

İleri Yaşta Antirezorptif Tedavinin Vertebra Dışı Kırık Oluşumundaki Etkinliği: Retrospektif Çalışma

Effectiveness of Antiresorptive Treatment on Formation of Nonvertebral Fracture in Old Age: A Retrospective Study

Hakan Tuna*, Ferda Özdemir*, Coşkun Zateri*, Hatice Gül**, Siranuş Kokino*

ÖZET

Ortalama insan ömrünün uzaması yaşlı nüfusu arttırmış ve postmenopozal osteoporotik kadınlarda senil osteoporozun eklenmesi ile kırık riski yükselmiştir. Bu durumun yaşlı kadın popülasyonunda sağlık bakım maliyetlerini ve özürüllüğü belirgin bir şekilde arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda risk faktörlerinin eşit olarak dağıldığını düşündüğümüz, antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan iki grup arasında vertebra dışı kırık oluşumu açısından fark olup olmadığını araştırdık. Birinci grup yaş ortalaması 73.7 olan 64 olgudan oluşan ve 3 ila 5 yıl süredir osteoporoz tedavisi görmekte olanlar ve ikinci grup ise yaş ortalaması 72.7 olan 28 olgudan oluşan ve osteoporoz tedavisi almamış olanlardan oluştu. Femur boynu t skorları dışında tüm bölgelerde antirezorptif tedavi kullanmayan grup lehine istatistiksel olarak anlamlılık içeren düşük değerler saptandı. Antirezorptif tedavi almayan grupta kırık oluşumunun yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayanlarda DEXA değerleri ile vertebra dışı kırık oluşumu arasındaki ilişkiyi saptama amacıyla yaptığımız çalışma, antirezorptif tedavi kullanımının kırık oluşumunu önlediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Antirezorptif tedavi, kırık riski

SUMMARY

Getting longer mean life span has made old population increase, and the risk of fracture is increased in women due to senile osteoporosis added on postmenopausal osteoporosis. It is known that this situation causes a significant increase in cost of health care and disability in elderly women. In this study we investigated whether there are differences in new nonvertebral fractures between two groups using and not using antiresorptive treatment. In both groups risk factors were equally distributed. The first group was composed of 64 women who had been using antiresorptive treatment for 3 to 5 years, the mean age of whom was 63.7, and the second group was composed of 28 women who had never used antiresorptive treatment with the mean age of 62.7. In all regions except for femur neck t scores, statistically significant low values had been determined in the group which had not used antiresorptive treatment. The fact that fracture was high in the group not using antiresorptive treatment was found to be statistically significant. This study in which we aimed to determine the relation between values of DEXA and fracture in groups using and not using antiresorptive treatment showed that antiresorptive treatment prevented formation of fracture.

Key words: Antiresorptive treatment, risk of fracture

GİRİŞ

İskelet sisteminin yaşlanması organizmanın genel yaşlanma sürecinin bir parçası olarak bilinir (1). Osteoporoz progresif seyirli, postmenopozal ka-

dınlarda prevalansı yüksek olan bir hastalıktır. Ortalama insan ömrünün uzaması yaşlı nüfusu arttırmış ve postmenopozal osteoporotik kadınlarda senil osteoporozun eklenmesi ile kırık riski yükselmiştir (2,3). Bu durumun yaşlı kadın popülasyo-

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

nunda sağlık bakım maliyetlerini ve özürüllüğü belirgin bir şekilde arttırdığı bilinmektedir (4,5).

Osteoporozla bağlı kırık riskinin değerlendirilmesi karmaşık bir konudur (6). Son on yıldır kemik densitometresinin yaygın kullanımı ve farmakolojik ajanlardaki gelişmelerin kırık oluşum riskini azalttığı bildirilmektedir (7).

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar, kemik yıkımı ile yapımı arasındaki dengesizliği azaltarak etkilerini göstermektedir (8). Antirezorptif ilaçlar adı altında günümüzde postmenopozal osteoporotik kadınlara kalsitoninler, bifosfonatlar, seçici östrojen reseptör modaliteleri (SERM), hormon replasman tedavileri (HRT) gibi antirezorptif tedaviler uygulanmaktadır. Tüm Dünya genelinde çok merkezli çalışmalarla antirezorptif ilaçların kemik turnover üzerine etkileri kanıtlanmıştır (9,10,11). Anabilim dalımız osteoporoz merkezinin antirezorptif ilaçlarla gerçekleştirmiş olduğu çeşitli çalışmaların verileri ile de bu tür ilaçların kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine olan yararlı etkileri gösterilmiştir (12). Risedronat postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltmaktadır (13,14). Alendronatın da vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (15-17). Antirezorptif ilaçlarla yapılan tedaviler sonucunda kırık riskindeki azalma Cummings ve arkadaşlarına göre kısmen sağlanabilmektedir. Spesifik olarak omurga KMY'sindeki her % 1'lik iyileşme için kırığın rölatif riski % 0.3 azalmaktadır (18).

Çalışmamızda risk faktörlerinin eşit olarak dağıldığını düşündüğümüz, antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan iki grup arasında vertebra dışı kırık oluşumu açısından fark olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 2001-2004 tarihleri arasında anabilim dalımız yataklı servisinde lokomotor sisteme bağlı yakınmaları ile başvuran ve yatırılan olgular arasında 70 yaş üzerindeki kadın olguların osteoporoz merkezi tarafınca düzenlenmiş dosyaları arasından seçilmiştir. Bu 92 olgunun içerisinde birinci grup 64 olgudan oluşan ve 3 ila 5 yıl süredir osteoporoz tedavisi (bifosfonatlar, kalsitonin, raloksifen, elementer kalsiyum, D vitamini) görmüş olan olgulardan seçildi. İkinci grup 28 olgudan oluşan ve daha önce osteoporoz tedavisi almamış olup yatışları süre içerisinde ilk tedavileri düzenlenmiş olan olgulardan seçildi. Osteoporoz tanı ve tedavi

merkezimizde başvuran, yataklı servisimizden bu bölüme yönlendirilen tüm olguların demografik özellikleri, özgeçmiş, soy özellikleri, risk faktörleri, beslenme ve yaşam tarzları, laboratuvar-radyolojik değerlendirmeleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ayrıntılı olarak kaydedilmektedir.

Hasta Seçimi:

1. 70 yaş üstü
2. Kadın
3. En az 3 yıldır antirezorptif tedavi alan
4. Hiç osteoporoz tedavisi almamış olan
5. Laboratuvar değerleri ile sekonder osteoporoz olasılığı dışlanmış
6. Dual Energy X-ray Absorbsiometre (DEXA) sonuçları mevcut olan
7. Risk faktörleri hakkında dosyasında yeterli anamnezi olan

Tüm hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve menopoza süresi (ay olarak) dosyalardan kaydedildi.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Hastanemizde tüm olguların t skorları ölçümü standart olarak DEXA (Norland XR36, Norland Medical Systems Inc., Fort Atkinson, USA) ile lomber vertebralarda anterior pozisyonda (L2-4), kalça bölgesinde ise sağ proksimal femurdan (boyun, trokanter ve Ward's üçgeni) üretici firmanın önerilerine göre ölçüm yapılmıştır.

İstatistik Analizi

İstatistik analizi, SPSS versiyon 11.0 kullanılarak yapıldı. İlk olarak tüm hastaların demografik özellikleri ve DEXA parametreleri özetlendi. Yaş, VKİ ve ay olarak menopoza süreleri gibi demografik parametrelerin ortalamasını karşılaştırmak için independent samples t test kullanıldı. Her iki grup arasında beslenme, güneşlenme, gebelik ve doğum sayısı, ek hastalık, yaşam tarzı, meslek, eğitim, egzersiz alışkanlığı, alışkanlıklar (alkol, sigara, kahve) gibi niteliklerin değerlendirilmesi ki-kare testi ile yapıldı. Yine gruplar arası kırık oluşumu arasındaki farkın değerlendirilmesinde de ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Bütün laboratuvar parametrelerinde (eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, albümin, alkalin fosfat, parathormon, kalsiyum, fosfat, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprote-

in, düşük dansiteli lipoprotein, östrojen) her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında beslenme özellikleri (süt-yoğurt-peynir-sebze-protein-kırmızı et tüketimi) ve alışkanlıkları (kahve-sigara-alkol) bakımından bir fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca giyim tarzı, yaşam biçimi (sedanter-aktif), egzersiz alışkanlığı ve eşlik eden hastalık bakımından her iki grup benzer özelliklere sahipti ($p>0,05$).

Çalışmada antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan her iki grubun dört bölgeden elde edilmiş kemik dansitometresi t skoru değerleri tablo 2'de verilmiştir. Femur boynu t skorları dışında tüm bölgelerde antirezorptif tedavi kullanmayan grup lehine istatistiksel olarak anlamlılık içeren düşük değerler saptandı.

Antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan her iki grupta kırık oluşan bölgelerin dağılımı tablo 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Doruk kemik kütlelerine 30'lu yaşlarda erişen insanların, kemik döngüsü genetik, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, geçirilmiş hastalıklar, kullandıkları

ilaçlar ve mevcut hastalıklarından etkilenir (12,19). Osteoporoz konusunda kadınlar erkeklere göre daha büyük risk faktörlerine sahiptir. Erken menopoza, postmenopozal dönem, total histerektomi ve ooferektomi geçirmeleri bunların başında gelir. Sigara, alkol, kahve tüketimi, ağırlıklı olarak proteinden zengin beslenme, sedanter yaşam şekli gibi faktörler her iki cinsi etkilemekte ve osteoporoz oluşumuna yol açabilmektedir (20-23). Ek olarak beslenme alışkanlıkları, giyim tarzı ve osteoporoz bilincinin eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (24). Minör faktörler olarak adlandırılan bu risk faktörleri açısından retrospektif olarak yapılan çalışmamızda gruplar arası anlamlı fark olmadığını gördük. Ayrıca her iki grubun laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark yoktu.

Kalça fraktürü yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (25). Hatta mortalite oranlarında 6-9 kat artış söz konusudur (26). Aynı zamanda kalça fraktürlerinin, hastanede sağaltım ve rehabilitasyon maliyetlerinin yüksek olmasından dolayı sosyoekonomik etkileri vardır (25,27). Haentjens, her iki cinsiyette kalça kırık riskinde yaş ile kesin birliktelik gösteren artış olduğunu bildirmiştir (28).

Kırık oranlarında azalma osteoporozda en fazla

Tablo 1: Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri.

	I. Grup n = 64	II. Grup n = 28	p
Yaş (yıl)	73,7 ± 3,3	72,7 ± 3,3	> 0,05
Menapoz süresi (yıl)	27,7 ± 5,9	26,8 ± 5,8	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2 ± 5,3	26,9 ± 4,4	

Tablo 2: Antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan her iki grubun dört bölgeden elde edilmiş kemik dansitometresi t skoru değerleri.

	I. Grup n = 64	II. Grup n = 28	p
Lomber 2-4 t skoru	-2,75 ± 1,02	-4,03 ± 0,94	0,000
Femur boynu t skoru	-2,15 ± 1,03	-2,54 ± 0,77	0,078
Trokanter t skoru	-2,12 ± 1,08	-2,75 ± 0,86	0,008
Ward's üçgeni t skoru	-3,03 ± 0,79	-3,47 ± 0,59	0,010

Tablo 3: Antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan her iki grupta kırık oluşan bölgelerin dağılımı.

	I. Grup (n = 64)		II. Grup (n = 28)		p	
	n	%	n	%		
Kırık yok	59	92,2	5	17,9	0,000	
Kırık var	Üst ekstremité	4	6,3	17	60,7	0,000
	Alt ekstremité	0	0	4	14,3	
	Kalça	1	1,6	2	7,1	

önem taşıyan klinik son noktadır (18,29). Çalışmamızda her iki grupta osteoporoz ile ilgili mevcut risk faktörleri açısından eşdeğer olan ve antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayan iki grup oluşturulduktan sonra gruplar arasında kırık oluşumu açısından belirgin bir farklılık olduğu izlendi. Ölçülen t skor değerleri göz önüne alındığında lomber, trokanter ve Ward's üçgeni değerleri antirezorptif tedavi kullanmayan grupta belirgin olarak düşük saptandı. En az bir yıl aledronat tedavisi sonrası vertebral olmayan kırıklarda belirgin azalma saptandığı bildirilmiştir (11). Papapoulos 2004 yılında yayınlanan meta-analizinde alendronat tedavisinin postmenopozal osteoporozda kalça kırığı insidansında anlamlı azalma yaptığını belirtmiştir (30). Aynı yöndeki veriler risedronat içinde bildirilmektedir (31). Çalışmamızda femur boyun t skorları arasında her iki grup arasında fark olmamakla beraber trokanter t skorları antirezorptif tedavi kullanmayan grupta belirgin olarak düşük saptanmıştır.

Kırığa yol açan mekanizmaları daha iyi anlamak, tedavi stratejileri düzenlemek için riskli hastaların tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Albrand'in yaptığı OFELY çalışmasında sağlıklı postmenopozal kadınlarda osteoporoz ile ilişkili kırıkların belirteçlerini saptamak amacı ile hastalarının sosyal ve mesleki durumları, yeni ve eski tıbbi öyküleri, ilaç kullanımları, HRT, kalsiyum ve vitamin D tedavileri, alkol ve kafein tüketimi, sigara kullanımı, kalsiyumdan zengin beslenme durumları, fiziksel aktivite, gebelik-doğurganlık özellikleri, anne sütü ile beslenme süreleri, menopoz yaşı, menopoz süresi ve ailede kırık öyküsü (el bileği, humerus, vertebra ve kalça) gibi parametreleri değerlendirmiştir. Alkol, kahve, çay tüketimi, sigara içiciliği ve son 12 ay içindeki düşme olayları kaydedilmiştir (20,22). Çalışmamızı oluşturan her iki grup arasında yukarıda tanımlanmış risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında temel fark 1. grubun 3-5 yıl süreli antirezorptif tedavi almasıdır. Antirezorptif tedavi kullanan ve kullanmayanlarda kemik dansitometri değerleri ile kırık oluşumu arasındaki ilişkiyi saptama amacıyla yaptığımız çalışma, antirezorptif tedavi kullanımının kırık oluşumunu önlediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Livshits G. Genetic epidemiology of skeletal system aging in apparently healthy human population. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(2): 269-79

2. Marcus R, Majumder S. The Nature of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis. Vol 2, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2001: 3-17.*
3. Hamerman D. Considerations of osteoporosis prevention in an aging society. *Maturitas* 2000; 37(2): 69-73.
4. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12(1): 24-35.
5. Eryavuz Saridoğan M, Akanırnak Ü, Çakmak B, Can G. Osteoporotik Vertebra Kırığının Yaşam Kalitesine Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8(3): 128-33.
6. Slemenda CW, Johnston CC, Hui SL. Assessing Fracture Risk. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis vol.1, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2001: 809-17.*
7. Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, Stone KL, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: A Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 100-6.
8. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J Eds. *Osteoporosis. Vol 2, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2001: 631-50.*
9. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764-72.
10. Masaryk P, Lunt M, Benevolenskaya L, Cannata J, et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: The EVOS Study. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(4): 271-6.
11. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, 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 the FOSIT Study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999; 9(5): 461-8.
12. Özdemir F, Demirbağ D, Güldiken S, Türe M. Kadınların yaşam tarzı ve egzersiz alışkanlıklarının postmenopozal dönemdeki kemik mineral yoğunluklarına etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2003; 9(2): 54-8.
13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. Osteoporos Int* 2000; 11(1): 83-91.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. JAMA* 1999; 282(14): 1344-52.

15. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate osteoporosis prevention study group. *Ann Intern Med* 1998; 128(4): 253-61.
16. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, et al. Osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 508-16.
17. Öneş K, Tetik S, Eryavuz Sarıdoğan M, Akarırmak Ü, ve ark. Postmenopozal osteoporozda alendronat ve alfabalsidol tedavisinin etkilerinin karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından* 2000; 6(4): 124-8.
18. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with anti-resorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112(4): 281-9.
19. Peterlik M. Aging, Neuroendocrine Function, and Osteoporosis. *Exp Gerontol* 1997; 32(4-5): 577-86.
20. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone* 2003; 32(1): 78-85.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, et al. Smoking and fracture risk: A Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 155-62.
22. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS Study. *Osteoporos Int* 2001; 12(8): 688-98.
23. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2004; 29 [Epub ahead of print]
24. Kutsal YG, Atalay A, Basaran A, Canturk F, et al. Awareness of osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 128-33.
25. Kanis JA. The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporos Int* 1993; 3(1):10-5.
26. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556-61.
27. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Weel AE, et al. Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: The Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 1999; 10(1): 66-72.
28. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, et al. Network on male osteoporosis in Europe (NEMO). Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J Bone Miner Res* 2004; 19(12): 1933-44.
29. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; 11: 66-76
30. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; [Epub ahead of print]
31. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early postmenopausal intervention cohort study group. *N Engl J Med*. 1998 19;338(8):485-92.