

Osteoporoz için Çeşitli İlaçlı Tedavi Seçeneklerinin Etkinliği Üzerine Bir Meta-analiz

A Meta-analysis on the Efficacy of Various Medicated Treatment Options for Osteoporosis

Nurmuhammet TAŞ¹

ÖZ

Bu meta-analizin amacı, osteoporoz için farklı tedavi seçeneklerini gözden geçirmek ve değerlendirmek, etkinliklerini incelemektir. Özellikle, osteoporoz tedavisinde D vitamini, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat, teriparatid ve raloksifenin kullanımının tedavi sürecindeki etkinliği araştırılmaktadır. Bu amaçla mevcut araştırmaların harmanlanarak yorumlanmasına olanak sunan meta-analiz yöntemi kullanılmıştır. Çalışmaya 10 birincil çalışma dâhil edilmiştir. Çalışma, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgularımız, osteoporoz ilaçlarının bu parametreler üzerinde genel bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Osteoporoz ilaçlarının birleştirilmiş etki büyüklüğü -1,53 (CI: -3,00 ila -0,07) olarak hesaplanmıştır. Serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri için ayrı ayrı yapılan analizlerde de bu ilaçların olumlu etkileri tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, D Vitamini, Odanacatib, Osteoporoz tedavisi, Teriparatid,

ABSTRACT

This meta-analysis aims to review and evaluate different osteoporosis treatment options and examine their efficacy. In particular, the effectiveness of vitamin D, bisphosphonates, odanacatib, neridronate, teriparatide, and raloxifene in the treatment of osteoporosis is investigated. For this purpose, the meta-analysis method, which allows the existing studies to be collated and interpreted, was used. Ten primary studies were included in the study. The study aimed to evaluate the effect of osteoporosis drugs on serum phosphate, sCTX, and serum 25(OH)D values. Our findings show that osteoporosis drugs have an overall effect on these parameters. The pooled effect size of osteoporosis drugs was calculated as -1.53 (CI: -3.00 to -0.07). Separate analyses for serum phosphate, sCTX, and serum 25(OH)D values also showed positive effects of these drugs.

Keywords: Bisphosphonate, Odanacatib, Osteoporosis treatment, Teriparatide, Vitamin D

¹Uzm. Dr., Nurmuhammet TAŞ, Erzurum Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, nu_mu_ta_@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8033-4208

GİRİŞ

Osteoporoz, dünya çapında milyonlarca insanı, özellikle de 50 yaşın üzerindeki kadınları etkileyen bir hastalıktır. Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize bir hastalıktır ve kırık riskinin artmasına ve diğer komplikasyonlara yol açabilir. Neyse ki, osteoporoz için D vitamini, bifosfonatlar (minodronat, alendronat), odanacatib, neridronat, teriparatid ve raloksifen dâhil olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak, bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği sağlık uzmanları arasında tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Özellikle, osteoporoz tedavisinde D vitamin, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat, teriparatid ve raloksifenin kullanımının tedavi sürecindeki etkinliği araştırılmaktadır. Mevcut kanıtların kapsamlı bir analiziyle, osteoporoz için çeşitli tedavi seçeneklerinin etkinlik ve güvenilirliğinin daha iyi anlaşılmasını hedefliyoruz.

Osteoporoz tedavisi, hastalığın ve altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde ilerlemiştir.¹ Osteoporozu tedavi etmek için çeşitli ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri ve hormonal tedaviler mevcuttur.² Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar iki kategoriye ayrılabilir; antirezorptif ilaçlar ve anabolik ilaçlar. Antirezorptifler kemik rezorpsiyon oranını azaltırken, anabolikler kemik oluşumunu kemik rezorpsiyonundan daha fazla artırır.¹ Alendronat, risedronat, kalsitonin ve raloksifen gibi ilaçlar kemikleri güçlendirmek için kullanılabilir.³ Ayrıca makalede osteoporoz tedavi seçeneklerinin maliyet etkinliği de tartışılacaktır.¹ Ayrıca, hekimler daha fazla kemik kaybını önlemek için düzenli egzersiz, kalsiyum ve D vitamini açısından zengin bir diyet ve düşmelerin önlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerebilir.³ Osteoporozun tedavi edilemeyeceğini, ancak yönetilebileceğini unutmamak önemlidir.² Ayrıca, osteoporoz ilaçları için birçok seçenek vardır ve osteoporozu tedavi etmek için doktor tarafından ilaçlar reçete edilebilir.⁴

Osteoporozun kemik kaybına ve kırıklara karşı korunmak için ek tedavi gerektirdiğini de unutmamak gerekir.⁴ İncelenmekte olan kılavuzlar hem erkeklerde hem de kadınlarda osteoporoz tedavisi içindir ve bu ilaçlar kemik gücünün yeniden oluşturulmasına yardımcı olabilir.⁵

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçlardır. Bu ilaçlar arasında alendronat ve risedronat bulunmaktadır ve bunların tümü, enflamatuvar durumları tedavi etmek için uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren erkek ve kadınlarda steroid kaynaklı osteoporozu tedavi etmek için onaylanmıştır.⁴ Seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan raloksifen de postmenopozal osteoporozu önlemek ve tedavi etmek için kullanılır.⁴ Günlük tablet olarak alınır ve osteoporozu tedavi etmek için mevcut olan tek SERM'dir.⁶ Menopoz sonrası kadınlar için önerilmektedir. Öte yandan, osteoporoz tedavisinde D vitamini, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat ve teriparatidin etkinliği hakkında bilgi bulunmamaktadır.^{1,4,6} Teriparatid osteoporoz tedavisinde kullanılan anabolik bir ajandır ve glukokortikoid kaynaklı osteoporozu olan hastalarda omurga ve kalçadaki BMD'yi artırmada ve yeni vertebral kırıkları azaltmada alendronattan daha etkili olduğu bulunmuştur.^{1,7} Ayrıca, teriparatidin osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda yeni vertebral ve nonvertebral kırıkları azalttığı ve vertebral, femoral ve tüm vücut BMD'sini artırdığı gösterilmiştir.¹ Odanacatib, neridronat ve raloksifen de osteoporoz tedavisinde kullanılan anabolik ajanlardır, ancak etkinlikleri hakkında bilgi bulunmamaktadır.⁷

Osteoporoz için farklı tedavi seçeneklerinin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin mevcut kanıtlar çok geniştir ve hızla artmaktadır.¹⁰ Alendronat ve risedronat, hafif veya orta derecede kırık riski olan kişiler için uygun birinci basamak seçeneklerdir.¹ İbandronat ve raloksifen, hafif veya orta derecede kırık riski olan kişiler için alternatif olarak kabul edilir. Postmenopozal

kadınlarda osteoporozun tedavisi veya önlenmesi için osteoporoz ilaçlarının kombinasyon tedavisi, destekleyici verilerin sınırlı olması, artan maliyet ve potansiyel artan yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Denosumab, teriparatid ve zoledronik asit, daha önce kırık öyküsü olan veya yüksek kırık riski göstergeleri olanlarda ilk basamak kullanım için önerilmektedir. Teriparatid ve ardından antirezorptif bir ilacın ardışık tedavisi desteklenmektedir.¹ Oral tedaviyi kullanamayanlar için teriparatid, denosumab veya zoledronik asit düşünülmelidir. Raloksifen veya ibandronat, omurgaya özgü etkinlik için başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir.¹ Güvenli ve etkili tedavilerin varlığına rağmen, osteoporoz, hastalığın yaygınlığının yeterince tanınmaması, diğer sağlık önceliklerine odaklanması ve birçok sağlık sisteminde osteoporoz riski taşıyan hastaları belirlemeye yönelik süreçlerin olmaması nedeniyle yetersiz teşhis edilmeye ve yetersiz tedavi edilmeye devam etmektedir.¹⁰ Antirezorptif tedavilerin nadir görülen yan etkilerine ilişkin endişeler, osteoporoz ilaçlarının yeterince kullanılmamasına katkıda bulunmuştur.¹⁰ Bununla birlikte, yaşlanan çalışma popülasyonunda enfeksiyon ve malignite gibi advers olayların insidansı zaman içinde düşük kalmıştır ve 10 yıla kadar uzun süreli denosumab tedavisi, iskelet advers olayları ile karşılaştırıldığında kırıkları önlemede olumlu fayda / risk profili göstermiştir, bu da osteoporoz tedavisinin faydalarının yüksek kırık riski olan hastalarda risklerden çok daha ağır bastığını düşündürmektedir.¹⁰ Bu araştırma makalesi, antirezorptif ve anabolik ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri ve hormonal tedaviler de dahil olmak üzere osteoporoz için mevcut çeşitli tedavi seçeneklerine genel bir bakış sunmaktadır. Çalışma, osteoporozun erken tanı ve tedavisinin önemini yanı sıra hastanın yaşı, alta yatan sağlık koşulları ve kırık riskine göre kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Makalenin tartışma bölümü, alendronat, risedronat, kalsitonin ve raloksifen gibi farklı ilaçların kemikleri güçlendirmedeki ve kırık riskini azaltmadaki etkinliğine ve güvenilirliğine ışık tutuyor.

Ayrıca, osteoporoz için en çok önerilen birinci basamak tedavi seçeneğinin bifosfonat olduğunu, bunu denosumab, teriparatid ve daha önce kırık öyküsü olan veya yüksek kırık riski olanlar için zoledronik asidin izlediğini belirtmektedir. Bununla birlikte, çalışma antirezorptif tedavilerin nadir görülen yan etkileri ve osteoporoz ilaçlarının yeterince kullanılmaması konusundaki endişeleri kabul etmektedir. Ayrıca, osteoporoz tedavisinde D vitamini, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat ve teriparatidin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğinin altını çizmektedir. Genel olarak, bu çalışma osteoporoz tedavisi alanında süregelen bilgi birikimine katkıda bulunmakta ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Osteoporoz, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir kemik hastalığıdır. Hastalık, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısal olarak bozulması ile karakterize olup kırık riskinin artmasına neden olur. Bu hastalıkla mücadele etmek için D vitamini, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat, teriparatid ve raloksifen gibi çeşitli tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedavilerin varlığına rağmen, her birinin etkinliği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, bu karşılaştırmalı çalışma bu osteoporoz tedavilerinin etkinliğini değerlendirmeyi ve aralarında önemli farklılıklar olup olmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bu araştırma, bu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayan serum 25(OH)D, serum phosphate ve sCTX seviyeleri gibi kemik döngüsünü gösteren biyobelirteçlere odaklanmaktadır. Nihayetinde bu meta-analiz osteoporoz için farklı tedavi seçeneklerini gözden geçirmek ve değerlendirmek, etkinliklerini incelemektir. Özellikle, osteoporoz tedavisinde D vitamini, bifosfonatlar, odanacatib, neridronat, teriparatid ve raloksifenin kullanımının tedavi sürecindeki etkinliği araştırılmaktadır. Osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri

üzerindeki etkisini değerlendirmeyi | amaçlamıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın yöntemi, farklı araştırmaların sonuçlarını sentezlemek ve genel bir sonuca ulaşmak için kullanılan güçlü bir araştırma yöntemi olan meta analizi içermektedir. Meta analiz, benzer araştırma sorularına yanıt arayan farklı çalışmaların verilerini toplar, bunları analiz eder ve sonuçları bir araya getirir. Bu süreç, literatürdeki tutarlılık ve çelişkileri değerlendirmek, daha geniş bir perspektif sunmak ve mevcut bilgiyi derinleştirmek için önemlidir. Meta analizin yapısal bir yaklaşım gerektirdiği ve dikkatlice seçilmiş kriterlere dayandığı unutulmamalıdır. Bu, sağlam bir analitik çerçevenin benimsenmesini ve tarafsız sonuçlara ulaşılmasını sağlar.

Arama Stratejisi

Bu meta-analiz, Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) tarafından önerilen ögeler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu meta-analizde ("osteoporosis treatment") AND ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "quasi-experimental" OR "pre-post study" OR "RCT" OR "experimental") sorgusu kullanılarak, PubMed ve Web of Science taranmıştır. Arama dönemi, her bir veri tabanının başlangıcından 18 Haziran 2023 tarihine kadar sürmüştür.

Dâhil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Dâhil edilme kriterleri şu şekildedir: (1) randomize kontrollü çalışmalar; (2) osteoporozlu hastaları içeren çalışmalar; (3) oral ilaç kullanımı ve plasebo uygulamasını içeren müdahaleler; (4) plasebo ile kontrol edilen deneyler. Dışlama kriterleri aşağıdaki gibiydi: (1) takip süresinden ve müdahalelerden veya sonuçlardan bahsetmeyen çalışmalar; (2) hayvan deneyleri (3) tam metin ve verilerin çıkarılmadığı çalışmalar. Sürece ilişkin veriler Şekil 2’de sunulmuştur.

Veri Gözlem Göstergeleri

Kullanılan göstergeler şunları içermektedir: (1) Serum phosphate (2) tip I kollajenin serum C-telopeptidleri (sCTX) (3) Serum 25(OH)D döngüsünün biyokimyasal belirteçleri.

Veri Çıkarımı ve Literatür Kalite Değerlendirmesi

İki alan uzmanı toplanan alan yazını bağımsız olarak taramış ve önceden belirlenmiş kriterlere göre veri çıkarmıştır. Çıkarılan veriler ağırlıklı olarak ilk yazar, yayın yılı, örneklem büyüklüğü, takip süresi, müdahale ve kontrol ölçümleri ve dâhil etme göstergelerini içeriyordu. Orijinal veriler sağlanmadıysa veya eksikse, ilgili tablolarından veri elde etmek veya ölçmek için çalışma yazarlarıyla iletişime geçtik. Ayrıca, Cochrane Sistemik İncelemeler El Kitabı, randomizasyon, tahsisat gizleme, körleme, ölçüm körleme, veri bütünlüğü, seçim raporlaması ve diğer yanlılık değerlendirmelerine dayalı olarak dâhil edilen çalışmaların kalitesini belirlemek için kullanılmıştır. İki alan uzmanının fikir ayrılığına düştüğü durumlarda bir uzlaşmaya varılmaya çalışılmış ya da gerekirse üçüncü bir uzmanın görüşüne başvurulmuştur. Literatürün kalitesi Revman 5,4 kullanılarak değerlendirilmiştir.

Verilerin Analizi

Meta-analiz için Meta Essentials kullanılmıştır. Heterojenlik için I^2 testleri yapılmıştır. Dâhil edilen çalışmalar homojen ise ($I^2 < 50$), havuzlanmış istatistikler bir fixed-effects modeli kullanılarak hesaplanmıştır; ancak, dâhil edilen çalışmalar arasında heterojenlik belirgin ise ($I^2 > 50$), havuzlanmış istatistikler bir random-effects modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Analiz sonuçlarını bir orman grafiği olarak göstermek için, her ikisi de %95 güven aralığı (CI) ile birlikte istatistiksel veriler için ağırlıklı ortalama fark ve göreceli risk kullanılmıştır. Meta-analiz sonuçlarının

$p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Literatür için Arama Sonuçları

Tüm veri tabanlarından potansiyel olarak ilgili toplam 332 makaleye ulaşılmıştır. Bunlardan 218'i başlıklar ve özetler tarandıktan sonra elenirken, kalan 114 makalede yer alan hayvan deneyleri ve konu uyumsuzluğu olan çalışmalar çıkarıldıktan sonra geriye 51 adet çalışma kalmıştır. 51 adet makale tam metin olarak okunmuş ve placebo kontrol grubunun olmadığı çalışmalar ile meta-analize uygun veri olmayan çalışmalarda elenmiştir. Geriye 10 adet çalışma kalmış ve meta-analize dâhil edilmiştir. Bu 10 adet birincil çalışmadan 24 adet bağımsız müdahale bu meta-analizde veri olarak kullanılmıştır.

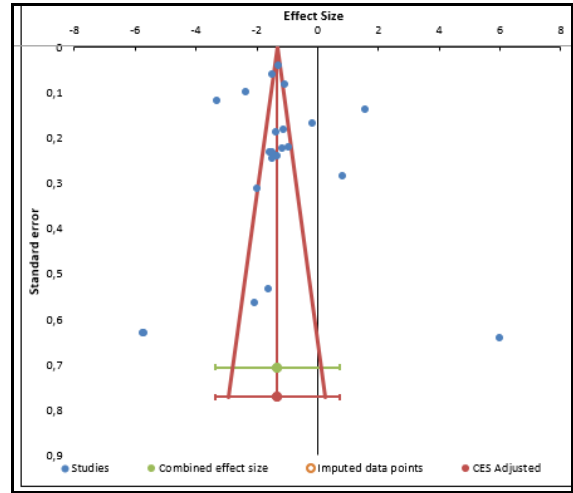
Seçilen Çalışmaların Kalite Güvencesi

Seçilen çalışmalar Revman 5.4 yazılımı ile rastgele dizi oluşturma, tahsisat gizleme, katılımcıların kör edilmesi, sonuç değerlendirmesinin kör edilmesi, değerlendirme ölçeğinin geçerliliği, eksik sonuç verileri ve seçici raporlama açısından değerlendirilmiştir.

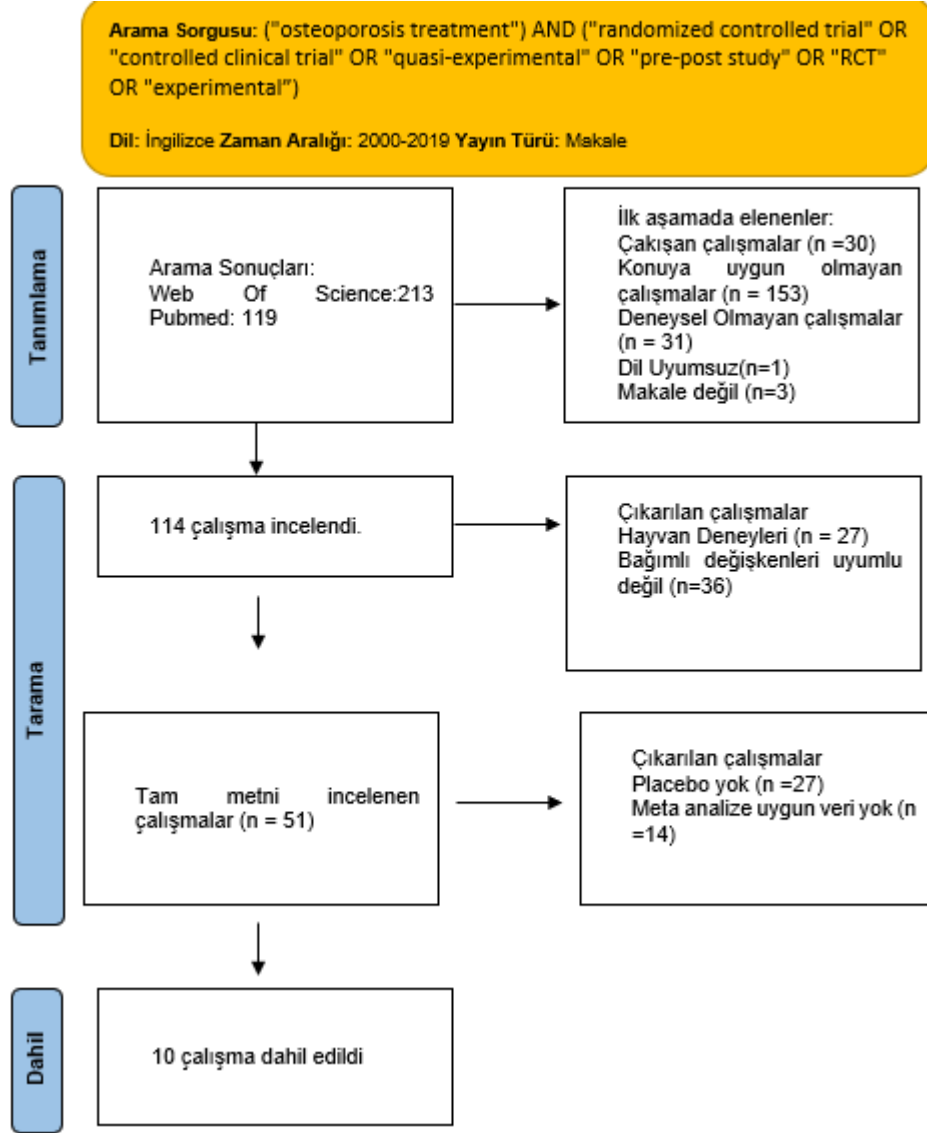
Yayın Yanlılığı

Hesaplanan ES'lerde yayın yanlılığı olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan huni grafiği sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Ayrıca, yayın yanlılığını değerlendirmek için trim-and-fill prosedürü

Duval ve Tweedie, (2000), Begg ve Mazumdar'ın (1994) sıra korelasyon testi, Egger ve diğerlerinin (1997) regresyon testi, Rosenthal'ın (1979) Fail-Safe N ve Fisher'ın (1932) Fail-Safe N testleri kullanılmıştır.²¹⁻²⁵ Şekil 1'deki Huni Grafiğinde görüldüğü gibi, ES'ler simetrik bir dağılım göstermiştir ve trim ve fill yöntemi de emsal veri noktaları önermemiştir. Ayrıca, Egger Regresyon testi ($p=0,83$, $t=0,21$) ve Begg & Mazumdar sıra korelasyon testi ($p=0,19$, $z=-1,29$, Kendall's Tau $a=-0,19$) anlamlı değildi. Rosenthal'ın Fail-Safe N testi sonucuna göre, ortalama 12924 yeni sonuç ve Fisher'ın Fail-Safe N testine göre 13197 yeni sonuç, genel etki boyutunu istatistiksel olarak önemsiz kılmak için dâhil edilmelidir. Tüm bu sonuçlar, meta-analizde potansiyel yayın yanlılığının düşük olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 1. ES Huni Grafiği



Şekil 2. Meta-analiz Sürecinin PRISMA Akış Şeması

BULGULAR VE TARTIŞMA

Birleştirilmiş Etki

Hedges'in g değerine göre, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki genel etki büyüklüğü 0,41 standart hata ile $g = -1,53$ (CI: -3,00 -0,07) olmuştur. Bu sonuca göre osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerinde çok geniş düzeyde bir etkiye sahiptir. Hesaplanan her bir bağımsız ES (g değeri) ve ilgili istatistikler Tablo 1'de sunulmuştur. Q-değeri $p < 0,001$ ile 1180,09 ve genel ES için $I^2 = 998,05$ olarak hesaplanmıştır, bu da birincil çalışmalarını etkileyen çeşitli faktörleri

ve ES'lerin yüksek düzeyde heterojen olduğunu göstermektedir.

Serum Phosphate

Hedges'in g değerine göre, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate değerleri üzerindeki genel etki büyüklüğü 0,27 standart hata ile $g = -1,71$ (CI: -2,38 -1,04) olmuştur. Bu sonuca göre osteoporoz ilaçlarının serum phosphate değerleri üzerinde çok geniş düzeyde bir etkiye sahiptir. Hesaplanan her bir bağımsız ES (g değeri) ve ilgili istatistikler Tablo 1'de sunulmuştur. Q-değeri $p < 0,001$ ile 153,82 ve genel ES için $I^2 = 96,10$ olarak hesaplanmıştır,

bu da birincil çalışmaları etkileyen çeşitli faktörleri ve ES'lerin yüksek düzeyde heterojen olduğunu göstermektedir.

Serum 25(OH)D

Hedges'in g değerine göre, osteoporoz ilaçlarının Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki genel etki büyüklüğü 0,39 standart hata ile $g=-1,22$ (CI: -2,12-0,31) olmuştur. Bu sonuca göre osteoporoz ilaçlarının Serum 25(OH)D değerleri üzerinde çok geniş düzeyde bir etkiye sahiptir. Hesaplanan her bir bağımsız ES (g değeri) ve ilgili istatistikler Tablo 1'de sunulmuştur. Q-değeri $p<0,01$ ile 596,64 ve genel ES için $I^2=98$ olarak hesaplanmıştır, bu da birincil çalışmaları etkileyen çeşitli faktörleri ve ES'lerin yüksek düzeyde heterojen olduğunu göstermektedir.

sCTX

Hedges'in g değerine göre, osteoporoz ilaçlarının sctx değerleri üzerindeki genel etki büyüklüğü 1,28 standart hata ile $g=-1,03$ (CI: -4,06 1,99) olmuştur. Bu sonuca göre osteoporoz ilaçlarının sCTX değerleri üzerinde çok geniş düzeyde bir etkiye sahiptir. Hesaplanan her bir bağımsız ES (g değeri) ve ilgili istatistikler Tablo 1'de sunulmuştur. Q-değeri $p<0,01$ ile 292,34 ve genel ES için $I^2=97,6$ olarak hesaplanmıştır, bu da birincil çalışmaları etkileyen çeşitli faktörleri ve ES'lerin yüksek düzeyde heterojen olduğunu göstermektedir.

Tablo 1.Kullanılan İlaçlar ve Etki Büyüklükleri Düzeyi

Çalışma	Kullanılan İlaç	Kullanım Şekli	ES	Etki Düzeyi	CI LL	CI UL	Weight
Adami vd. (2008) ¹¹	Neridronate	12,5 mg	-0,96	Büyük	-1,40	-0,52	13,00%
Adami vd. (2008) ¹¹	Neridronate	50 mg	-1,55	Çok Büyük	-2,01	-1,08	12,97%
Anastasılakis vd. (2007) ¹² (3 months)	Teriparatide	20 g daily	0,84	Büyük	0,27	1,42	12,87%
Anastasılakis vd. (2007) ¹² (3 months)	Teriparatide	20 g daily	5,98	Aşırı Büyük	4,69	7,27	11,67%
Anastasılakis vd. (2007) ¹² (6 months)	Risedronate	35 mg weekly	-5,72	Aşırı Büyük	-6,99	-4,45	11,71%
Anastasılakis vd. (2007) ¹² (3 months)	Risedronate	35 mg weekly	-5,72	Aşırı Büyük	-6,99	-4,45	11,71%
Deal vd. (2005) ¹³	Raloxifene	60 mg daily	-0,18	Çok Küçük	-0,51	0,16	13,08%
sCTX			-1,03	Büyük	-3,55	1,48	2,97%
Matsumoto vd. (2009) ¹⁴	Minodronate	1 mg daily	-2,35	Aşırı Büyük	-2,55	-2,16	12,08%
Grimness vd. (2011) ¹⁵	D-vitami	6,500 IU	1,57	Çok Büyük	1,30	1,84	11,92%
McClung vd. (2019) ¹⁶ loft	Odanacatib	50 mg	-1,29	Çok Büyük	-1,37	-1,21	12,22%
McClung vd. (2019) ¹⁶ loft e	Odanacatib	50 mg	-1,48	Çok Büyük	-1,60	-1,36	12,19%
Binkley vd. (2007) ¹⁷	D-vitami	D5600a	-1,05	Büyük	-1,22	-0,89	12,13%
Kumagai vd. (2020) ¹⁸	Teriparatide	twice-weekly 28,2-µg	-2,05	Aşırı Büyük	-3,21	-0,88	8,39%
Kumagai vd. (2020) ¹⁸	Teriparatide	twice-weekly 28,2-µg	-1,61	Çok Büyük	-2,72	-0,51	8,66%
Deal vd. (2005) ¹³	Raloxifene	60 mg daily	-1,12	Büyük	-1,48	-0,76	11,69%
Fard vd. (2019) ¹⁹	Alendronate	70 mg/week	-1,98	Çok Büyük	-2,60	-1,35	10,73%
Serum 25(OH)D			-1,22	Aşırı Büyük	-1,99	-0,45	31,67%
Rossini vd. (2000) ²⁰	Alendronate	Weekly 10 mg	-1,30	Çok Büyük	-1,78	-0,82	14,14%
Rossini vd. (2000) ²⁰	Alendronate	Cyclical	-1,50	Çok Büyük	-1,99	-1,01	14,11%
Adami vd. (2008) ¹¹	Neridronate	12,5 mg	-1,49	Çok Büyük	-1,96	-1,02	14,17%
Adami vd. (2008) ¹¹	Neridronate	25 mg	-1,48	Çok Büyük	-1,95	-1,02	14,19%
Adami vd. (2008) ¹¹	Neridronate	50 mg	-1,48	Çok Büyük	-1,94	-1,02	14,20%
Binkley vd. (2007) ¹⁷	D-vitami	D5600a	-3,31	Aşırı Büyük	-3,55	-3,07	14,75%
Deal vd. (2005) ¹³	Raloxifene	60 mg daily	-1,35	Çok Büyük	-1,73	-0,98	14,45%
Serum Phosphate			-1,71	Çok Büyük	-2,25	-1,18	65,36%
Birleştirilmiş Etki Büyüklüğü			-1,53	Çok Büyük	-3,00	-0,07	

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgularımız, osteoporoz ilaçlarının bu parametreler üzerinde genel bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Osteoporoz ilaçlarının birleştirilmiş etki büyüklüğü -1,53 (CI: -3,00 ila -0,07) olarak hesaplanmıştır. Serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri için ayrı ayrı yapılan analizlerde de bu ilaçların olumlu etkileri tespit edilmiştir.

Bulgularımız, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki genel etkisini değerlendirmede önemli bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Hedges'in g değerine göre hesaplanan etki büyüklükleri ve güven aralıkları, ilaçların serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D seviyelerini düzenleme konusundaki potansiyel etkisini desteklemektedir.

Osteoporoz ilaçlarının serum phosphate değerleri üzerindeki etkisinin büyük olduğu gözlenmiştir (g = -1,71, CI: -2,25 ila -1,18). Bu sonuç, osteoporoz tedavisinde serum phosphate düzeylerinin önemli bir hedef olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, heterojenlik değerlerinin yüksek olması, birincil çalışmaların farklı özelliklere ve yöntemlere sahip olduğunu ve sonuçların bu nedenle çeşitlilik gösterebileceğini göstermektedir.

Haftalık 10 mg dozda Alendronate kullanan katılımcıların serum phosphate seviyelerinde önemli bir düşüş olduğu belirtilmiştir.²⁰ Aynı şekilde, Alendronate kullanımının dönemsel olarak uygulandığı durumda serum phosphate seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, Alendronate'nin serum fosfat seviyelerini azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.²⁰ 12,5 mg, 25 mg ve 50 mg dozlarda Neridronate kullanan katılımcılar arasında serum fosfat seviyelerinde önemli bir düşüş gözlenmiştir.¹¹ Bu sonuçlar, Neridronate'nin serum phosphate seviyelerini azaltmada etkili bir ilaç olduğunu göstermektedir. D-vitamini kullanan katılımcılar arasında serum fosfat seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir.¹⁷ Bu sonuçlar, D-vitamini kullanımının serum phosphate seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir. Günlük 60 mg dozda Raloxifene kullanan katılımcıların serum phosphate seviyelerinde bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, Raloxifene'nin serum fosfat seviyelerini düşürebileceğini göstermektedir.¹³

Sonuç olarak, bu çalışmalar farklı ilaçların serum fosfat seviyeleri üzerindeki etkilerini

değerlendirmiş ve bu ilaçların serum phosphate seviyelerini düşürme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, osteoporoz ve benzeri sağlık sorunlarıyla ilgili tedavi seçeneklerini değerlendirirken göz önüne alınabilir. Ancak, bu sonuçların daha fazla araştırma ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekebilir.

sCTX değerleri üzerindeki etki büyüklüğü de dikkate değerdir (g = -1,03, CI: -4,06 ila 1,99). Neridronate kullanımının sCTX seviyelerini azalttığı görülmektedir.¹¹ Özellikle, 50 mg dozunun daha büyük bir etki düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, Neridronate'nin osteoporoz tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Teriparatide kullanımının sCTX seviyelerini artırdığı ve bu etkinin doza bağlı olarak değiştiği ortaya konulmuştur.¹² Yüksek dozlarda, Teriparatide'nin aşırı büyük bir etki düzeyine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Teriparatide'nin osteoporoz tedavisinde potansiyel bir tercih edilen tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir. Risedronate'in sCTX seviyelerini azalttığı ve bu etkinin haftalık 35 mg dozunda aşırı büyük olduğunu dikkat çekmektedir.¹² Risedronate'nin osteoporoz tedavisindeki etkinliği, bu sonuçlar ışığında değerlendirilmelidir. Raloxifene'nin ise sCTX seviyelerini çok küçük bir ölçüde azalttığı görülmektedir.¹³ Bu nedenle, Raloxifene'nin osteoporoz tedavisindeki rolü daha fazla araştırma gerektirebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmalar osteoporoz tedavisinde kullanılan farklı ilaçların sCTX seviyeleri üzerindeki etkilerini göstermektedir. Her bir ilacın etki düzeyi ve dozajı farklılık göstermektedir, bu da klinik uygulamada dikkate alınması gereken önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak, daha fazla araştırma yapılması ve bu sonuçların klinik uygulamalara nasıl yansıdığına daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Heterojenlik değerleri yüksek olması, sonuçların bazı çalışmalarda daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Bu heterojenliğin kaynakları, ilaçların farklı

dozları, kullanım şekilleri ve çalışma popülasyonları arasındaki farklılıklar olabilir.

Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki etki büyüklüğü de dikkate değerdir ($g = -1,22$, CI: $-1,99$ ila $-0,45$). D vitamini seviyelerinin düzenlenmesinin kemik sağlığı üzerindeki etkisi uzun süredir bilinmektedir. Bulgularımız, osteoporoz ilaçlarının bu parametreleri düzenleme konusundaki potansiyel etkisini desteklemektedir. Minodronate adlı ilacın kullanımı serum 25(OH)D seviyelerini azaltmıştır.¹⁴ D-vitamini takviyeleri Serum 25(OH)D seviyelerini artırmıştır.^{15,17} Bu sonuçlar, D-vitamini takviyelerinin osteoporoz riskini azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Odanacatib adlı ilacın serum 25(OH)D seviyelerini düşürdüğü ancak bu düşüşün kemik sağlığına olan etkisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Teriparatide, Alendronate ve Raloxifene kullanımı Serum

25(OH)D seviyelerini düşürmüştür.^{13,18,19} Bu veriler, farklı ilaçların veya takviyelerin Serum 25(OH)D seviyeleri üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin kemik sağlığına nasıl katkı sağlayabileceğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, her bir çalışmanın örneklem büyüklüğü, yöntemleri ve sonuçları arasındaki farklılıklar dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, osteoporoz ilaçlarının serum phosphate, sCTX ve Serum 25(OH)D değerleri üzerindeki etkileri, bu ilaçların kemik sağlığını desteklemedeki rolünü vurgulamaktadır. Ancak, heterojenlik değerlerinin yüksekliği, sonuçların çalışma özelliklerine ve metodolojilere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, ileri araştırmaların bu ilaçların etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemesi ve farklı faktörlerin sonuçlar üzerindeki etkisini anlamaya yönelik çalışmaların yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tu, K. N, Lie, J. D, Wan, C. K. V, Cameron, M, Austel, A. G, Nguyen, J. K. and Hyun, D. (2018). "Osteoporosis: a Review of Treatment Options". *Pharmacy and Therapeutics*, 43(2), 92-104.
2. Hopkins, R. B, Goeree, R, Pullenayegum, E, Adachi, J. D, Papaioannou, A, Xie, F. and Thabane, L. (2011). "The Relative Efficacy of Nine Osteoporosis Medications for Reducing the Rate of Fractures in Post-Menopausal Women". *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 1-16.
3. Srivastava, A. K, Vliet, E. L, Michael Lewiecki, E, Maricic, M, Abdelmalek, A, Gluck, O. and Baylink, D. J. (2005). "Clinical Use of Serum and Urine Bone Markers in the Management of Osteoporosis". *Current Medical Research and Opinion*, 21(7), 1015-1026.
4. Rossini, M, Gatti, D, Viapiana, O, Fracassi, E, Idolazzi, L, Zannoni, S. and Adami, S. (2012). "Short-term Effects on Bone Turnover Markers of a Single High Dose of Oral Vitamin D3". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), E622-E626.
5. van der Burgh, A. C, de Keyser, C. E, Zillikens, M. C. and Stricker, B. H. (2021). "The Effects of Osteoporotic and Non-Osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density". *Drugs*, 81, 1831-1858. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01625-8>.
6. Chen, C. H, Lo, W. C, Hu, P. J, Chan, H. C, Shen, W. C, Wu, M. S. and Wu, M. Y. (2022). "Efficacy of Osteoporosis Medications for Patients with Chronic Kidney Disease: an Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis". *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.822178>
7. Kan, B, Zhao, Q, Wang, L, Xue, S, Cai, H. and Yang, S. (2021). "Association Between Lipid Biomarkers and Osteoporosis: A Cross-Sectional Study". *BMC Musculoskeletal Disorders*. 22(1), 759. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04643-5>
8. Sabri, S. A, Chavarria, J. C, Ackert-Bicknell, C, Swanson, C. and Burger, E. (2023). "Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment". *Orthopedics*, 46(1), e20-e26. <https://doi.org/10.3928/01477447-20220719-03>
9. Lin, S. Y, Hung, M. C, Chang, S. F, Tsuang, F. Y, Chang, J. Z. C. and Sun, J. S. (2021). "Efficacy and Safety of Postmenopausal Osteoporosis Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials". *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3043. <https://doi.org/10.3390/jcm10143043>
10. Kendler, D. L, Cosman, F, Stad, R. K. and Ferrari, S. (2022). "Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review". *Advances in Therapy*, 39(1), 58-74.
11. Adami, S, Gatti, D, Bertoldo, F, Sartori, L, Di Munno, O, Filippini, P, Marcocci, C, Frediani, B, Palummeri, E, Fiore, C.E, Costi, D. and Rossini, M. (2008). "Intramuscular Neridronate in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density". *Intramuscular Neridronate in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. Calcif Tissue Int*, 83, 301-307. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9179-5>
12. Anastasilakis, A. D, Goulis, D. G, Mantzoros, C. S, Gerou, S, Koukoulis, G, Kita, M. And Avramidis, A. (2008). "Serum Osteoprotegerin and Rankl are not Specifically Altered in Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Teriparatide or Risedronate: a Randomized, Controlled Trial". *Hormone and Metabolic Research*, 40(4), 281-285. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1046787>
13. Deal, C, Omizo, M, Schwartz, E. N, Eriksen, E. F, Cantor, P, Wang, J, Glass, E. V, Myers, S. L. and Krege, J. H. (2005). "Combination Teriparatide and Raloxifene Therapy for Postmenopausal Osteoporosis: Results from a 6-month Double-Blind Placebo-Controlled Trial". *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(11), 1905-1911.

14. Matsumoto, T, Hagino, H, Shiraki, M, Fukunaga, M, Nakano, T, Takaoka, K, Morii, H, Ohashi, Y. and Nakamura, T. (2009). "Effect of Daily Oral Minodronate on Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study". *Osteoporosis International*, 20(8), 1429–1437. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0816-7>
15. Grimnes, G, Joakimsen, R, Figenschau, Y, Torjesen, P. A, Almås, B. and Jorde, R. (2012). The Effect of High-dose Vitamin D on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass: A Randomized Controlled 1-Year Trial. *Osteoporosis International*, 23(1), 201–211. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1752-5>
16. McClung, M.R, O'Donoghue, M.L, Papapoulos, S.E, Bone, H, Langdahl, B, Saag, K.G, Reid, I.R, Kiel, D.P, Cavallari, I, Bonaca, M.P, Wiviott, S.D, de Villiers, T, Ling, X, Lippuner, K, Nakamura T, Reginster JY, Rodriguez-Portales JA, Roux C, Zanchetta, J, Zerbini, C.A.F, Park, J.G, Im, K, Cange, A, Grip, L.T, Heyden, N, DaSilva, C, Cohn, D, Massaad, R, Scott, B.B, Verbruggen, N, Gurner, D, Miller, D.L, Blair, M.L, Polis, A.B, Stoch, S.A, Santora, A, Lombardi, A, Leung, A.T, Kaufman, K.D. and Sabatine (2019). "Odanacatib for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Results of the LOFT Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and LOFT Extension Study". *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(12), 899–911. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30346-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30346-8)
17. Binkley, N, Ringe, J. D, Reed, J. I, Ljunggren, O, Holick, M. F, Minne, H. W, Liu, M, Lamotta, A, West, J. A. and Santora, A. C. (2009). "Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without Additional 2800 IU Vitamin D3 for Osteoporosis: Results from the 24-Week Extension of a 15-Week Randomized, Controlled Trial". *Bone*, 44(4), 639–647. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.002>
18. Kumagai, Y, Ose, A, Tanaka, K. and Sugimoto, T. (2020). "Safety Profiles, Pharmacokinetics, and Changes in Bone Turnover Markers After Twice-Weekly Subcutaneous Administration of Teriparatide in Healthy Japanese Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Study". *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 9(1), 87–96. <https://doi.org/10.1002/cpdd.687>
19. Karimi Fard, M, Aminorroaya, A, Kachuei, A, Salamat, M. R, Hadi Alijanvand, M, Aminorroaya Yamini, S, Karimifar, M, Feizi, A. and Amini, M. (2019). "Alendronate Improves Fasting Plasma Glucose and Insulin Sensitivity, and Decreases Insulin Resistance in Prediabetic Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial". *Journal of Diabetes Investigation*, 10(3), 731–737. <https://doi.org/10.1111/jdi.12944>.
20. Rossini, M, Gatti, D, Girardello, S, Braga, V, James, G. and Adami, S. (2000). "Effects of Two Intermittent Alendronate Regimens in the Prevention or Treatment of Postmenopausal Osteoporosis". *Bone*, 27(1), 119–122. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00291-x](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00291-x)
21. Duval, S. and Tweedie, R. (2000). "Trim and Fill: a Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis". *Biometrics*, 56(2), 455–463.
22. Begg, C. B. and Mazumdar, M. (1994). "Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias". *Biometrics*, 50(4), 1088–1101. <https://doi.org/10.2307/2533446>
23. Egger, M, Smith, G. D, Schneider, M. and Minder, C. (1997). "Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test". *Bmj*, 315(7109), 629–634.
24. Rosenthal, R. and Rubin, D. B. (1979). "A Note on Percent Variance Explained as a Measure of the Importance of Effects". *Journal of Applied Social Psychology*, 9(5), 395–396. <https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.1979.tb02713.x>
25. Fisher, R. A. (1932). "Statistical Methods for Research Workers". England/London: Oliver and Boyd.