

Osteoporozda Değişik Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması

Comparison of Different Treatment Protocols in Osteoporosis

Ali Aydeniz*, Mustafa Güler**, Ö.Faruk Şendur*

ÖZET

Bu çalışmada amacımız osteoporoz tedavisinde kullanılan değişik tedavilerin etkinliğini karşılaştırmaktır. Bu nedenle postmenopozal osteoporoz tanısı almış 153 hasta 4 gruba ayrıldı ve 4 farklı tedavi seçeneği 1 yıl süre için uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunluğu DEXA yöntemi ile ölçüldü. 4 grupta da kemik mineral yoğunluğunda artma saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu nedenle hastanın tercihi, yan etkiler ve maliyetin ilaç seçiminde yönlendirici etkisi olduğu kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, Tedavi

SUMMARY

The aim of this study was to compare the effectiveness of different medical treatment protocols in osteoporosis. For this purpose 153 postmenopausal women who were diagnosed as osteoporosis were randomly divided into 4 groups and given different medical treatments for 1 year period. Before and after the treatment bone mineral density was measured. Bone mineral density increased in all 4 groups after treatment. But increment in the groups was not statistically different from each other. As a result we concluded that patients choice, side effects and cost must be regarded for drug preference.

Key words: Osteoporosis, Treatment

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kırılabilirliğin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Hastalığın ileri evrelerinde bel ağrısı, fraktürler, boy kısalması, iskelet deformiteleri (kifoz ya da kifoskolyoz), boyun ağrısı (servikal lordozun artması nedeniyle), abdominal ağrı, barsak alışkanlıklarında değişimler ve nadiren kısıtlayıcı akciğer hastalıkları görülebilir (2-4). Postmenopozal beyaz ırk kadınlarının % 21-30'unda osteoporoz, % 51'inde ise düşük kemik kütlesi olduğu bildirilmiştir (5).

Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma kemik kırılabilirliğin en önemli risk faktörüdür(6). Osteoporoz günümüzde tedavi edilebilmektedir. Postmenopozal kadınlarda KMY düşük ve fraktür riski

varsa ilaç tedavisi önerilmektedir (5). Osteoporoz tedavisinde amaç sadece semptomatik olarak ağrıyı azaltmak değil, mekanik dayanıklılığı olan kemik kütlesini artırmak ve kırık eşliğinin üzerine çıkarmaktır. Bu yolla osteoporozun önlenmesi ve sürecin geri döndürülmesi ve sonuçta yaşam kalitesinin artırılması amaçlanır (7). Osteoporozun medikal tedavisi geleneksel olarak kalsiyum, D vitamini, bifosfonatlar ve kalsitoninlerle yapılmaktadır. Kemik ana yapı taşlarını kollagen ve kalsiyum oluşturmaktadır. Günlük diyetle 800 mg üzerinde kalsiyum alımı olası değildir (8). Ayrıca gıdalardan alınan kalsiyumun biyoyararlanımı yaklaşık % 30'dur. Kadınların özellikle perimenopozal dönemde kalsiyum alımı daha da az olmaktadır (9,10). Bu nedenle osteoporoz tedavisinde ek kalsiyum verilmesi önerilmektedir. Bifosfonatlar pirofosfatların stabil analoglarıdır. Kemik apetitlerine güçlü afini-

(*) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Karadeniz Teknik Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

te gösterirler. Osteoklastların aktivitelerini azaltıp, apoptozlarını artırır (11). Kalsitonin 32-aminoasidden oluşan doğal bir peptiddir. Spesifik reseptörler üzerinden etkisini göstererek osteoklastik aktiviteyi güçlü şekilde önler. Uzun yıllardır osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (12,13). Vitamin D kalsiyum ve fosforun barsaklardan ve kalsiyumun böbreklerden emilimini artırır. Bu nedenle kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur (6). Bu çalışmada, osteoporoz tedavisinde kullanılan değişik tedavi protokollerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

1998-1999 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğinde osteoporoz tanısı alan 153 kadın hasta çalışmaya alındı. Her olgunun öyküsü alındı ve fizik bakışı yapıldı. Hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri istendi. Laboratuvar incelemelerinde romatolojik ve diğer hastalıkları dışlamak için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, BUN, açlık kan şekeri, kreatinin, ürik asid, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfora bakıldı. Kronik hastalığı olan (kronik hepatit, renal hastalık, malignansi, enflamatuvar barsak hastalığı, paratiroid disfonksiyonu, adrenal ve solunum yolu rahatsızlıkları, hipertiroidi) olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastalara öykülerinde yaş, kilosu, boyu, mesleği, kaç yıldır menopozda olduğu, geçirdiği ve geçirmekte olduğu hastalıklar, kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçlar, alışkanlıkları, doğum sayısı ve kırık öyküsü soruldu. Ölçüm lomber omurgadan antero-posterior olarak Hologic 2000 DEXA cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçüm L5 düzeyinden başlatıldı ve serbest kotlar görüntüye girinceye kadar L1, L2, L3, L4 vertebra- rı içine alacak şekilde sürdürüldü. Hastanın kemik yoğunluğu T skoru (30 yaş) ve Z skor (kendi yaş grubu) ile karşılaştırıldı. Çekim süresi yaklaşık olarak 2 dakika ve alınan radyasyon dozu 3 mremden azdı.

KMY ölçümü sonucu osteoporoz tanısı alan ve eşlik eden başka hastalığı bulunmayan 153 hasta rastgele 4 gruba ayrıldı. Hastalara bir yıl süre için aşağıdaki medikal tedavilerden biri uygulandı. Hastalardan 1. gruba, kalsitonin nasal sprey 200 IU/gün ve 1000 mg/gün elementer kalsiyum 2. gruba, alendronat 10 mg/gün ve 1000 mg/gün elementer kalsiyum, 3. gruba, etidronat disodyum

400 mg/gün 15 gün, daha sonra 2.5 ay süreyle 1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol) 0.50 mcg/gün ve 1000 mg/gün elementer kalsiyum, (siklus 3 aylık periyodlarla 4 kez tekrarlandı) ve 4. gruba ise kalsitonin nasal sprey 200 IU/gün, 1a hidroksi vitamin D (alfakalsidiol) 0.50 mcg/gün ve 1000 mg/gün elementer kalsiyum uygulandı.

Medikal tedavinin yanında hastalara egzersizin önemi vurgulandı, yürüme koşma ve yüzme gibi egzersizler önerildi, bel ve sırt için izometrik germe egzersizleri gösterildi.

Hastalar 6 aylık periyodlar şeklinde kontrole çağrıldı. 6. ayda laboratuvar tetkikleri tekrarlandı. Hastaların yakınmalarında artma yada azalma not edildi. Ayrıca kapsamlı fizik inceleme yapıldı. Bir yılı dolduran hastaların KMY ölçümü yinelenildi.

Verilerin istatistiksel analizinde yaş, t ve z değerleri gibi ölçümsel değerler açısından 4 tedavi grubu tek yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Her bir gruptaki bireylerin tedaviden yararlanma düzeylerini değerlendirmek için tedavinin başlangıcındaki ve kontroldeki değerleri paired-t test kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler (Ortalama±standart sapma) olarak ifade edildi.

BULGULAR

Hastalardan hiçbirinde ilaçların bırakılmasını gerektirebilecek ciddi yan etki gözlemlenmedi. Grupların yaş ortalaması dağılımı benzerdi. Hastaların yaş ortalaması tablo 1'de verilmiştir. Tedavi öncesi her 4 grupta DEXA ile değerlendirilen kemik yoğunlukları istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Grupların tedavi öncesi ve sonrası vertebra T ve Z değerleri tablo 2'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

İnsan ömrünün uzamasıyla bir yaşlılık hastalığı olarak bilinen osteoporoz önem kazanmıştır. Ülkemizde ve özellikle de Doğu Karadeniz Bölgesinde, iklim koşulları, beslenme yetersizliği, kadınların yo-

Tablo 1: Grupların yaş ortalaması.

Gruplar	Yaş ortalaması	P değeri
1	63,47±5,92	p<0.05
2	64,00±8,31	p<0.05
3	61,03±8,50	p<0.05
4	63,79±7,20	p<0.05

ğün ve zor çalışma koşulları nedeniyle osteoporoz sık görülmektedir.

Osteoporoz tedavisinde uygulanan medikal tedavilerin kemik mineral yoğunluğunu artırma etkileri konusunda sayısız yayın bulunmaktadır. Bu çalışmamızda osteoporozun medikal tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini karşılaştırmak için 153 postmenopozal kadın hasta tedavi edildi. Hastalar 4 değişik tedavi gruplarından birine alındı.

200 IU/gün intranasal kalsitonin ve 1000 mg oral elementer kalsiyum verilen 1. grupta 1 yıllık tedavi süresi sonunda KMY'da % 3.71 artış saptandı. Gennari 21 erken postmenopozal hastaya 200 IU intranasal kalsitonin ve 1000 mg oral elementer kalsiyum uygulamış ve bir yıl sonunda KMY'de % 3,3 artış saptamıştır (14). Thamsborg'da çalışmasında 200 IU kalsitonini uygulamasının KMY'nu plaseboya oranla belirgin artırdığını (%3,2) bildirmiştir (15). Mazzuoli ve ark. yüksek kemik döngülü postmenopozal hastaya 100 IU kalsitonin uygulamış ve KMY'de % 8,4 artış saptamış ve kalsitoninin özellikle yüksek döngülü osteoporoz olgularında çok daha etkin olduğunu göstermişlerdir (16).

2. hasta grubumuzda (alendronat+kalsiyum) 1 yıl sonunda ölçülen KMY'da % 2.95 artış saptandı. Pols ve arkadaşları alendronat ve kalsiyumun osteoporozdaki yerini araştırmak için 34 ülke 153 merkezde postmenopozal 1908 osteoporotik kadın hasta üzerinde çalışmışlardır. Hastalar iki gruba ayrılmış, 950 kişiye alendronat 10 mg, 958 kişiye plasebo verilmiş, ayrıca tüm hastalara 500 mg oral elementer kalsiyum verilmiştir. 1 yıl sonra KMY'da omurgada %4.9 artış saptarken, yan etkileri plaseboya benzer bulmuşlardır (17). Alendronatin uzun süreli kullanımındaki güvenilirlik ve tolerabilite Tucci tarafından araştırılmıştır. 478 postmenopozal hasta 2 gruba ayrılarak plasebo kontrollü çalışma yapılmış, 1 gruba alendronat 10 mg ve oral kalsiyum 1000 mg, diğer gruba sadece 1000 mg oral kalsiyum verilmiş ve hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. 3 yıl sonunda tedavi grubunda

KMY'da omurgada % 9.6 artış saptanırken, plaseboda ise % 0.8-1.6 azalma görülmüştür. Yan etkiler plaseboya benzer bulunmuştur (18). Adachi ve arkadaşları 2027 postmenopozal hastaya 2 yıl boyunca alendronat 10 mg ve oral elementer kalsiyum uygulamış ve omurga KMY'da % 3.7 artış bulmuşlardır. Plasebo grubunda ise % 1.6 azalma olmuştur. Alendronat iyi tolere edilmiştir. Ayrıca fraktür riskini % 50 oranında azalttığı bildirilmektedir (19).

3. grupta (etidronat+ kalsitriol+kalsiyum) alan 42 hastada 1 yıl sonunda KMY'da % 3.61 artış bulduk. Terranova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşları 53-66 arası değişen 32 postmenopozal hasta 2 gruba ayrılmış, 1 gruba 14 gün etidronat (400mg) izleyen 76 gün 500 mg oral elementer kalsiyum verilerek, bu siklus 1 yıl uygulanmış, plasebo grubuna ise tedavi verilmemiştir, 1 yıl sonunda KMY'da %5.6 artış bulunurken kontrol grubunda değişme olmamıştır. Tedavi süresince belirgin yan etki olmamıştır. Benzer bir çalışmada Watts siklusu 2 yıl sürede uygulamış ve KMY'da % 4.2 artış bulunmuştur (20).

4. grupta (kalsitonin+alfakalsidol+kalsiyum) 1 yıllık tedavi süresi sonunda KMY'da %2.55 artış bulunmuştur. KMY'de artışın diğer gruplardan istatistiksel farkı yoktu. Kalsitonin ve oral elementer kalsiyum tedavisine kalsitriol eklenmesinin ilk bakışta KMY'da daha fazla artış sağlaması beklenirken, bunun ek yarar sağlamadığı görüldü. Eriksson ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada 22 ileri osteoporozu olan vaka 2 gruba ayrılmış, 1 gruba (12 kişi) 50 IU nazal kalsitonin, 500 mg oral elementer kalsiyum ve 0.5 mcg kalsitriol uygulanmış, diğer gruba ise (10 kişi) sadece kalsiyum ve kalsitonin 2 yıl sürede uygulanmış ve kombine tedavinin daha üstün olmadığı görülmüştür. Kalsitriolün paratiroid hormonunu baskılaması, kalsitonin etkisini artırmak yerine ters etkileşimle, kemik rezorpsiyonunu arttırabilmesi öne sürülmektedir (21). Gürlek ve arkadaşları 30 kadın hastayı (45-68 yaş) 3 gruba ayırmış. 1. gruba 14 gün 400

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası T ve Z değerleri.

Gruplar	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P değeri
	T skoru (%)	Z skoru (%)	T skoru (%)	Z skoru (%)	
1	64.3±7.1	78.3±10.0	67.7±7.6	82.0±9.7	0.000
2	66.4±8.3	78.6±11.0	68.9±9.4	81.6±11.9	0.000
3	65.6±6.7	77.7±9.7	68.4±5.4	81.3±8.8	0.024
4	65.1±8.4	77.2±10.6	67.3±9.3	79.8±11.1	0.005

mg/gün etidronat, daha sonra 60 gün 0.25 mg günde 2 kez kalsitriol, 2 gruba kalsitriol 0.25 mcg günde 2 kez, 3 gruba kalsitriol 0.25 mcg/gün ve 100 IU intranasal salmon kalsitonin 1 yıl süreyle uygulamışlar, 6. ve 12. aylarda KMY ölçümleri yapmışlar ve 3 grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (22). Yukarıda adı geçen tüm çalışmalarda belirtilen sonuçlar çalışmamızdakine benzerdir. Osteoporoz tedavisinde değişik tedavi protokollerinin birbirine üstünlükleri ileri sürülmüştür. Ancak yaptığımız çalışmada önerilen tedavi protokollerinin kemik mineral yoğunluğu artırmada ve klinik semptomların iyileşmesinde birbirlerine üstün olmadıkları sonucuna vardık. Bu nedenle hastanın tercihi, yan etkiler ve maliyetin ilaç seçiminde yönlendirici etkisi olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflaması. In:Gökçe-Kutsal Y.(ed) Modern Tıp Seminerleri: 19. Osteoporoz. Ankara, Güneş Kitabevi, 2001;1-5.
2. Michele R. Davidson CNM. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Women's Health* 2003;48:39-52.
3. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med* 1999;159: 1215-1220.
4. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc* 2000; 48:241-249.
5. Michael R. McClung MR. Prevention and management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17: 53-71.
6. Rodríguez-Martínez MA, García-Cohenb C. Role of Ca²⁺ and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2002;93:37-49.
7. Dequeker J, Gregory RM. Management of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology* 2nd ed. London Mosby 1998:8.39.1
8. Heaney RP. Effect of calcium on skeletal development, bone loss and risk of fractures. *Am J Med* 1991;91:23-28.
9. Reid IR. Osteoporosis: Non-HRT treatments. *Reviews in Gynaecological Practice* 2002;2:48-53.
10. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-174.
11. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Lancet* 2002;359:2018-2026.
12. Kanis JA. Calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002;30:65-66.
13. Body JJ. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;30:75-79.
14. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al. An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992;50:381-383.
15. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski E, et al. Effect of different doses of salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991;48:302-307.
16. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcrowd SIJ, et al. Intranasal salmon calcitonin for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6-11.
17. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass; Results of FOSIT study, Fosamax International Study Group. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-468.
18. Tucci JR, Tonino RP, Embey RD, et al. Effects of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
19. Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious non-hormonal therapy. *Can Fam Physician* 1998;44:327-332.
20. Terranova R, Luca S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with etidronate. *Minerva Med* 1999;90:85-90.
21. Eriksson SA, Lindgren JU. Combined treatment with calcitonin and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ for osteoporosis in women. *Calcif Tissue Int* 1993;53:26-28.
22. Gürlek A, Bayraktar M, Gedik O. Comparison of calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin-calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis. A prospective study. *Calcif Tissue Int* 1997;61:39-43.