

T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OSTEOPOROTİK GERİATRİK HASTALARDA İNTRAVENÖZ ZOLEDRONİK ASİT
TEDAVİSİNE CEVAPTA KOMORBİDİTE, İLAÇ VE KIRILGANLIK ETKİSİ**

Dr. Berşan ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OSTEOPOROTİK GERİATRİK HASTALARDA İNTRAVENÖZ ZOLEDRONİK ASİT
TEDAVİSİNE CEVAPTA KOMORBİDİTE, İLAÇ VE KIRILGANLIK ETKİSİ**

Dr. Berşan ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin başından sonuna bana destek olan, her türlü sıkıntıda yanımda olan, yol gösteren, en yoğun zamanında bile güler yüzle vakit ayıran, sorularımı rahatça sorabilerek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Burcu Balam Doğu'ya teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yardım eden, istatistiksel analizlerle ilgili tüm sorularımı sabırla cevaplayan ve gerek veri analizi, gerek tez yazım aşamasında desteğini hep hissettiğim, hep bir arama, bir mail, bir mesaj uzağında olduğunu bildiğim Uzm. Dr. Serdar Ceylan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince eğitimime katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen tüm Geriatri Bilim Dalı ailesine ve hastaların tedavileri ile ilgili tüm sorularıma sabırla cevap veren ve veri toplama aşamasında tedavi alan hastaları bulmamda yardımları için Geriatri Polikliniği hemşiremiz Münevver Özcan'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana destek, arkamda bir dağ olan, emeklerini ödeyemeyeceğim, hayatlarını kardeşime ve bana adanmış olan annem Müge Özcan'a ve babam Erhan Özcan'a; benden küçük dahi olsa bana olgunluğu, çalışma gayreti, hayallerinin peşinden koşma cesareti ile çok yönden örnek olan, hayatımın neşe kaynağı biricik kardeşim Bersu Özcan'a çok teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Uzmanlığımı almamın sembolü olan bu yayında teşekkür etmek istediğim, hayatımdaki değerlerini kelimeyle anlatamayacağım birkaç kişiye daha teşekkür ederek sözlerimi tamamlamak isterim. Yanlarında olsam dahi her daim beni özleyen, beni prensesler gibi hissettiren, annem babam olmadığında bir anne baba olan anneannem Ayşe Can ve dedem Hami Can'a; gerektiğinde abim, gerektiğinde babam, gerektiğinde en iyi arkadaşım olan dayım Mehmet Caner Can'a çok teşekkür ederim. Ne kadar uzakta olsalar da hep yanımda hissettiren ve en zor zamanlarımda ne pahasına olursa olsun hep yanımda olan anne yarısından çok daha fazlası olan canım teyzem Mine Özel, bitanecik erkek kardeşim canımın içi Oğulcan Özel ve eniştem demeye dilimin varmadığı abim Vahap Özel'e teşekkür ederim.

ÖZET

Özcan, B. Osteoporotik Geriatrik Hastalarda İntravenöz Zoledronik Asit Tedavisine Cevapta Komorbidite, İlaç Ve Kırılabilirlik Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2022.

Kullanılan ilaçların, multimorbidite ve kırılabilirlik varlığının osteoporoz tedavi cevabını nasıl etkileyeceği nadir araştırılmış bir alandır ve diğer alanlarda olduğu gibi bu alanda da yapılan çoğu çalışmada kırılabilir yaşlı yetişkinler çalışmalardan dışlanmaktadır. Bu çalışmada, yaşlı bireylerde sıklıkla karşımıza çıkan kronik hastalıkların, polifarmasinin, kırılabilirliğin ve kapsamlı geriatrik değerlendirme bileşenleri sonuçlarının osteoporoz tedavi başarısına etkilerinin araştırılması ve tedavi etkinliğini azaltan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 01 Eylül 2010-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran osteoporotik hastalardan ilk defa osteoporoz tedavisi (zoledronik asit) alan 156 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait bilgiler hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların tedavi sonrasındaki total lomber (L1-4), femur boyun ve total femur bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve T skor değişimleri ile izlem süresinde oluşan çökme ve diğer frajilite kırıkları değerlendirilmiştir. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (ISCD) önerileri doğrultusunda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık varlığı veya en küçük anlamlı değişiklikten daha fazla KMY düşüşü olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir. Hastalar zoledronik asit infüzyonundan itibaren kontrol KMY ölçümüne kadar medyan 14,4 ay (IQR=11,9-20,8) izlenmiştir. Hastaların %76'sı (n=119) kadın iken medyan yaş ise 75,0 yıl (IQR=71,0-80,0) idi. Tedavi başarısızlığı olan 46 (%29,5) hasta vardı.

Tedavi sonrasında yeni vertebral çökme kırığı, total frajilite kırığı (vertebral çökme kırıkları da dahil) ve düşme öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha nadir olarak gözlemlendi (p=0,004; p=0,023; p<0,001; sırasıyla). Kronik hastalık sayısı 4 veya daha fazla olan (p=0,001), Charlson komorbidite indeksi yüksek olan (p=0,004), hipertiroidisi olan (p=0,003), insulin kullanımı olan (p=0,003), yaşı daha ileri olan

($p=0,013$), okuma-yazma bilmeyen ($p=0,036$) hastaların tedavi cevabında azalma gözlemlendi.

Yapılan binary lojistik regresyon analizlerinde ise kronik hastalık sayısının ≥ 4 (OR:3,2, %95 GA=1,26-8,09, $p=0,01$) ve CFS skorunun ≥ 5 (OR:2,36, %95 GA=1,06-5,36, $p=0,04$) olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi cevabında azalmaya neden olduğu; insulin kullanımının (OR:3,82, %95 GA=1,36-10,75, $p=0,01$) ve daha ileri yaşta olmanın (OR:1,1, %95 GA=1,03-1,18, $p=0,004$) ise kırıklar göz önüne alınmadan sadece KMY değerlendirmesi yapıldığında tedavi başarısında düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kırılganlık, kronik hastalık, osteoporoz, zoledronik asit

ABSTRACT

Ozcan, B. The Effects of Comorbidity, Medication, and Frailty on Zoledronic Acid Treatment Outcomes in Osteoporotic Geriatric Population. Hacettepe University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Internal Medicine, Ankara 2022.

The effects of drugs, multimorbidity and frailty on the osteoporosis treatment response is a rarely studied area, and frail older adults are often excluded from these studies in this area, as in other areas. In this study, it was aimed to investigate the effects of chronic diseases, polypharmacy, frailty, and comprehensive geriatric assessment components on the success of osteoporosis treatment. Another aim was to determine the factors that reduce the effectiveness of the treatment.

The study included 156 patients who received osteoporosis treatment (zoledronic acid) for the first time among osteoporotic patients admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Geriatric Medicine outpatient clinic between 01 September 2010 and 31 May 2021. Information about the patients was obtained retrospectively from the hospital automation system. Bone mineral density (BMD) and T score changes in the patients' total lumbar (L1-4), femoral neck and total femur regions after treatment, and compression and other fragility fractures during the follow-up period were evaluated. In accordance with the recommendations of the International Society of Clinical Densitometry (ISCD), the presence of 2 or more fractures after treatment or a decrease in BMD greater than the least significant change was considered as treatment failure. Patients were followed up for a median of 14.4 months (IQR=11.9-20.8) from zoledronic acid infusion to control BMD measurement. While 76% (n=119) of the patients were female, the median age was 75.0 years (IQR=71.0-80.0). There were 46 (29.5%) patients with treatment failure.

After treatment, new vertebral compression fractures, total fragility fractures (including vertebral compression fractures), and falls were statistically significantly rarer ($p=0.004$; $p=0.023$; $p<0.001$; respectively). Treatment response was decreased in illiterate patients ($p=0.036$) and patients with 3 or more chronic diseases ($p=0.001$),

higher Charlson's comorbidity index ($p=0.004$), hyperthyroidism ($p=0.003$), insulin use ($p=0.003$), and older age ($p=0.013$).

Results of binary logistic regression analyzes revealed that having 3 or more chronic diseases (OR:3.2, 95% CI=1.26-8.09, $p=0.01$) and the CFS score ≥ 5 (OR:2.36, %95 GA=1.06-5.36, $p=0.04$) independently decreased the treatment response. It has been observed that using insulin (OR:3.82, %95 GA=1.36-10.75, $p=0.01$) and being older (OR:1.1, %95 GA=1.03-1.18, $p=0.004$) cause a decrease in treatment success when only BMD is evaluated without considering fractures.

Key words: Frailty, comorbidity, osteoporosis, zoledronic acid

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz Tanısı ve Tanıda Kullanılan Araçlar	3
2.1.1. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA) ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	3
2.1.2. FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool, Kırık Riski Değerlendirme Aracı) Skoru ile Osteoporotik Kırık Riski Değerlendirilmesi	7
2.1.3. Trabeküler Kemik Skoru (Trabecular Bone Score, TBS)	11
2.1.4. Osteoporotik Kırık Öyküsü ile Osteoporoz Tanısı	12
2.1.5. Diğer Tanı Yöntemleri	12
2.2. Osteoporotik Kırıklar ve Getirdiği Yükler	13
2.3. Türkiye ve Osteoporoz	17
2.4. Osteoporoz Sınıflaması	18
2.5. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi	19
2.5.1. Bisfosfonatlar	25
2.5.2. Zoledronik Asit	29
2.6. Geriatrik Hasta Popülasyonunda Sık Görülen Komorbiditeler ve Kullanılan İlaçların Kemik Sağlığına Etkisi	30
2.6.1. Glukokortikoidler	30
2.6.2. Romatoid Artrit ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	32
2.6.3. Diabetes mellitus ve Anti-Diyabetik İlaçlar	34
2.6.4. Hipertansiyon, Ortostatik Hipotansiyon ve Anti-Hipertansif İlaçlar	37

2.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar, Antiagreganlar ve Statinler	40
2.6.6. Kronik Karaciğer Hastalığı	41
2.6.7. Kronik Böbrek Hastalığı	43
2.6.8. Hipertiroidi ve Levotiroksin Sodyum Kullanımı	44
2.6.9. Mide Asit Süpresyonu Yapan İlaçlar	45
2.6.10. Antikoagülan İlaçlar	45
2.6.11. Demans, Deliryum, Depresyon, Santral Etkili İlaçlar	46
2.6.12. Kanser ve Kanser Tedavileri	50
2.7. Kırılgnlık ve Osteoporoz	52
3. BİREYLER VE YÖNTEM	55
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hastaların Seçimi	55
3.2. Veri Toplama Formu	56
3.3. Hastalarda Tedavi Başlangıcında ve Tedavi Sonrasında Kırık Riski Değerlendirilmesi	56
3.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi ve Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson's Comorbidity Index, CCI)	57
3.5. Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi	58
3.6. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Ölçekler	58
3.6.1. Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (MNA®-SF) (Mini-Nutritional Assessment Short Form)	59
3.6.2. Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYAÖ) (Katz Activities of Daily Living Scale)	60
3.6.3. Lawton-Broody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ) (Lawton –Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale)	60
3.6.4. Mini-Mental Durum Testi (MMDT) (Mini-Mental State Examination, MMSE)	61
3.6.5. Yesavage Depresyon Ölçeği	61
3.6.6. Klinik Kırılgnlık Ölçeği (CFS) (Clinical Frailty Scale)	62
3.7. Laboratuvar İncelemeleri	64
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi	64

3.9. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	65
4. BULGULAR	66
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	66
4.2. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Tedavi Cevabı	72
4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Bileşenlerine Göre Tedavi Cevabı	74
4.4. Hastaların Tedavi Öncesi DXA Ölçümleri, FRAX® Hesaplamaları, Kırık ve Düşme Öyküsüne Göre Tedavi Cevabı	75
4.5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlerine Göre Tedavi Cevabı	75
4.6. Tedavi Cevabı Açısından Çok Değişkenli Analizler	84
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
7. KAYNAKLAR	100
8. EKLER	120
EK-1. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıkların Oluşumuna Katkıda Bulunan Risk Faktörleri ile Sekonder Osteoporoz Nedenleri	
EK-2. Kırık Riski Değerlendirme Aracı (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX®) ile 10 Yıllık Kırık Riski Hesaplanması	
EK-3. NOF ve ISCD Tarafından Belirlenen, Osteoporoz Açısından Tedavi Almamış Olarak Kabul Edilen Hastalar	
EK-4. Veri Toplama Formu	
EK-5. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Kullanılan DXA Cihazının Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Standart Sapma ve En Küçük Anlamlı Değişiklik Verileri	
EK-6.-5. Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson's Comorbidity Index, CCI)	
EK-7. Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA®-SF) (Mini-Nutritional Assessment-Short Form, MNA-SF).	

EK-8. Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Katz'ın GYAÖ) (Katz Activities of Daily Living Scale)

EK-9. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ) (Lawton-Brody Instrumental Activities Of Daily Living Scale)

EK-10. Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMDT) (Mini-Mental State Examination, MMSE)

EK-11. Yesavage Depresyon Skalası

EK-12. Klinik Kırılganlık Ölçeği (CFS) (Clinical Fraility Scale, CFS) ve Yeni Versiyonunun İngilizce Açıklamalı Şekli

EK-13. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

EK-14. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi Orijinallik Raporu

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER ve KISALTMALAR

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEi	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AF	Atriyal Fibrilasyon
Aİ	Aromataz İnhibitörleri
ALP	Alkalen Fosfataz
ARB	Anjiotensin II Reseptör Blokörleri (<i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>)
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
CSHA	Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması (<i>Canadian Study of Health and Aging</i>)
ÇO	Çene Osteonekrozu
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
DALY	Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (Disability-Adjusted Life Year)
DM	Diabetes mellitus
DPP4i	Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (<i>World Health Organization, WHO</i>)
DXA	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DOAK	Direkt Oral Antikoagülanlar
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (<i>Food and Drug Administration</i>)
FRAX®	Kırık Riski Değerlendirme Aracı (<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>)
GA	Güven Aralığı
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GİS	Gastrointestinal Sistem

GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1 (Glukagon-like Peptide-1)
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı (<i>Releasing</i>) Hormon
HL	Hiperlipidemi
HORIZON	<i>The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly</i>
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HT	Hipertansiyon
IOF	Uluslararası Osteoporoz Vakfı (<i>International Osteoporosis Foundation</i>)
ISCD	Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (<i>International Society for Clinical Densitometry</i>)
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu (<i>Bone Mineral Density, BMD</i>)
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LABA	Uzun Etkili Beta Agonist (Long Acting Beta Agonist)
LAMA	Uzun Etkili Muskarinik Antagonist (Long Acting Muscarinic Antagonist)
MI	Miyokard Enfarktüsü (<i>Myocardial Infarction</i>)
MM	Multiple myelom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
NICE	İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i>)
NOF	Ulusal Osteoporoz Vakfı (<i>National Osteoporosis Foundation</i>)
NOGG	Ulusal Osteoporoz Kılavuz Grubu (<i>National Osteoporosis Guideline Group</i>)
NSAİİ	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar

OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>)
OP	Osteoporoz
OR	Odds Oranı (<i>Odds Ratio</i>)
pDXA	Periferik Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
po	oral yolla/ağız yoluyla (<i>peroral</i>)
pQCT	Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (<i>Peripheral Quantitative Computed Tomography</i>)
QALY	Quality adjusted life year (Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı)
QCT	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (<i>Quantitative Computed Tomography</i>)
QUS	Kantitatif Ultrasonografi (<i>Quantitative Ultrasound</i>)
RA	Romatoid Artrit
RANK	Reseptör Aktivator Nükleer Kappa-B
RANKL	Reseptör Aktivator Nükleer Kappa-B Ligandı
RR	Rölatif Risk (<i>Relative Risk</i>)
SABA	Kısa Etkili Beta Agonist (Short Acting Beta Agonist)
SAMA	Kısa Etkili Muskarinik Antagonist (Short Acting Muscarinic Antagonist)
sc	subkutan (<i>subcutaneous</i>)
SCOPE	<i>Scorecard for Osteoporosis in Europe</i>
SD	Standart Deviasyon
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (Selective Estrogen Receptor Modulator)
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SGLT-2i	Sodyum-Glukoz Transporter-2 İnhibitörü
SIOG	Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (<i>International Society of Geriatric Oncology</i>)
SNRI	Serotonin-Norepinefrin Geri-Alım İnhibitörleri
SU	Sulfonilüre
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
SSRI	Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri

T1DM	Tip 1 <i>Diabetes mellitus</i>
T2DM	Tip 2 <i>Diabetes mellitus</i>
TBS	Trabeküler Kemik Skoru (<i>Trabecular Bone Score</i>)
TCA	Trisiklik Antidepresanlar
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon (<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
USD	Amerikan Doları (<i>United States Dollar</i>)
VKA	Vitamin K Antagonistleri
VKD	Vertebral Kırık Değerlendirmesi
YOAK	Yeni Oral Antikoagulanlar
YLD	<i>Years of Life with Disability</i>
ZA	Zoledronik Asit/Zoledronat

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Avrupa'da Osteoporoz ve Osteoporoz Kırıklarına Ait Maliyetlerin Bileşenleri	16
Şekil 4.1. Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi	69
Şekil 4.2. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi	70
Şekil 4.3. Klinik Kırılabilirlik Skalası skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi	70

TABLolar

Tablo 2.1. Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre T skoru yorumu	6
Tablo 2.2. Osteoporoz tanısında DXA Ölçüm Tekniği Önerileri	6
Tablo 2.3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları	6
Tablo 2.4. Türkiye için 10 Yıllık Majör Osteoporotik Kırık Riskine Dayalı Müdahale ve Değerlendirme Eşikleri	10
Tablo 2.5. Vertebra Kırığı Değerlendirme Endikasyonları	13
Tablo 2.6. Osteoporozda Farmakolojik Tedavi Endikasyonları	20
Tablo 2.7. Türkiye’de Osteoporozla Yönelik Farmakolojik Tedavi Geri Ödeme Koşulları	23
Tablo 2.8. Osteoporozla Yönelik Tedavilerin Kullanımı, Kırık Azaltıcı Etkileri ve Tedavide Etkinliklerinin Kanıtlandığı Gruplar	24
Tablo 2.9. Bisfosfonat Tedavisine Düşük Uyumlu İlişkilendirilmiş Faktörler	29
Tablo 2.10. Anti-Osteoporotik Tedavi Başarısızlığına Neden Olan Etkenler	29
Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri	55
Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Geriatri Polikliniği’nde Rutin Olarak Uygulanan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Bileşenleri	59
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Alışkanlıkları	67
Tablo 4.2. Hastaların Osteoporoz Tanısı Aldığı ve Tedavi Almakta Olduğu Dönemde Var Olan Kronik Hastalıkları	67
Tablo 4.3. Hastaların Osteoporoz Tedavisi Başlandıktan Sonra, Tedavi Kontrolüne Kadar Geçen Sürede Kullanmakta Oldukları İlaçlar	68
Tablo 4.4. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri	68
Tablo 4.5. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçeklerinin Değişim Yönü	69
Tablo 4.6. DXA Ölçümleri ve FRAX® hesaplamaları	71
Tablo 4.7. Vertebral Çökme Kırığı Değerlendirmesi, Düşme Öyküsü	72
Tablo 4.8. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Laboratuvar Değerleri	72

Tablo 4.9. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Demografik Özellikleri ve Alışkanlıkları	76
Tablo 4.10. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Kronik Hastalıkları	77
Tablo 4.11. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Kullandıkları İlaçlar	79
Tablo 4.12. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Tedavi Öncesi Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri	81
Tablo 4.13. Hastaların Tedavi Cevabına Göre DXA Ölçümleri, FRAX® Hesaplamaları, Kırık ve Düşme Sayısı	82
Tablo 4.14. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri	83
Tablo 4.15. Tedavi Cevabına Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizleri	85

1. GİRİŞ

Osteoporoz (OP), azalmış kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması ile karakterize, artan kemik kırılabilirliğine ve artan kırık riskine neden olan kronik, sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanır (1, 2).

Osteoporoz ile ilişkili kırıkların artan küresel sosyoekonomik yükleri ve kalça kırıklarının önlenmesi ile kalça kırığı harcamalarında tahmini %50'ye varan tasarruf sağlanabileceği gerçeği, osteoporozu ve osteoporotik kırıkların önlenmesini önemli bir halk sağlığı hedefi haline getirmiştir (3-6). Osteoporoz kırıkların önemli bir nedeni olmasının yanında, aynı zamanda yaşlı bireylerde ciddi ve hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlarla bireylerin yatağa bağımlı hale gelmesine neden olan hastalıklar arasında da üst sıralarda yer alır (7).

Yakın zamana kadar OP yeterince tanınmayan ve yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülen bir hastalıkken, yapılan epidemiyolojik çalışmaların OP ve OP ilişkili kırıkların milyonlarca bireye, topluma ve sağlık kurumlarına olan maddi ve manevi yükünü vurgulamasıyla algılar değişmiştir. Osteoporoz ve OP ilişkili kırıklar, yaşlanan dünya popülasyonu ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip global bir salgın (epidemi) haline geldiğinden, OP, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global bir sağlık sorunu olarak değerlendirilir (7).

Geçtiğimiz 30 yıl, osteoporozun önlenmesi, yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi, yönetimi, yeni farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi açısından çok verimli kullanılmıştır ve kırık henüz oluşmadan hastalığı tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Artık amaç, tedavinin daha iyi yönlendirilebilmesi için yüksek riskli hastaları tespit etmek, tedavi verilecek popülasyonu etkin olarak hedeflemek ve hastalarda gereksiz tedaviden kaçınılabilmesi amacıyla kırık riski değerlendirmesi için stratejiler geliştirmek olmuştur (7-16).

Zoledronik asit (ZA), postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde, erkek osteoporozunda, kalça onarımı cerrahilerinden sonra yeni kırıkların önlenmesinde ve glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde

kullanılmaktadır. Tüm endikasyonlar için kabul edilmiş uygulama intravenöz yolla 5mg/100ml solüsyonun senede 1 defa, en az 15 dakikada uygulanmasıdır (17).

Son yıllarda benimsenen yaklaşım, postmenopozal osteoporozu olan ve kırığı olmayan hastalarda oral bir bisfosfonat ile (alendronat ya da risedronat) ile tedaviye başlamaktır. Çok yüksek kırık riski olanlar (örneğin, birden fazla vertebra kırığı veya kalça kırığı olan veya çok düşük T skorları olan hastalar), gastrointestinal sistem (GİS) sorunları olanlar ve oral ilaçları tolere edemeyen veya absorbe edemeyen hastalar, oral ilaçları almayı hatırlamada, oral bifosfonatı diğer oral ilaçlarla veya günlük rutinle koordine etmede sorun yaşayan, ilaç kullanımı önerilerine uyum sağlayamayan hastalarda vertebral, nonvertebral ve kalça kırığı risklerini azaltıcı etkileri de göz önüne alınarak intravenöz (*iv*) bir bisfosfonat olan zoledronik asitin tercih edilmesi önerilmektedir. GİS emilim problemlerinden etkilenmeyen, hareket imkanı kısıtlı hastalar için hastaneye geliş sıklığını azaltan, ilaç takibi medikal ekip tarafından yapıldığından tedavi uyumu tam olan ve ilk enjeksiyondan itibaren kemik yapısı üzerinde etkileri görülen ZA kullanımının bu hastalar için daha verimli olduğu düşünülmektedir (8, 18-23).

Bu çalışmada OP tanısı koyularak yıllık intravenöz ZA tedavisi verilen geriatric hasta popülasyonunda eşlik eden hastalıkların, hastaların hâlihazırda kullanmakta olduğu ilaçların ve kırılabilirlik seviyesinin tedavi cevabına etkisi araştırılmıştır. Tedavi etkinliğini azaltan faktörlere dikkat çekilmesi ve yaşlı bireylerde sıklıkla karşımıza çıkan çoklu komorbiditelerin, polifarmasinin, kırılabilirliğin ve kapsamlı geriatric değerlendirme bileşenlerinin sonuçlarının tedavi başarısına etkilerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

1994 yılında kırık riskinin değerlendirilmesi ve bunun postmenopozal OP taramasına uygulanmasına ilişkin bir DSÖ raporunun yayınlanması, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüne dayalı OP tanı kriterleri sağlamasının yanında, osteoporozun Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Japonya'da 75 milyondan fazla insanı etkileyen global bir kronik hastalık olarak tanınmasını sağlamıştır (24) .

2.1. Osteoporoz Tanısı ve Tanıda Kullanılan Araçlar

Osteoporoz tanısı açısından ilk adım, hastayı değerlendiren kişinin detaylı anamnezi, fizik muayenesi ve OP ve osteoporotik kırık risk faktörlerini sorgulaması ile başlamalıdır. Risk faktörü gözlenen hastaların KMY ölçümü DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*) cihazı ile yapılmalı, kırık riski FRAX® (Kırık Riski Değerlendirme Aracı, *Fracture Risk Assessment Tool*) gibi kırık riski değerlendirme araçları ile değerlendirilmelidir. Değerlendirme sonrasında risk sınıflandırılmasına göre (düşük, orta, yüksek risk) tedavi açısından hareket edilmelidir. Trabeküler Kemik Skoru (*Trabecular Bone Score, TBS*) kullanılabilirse bu da kemik mikromimarisi hakkında bilgi vererek karar mekanizmasını güçlendireceğinden FRAX® kırık riski hesaplanırken dahil edilmelidir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü temelli tanısal tetkikler dışında, hastanın en az 1 osteoporotik kırık öyküsü olmasıyla hastaya T skorundan bağımsız olarak OP tanısı koyularak hastanın tedavisi şekillendirilmelidir (8, 18, 25-27).

2.1.1. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA) ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

1987'de kullanıma giren DXA ile KMY ölçümü OP tanısında ve takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir (8, 28, 29).

DXA ölçümlerinde radyasyon dozu çok düşüktür ve hastanın aldığı radyasyon dozu, görüntü sayısı, hastanın kilosu, cihazın özel tasarımı, ışın filtrasyonu, tüp akımı, görüntüleme hızı, uzunluğu ve genişliği gibi birçok parametreye bağlı olarak değişkenlik gösterir. DXA cihazı mobil bir radyograf, sürekli ve puls olmak üzere iki farklı enerji düzeyinde foton hüzmeleri oluşturan X-ışını kaynağının üzerinde bulunan hasta yatağı ve ölçüm sisteminden oluşur. Çalışma sistemi, biri yüksek diğeri düşük enerjili iki ışının (çift enerji) kemikte birim alanda absorpsiyona neden olan mineral içeriğinin tahmin edilmesi prensibine dayanır (29, 30).

Kemiğin birim alanındaki kalsiyum ölçümü (gr/cm^2) aynı zamanda T ve Z skoru olarak raporlanır. WHO sınıflandırmasında T skoru menopoz sonrası kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde OP teşhisinde kullanılır (24, 28). Z skoru premenopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkeklerde ve çocuklarda kullanılır ve kemik yoğunluğunu benzer yaş ve cinsiyet popülasyonunun ortalama kemik yoğunluğu ile karşılaştırır (25). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (*International Osteoporosis Foundation, IOF*) (8) ise sadece çocuklarda ve ergenlerde Z skorlarını önermektedir. Z skorunun $\leq -2,0$ olması, “yaşa göre düşük kemik kütlesi” olarak yorumlanır ve bu hastalarda sekonder OP nedenlerinin (Bkz. Ek-1) araştırılması önerilir (8, 18, 29).

Dünya Sağlık Örgütü (7, 24, 28) ve Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (*International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) (25) önerilerine göre DXA üretici firmaları, femur boynu ve total kalça T-skoru hesaplamasında Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması III (*National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES*) veritabanından 20-29 yaş arası beyaz ırktan kadınlar için alınan referans değerlerini; lomber vertebra T skoru hesaplamasında ise kendi veri tabanlarını kullanmalıdır. Erkekler için de aynı mutlak değerler kullanılır (31).

Kişiyeye ait T skoru, o kişinin KMY değerinin genç sağlıklı kadın popülasyonunun KMY aritmetik ortalamasıyla olan farkının standart deviasyon (SD) olarak farkı olarak tanımlanır. Buna göre, T skoru -1 ile -2,5SD (referans KMY değerinden 1SD ile 2,5SD düşük) arasında olan geriatric hastalar düşük kemik kütlesine sahip (daha önce kullanılan tabir ile osteopenik) olarak; T skoru -2,5SD ve altında (referans KMY

değerinden -2,5SD ve daha düşük) olanlar ise osteoporotik olarak tanımlanmaktadır (Bkz. Tablo 2.1) (24, 28). Eğer yerel referans veriler mevcutsa bu veriler sadece Z-skoru hesaplamasında kullanılmalıdır (29).

Dünya Sağlık Örgütü, OP tanısının DXA ile ölçülmüş femur boynu T-skoruna göre koyulmasını önermektedir (7). Ulusal Osteoporoz Vakfı (8), ISCD (25) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) (26) ise OP tanısında L1-L4 lomber vertebra, total proksimal femur ya da femur boynuna ait en düşük T-skorunun değerlendirmeye alınmasını tavsiye etmektedir. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (ISCD) tarafından belirlenmiş lomber vertebra, proksimal femur ölçüm önerileri Tablo 2.2’de verilmiştir (25). Kemik mineral yoğunluğu ve kırıklar arasındaki ilişki devamlı olup daha düşük KMY değerleri daha yüksek kırık riskini ifade etmektedir (14).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü endikasyonları ISCD (25), NOF (8), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) (18) başta olmak üzere birçok kılavuz tarafından yayınlanmıştır ve TEMED tarafından da kabul görerek Türkiye Kılavuzuna eklenmiştir (26). Tablo 2.3, bu kılavuzlardaki bilgilerin bütünleşmiş bir özetini vermektedir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin sıklığı her hastanın klinik durumuna göre belirlenir. Kirazlı ve ark. (32) tarafından 2020’de yayınlanmış olan Türkiye’de OP tedavisi için güncellenmiş uzlaşma raporunda belirtildiği ve TEMED (26) tarafından da kılavuzlara dahil edildiği üzere KMY ölçümü; düşük riskli postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde en az 2 yılda bir, yüksek riskli OP ve tedavi altındaki hastalar için risk devam ettiği sürece en az yılda bir, glukokortikoid tedavisi gibi hızlı kemik kaybıyla ilişkili durumlardaki hastalar için ölçümler daha sık aralıklarla yapılabilir. ISCD (25), tedavi başlangıcını ya da tedavi değişikliğini takiben bir yıl sonra, terapötik etki saptandıktan sonra daha uzun aralıklarla, kemik kaybı ile ilişkili durumlarda ise daha sık ölçüm yapılmasını, NOF (8) ise tekrarlanan ölçümlerin iki yılda bir yapılmasını önermekle birlikte belli durumlarda daha sık yapılmasını kabul etmektedir.

Tablo 2.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümlerine Göre T skoru Yorumu (24)

T Skoru	Yorum
≥ -1,0	Normal
-1,0 ile -2,5 arasında	Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)
≤ -2,5	Osteoporoz
≤ -2,5 ve bir veya birden fazla osteoporotik kırık	Ciddi Osteoporoz (Yerleşmiş Osteoporoz)

Tablo 2.2. Osteoporoz Tanısında DXA Ölçüm Tekniği Önerileri (18, 25)

- Hem posteroanterior vertebra hem de kalça (femur) ölçümü yapılmalıdır.
- Vertebra KMY ölçümü için posteroanterior L1-L4 kullanılmalıdır.
- Lokal yapısal değişikliği olan vertebralar dışında tüm vertebralar ölçülmelidir.
- DSÖ tanı sınıflaması tek bir vertebra T-skoruna göre uygulanmamalıdır
- Anatomik olarak anormal olan, net değerlendirilemeyen ya da komşu vertebra T-skoru ile arasında 1,0'dan fazla fark olan vertebralar dahil edilmeyebilir.
- Lateral omurga KMY osteoporoz tanısında kullanılmamalıdır.
- Femur boynu ve total proksimal femur T-skorundan hangisi düşükse tanıda o kullanılır.
- Herhangi bir kalçanın KMY ölçümü yapılabilir.
- Ward's üçgeni ve trokanter major ölçümü tanı için kullanılmamalıdır.
- Eğer femur ve vertebra ölçümleri ileri dejeneratif kemik hastalığı, enstrümantasyon, hiperparatiroidi, DXA cihazı limitlerini aşan hasta özellikleri (ileri obez, çok uzun hasta) nedenleriyle yorumlanamıyorsa, dominant olmayan distal ön kol (1/3 distal radius) ölçümü kullanılabilir.
- Farklı DXA cihazlarıyla yapılan KMY ölçümü kıyaslanamaz, bu nedenle takip her zaman aynı DXA cihazı ile yapılmalıdır.

DXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 2.3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları (8, 18, 25, 26, 29, 32).

65 yaş ve üzeri tüm kadınlar

70 yaş ve üzeri tüm erkekler

65 yaş altı perimenopozal ve postmenopozal kadınlar ile 50-69 yaş arası erkeklerden kırık için risk faktörü bulunanlar:

- Düşük Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (<20kg/m²)
- Yakın dönemde veya uzun dönem sistemik glukokortikoid ilaç kullanımı (herhangi bir dozda ≥3 ay veya ≥5mg/gün prednizon veya eşdeğeri)
- Aile öyküsünde osteoporotik kırık olması
- Kadınlar için erken menopoz (<45 yaş)
- Sigara kullanımı
- Yoğun alkol kullanımı (>3/gün)

Düşük enerjili kırık (osteoporotik kırık) öyküsü olan 50 yaş üzeri erişkinler

Öyküsünde sekonder osteoporoz etiyojisi (Bkz. EK-1) olan erişkinler

Osteoporoz açısından tedavi gören erişkinlerde kontrol KMY amacıyla

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Tedavinin izlenmesi için yapılan kontrol DXA tetkiklerinde değerlendirmeye alınacak en uygun iskelet bölgesi, tedaviye hızlı yanıt veren ve en küçük anlamlı değişikliğe (EKAD) (*least significant change*, LSC) sahip lomber bölgedir. Lomber bölgenin değerlendirilemediği durumlarda ise total proksimal femur değerlendirilir. Bir hastaya ait seri KMY ölçümleri değerlendirilirken, sadece EKAD'dan büyük olan değişiklikler tedavinin %95 olasılıkla etkin olduğunu gösterir (33). Tedavi edilen bir hastanın takip KMY ölçümlerinde bu değerden daha fazla bir düşüş olması halinde, katkıda bulunabilecek gastrointestinal emilim kusuru, tedaviye uyumsuzluk, yeterince kalsiyum/vitamin D alınmaması gibi osteoporozu yol açabilecek diğer etkenlerin ve sekonder nedenlerin gözden geçirilmesini gereklidir ve gerekirse tedavi düzenlenmesi yapılabilir (8, 26).

2.1.2. FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*, Kırık Riski Değerlendirme Aracı) Skoru ile Osteoporotik Kırık Riski Değerlendirilmesi

Herhangi bir osteoporotik kırık ve kalça kırığı için risk faktörleri, veri tabanları kullanılarak farklı coğrafi bölgelerden 12 prospektif kohort çalışma ile tanımlanmıştır. Bu kohort çalışmalarda toplam takip süresi 60,000 erkek ve kadında yaklaşık 250,000 hasta-yılı olup, bu sırada 5000'den fazla kırık kaydedilmiştir (7). Tanımlanan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi bölge, genetik, diyet, yaşam tarzı, hormonal durum, vücut kitle indeksi (VKİ), diğer tıbbi komorbiditelere ek olarak, düşmeler, fiziksel aktivite eksikliği, kas zayıflığı, yürüme ve denge sorunları, nöromüsküler hastalıklar, alt ekstremitelerin sakatlığı veya bozulmuş propriosepsiyon gibi durumlar yer almaktadır (Bkz. Ek-1). Osteoporoz ve kırıklar için tüm bu risk faktörleri, şüpheli veya teşhis edilmiş kemik kaybı olan bir hastayı yönetirken dikkate alınmalı ve ele alınmalıdır (34-36).

Her iki cinsiyette de osteoporotik kırıkların birçoğunu öngörmekte DXA ile belirlenen T skoru ve KMY tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tanı, yönetim ve tedavi kararında risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemli yer tutmaktadır. FRAX® (37), QFracture™ (38) ve Garvan kırık riski hesaplayıcısı (39) gibi kırık riski

değerlendirme araçlarının geliştirilmesi ile tedavi endikasyonu KMY ölçümüne ek olarak bireyin kırık riski temel alınarak koyulmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın kullanılan FRAX® skoru, geliştirilmesini takiben 100'den fazla ülkede benimsenmiş ve 80'den fazla ulusal ve uluslararası kılavuza dahil edilmiştir (15).

FRAX®, 2008 yılında Birleşik Krallık'ta bulunan Sheffield Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından, o dönemde ev sahipliğini yaptığı DSÖ Metabolik Kemik Hastalıkları İşbirliği Merkezi'nin (*The World Health Organisation Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases*) 1991-2010 yılları arasındaki verileri kullanılarak geliştirilmiştir (7, 37, 40). Bu kırık riski değerlendirme aracıyla kişiselleştirilmiş 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, distal önkol, proksimal humerus) riski, hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kırık öyküsü, mevcut sigara ve alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit tanısı varlığı, sekonder OP olup olmadığı ve femur boyun KMY ölçümü dikkate alınarak hesaplanır (Bkz. Ek-2). Böylece, risk faktörü olup T skoru normal ya da osteopenik aralıkta olan hastalar da bu risk faktörleri eşitliğe dahil edilip yorumlandığında OP tanısı alabilir ve hastaların tedavileri buna göre planlanabilir hale gelmiştir (11, 18, 41). KMY ölçüm imkanı olmaması halinde ise, yüksek kırık riskinden şüphelenilen hastalar için tek başına FRAX® sonuçlarının da kullanımı önerilmektedir (12, 41).

Kemik mineral yoğunluğu kullanılmaksızın FRAX® ile yüksek kırık riskli olarak sınıflandırılmış kişilere verilen tedavi sonuçlarını inceleyen çalışmalarda, daha yüksek bazal kırık riski olanlarda tedavi sonrasında daha fazla rölatif risk (*relative risk*, RR) düşüşü gözlenmiştir. Henüz randomize kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi dahi bu çalışmalar, KMY kullanılmadığında bile FRAX® ile yüksek riskli hastalara tedavi verildiğinde yüksek verimle karşılaşılacağını göstermiştir (11, 12).

Kırık riskinin, T skorunun aksine, ülkeden ülkeye belirgin değişiklik gösterdiği bilindiğinden (7), FRAX® modelleri ülkelere özgü epidemiyolojiye göre kalibre edilmiştir. Geliştirilmesinden bu yana, dünya nüfusunun %80'inden fazlasını kapsayan 66 ülke için 71 model kullanıma sunulmuştur (11) ve Türkiye için FRAX® skorlaması

2012 yılında özgüleştirilmiştir (13). İnternet sitesi üzerinden kullanıma açılmasından (1 Haziran 2011) bu yana, dünyada 37.385.512 kişinin kırık riski hesaplanmıştır ve 35 dilde erişim imkanı bulunan siteye senelik yaklaşık 3 milyon ziyaret olmaktadır. (11, 40, 42). FRAX®'ı en sık kullanan ülkeler ABD, Birleşik Krallık, Kanada, İspanya, Japonya, Fransa, Belçika, İtalya, İsviçre ve Türkiye'dir ve bu ülkeler tüm hesaplamaların %80'inden fazlasını oluştururlar. Nüfusa oranla kullanım sıklığı en yüksek olan ülkeler ise ABD, Birleşik Krallık, Belçika, İsviçre, Slovenya ve Yeni Zelanda'dır (42).

Osteoporotik kırık öyküsü olmayan herhangi bir yaştaki kadın için 10 yıllık kırık olasılığı daha önce frajilite kırığı olan, o toplumdaki bireylerin ortalama vücut kitle indeksine sahip bir yaşıttının kırık olasılığına eşit veya fazla ise bu olasılık anti-osteoporotik tedavi açısından müdahale eşiği olarak tanımlanır. Başka bir deyişle, müdahale eşiği, "yaşa bağlı kırılma eşiği" olarak belirlenir (6, 11, 15, 43). Müdahale eşiği ülkeden ülkeye ve kılavuzdan kılavuza değişmektedir. ABD'de ve Kanada'da FRAX® sadece T skoru osteopenik aralıkta olan hastalar için kullanılmaktadır ve tedavi, majör kırık olasılığı \geq %20 veya kalça kırığı olasılığı \geq %3 olan hastalar için düşünülmektedir (8). Ülkemizde ise müdahale eşiğinin belirlenmesi amacıyla 2012 yılında yapılan FRAX-TURK çalışmasıyla (13) belirlenen eşikler Tablo 2.4'te verilmiştir. Bu çalışmada aynı kırık riskine sahip olan erkeklerde müdahalenin etkinliği ve maliyete yansması kadınlarınkine benzer olması nedeniyle aynı müdahale eşikleri erkeklere de uygulanmıştır (13). Müdahale eşiğine ek olarak, yalnız FRAX ile değerlendirilen hastalarda KMY değerlendirmesi yapılması açısından karar verdirici alt ve üst değerlendirme eşikleri ülkeler tarafından belirlenmektedir. Alt değerlendirme eşiği altında major osteoporotik kırık riskine sahip bireylere KMY değerlendirmesi önerilmezken, üst değerlendirme eşiği üzerinde major osteoporotik kırık riskine sahip bireylere KMY değerlendirmesi yapılamaması halinde dahi tedavi başlanabilir. Bu eşikler arasında kalan hastalara KMY ölçümü önerilir. KMY ölçümünün de dahil edildiği 10 yıllık kırık riskinin müdahale eşiğinin üzerinde olması halinde ise hastaya tedavi başlanması önerilir (13, 15, 44) (Bkz. Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Türkiye için 10 Yıllık Majör Osteoporotik Kırık Riskine Dayalı Müdahale ve Değerlendirme Eşikleri (13)

Yaş (Yıl)	Müdahale Eşiği (%)	Alt Değerlendirme Eşiği (%)	Üst Değerlendirme Eşiği (%)
50	7,0	3,2	8,4
55	6,9	3,2	8,3
60	7,2	3,5	8,6
65	8,4	4,2	10
70	11	5,9	13
75	15	8,4	18
80	20	12	24
85	28	18	33
90	31	20	37

Ortalama vücut kitle indeksi, değerlendirilen kadınların ortalaması olan 30,9kg/m² olarak belirlenmiştir.

FRAX® programı, daha önce osteoporozla yönelik tedavi almamış olan postmenopozal kadın ve 40 yaşından büyük erkekte valide edilmiştir (37). Bu bilgi doğrultusunda, daha önceden yaygın olarak kabul gören anti-osteoporotik tedavinin FRAX® yorumunu geçersiz kılabileceği endişesi Leslie WD ve ark. (45) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmayla giderilerek FRAX® aracının şu anda veya daha önce OP tedavisi gören kadınlarda kırık olasılığını tahmin etmek için kullanılabileceğini öne sürülmüştür. Bu çalışmayla FRAX®'ın tedavi gören bireylerde kırık riskindeki azalmayı değerlendirmek için kullanılması önerilmemesine rağmen, tedaviye devam etme veya tedaviyi bırakma açısından rehberlik edebileceği belirtilmiştir (45).

FRAX®, risk faktörlerinin etkisini algoritmaya dahil ederek kırık riski belirlemede klinisyene, hastaya ve sağlık kurumlarına yol göstermesi; risk faktörlerinin etkilerini tedaviyi şekillendirmede kullanma başarısı, ve birinci basamakta kullanım için basitliği nedenleriyle takdir edilmiştir. Ancak, bazı önemli kırık risk faktörlerinin göz önüne alınmaması, risk faktörlerine maruz kalma süresini ve dozu hesaba katmaması, KMY ölçümünde lomber vertebra ölçümlerini dikkate alınmaması (Bkz. Ek-2) gibi nedenlerle eleştirilmiştir (11, 26).

2.1.3. Trabeküler Kemik Skoru (*Trabecular Bone Score, TBS*)

Trabeküler kemik skoru (TBS), kemik mikromimarisini ve trabeküler kemik kalitesini indirekt olarak lomber vertebra DXA ölçümü ile tespit eden yeni bir teknolojidir (46). Bu skorun birimi yoktur ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) onaylı bir ticari yazılımın uyumlu DXA cihazlarına kurulması ile elde edilir. Yüksek lomber vertebra TBS değerleri homojen (normal) kemik dokusu ile korelasyon gösterirken, düşük değerler daha zayıf kemik dokusunun göstergesidir (47).

Klinik değerlendirme ile KMY arasında farklılık olması ya da lomber vertebra ve femur KMY değerleri arasında uyumsuzluk olması halinde TBS ölçümü yapılabilir. Klinik kullanımda tek başına değil, KMY ve FRAX® ile beraber kırık riski değerlendirmede kullanılması önerilmektedir. Birçok çalışma, TBS'nin hem klinik risk faktörlerinden hem de KMY'den bağımsız olarak kırık riskini tahmin ettiğini (47) ve TBS değerlerinin FRAX® skorlama sisteminde diğer değişkenlerle birlikte değerlendirilmesinin, FRAX®'ın kırık riski tahmin yeteneklerini geliştirdiğini göstermiştir (16, 48-53). FRAX®'ın TBS entegrasyonu 14 prospektif kohort çalışma ile doğrulanmıştır (49) ve TBS skorları da eklenerek yapılan FRAX hesaplamaları ülkeye özgü olarak internet sitesinden yapılabilir (40).

Kemik mikromimarisinin, KMY'den daha çok etkilendiği düşünülen ve bu nedenle TBS kullanılmaksızın hesaplanan FRAX® kırık riskinin daha düşük olacağı öngörülen Tip 2 *Diabetes mellitus* (DM), hiperparatiroidizm, hiperkortizolizm gibi klinik durumlarda TBS kullanımının özellikle faydalı olacağı düşünülmektedir (18, 25, 32). Ek olarak, FRAX® kırık riski üzerine TBS etkisi genç kadınlar için çok daha fazladır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu durum için mantıklı bir hipotez düşmelerin ilerleyen yaşla birlikte daha yaygın hale gelmesi ve kırık riskinde daha büyük bir rol oynaması, buna karşılık genç kadınlarda kırık riski açısından kemik mikromimarisinin daha önemli olması olabilir (18).

Anti-osteoporotik tedavi alan hastalarda, TBS mikromimarideki değişimler hakkında bilgi vereceğinden, bu skorun antirezorptif tedaviyi izlemedeki rolü belirsizdir, ancak anabolik tedaviyi izlemek için potansiyel olarak yararlıdır (25).

2.1.4. Osteoporotik Kırık Öyküsü ile Osteoporoz Tanısı

Frajilite kırığı öyküsü olan postmenopozal kadınların, bir KMY ölçümünden bağımsız olarak OP tanısı olarak tedavi açısından değerlendirilebileceği birçok kılavuz tarafından belirtilmektedir (8, 10, 18, 32, 48). Ülkemizde de benimsenen yaklaşım ile hasta anamnezinde veya fizik muayene bulgularında osteoporotik kırık tespit edilmesi halinde hastalara tanı koyularak tedavi buna göre şekillendirilmelidir (13).

Diğer osteoporotik kırıkların (sıklıkla proksimal femur, distal ön kol ve proksimal humerus) aksine, vertebral osteoporotik çökme kırıkları sessiz olabildiğinden, hasta ve klinisyen tarafından tespit edilmeleri güç olabilir. Bu nedenle vertebra kırığı değerlendirmesi (VKD) ile standart lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafisi veya dansitometrik (DXA cihazı lomber vertebra görüntülerinin değerlendirilmesiyle) olarak hastaların değerlendirilmesi önemlidir. Tablo 2.5'te vertebral kırık değerlendirilmesi endikasyonları ISCD kılavuzu (25) ve Türkiye'de OP tedavisi için güncellenmiş uzlaşı raporu (32) önerileri ile özetlenmiştir.

2.1.5. Diğer Tanı Yöntemleri

DXA'nın tanı için uygun olmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilen teknolojiler arasında kantitatif bilgisayarlı tomografi (*quantitative computed tomography*, QCT), periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (*peripheral quantitative computed tomography*, pQCT), kantitatif ultrasonografi (*quantitative ultrasound*, QUS) ve periferik DXA (pDXA) sayılabilir. Bu teknolojiler içerisinde yalnızca aksonal ve distal radius ölçümleri tanısız olarak kullanılabilir. Bunun dışında diğer periferik kemik yoğunluğu ölçüm teknolojilerinin OP tanısında kullanılmaması gerektiği, ancak kırık riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilen değerlendirilmesinde belirtilmektedir (8, 18, 24).

Tablo 2.5. Vertebra Kırığı Değerlendirme Endikasyonları (8, 25, 32)

T skoru lomber vertebrada, total femur ya da femur boyunda $\leq -1,0$ olup aşağıdakilerden en az birinin olması:

- 70 yaş ve üzeri kadın
 - 80 yaş ve üzeri erkek
 - Subjektif >4cm boy kaybı (20'li yaşlardaki tepe (*peak*) boyuna kıyasla)
 - Hasta tarafından bildirilen fakat raporu olmayan vertebral kırık öyküsü
 - Yakın dönem ya da uzun dönem sistemik glukokortikoid ilaç kullanımı (≥ 3 ay, ≥ 5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri)
 - Açıklanamayan devamlı sırt ağrısı
-

T skoru lomber vertebrada, total femur ya da femur boyunda $\leq -1,5$ olup aşağıdakilerden en az birinin olması:

- 65-69 yaş kadın
 - 70-79 yaş erkek
-

Klinik risk faktörü (Bkz. Ek-1) olan postmenopozal kadın ve 50 yaş ve üzeri erkekler

Premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skoru $\leq -2,0$ olup aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Herhangi bir anatomik bölgede düşük enerjili osteoporotik kırık öyküsü
 - Subjektif >4cm boy kaybı (20'li yaşlardaki tepe (*peak*) boyuna kıyasla)
 - Objektif ≥ 2 cm boy kaybı (bir önceki takip ölçümüne kıyasla)
 - Metabolik kemik hastalığı bulguları
 - Açıklanamayan devamlı sırt ağrısı
 - Yakın dönem ya da uzun dönem sistemik glukokortikoid ilaç kullanımı (herhangi bir dozda ≥ 3 ay veya ≥ 5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri)
 - Sekonder osteoporoz risk faktörü (Bkz. Ek-1)
-

Tedavi altında olan hastalarda tedavi tatili vermeden önce: ara dönemde oluşabilecek kırığı tespit edebilmek amacıyla

2.2. Osteoporotik Kırıklar ve Getirdiği Yükler

Osteoporotik kırığın tanımında yaygın olarak benimsenen yaklaşım, düşük enerjili kırıkları osteoporotik olarak değerlendirmektir. Bununla birlikte, yüksek enerjili travma ile, osteoporotik bireylerin osteoporozu olmayanlara göre kırılma olasılığı daha yüksektir (54). Aslında, frajilite kırıklarının küçük bir kısmı T skoru $-2,5SD$ 'den düşük olan kişilerde meydana gelir (55, 56). Bu nedenle yaklaşım, KMY düştükçe sıklığı artan ve insidansı 50 yaşından sonra yaşla artış gösteren bölgelerini belirlemek olmuştur (57). En yaygın frajilite kırıkları sıklık sırasına göre vertebra, proksimal femur, distal ön kol ve proksimal humerustaki kırıklardır. Tanımlamadaki belirsizliğe rağmen 50 yaşından sonraki birçok kırık (kosta, tibia, pelvis ve diğer femur kırıkları dahil) düşük KMY ile ilişkilidir ve osteoporotik olarak kabul edilmelidir (56). Yaşla birlikte OP ilişkili kırıkların oranının artmasının yanında kırıkların anatomik dağılımı da değişiklik göstermektedir. 75 yaşından sonra ön planda gözlenen femur

kırıklarının (kadınlarda ortanca yaş 80) aksine, ön kol kırıkları (kadınlarda ortanca yaş 65) genç yaşlarda ileri yaşlara göre daha büyük bir orana sahiptir (55, 56).

Vertebral osteoporotik kırıklar, çoğunlukla asemptomatiktir ve kalça kırıklarından üç kat daha sık görülür. Vertebra ve kalça (proksimal femur) kırıkları morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir ve kalça kırığı en ciddi osteoporotik kırıktır, ağrılıdır ve neredeyse her zaman hastaneye yatış ve cerrahi müdahale gerektirir. Kalça kırığı olan bir kadın için beklenen ölüm riski, yaşlarına göre %10-20 daha fazladır. Hastaların %20-30 kadarı kalça kırığını takip eden 3-6 ayda, çoğunlukla altta yatan ciddi tıbbi durumların bir sonucu olarak ölmektedir ve sağ kalanların ancak yarısından azı kalça kırığından önceki fonksiyon düzeyini yeniden kazanır (58).

21. yüzyıl başlangıcı ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser, tip 1 veya tip 2 DM, kronik akciğer hastalıkları ve zihinsel bozukluklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar, bulaşıcı hastalıkların önüne geçerek önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri olmuştur. Osteoporoz ve frajilite kırıkları da morbidite ve mortalite açısından dünyada ve Türkiye'de ön sıralara yerleşmiştir. Dünya genelinde osteoporotik kırıklara bağlı toplam engelliliğe bağlı yaşam yılı (*Disability Adjusted Life Years, DALY*) kaybı 5,8 milyon olup, bunun %51'i Avrupa ve Amerika'da meydana gelen kırıklardan kaynaklanmaktadır. Dünya çapında, osteoporotik kırıklar, küresel bulaşıcı olmayan hastalık yükünün %0,83'ünü ve Avrupa'daki küresel yükün %1,75'ini oluşturmaktadır (5). Amerika ve Avrupa'da osteoporotik kırıklar, romatoid artrit (RA), hipertansiyon (HT) ve akciğer kanseri hariç diğer yaygın kanserlerden daha fazla DALY kaybindan sorumluyken bu kayıp DM veya kronik obstrüktif akciğer hastalık (KOAH) nedenli olan DALY kayıplarından daha azdır (5, 7). Yüksek gelirli ülkelerde, osteoporotik kırıklar, miyokard enfarktüsü (*myocardial infarction, MI*), meme kanseri veya prostat kanserine göre daha fazla hastanede yatış gününe neden olur ve bu ülkelerde kalça kırığı yükü, DALY kayıplarının %1,4'ünü oluşturmaktadır (7).

Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kişinin osteoporotik olduğu ve postmenopozal 3 kadından en az birinin, 50 yaşından büyük en az 5 erkekten birinin hayatı boyunca en az bir osteoporotik kırık deneyimleyeceği tahmin edilmektedir (7).

Dünya çapında, yaklaşık 3 saniyede 1 osteoporotik kırık, 22 saniyede bir ise vertebral kırık meydana geldiği tahmin edilmektedir. Yaşlanan dünya nüfusuyla birlikte, bu şaşırtıcı sayıların önümüzdeki 40-50 yıl içerisinde ikiye katlanması ve 2050 yılında dünya çapında 6 milyon kalça kırığının meydana gelmesi tahmin edilmektedir (5).

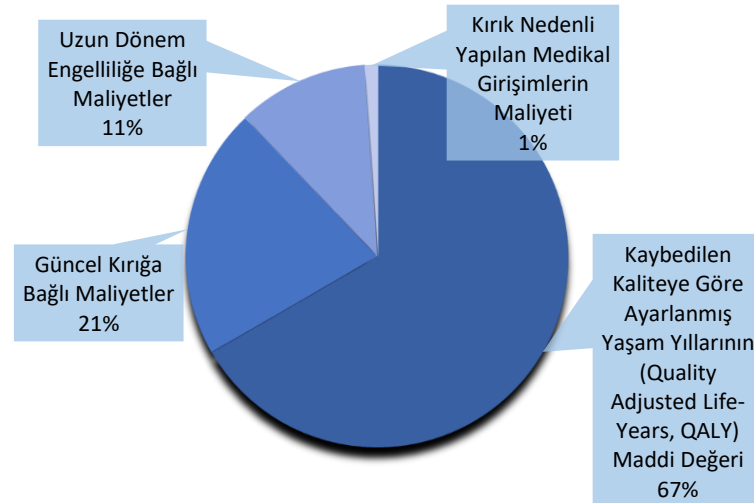
Amerika Birleşik Devletleri'nde OP, 50 yaş ve üzeri 10 milyon kadar kişiyi etkilemektedir, 34 milyon kişi ise osteoporoz riski taşımaktadır ve yılda yaklaşık 1.5 milyon osteoporotik kırık meydana gelmektedir (4). Yine ABD'de, 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde yaşamları boyunca OP ilişkili kırık geçirme oranları sırasıyla %40 (7) ve %20 (59, 60) olarak öngörülmektedir.

Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) tarafından yürütülmüş olan, Avrupa Birliği (AB) üyesi olan 27 ülke ile Birleşik Krallık ve İsviçre'nin dahil edildiği SCOPE 2021 (*The Scorecard for Osteoporosis in Europe 2021*) çalışmasında, bu ülkelerde yüksek kırık riskine sahip olan hastaların ilk kırıklarından sonra dahi tedavi alma oranları çok düşük olarak görülmüştür. Aynı çalışmada, bu ülkelerde 2019 yılında yaklaşık 32 milyon OP tanısı olan kişi olduğu ve bunların 25,5 milyon kadarının kadın (kadın/erkek oranı yaklaşık 4/1) olduğu bildirilmiştir (6). Orijinal SCOPE çalışmasından (2013) bu yana, hemen hemen her ülke osteoporozlu bireylerin sayısında bir artış yaşamıştır. SCOPE 2021 verilerinde 2019-2034 yılları arasında AB'de 75 yaş ve üzeri osteoporotik bireylerin sayısında kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla %29,6 ve %42,6 artış beklendiği ve 2034 yılında senelik osteoporotik kırık sayısının şimdiki sayıya göre %24,8 artarak 5.34 milyon olacağı belirtilmiştir (6, 61). SCOPE 2021 çalışmasına göre AB ülkelerinde yaklaşık 15,6 milyon (2019 AB nüfusunun %3'ü) erkek ve kadının 10 yıllık bir kırık olasılığının %20 veya daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (6). Eşik %10 olarak alındığında risk altındaki nüfus 49,3 milyon (AB nüfusunun %11'i) olarak tahmin edilmektedir. Bu oranların Kanis ve ark. (6) belirttiğine göre 2010 yılında yapılmış bir anketle karşılaştırmada 27 AB ülkesinde %20 ve %10 üzeri olan major kırık olasılıkları sırasıyla %31 ve %18 artış göstermiştir.

Osteoporotik kırık maliyetleri ölüm ve sakatlık nedeniyle kaybedilen Kaliteye Göre Ayarlanmış Yaşam Yıllarının (*Quality Adjusted Life-Years, QALY*) parasal değeri,

verimlilik kayıplarının maliyetleri, kırıkların medikal yönetiminin maliyeti ve daha önceki kırıklara yönelik devam etmekte olan medikal tedavilerin maliyetleri olarak bütünsel şekilde hesaplanmalıdır (43, 62, 63). Verimlilik kaybına bağlı maliyet esas olarak çalışan nüfusta ortaya çıkar ve *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) 2021 raporuna göre ortalama emeklilik yaşı erkek ve kadın için sırasıyla 64,2 yıl ve 63,4 yıldır, Türkiye’de erkeklerde ortalama emeklilik yaşı ise aynı rapora göre 52’dir. Ortalama emeklilik yaşlarının toplumların yaşam beklentisinin artmasıyla verimlilik kaybına bağlı maliyetlerin de artış göstermesi öngörülmektedir (63). Çoğu kırık yaşlı emekli hastalarda görüldüğünden bu grupta üretkenlikte azalmaya bağlı maliyet düşüktür.

SCOPE 2021 (6) çalışmasında, bu ülkelerde 2019 yılında sağlık hizmetlerine yapılan toplam harcamanın 1,6 trilyon Avro (maliyetlerin %18'i) kadar olduğu ve bu harcamaların yaklaşık %3,5'ini (2019'da 55,3 milyar Avro) osteoporotik kırıkların tıbbi maliyetinin temsil ettiği görülmüştür. Osteoporoz kırıklarının tıbbi maliyetinin yanında üretkenlik kaybına bağlı maliyeti de göz önüne alındığında bu kırıkların ülkelerin sağlık bütçeleri üzerinde önemli etkisi olduğu görülmektedir.



Şekil 2.1. Avrupa’da Osteoporoz ve Osteoporoz Kırıklarına Ait Maliyetlerin Bileşenleri. (Kanis JA ve ark. (6)’dan uyarlanmıştır)

2.3. Türkiye ve Osteoporoz

Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre Türkiye’de doğum anında yaşam beklentisi kadın ve erkeklerde sırasıyla 76 ve 80 yıldır (64). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Aralık 2021 itibariyle Türkiye nüfusunun %3,7’si 65 yaşın üzerindedir ve bu oranın 2040 yılında %16,5’e çıkması beklenmektedir (65, 66). Yaşlı nüfusun artışıyla osteoporozun getirdiği morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gerekli sistematik önlemlerin alınması büyük önem arz etmektedir. Ancak pek çok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de OP taraması olması gerekenden az yapılmaktadır ve tanı koyulan hastaların yalnızca %75’i tedavi almaktadır. Bu durumun Türkiye’de 2019 ile 2023 yılları arasında 1.35 milyon kırığa yol açacağı ve bu kırıkların maliyetinin 2.42 trilyon Amerikan Doları (USD) olacağı tahmin edilmektedir (67). Türkiye için 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde osteoporozun prevalansı sırasıyla %22,2 ve %27,2 olarak hesaplanmıştır (13). Kirazlı Y. ve ark. (32) tarafından, Türkiye’de 50 yaş ve üzeri kadınların %23,3 kadarının OP açısından tedavi endikasyonu bulunduğu ve yine bu popülasyonun %8,6’sının daha önce osteoporotik kırık geçirmiş olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada OP Türkiye’de tanı koyulma oranının %25 olduğu ve tanı koyulmamış kişilerle birlikte hesaplandığında osteoporozu olan %75-90 hastanın kırık önlenmesi amacıyla farmakolojik tedavi almadığı dile getirilmiştir (32).

FRACTURK (68) çalışmasında, kalça kırıklarının %73’ünün 75 yaşın üzerindeki kadınlarda meydana gelmesine rağmen, 50 ila 64 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde kalça kırığı oranlarının benzer olduğu, 50 yaşında hesaplanan kalça kırığı riskinin kadınlarda %15, erkeklerde %3,5 olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre 50 yaşındaki 7 kadından birinin yaşamının bir döneminde osteoporotik kırık yaşayacağı belirtilmiştir. Ek olarak bu çalışma, 10 yıllık kalça kırığı riskinin yaşla birlikte arttığını, 30 yıllık bir yaş artışıyla erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %3,4 ve %7 risk artışı olduğunu göstermiştir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) kalça kırığı haritasına göre de Türkiye kadınlarda kalça kırığı açısından yüksek riskli bir ülke olarak kabul edilmektedir (69).

2.4. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. Sekonder OP, çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur (bkz. EK 1). Primer osteoporoz ise postmenopozal (tip I) ve yaşa bağlı/senil (tip II) osteoporoz olmak üzere iki başlık altında incelenir. Postmenopozal OP endojen östrojen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Yaşa bağlı (senil) osteoporoz ise kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder. Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tiplerini juvenil OP, gebelik osteoporozu, premenopozal OP, lokalize OP ve idiyopatik OP oluşturmaktadır (8, 18, 26).

Kemik kütlesi kaybı ve buna bağlı OP ve osteoporotik kırık insidansı her iki cinsten de yaşla birlikte artmaktadır (70, 71). Son ABD verilerine göre 65 yaş ve üzeri erkekler ile kadınlarda OP görülme oranları sırasıyla %5,7 ve %27,1'dir (72). Türkiye verisi olarak, Şubat 2002 ile Temmuz 2003 tarihleri arasındaki Hacettepe Üniversitesi Geriatri Poliklinik ayaktan hasta başvurularında retrospektif olarak erkek osteoporozu sıklığı araştırılmıştır. Bu araştırmada 65 yaş ve üzeri 464 erkek ve 783 kadın değerlendirilmiştir. Başvuran erkek hastaların %45,9'u (n=213) osteoporotik, %36,6'sı (n=170) osteopenik olarak değerlendirilmiştir. Osteoporotik hastaların %70,4'ü (n=507) kadın, %29,5'i (n=213) erkek olarak saptanmıştır (73).

Erkeklerde osteoporotik kırık prevalansı daha düşük olmasına rağmen daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur. Kalça kırığı sonrasında erkek ve kadınlarda mortalite oranları sırasıyla %31 ve %17'dir (74). Erkek kemik kütlesi genel olarak kadınlardan daha yüksek olduğundan OP ve OP ilişkili kırıkların kadınlardan yaklaşık 10 yıl geç ortaya çıkması, kırıklara bağlı mortalite oranlarının erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olmasının bir nedeni olarak görülmektedir (75). 50 yaşından büyük 4 erkekten birinin hayatı boyunca en az 1 osteoporotik kırık deneyimleyeceği düşünülmeyeceği düşünülmesine rağmen (76), erkekler, kadınlara kıyasla OP yönünden daha az değerlendirilmektedir ve kalça kırığı sonrası dahi antirezorptif tedavi alma oranları daha düşük düzeyde (%9'a karşı %30) kalmaktadır (60, 77).

Tanı kriterleri, farmakolojik tedavi endikasyonları ve takip bu alt gruplarda değişiklik göstermemekle birlikte, kadın ve erkeklerde OP açısından tarama kriterleri (bkz. Tablo 2.3 ve Tablo 2.5) ve tedavi seçenekleri (bkz. Tablo 2.7) değişiklik göstermektedir. Tüm gruplarda etiyolojiden bağımsız olarak ilk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. Erkek osteoporozunda ibandronat, kalsitonin, stronsiyum ranelat ve tahmin edileceği gibi raloksifen ve östrojen/hormon tedavilerinin etkinliği gösterilememiştir (bkz. Tablo 2.7). Hipogonadizmi olmayan erkeklerde osteoporoz tedavisi genel popülasyondaki gibi planlanmakta birlikte, hipogonadizm belirti ve bulguları ile birlikte serum total testosteron düzeyi 200 ng/dl (6.9 nmol/L) altında olan tüm erkeklere kontrendikasyon olmaması halinde hormon replasmanı önerilmektedir. Testosteron düzeyi normalin altında olan hem genç hem de yaşlı erkeklerde benzer etki göstererek KMY artışı sağlar, daha önce tedavi almamış ve KMY çok düşük olanlarda etki daha fazladır. Testosteron tedavisinin kırık azaltma riski üzerindeki etkisi bilinmediğinden, en az 2 yıl yeterli testosteron almasına rağmen T skoru $<-2,5$ SD olup yüksek kırık riski veya halihazırda kırığı olan, yüksek doz glukokortikoid kullanım endikasyonu olan ve sık düşme öyküsü olan hastalarla tek başına T skoru $<-3,5$ olan hastaların tedavisine kırık önleyici etkisi olan ilaçlar (bisfosfonatlar, teriparatid, denosumab vb.) ilave edilebilir (78). Kadınlarda etkinliği gösterilmiş farmakolojik tedavilerin çoğu erkekler için de FDA tarafından onaylanmıştır. Fakat zoledronik asit dışında olan ajanlar için erkeklerde yapılan çalışmalar küçük popülasyonlarda, kısa süreli ve KMY değerlerini kırık riskinin önüne koyan çalışmalardır (79).

2.5. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Osteoporozu yönelik tedavilerin temel amacı OP ilişkili yeni kırık oluşumu riskini azaltmaktır. Bu nedenle, müdahale için uygun hastaları belirlemede tanı koyma yöntemlerinin kırık riskini değerlendirme yeteneği kritik öneme sahiptir. Farmakolojik tedavi verilecek popülasyonun etkin olarak hedeflenmesi, gereksiz tedaviden kaçınılabilmesi ve tedavinin daha iyi yönlendirilebilmesi için yüksek riskli hastaların

tespit edilebilmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda bir dizi ulusal ve uluslararası kılavuz hazırlanmıştır (6, 8, 18, 27, 32, 48, 80) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Osteoporozda Farmakolojik Tedavi Endikasyonları (8, 18, 26, 48, 80)

- Klinik ya da asemptomatik osteoporotik kırık olması
- Femur boynu, total femur ya da lomber vertebrada T skoru $\leq -2,5$ olması
- Postmenopozal kadında ya da 50 yaş ve üzeri erkeklerde femur boynu, total femur ya da lomber vertebrada düşük kemik kütlesi (T skoru -1,0 ile -2,5 arasında) saptanması sonrasında FRAX® ile hesaplanan 10 yıllık majör osteoporotik kırık riskinin ülkeye özgü eşik değer üzerinde olması (Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada için >20 olması, Türkiye'deki yaşa göre müdahale eşik değerleri için Bkz. Tablo 2.4)

FRAX®: Kırık Riski Değerlendirme Aracı (*Fracture Risk Assessment Tool*)

Düşmelerin önlenmesi, uygun ve yeterli beslenmenin sağlanması, D vitamini (800-1000IU/gün) ve kalsiyum (50 yaş üzeri kadınlarda ve 70 yaş üzeri erkeklerde 1200mg/gün) desteği ile sigara ve alkol bırakılmasının desteklenmesi, rutin kas güçlendirici egzersiz önerilmesi gibi risk faktörü modifikasyonları önerilmektedir. Kırık riskini azalttığı gösterilen FDA onaylı farmakolojik tedaviler ile aynı zamanda bu risk faktörü modifikasyonlarını önermek ve uygulamak uygun olacaktır (8, 18, 26).

Günümüzde FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency, EMA*) onaylı farmakolojik OP tedavi seçenekleri arasında bisfosfonatlar (alendronat, alendronat ve vitamin D kombinasyonları, ibandronat, risedronat ve zoledronat), kalsitonin, daha önceden selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) olarak adlandırılan östrojen agonist/antagonistleri (raloksifen), doku selektif östrojen kompleksi (konjuge östrojen/bazedoksifen (SERM) kombinasyonu), östrojen veya hormon replasman tedavisi (HRT), teripatarid (paratiroid hormon (PTH) 1–34), PTH ilişkili protein analogu (abaloparatid) ve denosumab (reseptör aktivator nükleer kappa-B (RANK) ligandı (RANKL) inhibitörü), romosozumab (monoklonal anti-sclerostin analogu) sayılabilir (8, 26). Bu ilaçlar dışında, kırık azaltıcı etkileri ve güvenlikleri gösterilmiş, ancak FDA tarafından onay verilmemiş, EMA ya da diğer otoriteler tarafından kullanımlarına onay verilmiş ve bazı ülkelerde kullanılmakta olan

stronsiyum ranelat, kalsitriol, genistein, diğ er bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat), tibolon, PTH 1-84, sodyum florid gibi baş ka ilaç lar da vardır. Bu ilaç lar, FDA onaylı ilaç ların çe ş itli nedenlerle kullanı lamadı ğ ı durumlarda kullanılabilcek ilaç lar olarak tanı mlanmı ş tır (26).

Osteoporoz tanısı alan geriatric hastalarda OP tedavisi düzenlenirken hastanın eş lik eden hastalıkları, kullandı ğ ı ilaç lar, eski kırık öyküsü varlı ğ ı, kullanılacak ilacın yan etkileri ve maliyet etkinli ğ i dikkate alınmalıdır. Teriparatid, abaloparatid ve romosozumab dı ş ındaki tüm ilaç lar anti-rezorptif (anti-osteoklastik) etkilidir. Bu ilaç ların hepsi vertebral kırık riskini de ğ iş ik derecelerde azaltmaktadır ve kalça kırık riskini de azalttı ğ ı gösterilmi ş olan ilaç lar (alendronat, risedronat, zoledronik asit, denosumab) ilk sırada tercih edilen ilaç larıdır (Tablo 2.8). Son yıllarda benimsenen yaklaşım, osteoporozu olan ve kırığı olmayan hastalarda oral bir bisfosfonat (alendronat ya da risedronat) ile tedaviye baş lamaktır. Oral bisfosfonatları tolere edemeyen, ilaç kullanımı önerilerine uyum sa ğ layamayan, tekrarlayan kırığı olan hastalarda *iv* bisfosfonatlar tercih edilebilir. Osteoporotik kırık öyküsü olan, kırık için çoklu risk faktörü olan, diğ er OP tedavilerine yanıt sız olan ya da onları tolere edemeyen hastalara ise denosumab verilebilir. Ancak, T skoru $\leq -2,5$ ve frajilite kırığı olan (ciddi/yerleş miş OP), kırıklarla ilerleyen ciddi osteoporozu olan, bisfosfonatları tolere edemeyen veya bisfosfonat tedavisine ra ğ men kırık geliştiren hastalarda anabolik ajanların (teriparatid, abaloparatid, romosozumab) ön planda akla gelmesi önerilmektedir. Tüm anti-osteoporotik tedaviler öncesinde hipokalsemi ve vitamin D eksikliklerinin düzeltilmesi önerilir (8, 18, 26, 27).

Anabolik tedaviler ve denosumab kullanan hastalarda, kemik yıkımı ilacı bıraktıktan sonra kısa süre içerisinde başlayaca ğ ından, sa ğ lanan kemik yoğunluk artışının sürdürülmesi için ilaç tedavisi sonlandıktan sonra anti-rezorptif tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir. Tedavilerinin etkinliklerinin ilaç ların kesilmesinden sonra 2-3 yıla kadar devam etti ğ i ve ilaç tatili verildi ğ i dönemlerde de kırık riskini azaltıcı etkilerinin devam etti ğ i bilinen bisfosfonatlar için ise 1-2 yıllık ilaç tatillerinde baş ka bir anti-osteoporotik tedavi kullanımı önerilmez (8, 26).

Osteoporotik kırığı olmayan, bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmenopozal kadınlarda stronsiyum ranelat ve raloksifen ikinci veya üçüncü basamak tedavide kullanılabilir. Osteoporoz tedavisinde kalsitonin ve kadınlarda postmenopozal osteoporozda HRT kullanımı güncel kılavuzlarda önerilmemektedir. Osteoporoz dışı endikasyonlar nedeniyle HRT alanlarda anti-osteoporotik tedavi olarak da devam edilebilir ve osteoporozu yönelik ek tedavi önerilmez, aynı zamanda hiçbir anti-osteoporotik tedavinin tolere edilememesi halinde (ki bu durum çok nadirdir) kullanılabilirler fakat tedavinin en düşük etkin dozda yapılarak, en fazla 2 yılda kesilmesi önerilir. Bunların yanısıra ibandronat ve stronsiyum ranelatın erkek osteoporozunda etkinliği gösterilmemiştir (Tablo 2.8) (8, 18, 26, 27).

Bu tedavilerden hiçbirinde tedavi süresi için tüm hastalar için geçerli olan tek tip bir öneri ve fikir birliği yoktur. Tedavi süresi kararının hastalar için bireyselleştirilmesi gerekir ve seçilen farmakolojik ajana göre değişen ilk tedavi periyodundan sonra kapsamlı bir risk değerlendirmesi ile tedavi devamına karar verilmelidir (8). Tedavi yanıtı değerlendirmesi KMY ölçümü, VKD ve kemik döngüsü belirteçleri ile yapılabilir. Anti-rezorptif tedavi alan hastalarda kemik döngüsü belirteç değerleri premenopozal kadınlar için medyan değer veya altındaysa tedaviye yanıt olarak kabul edilir. Anabolik tedavi alanlarda ise kemik oluşumu belirteçlerinde önemli artışlar farmakolojik tedaviye yanıt olarak kabul edilir. Tedavi sonrası ikiden fazla yeni frajilite kırığı olmaması ve KMY'nin değişmemesi veya artış göstermesi tedaviye yanıt alındığını gösterir. Kemik mineral yoğunluğunda EKAD değerinden daha fazla bir düşme olması halinde sekonder nedenlerin ve tedavi uyumunun gözden geçirilmesi ve gerekirse tedavi düzenlemesi yapılması önerilir (8, 18, 81). TEMD kılavuzuna göre ise klinik pratikte KMY azalması $<5\%$ ise kullandığı ilaç ve doğru kullanımı teyit edilmeli, belirgin olarak katkıda bulunan faktör yoksa aynı tedaviye devam edilip, iki yıl sonra KMY ölçümü tekrarlanması; azalma $\geq 5\%$ ise, oral bisfosfanat alıyorsa *iv* bisfosfanata değiştirilmesi veya alternatif tedavilerin (denosumab, teriparatid, abaloparatide ya da romosozumab) düşünülmesi önerilir (26).

Osteoporozdaki terapötik klinik çalışmalar için KMY düşüklüğü genellikle bir dahil edilme kriteri olarak kabul edildiğinden, ilaçlar belirli bir KMY eşiğinin altındaki

hastalarda kullanım için ruhsatlandırılmıştır (7). Türkiye'deki güncel Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) de farmakolojik tedavi seçeneklerine geri ödeme kararlarında diğer ülkelerdeki geri ödeme koşullarına benzer olarak kırık varlığı, KMY ölçümü ve birinci basamak tercih olan bisfosfonatlara tedavi cevabı esas alınmıştır (82) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Türkiye'de Osteoporoz Yönelik Farmakolojik Tedavi Geri Ödeme Koşulları (82)

Bisfosfonatlar (Kombinasyonları Dahil)
<ul style="list-style-type: none"> • >75 yaş hastaların tümünde ödenir. • Osteoporotik patolojik kalça kırığı varlığı ile ödenir. • Patolojik kırığı olan hastalarda lomber total, femur total veya femur boynu T skoru <-1,0 olması ile ödenir. • Patolojik kırığı olmayan 65 yaş ve üzeri hastalarda lomber total, femur total veya femur boynu T skoru \leq-2,5 olması ile ödenir. • Patolojik kırığı olmayan 65 yaş altı hastalarda lomber total, femur total veya femur boynu T skoru \leq-3,0 olması ile ödenir. • Romatoid artrit, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, ankilozan spondilit, hipertiroidi, hipogonadizm, hipopituitarizm, anoreksia nervroza, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip I diyabet, cushing sendromu ve primer hiperparatiroidizmde, >3 ay ve > 5mg/gün sistemik kortikosteroid kullanımı olan, kanser tedavisi alan veya organ nakli uygulanmış hastalarda lomber total, femur total veya femur boynu T skoru <-1,0 olması ile ödenir.
Denosumab
<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatları tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda ödenir. • Hormon ablasyonu uygulanmış olan nonmetastatik prostat kanserli veya meme kanseri nedeniyle adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi gören yüksek kırık riskine sahip hastalardaki osteoporozda ödenir. • Yüksek kırık riski olan yetişkin hastalarda uzun dönem glukokortikoid tedavisiyle ilişkili kemik kaybının tedavisinde ödenir.
Stronsiyum ranelat (Kombinasyonları Dahil) ve Raloksifen
<ul style="list-style-type: none"> • Yalnızca bifosfonatları tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan osteoporozlu hastalarda ödenir.
Teriparatid
<ul style="list-style-type: none"> • 65 yaş üstü hastalardan lomber total, femur total veya femur boynu T skoru <-3,5 olan ve birden fazla kırığı olduğu röntgenle kesin tanı konulmuş hastalarda ödenir. • Tedavinin devamı için ise ilk 24 haftada tedaviye cevap verildiğinin kanıtlanması gerekir. • Toplam tedavi süresi ömür boyu 76 haftayı geçemez ve teriparatid kullanan hastalarda KMY ölçümü yılda 2 kez yapılabilir.
Kalsitonin
<ul style="list-style-type: none"> • Ağrılı vertebral kırığı bulunan osteoporozlu hastalarda her ağrılı vertebral kırık durumunda en fazla 3 aylık tedavi dozu verilmesi koşulu ile ödenir. • Ağrılı vertebral kırığı bulunmayan osteoporozlu ve bifosfonatları tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda yalnızca üniversite veya eğitim ve araştırma hastanelerinde çıkarılan rapor ile ödenir.

İlaç tedavisi için, düzenlenecek raporun tarihinden en fazla 2 yıl önce yapılan KMY ölçümü dikkate alınır. KMY ölçüm yılda bir defadan daha sık yapılamaz. KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Tablo 2.8. Osteoporozla Yönelik Tedavilerin Kullanımı, Kırık Azaltıcı Etkileri ve Tedavide Etkinliklerinin Kanıtlandığı Gruplar (8, 18, 26, 27)

	Kullanım Sıklığı	Kullanım Yolu	Vertebral Kırık	Nonvertebral Kırık	Kalça Kırığı	Postmenopozal Osteoporoz	Erkek Osteoporozu	Glukokortikoid Osteoporozu
Alendronat	günlük/haftalık	<i>po</i>	+	+	+	+	+	+
Risedronat	günlük/haftalık/aylık	<i>po</i>	+	+	+	+	+	+
Zoledronat	yıllık	<i>iv</i>	+	+	+	+	+	+
Denosumab	6 ayda 1	<i>sc</i>	+	+	+	+	+	-
Romozozumab*	aylık	<i>sc</i>	+	+	+	+	+	-
Teriparatid*	günlük	<i>sc</i>	+	+	-	+	+	+
Abaloparatid*	günlük	<i>sc</i>	+	+	-	+	+	-
İbandronat	aylık	<i>po</i>	+	-	-	+	-	-
	3 ayda 1	<i>iv</i>						
Raloksifen	günlük	<i>po</i>	+	-	-	+	-	-
Östrojen/Hormon Tedavisi	değişken	<i>po/transdermal</i>	+	+	+	+	-	-
Kalsitonin	günlük	<i>intranazal/sc</i>	+	-	-	+	-	-
Stronsiyum ranelat¹	günlük	<i>po</i>	+	+	-	+	-	-

*Anabolik etkili ilaçlar

po: per oral (ağız yoluyla); *sc*: subkutan (cilt altına); *iv*: intravenöz (damar yoluyla); *intranazal*: burun içine; *transdermal*: cilt üzerine

¹ Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından onay verilmemiş olan stronsiyum ranelat, Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*, EMA) onayıyla Türkiye'de de kullanıldığı için tabloya dahil edilmiştir.

2.5.1. Bisfosfonatlar

İlk olarak 1990'larda alendronat ile tanıtilen bisfosfonatlar, osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar olmuşlardır. Bisfosfonatlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanıp kemiğe entegre olarak osteoklast fonksiyonlarını inhibe ederek ve apoptozislerini arttırarak vertebral, non-vertebral ve kalça kırık risklerinde düşüş sağlayan pirofosfat analoglarıdır (Bkz. Tablo 2.6) (8, 18, 26).

Henüz bisfosfonat tedavilerinin ne kadar sürdürülebileceği konusunda bir görüş birliği olmamakla birlikte, düşük-orta riskli hastalarda oral bisfosfonat alanlarda 5 yıldan (yüksek kırık riski taşıyan hastalarda tedavi 10 yıla kadar sürdürülebilir) ve iv bisfosfonat alanlarda 3 yıldan sonra tedavinin kesilerek 1-2 yıl süre ile ilaç tatili yapılması uygun bir yaklaşımdır. Zoledronik asit için ise yüksek riskli hastalarda 3 yıl sonra veya klinisyen görüşüne göre kırık riski artık yüksek değilse (T skoru $>-2,5$ veya hasta tedavi altında kırıksız izlendiyse) bisfosfonat tatili düşünülebilir, çok yüksek riskli hastalarda 6 yıla kadar devam edilebilir. Oral yararlanımları %1-3 arasında olmasına rağmen uzun kemik retansiyon süresi ve böylece kemikte etkinliğinin uzun sürmesi ile oral alımlarında dahi ilaç tatili boyunca ilacın kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerindeki etkileri devam eder. İlaç tatilinden 2-4 yıl sonra kırık riski tekrar değerlendirilmeli, kırık riskinde artış, KMY ölçümünde EKAD ötesinde azalma, yeni kırık varlığı, kemik döngüsü belirteçlerinde artış gibi bireysel hasta koşullarına bağlı olmalı ve gerekirse tekrar tedaviye başlanmalıdır (8, 18, 25, 26).

Bisfosfonatlara hipersensitivitesi olan ve hipokalsemisi olan hastalarda hipokalsemi düzeltilmeden kullanımları önerilmemektedir. Yan etkiler, tüm oral bisfosfonat ilaçları için benzerdir ve yutma güçlüğü, özefagus, mide enfalamasyonu gibi gastrointestinal sorunları içerir. Aktif üst gastrointestinal sorun yaşayan, ilacı aldıktan sonra oturamayacak durumda olan, tabletin özefagustan geçişini geciktirecek anatomik-fonksiyonel özofagus sorunu (akalazy, striktür, dismotilite vb.) bulunan, gastrointestinal sistemde cerrahi anostomozu olan bariatrik cerrahi (örneğin Roux-en-Y gastrik bypass operasyonu) geçirmiş olan, dokümente GIS malabsorpsiyonu (çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, infiltratif hastalıklar vb.) olan

hastalarda oral bisfosfonat kullanımından kaçınılmalıdır. Oral bisfosfonatlar için gastrointestinal yan etkilerden kaçınmak için sabah aç karnına bol suyla alınmaları ve alınmalarının ertesinde sırt üstü uzanılmaması, oturur durumda ya da ayakta kalınması önerilir. Su dışındaki başka sıvılarla, yemek sonrası iki saat içinde veya emilimi etkileyecek ilaçlarla (kalsiyum, magnezyum, demir, alüminyum) alınması biyoyararlanımı düşürmektedir (83).

Tüm bisfosfonatlar böbrek fonksiyonunu etkileyebilir ve tahmini glomeruler filtrasyon hızı (*glomerular filtration rate*, GFR) 30-35ml/dk'nın altında veya akut böbrek hasarı olan hastalarda kontrendikedir. Bu ilaçlar, özellikle dehidratasyonu olan veya diüretik veya potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlar kullanan yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda geçici veya kalıcı düşüslere neden olabilir. Her ZA dozundan önce ve risk altındaki hastalarda doz verildikten sonra Cockcroft-Gault formülü kullanılarak gerçek vücut ağırlığına göre kreatinin klirensinin takibi yapılması önerilmektedir (18).

Nitrojen içeren bisfosfonatların (ibandronat, zoledronat) hızlı *iv* uygulaması ile ya da oral yüksek doz alınmaları ile özellikle ilk kullanımlarında vakaların %30-40'ında akut faz reaksiyonlarına (48-72 saat süren grip benzeri semptomlar, kas ve kemik ağrıları) gözlenebilmektedir. Daha sonraki dozlarda bu sıklık azalmaktadır. Tedaviden 1-2 saat önce asetaminofen (parasetamol) uygulanarak semptomlar kontrol altına alınabilir (84). Oral veya *iv* bisfosfonat ile tedavi edilen hastalara ilişkin klinik çalışmalarda görülmemesine rağmen faz 4 çalışmalarında gözlenen, şiddetli olabilen, ancak genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelen kemik, eklem veya kas şikayetleri ile ilgili raporlar vardır (85).

Uzun süreli bisfosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu (ÇO) gelişimi ile ilgili raporlar vardır, ancak bu durum OP tedavisinde seyrekdir. Osteoporoz hastalarında, 100.000 kişi-yılı maruz kalma başına tahmini insidans <1 vakadır. Oral hijyeni bozuk veya malignite tedavisi amacıyla yüksek doz ve sık parenteral bisfosfonat kullanımlarında (36 aylık maruziyette %1-12) söz konusu olmaktadır. Genel popülasyonda ÇO insidansı bilinmediğinden, osteoporoz tedavisinde kullanılan düşük

doz bifosfonatların osteoporotik popülasyonda ÇO insidansını genel popülasyonda gözlenenin ötesinde arttırıp arttırmadığı bilinmemektedir. Günümüzde OP tedavisi için kullanılan bifosfonat dozları ile ÇO arasında nedensel bir bağlantıyı doğrulamak için yeterli kanıt yoktur fakat ÇO riskinin 5 yıldan uzun tedavi süresi ile arttığı görülmekte ve riski arttıracak dental işlemlerin tedavi başlamadan yapılması önerilmektedir (86, 87).

Nadir görülen başka bir yan etki ise uzun süreli bisfosfonat kullanımı (>5 yıl) ilişkilendirilen düşük enerjili travmayla ya da kendiliğinden olan atipik femur kırıklarıdır. Atipik subtrokanterik femur kırıkları, uyluk veya kasık bölgesinde ağrı sonrasında oluşabildiğinden ağrı tarifleyen hastaların kırık açısından detaylı incelenmesi gerekmektedir. Şüphenin yüksek olduğu durumlarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ya da kemik sintigrafisi ile kemik taraması istenebilir. Atipik femur kırığı olması halinde bisfosfonat tedavisi durdurulmalıdır (88).

Çene osteonekrozu (ÇO) ve atipik femur kırıkları (AFK) sadece bisfosfonatlar için değil, diğer ajanlarla da ilgili güvenlik endişeleridir (18). Gözde enflamasyon (üveit ya da sklerit) bisfosfonat kullanımında %0,1-1 sıklıkta görülebilen diğer sorundur (8).

HORIZON (*the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly*) çalışmasında (23) plasebo grubuna kıyasla zoledronik asit grubunda ciddi atriyal fibrilasyon (AF) insidansında küçük bir artış gözlenmiştir. Fakat vakaların büyük çoğunluğu infüzyondan 30 gün sonra, ZA dolaşımında saptanamaz halde iken, meydana gelmiştir. Atrial fibrilasyon ve ZA arasında bu ilişkiyi kuran, bisfosfonat tedavisini AF veya aritmi ile ilişkilendirebilecek biyolojik mekanizmaları açıklayan bir çalışma yoktur ve bisfosfonatların öngörülen faydaları bu küçük riskten daha ağır basmaktadır. Bu durum FDA tarafından tesadüfi bir bulgu olarak yorumlanmıştır (18).

Green J. ve ark. (89) tarafından Birleşik Krallık'ta yapılan bir vaka-kontrol (case-control) çalışmasında özofagus kanseri insidansı 1/1000 (Avrupa ve Kuzey Amerika'da, 60-79 yaş popülasyonunda) iken, bu insidansın 5 yıllık oral bifosfonat kullanımıyla yaklaşık 2/1000'e yükseldiği belirtilmiştir. Fakat Cardwell, C.R. ve ark. (90) tarafından yapılan bir diğer çalışmada oral bifosfonatların kullanımı ile özofagus

veya mide kanseri vakaları ilişkilendirilememiştir. FDA, bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri arasında kesin bir ilişki olmadığı sonucuna varmıştır (18).

Yakın zamanda birçok çalışmada ve Yaman ve ark. tarafından 2014 yılında yayınlanmış derlemede ortaya koyulduğu üzere klinik pratikte tedavi uyumsuzluğuna ve tedavi yanıtsızlığına neden olabilecek birçok faktör mevcuttur (Tablo 2.9 ve Tablo 2.10) (91-96). Düşük ilaç uyumu ve dolayısıyla tedavi uyumsuzluğu, osteoporotik kırık riskinin ve kalça kırığı sonrası mortalite artışıyla doğrudan ilişkili olarak görülmüştür (97-99).

Oral anti-osteoporotik ilaçların etkin olması için uzun süre düzenli (günlük/haftalık/aylık) kullanılmaları gerekmektedir. Bifosfonatlara ait yapılan çalışmalarda hastaların 1 yıllık tedavi uyum oranlarına bakıldığında hastaların ilaç uyumunun yetersiz olduğu gözlenmektedir. Bifosfonat tedavisine hastaların bir yıllık uyum oranları Solomon ve ark.'nın (100) çalışmasında %36, Cramer JA ve ark.'nın (101) çalışmasında günlük ve haftalık ilaç alanlarda sırasıyla %30 ve %40, Cheen ve ark.'nın (102) çalışmasında %69 olarak bulunmuştur. Cramer JA ve ark. (92) tarafından yazılan bir derlemede ise bir yıllık tedavide hastaların uyum oranlarının %26 ile %70 arasında değiştiği dile getirilmiştir. Cheen ve ark.'nın (102) çalışmasında yaşı <69 olanlar, daha iyi uyum gösterirken, bu hastalarda kırık öyküsünün olması daha iyi uyum ve ilaç devamlılığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu durum, osteoporozun kırık olmadığı dönemde hastanın hayat kalitesini etkileyecek belirgin semptom yaratmayan bir hastalık olduğundan kırığı olmayan hastalarda uzun dönem tedavi uyumunun düşük olması hipotezini destekler niteliktedir.

Tablo 2.9. Bisfosfonat Tedavisine Düşük Uyumla İlişkilendirilmiş Faktörler (18, 91-96)

- Uzun süreli ilaç kullanımına uyumsuzluğun önceden beri var olması
- İlacın yan etkilerinden endişe duyulması
- Hastaların ilaçlar ile ilgili korku ve endişelerini klinisyene açıklamak konusunda isteksiz olması
- Klinisyenlerin, fayda ve risk dengesini açıklamak için gerekli becerilere veya zamana sahip olmaması
- Osteoporoz tedavisinin nadir görülen olası yan etkilerinin tehlikesine ve tanı prosedürlerinin şüpheli aşırı kullanımına ilişkin medya raporlarının toplumda yarattığı endişe
- Hastanın çok sayıda ilaç kullanıyor olması
- Yaşlı popülasyonda hafızayı etkileyen hastalıkların sık görülmesiyle ilaç kullanımının aksatılması
- Osteoporozun önemli bir sorun/hastalık olduğuna inanılmaması
- Osteoporozla bağlı oluşabilecek bir kırığın engellilik oluşturacağına inanılmaması
- İlaç kullanımının kendisinin aktif kalmasını sağlayacağına inanmaması
- İlaç ücretlerinin pahalı olması

Tablo 2.10. Anti-Osteoporotik Tedavi Başarısızlığına Neden Olan Etkenler (91, 100, 103)

- Oral yolla uygulanan ilaçların malabsorpsiyonu
- İlacın yanlış kullanımı (yemekle birlikte ya da etkileşimi olan ilaçlarla alınması)
- Tedavi uyumsuzluğu (ilacın bırakılması veya düzensiz kullanımı)
- Osteoporozun gözden kaçırılan sekonder nedenleri
- Yetersiz kalsiyum alımı
- Tedavi edilmeyen D vitamini eksikliği
- Sık alkol kullanımı
- İlacın kendisine bağlı gerçek bir tedavi başarısızlığı

2.5.2. Zoledronik Asit

Zoledronik asit (ZA), postmenopozal OP önlenmesi ve tedavisinde, erkek osteoporozunda, kalça onarımı cerrahilerinden sonra yeni kırıkların önlenmesinde ve glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (Bkz. Tablo 2.8). HORIZON çalışmasında (23), 3 yıllık tedavinin sonunda vertebral kırıklarda %70 (ilk yılda önemli azalma ile), kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25 risk azalması sağladığı gözlenmiştir. Kalça kırığı nedeniyle cerrahi onarım yapılan hastalarda, yeni kırık riskini %35 azalttığı gözlenmiştir (104). Tüm endikasyonlar için kabul edilmiş uygulama intravenöz yolla 5mg/100ml solüsyonun senede 1 defa, en az 15 dakikada uygulanmasıdır (17).

Çok yüksek kırık riski olan, halihazırda osteoporotik kırık öyküsü olan, GİS sorunları olan ve oral ilaçları tolere edemeyen veya absorbe edemeyen hastalar ile

oral ilaçları almayı hatırlamada, oral bifosfonatı diğer oral ilaçlarla veya günlük rutinle koordine etmede sorun yaşayan, ilaç kullanımını önerilerine uyum sağlayamayan hastalarda oral bisfosfonatlar yerine *iv* bisfosfonatların, özellikle zoledronik asitin (kalça kırığı riskini de azaltması nedeniyle) tercih edilmesi önerilmektedir (Bkz Tablo 2.8). Bu hastalar için diğer parenteral ajanlar olan denosumab, teriparatid, abaloparatid veya romosozumab da ilk basamakta kullanılabilir fakat bu ilaçların kullanım frekansları zoledronik asite göre fazladır (Bkz. Tablo 2.8) ve bu ilaçlardan sonra kemik kaybını önlemek için tedavi tamamlandığında anti-rezorptif oral bisfosfonat ile tedaviye devam edilmesi önerilir. Gastrointestinal emilim problemlerinden etkilenmeyen, hareket imkanı kısıtlı hastalar için hastaneye geliş sıklığını azaltan, ilaç takibi medikal ekip tarafından yapıldığından tedavi uyumu tam olan ve ilk enjeksiyondan itibaren kemik yapısı üzerinde etkileri görülen zoledronik asitin kullanımının bu hastalar için daha verimli olduğu düşünülmektedir (8, 18-23).

2.6. Geriatrik Hasta Popülasyonunda Sık Görülen Komorbiditeler ve Kullanılan İlaçların Kemik Sağlığına Etkisi

2.6.1. Glukokortikoidler

Endojen ya da ekzojen olarak hiperkortizolemi, OP ve OP ilişkili kırıklara neden olabilir ve sekonder osteoporozun en sık nedeni olarak kabul edilir. ABD’de kronik glukokortikoid kullanımı toplumun %0,5-1 kadarını oluşturmaktadır (105). Türkiye’de ise yapılan bir çalışmada, Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğine başvuran postmenopozal kadınlarda kronik glukokortikoid kullanımının %5,4 olduğu görülmüştür (106). Uzun dönem glukokortikoid tedavisi alan hastaların %10’unda klinik osteoporotik kırık, %30-40’ında ise vertebral kırık değerlendirmesi sırasında osteoporotik kırık gözlenmektedir (107, 108).

Glukokortikoid kullanımının kemik üzerindeki etkileri; kullanım dozu ve süresine bağlıdır. Başta vertebra olmak üzere osteoporotik kırık riski prednizon ve eşdeğerlerinin 2,5-7,5 mg/gün ve üzerindeki dozlarında ve herhangi bir dozda 3 ay ve üzerinde kullanıldığında artmaktadır (109). Oral glukokortikoid tedavisiyle ilişkili

kemik kütlesi kaybı glukokortikoid kullanımının ilk 3-6 ayında en yüksek orandadır ve kullanımın devamı ile daha yavaş kayıp devam eder. Glukokortikoid tedavisi glukokortikoid ilişkili OP için geri dönüşümlü bir risk faktörü olarak düşünülmektedir; glukokortikoid tedavisinin kesilmesi ile KMY yükselir ve kırık riski düşer (110, 111).

FRAX® ile kırık riski hesaplanırken glukokortikoid dozu ve kullanım süresi göz önüne alınmadığından (Bkz. EK 2), FRAX® kırık riski tahminleri glukokortikoid dozuna göre düzeltilmelidir. Bu nedenle 7,5mg/gün ve üzeri prednizon eşdeğeri kullanımında majör kırık riskinin %15, kalça kırığı riskinin %20 arttırılması önerilmiştir (112).

Farmakolojik tedavi endikasyonları genel popülasyon ile aynı (bkz. Tablo 2.6) olmakla birlikte FRAX® skoruna göre düşük riskli kişilerde glukokortikoid dozu ≥ 7.5 mg/gün ise tedaviye başlanmalı, orta ve yüksek riskli kişilerde glukokortikoid dozundan ve süresinden bağımsız olarak tedaviye başlanmalıdır (26, 113). Glukokortikoid ilişkili osteoporozda etkinliği gösterilmiş olan tedavi seçenekleri risedronat, zoledronat, denosumab ve teriparatiddir (bkz. Tablo 2.7) (8, 18, 26, 27).

Glukokortikoidler birçok kronik hastalığın tedavisi için anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle reçete edilirler. İnflamasyonun da kemik metabolizmasına negatif etkileri olduğu bilindiğinden, glukokortikoid tedavisi gerektiren hastalıklar ayrıca incelenmelidir ve bu hastalıklar için glukokortikoid kullanımı kararı kemik sağlığı açısından kar-zarar oranı değerlendirilerek verilmelidir (114).

Kemik kütlesi kaybını en düşük oranda tutmak için belirtilen dozlarda glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMY taraması ve vertebral kırık değerlendirmesi kılavuzlara göre, hastanın kırık riskine göre belirlenen sıklıklarla yapılmalıdır (bkz. Tablo 2.3 ve tablo 2.5) ve bazı önlemler alınmalıdır (114, 115):

- 40 yaş ve üzeri, $\geq 2,5$ mg/gün glukokortikoid tedavisi alan kişiler DXA ile taranmalıdır (115).
- Glukokortikoid tedavisi dozu mümkün olduğunca düşük ve süresi kısa tutulmalıdır ve mümkünse alternatif başka tedaviler kullanılmalıdır. Replasman amacıyla verilen glukokortikoidler dahi kemik kaybına neden olabildiğinden bunların da kullanımları kısıtlanmalıdır (116).

- İn hale kortikosteroidler (İKS) üzerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, 800mcg/gün budesonide ve eşdeğerinin altındaki dozların kırık üzerine minimal etkileri olduğunu, daha yüksek dozlarda düşük KMY ve kırık riskinde yükselmeye neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle orta düzeyde riske sahip olup İKS tedavisine devam edecek olan erişkin hastalara kırık önlenmesi açısından OP tedavisi verilmesi önerilmektedir (117, 118). Astım, KOAH hastalarında, hastalığın aktivitesine, sistemik inflamasyona, sigara kullanımına ve aralıklı olarak oral glukokortikoid kullanımına sekonder olduğu düşünülen OP risk artışı mevcuttur. Aralıklı olarak atak sırasında oral glukokortikoid kullanımı sık olduğundan sadece İKS'lerin OP üzerine etkisi bu hastalarda net olarak değerlendirilememektedir (119, 120). Yine de mümkünse enteral veya parenteral glukokortikoidler yerine inhale ya da topikal glukokortikoidlerin kullanımı önerilmektedir.
- Hastalar kemik kaybını ve kas atrofisini önlemek üzere direnç egzersizlerine yönlendirilmeli, hastalar için düşme açısından önlemler alınmalıdır. Hastalar sigara ve alkolden uzaklaşmalıdır.

2.6.2. Romatoid Artrit ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Romatoid artrit (RA), eklemlere zarar veren, kemik demineralizasyonuna neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların üçte birinde OP görülür ve bu hastalarda osteoporotik kırık riski genel popülasyonun 2 katıdır (121, 122). Yapılan çalışmalar sonucunda, RA'da artan kemik kırılabilirliğinin hastalığın aktivitesine, sistemik inflamasyona, anti-CCP (Anti Sitrüline Protein Antikoru) pozitifliğine, tedavide kullanılan glukokortikoidlere, kırılabilirlik ve düşmelerde artışa yol açan vücut kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (122, 123).

İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla, hastalık kontrolüyle, hedefe yönelik tedavilerin gelişmesi ve glukokortikoidlere daha az bağımlılık ile RA'da osteoporoz oranlarının düşebileceğine dair kanıtlar vardır (123, 124). Almanya'da yapılmış olan bir gözlemsel çalışmada, RA hastalarında osteoporoz oranlarında 2007 ile 2017 arasında azalma gözlenmiştir ve bu durum hastalığın yeni ilaçlarla daha iyi kontrol

edilebilmesine ve azalmış glukokortikoid kullanımına bağlanmıştır (125). Glukokortikoid kullanımı düşük dozlarda dahi kemik sağlığını olumsuz etkilediğinden, 2021 Amerikan Romatoloji Koleji Kılavuzu bu yüksek riskli bireylerde hedefe göre tedavi ("treat-to-target") stratejisi doğrultusunda DMARD'ların (disease-modifying antirheumatic drugs) kullanımını önermektedir (126). 2019'da DMARD'lar üzerinde yapılan klinik çalışmaların incelendiği bir derlemede, bu ilaçların KMY'nin düşüşünü engellediği veya KMY'de artışa yol açtıkları gözlenmiştir. Yazarlar, KMY üzerindeki etkilerin spesifik ilaç etkilerinden mi yoksa genel olarak RA'nın neden olduğu inflamasyon ve semptomların kontrolünden mi kaynaklandığının net olmadığını ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (127).

Romatoid artrit ve diğer romatolojik hastalıkların yanı sıra, geriatrik popülasyonda sık görülen osteoartrit ve kronik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) kemik sağlığı üzerine belirgin bir etkileri gözlenmemiştir. Dolayısıyla, kemik patolojisi olan hastalarda NSAİİ kullanımı için net bir kontrendikasyon olmamakla birlikte, reçete edilirken bu konuda yapılmış az sayıda randomize kontrollü klinik çalışmanın göz önünde bulundurulması önerilmektedir (128).

Amerikan Romatoloji Koleji Glukokortikoid İlişkili Osteoporoz Önleme ve Tedavi Kılavuzu, 40 yaş ve üzeri $\geq 2,5\text{mg/gün}$ prednizon tedavisini 3 ay ve daha fazla süredir alan kişilerin OP açısından taranmasını önermekle birlikte (115), NOF kılavuzu RA tanısı olan 50 yaş ve üzeri kişilerin taranmasını önermektedir (8). Anti-CCP pozitifliği olan, yüksek hastalık aktivitesi olan, tedavi cevabı zayıf olan yüksek riskli hastaların 50 yaşından daha erken OP açısından taranması önerilmektedir. Düşme riski, fonksiyonel durum, kırılabilirlik açısından hastalar bireysel olarak değerlendirilmesi ve tedavinin buna göre şekillendirilmesi önemlidir (129). Romatoid artrite kırık riski değerlendirme aracı olan FRAX'ta yer verilirken, hastalık ciddiyeti, süresi, otoantikör varlığı, verilen tedavi, tedavi süresi ve tedavi cevabına bu algorithmada yer verilmemektedir (130). Bu nedenle hastaların bireysel olarak risk faktörlerine göre değerlendirilmesi ve $\geq 7,5\text{mg/gün}$ prednizon eşdeğeri kullanımında majör kırık riskinin %15, kalça kırığı riskinin %20 arttırılması önerilmiştir (112, 115).

2.6.3. Diabetes mellitus ve Anti-Diyabetik İlaçlar

Hem tip 1 DM (T1DM) hem de tip 2 DM (T2DM) kemik döngüsünü (remodelling) zayıflatarak (kemik yapımı daha çok etkilenir) kemik kalitesinde düşüşe neden olan, birçok organ sistemini etkileyen sistemik hastalıklardır. Diyabette kemik, glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, glukozun oksidatif son ürünlerinin (advanced glycation end products, AGEs) toksik etkileri, kemik mikrovasküleritesinde bozulma, kas endokrin fonksiyonlarında bozulma ve diyabetin ileri komplikasyonlarıyla etkilenmektedir. Diyabette düşük kemik döngüsünün, kusurlu mikro kırık onarımlarına ve dolayısıyla bunların birikmesine ve kemik kalitesinin düşmesine neden olabileceği tahmin edilmektedir. Postmenopozal ve senil osteoporozun aksine, diyabette kemik gücündeki azalma, trabeküler kemik kütlesi kaybının eşlik etmediği artan kortikal gözeneklilik ile ilişkilidir. Düşük kemik kütlesi T1DM'de kırık riskini 17 kat kadar arttırmakla birlikte, normal veya yüksek KMY ile birlikte genellikle yüksek VKİ'ye sahip olan T2DM hastalarında da kırık insidansı non-diyabetik popülasyona göre 1,3 kat daha fazladır. Bu frajilite kırıkları nöropati, retinopati, diyabetik ayak, aralıklı hipoglisemi ve diğer diyabet komplikasyonlarına bağlı düşmelerin artması ile de açıklanamamaktadır. Diyabete eşlik eden kemik kırılabilirliği, bu sistemik hastalığın kemik mikromimarisini etkileyen patolojik bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir ve diyabete özgü bu kemik özelliklerinin, diyabet-ilişkili kemik hastalığı olarak sınıflandırılabilir yeni bir sendrom oluşturabileceği düşünülmektedir (131-133).

Tip 2 DM hastalarında normal ve yüksek KMY gözlenirken, T1DM hastalarında düşük KMY gözlenmektedir. Fakat yine de, T1DM hastalarında gözlenen düşük KMY, çok yüksek olan kırık riskleri ile korele olarak görünmemektedir. Bu nedenle KMY sonuçlarının hem T1DM hem de T2DM hastalarında kırık riskini azımsadığı ve bu nedenle standart kırık riski değerlendirme araçlarının (KMY, T skoru, FRAX vb.) araçları ile elde edilen sonuçların klinisyenler için yanıltıcı olacağı düşünülmektedir (134). Trabeküler kemik skoru (TBS), diyabetik hastalarda kemik kalitesi hakkında daha doğru bilgi vermektedir. Bu nedenlerle, diyabeti olan hastaların ölçümlerinin TBS kullanılarak daha doğru yapılabileceği ve TBS ölçümünün FRAX skoruna entegre

edilerek sonucun kırık riski ile korelasyonunun arttırılacağı düşünülmektedir (49, 135). FRAX®, diyabet açısından yapılan çalışmalar kısıtlı olduğundan risk faktörü olarak diyabete yer vermemektedir, ilerideki güncellemelerde diyabete yer verilene kadar T2DM tanılı bireyler için FRAX skorunun kaba bir düzeltmesini sağlamak için olası seçenekler arasında romatoid artrit bir risk faktörü olarak belirtilmesi veya femur boynu T-skorunun 0,5 SD azaltılması yer almaktadır (136-139).

Oral anti-diyabetik (OAD) olarak en çok tercih edilen ajanlardan olan sülfonilüreler ve metforminin kullanımı ile kemik kırığı riski arasında ilişki gösterilemediğinden, bunların kemik üzerinde nötral etkileri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, güçlü deneysel kanıtlar, metforminin kemik için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4i) gibi inkretin bazlı tedavilerin kemik üzerine etkileri, yararlı etkilerini gösteren birkaç in vitro ve in vivo çalışmaya rağmen net değildir. Tiazolidinonlar (rosiglitazon ve pioglitazon) ve sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörlerinden (SGLT-2i) kanagliflozinin kırık riskini arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (132, 140). RECORD (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) çalışmasında rosiglitazone grubunda (%8,3) kontrol grubuna (%5,3) göre artmış kırık insidansı gözlenmiştir. PROactive (The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) çalışmasında ise retrospektif yan etki değerlendirmesinde pioglitazon kullanan kadınlarda (%5,1) kontrol grubuna (%2,5) göre yüksek kırık insidansı gözlenmiştir (141, 142). Yapılan bazı çalışmalarda kırık insidansı, bir SGLT-2i olan kanagliflozinde yüksek olarak gözlenmiştir. Bildirilen en erken kırık, ilaç başlanmasını takiben 12. haftada olmuştur ve buna neden olabilecek bir neden ilacın başlanması ile yaşlı hastalarda ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı düşme ile kilo kaybı ve VKİ düşüşü olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda kanagliflozinin bazı çalışmalarda KMY'de düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma mekanizmasına sahip olan diğer SGLT-2i ilaçlarının da kemik kırığı riskinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir (143, 144). İnsülin tedavisinin kemik sağlığı üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar, insulin kullanan hastaların uzun süre diyabete

maruz kalmış olmaları veya ciddi diyabete sahip olmaları nedeniyle kafa karıştırıcıdır (132, 145).

Geriatrik hasta popülasyonunda ilaç kullanımı ile ilgili kılavuzlara göre ise bazı anti-diyabetik ilaçların kullanımı düşme riskini ve osteoporotik kırık riskini de arttıracığından önerilmemektedir (146-149):

- Yaşam beklentisi düşük (<5 yıl) veya anamnezde düşme veya bilişsel yetersizliği olan hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ($HbA1c < 7\%$) ve insülin kullanımı hipoglisemi ve düşme riski nedeniyle önerilmemektedir.
- Düşük VKİ, OP ve fragilite kırığı için bir risk faktörü olduğundan kırılabilir veya malnütre yaşlı hastalarda GIS yan etkileri ve kilo kaybı nedeniyle metformin kullanımı önerilmemektedir.
- Dehidratasyona, ortostatik hipotansiyona ve bu nedenle düşmeye neden olacağından, aynı zamanda VKİ’de düşüşe neden olabileceğinden SGLT-2’ilerin, özellikle kanagliflozinin kullanımı kırılabilir hastalarda önerilmemektedir.
- Tiazolidinonların kullanımı, hipervolemi ile kalp yetmezliği bulgularını artırarak düşmeleri arttıracığından kalp yetmezliği olan veya kırılabilir olan yaşlılarda önerilmez.

Diyabetik ve osteoporotik olan hastaların tanısı, yönetimi ve takibi genel popülasyondan farklı olmamakla birlikte kırık riskinin yüksek olduğunun farkında olunması ve buna göre hem diyabet tedavisinin hem de OP tedavisinin yönetilmesi önerilmektedir (150). Son çalışmalara göre kemik üzerine nötral etkili oldukları düşünülen metformin veya DPP-4’ilerin kullanımı uygun görülmektedir. Geriatrik popülasyon gibi polifarmasinin sıklıkla görüldüğü bir popülasyonda hastanın diğer almakta olduğu ilaçlara da hipoglisemiyi veya düşme sıklığını artırıcı etkileri açısından dikkat edilmesi önerilmektedir (151).

2.6.4. Hipertansiyon, Ortostatik Hipotansiyon ve Anti-Hipertansif İlaçlar

2019 yılında yayınlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'nda, Türkiye'de genel toplumda tedaviye başlamak için eşik klinik sistolik kan basıncı (SKB) değeri ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB) değeri ≥ 90 mmHg iken yaşı ≥ 80 yıl olanlarda eşik SKB ≥ 150 mmHg'dir. Hedef kan basıncı genel popülasyonda 120–130/70–80 mmHg iken, ≥ 65 yaş olanlarda 130–140/70–80 mmHg olarak belirlenmiştir. Bu kan basıncı eşik ve hedef değerleri, geriatric popülasyonda kesin karar verdirici nitelikte olup, diyabet, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı varlığında dahi geçerlidir. Hipertansiyon tedavisinde başlangıç tedavisi olarak diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*, ACEi), Anjiotensin II Reseptör Blokörleri (ARB) ilaçlarından herhangi bir grup tercih edilebilir ya da bu ilaç gruplarının birbiriyle kombinasyonu (ACEi ve ARB kombinasyonu hariç) kullanılabilir. 65 yaş ve üzeri popülasyonda, özellikle ortostatik hipotansiyon riski olan ve düşük yaşlı hastalarda tedaviye tek ilaçla başlanması, doz artışlarının ve kombinasyona geçişlerin daha yavaş yapılması (düşük başla yavaş artır) önerilir (152). Hipertansiyon, modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden en yaygındır. Yapılan bir meta-analiz, kan basıncını düşürmenin faydalarının, majör kardiyovasküler olaylar açısından yaşlı ve genç yetişkinler arasında benzer olduğunu göstermiştir (153). Bu nedenle hipertansiyon, en yaşlı yaşlılarda bile, yaş ne olursa olsun tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, kan basıncı hedeflerinin genç hastalardaki kadar katı olmaması gerektiğini hatırlamak ve hipertansiyonda "J" eğrisini daima akılda tutmak önemlidir (154).

Ayağa kalkma sonrasında 3 dakika içerisinde SKB'de >20 mmHg veya DKB'de >10 mmHg düşüş olması ortostatik hipotansiyon (OH) olarak tanımlanır. Hipertansiyon ve OH insidansı, otonomik disfonksiyon, azalmış baroreseptör sensitivitesi nedenleriyle yaşla birlikte artar. Bu fizyolojik değişikliklere ek olarak, özellikle alfa blokör ve diüretik gibi ilaçlar ile de OH gözlenebilir. Ortostatik hipotansiyon etkisi ile serebral perfüzyonun bozulması ile sıklıkla senkop ve düşmeler gözlenerek osteoporotik kırık insidansı bu hastalarda artar. Bu nedenlerle, sıklıkla birlikte var olmaları şaşırtıcı değildir (154, 155). Kontrolsüz HT daha yüksek OH

insidansı ile ilişkili olduğundan, OH gelişen hastalarda senkop ve düşmeleri önlemek için antihipertansif tedavilerin durdurulması yanlış bir yaklaşım olarak düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada OH insidansı sağlıklı yaşlılarda %2, hipertansiyonu olan yaşlılarda %5 ve kontrolsüz hipertansiyonu olanlarda %19 olarak gözlenmiştir. Aynı zamanda, kontrolsüz HT ve OH'si olan yaşlı hastalarda düşme riski 2 kattan fazla artmış olarak gözlenmiştir (156).

İlaçların OH ve düşme nedeniyle osteoporotik kırık riskini arttırmalarının dışında, kemik metabolizmasına olan etkileri de araştırılmıştır (157-159). Osteoblastlar ve osteoklastlar, hücre kültürlerinde anjiyotensin-II tip 1 reseptörünü eksprese eder ve anjiyotensin-II, osteoblastlarda RANKL reseptör aktivatörünün ekspresyonunu indükleyerek osteoklastların aktivasyonuna yol açar (160). Yapılan çalışmalarda da hayvan modellerinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonunun kemik sağlığı üzerine olumlu etkileri gözlenmekle birlikte, insanlarda ACEi grubu ilaçların (fakat ARB'lerin değil) KMY ve kemik riskinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (157). Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikleri algırlar ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) tarafından osteoklastlara kalsiyum girişinin engellenmesi, kemik rezorpsiyonunu azaltabilir (161). Fakat KKB üzerinde yapılmış çalışmaların sayısı azdır, veriler sınırlıdır ve literatür tutarsızdır (157, 158).

Loop diüretiklerinin henle kulbunda kalsiyum geri emilimini önleyip hiperkalsüriye neden olarak negatif kalsiyum dengesine yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, uzun süreli furosemid kullanan kişilerde OP ve osteoporotik kırık riskinde artış bildirmiştir (162, 163). Bu çalışmalara karşılık, Women's Health Initiative (WHI) tarafından yapılan gözlemsel çalışmada loop diüretik kullanımı ile düşük KMY, düşme ve kırık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmada loop diüretikler ile OP arasında net bir ilişki kurulamadığından ve loop diüretik kullanan hastalar sıklıkla genel popülasyondan daha kötü genel sağlığa sahip olduklarından, hastalar için bireysel kar-zarar oranının göz önünde bulundurulması önerilmiştir (164). Özetle, doğrudan (KMY düşüşü) ve dolaylı olarak (artan düşmeler)

ile loop diüretiklerin kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir (157).

Tiazid diüretikler distal tübüllerden kalsiyum emilimini arttırlar ve aynı zamanda osteoblast farklılaşmasını ve kemik mineral oluşumunu uyararak kemik üzerinde doğrudan etkiler gösterirler. Distal tübüllerde yer alan sodyum klorür kotransporter insan osteoblast hücrelerinde de mevcuttur ve tiazidler tarafından bloke edildiğinde kemik kalsiyum alımını artırır (165). Gözlemsel çalışmalarda da tiazid diüretiklerin KMY'de düşüşü önlediği veya artış yarattığı, böylece hem erkeklerde hem de kadınlarda kırık riskinde düşüş sağladığı gözlenmiştir (157).

Hayvan modellerinde ve retrospektif insan çalışmalarında primer veya sekonder hiperaldosteronizm varlığında spironolakton tedavisinin kemik kütlesinde koruma ve kırık riskinde azalma sağlayabileceği gözlenmiştir (157).

Sağlam bir otonom sinir sistemi, sağlıklı kemik dokusunun korunmasına katkıda bulunur. Artan sempatik sinir aktivitesi, kemik rezorpsiyonunda artış ve kemik oluşumunda azalma ile kemik kaybına neden olur. Bu etkiler, hem osteoblastik hem de osteoklastik hücrelerde bulunan beta-2 adrenerjik aktivite ile ilişkilidir (166). Hem hayvan deneylerinden hem de gözlemsel çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, selektif beta blokör kullanımının daha yüksek KMY ile ilişkili olduğunu ve bağımsız olarak düşük kırık riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (157).

Geriatric hastalarda ilaç kullanımı ile ilgili kılavuzlara göre ise bazı ilaçların kullanımı hipotansiyonu, ortostatik hipotansiyonu, düşme riskini ve böylece osteoporotik kırık riskini de arttıracığından önerilmemektedir (146-148):

- Bilişsel yetersizliği, fonksiyonel kısıtlılığı, düşük yaşam beklentisi (<2 yıl), düşme ve OH riski yüksek olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü (<140/90 mmHg) uygun değildir.
- Bradikardi (<50/dk), tip 2 kalp bloğu veya tam kalp bloğu olanlarda hız kısıtlayıcı tedavi (beta bloker, verapamil, diltiazem, digoksin) başlanması ve özel bir endikasyon bulunmadığı halde esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta beta

blokerlerin kullanımı senkop ve düşmelere neden olabileceğinden uygun değildir. Ayrıca yaşlı hastalarda beta blokörler hipoglisemi farkındalığını azaltarak senkop ve düşmeye yatkınlık yarattığından kullanımları uygun değildir.

- Kalp, karaciğer veya böbrek yetersizliği olmadan HT ya da ayak bileği ödemi için loop diüretik kullanımı dehidratasyona yol açacağından ve sıkışma hissini arttırarak düşmelere neden olacağından yaşlı hastada uygun değildir.

- Diğer sınıf antihipertansiflerin tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlar hariç HT tedavisinde alfa-1 bloker, nitrat veya santral etkili antihipertansiflerin (örn. metildopa, rilmenidin, rezerpin) kullanımı uygun değildir. Bu ilaçların kalp yetersizliği ve kardiyovasküler olaylarda artış, bradikardi, OH, senkop, düşme, kadınlarda üriner inkontinansın kötüleşmesi, sedasyon, depresyon, parkinsonizm gibi yan etkileri mevcuttur.

2.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar, Antiagreganlar ve Statinler

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve OP özellikle 60 yaş üstü kişilerde yaygın morbidite ve mortalite nedenleri olduğundan, bu iki hastalığın bir arada görülmeleri önceleri yaşla ilgili bağımsız süreçlere atfedilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların artışıyla, düşük KMY, osteoporotik kırık ve KVH arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu ilişki, kısmen, sigara, düşük fiziksel aktivite, diyabet, kadınlarda östrojen yoksunluğu gibi ortak risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, vasküler aterom plak kalsifikasyonu ile normal kemik kalsifikasyonunda benzer yolların, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yer aldığını göstermektedir. Mevcut kanıtlar kesin olmadığından ileri araştırmaların gerekliliği vurgulanmaktadır (167-169). Hacettepe Hastanesi Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 65 yaş ve üzeri 2235 kişinin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, osteopeni ve osteoporozun KAH prevalansını bağımsız bir değişken olarak arttırdığı (OR=1,643, %95 CI=1,068–2,528, p= 0,03) ve OP tanıli hastalardan KMY'si normal hastalara doğru KAH prevalansının azaldığı gözlenmiştir (p=0.016) (170).

Asetilsalisilik asit (ASA), geri dönüşümsüz siklooksijenaz (COX) inhibitörü ve bir antiplatelet ilaçtır. Klopidoğrel, geri dönüşümsüz purinerjik reseptör P2Y12 inhibitörüdür. Her iki ilaç da kardiyovasküler olayların primer ve sekonder önlenmesi amacıyla geriatric popülasyonda sıklıkla kullanılmaktadır. Klopidoğrel ve ASA'nın osteopeniye neden olduğuna dair kesin bir yargı bulunmamakla birlikte, bu ilaçların böbrek ve karaciğer tarafından metabolize edilmeleri 25-OH Vit D3 düzeylerinin düşmesine neden olabilir ve teorik olarak osteoporozda katkıda bulunabilir. Bu nedenle ileri araştırmalar yapılana dek yüksek riskli geriatric hastalarda kullanımlarında dikkatli olunması önerilmektedir (171, 172).

Bazı çalışmalarda statin tedavisi kırıklarda azalma veya kemik yoğunluğunda artış ile ilişkilendirilirken, diğer çalışmalarda kırık riskinde azalma gözlenmemiştir (173-175). Bu konuda en büyük gözlemsel çalışma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışması, dört yıllık takipten sonra postmenopozal statin kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla fragilite kırıklarında azalma olmadığını bildirmiştir (176).

2.6.6. Kronik Karaciğer Hastalığı

Karaciğer birçok metabolik yolağın yönetiminde yer aldığından, karaciğer hastalıklarının bir OP nedeni olması sürpriz değildir. Sirotik ve nonsirotik kronik karaciğer hastalarında metabolik kemik hastalıklarını tanımlamak için hem OP hem de osteomalaziye kapsayan hepatik osteodistrofi ifadesi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda farklı oranlar gözlenirse de kronik karaciğer hastalarının yaklaşık %30'unda, özellikle primer biliyer siroz (PBS) hastalarında yüksek prevalansta OP gözleendiği düşünülmektedir (177, 178). Kronik karaciğer hastalıkları ile metabolik kemik hastalıkları arasındaki ilişkiyi tanımlayacak az sayıda çalışma yapılmıştır. Kronik kolestaz, karaciğer fonksiyon kaybı nedeniyle gelişen malnutrisyon, malabsorbsiyon, düşük VKİ, D vitamini sentez ve emilim bozuklukları, K vitamini eksikliği, hipogonadizm, inflamatuvar sitokinlerin etkisi ve genetik faktörler ile tedavide kullanılan glukokortikoidler, diüretikler ve interferon tedavilerinin osteoporozda katkıda bulunduğu düşünülmektedir (177, 179). Kronik karaciğer hastalarında kırık

prevalansı %7-35 arasında değişmektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan postmenopozal kadınlarda, kronik karaciğer hastalığı olan erkeklerden, genç kadınlardan ve otoimmün karaciğer hastalığı nedeni kortikosteroid kullanan hastalardan daha yüksek oranlarda kırık gözlenmektedir. Femur kırıkları ise osteoporozun daha ileri dönemlerinde gözleendiğinden ve bu hastaların yaşam beklentisi kısa olduğundan bu popülasyonda diğer osteoporotik kırıklara göre daha az sıklıkta izlenmektedir (178, 180).

Kolestatik karaciğer hastalığı (özellikle PBS) tanısı koyulduğunda, hemokromatozis varlığında, alkolik karaciğer hastalığı tespit edildiğinde, siroz hastalarında, karaciğer nakli öncesi ve sonrasında KMY değerlendirilmesi önerilir. KMY ölçümleri normal bulunan olgularda ek tarama endikasyonu yoksa 2-3 yıl sonra tarama tekrarı önerilir. Asit varlığı, lomber vertebra ölçümlerinde artefakta neden olacağından KMY olduğundan daha düşük değerlendirilebilir, bu nedenle asitli olgularda DXA öncesinde parasentez yapılması önerilir (26, 179-181).

İlk basamak tedavide genel popülasyondaki gibi bisfosfonatlar tercih edilir. Fakat bisfosfonatların sirozu olan, özellikle altta yatan PBS tanısı olan hastalarda sınırlı sayıda çalışması vardır. Güvenirlikleri ve verimlilikleri konusunda yeterli bilgi yoktur. Hastalar tedavi verilmeden önce bireysel olarak altta yatan karaciğer hastalığına, OP tedavisi gerekliliğine, beklenen yaşam süresine, ilacın potansiyel hepatotoksisitesine, renal toksisitesine göre değerlendirilmeli ve gastrik mukozal problemler (portal hipertansif gastropati, özefageal varisler vb.) göz önüne alınmalıdır. Oral bisfosfanatların kullanımı sirozlu, varisleri olabilecek hastalarda irritasyon yapabileceğinden iv bisfosfonat tercih edilebileceği düşünülmektedir (179).

Hormon replasman tedavisi, tromboembolik olay riskini ve jinekolojik malignansi görülme sıklığını arttırdığından esasen OP için ilk basamak tedavi olarak düşünülmemektedir. Fakat premenopozal kronik karaciğer hastalığına bağlı hipogonadizm tespit edilmiş kadınlarda transdermal preparatların teorik olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (182). Raloksifen için ise kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda güvenliği ve etkinliği hakkında çok az veri bulunmaktadır (183).

2.6.7. Kronik Böbrek Hastalığı

Renal osteodistrofi, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken dönemlerinden itibaren görülen mineral metabolizmasındaki ve kemik döngüsündeki değişiklikler için kullanılan, osteotitis fibroza kistika, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi, üremik osteodistrofi ve kemik kistleri gibi klinik tabloları kapsayan görece yeni bir terimdir. Renal osteodistrofide, fosfat retansiyonu, hipokalsemi, kronik metabolik asidoz, vitamin D eksikliği, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) artışı, sekonder hiperparatiroidizm gibi kemik mineral metabolizması faktörleri ile kemik döngüsündeki ve yapısındaki değişimler etkindir. Ek olarak, hastalığın ileri dönemlerinde gözlenen sarkopeni ve kırılabilirlik artışı ile düşmeler ve kırıklarda artış görülmektedir (184-187).

Renal osteodistrofi zemininde OP ayırıcı tanısını yapmak zordur. Kemik biyopsisi, renal osteodistrofi sınıflandırması yapılmasında ve renal osteodistrofi zemininde OP tanısında altın standarttır. Antirezorptif tedavilerin KBH evre 3a, 3b ve 4'te etkili olduğuna dair artan kanıtlar olması ve bu ilaçların adinamik kemik hastalığını indüklediğine dair sağlam bir kanıt olmaması dolayısıyla, 2017 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Mineral Ve Kemik Hastalığının Tanı, Değerlendirilmesi, Önlenmesi Ve Tedavisi İçin Klinik Uygulama Kılavuzu'nda artık bu ilaçlara başlanmadan önce invaziv bir işlem olan kemik biyopsisi yapılması önerilmemektedir. Tüm evrelerdeki hastalar için, düşük veya azalmakta olan KMY tedavi kararlarını etkileyecekse kırık riskini değerlendirmek için KMY ölçümü önerilmektedir. Evre 1-2 ve evre 3a-3b olup parathormon (PTH) normal aralıkta olan hastalarda OP veya yüksek kırık riski olması halinde, bu hastaların OP açısından genel popülasyon ile aynı şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Evre 3a ile evre 5D arasındaki hastalarda mineral ve kemik metabolizmasına ait biyokimyasal anormallikler ile düşük KMY ya da frajilite kırığı gözlenmesi halinde ise tedavi seçenekleri düşünülürken kemik biyopsisi seçeneğinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (185).

2.6.8. Hipertiroidi ve Levotiroksin Sodyum Kullanımı

Kemik yoğunluğu ölçümleri, ister endojen hipertiroidizmden ister aşırı dozda tiroid hormonundan kaynaklansın, aşikar hipertiroidizmi olan hastalarda ve daha az sıklıkla subklinik hipertiroidizmi olan hastalarda kemik kaybının yaygın olduğunu göstermektedir (7, 188-190). Tiroid hormonu fazlalığı ve TSH süpresyonu, birçok mekanizma ile kemik sağlığını etkileyebilir ve bu artan kırık riskinin, TSH baskılanmasının derecesi ve osteoporotik kırık riskini artıran spesifik hasta faktörleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (190) .

2003 yılında yapılan bir meta-analizde, kontrollerle karşılaştırıldığında hipertiroidili hastalarda yaş ile rölatif kalça kırığı riskinde (RR) katlanarak bir artış gözlenmiştir. 65 yaşında bu RR=1,4 iken 75 yaşında bir hastada RR=2 olarak gözlenmiştir. Aynı zamanda, KMY ile tahmin edilen ve gözlenen kırık riski arasındaki benzerlik nedeniyle, kırıklar ile KMY düşüşü arasında yakın bir ilişki olduğunu ve bu kırık riski artışının olası düşmeler ile açıklanamayacağı belirtilmiştir (188).

Bazı hastalarda hipertiroid durumunun normalleştirilmesi dışında hiçbir spesifik anti-osteoporotik önlem alınmamasına rağmen KMY normale dönebilirken, bazı hastalarda tedavi ile kemik kaybı tam olarak geri döndürülememektedir (188). FRAX® kırık riski değerlendirme aracında da tedavi edilmemiş uzun süreli hipertiroidizm bir sekonder risk faktörü olarak ele alınmıştır (Bkz. EK 2) ve OP için klinik risk faktörleri değerlendirilirken geçmiş hipertiroidizm öyküsünün de göz önünde bulundurulması önerilmektedir (37).

Yaşlı hastalarda ilaç kullanımı ile ilgili kılavuzlarda ise, subklinik hipotiroidisi olan yaşlı hastalarda (TSH: 4-10 mIU/L; sT4: N), AF, OP gibi yan etki riskleri nedeniyle ve ek yararı olmadığından tiroid hormonu kullanımı önerilmez (146-148).

2.6.9. Mide Asit Süpresyonu Yapan İlaçlar

Kalsiyum emilimi için mide asiditesinin yeterli olması gerektiğinden mide asidini azalttığı düşünölen tedavilerin kalsiyum emilimini bozabileceğı düşünölmektedir. Fakat proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H2 reseptör blokörleri ile yapılan çalışmaların çoğunda, kısa süreli ve tedavi dozunda kullanımlarda kalsiyum emiliminde azalma gözlenmemiştir (191, 192). Uzun süreli (>1 yıl) ve önerilen dozdan yüksek dozda kullanılmalarıyla ise hastalarda kırık riskinde artış bildirilmiştir. Mevcut veriler asit baskılayıcı ilaç tedavisi ile kırık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir, ancak bu ilişkinin nedensel olduğı açık değildir (193-198). Uzun süreli PPI kullanımının neden kırık riskinde artışa yol açabileceğinin anlaşılammaması ve bu nedenle önlemlerin alınammaması göz önüne alındığında, yüksek kırık riski olan, yaşlı ve kırılğan hastalarda kullanımlarını sınırlamaya çalışmanın mantıklı olacağı dile getirilmektedir. Literatürde kemik kırıkları üzerine daha az etkileri gözlendiğinden, geçilebiliyorsa H2 reseptör blokörlerine geçilmesi, geçilemiyorsa kısa süre ve düşük doz kullanılması ve kalsiyum ile vitamin D replasmanı verilmesi önerilmektedir (191, 199).

2.6.10. Antikoagölan İlaçlar

Yaşam beklentisinin uzaması ile venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ve tedavisi, pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu tedavileri, AF ve buna bağılı tromboemboli profilaksisi, kapak replasmanları sonrasında tromboemboli profilaksisi gibi endikasyonlarla antikoagüle edilen hasta sayısı toplumda artmaktadır. Bu nedenle, antikoagölan ajanların yan etkilerinin önümüzdeki yıllarda daha belirgin göröleceğı düşünölmektedir (200).

Literatür, heparinin kırık oranında artışla kemik üzerindeki zararlı etkisini desteklemekle birlikte altta yatan mekanizma henüz keşfedilmemiştir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH) ise kemik sağlığı açısından heparinden daha güvenli görölmekle birlikte yapılan çalışmalar, bu ilaçların da uzun süre kullanımının kemik kırık riskini arttırdığını göstermektedir (191, 200).

Vitamin K antagonistleri (VKA), daha eski ajanlar olduğundan, kemik metabolizması yan etkileri de dahil olmak üzere tüm yan etkiler bu ajanlarda daha iyi bilinmektedir. Vitamin K, başlıca non-kolajen kemik matris proteini olan osteokalsinin translasyon sonrası glutaminasyonunda önemlidir. K vitamini antagonistleri γ -karboksiglutamat oluşumuna müdahale ederek kemikte sentezlenen proteinlerin glutamat kalıntılarının karboksilasyonunu engeller. Bunun yanısıra, VKA kullanan hastalardaki diyet kısıtlamalarının da osteoporozu arttıran olası bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Kemik döngüsü ile ilgili iyi bilinen, potansiyel olarak negatif etkileşimlere rağmen, VKA'ların genel popülasyonda OP ve kırıklara neden olduğuna dair kanıtlar hala tartışmalıdır. Uzun süreli antikoagülasyon (1 yıldan fazla) alan hastalar için daha tutarlı bulgular mevcuttur. Fakat, bu hastaların da çoğu yaşlı yetişkinler olduğundan, bu hastalarda altta yatan olası osteoporozun etkilerinin sonuçlar açısından kafa karıştırıcı olabileceği dile getirilmiştir. Yakın zamanda klinik uygulamada kullanılmaya başlanan yeni oral antikoagulanların (YOAK), kemik metabolizmasına daha az etki ettiği gösterilmiş olmakla birlikte, şu anda bu konuda sınırlı in vitro ve hayvan verileri mevcuttur ve bunların uzun vadeli etkilerinin ancak zamanla ortaya çıkacağı düşünülmektedir (191, 200-205).

2.6.11. Demans, Deliryum, Depresyon, Santral Etkili İlaçlar

Depresyon, yaşlı kişilerde kronik hastalıklar, fonksiyonel yetersizlik ve sosyoekonomik yaşamdaki yetersizlikler ile sıklıkla atipik semptom ve bulgularla karşımıza çıkan ve bu nedenle yetersiz tanı konulan bir duygudurum bozukluğudur. Yaşlı kişilerin şikayetleri duygusal olanlardan çok somatik bozuklukların tanı kategorilerine daha iyi uyduğundan, hastalar depresif semptomlardan çok, kognitif bozukluktan ve somatik semptomlardan yakınırırlar. Yaşlı kişilerde sık görülen 2 hastalık olan demans ve depresyonun sıklıkla birliktelik gösterdiği ve buna birçok mekanizmanın zemin hazırladığı bilinmektedir (206). Aynı zamanda her iki durumun da yaşlı hastada düşmelerde artışa neden olarak kırık riskinde artışa yol açabileceği, hastalıkların doğası gereği tahmin edilebilir bir durumdur ve depresyonun

düşmelerde artışa neden olduğu bazı çalışmalarla da desteklenmiştir (207). 2004 yılında geriatrik popülasyonda yapılan prospektif geniş bir çalışmada da depresyonun demans, hipertansiyon ve OP ile sıklıkla birliktelik gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışma ve literatürde yapılmış diğer çalışmalar göz önüne alındığında demans ile OP ve depresyon ile OP arasında net bir nedensellik bulunamamakla birlikte, bu 3 hastalığın altta yatan bazı ortak mekanizmalarında benzerlik olabileceği ve birbirlerinin insidansını arttırabileceği düşünülmektedir (206, 208, 209).

Sertralin, paroksetin, sitalopram, essitalopram gibi serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) ve duloksetin gibi serotonin-norepinefrin geri-alım inhibitörlerinin (SNRI) depresyon, anksiyete, peripheral nöropati, fibromiyalji, kronik kas ve kemik ağrıları gibi birçok kullanım alanı mevcuttur. Literatürdeki çalışmalar, SSRI'ların kemik kaybı ve özellikle kalça ve non-vertebral kırık riski ile doz ve süre bağımlı bir şekilde ilişkili olabileceğini göstermiştir (191, 199). 10 yıllık geniş bir kohort çalışması ile 50 yaş üstü SSRI ve SNRI kullanıcılarında kırık riski incelenmiş ve her iki grupta da kırık riskinin arttığı gözlenmiştir (210). 2015'te yapılan bir çalışmada ise SSRI ve SNRI kullanımları arasında kırık oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (211). Aynı grup tarafından yapılan 2015 yılına ait başka bir çalışmada ise depresyonu olmayan perimenopozal kadınlarda SSRI kullanımının kırık riskini arttırdığı gözlenmiştir (212). Literatürdeki antidepresanlar üzerine yapılan diğer çalışmalarda ise düşme ve kırıklarda sıklığa yol açtığı bilinen trisiklik antidepresanlar (TCA) ile SSRI kullanımlarının OP ve osteoporotik kırıklar üzerine etkileri araştırılmıştır. Antidepresanlar ve kırık arasındaki ilişkiyi kesin olarak belirlemek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır ve SSRI'ların TCA'lardan daha çok kırık riskine neden olabileceği yalnızca gözlemsel verilere dayanmaktadır. Literatür her iki grup için de kesin yargılara varmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda her ikisinin de kırık riskini arttırabileceği ve bu nedenle osteoporotik kırık riski olan kişilerde dikkatli kullanılması gerektiğini önerilmiştir (213-216).

Donepezil, rivastigmin, galantamin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEi) ve memantin gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti grubu ilaçlar demans için kullanılan başlıca ilaçlardır. Yapılmış olan çalışmalarda AChEi grubu

ilaçların kırık riskinde azalmaya neden olduğu ve kalça kırığı bölgesinde kemik iyileşmesine pozitif etkileri olduğu gözlenmiştir (217-220). Ayrıca donepezilin moleküler düzeyde osteoklast farklılaşmasının inhibisyonu yoluyla RANK ilişkili kemik kaybını önlediği gözlenmiştir (221). Literatürde bir çalışmada ise AChEi kullanımının osteoporotik kırık riskinde azalma ile ilişkili olmadığı, kullanımlarının hafif derecede artmış osteoporotik kırık riski ile ilişkilendirilebileceği dile getirilmiştir (222). İlaçların faz 4 çalışmaları sürecinde DSÖ farmakovijilans veritabanı (VigiBase®) kullanılarak OP ve ilaç maruziyetinin araştırıldığı bir çalışmada memantin OP ve kırık riskini arttırdığı gözlenmiştir (223). Memantin ile ilgili yapılan bir hayvan çalışmasında ise, D vitamininden yoksun bırakılan farelerde memantin D vitamini ile birlikte kullanımında kemik mineral içeriğini ve kemik kütlesini arttırdığı gözlenmiştir, memantin D vitamini ile kombine edilerek kullanılması önerilmiştir (224).

Hem epilepsi hem de antiepileptik ilaçların kemikler üzerine yan etkileri mevcuttur ve bu yan etkiler kırık riskinde artışa neden olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar sadece epilepsi tedavisinde değil, aynı zamanda migren tipi baş ağrıları, bipolar bozukluklar ve kronik ağrı tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (199).

Hem enzim indükleyici (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), hem de valproat gibi enzim indükleyici olmayan tüm antiepileptik ilaçlar (AEİ) artmış kemik kaybı ve kırık riski ile ilişkilendirilmiştir ve kırık riski AEİ kullanım süresine ve kümülatif dozuna bağlı olarak gözlenmiştir. Enzim indükleyici AEİ'ler, sitokrom P450 enzim indüksiyonu ile D vitamini katabolizmasını hızlandırır ve parathormon düzeylerinde artmaya, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonuna neden olur. Enzim indükleyici olmayan AEİ'lerin KMY'yi nasıl azalttığı ve kırıkları nasıl arttırdığı, in vitro ve in vivo çalışmalarda farklı mekanizmalar ortaya koyulmuşsa da net değildir (199, 225, 226). Levetirasetam, lamotrijin, gabapentin gibi yeni ajanların kemik metabolizması üzerine daha az etkileri olabileceği yapılan çalışmalarda gözlenmekle birlikte, KMY üzerinde fenitoin ve valproik asit gibi geleneksel ajanlarla benzer etkileri olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle gözlemsel çalışmaların sonuçlarının önerdiği gibi, bu ilaçların olası sınıf etkisi göz önüne

alındığında, klinik araştırma sonuçları elde edilene kadar bu hastalarda da risk faktörleri varlığında KMY izlemi yapması önerilmektedir (225, 227).

Epilepsi hastalığının kendisinin de düşme ve nöbet riskinde artışa neden olmasıyla antiepileptik ilaç kullanan kişilerde bu yan etkiler önemli bir sorun olmaktadır. Risk faktörü de olan ve AEİ kullanan hastalarda, KMY değerlendirilmesi ve yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği yapılması önerilmektedir (199, 227). Aynı zamanda yaşlı bireylerde epilepsinin kronik tedavisinde karbamazepin, fenitoin, fenobarbital veya valproat'ın ilk basamakta kullanımı önerilmez (vitamin D üzerine olumsuz etkileri, enzim indüksiyonu, düşme riski). Geriatrik popülasyonda kronik epilepsi tedavisinde levatiresetam, lamotrijin, gabapentin gibi yeni ajanlar tercih edilebilir (146-148).

Yaşlı erişkinlerde kılavuzlarca kullanılması önerilmeyen ve düşmelere neden olarak osteoporotik kırık riskini arttıran bazı santral etkili ilaçlar (146-148, 191, 199):

- Yaşlı hastalarda TCA kullanımı önerilmez (yüksek antikolinergik etki, kognitif kötüleşme, kalp iletim bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon, prostatizmde kötüleşme, dar açılı glokomda kötüleşme).
- Paroksetin yüksek antikolinergik etkisi, fluoksetinin uzun yarı ömrü ve fluvoksaminin sık ilaç etkileşimi nedeniyle SSRI tedavisi başlanacak olgularda ilk basamakta tercih edilmesi önerilmez. Yaşlılarda sitalopram'ın 20mg/gün, essitalopram'ın 10mg/gün üzerindeki dozlarda kullanımı önerilmez (QTc uzama, senkop, kardiyak ölüm riski nedeniyle).
- Yakın geçmişte veya hâlihazırda anlamlı hiponatremisi (serum Na<130 mEq/L) olanlarda özellikle SSRI olmak üzere SNRI ve TCA kullanımı önerilmez. Hiponatremi riski olan hastalarda mirtazapin veya bupropion tercih edilmesi uygun olabilir.
- Deliryum veya demansı olanlarda yüksek antikolinergik etkili ilaçların (amitriptilin, paroksetin, disklomin, L-hiyosiyamin, tioridazin, klorpromazin, klozapin, olanzapin, üriner antimuskarinikler, H1 reseptör blokerleri (özellikle 1. kuşak H1 reseptör blokörleri) ile H2 reseptör blokerlerinin kullanımı önerilmez.

- Nöroleptiklerin (antipsikotiklerin) hipnotik amaçlı kullanımı, artmış konfüzyon, hipotansiyon, ekstra-piramidal yan etkiler ve düşme riskine neden olacağından önerilmez. Birinci kuşak nöroleptiklerin (tiyoridazin, haloperidol, klorpromazin) düşme ve kırık riskini arttırma etkisi ikinci kuşaktan (olanzapin, ketiapin, risperidon) daha fazladır. Yaşlı hastalarda insomni tedavisinde farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulması halinde melatonin, melatonin reseptor agonisti (ramelteon) kullanılması, eşlik eden depresyon varlığında sedatif etkili antidepresanların (mirtazapin, trazadon, agomelatin) kullanımı önerilir.
- Düşme riski yüksek olan hastalarda sedasyon ve denge bozukluğu nedeniyle benzodiazepinlerin ve hipnotiklerin (ör. zopiklon, zolpidem, zaleplon) kullanımı önerilmez. Kısa etkili benzodiazepinler klinik endikasyon varlığında dikkatle ve kısa süreli (<4 hafta) kullanılabilir (örn. demans ile ilişkili ajitasyonda lorazepam verilebilir).
- Persistan bradikardi (<50/dk), 2. veya 3. derece kalp bloğu veya açıklanamayan senkopu olan hastalarda, uzamış QTc olan hastalarda (kadında> 470 msn, erkekte> 450 msn) düşme riskini ve senkop riskini arttıracığından kolinesteraz inhibitörü (ChEi) kullanımı önerilmez. Nabız: 50-60/dk olan ve asemptomatik olan hastalarda yakın takip ile ChEi başlanabilir.
- Kas iskelet sistemi ağrıları için sistemik kas gevşetici ajanların (tiyokolşikosid, tizanidin, klorzoksazon, karisoprodol, klorfenezin karbamat, siklobenzaprin, metaksalon, metokarbamol ve orfenadrin gibi) kullanımı sedasyon, sersemlik, baş dönmesi ve bilişsel yan etkiler yapacağından önerilmez.

2.6.12. Kanser ve Kanser Tedavileri

Kansere bağlı kemik hastalığı, dolaşımdaki kemik rezorbe edici bileşiklerinden, meme, akciğer ve prostat kanserinde yaygın olarak görülen kemik metastazlarından ya da cerrahiler ve kemoterapinin neden olduğu ovaryen yetmezlik ile östrojen veya androjen yoksunluğu tedavilerinden dolayı ortaya çıkabilir (228). Kanser tedavisi ile ilişkili OP çoğu zaman önemli bir sekonder OP nedeni olan (Bkz. EK 1) hipogonadizm bağlıdır. Kafatasına, overlere veya testislere radyasyon alan hastalarda hipogonadizm

gözlenebilir. Siklofosamid, ifosfamid, klorambusil, siklosporin, platin bileşikleri, doksorubisin ve mitomisin-C dahil olmak üzere çeşitli kemoterapi ajanlarının terapötik dozları ile erkeklerde ve özellikle kadınlarda hipogonadizm gözlenebilmektedir (8, 18, 228, 229).

Birçok hematopoietik malignite için terapötik rejimlerin çoğu, uzun süreler boyunca uygulanan yüksek doz glukokortikoidleri içerir. Analjezi, anti-emesis, anti-ödem ve palyasyon amaçlarıyla da kanser hastalarında sıklıkla kullanılan glukokortikoidler, kırık riskini belirgin olarak artırmaktadır (228-230). Metotreksat kullanımı, RA gibi romatolojik hastalıklarda kullanılan dozlarda OP nedeni olarak gözlenmezken, kanser tedavisinde yüksek doz kullanımı KMY azalmasına ve kırıklara neden olabilmektedir (124, 228).

Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan vb.), östrojen reseptörü pozitif hastalığı olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde hastaliksız yaşam süresini uzatan ve metastatik hastalık gelişimini azaltan önemli bir tedavidir. Gonadotropin Salgılatıcı (Releasing) Hormon (GnRH) agonistleri ve antagonistleri, metastatik prostat kanseri olan erkeklerde antiandrojenik olarak kullanılırlar. Terapötik hipogonadizm, hormon bağımlı tümörleri kontrol etmek için önemli bir strateji olduğundan, meme ve prostat kanseri tedavisi görenlerde hipogonadizmden kaynaklanan OP sıklıkla görülür. Bu tedaviler başlanmadan önce risk faktörleri ile bazal KMY, D vitamini durumu ve kalsiyum alımı değerlendirilmesi ve sonrasında yıllık KMY ölçümü önerilir. Yüksek kırık riski KMY ve FRAX® ile değerlendirilerek belirlenen hastalara ise OP tedavisi verilmesi önerilmektedir (228, 229, 231, 232).

Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği'nin (*International Society of Geriatric Oncology*, SIOG) yaşlı hastalarda klinik uygulama önerilerinde (233), kemik metastazı olan hastalara kemik ağrısı ve hiperkalsemi endikasyonlarıyla daha kısa aralıklarla iv bisfosfonat verilmesi uygun görülmüş, ABH ve ÇO yan etkilerine dikkat edilmesi önerilmiştir. Kırık ve OP açısından koruma ve tedavi için ise Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) kılavuzu (229) desteklenerek

KMY değerlendirmesi, yaş ve diğer risk faktörleri göz önünde bulundurularak kırık riskinin FRAX® ile değerlendirilmesi ve yüksek risk halinde tedavi başlanması önerilmiştir.

2.7. Kırılmalık ve Osteoporoz

Son 100 yılda, tıp ve halk sağlığındaki gelişmeler, ortalama yaşam süresinde neredeyse iki kat artışa yol açmıştır. Yaşam süresi uzadıkça kronik hastalıklar, bilişsel bozukluklar, enfeksiyonlar, düşme vb. durumlar artış göstermektedir (234). Dünya çapında yaşlı nüfusun 2050 yılına kadar %8,5'ten yaklaşık %25'e çıkması beklenmektedir (235).

Dünya nüfusunun yaşlanması ve artan yaşam beklentisinin genellikle sağlıksız olması nedenleriyle hastaları daha doğru değerlendirebilmek, doğru şekilde hastalık yönetimini sağlayabilmek için yaklaşık 35 yıl önce kırılmalık kavramı ortaya çıkmıştır (236). 85 yaş ve üzeri yaşlı yetişkinlerin %25-50'sinin kırılmalık olduğu tahmin edilmektedir (237). Türkiye'de kırılmalığın değerlendirildiği Frail TURK projesinde katılımcıların %43,3'ü kırılmalık öncesi (*pre-frail*), %39'u ise kırılmalık (*frail*) olarak değerlendirilmiştir (238).

Tanımı üzerinde fikir birliği olmamakla beraber kırılmalık; bireyin bağımlılığını ve/veya ölüme karşı savunmasızlığını artıran, azalan güç, dayanıklılık ve fizyolojik sistemlerin işlevlerinde veya rezervlerinde kademeli bir kayıp ile karakterize edilen, birden çok nedeni ve katkıda bulunan faktörü olan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Ateş, enfeksiyon, cerrahi, düşmeler gibi dengeyi bozan bir olaydan sonra homeostazı sürdürememe veya geri kazanamama ile karakterize bir durumdur. Mortalite, bakıma muhtaç olma, özerklik kaybı, düşme, hastaneye yatış dahil olmak üzere sağlık açısından birçok olumsuz durumla ilişkilidir (239). Kırılmalığa, temel olarak genetik, epigenetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenen karmaşık yaşlanma mekanizmaları neden olmaktadır (237).

Osteoporotik kırıkların bir risk faktörü olarak kırılabilirliğin son zamanlarda sıklıkla araştırılması ile kırılabilirlik ve OP ilişkisi kabul görmeye başlamıştır. Dengesizlik ve yürüme bozukluğu, kırılabilirliğin başlıca özellikleridir ve düşmeler için önemli risk faktörleridir. Spontan düşmeler kırılabilir hastalarda tipik olarak tekrarlanır ve düşme korkusuna neden olarak hastanın immobilitesine ciddi şekilde katkı sağlar (237). Bir çalışmada, kırılabilirlik indeksinin yaşlı hastalarda kırık riskini tahmin etmede FRAX® ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur (240) ve daha yüksek tahmin doğruluğu için kırılabilirlik unsurlarının FRAX®'a entegre edilebileceği düşünülmektedir (241). Bazı çalışmalar ise kırılabilirlik ve OP arasında önemli bir kesitsel ilişki olmadığını bildirmiştir (242, 243). Majör osteoporotik kırık yaşayan kadınlarda, kontrollere göre kırılabilirlik indeksinde daha fazla artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (244) ve bu nedenle kırılabilirlik indekslerinin, osteoporotik kırık tedavilerinin başarısı için bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (245).

Literatürde osteoporotik kırık riskinde kırılabilirlik durumunun öngörülmesinin sonuçları tutarlı olsa da, kırılabilirliğin osteoporozun bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Her iki durum benzer biyolojik yolları ve ileri yaş, düşük fiziksel aktivite, kilo kaybı ve bilişsel gerileme gibi ortak risk faktörlerini paylaştığından, aralarındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (241). Bunlarla birlikte, kırılabilir yaşlı kişiler genellikle OP ve osteoporotik kırık müdahalele çalışmalarında dışlandıklarından, az sayıda çalışmada bu popülasyonda tedavi cevabı değerlendirilmiştir (246).

Yaşla birlikte görülen komorbiditelerin sayısı ve insidansı artmaktadır. Osteoporoz ağırlıkla geriyatrik popülasyonun hastalığı olmasına rağmen, OP tanı, tedavi ve yönetimi ile ilgili yapılan çalışmalarda ve dolayısıyla kılavuzlarda 65 yaş ve üzeri hastalarda görülen komorbiditeler ve komorbiditelerle ilişkili komplikasyonlar göz önüne alınmaz. Bu nedenle, ne yazık ki, birden fazla komorbiditenin ve ilaç kullanımının varlığında osteoporozun nasıl yönetileceğine dair bilgi sağlayan kılavuzlar henüz mevcut değildir. Yukarıda bahsedildiği gibi, DM, hipertansiyon, VTE, KOAH, RA, kronik karaciğer hastalığı, KBH, hipogonadizm, hipertiroidizm, kanser, demans, delirium gibi eşlik eden bazı komorbiditelerin ve komorbiditelerin

tedavisinde sıklıkla kullanılan glukokortikoid, oral antidiyabetik, antikoagölan, kemoterapötik, proton pompası inhibitörü, antidepresan, antihipertansif ilaçlar ile bazı antikonvulzan ilaçların osteoporotik kırık riski üzerinde değişkenlik gösteren etkilere sahip olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Osteoporotik kırık riskindeki artıştan, komorbiditelerin ve ilaçların kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerinin yanısıra, düşme riskinde artışa yol açmaları da sorumlu tutulmaktadır (247, 248). Fakat bu durumların anti-osteoporotik ilaç tedavisine cevapta oynadıkları roller ve tedavi başarısına etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Bu genel bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı geriatric hastalarda OP için verilen yıllık ZA tedavisinin başarısına bağımsız olarak etki eden faktörlerin incelenmesidir. Komorbiditelerin, komorbiditeler için kullanılmakta olan ilaçların, kapsamlı geriatric değerlendirme sonucu tespit edilen geriatric sendromların ve kırılmanın ZA tedavi başarısı üzerine etkilerinin tedavi öncesi ve sonrası KMY ölçümleri, kırık riski, kırık sayısı, düşme sayısı değişkenleri değerlendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hastaların Seçimi

Retrospektif kohort çalışması olan bu araştırmanın örneklemini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'ne 01 Eylül 2010-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında başvuran osteoporotik hastalardan ZA tedavisi alanlar oluşturmaktadır. Çalışma için dahil edilme ve dışlama kriterleri tablo 3.1'de verilmiştir. Bu kriterlere göre ZA tedavisini hastanemizde almış olan 156 hasta çalışma grubumuzu oluşturmaktadır.

Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:
<u>Hastanın;</u>
– ≥ 65 yaş olması
– NOF ve ISCD kriterlerine göre daha önce tedavi almamış olarak kabul edilmesi (Bkz. Ek-3) (249).
– DSÖ, NOF, AACE ve TEMD tarafından belirtilen objektif kriterlere (Bkz. Tablo 2.5) göre OP tanısı almış ve farmakolojik tedavi endikasyonu koyulmuş olması
– İntravenöz zoledronik asit tedavisini Geriatri Polikliniğimizde almış olması
– Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası kontrol femur ve lomber KMY ölçümünün Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılmış olması
Dışlama Kriterleri:
<u>Hastanın;</u>
– <65 yaş olması
– Osteoporoz dışında bilinen kalıtsal ve metabolik kemik hastalığı olması
– Primer kemik malignitesi veya metastazı bulunması
– NOF ve ISCD kriterlerine göre daha önce tedavi almış olarak kabul edilmesi (Bkz. Ek-3) (249).
– KMY kontrol tarihine kadar ara dönemde zoledronik asit harici bisfosfonat veya diğer anti-osteoporoz tedavilerini almış olması
– Tedavi öncesinde veya tedavi sonrası kontrol KMY ölçümünün Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılmamış olması

NOF: Ulusal Osteoporoz Vakfı (*National Osteoporosis Foundation*); ISCD: Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (*International Society for Clinical Densitometry*); DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (*American Association of Clinical Endocrinologists*); TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

3.2. Veri Toplama Formu

Veri toplama formunda (Bkz. Ek-4) belirtilmiş olan demografik bilgiler, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak hastanemizdeki bilgi yönetim sistemi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi'ndeki hasta anamnez formlarından ve tetkiklerden elde edilmiştir. Bu veriler anonim olarak hastaların adları/dosya numaraları çalışmada kullanılmaksızın toplanmıştır ve sadece akademik amaçlı kullanılmıştır. Çalışma kapsamında hastalardan herhangi bir ek tetkik istenmemiştir ve veri toplama formunda yer alan ölçekler, geriatri polikliniğinde muayene olan her hastaya rutin olarak uygulanmaktadır. Ölçekler, bu çalışma için ek olarak uygulanmamıştır ve hastaların muayene notlarından bu bilgiler alınmıştır.

3.3. Hastalarda Tedavi Başlangıcında ve Tedavi Sonrasında Kırık Riski Değerlendirilmesi

Hastaların kemik mineral yoğunlukları ve T skorları "General Electric Sağlık Hizmetleri Lunar Prodigy Model DXA Cihazı ile DXA teknolojisi" ile değerlendirilmiştir. Hastanemizde DSÖ tarafından da kabul görmüş olan NHANES III ve General Electrics-Lunar veritabanı ortak verilerine göre T-skoru hesaplanmaktadır (31).

Osteoporoz tanısını belirleyen dansitometrik kriterler WHO tavsiyeleri ile uyumlu olarak belirlenmiştir (Bkz. Tablo 2.1) (24) ve DXA ölçümleri ISCD tarafından belirlenmiş lomber vertebra, proksimal femur ölçüm önerileri (Bkz. Tablo 2.2) doğrultusunda yapılmıştır (25). Hastanemizde Geriatri Polikliniği tarafınca benimsenen prensip NOF (8), ISCD (25) ve TEMD (26) önerilerine uygun olarak OP tanısında L1-L4 lomber vertebra, total proksimal femur ya da femur boynuna ait en düşük T skorunun değerlendirmeye alınmasıdır. Takip kontrollerinde ise bu kılavuzlara uygun olarak KMY ölçümleri karşılaştırılmıştır. Hastanemizde birden fazla kez ZA tedavisi almış olan ve birden fazla kez KMY kontrolü yaptırmış olan hastaların ilk ZA aldıkları ve ilk KMY kontrollerindeki değişkenler ele alınmıştır. Kemik mineral yoğunluğunda düşüş olmayan veya artış görülen hastalar tedaviden fayda görmüş

olarak değerlendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğundaki düşüş, cihazın o bölge için belirlenen hata payının 2,77 ile çarpılması ile elde edilen en küçük anlamlı değerden daha fazlaysa %95 güven aralığı ile anlamlı olarak kabul edilmiştir (Ek-5).(81).

Hastalara tedavi başlanması öncesinde ve tedavi sonrasında VKD açısından Geriatri Bilim Dalı tarafından planlandığı üzere standart lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafisi çekilmektedir. Tarafımızca tanı anında ve kontrolde vertebra grafileri olan hastalar vertebra kırığı açısından değerlendirilmiş ve çökme kırığı olan hastaların kırık sayıları kaydedilmiştir. Ek osteoporotik kırık öyküleri (proksimal femur, distal radius, proksimal humerus vb.) ise ayrı ayrı kırıklar olarak sayılmış ve aynı bölgede birden fazla kırık öyküsü mevcutsa bunlar da ayrı kırıklar olarak veri tabanına işlenmiştir. Kırık değerlendirilmesi, mümkün olan en iyi standardizasyonun sağlanması amacıyla tek araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Kılavuzlar tarafından da belirlendiği üzere tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık varlığı veya en küçük anlamlı değişiklikten daha fazla KMY düşüşü olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir (81).

Hastanın veri tabanından alınan yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kırık öyküsü, mevcut sigara ve alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı, RA tanısı varlığı, sekonder OP olup olmadığı ve femur boyun kemik mineral yoğunluğu bilgileri FRAX® aracının Türkiye için özgüleştirilmiş internet sayfasına (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu>) işlenerek hastalar için tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kırık riski hesaplanmıştır.

3.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi ve Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson's Comorbidity Index, CCI)

Osteoporoz tanısı konulduğu tarihte hastada mevcut olan, aynı dönemde tanı konulmuş olan komorbid durumlar veritabanına anamnezler incelenerek girilmiştir. Komorbiditelerin ne kadar süredir olduğu ve ciddiyetleri göz önüne alınmamıştır.

Çalışmalarda kullanım için mortalite riskini değerlendirmek amacıyla 1987 yılında tanımlanmış olan Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ile hastaların komorbiditeleri websitesi (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#evidence>) üzerinden değerlendirilmiştir (250, 251) (Bkz. Ek-6). Bu skorlamada, hastanın osteoporoz tanısı aldığı yaş göz önüne alınmıştır.

3.5. Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi

Hastaların OP tanısı aldıkları tarihten KMY kontrolü yapılana kadar geçen sürede kullandığı ilaçlar, hastaların anamnezlerinden elde edilerek veritabanına girilmiştir. Bu ilaçların tanı anından ne kadar süre önce başladığı ve hangi dozlarda kullanıldığı dikkate alınmamıştır ve hastanın tanı anından kontrol zamanına kadar geçen sürenin %10'undan daha kısa süre kullandığı ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.6. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Ölçekler

Yaşla olan fizyolojik değişiklikler, fonksiyonel kapasitedeki azalmalar, kronik hastalıkların sıklaşması, hastalık etkenleri, semptomları ve bulgularının gençlere göre farklı olması, polifarmasinin sık olması, ilaçların etki ve yan etkilerinin farklılık göstermesi ve geriatrik sendromların görülmesi gibi sebeplerden dolayı geriatrik yaş grubu özel ilgi gerektirir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin amacı, bu popülasyonun tüm sorunlarının olabildiğince tek merkezde çözülmesi, bakım planı yapılması, yaşam kalitesinin artırılması, fonksiyonel bağımsızlığın korunması ve geliştirilmesi, gerektiğinde çevresel ve sosyal destek için danışmanlık verilmesi, koruyucu hekimlik uygulamaları ile çeşitli hastalıkların erken tanısının konması hastanın immünizasyonu ile geriatrik sendromların açığa çıkarılması, tanınması ve erken dönemde tedavilerinin başlanmasıdır (Tablo 3.2). Geriatrikte önemli bir kavram olan kırılabilirlik da ancak kapsamlı geriatrik değerlendirme sonrasında saptanabilir ve hastaların ileri tetkik ve tedavi planları ile rehabilitasyonları bu kırılabilirlik düzeyine

göre şekillendirilebilir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmede kullanılan ölçekler her kontrolde tekrarlanmalı fonksiyonel kapasitenin ve geriatrik sendromların gidişatı takip edilmelidir. Bu ölçekler, Geriatri Bilim Dalı Polikliniğimizde muayene olan her hastaya rutin olarak uygulanmaktadır. Türkiye’de kapsamlı geriatrik değerlendirme sırasında kullanımları önerilmektedir (252-255). Ölçekler, bu çalışma için ek olarak uygulanmamış olup hastaların muayene notlarından bu bilgiler elde edilmiştir.

Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Geriatri Polikliniği’nde Rutin Olarak Uygulanan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Bileşenleri

1. Detaylı anamnez ve fizik muayene
2. Akılcı ilaç kullanımı ve polifarmasi konusunda hasta eğitimi: Hastanın kullandığı ilaçlar, dozları ve kullanım şekli detaylı olarak sorulmaktadır.
3. Sosyoekonomik, kültürel ve çevresel değerlendirme: Eğitim durumu, mesleği, medeni hali, kiminle ve nerede yaşadığı, sosyal güvencesi, gelir düzeyi sorgulanmaktadır. Aynı zamanda ihmal ve istismar açısından tüm hastalar değerlendirilmektedir.
4. Fonksiyonellik ve günlük yaşam aktiviteleri Katz’ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile değerlendirilmektedir.
5. Beslenme öyküsü, fizik muayene, antropometrik ölçümler, laboratuvar parametreleri, Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu ile beslenme durumu ve sarkopeni değerlendirilmektedir.
6. Bilişsel fonksiyonlar Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi ile değerlendirilmektedir.
7. Hastaların duyu durumu Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği ile değerlendirilmektedir.
8. İnkontinans sorgulaması: İnkontinans varsa geçici ve kalıcı inkontinans etiyolojileri açısından değerlendirilmektedir.
10. Deliryum, osteoporoz, mobilite, düşme riski ve ağrı her hastada rutin olarak değerlendirilmektedir.

3.6.1. Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (MNA®-SF) (Mini-Nutritional Assessment Short Form)

Hastanın OP tedavisinden önceki ve sonraki nutrisyonel durumu MNA®-SF (Bkz. Ek-7) ve prealbumin ile değerlendirilmiştir. MNA®-SF hastayı iştah, kilo kaybı ve nöropsikolojik sorunlar açısından sorgulayan ve vücut kitle endeksinin de dahil olduğu 6 maddeden oluşan bir ölçektir. 12 ve üzeri puan ile hastada malnutrisyon olmadığına karar verilirken 8-11 aralığında puan alındığında hastanın malnutrisyon riski taşıdığı, 7 ve altında puan aldığı ise malnütre olduğu kabul edilir (256). MND ve MNA®-SF

Avrupa’da malnutrisyon taraması ve tanısında en sık kullanılan ölçeklerdir (257). MND ve MNA®-SF ölçeklerinin Türk geriatric popülasyonunda da geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Klinikte kullanımı önerilmektedir (258).

3.6.2. Katz’ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYAÖ) (*Katz Activities of Daily Living Scale*)

Günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi amacıyla Katz’ın GYAÖ (Bkz. Ek-8) kullanılmıştır. Katz’ın GYAÖ, kişinin öz bakımıyla ilişkili işlevlerini sorgulayan 6 maddelik bir ölçektir. Hastanın banyo yapma, kişisel hijyen, giyinme, yemek yeme, tuvalet ihtiyacını giderme, transfer, lokomasyon, yatakta hareket ve kontinans becerilerini sorgular. Bu ölçeğe göre her madde 1 puandır ve puan arttıkça işlevsellik artar (259). 2015’te ölçeğin Türkçe validasyon çalışması yapılmış, ülkemizde de kullanımı uygun bulunmuştur (260).

3.6.3. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ) (*Lawton –Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale*)

Lawton-Brody EGYAÖ (Bkz. Ek-9), hastaların bağımsız yaşayabilmeleri için gereken telefon kullanabilme, alışveriş yapma, yemek hazırlama, ev temizleme, çamaşır yıkama, toplu taşıma araçları veya taksi ile yolculuk etme, ilaçlarını tanıma ve kullanma, parasını yönetebilme becerilerine göre hastaların işlevselliğini değerlendiren 8 soruluk bir ölçektir. Ölçeğe göre puan arttıkça hastaların bağımsızlıkları artar (261). 2020’de yapılan çalışmada ölçek ülkemiz için de valide ve kullanılabilir bulunmuştur (262).

3.6.4. Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMDT) (*Mini-Mental State Examination, MMSE*)

Demans bir veya daha fazla bilişsel alanda (öğrenme ve yakın hafıza, dil, yürütücü işlev, karmaşık dikkat, algısal, motor, sosyal) progresif azalma ile karakterize bir bozukluktur. Mevcut tedavilerle ilerleme hızı azaltılabildiğinden ve sonuçları dolayısıyla sağlık harcamalarına büyük yük getirdiğinden erken tanı önemlidir (263). Bu nedenle ayaktan başvuran veya yatan geriatrik hastalar kognitif yönden değerlendirilmektedir. Tarama amacıyla en sık kullanılan test 1975 yılında geliştirilen Mini Mental Durum Değerlendirme Testi'dir (Bkz. Ek-10).

Bu testte hastalar, oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama açısından 30 puan üzerinden değerlendirilirler. Test tanı koydurucu olmamakla beraber, 17 puan ve altı ciddi demans, 18-23 puan arası hafif demans, 24-30 puan arası normal olarak yorumlanabilir (264). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur ve Türkiye'de kapsamlı geriatrik değerlendirme içerisinde yaygın kullanımı önerilmektedir. Türk toplumunda ideal eşik değer 23-24 olarak seçilmiştir ve bu eşik değer altı hafif demans tanısını destekler (255). Test eğitim durumundan etkilendiğinden, eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde eşik değer üstü değerlerde de kognitif yıkım düşünülebilir veya bu durumun tersi olarak eğitim düzeyi düşük olan kişilerde eşik değerden daha düşük bir değer herhangi bir kognitif yıkımı göstermeyebilir. Bu nedenle pratikte, testi kişi bazında ve klinik değerlendirme ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Çalışmamızda standartize bir kesim noktası olması açısından 23-24 puanlar kesim noktası olarak kullanılmıştır.

3.6.5. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yesavage geriatrik depresyon ölçeği (Bkz. Ek-11) hastanın duygu durum değerlendirmesini yapmak için 15 sorudan oluşan bir testtir. 5 puan ve üzeri skorlar depresyon ile uyumlu olabileceğinden hastanın klinik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (265). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ve rutin geriatrik değerlendirme içerisinde kullanımı önerilmektedir (266, 267).

3.6.6. Klinik Kırılabilirlik Ölçeği (*Clinical Frailty Scale, CFS*)

Kırılabilirlik, yaşlı hastaların bakım sürecinde hastaların içinde buldukları duruma ilişkin daha bütüncül bir bakış açısı sağlayan, pratik ve birleştirici bir kavram olduğundan, sağlık ve sosyal bakım personeli ile toplumdaki yaşlı insanlar arasındaki tüm karşılaşmaların bir kırılabilirlik değerlendirmesi içermesi önerilmektedir (268). Günümüzde kırılabilirliği ölçmeye yönelik altın standart bir test bulunmamakla birlikte, kliniklerde kırılabilirliği saptamak için uygulanması kolay ve güvenilir birçok metod geliştirilmiştir. Yapılan bir derlemede, kırılabilirliği değerlendirmek için 67 adet test olduğu görülmüştür. Bunlar arasında Fried kırılabilirlik indeksi, Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği ve Klinik Kırılabilirlik Ölçeği (CFS) en sık kullanılan araçlardır (269). İki ana kırılabilirlik modeli, Fried kırılabilirlik indeksinin temelini oluşturan fenotip modeli (270) Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması (*Canadian Study of Health and Aging, CSHA*) kırılabilirlik indeksinin (Frailty Index) temelini oluşturan kümülatif dezavantaj (*cumulative deficit*) modelidir (271).

Fried ve arkadaşları, kırılabilirlik sendromunun tanımlanması için beş özelliğten oluşan “fiziksel” bir kırılabilirlik fenotipi önermiştir (270): zayıflık (kavrama kuvveti ile değerlendirilir), yavaşlık (yürüme hızı ile değerlendirilir), fiziksel aktiviteye istekte azalma, enerji azalması (kendi beyanı ile) ve istemsiz kilo kaybı. Bu fenotipe göre, kişilerde bu 5 özelliğten 1-2 tanesinin bulunması *pre-frail*, 3 veya daha fazlasının bulunması *frail* olarak değerlendirilmektedir.

Rockwood ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 70 bileşenden oluşan kırılabilirlik indeksi, kognitif fonksiyonlar, ruh hali, motivasyon, iletişim, hareketlilik, denge, günlük yaşam aktiviteleri, beslenme, sosyal kaynaklar ve diğer bazı komorbiditeler gibi çeşitli alanlarda tanımlanan eksikliklere dayanmaktadır. Bu indekse göre, hastada bulunan dezavantajların oranı ne kadar yüksekse, hastanın kırılabilir olma olasılığı o kadar yüksektir. Klinik kırılabilirlik ölçeği, kırılabilirlik indeksi temel alınarak geliştirilmiştir ve klinisyenin anamnez ve muayene bulgularından edindiği bilgilerle ulaştığı yargı bu ölçekte esastır. Bu ölçek, klinik yargıya dayalı olarak 1 (çok fit) ile 9 (terminal dönemdeki hasta) arasında değişen bir kırılabilirlik puanı

oluşturmak için komorbidite, işlev ve biliş dahil belirli alanları değerlendirir (271). Her puanın karşısında değerlendirenin klinik kararına yardımcı olacak görsel ve yazılı yönlendirmeler bulunmaktadır. 2005 yılında yayınlanan 7 puanlık ölçekteki en yüksek puan olan 7 puan hem ciddi kırılğanlığı hem de terminal hastalığı içermekteyken, 2007 yılında ciddi kırılğanlık, çok ciddi kırılğanlık ve terminal hastalık ayrılarak 9 puanlık ölçek oluşturulmuştur. 2020 yılında ise CFS yeniden revize edilmiştir (sürüm 2.0). Bu sürümde 2 puan “iyi” iken “fit”, 4 puan “iyi idare edebilir” iken “çok hafif kırılğanlık ile yaşayan” ve 5-8 puanlar arası sırasıyla “hafif”, “orta düzeyde”, “ciddi”, “çok ciddi” kırılğanlıkla yaşayan olarak güncellenmiştir. Son güncellemeye göre, 4 puan ve üzerindeki hastalar kırılğan kabul edilir (271-273). Ölçek, 2019’da yapılan çalışmayla ülkemizde geriatrik popülasyonda kullanılmak üzere valide edilmiştir (274). Çalışmamızda CFS 5 ve üzeri puanda olanlar kırılğanlıkla yaşayan birey olarak kabul edilmiştir.

Ölçekler, riski sınıflandırmaya yönelik olduğundan, olumsuz sonuçları tahmin etme yeteneği hepsinin ortak amacıdır ve kırılğanlığın ölçümü mortaliteyi tahmin etmeye indirgenmemelidir (245). Yapılan bazı çalışmalarda, orta ve şiddetli kırılğanlığı olan kişiler için düşme ve osteoporotik kırık riskini nicelleştirmede, süreklilik gösteren kırılğanlık indeksinin kategorik olan fenotip modelinden daha iyi ayırım yapma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür (237, 275-278). Diğer karşılaştırmalı çalışmalar ise fenotip modelinin olumsuz sonuç riskini tahmin etmede kırılğanlık indeksi ile karşılaştırılabilir olduğunu bulmuştur (279-281). Kanıtlar, her iki modelin de yaşlı hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak osteoporotik kırıkları öngördüğünü göstermiştir (282-284).

Yapılan kapsamlı bir literatür taramasında CFS’nin olumsuz sonuçları öngörmede %74, mortaliteyi öngörmede %87 oranlarında başarılı olduğu görülmüştür. Komorbiditelerle %73, komplikasyonlarla %100, hastanede kalış süresi ile %75, kognitif fonksiyonlarla %94, düşmelerle %71 oranlarında ilişkisi gözlenmiştir. Diğer kırılğanlık ölçekleri ile %94 oranında uyumlu olduğu gözlenmiştir. CFS, klinik yargıyı nesnel ölçümle birleştirdiğinden ve kolayca uygulanabildiğinden, rutin

değerlendirmede kırılmalığı taramanın en umut verici ve pratik yollarından biri olarak görülmüştür (272).

Kırılmalığıın saptanması için en iyi yöntemlerden biri geriatri polikliniğinde de rutin olarak her hasta için uygulanan kapsamlı geriatrik değerlendirmedir. Kapsamlı geriatrik değerlendirme, fiziksel, bilişsel, duygusal, sosyal, finansal ve çevresel bileşenlerin değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle çalışmamızda, günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ve enstrümental GYA sırasıyla Katz'ın GYAÖ ve Lawton-Brody EGYAÖ ile değerlendirilmiştir (259, 261). Bilişsel fonksiyonları MMDT, ruh halleri Yesavage geriatrik depresyon ölçeğı ve nutrisyonel durumları MNA-SF ile değerlendirilmiştir (256, 264, 265).

3.7. Laboratuvar İncelemeleri

Bu çalışma sırasında hastaların laboratuvar incelemeleri için ek bir kan alınmamıştır. Nucleus Medikal Bilgi Sisteminde olan, hastanın tedavi başlangıcı ve sonrası kontrollerindeki tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, 25-(OH)₃ VitD, glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık kan glukozu (mg/dl) ve prealbumin (mg/dl), kalsiyum, TSH, parathormon ve alkalen fosfataz düzeyleri incelenmiştir.

3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri toplama formundan edinilen bilgiler SPSS 24.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Elde olunan veriler direkt olarak SPSS veritabanına kaydedilmiştir. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Fisher Exact test ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılan bağımlı değişkenler için eşleştirilmiş t- testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi, normal dağılmayan bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin tedavi cevabıyla ilişkilerini

değerlendirmek için binary logistik regresyon analizleri yapılmıştır. Regresyon analizi yapılırken modellerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren değişkenler ile klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen değişkenler kullanılmıştır. Modellerdeki uyum iyiliğini değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Modellemede $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.9. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 21/769 proje numarası ile 29.06.2021 tarihinde onay alınmıştır. Etik Kurul Değerlendirme Raporu'nun kopyası Ek-12'de sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 01 Eylül 2010-31 Mayıs 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran osteoporotik hastalardan ZA tedavisi alan 156 hasta dahil edilmiştir. Hastalar için tedavi başlangıcından (ZA infüzyonu) kontrol KMY ölçümüne kadar geçen süre medyan 14,4 ay (IQR=11,9-20,8) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 75 yıl (IQR=71,0-80,0) ve medyan VKİ 28,2kg/m² (IQR=24,9-31,2) olarak saptanmıştır. Hastaların %76'sı (n=119) kadın iken, %26,9'u (n=42) sigara kullanım öyküsü (aktif içici veya ex-smoker), %1,3'ü (n=3) alkol kullanım öyküsü olan hastalardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Hastalarda en sık görülen komorbiditeler HT (n=118, %75,6), HL (n= 71, %45,5) ve T2DM (n=63, %40,4) iken, sekonder OP etiyolojisi olarak değerlendirilebilecek komorbiditesi olan hastalar bu hasta grubunun %7,7'sini (n=12) oluşturmaktaydı. Muhtemel sekonder OP etiyolojisi olarak değerlendirilen faktörler RA (n=4), cerrahi erken menopoz (n=3), anastrozol kullanımı (n=1), çölyak hastalığı (n=1), opere kür mide kanseri nedeniyle gastrektomi sonrası malabsorbsiyon ve malnutrisyon (n=1), prostat adenokanseri için kemoterapi ve radyoterapi almış olma (n=1) ve Sheehan sendromunu (n=1) içermektedir. Bu hastalardan 4 tanesinin RA (n=3) ve Sheehan sendromu (n=1) nedeniyle 3 aydan uzun süredir glukokortikoid kullanımı mevcuttu. Çalışmamızda glukokortikoid kullanımı olan total hasta sayısı bu nedenlerle glukokortikoid kullanan hasta sayısına, 4'e (%2,6) eşitti (Tablo 4.3). Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde hematolojik malignite, kronik karaciğer hastalığı ve HIV pozitifliği gözlenmemiştir. Hastaların medyan Charlson komorbidite indeksi 4 (IQR=4,0-6,0) olarak hesaplanmıştır ve OP dışında kronik hastalık sayısı medyan 4,0 (IQR= 2,0-5,0) idi (Tablo 4.2).

Hastaların ilk ZA tedavisini aldıktan sonra tedavi kontrolüne kadar geçen sürede en sık kullandıkları ilaçlar statinler (n=75, %38,1), antiagreganlar (n=74, %47,4), ARB (n=70, %44,9), beta blokörler (n=57, %36,5), PPI (n=54, %34,6), tiazid

diüretikleri (n=53, %34,0) ve KKB (n=51, %32,7) iken; SGLT-2i, GLP-1 analogu ve heparin kullanan hasta çalışma grubumuzda bulunmamaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Alışkanlıkları

	N=156 (n, %)
Yaş (yıl) (medyan, IQR)	75,0 (71,0-80,0)
Cinsiyet (Kadın)	119 (76,3)
Eğitim Düzeyi (okuryazar değil)	46 (29,5)
Medeni Durum (evli)	87 (55,8)
Yalnız yaşama	22 (14,1)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) (medyan, IQR)	28,2 (24,9-31,2)
Sigara (paket x yıl)	42 (26,9)
Alkol Kullanımı (günlük 3 birim* ve üzeri aktif alkol kullanımı/öyküsü olan hasta)	3 (1,9)

*Bir birim alkol: 8-10gr, 10ml alkol. 3 birim alkol: Standart bir bira bardağına (285ml), orta büyüklükte bir kadeh şaraba (120ml) eşdeğerdedir.

IQR: Interquartile Range; kg/m²: kilogram/metrekare

Tablo 4.2. Hastaların Osteoporoz Tanısı Aldığı ve Tedavi Almakta Olduğu Dönemde Var Olan Kronik Hastalıkları

N=156 (n, %)			
Hipertansiyon	118 (75,6)	Kronik Böbrek Hastalığı	11 (7,1)
Hiperlipidemi	71 (45,5)	Periferik Arter Hastalığı	9 (5,8)
Tip 2 Diabetes Mellitus	63 (40,4)	Astım	9 (5,8)
Koroner Arter Hastalığı	45 (28,8)	Aktif Kanseri Varlığı ^b	8 (5,1)
Demans	38 (24,4)	DPDS Varlığı	8 (5,1)
Depresyon	37 (23,7)	Hipertiroidi	5 (3,2)
Aritmi	30 (19,2)	Romatoid Artrit	4 (2,6)
Hipotiroidi	27 (17,3)	Diğer romatolojik hastalıklar	4 (2,6)
Kalp Yetmezliği	24 (15,4)	Metastatik Kanseri	3 (1,9)
Kalp Kapak Hastalığı	24 (15,4)	Hematolojik Malignite	-
Serebrovasküler Olay	22 (14,1)	Kronik Karaciğer Hastalığı	-
Benign Prostat Hiperplazisi	18 (11,5)	HIV Pozitifliği	-
Geçirilmiş Kanseri Öyküsü	15 (9,6)	Charlson Komorbidite İndeksi (medyan, IQR)	4,0 (4,0-6,0)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	15 (9,6)	Kronik Hastalık Sayısı (medyan, IQR)	4,0 (2,0-5,0)
Sekonder OP Etiyolojisi ^a	12 (7,7)	Kronik Hastalık Sayısı ≥4 Olan Hasta	111 (71,2)

^aMuhtemel sekonder OP etiyojisi olarak değerlendirilen faktörler romatoid artrit (n=4), cerrahi erken menopoz (n=3), anastrozol kullanımı (n=1), çölyak hastalığı (n=1), opere kür mide kanseri nedeniyle gastrektomi sonrası malabsorbsiyon ve malnutrisyon (n=2), prostat adenokanseri için kemoradyoterapi almış olma (n=1) ve Sheehan sendromunu (n=1) içermektedir. Bu hastalardan 4 tanesi romatoid artrit (n=3) ve Sheehan sendromu (n=1) nedeniyle glukokortikoid kullanımı mevcuttur.

^bAktif kanseri olan hastalar halihazırda kemoterapi/radyoterapi rejimi devam eden, kemik metastazı olmayan hastalardır. Bu kanserler prostat adenokanseri, meme adenokanseri, gastrointestinal sistem stromal tümörü, mesane kanseri ve tiroid papiller kanserini içermektedir.

IQR: Interquartile Range; DPDS: Davranışsal ve Psikolojik Demans Semptomları

Tablo 4.3. Hastaların Osteoporoz Tedavisi Başlandıktan Sonra, Tedavi Kontrolüne Kadar Geçen Sürede Kullanmakta Oldukları İlaçlar

N=156 (n, %)			
Statin	75 (38,1)	İnhale Glukokortikoid	19 (12,2)
Antiagregan	74 (47,4)	Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü	18 (11,5)
Anjiotensin II Reseptör Blokörü	70 (44,9)	Direkt Oral Antikoagulan Kullanımı	17 (10,9)
Beta blokör	57 (36,5)	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	10 (6,4)
Proton Pompası İnhibitörü	54 (34,6)	Sülfonilüre	10 (6,4)
Tiazid Diüretikler	53 (34,0)	Spironolakton	10 (6,4)
Kalsiyum Kanal Blokörü	51 (32,7)	Alfa blokör	8 (5,1)
Antidepresan ^a	46 (29,5)	Glukokortikoid ^c	4 (2,6)
Metformin	39 (25,0)	Varfarin	6 (3,8)
Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü	30 (19,2)	Diltiazem/verapamil	2 (1,3)
Anti-Demans İlacı ^b	27 (17,3)	Tiazolidinon	1 (0,6)
Levotiroksin	27 (17,3)	Enoksaparin	1 (0,6)
Loop Diüretikleri	25 (16,0)	Sodyum-Glukoz Transporter-2 İnhibitörü	-
İnhaler (LABA, LAMA, SABA, SAMA) Tedavi Kullanımı	23 (14,7)	Glukagon benzeri peptid-1 analogu	-
İnsülin	21 (13,5)	Heparin	-

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist (Long Acting Beta Agonist); SABA: Kısa Etkili Beta Agonist (Short Acting Beta Agonist); LAMA: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist (Long Acting Muscarinic Antagonist); SAMA: Kısa Etkili Muskarinik Antagonist (Short Acting Muscarinic Antagonist)

^aAntidepresan ilaçlar SSRI (n=38), SNRI (n=2) ve mirtazapini (n=8) içermektedir.

^bDonepezil (n=17), rivastigmin (n=10) ve memantin (n=6) içermektedir.

^cGlukokortikoid Kullanımı: herhangi bir dozda ≥ 3 ay veya ≥ 5 mg/gün prednizon ve eşdeğeri

Tablo 4.4. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Kontrolü*	P değeri [‡]
Katz'ın GYAÖ (medyan, IQR) (min-max)	6,0 (6,0-6,0) (1,0-6,0)	6,0 (5,3-6,0) (0,0-6,0)	0,005
Lawton-Brody EGYAÖ (medyan, IQR) (min-max)	8,0 (6,0-8,0) (0,0-8,0)	8,0 (6,0-8,0) (0,0-8,0)	0,002
MNA [®] -SF (medyan, IQR)	13,0 (12,0-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,13
MMDT (medyan, IQR)	28,0 (25,0-29,0)	28,0 (24,0-29,0)	0,12
CFS (medyan, IQR) (min-max)	4,0 (3,0-5,0) (1,0-7,0)	4,0 (3,0-5,0) (1,0-8,0)	<0,001
Yesavage Depresyon Ölçeği (medyan, IQR)	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-4,0)	0,16

*Zoledronat infüzyonundan kontrole kadar geçen süre (ay) (medyan, IQR): 14,4 (11,9-20,8)

[‡]P değeri Wilcoxon Testi ile hesaplanmıştır.

GYAÖ: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; EGYAÖ: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; MNA[®]-SF: Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (Mini-Nutritional Assessment Short Form); MMDT: Mini-Mental Durum Testi; CFS: Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale); IQR: Interquartile Range

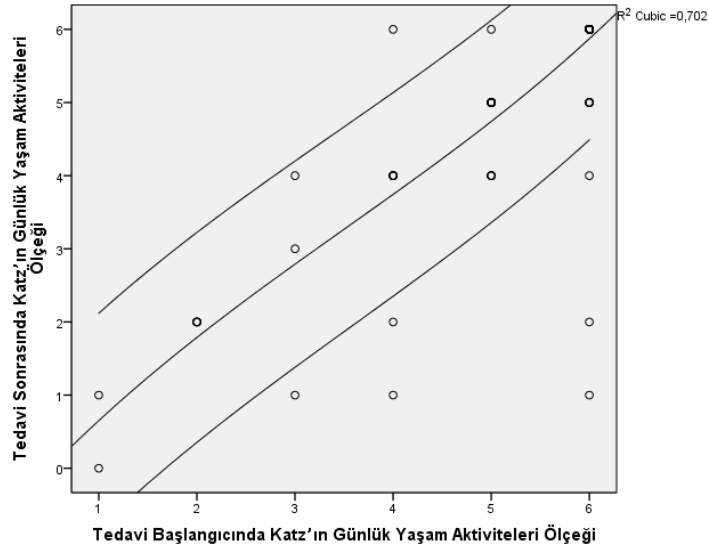
Tablo 4.5. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçeklerinin Değişim Yönü

	Tedavi Kontrolünde*		P değeri [‡]
	Puanı Artan Hasta N=156 (n, %)	Puanı Azalan Hasta N=156 (n, %)	
Katz'ın GYAÖ	3 (1,9)	16 (10,3)	0,005
Lawton-Brody EGYAÖ	8 (5,1)	25 (16,0)	0,002
MNA®-SF	45 (28,8)	27 (17,3)	0,13
MMDT	57 (36,5)	63 (40,4)	0,12
CFS	29 (18,6)	1 (0,6)	<0,001
Yesavage Depresyon Ölçeği	64 (41,0)	48 (30,8)	0,16

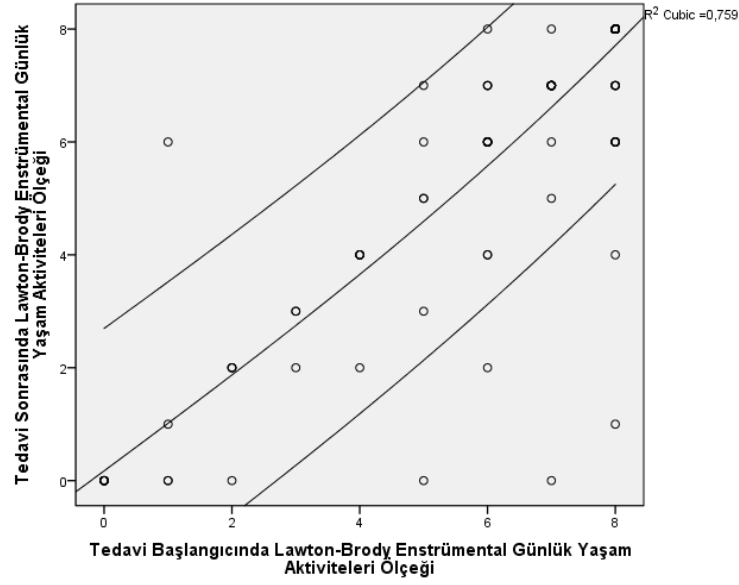
*Değişimin yönü belirtilmemiş olan hastalar için skorlar tedavi sonrasında değişim göstermemiştir.

[‡]P değeri Wilcoxon Testi ile hesaplanmıştır.

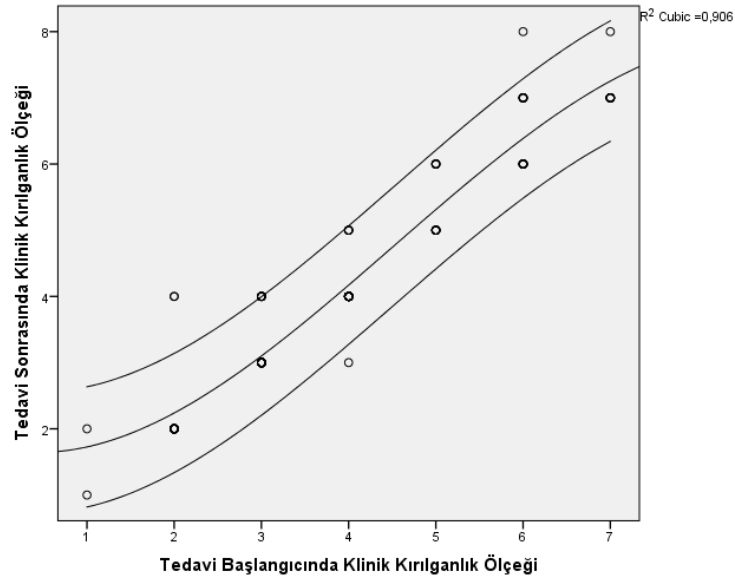
GYAÖ: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; EGYAÖ: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; MNA®-SF: Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (Mini-Nutritional Assessment Short Form); MMDT: Mini-Mental Durum Testi; CFS: Klinik Kırılgnlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale); IQR: Interquartile Range

**Şekil 4.1.** Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Tedavi başlangıcında ve tedavi kontrolünde hastalara uygulanmış olan kapsamlı geriatrik değerlendirme bileşenlerinin skor olarak değişimleri incelendiğinde Katz GYAÖ ve Lawton-Brody EGYAÖ daha bağımlı olma yönündeki değişim, CFS skorunda ise kırılgnlıkla yaşama yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0.005$, $p=0.002$, $p<0.001$, sırasıyla) (Tablo 4.4 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3). Bu sonuçlara göre, hastalar tedavi sonrasında daha kırılgn ve bağımlı olarak gözlenmiştir.



Şekil 4.2. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi



Şekil 4.3. Klinik Kırılgnlık Skalası skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrolünde yapılan DXA ölçümleri ve FRAX® ile kırık riski hesaplamaları ile ilgili sonuçlar Tablo 4.6'da detaylı olarak verilmiştir. Hastaların total lomber (L1-4), femur boyun ve total femur bölgelerindeki KMY ve T skor değişimleri değerlendirilmiştir. Tüm bölgelerdeki KMY ve T skorları istatistiksel olarak belirgin bir şekilde artmış olarak görülmüştür (Tablo 4.6). Tedavi

öncesi ve tedavi kontrolünde hesaplanan FRAX® kırık riskinde majör osteoporotik ve kalça kırığı riskinde değişiklik gözlenmemiştir (p=0,92, p=0,22, sırasıyla).

Vertebral çökme kırığı ve total frajilite kırığı (vertebra kırıkları da dahil) değerlendirmesinde hastaların tedavi sonrası yeni kırık gelişimindeki azalma anlamlı olarak gözlenmiştir (p=0,02, p=0,004, sırasıyla) (Tablo 4.7). Tedaviden 2 yıl öncesi ele alındığında düşme öyküsü olan hasta sayısı 50 iken tedavi sonrasında tedavi kontrolüne kadar geçen sürede 26 hastada düşme gözlenmiştir; düşme sayısında tedavi sonrasında belirgin azalma tespit edilmiştir (<0,001) (Tablo 4.7).

Hastaların tedavi sonrasında ALP değerinde belirgin düşüş ve HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlenirken (p<0,001, p=0,004, sırasıyla); diğer laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. DXA Ölçümleri ve FRAX® hesaplamaları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Kontrolü*	P değeri
KMY			
L1-4 (ortalama±SD)	0,954±0,178	0,998±0,174	<0,001 [¥]
Femur Boyun (ortalama±SD)	0,713±0,079	0,731±0,082	<0,001 [¥]
Femur Total (ortalama±SD)	0,786±0,100	0,794±0,105	0,008 [¥]
T skoru			
L1-4 (ortalama±SD)	-1,9±1,4	-1,5±1,4	<0,001 [¥]
Femur Boyun (ortalama±SD)	-2,4±0,6	-2,2±0,6	<0,001 [¥]
Femur Total (ortalama±SD)	-1,9±0,8	-1,7±0,8	<0,001 [¥]
FRAX® Hesaplamaları ile Kırık Riski (%)			
FRAX® MO (medyan, IQR)	12,0 (7,5-16,0)	12,0 (7,8-17,0)	0,92 [£]
FRAX® HF (medyan, IQR)	4,6 (2,7-6,9)	4,3 (2,7-7,2)	0,22 [£]

*Zoledronat infüzyonundan kontrole kadar geçen süre (ay) (medyan, IQR): 14,4 (11,9-20,8)

[¥]P değeri paired samples t test ile hesaplanmıştır.

[£]P değeri Wilcoxon testi ile hesaplanmıştır.

DXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri; KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu; FRAX®: Kırık Riski Değerlendirme Aracı (Fracture Risk Assessment Tool); MO: Majör Osteoporotik Kırık; HF: Kalça Kırığı (Hip Fracture); SD: Standart Deviasyon; IQR: Interquartile Range

Tablo 4.7. Vertebral Çökme Kırığı Değerlendirmesi, Düşme Öyküsü

	N=156 (n, %)		
	Tedavi Öncesinde [¥]	Tedavi Kontrolüne Kadar Geçen Sürede *	P değeri [^]
Frajilite Kırığı ^a	55 (35,2)	26 (16,7)	0,023
Vertebral Çökme Kırığı	47 (30,1)	22 (14,1)	0,004
Düşme Öyküsü	50 (32,1)	26 (16,7)	<0,001

[¥] Tedavi alma döneminden 2 sene önceye kadar olan süre esas alınmıştır.

*Zoledronat infüzyonundan kontrole kadar geçen süre (ay) (medyan, IQR): 14,4 (11,9-20,8)

[^]P değeri McNemar testi ile hesaplanmıştır.

^aFrajilite kırığı varlığı (vertebral çökme kırığını da kapsamaktadır).

Tablo 4.8. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Laboratuvar Değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Kontrolü*	P değeri
25-OH Vitamin D (µg/L) (medyan, IQR) (N=152)	23,1 (15,9-31,1)	25,5 (17,3-33,6)	0,10 [£]
ALP (U/L) (medyan, IQR) (N=142)	76,0 (64,8-98,0)	71,0 (58,5-87,0)	<0,001 [£]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL) (ortalama±SD) (N=156)	9,62±0,41	9,64±0,46	0,62 [¥]
TSH (mIU/mL) (medyan, IQR) (n=152)	1,54 (0,90-2,38)	1,58 (0,89-2,39)	0,64 [£]
HbA1c (%) (medyan, IQR) (n=123)	6,3 (5,8-7,0)	6,4 (5,9-7,0)	0,004 [£]

* Zoledronat infüzyonundan kontrole kadar geçen süre (ay) (medyan, IQR): 14,4 (11,9-20,8)

[¥]P değeri paired samples t test ile hesaplanmıştır. [£]P değeri Wilcoxon testi ile hesaplanmıştır.

ALP: Alkalin Fosfataz; TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon (Thyroid Stimulating Hormone); HbA1c: Glikozile Hemoglobin; IQR: Interquartile Range

Hacettepe Üniversitesi Laboratuvarları'na ait referans değerleri: Vitamin D: Ciddi eksiklik <10µg/L, Orta derecede eksiklik 10 - 24µg/L, Optimum düzey 25 - 80µg/L, Olası toksik düzey > 80µg/L; ALP: 30-120U/L; Düzeltilmiş Kalsiyum:8,8 - 10,6mg/dL; TSH 0,38-5,33mIU/mL; HbA1c: 3,5 - 5,6%

4.2. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Tedavi Cevabı

Hastalar L1-4, femur boyun, femur total bölgelerindeki KMY değişimlerine göre tedaviden fayda görme açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda L1-4 bölgesi KMY değişimine göre 142 (%91,0), femur boyun ve total bölgesi KMY değişimlerine göre 143'er (%91,7) hastanın tedaviden fayda görmüş olduğu görüldü. Tüm bölgelerde ortak olarak tedaviden fayda görmüş, dolayısıyla tüm bölgelerde KMY artışı olan 118 (%76,9) hasta, herhangi bir bölgede EKAD'dan daha fazla KMY düşüşü olan ise 36 hasta (%23,1) olduğu görüldü.

Tedavi sonrası dönemde 2 veya daha fazla yeni kırık varlığı olan hastalar (n=12, %7,6) tedaviye cevap vermemiş olarak değerlendirilerek tüm bölgelerde KMY cevabı olan hastalar bu açıdan da değerlendirilerek hem kırık hem KMY

değerlendirilmesiyle “total tedavi cevabı” olan hastalar grubuna ulaşılmıştır. Total cevabı olan (n=110, %70,5) hasta mevcuttu. Böylece tedaviye cevap vermemiş olarak kabul edilen, en az 1 bölgede EKAD’dan daha fazla KMY düşüşü olan ve/veya tedavi sonrası ikiden fazla kırığı olan 46 hasta (%29,5) olduğu gözlenmiştir.

Hastaların demografik özellikleri ve alışkanlıklarına göre tedavi cevabı Tablo 4.9’da verilmiştir. Yaş artışı ile L1-4 bölgesi, tüm bölgelerde ortak KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (p<0,001; p=0,002; p=0,013; sırasıyla). Okuryazar olmayan hastalarda total tedavi cevabında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (p=0,036). Diğer demografik özellikler, VKİ, alkol kullanımı ve sigara kullanımı ile tedavi cevabı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların var olan kronik hastalıklarına göre tedaviye verdikleri cevap incelenmiş ve detaylı olarak Tablo 4.10’da verilmiştir. Tip 2 DM veya aritmi tanısı olan hastalarda tüm bölgelerde ortak KMY cevabı azalmış olarak gözlenmiştir (p=0,01; p=0,01; sırasıyla), fakat total tedavi cevabına bakıldığında gözlenen tedavi cevabındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (p=0,05). Demansı olup L1-4 bölgesinde tedavi cevabı olmayan hasta oranı istatistiksel olarak daha fazla gözlenmiştir (p=0,04). Serebrovasküler olay öyküsü veya astım tanısı olan hastalarda femur boyun KMY tedavi cevabı azalmış olarak gözlenmiştir (p=0,02; p=0,03; sırasıyla). Hipertiroidi tanısı olan hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumu daha fazla ve total tedavi cevabı bu hastalarda azalmış olarak gözlenmiştir (p=0,03; p=0,003; sırasıyla).

Komorbidite sayısı 3 veya daha fazla olan hastalarda tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabı azalmış olarak gözlenmiştir (p=0,002; p=0,001; sırasıyla), fakat bu hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumunda artış gözlenmemiştir (p=0,5). Charlson komorbidite indeksi yüksek olan hastalarda L1-4 bölgesinde, tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabı azalmış olarak gözlenmiştir (p=0,006; p=0,002; p=0,004; sırasıyla). Fakat CCI yüksek olan hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumunda artış gözlenmemiştir (p=0,72). Diğer

komorbiditeler ile tedaviye cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastaların ilk ZA tedavisini aldıktan sonra tedavi kontrolüne kadar geçen sürede kullandıkları ilaçlar ile tedavi cevabı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Tablo 4.11'de verilmiştir. Anti-depresan kullanan hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumunda artış gözlenmiştir ($p=0,04$). Metformin ve anti-demans ilacı kullanan hastalarda L1-4 bölgesinde tedavi cevabı azalmış olarak gözlenmiştir ($p=0,01$; $p=0,02$; sırasıyla). İnsülin kullanan hastalarda tüm bölgelerde KMY cevabı olan hasta oranında ve total tedavi cevabı olan hastaların oranında düşüş görülmüştür ($p=0,002$; $p=0,003$; sırasıyla). Fakat insülin kullanımı olan hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumunda artış gözlenmemiştir ($p=1,0$). Kullanılan diğer ilaçlar ile tedaviye cevap veren hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Bileşenlerine Göre Tedavi Cevabı

Hastaların tedavi öncesindeki kapsamlı geriatrik değerlendirme skorlamasına göre tedaviyle KMY cevapları değerlendirilmiştir ve sonuçlar detaylı olarak Tablo 4.12'de verilmiştir. Lawton-Brody EGYAÖ skoru yüksek olan hastalarda L1-4 bölgesi KMY tedavi cevabı artmış olarak gözlenmiştir ($p=0,007$). L1-4 bölgesine göre değerlendirildiğinde tedavi cevabı olan hastalarda median MNA[®]-SF skoru daha yüksek ve medyan CFS skoru daha düşük olarak görülmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,12$; $p=0,2$; sırasıyla). Fakat MNA[®]-SF skoru <12 (malnutrisyon) olan veya CFS skoru 5 puan ve üzeri olan hastalarda L1-4 bölgesine ait tedavi cevabı azalmış olarak değerlendirilmiştir ($p=0,003$; $p=0,02$; sırasıyla).

4.4. Hastaların Tedavi Öncesi DXA Ölçümleri, FRAX® Hesaplamaları, Kırık ve Düşme Öyküsüne Göre Tedavi Cevabı

Hastaların tedavi başlangıcındaki KMY, T skorları ile anamnezden elde edilen tedavi öncesi (tedavi verilmesinden 2 yıl önceye kadar) kırık ve düşme öyküsü varlığına göre tedaviyle KMY değişimleri değerlendirilmiştir (Tablo 4.13). L1-4 bölgesi değerlendirildiğinde bu bölgede tedavi cevabı olmayan hastaların başlangıç KMY medyan değerlerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,03$). Fakat aynı bölgede tedavi cevabı olmayan hastalarda T skoru daha düşük olarak görülmesine karşın bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,05$). Diğer başlangıç DXA değerleri veya hastaların başlangıç FRAX® skorlamaları ile tedavi cevabı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tedavi öncesi çökme kırığı olan hastalarda tedavi sonrasında 2 veya daha fazla kırık daha fazla gözlenmiştir ($p=0,045$). Tedavi öncesinde düşme öyküsü olan hastalarda ise femur total bölgesinde tedavi cevabı azalmış olarak görülmüştür ($p=0,02$).

4.5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlerine Göre Tedavi Cevabı

Hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri tedavi cevabı olan ve olmayan hastalarda incelenmiştir (Tablo 4.14). Tüm bölgelerde KMY açısından tedavi cevabı olan hastaların median HbA1c değeri tedaviye cevap vermeyen hastalardan anlamlı bir şekilde düşük olarak gözlenmiştir ($p=0,02$). Bunun dışında diğer laboratuvar değerleri ile tedavi cevabı arasında ilişki kurulamamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.9. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Demografik Özellikleri ve Alışkanlıkları

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥ 2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı*		
	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=14, %9,0)	Var (n=142, %91,0)	P	Yok (n=36, %23,1)	Var (n=120, %76,9)	P	Yok (n=144, %92,3)	Var (n=12, %7,6)	P	Yok (n=46, %29,5)	Var (n=110, %70,5)	P
Yaş (medyan, IQR) (yıl)	76,0 (71,0-81,5)	75,0 (71,0-80,0)	0,9	76,0 (75,0-85,0)	75,0 (71,0-80,0)	0,1	82,5 (75,75-88,5)	75,0 (71,0-79,0)	<0,001	77,5 (75,0-85,0)	74,5 (70,75-79,0)	0,002	75 (71,0-80,25)	75,5 (70,5-79,0)	0,75	76 (73,0-83,0)	74,5 (71,0-79,75)	0,013
Cinsiyet (Kadın)	12 (92,3)	107 (74,8)	0,3	12 (92,3)	107 (74,8)	0,3	9 (64,3)	110 (77,5)	0,32	30 (83,3)	89 (74,2)	0,26	108 (75,0)	11 (91,7)	0,3	39 (84,8)	80 (72,7)	0,11
Eğitim Düzeyi (okuryazar değil)	6 (46,2)	40 (28,0)	0,2	4 (30,8)	42 (29,4)	1,0	5 (35,7)	41 (28,9)	0,56	13 (36,1)	33 (27,5)	0,32	40 (27,8)	6 (50,0)	0,18	19 (41,3)	27 (24,5)	0,036
Medeni Durum (evli)	6 (46,2)	81 (56,6)	0,5	5 (38,5)	82 (57,3)	0,2	6 (42,9)	81 (57,0)	0,31	16 (44,4)	71 (59,2)	0,12	82 (56,9)	5 (41,7)	0,31	21 (45,7)	66 (60,0)	0,1
Yalnız yaşama	2 (15,4)	20 (14,0)	1,0	1 (7,7)	21 (14,7)	0,7	0 (0,0)	22 (15,5)	0,22	2 (5,6)	20 (16,7)	0,1	19 (13,2)	3 (25,0)	0,38	5 (10,9)	17 (15,5)	0,45
VKİ (medyan, IQR) (kg/m ²)	28,7 (24,55-32,3)	27,9 (24,8-31,2)	0,7	29,3 (23,5-33,5)	27,9 (24,95-31,1)	0,5	27,85 (24,6-31,2)	28,2 (24,8-31,2)	0,99	28,8 (25,0-32,5)	27,65 (24,7-31,1)	0,42	28,2 (25,0-31,2)	28,0 (23,74-30,7)	0,76	28,7 (24,6-31,7)	27,65 (24,95-31,1)	0,59
Sigara Kullanım/Öyküsü	2 (15,4)	40 (28,0)	0,5	2 (15,4)	40 (28,0)	0,5	4 (28,6)	38 (26,8)	1,0	7 (19,4)	35 (29,2)	0,25	41 (28,5)	1 (8,3)	0,18	8 (17,4)	34 (30,9)	0,08
Alkol Kullanımı*	0 (0,0)	3 (2,1)	1,0	0 (0,0)	3 (2,1)	1,0	0 (0,0)	3 (2,1)	1,0	0 (0,0)	3 (2,5)	1,0	3 (2,1)	0 (0,0)	1,0	0 (0,0)	3 (2,7)	0,56

Günlük 3 birim ve üzeri aktif alkol kullanımı/öyküsü. Bir birim alkol: 8-10gr, 10ml alkol. 3 birim alkol: Standart bir bira bardağına (285ml), orta büyüklükte bir kadeh şaraba (120ml) eşdeğerdedir.

‡ Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası <2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin p değerleri Ki-Kare testi (chi-square test) ile hesaplanmıştır. Devamlı değişkenler normal dağılım göstermediğinden p değerleri hesaplanırken Pearson Ki Kare testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu; IQR: Interquartile Range; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; kg/m²: kilogram/metrekare

Tablo 4.10. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Kronik Hastalıkları

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı [§]		
	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=14, %9,0)	Var (n=142, %91,0)	P	Yok (n=36, %23,1)	Var (n=120, %76,9)	P	Yok (n=144, %92,3)	Var (n=12, %7,6)	P	Yok (n=46, %29,5)	Var (n=110, %70,5)	P
Hipertansiyon	11 (84,6)	107 (74,8)	0,74	11 (84,6)	107 (74,8)	0,74	10 (71,4)	108 (76,1)	0,75	30 (83,3)	88 (73,3)	0,22	108 (75,0)	10 (83,3)	0,73	38 (82,6)	80 (72,7)	0,2
Hiperlipidemi	5 (38,5)	66 (46,2)	0,59	6 (46,2)	65 (45,5)	0,96	9 (64,3)	62 (43,7)	0,14	18 (50)	53 (44,2)	0,54	65 (45,1)	6 (50,0)	0,75	24 (52,2)	47 (42,7)	0,28
Tip 2 Diabetes mellitus	7 (53,8)	56 (39,2)	0,3	7 (53,8)	56 (39,2)	0,3	9 (64,3)	54 (38,0)	0,56	21 (58,3)	42 (35,0)	0,01	58 (40,3)	5 (41,7)	1,0	24 (52,2)	39 (35,5)	0,05
Koroner Arter Hastalığı	4 (30,8)	41 (28,7)	1,0	6 (46,2)	39 (27,3)	0,2	4 (28,6)	41 (28,9)	1,0	12 (33,3)	33 (27,5)	0,5	40 (27,8)	5 (41,7)	0,33	16 (34,8)	29 (26,4)	0,29
Demans	3 (23,1)	35 (24,5)	1,0	2 (15,4)	36 (25,2)	0,74	7 (50,0)	31 (21,8)	0,04	12 (33,3)	26 (21,7)	0,15	36 (25,0)	2 (16,7)	0,73	14 (30,4)	24 (21,8)	0,25
Depresyon	1 (7,7)	36 (25,2)	0,3	3 (23,1)	34 (23,8)	1,0	2 (14,3)	35 (24,6)	0,52	6 (16,7)	31 (25,8)	0,26	34 (23,6)	3 (25,0)	1,0	9 (19,6)	28 (25,5)	0,43
Aritmi	4 (30,8)	26 (18,2)	0,28	5 (38,5)	25 (17,5)	0,13	4 (28,6)	26 (18,3)	0,47	12 (33,3)	18 (15,0)	0,01	28 (19,4)	2 (16,7)	1,0	13 (28,3)	17 (15,5)	0,06
Hipotiroidi	1 (7,7)	26 (18,2)	0,47	0 (0,0)	27 (18,9)	0,13	3 (21,4)	24 (16,9)	0,71	4 (11,1)	23 (19,2)	0,26	24 (16,7)	3 (25,0)	0,44	7 (15,2)	20 (18,2)	0,66
Kalp Yetmezliği	1 (7,7)	18 (12,6)	1,0	1 (7,7)	18 (12,6)	1,0	4 (28,6)	15 (10,6)	0,07	6 (16,7)	13 (10,8)	0,39	17 (11,8)	2 (16,7)	0,64	8 (17,4)	11 (10,0)	0,12
Kalp Kapak Hastalığı	2 (15,4)	22 (15,4)	1,0	4 (30,8)	20 (14,0)	0,12	2 (14,3)	22 (15,5)	1,0	7 (19,4)	17 (14,2)	0,44	23 (16,0)	1 (8,3)	0,69	7 (15,2)	17 (15,5)	0,97
Serebrovasküler Olay Öyküsü	5 (38,5)	17 (11,9)	0,02	0 (0,0)	22 (15,4)	0,22	2 (14,3)	20 (14,1)	1,0	7 (19,4)	15 (12,5)	0,29	21 (14,6)	1 (8,3)	1,0	18 (17,4)	14 (12,7)	0,45
Benign Prostat Hiperplazisi	1 (7,7)	17 (11,9)	1,0	1 (7,7)	17 (11,9)	1,0	2 (14,3)	16 (11,3)	0,67	3 (8,3)	15 (12,5)	0,77	18 (12,5)	0 (0,0)	0,36	3 (6,5)	15 (13,6)	0,21
Geçirilmiş Kanser Öyküsü	0 (0,0)	15 (10,5)	0,62	0 (0,0)	15 (10,5)	0,62	1 (7,1)	14 (9,9)	1,0	1 (2,8)	14 (11,7)	0,19	13 (9,0)	2 (16,7)	0,32	3 (6,5)	12 (10,9)	0,4
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	0 (0,0)	15 (10,5)	0,62	1 (7,7)	14 (9,8)	1,0	2 (14,3)	13 (9,2)	0,63	3 (8,3)	12 (10,0)	1,0	14 (9,7)	1 (8,3)	1,0	4 (8,7)	11 (10,0)	0,79
Sekonder Osteoporoz Nedeni Varlığı*	0 (0,0)	12 (8,4)	0,6	2 (15,4)	10 (7,0)	0,26	0 (0,0)	12 (8,5)	0,6	2 (5,6)	10 (8,3)	0,73	11 (7,6)	1 (8,3)	1,0	4 (7,0)	8 (8,1)	1,0
Periferik Arter Hastalığı	0 (0,0)	9 (6,3)	1,0	1 (7,7)	8 (5,6)	0,55	1 (7,7)	8 (5,6)	0,55	2 (5,6)	7 (5,8)	1,0	8 (5,6)	1 (8,3)	0,52	3 (6,5)	6 (5,5)	0,72

Kronik Böbrek Hastalığı	1 (7,7)	10 (7,0)	1,0	1 (7,7)	10 (7,0)	1,0	2 (14,3)	9 (6,3)	0,26	4 (11,1)	7 (5,8)	0,28	11 (7,6)	0 (0,0)	1,0	4 (8,7)	7 (6,4)	0,73
Astım	3 (23,1)	6 (4,2)	0,03	1 (7,7)	8 (5,6)	0,55	1 (7,1)	8 (5,6)	0,58	3 (8,3)	6 (5,0)	0,43	8 (5,6)	1 (8,3)	0,52	4 (8,7)	5 (4,5)	0,45
Aktif Kanser Varlığı	0 (0,0)	8 (5,6)	1,0	0 (0,0)	8 (5,6)	1,0	2 (14,3)	6 (4,2)	0,15	2 (5,6)	6 (5,0)	1,0	7 (4,9)	1 (8,3)	0,48	3 (6,5)	5 (4,5)	0,69
DPDS Varlığı	1 (7,7)	7 (4,9)	0,51	1 (7,7)	7 (4,9)	0,51	0 (0,0)	8 (5,6)	1,0	2 (5,6)	6 (5,0)	1,0	7 (4,9)	1 (8,3)	0,48	3 (6,5)	5 (4,5)	0,69
Hipertiroidi	1 (7,7)	4 (2,8)	0,36	1 (7,7)	4 (2,8)	0,36	0 (0,0)	5 (3,5)	1,0	2 (5,6)	3 (2,5)	0,33	2 (1,4)	3 (25,0)	0,003	4 (8,7)	1 (0,9)	0,03
Romatoid Artrit	0 (0,0)	2 (2,8)	1,03	1 (7,7)	3 (2,1)	0,3	0 (0,0)	4 (2,8)	1,0	1 (2,8)	3 (2,5)	1,0	3 (2,1)	1 (8,3)	0,28	2 (4,3)	2 (1,8)	0,58
Diğer romatolojik hastalıklar	1 (7,7)	3 (2,1)	0,3	0 (0,0)	4 (2,8)	1,0	1 (7,1)	3 (2,1)	0,32	2 (5,6)	2 (1,7)	0,23	4 (2,8)	0 (0,0)	1,0	2 (4,3)	2 (1,8)	0,58
Metastatik Kanser Varlığı	0 (0,0)	3 (2,1)	1,0	0 (0,0)	3 (2,1)	1,0	1 (7,1)	2 (1,4)	0,25	1 (2,8)	2 (1,7)	0,55	3 (2,1)	0 (0,0)	1,0	1 (2,2)	2 (1,8)	1,0
Komorbidite Sayısı ≥ 3	11 (84,6)	100 (69,9)	0,35	12 (92,3)	99 (69,2)	0,11	13 (92,8)	98 (69,0)	0,7	33 (91,7)	78 (66,1)	0,002	101 (70,1)	10 (83,3)	0,5	41 (89,1)	70 (63,6)	0,001
Charlson Komorbidite İndeksi (medyan, IQR)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,13	5,0 (4,0-5,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,57	6,0 (4,75-7,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,006	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,002	4,0 (4,0-6,0)	4,5 (3,25-6,0)	0,72	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,004

* Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası <2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi.

*Cerrahi menopoz, anastrozol kullanımı, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon-malnütrisyon, kemoradyoterapi ve Sheehan sendromunu içerir.

Kategorik değişkenlerin p değerleri Ki-Kare testi (chi-square test) ile hesaplanmıştır. Devamlı değişkenler normal dağılım göstermediğinden p değerleri hesaplanırken Pearson Ki Kare testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

IQR: Interquartile Range; DPDS: Davranışsal ve Psikolojik Demans Semptomları

Tablo 4.11. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Kullandıkları İlaçlar

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı*		
	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=14, %9,0)	Var (n=142, %91,0)	P	Yok (n=36, %23,1)	Var (n=120, %76,9)	P	Yok (n=144, %92,3)	Var (n=12, %7,6)	P	Yok (n=46, %29,5)	Var (n=110, %70,5)	P
Statin	6 (46,2)	69 (48,3)	0,89	6 (46,2)	69 (48,3)	0,89	7 (50,0)	68 (47,9)	0,89	18 (50,0)	57 (47,5)	0,79	68 (47,2)	7 (58,3)	0,46	24 (52,2)	51 (46,4)	0,51
Antiagregan	6 (46,2)	68 (47,6)	0,92	10 (76,9)	64 (44,8)	0,3	6 (42,9)	68 (47,9)	0,72	20 (55,6)	54 (45,0)	0,27	67 (46,5)	7 (58,3)	0,43	25 (54,3)	49 (44,5)	0,26
Anjiotensin II Reseptör Blokörü	6 (46,2)	64 (44,8)	0,92	5 (38,5)	65 (45,5)	0,63	6 (42,9)	64 (45,1)	0,87	17 (47,2)	53 (44,2)	0,746	63 (43,8)	7 (58,3)	0,33	23 (50,0)	47 (42,7)	0,41
Beta blokör	4 (30,8)	53 (37,1)	0,77	8 (61,5)	49 (34,3)	0,07	6 (42,9)	51 (35,9)	0,61	17 (47,2)	40 (33,3)	0,13	53 (36,8)	4 (33,3)	1,0	20 (43,5)	37 (33,6)	0,24
Proton Pompası İnhibitörü	5 (38,5)	49 (34,3)	0,77	5 (38,5)	49 (34,3)	0,77	7 (50,0)	47 (33,1)	0,24	16 (4,4)	38 (31,7)	0,16	50 (34,7)	4 (33,3)	1,0	20 (43,5)	34 (30,9)	0,13
Tiazid Diüretikler	4 (30,8)	49 (34,3)	1,0	4 (30,8)	49 (34,3)	1,0	5 (35,7)	48 (33,8)	1,0	13 (36,1)	40 (33,3)	0,76	52 (36,1)	1 (8,3)	0,06	14 (30,4)	39 (35,5)	0,55
Kalsiyum Kanal Blokörü	4 (30,8)	47 (32,9)	1,0	2 (15,4)	49 (34,3)	0,22	6 (42,9)	45 (31,7)	0,39	10 (27,8)	41 (34,2)	0,47	45 (31,3)	6 (50,0)	0,21	16 (34,8)	35 (31,8)	0,72
Antidepresan ^a	3 (23,1)	43 (30,1)	0,76	5 (38,5)	41 (28,7)	0,53	2 (14,3)	44 (31,0)	0,24	9 (25,0)	37 (30,8)	0,5	39 (27,1)	7 (58,3)	0,04	15 (32,6)	31 (28,2)	0,58
Metformin	5 (38,5)	34 (23,8)	0,31	3 (23,1)	36 (25,2)	1,0	8 (57,1)	31 (21,8)	0,01	14 (38,9)	25 (20,8)	0,3	36 (25,0)	3 (25,0)	1,0	16 (34,8)	23 (20,9)	0,07
Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü	5 (38,5)	25 (17,5)	0,13	4 (30,8)	26 (18,2)	0,28	3 (21,4)	27 (19,0)	0,73	11 (30,6)	19 (15,8)	0,05	29 (20,1)	1 (8,3)	0,46	12 (26,1)	18 (16,4)	0,16
Anti-Demans İlaç ^b	2 (15,4)	25 (17,5)	1,0	0 (0,0)	27 (18,9)	0,13	6 (42,9)	21 (14,8)	0,02	8 (22,2)	19 (15,8)	0,37	26 (18,1)	1 (8,3)	0,7	9 (19,6)	18 (16,4)	0,63
Levotiroksin	3 (23,1)	24 (16,8)	0,7	1 (7,7)	26 (18,2)	0,47	2 (14,3)	25 (17,6)	1,0	5 (13,9)	22 (18,3)	0,54	24 (16,7)	3 (25,0)	0,44	8 (17,4)	19 (17,3)	0,98
Loop Diüretikleri	2 (15,4)	23 (16,1)	1,0	4 (30,8)	21 (14,7)	0,23	2 (14,3)	23 (16,2)	1,0	5 (13,9)	22 (18,3)	0,54	22 (15,3)	3 (25,0)	0,41	9 (19,6)	16 (14,5)	0,44
Inhaler (LABA, LAMA, SABA, SAMA) Tedavi	3 (23,1)	20 (14,0)	0,41	3 (23,1)	20 (14,0)	0,41	3 (23,1)	20 (14,1)	0,44	7 (19,4)	16 (13,3)	0,36	21 (14,6)	2 (16,7)	0,7	9 (19,6)	14 (12,7)	0,27
İnsülin	3 (23,1)	18 (12,6)	0,39	4 (30,8)	17 (11,9)	0,08	4 (28,6)	17 (12,0)	0,1	11 (30,6)	10 (8,3)	0,002	20 (13,9)	1 (8,3)	1,0	12 (26,1)	9 (8,2)	0,003

İnhale Glukokortikoid	2 (15,4)	17 (11,9)	0,66	2 (15,4)	17 (11,9)	0,66	3 (21,4)	16 (11,3)	0,38	5 (13,9)	14 (11,7)	0,77	18 (12,5)	1 (8,3)	1,0	6 (13,0)	13 (11,8)	0,83
Dipeptidil Peptidaz- 4 İnhibitörü	3 (23,1)	15 (10,5)	0,18	3 (23,1)	15 (10,5)	0,18	4 (28,6)	14 (9,9)	0,06	8 (22,2)	10 (8,3)	0,36	17 (11,8)	1 (8,3)	1,0	8 (17,4)	10 (9,1)	0,14
Direkt Oral Antikoagulan Kullanımı	1 (7,7)	16 (11,2)	1,0	2 (15,4)	15 (10,5)	0,64	3 (21,4)	14 (9,9)	0,18	5 (13,9)	12 (10,0)	0,55	14 (9,7)	3 (25,0)	0,13	8 (17,4)	9 (8,2)	0,09
Non-Steroida Anti- İnflamatuar İlaç	1 (7,7)	9 (6,3)	0,59	1 (7,7)	9 (6,3)	0,59	1 (7,1)	9 (6,3)	1,0	1 (2,8)	9 (7,5)	0,46	9 (6,3)	1 (8,3)	0,56	2 (4,3)	8 (7,3)	0,72
Sülfonilüre	1 (7,7)	9 (6,3)	0,59	1 (7,7)	9 (6,3)	0,59	2 (14,3)	8 (5,6)	0,22	2 (5,6)	8 (6,7)	1,0	10 (6,9)	0 (0,0)	1,0	2 (4,3)	8 (7,3)	0,72
Spironolakton	0 (0,0)	10 (7,0)	1,0	0 (0,0)	10 (7,0)	1,0	1 (7,1)	9 (6,3)	1,0	1 (2,8)	9 (7,5)	0,46	9 (6,3)	1 (8,3)	0,56	2 (4,3)	8 (7,3)	0,33
Alfa blokör	1 (7,7)	7 (4,9)	0,51	1 (7,7)	7 (4,9)	0,51	0 (0,0)	8 (5,6)	1,0	2 (5,6)	6 (5,0)	1,0	8 (5,6)	0 (0,0)	1,0	2 (4,3)	6 (5,5)	1,0
Glukokortikoid İlaç ^c	0 (0,0)	4 (2,8)	1,0	1 (7,7)	3 (2,1)	0,3	0 (0,0)	4 (2,8)	1,0	1 (2,8)	3 (2,5)	1,0	3 (2,1)	1 (8,3)	0,28	2 (4,3)	2 (1,8)	0,6
Varfarin	1 (7,7)	5 (3,5)	0,41	0 (0,0)	6 (4,2)	1,0	0 (0,0)	6 (4,2)	1,0	1 (2,8)	5 (4,2)	1,0	6 (4,2)	0 (0,0)	1,0	1 (2,2)	5 (4,5)	0,67
Diltiazem/verapamil	1 (7,7)	1 (0,7)	0,16	0 (0,0)	2 (1,4)	1,0	0 (0,0)	2 (1,4)	1,0	1 (2,8)	1 (0,8)	0,41	1 (0,7)	1 (8,3)	0,15	2 (4,3)	0 (0,0)	0,09
Tiazolidinon	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,8)	1,0	1 (0,7)	0 (0,0)	1,0	0 (0,0)	1 (0,9)	1,0
Enoksaparin	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,7)	1,0	0 (0,0)	1 (0,8)	1,0	0 (0,0)	1 (8,3)	0,08	1 (2,2)	0 (0,0)	0,29

[¥] Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası <2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi.

^aAntidepresan ilaçlar SSRI (n=38), SNRI (n=2) ve mirtazapini (n=8) içermektedir.

^bDonepezil (n=17), rivastigmin (n=10) ve memantin (n=6) içermektedir.

^cGlukokortikoid Kullanımı: herhangi bir dozda ≥ 3 ay veya ≥ 5 mg/gün prednizon ve eşdeğeri

Kategorik değişkenlerin p değerleri Ki-Kare testi (chi-square test) ile hesaplanmıştır. Devamlı değişkenler normal dağılım göstermediğinden p değerleri hesaplanırken Pearson Ki Kare testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist (Long Acting Beta Agonist); SABA: Kısa Etkili Beta Agonist (Short Acting Beta Agonist); LAMA: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist (Long Acting Muscarinic Antagonist); SAMA: Kısa Etkili Muskarinik Antagonist (Short Acting Muscarinic Antagonist)

Tablo 4.12. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Tedavi Öncesi Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥ 2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı [‡]		
	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=14, %9,0)	Var (n=142, %91,0)	P	Yok (n=36, %23,1)	Var (n=120, %76,9)	P	Yok (n=144, %92,3)	Var (n=12, %7,6)	P	Yok (n=46, %29,5)	Var (n=110, %70,5)	P
Katz'in GYAÖ (medyan, IQR)	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,5	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,64	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,17	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,14	6,0 (6,0-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	0,63	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,17
Lawton-Brody EGYAÖ (medyan, IQR)	8,0 (6,5-8,0)	8,0 (6,0-8,0)	0,51	8,0 (7,5-8,0)	8,0 (6,0-8,0)	0,18	6,0 (3,25-8,0)	8,0 (6,75-8,0)	0,007	8,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,25-8,0)	0,27	8,0 (6,0-8,0)	8,0 (3,75-8,0)	0,9	8,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,75-8,0)	0,42
MNA®-SF (medyan, IQR)	14,0 (12,5-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,33	12,0 (12,0-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,61	11,5 (10,0-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,12	12,5 (11,0-14,0)	13,5 (12,0-14,0)	0,14	13,0 (12,0-14,0)	13,0 (11,25-14,0)	0,66	13,0 (11,0-14,0)	14,0 (12,0-14,0)	0,12
MNA®-SF (<12, malnutrisyon)	2 (15,4)	25 (17,5)	1,0	1 (7,7)	26 (18,2)	0,47	7 (50,0)	20 (14,1)	0,003	10 (27,8)	17 (14,2)	0,06	24 (16,7)	3 (25,0)	0,44	12 (26,1)	15 (13,6)	0,06
MMDT (medyan, IQR)	28,0 (24,0-29,0)	28,0 (24,0-29,0)	0,97	28,0 (27,0-30,0)	28,0 (24,0-29,0)	0,19	26,5 (20,75-28,0)	28,0 (25,0-29,0)	0,07	27,0 (22,0-28,75)	28,0 (25,0-29,0)	0,37	28,0 (24,25-29,0)	27,0 (20,0-27,0)	0,09	27,0 (21,75-28,0)	28,0 (25,0-29,0)	0,085
MMDT (≤ 23 puan)	3 (23,1)	25 (17,5)	0,7	2 (15,4)	26 (18,2)	1,0	4 (28,6)	24 (16,9)	0,28	9 (25,0)	19 (15,8)	0,21	26 (18,1)	2 (16,7)	1,0	11 (23,9)	17 (15,5)	0,21
CFS (medyan, IQR)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,72	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,08	4,5 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,2	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,5	4,0 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	0,72	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,72
CFS (5 puan ve üzeri)	4 (30,8)	32 (22,4)	0,5	2 (15,4)	34 (23,8)	0,73	7 (50,0)	29 (20,4)	0,02	13 (36,1)	23 (19,2)	0,34	34 (23,6)	2 (16,7)	0,734	14 (30,4)	22 (20,0)	0,16
Yesavage Depresyon Ölçeği (medyan, IQR)	1,0 (0,0-5,5)	2,0 (0,0-5,0)	0,4	2,0 (0,0-7,5)	2,0 (0,0-5,0)	0,98	1,0 (0,0-3,5)	2,0 (0,0-5,0)	0,24	1,5 (0,0-5,75)	2,0 (0,0-5,0)	0,38	2,0 (0,0-5,0)	3,0 (0,0-5,0)	0,82	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-5,0)	0,61

[‡] Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası <2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi. GYAÖ: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; EGYAÖ: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; MNA®-SF: Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (Mini-Nutritional Assessment Short Form); MMDT: Mini-Mental Durum Testi; CFS: Klinik Kırılabilirlik Ölçeği (Clinical Frailty Scale); IQR: Interquartile Range

Tablo 4.13. Hastaların Tedavi Cevabına Göre DXA Ölçümleri, FRAX® Hesaplamaları, Kırık ve Düşme Sayısı

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥ 2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı [¥]		
	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=13, %8,3)	Var (n=143, %91,7)	P	Yok (n=14, %9,0)	Var (n=142, %91,0)	P	Yok (n=36, %23,1)	Var (n=120, %76,9)	P	Yok (n=144, %92,3)	Var (n=12, %7,6)	P	Yok (n=46, %29,5)	Var (n=110, %70,5)	P
KMY (g/cm²)																		
L1-4 (medyan, IQR)	0,875 (0,775-1,006)	0,934 (0,841-1,047)	0,19	0,912 (0,795-1,060)	0,930 (0,838-1,047)	0,64	1,055 (0,892-1,2)	0,918 (0,838-1,034)	0,03	0,928 (0,844-1,086)	0,93 (0,838-1,035)	0,9	0,93 (0,839-1,050)	0,92 (0,845-1,017)	0,73	0,911 (0,841-1,061)	0,932 (0,838-1,038)	0,78
Femur Boyun (medyan, IQR)	0,719 (0,683-0,807)	0,700 (0,661-0,748)	0,18	0,700 (0,664-0,754)	0,704 (0,664-0,751)	0,94	0,706 (0,632-0,770)	0,704 (0,666-0,750)	0,71	0,711 (0,681-0,768)	0,700 (0,662-0,748)	0,4	0,698 (0,666-0,748)	0,732 (0,655-0,786)	0,4	0,714 (0,655-0,774)	0,696 (0,665-0,746)	0,33
Femur Total (medyan, IQR)	0,734 (0,692-0,820)	0,785 (0,717-0,842)	0,18	0,791 (0,722-0,854)	0,783 (0,716-0,838)	0,84	0,752 (0,696-0,830)	0,784 (0,722-0,843)	0,37	0,774 (0,705-0,830)	0,785 (0,726-0,844)	0,2	0,784 (0,716-0,838)	0,787 (0,713-0,925)	0,77	0,777 (0,706-0,837)	0,784 (0,728-0,842)	0,48
T Skoru																		
L1-4 (medyan, IQR)	-2,6 (-3,4-1,5)	-2,1 (-2,8-1,2)	0,16	-2,3 (-3,4-0,52)	-2,1 (-2,9-1,2)	0,73	-1,2 (-2,4-0,05)	-2,3 (-2,9-1,3)	0,05	-2,2 (-3,0-0,9)	-2,2 (-2,9-1,3)	0,9	-2,1 (-2,9-1,2)	-2,4 (-2,8-1,4)	0,7	-2,3 (-2,9-1,1)	-2,1 (-2,9-1,3)	0,75
Femur Boyun (medyan, IQR)	-2,3 (-2,6-1,9)	-2,5 (-2,8-2,2)	0,06	-2,4 (-2,7-2,1)	-2,5 (-2,8-2,1)	0,55	-2,56 (-2,9-2,13)	-2,5 (-2,8-2,1)	0,62	-2,4 (-2,7-2,0)	-2,6 (-2,8-2,2)	0,2	-2,5 (-2,8-2,2)	-2,2 (-2,8-1,8)	0,24	-2,4 (-2,7-1,9)	-2,6 (-2,8-2,2)	0,09
Femur Total (medyan, IQR)	-2,2 (-2,5-1,6)	-1,8 (-2,4-1,5)	0,28	-1,7 (-2,3-1,45)	-1,9 (-2,4-1,5)	0,63	-2,15 (-2,6-1,6)	-1,8 (-2,3-1,5)	0,2	-1,9 (-2,5-1,6)	-1,8 (-2,3-1,5)	0,3	-1,9 (-2,3-1,5)	-1,7 (-2,4-0,8)	0,5	-1,9 (-2,4-1,5)	-1,8 (-2,3-1,5)	0,66
FRAX® Hesaplamaları ile Kırık Riski (%)																		
FRAX® MO (medyan, IQR)	11,0 (6,9-16,5)	12,0 (7,5-16,0)	0,74	15,0 (9,2-18,5)	12,0 (7,4-16,0)	0,24	16,5 (8,0-24,5)	12,0 (7,5-16,0)	0,87	14,0 (7,8-17,75)	12,0 (7,35-16,0)	0,2	12,0 (7,5-16,0)	17,0 (8,4-21,0)	0,15	14,0 (7,6-19,3)	12,0 (7,5-16,0)	0,11
FRAX® HF (medyan, IQR)	4,2 (1,95-6,25)	4,6 (2,8-7,0)	0,22	5,1 (3,0-7,2)	4,6 (2,7-6,9)	0,57	6,6 (3,7-9,18)	4,5 (2,7-6,8)	0,42	5,05 (2,4-6,9)	4,6 (2,73-6,98)	0,6	4,6 (2,7-6,9)	5,95 (2,5-8,4)	0,5	5,1 (2,4-7,6)	4,6 (2,8-6,8)	0,51
Tedavi Öncesi Çökme Kırığı	4 (30,8)	43 (30,1)	1,0	3 (23,1)	44 (30,8)	0,76	7 (50,0)	40 (28,2)	0,13	12 (33,3)	35 (29,2)	0,6	40 (27,8)	7 (58,3)	0,045	17 (37,0)	30 (27,3)	0,23
Tedavi Öncesi Düşme Öyküsü	5 (38,5)	43 (30,1)	0,54	8 (61,5)	40 (28,0)	0,02	5 (35,7)	43 (30,3)	0,76	15 (41,7)	33 (27,5)	0,1	44 (30,6)	4 (33,3)	1,0	18 (39,1)	20 (27,3)	0,14

¥ Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası < 2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin p değerleri Ki-Kare testi (chi-square test) ile hesaplanmıştır. Devamlı değişkenler normal dağılım göstermediğinden p değerleri hesaplanırken Pearson Ki Kare testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

DXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri; KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu; FRAX®: Kırık Riski Değerlendirme Aracı (Fracture Risk Assessment Tool); MO: Majör Osteoporotik Kırık; HF: Kalça Kırığı (Hip Fracture); IQR: Interquartile Range; g/cm²: gram/santimetrekare

Tablo 4.14. Hastaların Tedavi Cevabına Göre Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri

	Femur Boyun KMY Tedavi Cevabı			Femur Total KMY Tedavi Cevabı			L1-4 KMY Tedavi Cevabı			Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı			Tedavi Sonrası ≥2 Kırık Oluşumu			Total Tedavi Cevabı [‡]		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
Vitamin D (medyan, IQR) (N=152)	18,0 (12,2- 27,3)	23,0 (16,4- 31,0)	0,41	22,1 (20,6- 32,6)	23,1 (13,9- 31,7)	0,8	23,1 (15,3- 31,8)	22,7 (16,2- 31,0)	0,89	23,1 (17,0- 30,45)	22,7 (14,0- 31,0)	0,74	23,0 (15,2- 31,0)	23,5 (13,2- 34,5)	0,94	23,9 (15,7- 30,2)	22,9 (14,8- 31,5)	0,74
ALP (medyan, IQR) (N=142)	74,0 (66,0- 94,5)	76,0 (65,0- 99,0)	0,9	75,0 (66,0- 81,75)	76,0 (65,0- 99,3)	0,81	84,0 (57,5- 101,0)	76,0 (65,0- 97,0)	0,7	78,0 (66,0- 98,0)	76,0 (65,0- 99,0)	0,81	76,0 (64,5- 99,0)	80,0 (67,0- 89,0)	0,8	79,0 (65,0- 92,8)	75,0 (63,8- 101,3)	0,9
Düzeltilmiş Kalsiyum (medyan, IQR) (N=156)	9,6 (9,25- 10,05)	9,6 (9,35- 9,9)	0,71	9,7 (9,5- 10,2)	9,6 (9,3- 9,9)	0,23	9,46 (9,3- 9,95)	9,6 (9,35- 9,9)	0,86	9,6 (9,35- 9,95)	9,6 (9,34- 9,9)	0,68	9,6 (9,3- 9,9)	9,6 (9,3- 9,85)	0,64	9,6 (9,4- 9,9)	9,6 (9,3- 9,9)	0,7
TSH (medyan, IQR) (n=152)	1,1 (0,33- 2,58)	1,5 (0,9- 2,4)	0,48	2,2 (1,12- 2,75)	1,4 (0,86- 2,23)	0,22	1,37 (0,78- 2,3)	1,46 (0,9- 2,4)	0,58	1,5 (0,89- 2,55)	1,4 (0,86- 2,2)	0,74	1,6 (0,9- 2,3)	1,33 (0,07- 3,33)	0,68	1,55 (0,9- 2,75)	1,57 (0,9- 2,5)	0,8
HbA1c (medyan, IQR) (n=123)	7,0 (5,9- 8,1)	6,3 (5,8- 6,8)	0,13	6,65 (6,2- 7,3)	6,2 (5,8- 6,8)	0,17	6,5 (6,1- 7,45)	6,2 (5,8- 6,9)	0,22	6,5 (6,1- 7,35)	6,2 (5,7- 6,7)	0,02	6,3 (5,8- 6,85)	6,0 (5,5- 6,88)	0,3	6,4 (5,9- 7,3)	6,2 (5,8- 6,7)	0,23

[‡] Total Tedavi Cevabı: Tüm bölgeler için EKAD'dan fazla KMY düşüşü olmayan ve tedavi sonrası <2 kırığı olan hastalar total tedavi cevabı vermiş olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin p değerleri Ki-Kare testi (chi-square test) ile hesaplanmıştır. Devamlı değişkenler normal dağılım göstermediğinden p değerleri hesaplanırken Pearson Ki Kare testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

ALP: Alkalen Fosfataz; TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon (Thyroid Stimulating Hormone); IQR: Interquartile Range

Hacettepe Üniversitesi Laboratuvarları'na ait referans değerleri: Vitamin D: Ciddi eksiklik <10µg/L, Orta derecede eksiklik 10 - 24µg/L, Optimum düzey 25 - 80µg/L, Olası toksik düzey > 80µg/L; ALP: 30-120U/L; Düzeltilmiş Kalsiyum: 8,8 - 10,6mg/dL; TSH 0,38-5,33mIU/mL; HbA1c: 3,5 - 5,6%

4.6. Tedavi Cevabı Açısından Çok Değişkenli Analizler

Hastaların değişkenleri lojistik regresyon analizi (*binary logistic regression analysis*) ile değerlendirilerek çalışmada ele alınan faktörlerin bağımsız olarak tedavi cevabına etkileri değerlendirildi (Tablo 4.14). Bu çalışmada, ISCD önerileri doğrultusunda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık varlığı veya en küçük anlamlı değişiklikten daha fazla KMY düşüşü olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir (81).

Femur boyun bölgesine göre veya tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık olması ile tedavi cevabı değerlendirildiğinde, faktörlerden hiçbirinin bağımsız olarak tedavi cevabını etkilemediği gözlenmiştir. Femur total bölgesi üzerinden tedavi cevabını etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, tedavi öncesi düşme öyküsü varlığının tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (OR:3,86, %95 GA=1,18-12,64, p=0,03).

L1-4 bölgesi üzerinden tedavi cevabını etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş artışının, CFS skorunun 5 puan ve üzerinde olması ve metformin kullanımının tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (OR:1,19, %95 GA=1,07-1,33, p=0,001; OR:4,11, %95 GA=1,09-15,52, p=0,04; OR:8,69, %95 GA=2,20-34,38, p=0,002; sırasıyla)

Tüm bölgelerde KMY tedavi cevabını etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yaş artışının, kronik hastalık sayısının 4 ve üzerinde olmasının ve insulin kullanımının tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (OR:1,1, %95 GA=1,03-1,18, p=0,004; OR:3,94, %95 GA=1,08-14,29, p=0,04; OR:3,82, %95 GA=1,36-10,75, p=0,01; sırasıyla).

Tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildiğinde, antidepresan ilaç kullanımının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi cevabında azalmaya neden olduğu görülmüştür (OR:3,77, %95 GA=1,08-12,20, p=0,03).

Femur boyun, femur total, L1-4 bölgelerinden en az birinde tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğunda düşüş olması ve/veya tedavi sonrası yeni oluşan 2 veya daha fazla kırık olması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildiğinde, kronik hastalık sayısının 4 ve üzerinde olması ve CFS skorunun 5 puan ve üzerinde olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak total tedavi cevabında azalmaya neden olduğu görülmüştür (OR:3,2, %95 GA=1,26-8,09, p=0,01; OR:2,36, %95 GA=1,06-5,36, p=0,04; sırasıyla).

Tablo 4.15. Tedavi Cevabına Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizleri

	OR	%95 Güven Aralığı	P değeri
Femur Boyun Tedavi Cevabı¹			
Cinsiyet (kadın)	4,03	0,51-32,15	0,19
Femur Total Tedavi Cevabı²			
Kronik hastalık sayısı≥4	4,83	0,60-38,93	0,14
Tedavi öncesi düşme öyküsü	3,86	1,18-12,64	0,03
L1-4 Tedavi Cevabı³			
Yaş (yıl) (her bir yıl için)	1,19	1,07-1,33	0,001
CFS≥5	4,11	1,09-15,52	0,04
Metformin	8,69	2,20-34,38	0,002
Tüm Bölgelerde KMY Tedavi Cevabı⁴			
Yaş (yıl) (her bir yıl için)	1,10	1,03-1,18	0,004
Kronik hastalık sayısı≥4	3,94	1,08-14,29	0,04
İnsülin	3,82	1,36-10,75	0,01
Tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık⁵			
Antidepresan	3,77	1,08-12,20	0,03
Total Tedavi Cevabı⁶			
Kronik hastalık sayısı≥4	3,20	1,26-8,09	0,01
CFS≥5	2,36	1,06-5,36	0,04
İnsülin	2,53	0,93-6,84	0,07

Lojistik regresyon analizi backward LR kullanılarak uygulanmıştır.

Model 1: Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, CFS≥5

Model 2: Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, tedavi öncesi düşme

Model 3: Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, CFS≥5, metformin, demans ilacı

Model 4: Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, CFS≥5, insulin, beta-bloker, ACEI

Model 5: Yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, CFS≥5, antidepresan

Model 6: yaş, cinsiyet, kronik hastalık sayısı≥4, CFS≥5, metformin, insulin (hipertiroidi ve tip 2 Diabetes Mellitus kronik hastalıkların içinde olduğundan eklenmedi)

Total tedavi cevabı: Femur boyun, femur total, L1-4 bölgelerinden en az birinde tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğunda düşüş olması ve/veya tedavi sonrası yeni oluşan 2 veya daha fazla kırık olması

OR: Odds Oranı (Odds Ratio); MNA®-SF: Mini-Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (Mini-Nutritional Assessment Short Form); MMDT: Mini-Mental Durum Testi; CFS: Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale); Kronik Hastalık Sayısı: OP dışındaki kronik hastalıkların toplam sayısı

5. TARTIŞMA

Osteoporoz ağırlıkla geriatric popülasyonun hastalığı olmasına rağmen, OP tanı, tedavi ve yönetimi ile ilgili yapılan çalışmalarda ve dolayısıyla kılavuzlarda 65 yaş ve üzeri hastalarda görülen çoklu komorbiditelerin, ilaç kullanımının ve kırılabilirliğin varlığında osteoporozun nasıl yönetileceğine dair bilgi henüz mevcut değildir. Osteoporotik kırık riskindeki artıştan, komorbiditelerin ve ilaçların kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerinin yanısıra, düşme riskinde artışa yol açmaları da sorumlu tutulmakla birlikte tedaviye cevapta bu faktörlerin etkileri nadir araştırılmış bir alandır (22, 247, 248, 285-288). Bunlarla birlikte, kırılabilir yaşlı kişiler genellikle OP ve osteoporotik kırık müdahale çalışmalarında dışlandıklarından, az sayıda çalışmada bu popülasyonda tedavi cevabı değerlendirilmiştir (246). Yaşlı bireylerde sıklıkla karşımıza çıkan çoklu komorbiditelerin, polifarmasinin, kırılabilirliğin ve kapsamlı geriatric değerlendirme bileşenleri sonuçlarının tedavi başarısına etkilerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle bu çalışmada tedavi etkinliğini azaltan faktörlerin gözlenmesi ve bunlara dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, komorbidite sayısı 3 veya daha fazla, CCI yüksek, hipertiroidisi olan, insulin kullanımı olan, yaş daha ileri olan ve okuma-yazma bilmeyen hastaların tedavi cevabında azalma gözlenmiştir. Tip 2 DM veya aritmi tanıları olan hastalarda kırıklar göz önüne alınmadan sadece KMY değerlendirmesi yapıldığında tedavi başarısında düşüş gözlenmiştir. Antidepresan kullanımının ve tedavi öncesi çökme kırığı varlığının ise KMY düşüşüne yol açmadan tedavi sonrasında 2 veya daha fazla kırık riskinde artışa yol açtığı gözlenmiştir. Lojistik regresyon analizlerinde ise kronik hastalık sayısının 4 ve üzerinde olması ve CFS skorunun 5 puan ve üzerinde olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi cevabında azalmaya neden olduğu; insulin kullanımının ve daha ileri yaşta olmanın ise kırıklar göz önüne alınmadan sadece KMY değerlendirmesi yapıldığında tedavi başarısında düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Antidepresan ilaç kullanımının ve çökme kırığı öyküsü varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi sonrası 2 veya daha fazla oluşumu riskinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Literatürde ayaktan başvuran, kırılabilir hastaların dışlanmadığı ve ilk defa

OP tedavisi olarak ZA tedavisi uygulanan hastalarda gerçek hayat verisi sunması nedenleriyle bulduğumuz sonuçlar literature bir yenilik katmaktadır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki KMY ve T skorları incelendiğinde, tüm bölgelerdeki KMY ve T skorları tedaviye cevap olduğunu gösterir şekilde istatistiksel olarak artmış olarak gözlenmiştir. Tedavi öncesi değerlendirmede 47 hastada vertebral çökme kırığı gözlenirken tedavi sonrasında 26 hastada yeni çökme kırığı tespit edilmiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlenmiştir (Tablo 4.7). Tedaviden 2 yıl öncesine kadar gelişen frajilite kırıkları ve tedavi başlangıcında değerlendirilen vertebral kırık varlığı (vertebral kırığın son 2 sene içerisinde olup olmadığının değerlendirilmesi mümkün olmadığından) ortak olarak değerlendirildiğinde tedavi sonrasında kırık olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmış olarak gözlenmiştir. Tedaviden 2 yıl öncesi ele alındığında düşme öyküsü olan hasta sayısı 50 iken tedavi sonrasında tedavi kontrolüne kadar geçen sürede düşme öyküsü olan hasta sayısı (n=26) belirgin olarak azalmış olarak gözlenmiştir (Tablo 4.7). Bu bulgular, ZA ile 3 yıllık tedavinin sonunda vertebral kırıklarda %70 (ilk yılda önemli azalma ile), kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25 risk azalması gösterilen HORIZON çalışması sonuçları ile uyumlu olarak gözlenmiştir (23).

Böylece tedaviye cevap vermemiş olarak kabul edilen, en az 1 bölgede EKAD'dan daha fazla KMY düşüşü olan ve/veya tedavi sonrası 2'den fazla kırığı olan 46 hasta (%29,5) olduğu gözlenmiştir.

Bu bulgular ışığında, hastaların komorbiditelerinden, ilaç kullanımlarından, kırılabilirliklerinden, laboratuvar bulgularından bağımsız olarak ZA ile yüksek oranda tedavi cevabı olduğu yorumu yapılabilir. Zoledronik asit (ZA), tüm OP tiplerinde ve etiyolojilerinde kullanılan, GIS emilim problemlerinden etkilenmeyen, hareket imkanı kısıtlı hastalar için hastaneye geliş sıklığını azaltan, ilaç takibi medikal ekip tarafından yapıldığından tedavi uyumu tam olan ve ilk enjeksiyondan itibaren kemik yapısı üzerinde etkileri görülen, yan etkisi nadir ve kısa süreli olan bir ilaçtır ve bu nedenlerle geriatrik popülasyonda kullanılmasının verimli olduğu düşünülmektedir (8, 18-23).

Kırılgan yaşlı kişiler genellikle OP ve osteoporotik kırık müdahalele çalışmalarında dışlandıklarından, az sayıda çalışmada bu popülasyonda tedavi cevabı değerlendirilmiştir (246). Çalışmamızda Geriatri Polikliniği'ne ayaktan başvurmuş olan hastalar komorbiditeleri (kemik metastazı ve kemik metabolizma hastalıkları hariç), kullandıkları ilaçları ve kırılabilirlik düzeylerine göre dışlanmadan çalışmaya dahil edilmişlerdir. Böylece, ZA infüzyonu verilen hastaların tedavi cevabı araştırılırken geriatri polikliniklerine başvuran hastaların gerçek hayat verisi kullanılmıştır. Bu sayede çalışmamız büyük çaplı çalışmalarda ve kılavuzlardaki seçilmiş yaşlı hasta profilinden farklı olarak gerçek geriatrik hastaları kapsadığından geriatrik yaş grubuna genellenebilir. Yapılmış olan birçok OP ve tedavi yanıtı çalışmasında OP hastalarının büyük bir kısmını kapsayan postmenopozal kadınlara sıklıkla yer verilmiş olduğundan ZA tedavisinin kadınlar ve erkekler üzerindeki etkilerine daha önceki çalışmalarda değinilmemiştir (22, 23, 288). Sadece yapılmış olan bir metaanalizde de hem kadın hem de erkek osteoporozunda plasebo ile karşılaştırılmasında etkin olduğu gözlenmiştir (21). Bu çalışmada da tek yönlü değerlendirmelerde ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kadın cinsiyetin erkek cinsiyetine göre ZA tedavi cevabında bir dezavantajı olduğu gösterilememiştir.

Çalışmaya daha önce OP tedavisi almamış ve ilk defa ZA infüzyonu alan hastalar dahil edildiğinden (249), daha önce kullanılmış olan anti-osteoporotik ilaçların artçı tedavi etkilerinden bağımsız olarak değerlendirilme imkanı bulunmuştur. Aynı zamanda kemik metastazı olan veya kemik metabolizması hastalıkları olan hastalar çalışmadan dışlanarak anormal kemik metabolizmasına bağlı OP ve kırık oluşumu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunlar da çalışmanın güçlü yönleridir.

Tedavi yanıtı değerlendirmesinin KMY ölçümü, VKD ve kemik döngüsü belirteçleri ile yapılabildiği bilinmektedir ve bu tekniklerin farklı kombinasyonları ile tedavi cevabı değerlendirmesi farklı çalışmalarda kullanılmıştır (8, 18). Hem KMY, hem de kırık değerlendirmesi kullanılarak tedavi cevabı araştırılmış olan bir çalışma olması, çalışmanın güçlü yönlerindedir. Osteoporoza yönelik tedavilerin temel amacı OP ilişkili yeni kırık oluşumu riskini azaltmaktır. DXA ile KMY ölçümü OP tanısında ve

takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir (8, 28, 29) ve düşük KMY değerleri daha yüksek kırık riskini ifade etmektedir (14). Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (ISCD) tarafından önerildiği üzere (25) alışmada tedavi öncesi ve sonrasında aynı DXA cihazı ile ölçüm yapılmıştır.

Retrospektif bir çalışma olduğundan ve Hacettepe Hastanesi'nde rutin olarak OP serum biyobelirteçlerine bakılmadığından bu çalışmada serum OP biyobelirteçleri incelenememiştir. Rutin olarak bakılan bir serum OP biyobelirtei olarak değerlendirilebilecek ALP değerine tedavi öncesinde ve sonrasında bakılmıştır ve tedavi sonrasında hastaların medyan ALP değerinde belirgin düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.8). Bisfosfonat tedavi öncesi hipokalseminin ve D vitamini düşüklüğünün düzeltilmesi önerildiğinden ve bu faktörlerin tedavi başarısını etkileyebileceği bilindiğinden (8, 18, 26, 27), bu değerlere tedavi öncesinde ve sonrasında bakılmıştır. Tedavi öncesinde bakılan ortalama düzeltilmiş kalsiyum değeri referans aralığında (8,8-10,6mg/dL) değerlendirilmiştir ve tedavi sonrasında belirgin değişim gözlenmemiştir (Tablo 4.8). Hastaların tedavi öncesinde vitamin D değerlerinde bakılarak vitamin D eksikliği mevcutsa ZA infüzyonu verilmeden vitamin D değerinin optimum düzeye (25-80µg/L) getirilecek şekilde vitamin D replasmanı verilmesi ve sonrasında infüzyonun yapılması Hacettepe Geriatri Polikliniği rutin uygulamalarındandır. Aynı şekilde, OP tedavisi süresince normal düzeyde tutacak şekilde vitamin D replasmanına devam edilmektedir. Hastaların tedavi öncesi bakılan vitamin D değerleri infüzyondan hemen önce bakılmış olan vitamin D değerleri olmayıp infüzyona kadar geçen sürede klinisyenler tarafından belirlenen vitamin D preparatları hastalara verilmektedir. Kliniğin rutin uygulaması olarak D vitamini replasmanı başlandıktan 1 ay sonra OP tedavisi verilmektedir. D vitamini düzeyi 3 aydan önce bakılmadığı için tedaviden hemen önceki D vitamini düzeyleri elimizde yoktur. Tedavi öncesi ve sonrasında bakılan medyan vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8). Tedavi cevabı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında da vitamin D medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.14).

Çalışma grubunda bulunan 63 (%40,4) T2DM tanısı olan hastada tüm bölgelerde KMY cevabının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir, fakat total tedavi cevabına bakıldığında gözlenen tedavi cevabındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ve $p=0,05$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.10). Bu durum, hasta sayısındaki yetersizliğe bağlanmış ve çalışma daha fazla hasta ile yürütülmüş olsaydı T2DM hastalarında total tedavi cevabında görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlenebileceği yorumuna ulaşılmıştır. Tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı olan hastaların medyan HbA1c değeri tedaviye cevap vermeyen hastalardan anlamlı düzeyde düşük olarak gözlenmiştir (Tablo 4.13). Hastaların tedavi sonrasında medyan HbA1c değerleri arasındaki %0,1'lik fark istatistiksel olarak anlamlı olarak görülse de bu artış klinik olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (Tablo 4.8).

İnsülin kullanan hastalarda tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabı azalmıştır (Tablo 4.11). Lojistik regresyon analizlerinde değerlendirmede ise L1-4 bölgesi tedavi cevabı açısından metformin kullanımının, tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı açısından ise insülin kullanımının tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (Tablo 4.15). Bu çalışmada da literatürde de gözlemlendiği üzere insülin kullanan hastaların tedavi cevabı daha az olarak gözlenmiştir. Bu durum daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi insülin kullanan hastaların uzun süre diyabete maruz kalmış olmaları veya ciddi diyabete sahip olmaları nedeniyle kafa karıştırıcıdır (132, 145). Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, literatürde de sıklıkla bahsedildiği şekilde diyabet regülasyonu kötü olan bireylerde kemik kırılabilirliğinde olan artış ve dolayısıyla bu bireylerin OP kemik bulgularının daha ileri bir aşamada olması nedeniyle bu bireylerin tedaviye de daha az cevap verdiği yorumuna ulaşılmıştır.

Aşırı hipertiroidizmi olan hastalarda ve daha az sıklıkla subklinik hipertiroidizmi olan hastalarda kemik kaybının yaygın olduğu bilinmektedir (7, 188-190) ve FRAX® kırık riski değerlendirme aracında da tedavi edilmemiş uzun süreli hipertiroidizm öyküsü bir sekonder risk faktörü olarak ele alınmıştır (37). Bu bilgilere uygun olarak çalışmamızda da hipertiroidi tanısı ile izlenmiş olan hastalarda tedavi

sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumu daha fazla ve total tedavi cevabı azalmış olarak gözlenmiştir (Tablo 4.10).

Literatürdeki çalışmalar göz önüne alındığında demans ve depresyon ile OP arasında net bir nedensellik bulunamamakla birlikte, bu 3 hastalığın inflamasyon gibi bazı ortak mekanizmalarında ve vasküler hastalık risk faktörü olmaları gibi sonlanım noktalarında benzerlik olabileceği, dolayısıyla ortak bir patogenezi paylaşabilecekleri düşünülmektedir (167-170, 206, 208, 209, 289). Yapılmış olan çalışmalarda AchEi grubu ilaçların kırık riskinde azalmaya neden olduğu ve kalça kırığı bölgesinde kemik iyileşmesine pozitif etkileri olduğu gözlenmiştir (217-220). Bir çalışmada ise AchEi kullanımının osteoporotik kırık riskinde azalma ile ilişkili olmadığı, kullanımlarının hafif derecede artmış osteoporotik kırık riski ile ilişkilendirilebileceği dile getirilmiştir (222). İlaçların faz 4 çalışmaları sürecinde DSÖ farmakovijilans veritabanı (VigiBase®) kullanılarak OP ve ilaç maruziyetinin araştırıldığı bir çalışmada memantin OP ve kırık riskini arttırdığı gözlenmiştir (223). Memantin ile ilgili yapılan bir hayvan çalışmasında ise, D vitamininden yoksun bırakılan farelerde memantin D vitamini ile birlikte kullanımında kemik mineral içeriğini ve kemik kütlesini arttırdığı gözlenmiştir, memantin D vitamini ile kombine edilerek kullanılması önerilmiştir (224). Çalışmamızda demansı olan veya anti-demans ilacı (donepezil (n=17), rivastigmin (n=10) ve memantin (n=6) içermektedir) kullanan hastalarda sadece L1-4 bölgesinde tedavi cevabı azalmış, diğer bölgelerde ve total tedavi cevabında değişim olmamış olarak gözlenmiştir (Tablo 4.11). Hastaların MMDT skorlarındaki değişim ile herhangi bir bölgedeki tedavi cevabı arasında ise anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Tablo 4.12).

Literatürdeki çoğu çalışma, SSRI ve SNRI grubu ilaçlarının kırık riskini arttırdığını göstermektedir (191, 199, 210, 212). Bu çalışmada da anti-depresan (SSRI (n=38), SNRI (n=2) ve mirtazapin (n=8) içermektedir) kullanan hastalarda tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumunda artış gözlenmiştir (Tablo 4.11). Aynı zamanda lojistik regresyon analizlerinde de antidepresan ilaç kullanımının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık olması riskinde artışa neden olduğu görülmüştür (Tablo 4.15). KMY değişikliği olmadan ve düşmelerde belirgin artışa neden olmadan kırık riskinde artış yaratmaları,

antidepresanların kemik mikromimarisinde DXA ile tespit edilemeyen hasarlara neden olması le açıklanabilir.

Çalışma grubunda bulunan 30 (%19,2) aritmi tanısı olan hastada tüm bölgelerde KMY cevabının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir, fakat total tedavi cevabına bakıldığında gözlenen tedavi cevabındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ve $p=0,06$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.10). Daha önce literatürde bu iki hastalığın ortak patogenezini açıklayan ve aralarında nedensellik kurabilen bir çalışma olmadığından, hasta sayısının daha fazla olması ile total tedavi cevabının istatistiksel olarak anlamlı olmasının klinik olarak ne kadar anlamlı olacağı henüz belirli değildir.

Komorbid tıbbi durumların ve bu komorbid durumlar için kullanılan çoklu ilaç kullanımının varlığı hem OP tedavisine yan etkiler ve tedavi başarısı açısından bir engel hem de düşmeler için bir risk faktörü olarak görülmekte ve bu nedenle birden fazla komorbid durumu olan bireyler özellikle yüksek risk grubu olarak tanımlanmaktadır (8, 247, 248). Çalışmada hastaların medyan CCI 4 (IQR=4,0-6,0) olarak hesaplanmıştır ve bu değer, hastaların 10 yıllık sağkalımlarının medyan olarak %53 olduğunu öngörmektedir (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#evidence>). Charlson komorbidite indeksi yüksek olan veya komorbidite sayısı 3 veya daha fazla olan hastalarda tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabı, öngörüldüğü şekilde azalmış olarak gözlenmiştir (Tablo 4.10). Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de tüm bölgelerde KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabında, OP dışındaki komorbidite sayısının 3 ve üzerinde olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak total tedavi cevabında azalmaya neden olduğu görülmüştür (Tablo 4.15). Fakat bahsedilen komorbid hastalıkları fazla ve dolayısıyla çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda beklenilenin aksine, tek yönlü değişken analizlerinde ya da lojistik regresyon analizlerinde düşme ve tedavi sonrası 2 veya daha fazla kırık oluşumu riskinde artış gözlenmemiştir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.15).

Senil OP tanımından da bilindiği üzere yaş ile kemik kütlesinde azalma olduğu ve azalmış kemik kütlesi olan hastalarda tedavi cevabının daha az olabileceği tahmin

edilmektedir (8, 18, 26). Bu çalışmada tanımlara uygun olarak yaş artışı ile L1-4 bölgesi, tüm bölgelerde ortak KMY tedavi cevabı ve total tedavi cevabında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.9). Aynı şekilde L1-4 bölgesinde ve tüm bölgelerde KMY tedavi cevabını etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş artışının tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (Tablo 4.15).

Kırılgnalık ve OP benzer biyolojik yolları ve ileri yaş, düşük fiziksel aktivite, kilo kaybı ve bilişsel gerileme gibi ortak risk faktörlerini paylaştığından, kırılgnalık ve OP arasındaki nedensellik ilişkisi literatürde net değildir (241-243). Kanıtlar, kırılgnalık modellerinin yaşlı hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak osteoporotik kırıkları öngördüğünü göstermiştir (282-284). Kırılgnalık indekslerinin, osteoporotik kırık tedavilerinin başarısı için bir gösterge olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (245). Daha önce yapılmış çalışmaların gösterdiği aksine, bu çalışmada tedavi sonrasında kırık gelişimine kırılgnalık indekslerinin veya kapsamlı geriatrik değerlendirme bileşenlerinin etki etmediği görülmüş olmakla birlikte, lojistik regresyon analizlerinde L1-4 bölgesi ve total tedavi cevabını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde CFS skorunun 5 puan ve üzerinde olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak tedavi cevabında azalmaya neden olduğu görülmüştür (Tablo 4.15).

Tek yönlü değişken analizlerinde L1-4 bölgesinde tedavi cevabı olan hastalarda medyan MNA®-SF skoru daha yüksek ve median CFS skoru daha düşük olarak görülmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir; fakat MNA®-SF skoru <12 (malnutrisyon) olan veya CFS skoru 5 puan ve üzeri olan hastalarda L1-4 bölgesine ait tedavi cevabı anlamlı olarak azalmış olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.12). Çalışmada değerlendirilen hastaların medyan VKİ değeri 28,2kg/m² (IQR=24,9-31,2) olup, literatürde yüksek VKİ'nin OP açısından koruyucu olduğunun bilinmesinin aksine bu çalışmada VKİ ile tedavi cevabı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Tablo 4.9) (8, 18).

Tedavi başlangıcında ve tedavi kontrolünde ölçülen Katz'ın GYAÖ, Lawton-Brody EGYAÖ, CFS medyan skorlarında görülen kötüleşme istatistiksel olarak anlamlı

olarak gözlenmiştir (Tablo 4.4 ve 4.5). Bu bulgu, osteoporotik tedavi ile klinik olarak ilişkilendirilememiştir ve medyan yaşı 75 yıl (IQR=71,0-80,0) olan geriatric hasta popülasyonunda medyan 14,4 ay (IQR=11,9-20,8) izlemde osteoporotik tedaviden bağımsız olarak kırılmalıkta ve bağımlılıkta artışa neden olabilecek araya giren diğer etiolojilerin var olma ihtimali ile açıklanmıştır.

Dengesizlik, düşük kas kütlesi, yürüme bozukluğu kırılmalığın başlıca özellikleridir ve düşmeler için önemli risk faktörleridir. Spontan düşmeler ve dolayısıyla kırıklar, kırılmal hastalarda tipik olarak tekrarlanır ve yapılan kapsamlı bir literatür taramasında CFS'nin düşmelerle %71 oranlarında ilişkisi gözlenmiştir . Tedavi öncesinde düşme öyküsü olan hastalarda femur total bölgesinde tedavi cevabı azalmış olarak görülmüştür (Tablo 4.13), aynı zamanda lojistik regresyon analizi ile değerlendirmede tedavi öncesi düşme öyküsü varlığının femur total bölgesindeki tedavi cevabını diğer faktörlerden bağımsız olarak azalttığı gözlenmiştir (Tablo 4.15). Fakat tedavi öncesi düşme öyküsü (son 2 yıl içerisinde) olan hastalarda total tedavi cevabında veya tedavi sonrası yeni gelişen kırık sayısında değişim tek yönlü ve çok yönlü değişken analizlerinde gözlenmemiştir (Tablo 4.13 ve Tablo 4.15). ile uyumluluk göstermeyen bu sonucun bir nedeni, tedavi sonrasında hastaların yeni düşme ve dolayısıyla kırık olaylarının gözlemlenemediği, görece kısa olarak değerlendirilebilecek medyan 14,4 aylık bir izlenme periyodunun olması olabilir.

Düşmelerden bağımsız, spontan ve sıklıkla asemptomatik geliştiği bilinen çökme kırığı öyküsü olan hastalarda ise tedavi sonrasında 2 veya daha fazla kırık daha fazla gözlenmiştir, fakat KMY değişimleri ve total tedavi cevabındaki değişiklikler bu hastalar için anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bu durum, literatür ile uyumlu olarak başlangıç kırık riski yüksek veya halihazırda kırığı olan hastalar için KMY'den bağımsız olarak kırık riskinin yüksek olarak devam ettiğini, tedavi başarısızlığının sık olduğunu ve bu hastalarda ek önlemler alınması gerektiğini düşündürmektedir Hiperkortizolemi (endojen veya ekzojen) ve RA varlığı, sekonder osteoporozun bilinen nedenlerindedir (8, 18, 123, 124). Çalışma grubunda, 4'ü uzun süreli glukokortikoid kullanımı olan (bu hastalardan 3 tanesinin RA tanısı mevcuttu) ve 4'ü RA tanısı olan (bu hastalardan 3 tanesinin uzun dönem glukokortikoid kullanımı mevcuttu) olmak

üzere, sekonder OP etiyolojisi olarak değerlendirilebilecek komorbiditesi bulunan 12 (%7,7) hasta mevcuttu (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3). Çalışma sonucunda sekonder OP, RA ya da glukokortikoid kullanımı varlığının tedavi cevabını etkilemediği gözlenmiştir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11). Bunun bir nedeni, bu komorbiditelere sahip olan hasta sayısının istatistiksel anlamlı sonuca varacak yeterli sayıda olmaması olabilir. Diğer bir nedeni ise glukokortikoid tedavisiyle ilişkili kemik kütlesi kaybının geri dönüşümlü olması ve tedavinin kesilmesi ile KMY'nin yükselip, kırık riskinin düşmesi olabilir (110, 111).

Komorbiditeler açısından kesitsel olarak bakıldığından, osteoporozun mu komorbiditelerin mi daha önce gelişmeye başladığı bilinmediğinden ve çalışma retrospektif olduğundan aralarında nedensellik kurulamayacağından, aynı zamanda çalışma grubundaki hastalar 65 yaş üzeri ve ilk defa OP tanısı aldıklarından sekonder OP etiyolojileri hastaların komorbiditelerinden dışlanmamıştır. Aynı nedenlerle, komorbiditelerin ne kadar süredir olduğu ve ciddiyetleri göz önüne alınamamıştır. Kullanılan ilaçların tanı anından ne kadar süre önce başladığı ve hangi dozlarda kullanıldığı dikkate alınamamıştır. Fakat kısa süreli tedavilerin tedavi cevabına etkilerinin kısıtlı olacağı tahmin edildiğinden, hastanın tanı anından kontrol zamanına kadar geçen sürenin %10'undan daha kısa süre kullandığı ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın yapıldığı dönemde SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2*) pandemisi nedeniyle araştırılan geriatric hasta popülasyonu hastaneye çalışma amacıyla çağırılmadığından ve bu nedenle yeni bilgilerin toplanması mümkün olmadığından çalışma retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir.

DXA cihazı ile alakalı bir kısıtlılık da vertebral çökme kırığı olan hastalarda L1-4 bölgesinde kırık riski ile uyumsuz KMY yüksekliğidir (25). Bu çalışmada vertebral kırığı olan hastalar (tedavi öncesinde n=47, %30,1 ve tedavi sonrasında n=57, %36,5) L1-4 KMY değerlendirmesinde ayrı bir hasta grubu olarak alınmamıştır. Dolayısıyla L1-4 bölgesine ait KMY değerlerinin beklenenden daha yüksek olarak gözlemlendiği düşünülmektedir. Bu düşüncemizi destekler şekilde bu çalışmada L1-4 bölgesi değerlendirildiğinde bu bölgede tedavi cevabı olmayan hastaların başlangıç KMY

medyan değerlerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,03$) ve T skorları istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile tedavi cevabı olmayan hastalarda daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,05$) (Tablo 4.13).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ileri yaş, yüksek komorbidite sayısı, hipertiroidi tanısı, T2DM tanısı, aritmi tanısı, insülin kullanımı olan, kırılabilirlik indeksi yüksek hastaların tedavi cevabında azalma gözlenmiş olmasına rağmen 65 yaş üstü ayaktan polikliniğe başvuran ve kırılabilir hastaları da içeren bu hasta popülasyonunda zoledronik asit tedavisi yüksek oranda başarılı olarak gözlenmiştir. Hastaların komorbiditelerinden, ilaç kullanımlarından, kırılabilirliklerinden, laboratuvar bulgularından bağımsız olarak ZA ile yüksek oranda tedavi cevabı olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada, antidepresan kullanımının ve tedavi öncesi çökme kırığı varlığının KMY düşüşüne yol açmadan tedavi sonrasında 2 veya daha fazla kırık riskinde artışa yol açtığı gözlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak başlangıç kırık riski yüksek veya halihazırda kırığı olan hastalar için KMY'den bağımsız olarak kırık riskinin yüksek olarak devam ettiğinin göz önünde bulundurulması ve bu hastalarda ek önlemler alınması gerekliliğini vurgulamak isteriz. Aynı zamanda bu çalışmada gözlenen sonuçlardan biri olan, antidepresanların KMY değişikliği olmadan ve düşmelerde belirgin artışa neden olmadan kırık riskinde artış yaratmaları, antidepresanların kemik mikromimarisinde DXA ile tespit edilemeyen hasarlara neden olması le açıklanabilir. Antidepresanların neden olabileceği kemik mikromimarideki değişiklikler ile ilgili literatürde yayın bulunmadığından, bu alanda ileri çalışmalara gerek olduğu gözlenmiştir.

Çalışma sonuçlarında çoklu faktörlere rağmen KMY değerlerinde sıklıkla artış gözlenmesine rağmen tedavi öncesi ve sonrasında hesaplanan FRAX® kırık riskinde majör osteoporotik ve kalça kırığı riskinde değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, T2DM, glukokortikoid kullanımı, RA tanısı varlığı gibi durumlarda FRAX® hesaplamasının düzeltilmesi veya bu durumların FRAX® skoruna nasıl entegre edileceği hakkında bir fikir birliğinin olmamasından kaynaklanmış olabilir. Özellikle diyabetik hastalarda KMY sonuçlarının ve dolayısıyla FRAX® (risk faktörü olarak diyabete yer vermemektedir) skorunun kırık riskini azımsadığı ve FRAX® skorunun diyabet varlığına göre düzeltilmesi gerekliliği, bu hastaların ölçümlerinin TBS ölçümü

kullanılarak ve TBS'nin FRAX® skoruna entegre edilerek sonucun kırık riski ile korelasyonunun arttırılacağı düşünülmektedir. Bu nedenlerle ilerideki çalışmalarda diyabetik hastalarda, RA tanısı olan ya da glukokortikoid kullanımı olan hastalarda kemik mikromimarisi hakkında daha iyi bilgi veren TBS skorunun kullanılması daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Çalışma grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında fragilite kırıklarının ve düşmelerin sayılarında azalma olmasının bir nedeni hastaların görece kısa süre (medyan 14,4 ay) izlenmiş olması olabilir. Vertebral çökme kırığı dışındaki fragilite kırıkları ve düşme öyküleri, izlem süresinin kısa olabileceği göz önünde bulundurularak tedavi öncesindeki son 2 sene göz önünde bulundurularak veri toplama formuna girilmiştir. Fakat vertebral çökme kırıkları tedavi başlangıcında direkt grafi ile değerlendirildiğinden ve sıklıkla asemptomatik kırıklar olduklarından son 2 yıl içerisinde olup olmadıklarını tespit edebilmek mümkün değildi. Bu nedenlerle hastaların tedavi sonrası kırık oluşumu ve düşme öyküleri, tedavi öncesine göre daha nadir olarak gözlenmiş olabilir.

Vertebral çökme kırığı olan hastalarda DXA cihazında kemiklerin üst üste binmesi ile daha yoğun görünmelerinden kaynaklanan, L1-4 bölgesinde kırık riski ile uyumsuz KMY yüksekliği gözlenmektedir. Bu çalışmada vertebral kırığı olan hastalar (tedavi öncesinde n=47, %30,1 ve tedavi sonrasında n=57, %36,5) L1-4 KMY değerlendirmesinde ayrı bir hasta grubu olarak alınmamıştır. Dolayısıyla L1-4 bölgesine ait KMY değerlerinin beklenenden daha yüksek olarak gözlendiği düşünülmektedir ve Bu düşüncemizi destekler şekilde bu çalışmada L1-4 bölgesi değerlendirildiğinde bu bölgede tedavi cevabı olmayan hastaların başlangıç KMY medyan değerlerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İlerideki çalışmalarda L1-4 bölgesi tedavi cevabı araştırılırken, KMY cevabını etkilememesi açısından çökme kırığı olan hastaların ayrı bir grupta değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Bu çalışmanın retrospektif olması, 65 yaş üstü hastaların komorbiditelerinin çok sayıda ve çoğunun uzun süredir olan komorbiditeler olması nedenleriyle

hastalarının göz önüne alındığında hastaların komorbiditelerin ne kadar süredir olduğu ve ciddiyetleri göz önüne alınamamıştır. Aynı şekilde, kullanılan ilaçların tanı anından ne kadar süre önce başladığı ve hangi dozlarda kullanıldığı dikkate alınamamıştır. İleride yapılacak çalışmaların hastaların gençlik yıllarından itibaren komorbiditelerinin ve ilaçlarının kaydedilmesi ile prospektif olarak dizayn edilmesi bu sorunların üstesinden gelecektir. Zoledronik asit tedavisi hasta bağımlı olmadığından ve sağlık ekibi tarafından verildiğinden, tedavi başlangıcında ve tedavi kontrolünde aynı DXA cihazı kullanılması ve kırık değerlendirmesinin rutin olarak yapılması halinde daha uzun izlem süresi ve daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli bir prospektif çalışma ile bu tedavinin başarısına etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi değerli olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-50.
3. Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):42-9.
4. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020;133(1):105-17.
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-33.
6. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82.
7. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. WHO technical report: assessment of osteoporosis at the primary health care level. University of Sheffield, Sheffield; 2007.
8. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
9. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):1-12.
10. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines : A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int*. 2021;32(10):1951-60.
11. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(2):187-96.
12. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX^(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1-13.
13. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos*. 2012;7:229-35.
14. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1185-94.
15. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25.

16. Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24.
17. Lonterman-Monasch S, de Vries OJ, Danner SA, Kramer MH, Muller M. Prevalence and determinants for malnutrition in geriatric outpatients. *Clinical nutrition*. 2013;32(6):1007-11.
18. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM, Force AAPOGT. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2021;27(4):379-80.
19. Fobelo Lozano MJ, Sanchez-Fidalgo S. Adherence and preference of intravenous zoledronic acid for osteoporosis versus other bisphosphonates. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(1):4-9.
20. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast((R)), Aclasta((R))): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016;76(17):1683-97.
21. Liu M, Guo L, Pei Y, Li N, Jin M, Ma L, et al. Efficacy of zoledronic acid in treatment of osteoporosis in men and women-a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3855-61.
22. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):913-21.
23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
24. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
25. ISCD. 2019 International Society for Clinical Densitometry Official Positions – Adult. [Internet] 2019 [Access Date: February 24, 2022] [Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/>]
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 15. Baskı. Ankara, Türkiye: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.; 2020.
27. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2017;12(1).
28. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. Perspective - the Diagnosis of Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994;9(8):1137-41.
29. Sindel D, Gula G. Assessment of Bone Mineral Density in Osteoporosis. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2015;21(1):23-9.
30. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol*. 2010;20(11):2707-14.
31. Fan B, Shepherd JA, Levine MA, Steinberg D, Wacker W, Barden HS, et al. National Health and Nutrition Examination Survey whole-body dual-energy X-ray

- absorptiometry reference data for GE Lunar systems. *J Clin Densitom.* 2014;17(3):344-77.
32. Kirazli Y, Atamaz Calis F, El O, Gokce Kutsal Y, Peker O, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):137.
33. Lewiecki EM. Monitoring pharmacological therapy for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(4):261-73.
34. Odabasi E, Turan M, Tekbas F, Kutlu M. Evaluation of Osteoporotic Fractures in a Group of Turkish Women. *Turk J Med Sci.* 2009;39(1):21-8.
35. Kutsal YG, Savas S, Inanici F, Ozdemir O, Karahan S, Dogan A, et al. The Frequency of the Clinical Risk Factors in Postmenopausal Osteoporosis. *Turk J Rheumatol.* 2013;28(4):256-62.
36. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis Int.* 2007;18(8):1033-46.
37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97.
38. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
39. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1431-44.
40. FRAX®Tool [Internet] [Access Date: February 27, 2022] Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK2022 [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>].
41. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):360-7.
42. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey EV, Epidemiology, et al. Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2014;9:166.
43. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
44. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, Alessa T, Harvey NC, McCloskey E, et al. FRAX-vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3099-105.
45. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1243-51.
46. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42(4):775-87.

47. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
48. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, C SABES, I CSANS. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2019;30(1):3-44.
49. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
50. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2017;32(7):1568-74.
51. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone.* 2014;67:10-4.
52. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV, et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporosis Int.* 2014;25(9):2271-7.
53. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting Fracture Probability by Trabecular Bone Score. *Calcified Tissue Int.* 2015;96(6):500-9.
54. Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM, Nicholson GC, Seeman E, Martin TJ, et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: The Geelong osteoporosis study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1998;13(8):1337-42.
55. Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, Martineau P, Lix LM, Johansson H, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporosis Int.* 2020;31(6):1059-67.
56. Seeley DG, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991;115:837-42.
57. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis Int.* 2001;12(5):417-27.
58. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468-73.
59. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2011;22(11):2789-98.
60. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):3-10.
61. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporosis.* 2013;8:144.

62. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(10):1459-71.
63. OECD. Pensions at a Glance 2021: OECD and G20 Indicators. Paris: OECD Publishing; 2021.
64. Organization WH. Key statistics from WHO's Global Health Observatory: World Health Organization 2019 [Available from: <https://www.who.int/countries/tur/>].
65. Turkish Statistical Institute (TURKSTAT). Main statistics; population and demography; population projections 2018-2080. [Internet] 2020 [Access Date: February 24, 2022] [Available from: <http://www.turkstat.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>].
66. Turkish Statistical Institute (TURKSTAT). Population by Province, Age Group and Sex. [Internet] 2022 [Access Date: Feb 24, 2022] [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=2>].
67. Aziziyeh R, Garcia Perlaza J, Saleem N, Kirazli Y, Akalin E, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in Turkey: a scorecard and economic model. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):128.
68. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949-55.
69. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-56.
70. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004;34(1):195-202.
71. Burger H, de Laet CEDH, van Daele PLA, Weel AEAM, Witteman JCM, Hofman A, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population - The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(9):871-9.
72. Sarafrazi N WE, Shepherd JA. Osteoporosis or low bone mass in older adults. . In: Statistics. NCfH, 2021., editors. Hyattsville, MD, United States 2017–2018. .
73. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Ariogul S. General characteristics, clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2005;17(2):108-15.
74. Champion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician.* 2003;67(7):1521-6.
75. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporosis Int.* 2002;13:S73-S.
76. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol.* 2015;7:65-76.
77. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures - A

gap in evidence-based practice guideline implementation. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(18):2165-72.

78. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802-22.

79. Diab DL, Watts NB. Updates on Osteoporosis in Men. *Endocrinol Metab Clin*. 2021;50(2):239-49.

80. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.

81. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-74.

82. T.C. Cumhurbaşkanlığı İdari İşler Başkanlığı Hukuk ve Mevzuat Genel Müdürlüğü. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. [Internet] 2013 [Access Date: March 1, 2022] Resmi Gazete Sayısı: 285972013 [Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17229&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5>].

83. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):517-25.

84. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The Acute-Phase Response after Bisphosphonate Administration. *Calcified Tissue Int*. 1987;41(6):326-31.

85. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):346-7.

86. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2009;36(3):478-90.

87. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91.

88. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23.

89. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*. 2010;341(sep01 3):c4444-c.

90. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to Oral Bisphosphonates and Risk of Esophageal Cancer. *JAMA*. 2010;304(6):657.

91. Yaman A, Özdemir O, Kutsal YG. Osteoporoz Tedavisine Yetersiz Yanıt. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(2):65-70.

92. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1023-31.
93. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):914-21.
94. Unson CG, Siccione E, Gaztambide J, Gaztambide S, Mahoney Trella P, Prestwood K. Nonadherence and osteoporosis treatment preferences of older women: a qualitative study. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12(10):1037-45.
95. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.* 2003;115(3):209-16.
96. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(12):859-62.
97. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-22.
98. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):1003-8.
99. Lyles KW, Bauer DC, Colon-Emeric CS, Pieper CF, Cummings SR, Black DM. Zoledronic acid reduces the rate of clinical fractures after surgical repair of a hip fracture regardless of the Pretreatment bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1217-9.
100. Solomon DH, Brookhart MA, Tsao P, Sundaresan D, Andrade SE, Mazor K, et al. Predictors of very low adherence with medications for osteoporosis: towards development of a clinical prediction rule. *Osteoporosis Int.* 2011;22(6):1737-43.
101. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther.* 2006;28(10):1686-94.
102. Cheen MHH, Kong MC, Zhang RF, Tee FMH, Chandran M. Adherence to osteoporosis medications amongst Singaporean patients. *Osteoporosis Int.* 2012;23(3):1053-60.
103. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *J Br Menopause Soc.* 2004;10(2):76-80.
104. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
105. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: A general population perspective. *Arthrit Care Res.* 2013;65(2):294-8.
106. Gultekin SS, Arslan MS, Topaloglu O, Delibasi T. Fracture Risk Analysis in Postmenopausal Women with the Current Methods. *J Clin Anal Med.* 2015;6(5):541-4.

107. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39(2):253-9.
108. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthrit Rheum-Arthr*. 2006;55(3):420-6.
109. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2002;13(10):777-87.
110. Laan RFJM, Vanriel PLCM, Vandeputte LBA, Vanerning LJTO, Vanthof MA, Lemmens JAM. Low-Dose Prednisone Induces Rapid Reversible Axial Bone Loss in Patients with Rheumatoid-Arthritis - a Randomized, Controlled-Study. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119(10):963-8.
111. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(6):993-1000.
112. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2011;22(3):809-16.
113. Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Db Syst Rev*. 2016(10).
114. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporosis Int*. 2019;30(6):1145-56.
115. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthrit Care Res*. 2017;69(8):1095-110.
116. Zelissen PMJ, Croughs RJM, Vanrijk PP, Raymakers JA. Effect of Glucocorticoid Replacement Therapy on Bone-Mineral Density in Patients with Addison-Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1994;120(3):207-10.
117. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest*. 2018;153(2):321-8.
118. Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, Gilbert D, Wilson AM, Loke YK. Meta-Review: Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids Relevant to Older Patients. *Drugs*. 2014;74(5):539-47.
119. Lu PC, Yang YH, Guo SE, Yang TM. Factors associated with osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-a nationwide retrospective study. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):359-67.
120. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bone Metab*. 2016;23(3):111-20.
121. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum-U.S*. 2006;54(10):3104-12.
122. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(10):1759-66.

123. Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(3):270-6.
124. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmac*. 2020;21(14):1725-37.
125. Lindner L, Callhoff J, Alten R, Krause A, Ochs W, Zink A, et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007-2017. *Rheumatology International*. 2020;40(12):2005-12.
126. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23.
127. Orsolini G, Fassio A, Rossini M, Adami G, Giollo A, Caimmi C, et al. Effects of biological and targeted synthetic DMARDs on bone loss in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Research*. 2019;147.
128. Konstantinidis I, Papageorgiou SN, Kyrgidis A, Tzellos TG, Kouvelas D. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone turnover: an evidence-based review. *Rev Recent Clin Trials*. 2013;8(1):48-60.
129. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(7):924-39.
130. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-12.
131. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017;60(7):1163-9.
132. Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia*. 2017;60(7):1170-9.
133. Starup-Linde J, Frost M, Vestergaard P, Abrahamsen B. Epidemiology of Fractures in Diabetes. *Calcified Tissue Int*. 2017;100(2):109-21.
134. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2007;18(4):427-44.
135. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Program MBD. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *J Clin Endocr Metab*. 2013;98(2):602-9.
136. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(2):301-8.
137. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 Diabetes and Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(11):2231-7.
138. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1923-30.

139. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Jama-J Am Med Assoc.* 2011;305(21):2184-92.
140. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporosis Int.* 2015;26(8):2073-89.
141. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes (RECORD): Study design and protocol. *Diabetologia.* 2005;48(9):1726-35.
142. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Kmoles IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
143. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocr Metab.* 2016;101(1):156-65.
144. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endo.* 2015;3(1):8-10.
145. Ruppert K, Cauley J, Lian Y, Zgibor JC, Derby C, Solomon DH. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes: a SWAN Pharmacoepidemiology study. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):347-54.
146. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
147. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRiteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging.* 2014;31(1):33-45.
148. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(3):491-8.
149. Kara O, Arik G, Kizilarlanoglu MC, Kilic MK, Varan HD, Sumer F, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):761-8.
150. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: <i>Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care 2022;45 (Suppl 1). 2022;45(Supplement_1):S46-S59.
151. Fixen CW, Fixen DR. Managing and maintaining bone mineral density in diabetes patients with pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):2001-6.
152. Aydogdu S, Guler K, Bayram F, Altun B, Deric U, Abaci A, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(6):535-46.

153. Gaziano JM. Effects of Different Regimens to Lower Blood Pressure on Major Cardiovascular Events in Older and Younger Adults: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Cardiovasc Risk*. 2008;2(5):380-1.
154. Arik G, Yavuz BB. Hypertension in Older Adults-Geriatrician Point of View. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*. 2014;03(05).
155. Biaggioni I. Orthostatic Hypotension in the Hypertensive Patient. *American Journal of Hypertension*. 2018;31(12):1255-9.
156. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):383-9.
157. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine*. 2014;46(3):397-405.
158. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Ghosh A, Puttnam R, Margolis KL, et al. The Impact of Antihypertensive Medications on Bone Mineral Density and Fracture Risk. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(9).
159. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. *J Intern Med*. 2015;278(6):599-626.
160. Nakagami H, Morishita R. [Hormones and osteoporosis update. Effect of angiotensin II on bone metabolism]. *Clin Calcium*. 2009;19(7):997-1002.
161. Kameda T, Mano H, Yamada Y, Takai H, Amizuka N, Kobori M, et al. Calcium-sensing receptor in mature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;245(2):419-22.
162. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(7):735-40.
163. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: Results from a randomized controlled study with bumetanide. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(1):163-70.
164. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, Robbins J, Larson JC, Thomas A, et al. Loop Diuretic Use and Fracture in Postmenopausal Women Findings From the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(2):132-40.
165. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2509-16.
166. Togari A, Arai M. The physiological function of the sympathetic nervous system in modulating bone resorption. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(4):542-6.
167. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427-32.

168. Sprini D, Rini GB, Di Stefano L, Cianferotti L, Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(2):117-9.
169. Cannata-Andia JB, Carrillo-Lopez N, Messina OD, Hamdy NAT, Panizo S, Ferrari SL, et al. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients.* 2021;13(11).
170. Yesil Y, Ulger Z, Halil M, Halacli B, Yavuz BB, Yesil NK, et al. Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: it is not just a by chance event. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(3):473-6.
171. Chin K-Y. A Review on the Relationship between Aspirin and Bone Health. *Journal of Osteoporosis.* 2017;2017:1-8.
172. Dadwal G, Schulte-Huxel T, Kolb G. Effect of antithrombotic drugs on bone health. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2020;53(5):457-62.
173. Larsson BAM, Sundh D, Mellstrom D, Axelsson KF, Nilsson AG, Lorentzon M. Association Between Cortical Bone Microstructure and Statin Use in Older Women. *J Clin Endocr Metab.* 2019;104(2):250-7.
174. Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, Avorn J. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. *Pharmacoepidem Dr S.* 2005;14(4):219-26.
175. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2000;283(24):3211-6.
176. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: Results from the women's health initiative observational study. *Annals of Internal Medicine.* 2003;139(2):97-104.
177. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczynski K, Dulawa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol.* 2016;7(3):128-35.
178. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Liver disease and osteoporosis. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(3):273-8.
179. Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, Di Fede G, Craxi A. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Intern Emerg Med.* 2013;8(5):377-88.
180. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50:1-9.
181. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gas.* 2011;35(6-7):438-45.
182. Boone RH, Cheung AM, Giralan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: A randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Digest Dis Sci.* 2006;51(6):1103-12.
183. Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int.* 2005;25(1):117-21.
184. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):42-59.

185. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney International*. 2017;92(1):26-36.
186. Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *BoneKEy Reports*. 2014;3.
187. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):582-9.
188. P V, L M. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2003:585.
189. Xu N, Wang Y, Xu Y, Li L, Chen J, Mai X, et al. Effect of subclinical hyperthyroidism on osteoporosis: A meta-analysis of cohort studies. *Endocrine*. 2020;69(1):39-48.
190. Kim S-M, Ryu V, Miyashita S, Korkmaz F, Lizneva D, Gera S, et al. Thyrotropin, Hyperthyroidism, and Bone Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021.
191. Watts NB. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. *Osteoporosis Int*. 2017;28(10):2741-6.
192. HN R. Drugs that affect bone metabolism. [Internet] 2021 [Access Date: April 9, 2022] [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/drugs-that-affect-bone-metabolism?csi=2099d1ad-52e9-441f-9b88-4b7b4f8bcba4&source=contentShare>].
193. Park JH, Lee J, Yu SY, Jung JH, Han K, Kim DH, et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):407.
194. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2016;27(1):339-47.
195. Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, Lian YJ, Liu CC, Wohlfart A, et al. Bone Mineral Density Changes Among Women Initiating Proton Pump Inhibitors or H2 Receptor Antagonists: A SWAN Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(2):232-9.
196. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fractures: A Meta-Analysis of 11 International Studies. *American Journal of Medicine*. 2011;124(6):519-26.
197. Kwok CS, Yeong JKY, Loke YK. Meta-analysis: Risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48(4):768-76.
198. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications, and the risk of fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21:S174-S.
199. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185-202.
200. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5275.

201. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, Maclehose RF, Diem SJ, Chen LY, et al. Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):245.
202. Nalevaiko JZ, Marques JVO, Oliveira MF, Raetsch AWP, Marques GL, Petterle RR, et al. Bone density and quality in patients treated with direct-acting oral anticoagulants versus warfarin. *Bone*. 2021;150:116000.
203. Tufano A, Contaldi P, Franchini M, Minno G, Coppola A. Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis: New Anticoagulants Better than Old? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(04):382-8.
204. Binding C, Bjerring Olesen J, Abrahamsen B, Staerk L, Gislason G, Nissen Bonde A. Osteoporotic Fractures in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Conventional Versus Direct Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(17):2150-8.
205. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *Journal of General Internal Medicine*. 2019;34(2):304-11.
206. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Depression and concomitant diseases in a Turkish geriatric outpatient setting. *Arch Gerontol Geriat*. 2005;40(3):307-15.
207. Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Shorbagi A, Yavuz BB, Dede D, et al. Falls and the elderly: Is there any difference in the developing world? *Arch Gerontol Geriat*. 2006;43(3):351-9.
208. Downey CL, Young A, Burton EF, Graham SM, Macfarlane RJ, Tsapakis E-M, et al. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World Journal of Orthopedics*. 2017;8(5):412.
209. Lary CW, Rosen CJ, Kiel DP. Osteoporosis and Dementia: Establishing a Link. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(11):2103-5.
210. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporosis Int*. 2014;25(5):1473-81.
211. Lantaigne A, Sheu YH, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Swanson SA, et al. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Fractures: A New-User Cohort Study Among US Adults Aged 50 Years and Older. *Cns Drugs*. 2015;29(3):245-52.
212. Sheu Y-H, Lantaigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders. *Injury Prevention*. 2015;21(6):397-403.
213. Diem SJ. Use of Antidepressants and Rates of Hip Bone Loss in Older Women. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(12):1240.
214. Haney EM. Association of Low Bone Mineral Density With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use by Older Men. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(12):1246.

215. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *The Lancet*. 1998;351(9112):1303-7.
216. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):188-94.
217. Eimar H, Lara AP, Tamimi I, Sanchez PM, Talavera IG, Tomba FR, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and healing of hip fracture in Alzheimer's disease patients: a retrospective cohort study. *J Musculoskel Neuron*. 2013;13(4):454-63.
218. Tamimi I, Ojea T, Sanchez-Siles JM, Rojas F, Martin I, Gormaz I, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of hip fracture in Alzheimer's disease patients: A case-control study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(7):1518-27.
219. Tamimi I, Nicolau B, Eimar H, Madathil SA, Kezouh A, Karp I, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of osteoporotic fractures: nested case-control study. *Osteoporosis Int*. 2018;29(4):849-57.
220. Ogunwale AN, Colon-Emeric CS, Sloane R, Adler RA, Lyles KW, Lee RH. Acetylcholinesterase Inhibitors Are Associated with Reduced Fracture Risk among Older Veterans with Dementia. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;35(3):440-5.
221. Sato T, Enoki Y, Sakamoto Y, Yokota K, Okubo M, Matsumoto M, et al. Donepezil prevents RANK-induced bone loss via inhibition of osteoclast differentiation by downregulating acetylcholinesterase. *Heliyon*. 2015;1(1).
222. Won DY, Byun SJ, Jeong JS, Shin JY. Association Between Acetylcholinesterase Inhibitors and Osteoporotic Fractures in Older Persons With Alzheimer's Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(8):1128-+.
223. Batteux B, Bennis Y, Bodeau S, Masmoudi K, Hurtel-Lemaire AS, Kamel S, et al. Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase (R)). *Bone*. 2021;153.
224. Wong D, Broberg DN, Doad J, Umoh JU, Bellyou M, Norley CJD, et al. Effect of Memantine Treatment and Combination with Vitamin D Supplementation on Body Composition in the APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease Following Chronic Vitamin D Deficiency. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):375-88.
225. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(1):34-46.
226. Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):19-25.
227. Beerhorst K, Van Der Kruijs SJM, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: General versus specific risk factors. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;331(1-2):19-25.
228. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2929-53.

229. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2916-46.
230. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1570-93.
231. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017;7:1-12.
232. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*. 2017;8(43):75646-63.
233. Body J-J, Coleman R, Clezardin P, Ripamonti C, Rizzoli R, Aapro M. International society of geriatric oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *European Journal of Cancer*. 2007;43(5):852-8.
234. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54.
235. He W, Goodkind D, Kowal P. *An aging world: 2015*. Washington, DC: United States Census Bureau. 2016.
236. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*. 1994;150(4):489-95.
237. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
238. Eyigor S, Kutsal YG, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age (Dordr)*. 2015;37(3):9791.
239. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
240. Li GW, Thabane L, Papaioannou A, Adachi JD. Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures. *Bone*. 2015;77:107-14.
241. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, Levine MA, Adachi JD. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):46.
242. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Magnusson H, Obrant KJ, Akesson K. Bone mass cannot be predicted by estimations of frailty in elderly ambulatory women. *Gerontology*. 2003;49(3):168-72.
243. Sternberg SA, Levin R, Dkaidek S, Edelman S, Resnick T, Menczel J. Frailty and osteoporosis in older women-a prospective study. *Osteoporosis Int*. 2014;25(2):763-8.

244. Dent E, Chapman I, Howell S, Piantadosi C, Visvanathan R. Frailty and functional decline indices predict poor outcomes in hospitalised older people. *Age and Ageing*. 2014;43(4):477-84.
245. Rockwood K, Theou O, Mitnitski A. What are frailty instruments for? *Age Ageing*. 2015;44(4):545-7.
246. Rolland Y, Cesari M, Fielding RA, Reginster JY, Vellas B, Cruz-Jentoft AJ. Osteoporosis in Frail Older Adults: Recommendations for Research from the ICFSR Task Force 2020. *Journal of Frailty & Aging*. 2021:1-8.
247. Curtis JR, Safford MM. Management of osteoporosis among the elderly with other chronic medical conditions. *Drugs Aging*. 2012;29(7):549-64.
248. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases - Implications for pay for performance. *Jama-J Am Med Assoc*. 2005;294(6):716-24.
249. National Osteoporosis Foundation (NOF) / International Society for Clinical Densitometry (ISCD) FRAX Implementation Guide. [Internet] 2009 [Access Date: March 2, 2022] 2009 [Available from: https://www.iscd.org/wp-content/uploads/2012/10/FRAXImplementationGuide_000.pdf].
250. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
251. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2022;91(1):8-35.
252. S. B, BB. D. Kapsamlı geriatrik değerlendirme. In: Ülger Z., Erdinçler D.S., M.A. K, editors. *Geriatri: Yaşlı Sağlığı ve Hastalıkları* Ankara2021.
253. EŞME M, YAVUZ BB. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Bileşenleri, Amacı ve Faydaları. Yavuz BB, editör. . *Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme 1 Baskı* Ankara: Türkiye Klinikleri. 2018:1-7.
254. Doğu BB. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme. . In: Dağdelen S DB, Başaran N., editor. *Hacettepe Dahiliye Ders Kitabı*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara2020. p. 581-8.
255. BB. Y. Geriatrik Değerlendirme ve Testler. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2007;14(1):5-17.
256. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72.
257. Sanchez-Rodriguez D, Annweiler C, Marco E, Hope S, Piotrowicz K, Surquin M, et al. European Academy for medicine of ageing session participants' report on malnutrition assessment and diagnostic methods; an international survey. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:75-80.
258. Sarıkaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Arch Gerontol Geriat*. 2015;61(1):56-60.

259. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged - the Index of Adl - a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama-J Am Med Assoc.* 1963;185(12):914-9.
260. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):344-50.
261. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist.* 1969;9(3_Part_1):179-86.
262. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study. *Ann Geriatr Med Res.* 2020;24(1):35-40.
263. Yavuz BB, Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer'lı Hastaya Geriatrik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular* 2009;2(1):81-7.
264. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
265. Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist.* 1986;5(1-2):165-73.
266. Ertan T, Eker E. Reliability, Validity, and Factor Structure of the Geriatric Depression Scale in Turkish Elderly: Are There Different Factor Structures for Different Cultures? *International Psychogeriatrics.* 2000;12(2):163-72.
267. Ertan T, Eker E, Sar V. Geriatric Depression Scale: Validity and reliability of the Turkish elderly population. *Archives of Neuropsychiatry.* 1997;33:62-71.
268. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, Age UK, Royal College of General P. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing.* 2014;43(6):744-7.
269. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61.
270. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
271. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-95.
272. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):393.
273. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Canadian Geriatrics Journal.* 2020;23(3):254-9.
274. Özsürekcı C, Balci C, Kizilarlanoglu MC, Caliskan H, Tuna Dogrul R, Aycicek GS, et al. An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 Point Clinical Frailty Scale. *Acta Clin Belg.* 2020;75(3):200-4.
275. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):738-43.

276. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: Lessons from the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(5):898-903.
277. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):830-9.
278. Jung HW, Kim SW, Ahn S, Lim JY, Han JW, Kim TH, et al. Prevalence and Outcomes of Frailty in Korean Elderly Population: Comparisons of a Multidimensional Frailty Index with Two Phenotype Models. *Plos One*. 2014;9(2).
279. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1478-86.
280. Ravindrarajah R, Lee DM, Pye SR, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D, et al. The ability of three different models of frailty to predict all-cause mortality: results from the European Male Aging Study (EMAS). *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3):360-8.
281. Li GW, Thabane L, Ioannidis G, Kennedy C, Papaioannou A, Adachi JD. Comparison between Frailty Index of Deficit Accumulation and Phenotypic Model to Predict Risk of Falls: Data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) Hamilton Cohort. *Plos One*. 2015;10(3).
282. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):744-51.
283. Fang X, Shi J, Song X, Mitnitski A, Tang Z, Wang C, et al. Frailty in relation to the risk of falls, fractures, and mortality in older Chinese adults: results from the Beijing Longitudinal Study of Aging. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(10):903-7.
284. Tom SE, Adachi JD, Anderson FA, Jr., Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, et al. Frailty and fracture, disability, and falls: a multiple country study from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(3):327-34.
285. Díez-Pérez A, Adachi JD, Adami S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat R, et al. Risk Factors for Treatment Failure With Antiosteoporosis Medication: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):260-7.
286. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(4):817-24.
287. Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, et al. Predictors of Fracture While on Treatment With Oral Bisphosphonates: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):268-74.
288. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM, Zhukouskaya VV, Palmieri S, Morelli V, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2014;25(4):1401-10.
289. Aloumanis K, Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones*. 2013;12(3):350-62.

8. EKLER

EK-1. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıkların Oluşumuna Katkıda Bulunan Risk Faktörleri ile Sekonder Osteoporoz Nedenleri (8, 18, 26, 32).

Endokrin ve Metabolik Nedenler	
• Akromegali	• Erken Menopoz (<45 yaş)
• Tip 1 ve Tip 2 <i>Diabetes mellitus</i>	• Erken Ovaryan Yetmezlik
• Büyüme Hormon Eksikliği	• Androjen İnsensitivitesi
• Hiperkortizolizm	• Atletik Amenore
• Adrenal Yetmezlik	• Hiperprolaktinemi
• Hiperparatiroidizm	• Panhipopituitarizm
• Tirotoksikoz	• Glikojen Depo Hastalıkları
• Porfiri	• Gaucher Hastalığı
• Gebelik	• İdiyopatik Hiperkalsiüri
• Hipogonadizm	
Nutrisyonel ve Gastrointestinal Nedenler	
• <i>Anorexia nervosa</i>	• Malabsorpsiyon Sendromları ve Malnutrisyon (Çölyak Hastalığı, Kistik Fibrozis, Crohn Hastalığı, Gastrik Rezeksiyon Sonrası, Bariatrik Cerrahi Sonrası)
• <i>Bulimia nervosa</i>	• Kronik Karaciğer Hastalığı
• Kalsiyum Eksikliği	• Primer Biliyer Siroz (PBS)
• Vitamin D Eksikliği	
• Aşırı Tuz Alımı	
• Total Parenteral Nutrisyon (TPN)	
İlaçlar	
• Glukokortikoidler (≥ 3 ay, ≥ 5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri)	• GnRH analogları ve antagonistleri
• Loop Diüretikleri	• Tamoksifen (premenopozal kullanımda)
• Tiazolidindionlar	• Aromataz İnhibitörleri
• Heparin	• Levotiroksin İntoksikasyonu
• Antikonvülzanlar	• Lityum
• Barbitüratlar	• Alüminyum (anti-asit içeriğinde mevcuttur)
• Proton Pompası İnhibitörleri	• Aşırı Vitamin A Alımı (>1.5 mg/gün retinol)
• Kemoterapötik İlaçlar	• İmmüsupresan İlaçlar (Siklosporin A ve Takrolimus)
• Metotreksat	• Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)
• Depo Medroksiprogesteron	• Trisiklik Antidepresanlar (TSA)
• Aromataz İnhibitörleri	• Anti-Retroviral İlaçlar
Sık Düşmeler ve Sık Düşmelere Neden Olan Durumlar	
• Kırılgnalık	• Urge İnkontinans
• Sarkopeni	• Geçirilmiş/Yeni İnme (Serebrovasküler Olay)
• Proksimal Myopati	• İdiyopatik Skolyoz
• Sedasyon Yapan İlaçlar	• İleri Kifoz
• Narkotik Analjezikler	• Ev veya Çalışma Ortamının Düşmeleri Önlemek Açısından Uygun Olmayışı
• Anti-hipertansifler	• Bozulmuş yürüyüş veya denge (veya her ikisi)
• Hipoglisemik İlaçlar	• Görmede Azalma ve Nedenleri
• Periferik Nöropati	• Epilepsi
• Otonomik Disfonksiyon	• Riley-Day Sendomu
• Ortostatik Hipotansiyon	• Menkes Hastalığı
• Parkinson Hastalığı	• Multiple Sclerosis
• Alzheimer Hastalığı	• Kas Distrofileri
• Diğer Demans Nedenleri	
• Anksiyete ve Ajitasyon	

Kolajen Metabolizması Hastalıkları	
• Ehler Danlos Sendromu	• Marfan Sendromu
• Homosistinüri	• Osteogenesis Imperfecta
Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar	
• Romatoid Artrit	• Sarkoidoz
• Ankilozan Spondilit	• Sistemik Lupus Eritomatozus
Hematolojik Hastalıklar	
• Hemofili	• MM ve diğer Monoklonal Gamopatiler
• Sistemik Mastositoz	• Lösemi ve Lenfoma
• Talasemi	• Oral Hücreli Anemi
Diğer Nedenler	
• İleri Yaş	• Turner Sendromu
• AIDS/HIV	• Klinefelter Sendromu
• Amiloidoz	• Majör Depresyon
• KOAH	• Son Dönem Böbrek Yetmezliği
• Konjestif Kalp Yetmezliği	• Postransplant Kemik Hastalığı
• Kronik Metabolik Asidoz	
Yaşam Tarzı İle İlgili Nedenler	
• Yetersiz Fiziksel Aktivite	• Sigara Kullanımı (aktif veya pasif)
• Düşük Vücut Kitle İndeksi	• İmmobilizasyon
• 3'ten Fazla Doğum Yapmış Olmak	• Alkolizm (3 birim ² ve üzeri)
• 1 Yıldan Fazla Emzirme Süresi Olması	• Dehidratasyon

AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*); HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı; MM: Multiple Myelom

² Bir birim alkol: 8-10gr, 10ml alkol. 3 birim alkol: Standart bir bira bardağına (285ml), orta büyüklükte bir kadeh şaraba (120ml) eşdeğerdedir.

EK-2. Kırık Riski Değerlendirme Aracı (*Fracture Risk Assessment Tool, FRAX®*) ile 10 Yıllık Kırık Riski Hesaplanması (40)

<p>1. Yaş (40-90 yaş arası)</p> <p><u>Açıklama:</u> Model 40 ile 90 arası yaşları kabul etmektedir. Eğer bunlardan düşük veya yüksek yaş girilirse, program sırasıyla 40 yaş ve 90 yaştaki olasılıkları hesaplayacaktır.</p>
<p>2. Cinsiyet (Erkek/Kadın)</p>
<p>3. Vücut ağırlığı (kg):</p>
<p>4. Boy (cm):</p>
<p>5. Geçirilmiş kırık öyküsü (Klinik ve asemptomatik kırıklar dahil) (Evet/Hayır)</p> <p><u>Açıklama:</u> Geçirilmiş bir kırık, daha doğru olarak ifade edilirse; erişkin yaşam sırasında kendiliğinden oluşan bir kırığı veya sağlıklı bir bireyde kırıkla sonuçlanmayacak bir travmadan kaynaklanan bir kırığı işaret etmektedir.</p>
<p>6. Ebeveynde kalça kırığı öyküsü (Evet/Hayır)</p>
<p>7. Mevcut sigara kullanımı (Evet/Hayır)</p>
<p>8. Glukokortikoid kullanımı (Evet/Hayır)</p> <p><u>Açıklama:</u> Eğer hasta halen oral yolla glukokortikoid kullanıyorsa veya günde 5 mg veya daha yüksek dozda prednizolonu (veya diğer glukokortikoidlerin eşdeğer dozlarını) 3 aydan daha uzun süreyle oral yolla kullanmışsa; 'evet' olarak giriş yapınız.</p>
<p>9. Romatoid Artrit tanısı (Evet/Hayır)</p> <p><u>Açıklama:</u> Doktor tarafından tanı konulmuş bir romatoid artrit teşhisi varsa, evet olarak giriş yapınız.</p>
<p>10. Sekonder Osteoporoz (Evet/Hayır)</p> <p><u>Açıklama:</u> Bunlar arasında Tip 1 (insüline bağımlı) diyabet, erişkinde osteogenesis imperfekta, tedavi edilmemiş uzun süredir mevcut olan hipertiroidizm, hipogonadizm veya erken menopoz (45 yaş öncesi), kronik malnütrisyon veya malabsorpsiyon ve kronik karaciğer hastalığı yer almaktadır.</p>
<p>11. Alkol tüketimi, günde 3 birim ve üzeri (Evet/Hayır)</p> <p><u>Açıklama:</u> Bir birim alkol, 8 ila 10 g arasında değişen miktarlarda, değişik ülkelerde hafif farklılıklar gösterir. Bu miktar, standart bir bira bardağına (285 ml), alkollü içkilerin tek bir ölçüğüne (30 ml) orta büyüklükte bir kadeh şaraba (120 ml), 1 ölçek aperitif (60 ml) eşdeğerdedir.</p>
<p>12. Femur Boynu KMY (g/cm²)</p> <p><u>Açıklama:</u> FRAX® için referans teknoloji DXA ve referans bölge femur boynudur. T-skorları, NHANES veritabanından 20-29 yaş arası beyaz ırktan kadınlar için alınan referans değerlerine dayanmaktadır. Erkekler için de aynı mutlak değerler kullanılır.</p>

EK-3. Ulusal Osteoporoz Vakfı (*National Osteoporosis Foundation, NOF*) ve Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (*International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) Tarafından Belirlenen, Osteoporoz Açısından Tedavi Almamış Olarak Kabul Edilen Hastalar (249).

1. Son 1 yıl içerisinde östrojen/hormon replasman tedavisi (HRT) ya da östrojen agonist/antagonist (önceden bilinen adıyla selektif östrojen reseptör modölatörü, SERM) almamış olan hastalar
2. Son 1 yıl içerisinde kalsitonin almamış olan hastalar
3. Son 1 yıl içerisinde teriparatid, abaloparatid almamış olan hastalar
4. Son 1 yıl içerisinde denosumab almamış olan hastalar
5. Son 2 yıl içerisinde bisfosfonat almamış olan hastalar
6. Son 2 yıl içerisinde oral bisfosfonat 2 aydan az kullanmış olan hastalar

Not: Kalsiyum ve D vitamini replasmanları bu şartlarda tedavi olarak sayılmamaktadır.

EK-4. Veri Toplama Formu

Hasta Adı Soyadı ve Dosya Numarası
Hastanın Cinsiyeti
Hastanın Verilerin Toplandığı Yıldaki Yaşı
Hastanın Eğitim Düzeyi
Hastanın Medeni Durumu
Yaşadığı Ortam: Yalnız/Partnerle (Akrabalarla/Bakıcı)/Bakımevinde
Hastanın Çocuk Sayısı
Hastanın Boyu (cm)
Hastanın Kilosu (kg)
Hastanın Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)
IV Zoledronik Asit Verilme Tarihi
Hastanın KMD ile Tanı Tarihi
Hastanın KMD ile Kontrol Tarihi
Sekonder OP var mı? varsa nedenini yazınız.
Tip 2 Diabetes mellitus (var/yok)
Diyabet komplikasyonları: retinopati, nöropati, nefropati, SVO, KAH, PAH, diyabetik ayak (var/yok)
Diyabet komplikasyonları varsa hangisi?
Hipotiroidi (var/yok)
Hipertiroidi (var/yok)
Kronik Böbrek Hastalığı (var/yok)
Hipertansiyon (var/yok)
Hiperlipidemi (Var/Yok)
Periferik Arter Hastalığı
Koroner Arter Hastalığı (var/yok)
Konjestif Kalp Yetmezliği (var/yok)
Kalp Kapak Hastalıkları (var/yok)
Aritmi (var/yok)
Serebrovasküler Olay Öyküsü (var/yok)
Serebrovasküler Olay Sonrası Sekel Durumu
Romatoid Artrit (var/yok)
Diğer Romatolojik Hastalıklar (var/yok)
Aktif Kanser (var/yok)
Hematolojik Malignite Varlığı
Metastatik Kanser Varlığı
Kanser Öyküsü (var/yok)
Kronik Karaciğer Hastalığı (var/yok)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) (var/yok)
Astım (var/yok)
Alzheimer Demansı (var/yok)
Parkinson Demansı (var/yok)
Diğer Demans Nedeni Hastalıklar
DPDS: Davranışsal ve Psikolojik Demans Semptomları (var/yok)
Depresyon (var/yok)
HIV Pozitifliği
Benign Prostat Hiperplazisi
Diğer Komorbiditeler
Charlson'ın Komorbidite İndeksi (<i>Charlson Comorbidity Index, CCI</i>)
Tedavi Başlangıcında Sistolik Kan basıncı Ölçümü (Ofis ölçümü)
Tedavi Başlangıcında Diastolik Kan basıncı Ölçümü (Ofis ölçümü)
Sigara Kullanımı (paket x yıl)

Alkol kullanımı, günlük 3 birim ve üzeri (var/yok)
Düzenli NSAID Kullanımı (var/yok)
Glukokortikoid Kullanımı (var/yok)
Anjiyotensin Konvertaz Enzim İnhibitörü (ACEi) Kullanımı (var/yok)
Aldosteron Reseptör Blokörü (ARB) Kullanımı (var/yok)
Kalsiyum Kanal Blokörü (CCB) Kullanımı (var/yok)
Alfa-bloker Kullanımı (var/yok)
Beta-bloker Kullanımı (var/yok)
Diltizem/Verapamil Kullanımı (var/yok)
Metformin Kullanımı (var/yok)
Sulfonilüre (SU) Kullanımı (var/yok)
Glukagon Benzeri Peptid Analogu (GLP-1) Kullanımı (var/yok)
Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü (DPP-4i) Kullanımı (var/yok)
Thiazolidinone Kullanımı (var/yok)
İnsülin Kullanımı (bazal, bazal-bolus, mix) (var/yok)
Tiazid Diüretik Kullanımı(var/yok)
Loop Diüretik (Furosemid, İndapamid) Kullanımı (var/yok)
Statin Kullanımı (var/yok)
Anti-agregan (ASA, Klopidoğrel vs) Kullanımı (var/yok)
Antikoagulan (enoksaparin, rivaroksaban vs) Kullanımı (var/yok)
İnhaler (SAMA, SABA, LAMA, LABA) Kullanımı (var/yok)
İnhale Glukokortikoid Kullanımı (var/yok)
Proton Pompası İnhibitörü Kullanımı (var/yok)
Antidepresan Kullanımı (var/yok)
Antidepresan Kullanımı varsa türü
Andi-demans ilaç kullanımı (var/yok)
Andi-demans ilaç kullanımı varsa türü
Levotiroksin Kullanımı (var/yok)
Diğer İlaç Kullanımı
Tedavi Başlangıcında Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA®-SF)
Tedavi Başlangıcında Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Katz'ın GYAÖ)
Tedavi Başlangıcında Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ)
Tedavi Sonrasında Mini Mental Durum Ölçeği Skoru
Tedavi Başlangıcında Klinik Kırılganlık Ölçeği (CFS)
Tedavi Başlangıcında Yesevage Depresyon Skoru
Tedavi Sonrasında Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA®-SF)
Tedavi Sonrasında Tedavi Başlangıcında Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Katz'ın GYAÖ)
Tedavi Sonrasında Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ)
Tedavi Başlangıcında Mini Mental Durum Ölçeği Skoru
Tedavi Sonrasında Klinik Kırılganlık Ölçeği (CFS)
Tedavi Sonrasında Yesevage Depresyon Skoru
Handgrip Skoru
Kronik Böbrek Hastalığı Evresi
Tedavi Başlangıcında Ejeksiyon Fraksiyonu
Tedavi başlangıcı L1 BMD
Tedavi başlangıcı L2 BMD
Tedavi başlangıcı L3 BMD
Tedavi başlangıcı L4 BMD
Tedavi başlangıcı L1-4 BMD
Tedavi başlangıcı L1 T Skoru
Tedavi başlangıcı L2 T Skoru
Tedavi başlangıcı L3 T Skoru

Tedavi başlangıcı L4 T Skoru
Tedavi başlangıcı L1-4 T Skoru
Tedavi başlangıcı Femur Boyun BMD
Tedavi başlangıcı Femur Üst Boyun BMD
Tedavi başlangıcı Femur Wards BMD
Tedavi başlangıcı Femur Trokanter BMD
Tedavi başlangıcı Femur Total BMD
Tedavi başlangıcı Femur Boyun T Skoru
Tedavi başlangıcı Femur Üst Boyun T Skoru
Tedavi başlangıcı Femur Wards T Skoru
Tedavi başlangıcı Femur Trokanter T Skoru
Tedavi başlangıcı Femur Total T Skoru
Tedavi başlangıcı torakolomber grafi (var/yok)
Tedavi başlangıcı torakolomber grafi varsa çökme kırığı (var/yok)
Tedavi başlanması öncesi düşme, düşme varsa sayısı
Tedavi başlanması öncesi kırık, kırık varsa sayısı ve türü
Tedavi başlarken FRAX ile 10 Yıllık Kalça Kırığı Riski Skoru
Tedavi başlarken FRAX ile 10 Yıllık Majör Kırık Riski Skoru
Tedavi Sonrası L1 BMD
Tedavi Sonrası L2 BMD
Tedavi Sonrası L3 BMD
Tedavi Sonrası L4 BMD
Tedavi Sonrası L1-4 BMD
Tedavi Sonrası L1 T Skoru
Tedavi Sonrası L2 T Skoru
Tedavi Sonrası L3 T Skoru
Tedavi Sonrası L4 T Skoru
Tedavi Sonrası L1-4 T Skoru
Tedavi Sonrası Femur Boyun BMD
Tedavi Sonrası Femur Üst Boyun BMD
Tedavi Sonrası Femur Wards BMD
Tedavi Sonrası Femur Trokanter BMD
Tedavi Sonrası Femur Şaft BMD
Tedavi Sonrası Femur Total BMD
Tedavi Sonrası Femur Boyun T Skoru
Tedavi Sonrası Femur Üst Boyun T Skoru
Tedavi Sonrası Femur Wards T Skoru
Tedavi Sonrası Femur Trokanter T Skoru
Tedavi Sonrası Femur Total T Skoru
Tedavi kontrol torakolomber grafi (var/yok)
Tedavi sonrası yeni oluşan çökme kırığı
Tedavi sonrası düşme, düşme varsa sayısı
Tedavi başlanması sonrası kırık öyküsü, kırık varsa sayısı ve türü
Tedavi sonrası FRAX ile 10 Yıllık Kalça Kırığı Riski Skoru
Tedavi sonrası FRAX ile 10 Yıllık Majör Kırık Riski Skoru
Tedavi başlarken 25-(OH)VitD düzeyi
Tedavi sonrası 25-(OH)VitD düzeyi
Tedavi başlangıcında Glikozile Hemogloblin-HbA1c(%)
Tedavi Sonrası Glikozile Hemogloblin-HbA1c(%)
Tedavi Başlangıcında Açlık Kan Glukozu (mg/dl)
Tedavi Sonrası Açlık Kan Glukozu (mg/dl)

EK.5. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Kullanılan DXA Cihazının Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Standart Sapma ve En Küçük Anlamlı Değişiklik Verileri

Bölge	SD (g/cm²)	EKAD (g/cm²)
L1-L4	0,010	0,0277
Femur Boyun	0,014	0,0388
Femur Total	0,012	0,0332

En küçük anlamlı değişiklik (EKAD), her cihaz için o bölgenin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin standart deviasyon (SD) değerinin 2,77 ile çarpılması ile elde edilir. Bulunan değerden fazla KMY değişimi olması halinde bu değişim %95 güven aralığı ile anlamlı kabul edilir.

EK-6. Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson's Comorbidity Index, CCI)

Değişken	Tanım	Puan
Myokardiyal Enfarktüs	Kesin veya olası MI öyküsü (EKG değişiklikleri ve/veya enzim değişiklikleri)	1
Konjestif Kalp Yetmezliği	Dijitalere, diüretiklere veya ard yük azaltıcı ajanlara cevap veren efor dispnesi ya da paroksizmal nokturnal dispne	1
Periferik Damar Hastalığı	Intermitan kladikasyo ya da kronik arteriyel yetmezlik için geçirilmiş operasyon öyküsü ya da kangren öyküsü ya da akut arteriyel yetmezlik ya da tedavi edilmemiş torasik/abdominal anevrizma (≥6cm)	1
Serebrovasküler olay ya da Geçici İskemik Atak	-	1
Demans	-	1
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	-	1
Bağ Doku Hastalığı	-	1
Peptik ülser	Ülser hastalığı için herhangi bir tedavi öyküsü veya ülser kanaması öyküsü	1
Hafif Karaciğer Hastalığı	Hafif = kronik hepatit (veya portal hipertansiyonu olmayan siroz)	1
Komplikasyonsuz Diyabet	-	1
Hemipleji	-	2
Orta-şiddetli kronik böbrek hastalığı	Şiddetli = diyalizde, böbrek nakli sonrası durum, üremi Orta = kreatinin >3 mg/dL (0.27 mmol/L)	2
Uç organ hasarı olan diyabet	-	2
Lokalize solid tümör	-	2
Lösemi	-	2
Lenfoma	-	2
Orta -şiddetli karaciğer hastalığı	Şiddetli = siroz ve varis kanaması öyküsü olan portal hipertansiyon (PHT) Orta = siroz ve PHT, ancak varis kanaması öyküsü yok	3
Metastatik solid tümör	-	6
AIDS* (Akkiz immün yetmezlik sendromu)	-	6

50 yaş ve üzeri her dekad için ek olarak 1 puan eklenir. Toplam puan bir eşitlik ile hesaplanarak 10 yıllık mortalite riski verilir.

* Bu veriler, 1987'de, etkili antiretroviral tedavinin yaygın olarak bulunmasından önceki orijinal Charlson çalışmasından alınmıştır.

EK-7. Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA®-SF) (Mini-Nutritional Assessment-Short Form, MNA-SF)

	0	1	2	3	Puan
BMI	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	Yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (Sindirim problemi, çiğneme veya yutma problemi)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	iştah iyi		
Toplam Puan					/14

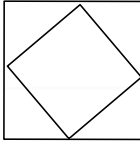
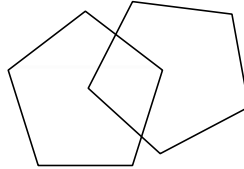
EK-8. Katz'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Katz'ın GYAÖ) (Katz Activities of Daily Living Scale)

	Bağımsız (1)	Bağımlı (0)
Etkinlikler	Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK.	Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR.
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sirt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremitte vb.) yıkanması için yardım alıyor.	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor.
Giyinme	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
Tuvalet yapma	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor.
Transfer	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı.
Kontinans	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut.
Beslenme	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç.
Toplam Puan: /6		

**EK-9. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ)
(Lawton-Brody Instrumental Activities Of Daily Living Scale)**

Telefonu Kullanabilme	Puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
Alışveriş	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
Yemek Hazırlama	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
Ev Temizliği	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
Çamaşır	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
Yolculuk	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İlaçlarını Kullanabilme Sorumluluğu	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
Mali İşler	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam Puan	/8

EK-10. Mini-Mental Durum Testi (MMDT) (Mini-Mental State Examination, MMSE)

	Soru	Cevap	Puan
Oryantasyon	Tarih		1
	Gün		1
	Ay		1
	Mevsim		1
	Yıl		1
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1
	Kaçıncı kattayız		1
	Bulduğunuz şehrin adı		1
	Ülkenin adı		1
	Cumhurbaşkanımızın adı		1
Hafıza (Kayıt Etme)	Şu kelimeleri tekrarlayın: Mavi, Şahin, lale		
	Hemen hatırlama		3
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın. Kaç tekrarda öğrendi? (Skor yok)		
Dikkat ve Hesaplama	100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 veya Dünya kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele (Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır)		5
Hatırlama	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırlama		3
Lisan	Gösterilen cisimlerin adları Kalem, Saat		1
	Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste "Sen gidersen, ben de giderim"		1
Motor Fonksiyon ve Algılama	Verilen direktifleri izleme Kağıdı sağ elinle al ikiye katla Masaya koy		1
	Alttaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste (Eğitimsiz ise testi yapan okur, hasta söyleneni yapar) Gözlerini kapa		1
	Alttaki bölüme bir cümle yazmasını iste, Eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler		1
	Alttaki şekli kopye etmesini iste, Eğitimsiz ise, içiçe iki kare şekli çizdirilir		1
	 		
Toplam Puan			30





EK-11. Yesavage Depresyon Skalası




Aşğıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.		Cevap	Puan
1.	Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	Hayır	1
2.	Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	Evet	1
3.	Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1
4.	Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	Evet	1
5.	Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	Hayır	1
6.	Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	Evet	1
7.	Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	Hayır	1
8.	Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	Evet	1
9.	Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1
10.	Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	Evet	1
11.	Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	Hayır	1
12.	Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	Evet	1
13.	Enerji dolu musunuz?	Hayır	1
14.	Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	Evet	1
15.	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	Evet	1
Toplam			/15

EK-12. Klinik Kırılganlık Ölçeği (CFS) (Clinical Frailty Scale, CFS) ve Yeni Versiyonunun İngilizce Açıklamalı Şekli

	1 Çok zinde-Dinç - aktif, enerji dolu, motive olan kişiler. Bu kişiler sıklıkla düzenli egzersiz yaparlar. Kendi yaşları arasında en dinç olan kişilerdir.		6 Orta Derece Kırılgan -Ev dışı aktivitelerinin tamamında ve ev içi temizlik işlerinde tamamen bağımlı. Genellikle merdiven çıkması sorunlu, destekli banyo yapan ve giyinme konusunda minimal yardım ihtiyacı olabilecek kişilerdir.
	2 İyi - Aktif hastalık semptomu olmayan fakat 1. Kategorideki kişilerden daha az dinç; sıklıkla egzersiz yaparlar veya ara sıra çok aktiftirler. Örn: mevsimsel		7 Aşırı Kırılgan - herhangi bir sebepten dolayı (fiziksel veya kognitif) kişisel bakım için tamamen başkasına bağımlı. Bununla birlikte stabil görünümde veya ölüm riski yüksek olmayan kişiler (6 ay içinde)
	3 İyi idare edebilir - Medikal sorunları kontrol altında olan, düzenli yürüyüş dışında aktif olmayan kişilerdir.		8 Çok Aşırı Kırılgan - Tamamen bağımlı, ömrünün sonuna yakın kişiler. Tipik olarak hafif bir hastalığı bile atlatamayacak kişilerdir.
	4 Kolay incinebilir - Günlük işlerinde bağımsız olmasına rağmen hastalık semptomlarından dolayı hareketleri kısıtlıdır. Genellikle yakınmaları 'yavaşlık' ve 'gün boyu yorgunluk hissi' dir.		9 Terminal Hastalık - Ömrünün sonuna yakın olan kişiler. Bu kategori kırılganlık olmadan da 6 aydan daha kısa yaşam beklentisi olanlar için
	5 Hafif kırılgan -Hareketlerde daha belirgin olan yavaşlama, enstrümental günlük yaşam aktivitesinde (finansal konular, transfer, ağır ev işleri, ilaç kullanımı) yardıma ihtiyaç duyma.	<p>-Demansı olanlar hastalarda kırılganlık değerlendirilmesi: Kırılganlık derecesi ile demans derecesi benzerdir.</p> <p>-Hafif demans durumundaki genel semptomlar, yakın zamanlı olayın kendisini hatırlasa da detayları unutma, aynı soruları/hikayeyi tekrarlama, sosyal geri çekilme</p> <p>-Orta evre demans durumunda, eski olaylar hatırlansa da yakın dönem hafıza ciddi olarak bozulmuştur. Destekleme ile kişisel bakım yapılabilir.</p> <p>-İleri evre demans durumunda, kişisel bakım desteksiz yapılamaz.</p>	

CLINICAL FRAILTY SCALE

	1	VERY FIT	People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	2	FIT	People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g., seasonally.
	3	MANAGING WELL	People whose medical problems are well controlled, even if occasionally symptomatic, but often are not regularly active beyond routine walking.
	4	LIVING WITH VERY MILD FRAILTY	Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	5	LIVING WITH MILD FRAILTY	People who often have more evident slowing, and need help with high order instrumental activities of daily living (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.

	6	LIVING WITH MODERATE FRAILTY	People who need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	7	LIVING WITH SEVERE FRAILTY	Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	8	LIVING WITH VERY SEVERE FRAILTY	Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9	TERMINALLY ILL	Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise living with severe frailty. (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

SCORING FRAILTY IN PEOPLE WITH DEMENTIA

The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting. In severe dementia, they cannot do personal care without help. In very severe dementia they are often bedfast. Many are virtually mute.



Clinical Frailty Scale ©2005-2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicine.ca
Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

EK-13. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu











Sayı : 16969557-1469

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 29 HAZİRAN 2021 SALI
Toplantı No : 2021/13
Proje No : GO 21/769(Değerlendirme Tarihi: 29.06.2021)
Karar No : 2021/13-86

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Serdar CEYLAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Berşan ÖZCAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 21/769 kayıt numaralı "*Osteoporotik Geriatrik Hastalarda İntravenöz Zoledronik Asit Tedavisine Cevapta Komorbidite, İlaç ve Kırılganlık Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Eylül 2010-31 Mayıs 2021 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 30 Haziran 2021-30 Haziran 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- | | | | |
|--|----------|---|-------|
| 1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN  | (Başkan) | 7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR  | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN  | (Üye) | 8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK  | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK  | (Üye) | 9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ  | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER  | (Üye) | 10. Dr. Öğr. Üyesi Mütge DEMİR  | (Üye) |
| 5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN  | (Üye) | 11. Av. Serap MORALIOĞLU | (Üye) |
| 6. Doç. Dr. Can Ebru KURT  | (Üye) | | |

EK-14. İ Hastalıkları Uzmanlık Tezi Orijinallik Raporu

10. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	Berşan ÖZCAN
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	1993/Malatya
HALEN GÖREVİ: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi	
YAZIŞMA ADRESİ: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hacettepe Mah. A. Adnan Saygun Cd. 06230 Altındağ/Ankara	
TELEFON: 0 (533) 275 76 88 – 0 (312) 305 11 48	
E-MAIL: bersanozcan@gmail.com, bersanozcan@hacettepe.edu.tr	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2011-2017		Hacettepe Üniversitesi	Tıp Fakültesi
2018-		Hacettepe Üniversitesi	İç Hastalıkları AD

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2018-	Arş. Gör.	İç Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi