

Osteoporozlu Hastalarda Bifosfonatların Devamlı veya Aralıklı Kullanımının Kırık, Kemik Yoğunluğu ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

The Effects of Bisphosphonates Used Continually or Intermittently on Fractures, Bone Mineral Density and Biochemical Parameters in Osteoporotic Patients

Alev Çevikol, Ebru Umay, Özgür Zeliha Karahmet, Özlem Çelik Avluk, Aytül Çakıcı

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 5 yıl bifosfonat tedavisi verilen osteoporozlu hastalarda ilaç kullanımının bırakılmasının yeni kırık oluşumu, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve biyokimyasal parametrelere etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, osteoporoz polikliniğimizde takip edilen ve 5 yıl bifosfonat tedavisi uygulanan 39 hasta dahil edildi. Hastalar, demografik özellikler, osteoporoz risk faktörleri, tanı sırasında ve son ölçülen lomber ve femur total T skorları, bifosfonat kullanım süreleri, görülen yan etki profili ve tedavinin sürekliliği bakımından sorgulandı. Serum kalsiyum, fosfat, alkalin fosfataz ile 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfat düzeylerine bakıldı. Hastalar, tanıdan itibaren devamlı bifosfonat tedavisi görenler (Grup 1) ve çeşitli nedenlerle bir süre ilaç tedavisini bırakıp, aralıklı uygulayanlar (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Tanı sonrası bifosfonat tedavisine kesintisiz devam eden hasta sayısı (Grup 1) 11 (%28,2) iken, 5 yıl ilacı kullanıp, bir süre bırakan hasta sayısı (Grup 2) 28 (%71,8) idi. Grup 2'de ilaca ara verme süresi 1,25±0,63 yıl olarak bulundu. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada DEXA ölçümleri, biyokimyasal parametreler ve klinik olarak tanımlanmış yeni kırık oluşumu arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Bifosfonat tedavisi 5 yıl düzenli ve devamlı kullanıldığında klinik olarak tanımlanmış yeni kırık oluşumu, DEXA ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliği devam etmektedir. (*Osteoporoz Dünyasından 2010;16:1-8*)

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, bifosfonat, yeni kırık

Summary

Aim: The aim of this study was to evaluate the effects of bisphosphonates on new fracture development, bone mineral density and biochemical parameters in osteoporotic patients who were treated with these drugs for 5 years.

Material and Methods: Thirty nine patients from our osteoporosis outpatient clinic, using bisphosphonates treatment for 5 years were included in this retrospective study. The patients were questioned in terms of demographic features, osteoporosis risk factors, spine and total hip BMD scores measured during the diagnosis and the last follow-up, duration of bisphosphonates use, adverse-effect profile and compliance to the treatment. Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase levels and 24 houred-urine calcium level were examined. Patients were divided into 2 groups as the patients who were using bisphosphonates continually after diagnosis were group 1 and the patients left using bisphosphonates for some time because of several reasons treated intermittently were group 2.

Results: After the diagnosis, 11 (28.2%) patients received bisphosphonate treatment continually (Group 1) while 28 (71.8%) used the treatment intermittently (Group 2) for 5 years. The break in bisphosphonate use in Group 2 was 1.25±0.63 years. No statistical differences were determined between the 2 groups with respect to DEXA measurement, biochemical parameters or new fracture development identified clinically ($p>0.05$).

Conclusion: Efficacy of bisphosphonates on new fracture development identified clinically, biochemical parameters and DEXA measurement was sustained in patients using bisphosphonates regularly for 5 years, even when treatment was interrupted for approximately 1.5 years. (*From the World of Osteoporosis 2010;16:1-8*)

Key words: Postmenopausal osteoporosis, bisphosphonate, new fracture

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alev Çevikol, Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye Gsm: +90 532 374 21 24 E-posta: A.CEVIKOL@ttmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.05.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.11.2009

Osteoporoz Dünyasından Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / World of Osteoporosis, published by Galenos Publishing.

Giriş

Osteoporoz (OP), artmış kemik kırılabilirliğine neden olan düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması ile karakterize, kemiğin yapısal yetmezliğidir (1). Kemik kırılabilirliğinde artma ile kalça, vertebra ve el bileği kırıkları görülebilmektedir (2). Kırıklara bağlı morbidite ve mortalitede artışların olması nedeni ile erken dönemde tanı konularak, etkin bir tedavi yönteminin başlanması ve OP'a bağlı kırıkların önlenmesi tedavide temel amaçtır.

Literatürde, osteoporoz için çeşitli risk faktörlerinin araştırılması ve bunların varlığında Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinin, oluşabilecek kırık riskini daha hassas olarak tahmin edilebileceği bildirilmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu DEXA ölçümlerine göre tanımlamıştır (4). Ülkemizde uygulanan tedavi giderleri geri ödeme sisteminde de osteoporoz tedavisi DEXA sonuçlarına göre değerlendirildiğinden, DEXA ölçümleri tanı ve tedavi devamı için altın standarttır (5). Bunun dışında bazı biyokimyasal parametreler de kemik yapım ve yıkım göstergeleri olarak tanı ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır (6).

Osteoporoz tedavisinde günümüze kadar birçok ilaç kullanılmakla birlikte bifosfonatlar, göreceli düşük yan etki profili ve kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu etkisi ile osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (3). Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik yıkımını azaltan stabil pirofosfat analoglarıdır (7). Literatürde yeni kırık oluşumunu azalttıkları, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) arttırdıkları ve biyokimyasal yapım ve yıkım belirteçlerini azalttıkları bildirilmektedir (8,9).

Bu çalışmanın amacı, 5 yıl bifosfonat tedavisi verilen osteoporozlu hastalarda ilaç kullanımının bırakılmasının yeni kırık oluşumu, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve biyokimyasal parametrelere etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza, Dünya Sağlık Örgütü (4) tanı kriterlerine göre osteoporoz tanı konarak, polikliniğimizde takip edilen ve oral bifosfonat tedavisi uygulanan postmenopozal 39 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Metabolik, endokrin, bağ dokusu hastalığı, kronik akciğer ve böbrek hastalığı olanlar ile malabsorpsiyon sendromu bulunanlar, kortikosteroid, antikonvulzan, heparin, tiroid hormonu, diüretik ve metotrexate gibi sekonder osteoporoz yapabilen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ilk başvuru sırasında yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik sayısı, menarş ve menopoz ya-

şı, kırık hikayesi ve kırık yeri, vücut yapısı, yeterli günlük kalsiyum (Ca) alımı, günlük çay, kahve ve alkol alımı ve sigara kullanımı, giyim tarzı, günlük fiziksel aktivite düzeyi ve soygeçmişinde annede kırık öyküsü kaydedildi. VKİ, (kilo/(boy)²) kg/m² cinsinden hesaplandı. Gebelik sayısı 5 ve üzeri, menarş yaşının 16 üzeri, menopoz yaşının 45 altı ve 50 yaşın altında kırık öyküsünün olması risk faktörü 'var' olarak değerlendirildi. Vücut yapısının VKİ'nin ≤18,5 zayıf, 19-24,9 ideal kilolu, 25-29,9 fazla kilolu, VKİ ≥30 obez olarak ayrıldı. Zayıf olan hastalar risk faktörü 'var' olarak değerlendirildi. Günlük Ca alımının değerlendirilmesinde, günde bir bardak süt içimi, bir kibrit kutusu kadar peynir ve 1 kase yoğurt yemesi sorgulandı ve her gün, bazen (haftada 2-3 kez) ve asla olarak cevaplama istendi. Asla yanıtı veren hastalar 'risk faktörü var' olarak değerlendirildi. Günlük 3-4 bardaktan fazla çay, 1 fincandan fazla kahve (150 mg) ve 2 bardaktan fazla alkolün düzenli kullanımı ve sigara içimi varlığında risk faktörü 'var' olarak değerlendirildi.

Güneş ışığının yetersiz maruziyetinin değerlendirilmesinde, giyim tarzına göre hastalar, tamamen tüm vücudu kapatan çarşaf giyimi, geleneksel olarak kollar ve bacakları kapalı giyim ve kollar ve bacakları açıkta bırakacak şekilde modern giyim olarak ayrıldı. Kapalı kıyafet giyiminde, risk faktörü 'var' olarak değerlendirildi. Fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirimi, sadece günlük yaşam aktivitelerini içeren aktiviteleri olup, 30 dakikadan daha az yürüyüş yapanlar 'düşük fiziksel aktivite düzeyi', 30 dakikadan fazla günlük yürüyüş ve egzersiz uygulayanlar ise 'yeterli fiziksel aktivite düzeyi' olarak gruplandırıldı. Düşük fiziksel aktivite düzeyi olan hastalar risk 'var' olarak değerlendirildi.

Osteoporozla ilgili fiziksel değişiklikler olan kifoz, 3 cm'den fazla boy kısalması ile spinal hassasiyet, sırt ağrısı varlığı not edildi.

Dorsolomber ön-arka radyografileri çekilerek vertebral yükseklik kayıpları değerlendirildi.

Hastalar 3-6 ay ara ile kontrole çağırılarak serumda karaciğer, böbrek, tam kan sayımı, Ca, P, total ALP düzeyleri, 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri değerlendirildi. İlaç düzenli kullanımı, ilaç yan etkisi ve oluşan klinik kırık varlığı sorgulandı. Takipler sırasında radyografik değerlendirme sadece klinik olarak kırık tanımlayan hastalara uygulandı. DEXA ölçümleri tüm hastalara iki kez yapıldı ve total lomber ve kalça T skorları kaydedildi.

Ortalama 5 yıl bifosfonat tedavisi alan hastalar, tanıdan itibaren düzenli ve devamlı bifosfonat tedavisi alan (Grup 1) ve 5 yıl düzenli bifosfonat tedavisi aldıktan sonra çeşitli nedenlerle ilaca sürekli ara vermek zorunda kalan (Grup 2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların polikliniğimize ilk başvuru sırasında ve son değerlendirmede ölçülen total lomber ve femur T skorları, Serum Ca, fosfat (P), total alkalin fosfat (ALP) düzeyleri ile 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri ile ilaç kul-

lanım süreleri, tedaviyi düzenli uygulayıp uygulamadıkları, ilacın kesilme nedeni, yan etki profili bakımından iki grup karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi ve takip süresince hastadan alınan anamnez ile tespit edilen klinik olarak tanımlanmış kırık varlığı bakımından her iki grubun sonuçları karşılaştırıldı.

Serum Ca ve P düzeyleri mg/dl, ALP U/l, 24 saatlik idrarda Ca mg/gün cinsinden ölçüldü, KMY'ları vertebralardan (L1-L4 arası anterior pozisyonunda) ve proksimal femurdan (boyun, trokanter ve Ward's üçgeninden) DEXA cihazı (Hologic) ile değerlendirildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler Chi-kare testleri kullanılarak ortalama±standart sapma ve gözlem sayısı (%) şeklinde gösterildi. Gruplar içinde değişkenler yönünden farkın önemliliği Wilcoxon Testi ile, gruplar arasında ise Mann Whitney U testi kullanılarak araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın tümü kadın (%100), yaş ortalaması $65,96\pm 9,96$ yıl ve osteoporoz süresi $6,84\pm 1,04$ yıl ve bifosfonat kullanım süresi $5,31\pm 0,81$ yıl idi. Bifosfonat tedavisine düzenli olarak devam eden (Grup 1) 11 (%28,2), ara veren (Grup 2) 28 (%71,8) hasta mevcuttu. Osteoporoz için risk faktör sayısı hastaların 39'unda (%100) 1, 15'inde (%38,5) 2, 13'ünde (%33,3) 3, 3'ünde (%7,7) 4 ve 1'inde (%2,6) 8 idi.

Gruplara göre demografik özellikler ve osteoporoz risk faktörlerinin dağılımı ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de, fizik muayene ve radyografik değerlendirme sonuçları ise Tablo 2'de sunuldu.

Gruplar arası karşılaştırmada, her iki gruba ait demografik özellikler, osteoporoz risk faktörleri ve fizik muayene ile radyografik değerlendirme bulgularının dağılımı benzerdi ($p>0,05$).

İlk başvuru sırasında değerlendirilen KMY sonuçları ile biyokimyasal parametrelerin gruplara göre dağılımı ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 3'de sunuldu.

Gruplar arası karşılaştırmada total lomber vertebra ve kalça T skorları ile serum ve 24 saatlik idrar değerlendirme bulguları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grupların kendi içinde, tanı sırasında ve son değerlendirmedeki total lomber vertebra ve kalça T skorları ile serum ve 24 saatlik idrar değerlendirme bulguları Tablo 4'de sunuldu.

Grup içi karşılaştırmalarda tanı sırasındaki ve son değerlendirme zamanındaki total lomber vertebra ve kalça T skorları ile serum ve 24 saatlik idrar ölçüm bulguları arasındaki istatistiksel ilişki her iki grup arasında benzerdi. Kullanılan bifosfonat tipi ve süresi, ölçülen KMY değerleri ve biyokimyasal parametreler ile klinik olarak kırık

ve ilaç yan etki görülmesi bakımından gruplara göre son değerlendirme verilerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 5'de sunuldu.

Grup 2'de ilacın 5 yıl kullanımı sonrası ara verme süresi $1,25\pm 0,63$ yıl iken, ilaca ara verme nedenleri 15'inde (%53,6) DEXA ölçüm skorlarının $-2,5$ 'in üzerine yükselmesi, 9'unda (%32,1) ilaç uyumsuzluğu, 4'ünde (%14,3) yan etki görülmesi idi. Yan etki olarak 4 hastanın tamamında (%100) gastrointestinal sistem rahatsızlıkları saptandı.

Grup 2'de 5 yıllık ilaç tedavisi tedavi boyunca klinik olarak tanımlanmış kırık oluşumu 1'inde (%3,6), tedaviye ortalama 1,5 yıl süre ile ara verildikten sonra yapılan son değerlendirmede 2'inde (%7,1) iken, Grup 1'de 5 yıllık kesintisiz tedavi boyunca klinik kırık oluşumu 1'ünde (%9,1) saptandı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada klinik olarak tanımlanan yeni kırık oluşumu, DEXA skorları ve biyokimyasal parametrelerde istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda, ortalama 5 yıl bifosfonat tedavisi uygulanan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, ilacın devamlı kullanımının veya 5 yıl kullanım sonrası ortalama 1,5 yıl ara verilmesinin total lomber ve femur T skorları, biyokimyasal parametreler ve klinik kırık oluşumu üzerine etkisi araştırıldı. Demografik ve osteoporoz risk faktör dağılımı homojen olan iki grup arasında, KMY ölçümleri, biyokimyasal parametreler ve anamnez ile tespit edilen kırık oluşumu bakımından istatistiksel farklılık saptanmadı. Beş yıl bifosfonat tedavisi alan hastalarda ilaca ortalama 1,5 yıl ara verilmesinin ilacın etkinliğini azaltmadığı bulundu.

Kadınlarda menopoza geçiş ile östrojen hormonu düzeyleri azalmakta, östrojenin kemik metabolizması üzerindeki kemik yapım ve yıkım arasındaki dengeleyici etkisinin ortadan kalkması ile birlikte kemik dokusunda yıkım artmaktadır (10). Postmenopozal osteoporoz, menopoza giren kadınlarda yaş ile ilişkili olarak artış göstermekte, en önemli sonucu olan kırık gelişimi ile morbidite ve mortaliteye neden olmakta, aynı zamanda ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (11). Bu sosyoekonomik sonuçlar, postmenopozal osteoporozun tanı ve tedavisini önemli kılmaktadır.

Osteoporoz gelişebilecek ve kırık riski yüksek olguların erken dönemde saptanması için yapılan çalışmalarda gebelik sayısı, VKİ, menarş ve menopoza yaşı, menopoza öncesi kırık hikayesi, vücut yapısı, günlük Ca alımı, aşırı çay, kahve, sigara tüketimi, ailede kırık hikayesi, giyim tarzı, fiziksel aktivite, 3 cm'den fazla kilo kaybı gibi risk faktörleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmaların bazılarında bu osteoporoz risk faktörlerinin oluşabilecek kırık riskini artırdığı, KMY ve biyokimyasal parametreler üzerinde etkili olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise bu etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (3,12,13).

Çalışmamızda devamlı ve aralıklı bifosfonat tedavisi uygulanımı arasında KMY ve biyokimyasal parametreler ile kırık oluşumu bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldığından risk faktörlerinin literatürdeki gibi olası etkileri yönünden her iki grupta risk faktörleri varlığı değerlendirildi. Her iki grup arasında risk faktörleri bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar, kemik döngüsü ve kemik yoğunluğundaki değişikliklerin yanı

sıra kemiğin kalitesi, yapısı ve direncini de olumlu yönde etkileyerek kırık riskini azaltmaktadır (14,15). Bifosfonatların kırığı önlemedeki etkinliklerinin KMY'da artış ve biyokimyasal parametrelerde azalma ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (9,16,17). DEXA ile KMY'nin ölçülmesi osteoporoz tanısında olduğu kadar, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde de kolay uygulanabilir, non invaziv ve duyarlı bir yöntem olması nedeni ile tercih edilmektedir (18). Yapılan çalış-

Tablo 1. Demografik özellikler ve osteoporoz risk faktörleri

Parametreler	Grup 1 (n=11) ort±SS n (%)	Grup 2 (n=28) ort±SS n (%)	p
Yaş (yıl)	69,45±10,06	64,60±9,93	0,608
Cins			
Kadın	11 (100)	28 (100)	
Erkek	0	0	1,00
Boy (m)	1,53±0,73	1,56±0,10	0,315
Kilo (kg)	68,54±10,62	66,60±12,30	0,678
VKI (kg/m ²)	29,27±7,20	29,21±10,90	0,676
Gebelik sayısı	2,45±1,29	2,57±1,06	0,701
Menarş yaşı (yıl)	13,72±1,79	14,03±1,45	0,747
Menopoz yaşı (yıl)	53,09±6,99	53,53±7,19	0,863
Menopoz öncesi kırık öyküsü	5 (45,5)	11 (39,3)	0,733
Kırık Yeri			
Kalça	1 (9,1)	2 (7,1)	0,782
Vertebra	2 (18,2)	5 (17,9)	
El bileği	1 (9,1)	2 (7,1)	
Diğer	1 (9,1)	2 (7,1)	
Vücut yapısı			
Zayıf	1 (9,1)	2 (7,1)	0,706
İdeal kilolu	3 (27,3)	10 (35,7)	
Fazla kilolu	4 (36,4)	10 (35,7)	
Obesite	3 (27,3)	6 (21,4)	
Yetersiz Günlük Ca Alımı			
Süt	6 (54,5)	13 (46,4)	0,726
Peynir	8 (72,7)	17 (60,7)	
Yoğurt	6 (54,5)	0,726	
Aşırı Alım ve Kötüye Kullanım			
Çay	9 (81,8)	22 (78,6)	0,400
Kahve	0	1 (3,6)	
Alkol	0	0	
Sigara	1 (9,1)	4 (14,3)	
Giyim Tarzı			
Çarşaf	0	0	0,827
Geleneksel	9 (81,8)	22 (78,6)	
Modern	2 (18,2)	6 (21,4)	
Fiziksel Aktivite			
Düşük fiziksel aktivite	7 (63,6)	19 (67,8)	0,649
Yeterli fiziksel aktivite	4 (36,4)	9 (32,1)	
Annede kırık öyküsü	2 (18,2)	7 (25)	0,827
ort±SS: Ortalama±standart sapma VKI: Vücut kitle indeksi			

malarda 1 yıl süre ile bifosfonat tedavisi verilmesinin total lomber vertebra KMY'da %2,6-5,2, total kalçada ise %1,2-3 oranında (19-21), 2 yıl tedavi ile lomber bölgede %3,7-8,8, femurda %4,1-6,5 oranında (22-24), 3 yıl tedavi ile lomber KMY'de %9-9,6, kalçada %6 oranında

Tablo 2. Tanı sırasındaki gruplara göre muayene ve radyografik değerlendirme bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
Spinal hassasiyet	5 (45,4)	13 (46,4)	0,958
Sırt ağrısı	9 (81,8)	22 (78,6)	0,827
Boy kısalması (3 cm üzeri)	5 (45,4)	15 (53,6)	0,658
Kifoz	5 (45,4)	15 (53,6)	0,658
Vertebral yükseklik kaybı	9 (81,8)	23 (82,1)	0,982

Tablo 3. Tanı sırasındaki KMY ölçüm sonuçları ile biyokimyasal parametrelerin gruplara göre dağılımı ve gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=11) ort±SS n (%)	Grup 2 (n=28) ort±SS n (%)	p
Total L1-4 T skoru	3,18±0,93	3,32±0,78	0,656
Total femur T skoru	3,88±0,69	3,48±0,77	0,150
Serum Ca (9-11 mg/dl/gün)	8,98±0,31	8,94±0,28	0,536
Serum P (3-4,5 mg/dl/gün)*	4,43±0,43	4,63±3,70	0,329
Serum ALP (30-120 U/l/gün)*	188,00±108,30	187,53±56,36	0,963
24 saatlik idrar Ca (5-15 mg/gün)*	11,54±9,51	7,14±4,81	0,098

*Normal değer aralığı
ort±SS: Ortalama±standart sapma
Ca: Kalsiyum, P: Fosfat, ALP: Alkalen fosfataz

(25-27), 7 yıl tedavi ile lomber KMY'de %11,4 oranında (28) düzelme bildirmişlerdir.

Gastrointestinal yoldan alımlarında %1 oranında biyoyararlanımı olmakla birlikte, literatürde bifosfonatların kemik dokuda 10 yıldan uzun bir süre kaldıkları ve tedavi bırakıldıktan yıllar sonra bile kırık oluşumu, KMY ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerinin devam ettiği gösterilmiştir (29).

Literatürde bununla ilgili yapılan çalışmalarda, 3 yıl bifosfonat tedavisi uygulanan hastalarda ilaç bırakıldıktan 1 yıl sonra lomber ve kalça KMY'da %0,83 ve %1,23 oranında azalmalar meydana geldiği, fakat bu değerlerin tedavi öncesinden istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır (30). 5 yıl devamlı ilaç kullanımı sonrasında 2 yıl plasebo verilen hastalarda ise tedavi öncesine göre total lomber KMY'de %8,9, femur boynu KMY'sinde %3,15'lik artış bulunmuş (28), plasebo tedavisinin 3 yıla uzatılması ile KMY üzerine etkinin devam ettiği bildirilmiştir (31). Aynı çalışmanın devamı niteliğinde, bir gruba 10 yıl ilaç tedavisine devam edilmiş, bir gruba ise 5 yıl plaseboya devam edilmiştir. 10 yıl tedaviye devam edilenlerde tedavi öncesine göre total lomber KMY'de %13,7, kalçada %6,7 artış, plasebo grubunda ise lomber'de KMY: %9,3, total kalçada %3,4'lük artış saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda 10 yıl ilaç tedavisine devam eden hastalarda lomber bölge KMY'lerinde devam eden artış olmakla birlikte kalça KMY'sinde ilk 3 yıl sonrasında ciddi bir artış, sonrasında bir plato oluştuğu, 5 yıl tedavi sonrasında 5 yıl plasebo uygulanan hastalarda ise tedavi öncesine göre halen yüksek olduğu, ilacın etkinliğinde kademeli bir kayıp olduğu bildirilmektedir (8).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilaca devam eden grup ile ortalama 1,5 yıl ara verenler arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri kemik yapımı ve yıkımı hakkında bilgi veren, tekrarlanabilen ve uygulanması kolay parametreler olarak, kırık riskini belirlemede DEXA ölçümlerini tamamladığı bildirilmektedir (32).

Tablo 4. Tanı sırasında ve son değerlendirme verilerindeki KMY ölçüm sonuçları ile biyokimyasal parametrelerin grup içi karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2		
	Tanı sırasında ort±SS n (%)	Son Değerlendirme ort±SS n (%)	p	Tanı sırasında ort±SS n (%)	Son Değerlendirme ort±SS n (%)	p
Total L1-4 T skoru	3,18±0,93	2,11±0,73	0,001	3,32±0,78	2,44±0,59	0,041
Total femur T skoru	3,88±0,69	2,45 1,40	0,021	3,48±0,77	2,77±0,84	0,045
Serum Ca (9-11 mg/dl/gün)*	8,98±0,31	9,87±0,33	0,754	8,94±0,28	9,78±0,43	0,892
Serum P (3-4,5 mg/dl/gün) *	4,43±0,43	3,40±0,53	0,612	4,63±3,70	3,75±0,43	0,872
Serum ALP (30-120 U/l/gün) *	188,00±108,30	116,92±50,72	0,001	187,53±56,36	127,72±28,95	0,002
24 saatlik idrar Ca (5-15 mg/gün)*	11,54±9,51	5,61±2,78	0,052	7,14±4,81	6,81±3,34	0,153

*Normal değer aralığı
ort±SS:Ortalama±standart sapma
Ca: Kalsiyum, P: Fosfat, ALP: Alkalen fosfataz

Osteoporozda son yıllarda serumda total ve kemiğe spesifik ALP,osteokalsin, tip 1 kollagen amino ve karboksit peptidleri kemik yapım göstergeleri olarak, serumda tartarata dirençli asit fosfataz, idrarda hidroksiprolin, hem serumda hem de idrarda tip 1 kollagen C ve N peptid çapraz bağları, hidroksilizin, serbest ve total piridinolin ve deoksipiridinolin kemik yıkım göstergeleri olarak ölçülebilen parametreler olarak gösterilmektedir (33). Bu parametreler dışında postmenopozal dönemde östrojenin etkisinin ortadan kalkması sonucu barsaklardan Ca emiliminin azalması ve idrarla Ca kaybı ile serum Ca düzeylerinde azalma, serum P ve idrar Ca düzeylerinde artma görülebildiği de bildirilmektedir (34).

Polikliniğimizde hastaları takibe başladığımız dönemde hastanemiz bünyesinde osteoporoz değerlendirme parametresi olarak serum Ca, P, total ALP ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri bakılabildiğinden, ilacın biyokimyasal değerlere etkisi bu parametrelerle gösterilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda ilk başvuru sırasında serum Ca düzeyleri normal değerlerin alt sınırında, serum P ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri normal sınırlar içerisinde iken, serum ALP düzeyleri normalden yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde de Ca ve P düzeylerinin postmenopozal hastalarda normal sınırlar içinde olabileceği, total ALP düzeyinin ise yüksek saptanabileceği bildirilmektedir (5,35). Literatürde bifosfonat tedavisi sonrasında erken dönemde kemik yıkım göstergelerinde azalma olmakta, daha sonra bunu ALP düzeylerindeki değişiklikler izlemektedir (28,31). 5 yıl ilaç kullanımı sonrasında 2, 3 ve 5 yıl plasebo ile takibe devam edilen hastalarda kemik yapım ve yıkım ürünlerinde artışlar olduğu, özellikle ilacın bırakılmasından sonraki 1 yılda en büyük değişimin saptandığı, fakat bu değişimlerin tedavi başlangıç değerlerinin altına inmediği bildirilmiştir (8,28,31).

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında son değerlendirme sırasında ölçülen biyokimyasal parametrelerde istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat önerilen ve son dönem çalışmalarda sık olarak kullanılan duyarlılığı yüksek parametrelerin tarafımızca değerlendirilememiş olmasının çalışmamızın eksik noktalarından biri olduğunu düşünüyoruz.

Osteoporozun en önemli klinik sonucu kırık gelişmesidir. Osteoporozda vertebra ve kalça kırıklarına bağlı yaklaşık %20 mortalite artışı bildirilmektedir (36). Bu nedenle ilaç tedavisinin etkinliğini belirlemede kırık riskini ve yeni kırık oluşumunu ne oranda azalttığı önemli kazanmaktadır.

Bifosfonat tedavisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda yeni vertebral ve nonvertebral kırık oluşumunda azalmayı 1 yıl tedavi ile %48-%81 (26,37), 3 yıl tedavi ile %38-50 (38,39), 4 yıl tedavi sonunda ise %44 oranında saptamışlardır (25). İlacın kemik üzerindeki uzun süreli etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda 3 yıl tedavi sonrası 1 yıl ilaçsız takip sonunda yeni vertebral kırık gelişme oranı %6,5 olarak bildirilmiş, bu oran plasebo grubunda %11,6 olarak bulunmuştur (30). 5 yıl tedavisi sonrası 2 yıl ilaçsız takip edilen hastalarda ise vertebral ve nonvertebral kırık oranı %7-7,8 olarak saptanmış, 7 yıl ilaca devam eden hastalara göre (%6,2-7,1) kırık riskinin artmadığı, 5 yıl verilen tedavinin etkilerinin 2 yıl daha devam edebildiği bildirilmiştir (28). Bu çalışmanın 10 yıla kadar uzatma takibinde 5 yıl tedavi verilip daha sonra 5 yıl tedavi daha tedaviye devam edenler ile plasebo alan hastalarda klinik vertebral kırık oranı: %2,4-5,3, nonvertebral kırık oranı: %18,9-19, morfometrik vertebral kırık oranı ise %9,8-11,3 olarak bildirilmiş, gruplar arasında klinik vertebral kırık oranı hariç istatistiksel farklılık bulunmamıştır (8).

Tablo 5. Kullanılan bifosfonat tipi ve süresi, ölçülen KMY ve biyokimyasal parametreler, klinik kırık varlığı ve ilaç yan etki görülmesi bakımından gruplara göre son değerlendirme verilerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=11) ort±SS n (%)	Grup 2 (n=28) ort±SS n (%)	p
Kullanılan Bifosfonat			
Alendronate	7 (63,6)	18 (64,3)	1,00
Risedronate	4 (36,4)	10 (35,7)	
Bifosfonat kullanım süresi (yıl)	6,63±0,92	4,79±0,76	0,001
OP süresi (yıl)	6,72±1,19	6,89±0,99	0,508
Total L1-4 T skoru	2,11±0,73	2,44±0,59	0,242
Total femur T skoru	2,45±1,40	2,77±0,84	0,528
Serum Ca (9-11 mg/dl/gün)*	9,87±0,33	9,78±0,43	0,385
Serum P (3-4,5 mg/dl/gün) *	3,40±0,53	3,75±0,43	0,243
Serum ALP (30-120 U/l/gün) *	116,92±50,72	127,72±28,95	0,449
24 saatlik idrar Ca (5-15 mg/gün)*	5,61±2,78	6,81±3,34	0,239
Tedavi sırasında kırık	1 (9,1)	3 (10,7)	0,939
İlaç yan etkisi	3 (27,3)	4 (14,3)	0,253

*Normal değer aralığı
ort±SS: Ortalama±standart sapma
OP: Osteoporoz, Ca: Kalsiyum, P: Fosfat, ALP: Alkalen fosfataz

10 yıla kadar uzatılan çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi kırık çalışmanın son noktası olarak kullanılmamış, yan etki olarak bakılmıştır. Bizim çalışmamızda da yeni kırık oluşumu olarak belirtilen oranlar hastaların takibi sırasında gözlenen kırıklardır. Çalışmamızın bir eksiği olarak hastalara 3-6 ay ara ile yapılan takiplerde düzenli bir dorsolomber grafi değerlendirmesi yapılmamıştır. Literatürde KMY'deki her %1'lik iyileşmenin kırık oluşma riskini %0,3 azalttığı (40), biyokimyasal yıkım belirteçlerinde %70'lik azalmanın kırık riskinde %40 oranında azalma sağlayacağı (41) ve bifosfonatların kırığı önlemedeki etkinliklerinin KMY'da artış ve biyokimyasal parametrelerde azalma ile korele olduğu bildirilmiştir (9,16,17). Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda Grup 1 ve 2 arasında KMY ve biyokimyasal parametreler bakımından istatistiksel farklılığın olmaması bize yeni kırık gelişiminin, 5 yıl kullanım sonrası ilaca 1,5 yıl ara verilse bile artmadığını, ilacın etkisinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Sonuç

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Ortalama 5 yıllık bir kullanım sonrası ilacın ortalama 1,5 yıl kullanımına ara verilmesi ile düzenli olarak ilaç kullanımına devam edilmesi arasında yeni kırık gelişimi, total T skorları ve biyokimyasal parametreler bakımından fark bulunmamakta, ilacın etkinliği devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Dawson-Hughes B. Prevention. In: Riggs BL, Melton III LJ (eds) Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. Philadelphia; Lippincott-Raven: 1995.p.335-50.
2. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporos Int 1997;7:390-406.
3. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, Mclsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ 2000;162:1289-94.
4. WHO, Research on the Menopause in the 1990s, WHO Technical Report Series 866, Geneva 1994.
5. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. In: Gökçe-Kutsal Y, Beyazova M (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. 1st ed. Ankara; Güneş Kitabevi: 2000.p.1872-93.
6. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In:Gökçe-Kutsal Y (ed). Osteoporoz. 2nd ed. Ankara; Güneş Kitabevi: 2005.p.125-45.
7. Bartl R. Biologic half-life of bisphosphonates. Dtsch Med Wochenschr 2009;134:651-2.
8. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
9. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J et al. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2004;19:1250-8.
10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.

11. Konnopka A, Jerusel N, König HH. The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. Osteoporos Int. 2008 Dec 2.[Epub ahead of print]
12. Odabaşı E, Turan M, Bilgiç S, Kutlu M. Osteoporotik kırıkların doğum sayısı ve fertil dönem süresi ile ilişkisi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2009;8:1-4.
13. Karamehmetoğlu ŞŞ, Karacan İ, Özkul İ, Sarıdoğan ME. Kemik kaybı tayininde osteoporoz risk faktörlerinin değeri. Osteoporoz Dünyasından 2003;9:150-3.
14. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:462-6.
15. Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. Osteoporos Int 2008;19:681-6.
16. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:231-6.
17. Chapurlat RD, Garnero P, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. Bone 2000;27:283-6.
18. Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. CMAJ 1996;155:1113-33.
19. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ 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. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999;9:461-8.
20. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging 2000;12:1-12.
21. Koç Yılmaz D, Armağan O, Ekim A, Taşçıoğlu F, Öner C. Postmenopozal osteoporozda risedronat ve raloksifen tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. Osteoporoz Dünyasından 2006;12:50-4.
22. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis J Bone Miner Res 2002;17:1988-96.
23. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, D'Emden M et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. Climacteric 2005;8:251-62.
24. Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician 1998;44:327-32.
25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Alendronate reduces the risk of vertebral fractures in women without preexisting vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82.
26. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995;333:1437-43.
27. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 1996;101:488-501.
28. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3109-15.
29. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1897-9.

30. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19:365-72.
31. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S et al. Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-69.
32. Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003;18:1789-94.
33. Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-54.
34. Kanberoğlu A, Tütün Ş, Güvenen G. Postmenopozal osteoporozda hiperkalsiüri. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:74-76.
35. Tomita A. Serum biochemical parameters in osteoporosis. *Nippon Rinsho* 1994;52:2291-4.
36. Johnell, O, Kanis, JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
37. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-9.
38. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
39. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M 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;282:1344-52.
40. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281-9.
41. Adami S. Bisphosphonates antifracture efficacy. *Bone* 2007;41:8-15.