol açan osteoporoz, kırıkla beraber kronik ağrı, deformite, öfke, anksiyete, depresyon, hareketsizlik ve sosyal yalıtım gibi durumları da beraberinde getirmektedir. Bu yüzden osteoporoz gelişimi önlenmeli, erken tanısı, uygun ve yeterli tedavisi mutlaka yapılmalı, toplum çok iyi bir şekilde bilgilendirilmeli ve kırık riski azaltılmalıdır (47).

Osteoporoz tedavisi kırık oluşumunu önlemeyi, kırık ve iskelet deformatitesine bağlı semptomlar ile mortalite ve morbiditeyi azaltmayı amaçlar ve bu bağlamda OP tedavisini planlarken kemik kütlesinin korunması, ağrının, yeni kırık insidansının azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir (15, 16). Egzersiz kemik kütlesinin korunmasında oldukça etkilidir, bu nedenle düzenli olarak yürüyüş ve egzersiz yapılmalıdır (15). Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri de yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir ve gerekli görülen durumlarda tedavi şekli olarak belirlenebilir (18). T-skoru -1.50 ve daha düşük ve osteoporoz için risk faktörleri olan hastalarda ilaç tedavisi, T-skoru -2.00 ve daha düşük olan bütün hastalara ise spesifik osteoporoz ilaç tedavisi NOF tarafından önerilmektedir (18).

Maksimum kemik kütlesine ulaşmak ve korumak için dengeli beslenerek kalsiyum alımı sağlanmalıdır (17). Osteoporozla ilgili kırık riskini düşüren kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir (20) ve günlük kalsiyum alımı önerilen 1200 mg'lık miktarın altında ise artırılmalıdır. Ayrıca kalsiyumun biyoyararlanımı için yeterli D vitamini alınmasına dikkat edilmelidir. (15, 21).

Kemikte hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristallerine bağlanarak yan zincirlerinde değişiklik yaparak etki eden bifosfanatlar kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde büyük rol oynar (25). Etidronat, klodronat, tiludronat, alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat tedavide en yaygın kullanılan ilaçlardır (22, 23).

Stronsiyum Ranelat ise kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyararak çift etki mekanizmasına sahiptir. Yan etkilerinin düşük olması nedeniyle postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozu tedavisinde tercih edilmektedir (18).

Osteoporoz riskini azaltmasına rağmen uzun süre devam edildiğinde sağlığı olumsuz etkileyen hormon replasman tedavisine (32) alternatif olarak SERM grubu ilaçların kullanımı önerilmektedir (35, 36).

PTH hormonu kalça ve lomber omurgada KMY'yi arttırdığı için kırıklarda, kortikosteroide bağlı osteoporoz tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (41, 42, 43).

Osteoporoz yol açtığı kırıklarla yaşam kalitesini düşürmekte, ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır. Tanı, tedavi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaların takibi olmak üzere tüm aşamaları önemle ele alınması gereken bir kemik hastalığıdır. Tedavi gerekmeyen hastalar izlenmeli, medikal tedavi başlanan hastalarda KMY ve laboratuvar tetkikleri iki yılda bir veya daha kısa sürede yapılmalıdır. Her hasta için en uygun tedavi seçilmeli, ve osteoporoz tedavisinde kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilacın ayrıca kemik formasyonunu da sağlaması tercih edilmelidir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon yöntemleri de etkisini göstermektedir. Boyda kısalma devam ettiğinde, yeni sırt ağrısı görüldüğünde, postural değişikliklerde, ilaç tedavisinin kesildiği dönemlerde

hastalar yeniden değerlendirilmeli, her yıl tedavi yöntemi gözden geçirilmeli ve yan etkileri değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sünbuloğlu G.; Osteoporoz Osteoartrit ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Antalya. 1999; s:1.
2. Eminov E.;Ratlarda Oluşturulan Cerrahi Menapozla Bağlı Osteoporoz Modelinde Exenatide (Glukagon Like Peptid 1 Reseptör Agonisti) Replasmanının Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. İzmir.2014;s:10.
3. Öncel F.,Osteoporoz Hastalarında İbandronik Asit Tedavisinin Serum Ve Sinovyal Sıvıda Kemik Yapım Ve Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Şanlıurfa. 2012;s:1.
4. Çarlı A.,Diz Osteoartritli Kadın Hastalarda Osteoporozun Femoral Kıkırdak Kalınlığı ile İlişkinin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi.Uzmanlık Tezi. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Servis Şefliği. İstanbul. 2012; s:2.
5. Gordon A.L.,Masud T., Gladman J.,Now that We Have a Definiton for Physical Frailty, What Shape Should Frailty Medicine Take?. Age and Ageing. 2014;43(1);s:8-9.
6. Ünver G.,Osteoporoz Tanısı Almış Yaşlı Kadınlarda Ağrı ve Kırılmanın İncelenmesi.Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 2015;s:1-5.
7. Riggs L. B., Melton L. J., Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management.Lippincott Publishing. 1995; s:335-350.
8. Gülbahar A.,Postmenopozal Osteoporozda Metabolik Problemler ve Kemik Mineral Dansitometresi ile Serum Bor Düzeylerinin İlişkisi.Tıpta Uzmanlık Tezi.Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Ankara. 2011; s:19.
9. Cooper C., O'Neill TW., Silman A.,The Epidemiology of Vertebral Fractures.European Vertebral Osteoporosis Study Group. Bone. 1993;14(1); s:589-597.
10. Demir A.,Postmenopozal Kadınlarda Frax Skoru Kullanılarak On Yıllık Majör Osteoporotik ve Kalça Kırık Riskinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Konya. 2011;s:29.
11. Tekin Y.,Bozdemir AE., Barutçuoğlu B.,Osteoporoz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Göstergeler.Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2005;3(2);s:73-83.
12. Bayrak C., Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum Sklerostin, Dickkopf-1(Dkk-1), Osteoprotegerin (Opg)/Nükleer Faktör Kappa B Ligandının Reseptör Aktivatörü (Rankl) Düzeyleri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Eskişehir.2014; s:47.
13. Koçkar T.,Turner Sendromlu Hastalarda Osteoporoz Sıklığı ve Östrojen Replasman Tedavisi için Optimal Başlama Yaşının Tespiti. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2011;s:34.
14. Bartl R., Frisch B.,Osteoporoz, Ed: Tan AA.Türkiye Klinikleri. 2006;1(1);s:1-24.
15. Yavuz D., Akalin A. Alış M., ve arkadaşları,Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dergisi. 2017;12;s:40.
16. İbaş E., Osteoporoz Hasta Takip Sisteminin Osteoporozlu Hastaların Tedavi Uyumu ve Yaşam Kalitesine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Gaziantep. 2012; s:7.
17. Akkaya F.,Beslenmenin Osteoporozdan Korunma ve Tedavi ile İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı. Konya. 2006;s: 21.
18. Sindel D., Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz tedavisi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2013;59; s:330-337.
19. [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(93\)90218-E/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(93)90218-E/pdf) Erişim tarihi: 25.05.2018
20. Rodriguez-Martinez M., Garcia-Cohen EC., Role of Ca²⁺ and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Pharmacol Ther. 2002;93(1);s:37-49.
21. Fraser DR., Vitamin D. Lancet. 1995;345(8942);s:7-104-107.

22. Hausemann H.J., Rizzoli R., A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2003;14(1);s:2-12.
23. Gündüz E., Hipertiroidide Osteoporoz Sıklığı, Osteoporozu olan Hipertiroidili Hastalarda Osteoporoz Tedavi Şemalarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Eskişehir. 2004; s:20.
24. Van Der V., Geusens PP., Dinant GJ., Risk Factors for Osteoporosis Related to Their Outcome Fractures. *Osteoporosis International*. 2001;12(8);s:630-638.
25. Ataoğlu M.B., Osteoporoz Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kemik Yıkım Ürünleri ve Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümünün Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı. Ankara. 2009;s:19-22.
26. Bonjour J.P., Ammann P., Rizzoli R., Importance of Preclinical Studies in the Development of Drugs for Treatment of Osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporosis International*. 1999;9(5);s:379-393.
27. Ünal M., Aksoy Yazgan A., Güler S., Osteoporozda Güncel Tedavi. *ACU Sağlık Bilim Dergisi*. 2016;1;s:20-27.
28. Lane J.M., Riley E.H., Wirganowicz P.Z., Osteoporosis Diagnosis and Treatment. *JBJS*. 1996;78(4);s:618-632.
29. Reginster JY., Deroisy R., Jupsin I., Strontium Ranelate: A New Paradigm in the Treatment of Osteoporosis. *Drugs Today*. 2003;39(2);s:89-101.
30. Marie PJ., Strontium Ranelate: A Physiological Approach for Optimizing Bone Formation and Resorption. *Bone*. 2006;38(2);s:10-14.
31. Özkanlı U., Osteoporoz Hastalarında Stronsiyum Ranelat Tedavisinin Serum ve Sinoviyal Sıvıda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Şanlıurfa. 2011;s:47-49.
32. Tıraş B., Kurdoğlu M., Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2004;13(9);s:332-334.
33. Şen E., Saruhan A., Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi ile ilgili Kanıta Dayalı Çalışmalar. *Aile ve Toplum Dergisi*. 2010;5(20);s:45-51.
34. Yücesoy İ., Çakıroğlu Y., Menopoz ve Postmenopoz., *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji*, Ed: Çiçek N., Mungan T., Güneş Tıp Kitabevi. 2007;5;s:20.
35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2482152/> Erişim tarihi: 30.04.2018.
36. Ağardan Mutlu N.B., SERM (Selective estrogen receptor modulators) Grubu Raloksifen ve Tamoksifen İçeren Yeni İlaç Şekilleri Üzerine Çalışmalar. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı. Ankara. 2013;s:18.
37. Miclea RD., Varma PR., Peng A., Development and Characterization of Lipidic Cochleate Containing Recombinant Factor VIII. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1768(11);s:2890-2898.
38. Bryant HU., Mechanism of Action and Preclinical Profile of Raloxifene, a Selective Estrogen Receptor Modulation. *Endocrine&Metabolic Disorders*. 2001;2(1);s:129-138.
39. Kayaalp O., Kalsiyotropik ilaçlar, *Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş. 8. Baskı*. Ankara. 2002;2;s:1350-1351.
40. Atbinici, H., Osteoporozlu Hastalarda Tedavi Amaçlı Verilen Salmon Kalsitonin'in Serum ve Sinovial Sıvıdaki Kemik Yapım/Yıkım Markırları Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Şanlıurfa. 2011;s:44-46.
41. Rosen CJ., What's New with PTH in Osteoporosis: Where Are We And Where Are We Headed?. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2004;15(5);s:229-233.
42. Oral, R., Overektomi Uygulanmış Siçanların Tibialarında Oluşturulan Kemik Defektinde Sistemik Parathormon Tedavisinin ve Lokal Kemik Greftlerinin Kemik Yapım Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul. 2008; s:43-46.
43. Tanakol R., Fizyopatolojik Etmenler, Osteoporozda Kemik Kalitesi, Ed: Kutsal Y.G., 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2004;s:3-70.
44. Arasil T., Apoptozis ve Osteoporoz, Osteoporozda Kemik Kalitesi, Ed: Kutsal Y.G., 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2004;s:153-165.

45. Akarırmak Ü., Özkul İ., Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon (PTH). Türk Osteoporoz Dergisi. 2002;8(1);s:42-48.
46. İlhan M. Ekinci İ. Karaman Ö., Turgut S., Taşan E., Paratiroid Karsinomlu Olgu Sunumu: Dirençli Hiperkalseminin Denosumab ile Hızlı Kontrolü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2017;27(1);s:57-60.
47. Kutlu M., Kemik doku ve fizyolojisi, Tüm yönleriyle osteoporoz. Ed: Yılmaz C., 1.baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 1997;s:5-29.