

## Postmenopozal Osteoporozu Olan Kadınlarda Risedronatın Kemik Mineral Yoğunluğu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: 1 Yıllık Takip Sonuçları

Impact of Risedronate on Bone Mineral Density and Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis: The Results of 1-Year Follow up

Ercan Madenci\*, Savaş Gürsoy\*, Sema Keven\*, Emine Arıca\*

### ÖZET

Çalışmamızın amacı, PMO'yu olan kadınlarda risedronat tedavisinin, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya PMO olan 65 hasta alındı. Rast gele yöntemle 45 olgu tedavi ve 20 olgu kontrol grubuna seçildi. Tedavi grubunu oluşturan 45 olguya 1 yıl süreyle, günlük 5 mg risedronat ve 1000 mg kalsiyum, kontrol grubundaki 20 olguya ise günlük 1000 mg kalsiyum verildi. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda olguların yaşam kalitesini Nottingham Sağlık Profili (NSP) skalası ile değerlendirildi. Olguların kemik mineral yoğunlukları, tedavinin başında, 6.ayda ve 12.ayda vertebra ve femur bölgelerinden DEXA ile ölçüldü. İlk 6 aylık sürenin sonunda hasta ve kontrol gurubu ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bir yılın sonunda tedavi grubundaki olguların KMY ölçümlerinde anlamlı bir artış olduğu saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubundaki olgularda anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Gruplar arasındaki yaşam kalitesi testinde tedavi öncesi ve sonrası sonuçlarında, tedavi grubunda anlamlı fark saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda ise anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi grubundaki olgularda, fiziksel aktivite kısıtlılığı parametresinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak; risedronatın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, kırık riskini azalttığı, ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesinin artmasında etkili olduğu kanısına vardık.

**Anahtar kelimeler:** Postmenopozal osteoporoz, risedronat, Nottingham sağlık profili

### SUMMARY

Our objective was to assess the impact of treatment with risedronate on the bone mineral density and quality of life in the women who had postmenopausal osteoporosis (PMO). Sixty-five patients with PMO were included in the study. Forty-five of them were selected randomly, and constituted the study group while the remaining 20 served as control. Forty-five patients comprising the study group were treated with 5 mg risedronate and 1000 mg calcium for 1 year while 20 control patients were treated only with 1000 mg calcium. The quality of life of the patients was evaluated with Nottingham Health Profile (NHP) scale both at the beginning and at the end of the study. Bone mineral densities were measured in the vertebral and femoral regions using DEXA at the beginning, and at 6th and 12th months of the treatment. The results of patients and controls were not different significantly after 6 months follow up ( $p>0.05$ ). At the end of 1 year follow up, the bone mineral density of the treatment group increased significantly while it decreased significantly in the controls ( $p<0.05$ ).

Quality of life increased significantly in the treatment group ( $p<0.05$ ) while it did not change in the control group ( $p>0.05$ ). The parameters related to the limitation of physical activity did not change significantly in the treatment group ( $p>0.05$ ).

In conclusion, by increasing the bone mineral density, risedronate increases the quality of bone, decreases the risk of fracture and pain, and positively effects the quality of life.

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, risedronate, Nottingham Health Profile.

(1) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Postmenopozal osteoporoz (PMO), kadınlarda menopoza sonrasında gözlenen bir sistemik kemik hastalığıdır (1). Düşük kemik mineral yoğunluğu, kemik dokusunun mikro mimari özelliklerinde bozulmaların varlığı ve kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (2).

Yapılan araştırmalarda PMO'un kadınların en az %30'unu etkilediği bildirilmektedir (3). Önemli bir ağrı ve disabilite nedeni olan osteoporoz, hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkilediği için tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır (4).

Risedronat, kemik döngüsünü düzenleyen, antirezorptif aktivite gösteren pirofosfat analogudur (5). Diğer bifosfonatlardan farklı olarak fizikokimyasal yapısında bir siklik yapıda nitrojen atomu yer almakta ve bu sayede düşük dozlarda dahi kullanımında, terapötik özelliğini önemli ölçüde arttırdığı ileri sürülmektedir (5-6).

İn vitro çalışmalar risedronatın temelde kemik rezorpsiyonunun aktif bölgelerine seçici olarak bağlandığını, buralarda osteoblastların yeni kemik oluşturmasını bozmadan osteoklastların kemik yıkım aktivitesini inhibe ettiğini ve indirek etki ile de osteoblast aktivitesini ve kemik formasyonunu stimüle ettiğini bildirmektedir (7).

Risedronatın insan vücudundaki terminal yarı ömrünün 200 saat olduğu (8) ve oral tek doz kullanımında, aminobifosfonatlara göre gastrointestinal yan etkisinin daha az olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (9).

Risedronatın, diğer bifosfonatlar gibi biyoyararlanımı düşüktür. Su dışındaki içeceklerden ve besin maddelerinden etkilenir. Risedronatın kullanımı şu anda piyasada bulunan bifosfonatlara göre hasta açısından kolaylaştırılmıştır. Risedronat, sabah kahvaltıdan yarım saat önce alınabilmesinin yanı sıra, herhangi bir öğünden iki saat sonra veya yatmadan yarım saat öncede bol su ile alınabilir (10).

Çalışmamızın amacı, PMO'u olan kadınlarda risedronat tedavisinin, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve PMO tanısı almış olgulardan rast gele yöntemle 45'i tedavi grubuna, 20'si de kontrol grubuna seçildi.

Romatoid artrit gibi inflamatuvar romatizmal hastalığı, endokrinolojik bozukluğu, böbrek ve karaciğer hastalığı gibi sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalık öyküsü olanlarla uzun süreli ilaç kullanım öyküsü olanlar ve aktif peptik ülseri olan olgular çalışmaya alınmadılar.

Tedavi grubundaki 45 olguya 1 yıl süreyle, günlük 5 mg risedronat ve 1000 mg kalsiyum, kontrol grubundaki 20 olguya ise günlük 1000 mg kalsiyum verildi.

Hastalara risedronatı, sabah aç karnına veya herhangi bir öğünden yaklaşık iki saat sonra bol su ile almaları, aldıktan sonra en az yarım saat herhangi bir şey yiyip-içmemeleri, bu süre içinde dik durumda kalmaları önerildi. Hastalara kalsiyum ile risedronatı birlikte almamaları gerektiği anlatıldı.

Tüm olguların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoz süresi, menopoz yaşı gibi demografik verileri kaydedildi ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar yapılarak istatistik olarak anlamlılıklarına bakıldı. Yine tüm olguların L1-4 lomber vertebra, femur (total) ve wards üçgeni T ve Z skorlarına göre KMY; tedavinin başında, 6. ve 12. aylarda Dual Foton X-ray Absorbsiyometre (DEXA, Hologic Q2000) cihazı ile ölçümleri yapıldı ve çıkan sonuçların ortalama, minimum, maksimum değerleri her iki grup arasında karşılaştırmalı olarak tablo halinde sunuldu.

PMO'un komplikasyonlarından etkilenmiş olabileceğini düşündüğümüz yaşam kalitesini, olguların bedensel, emosyonel ve sosyal yaşamlarını ilgilendiren ve bir disabilite ölçeği olarak kullanılan Nottingham Sağlık Profili (NSP) skalası ile çalışmanın başında ve sonunda tüm olgular değerlendirildi (11). İstatistiksel analizler Windows için geliştirilen SPSS programı (10.0 versiyonu) ile yapıldı. Olgular ve kontrol grubunun, demografik veriler arasındaki değerler ile tedavi öncesi ve sonrası KMY ve NSP parametre değerlerinin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılarak anlamlı farklılıkların olup olmadığına bakıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 postmenopozal osteoporozlu hastanın yaş, kilo, boy ve VKİ'leri, menopoz yaş ve sürelerine ait veriler Tablo 1'de sunuldu. Her iki grup arasında; yaş, menopoz yaşı ve süresi, boy, kilo ve VKİ'leri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ , Tablo 1).

L1-L4 vertebra, femur (total) ve wards üçgeni (T ve

Z skorlarına göre) KMY'nunun ilk 6 aylık ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında kısmi bir artış olsa da bu istatistik olarak anlamlı bir fark değildi ( $p>0.05$ ). 12. ayda yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarına göre tedavi grubunda anlamlı bir artış olduğu saptanırken ( $p<0.001$ , Tablo 2); kontrol grubunun KMY'nda L1-4, femur (total) ve wards üçgeni t-skorlarında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ( $p<0.001$ , Tablo 2).

NSP parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi Tablo 3'te sunuldu. Tedavi grubundaki olguların NSP parametresinin alt başlıkları olan

ağrı, enerji, emosyonel durum, uyku ve sosyal izolasyon da tedavi öncesine göre önemli bir iyileşmenin olduğu gözlenirken ( $p<0.001$ , Tablo 3), fiziksel aktivite kısıtlılığında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ , Tablo 3). Kontrol grubunda ise tüm parametrelerde anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ , Tablo 3).

## TARTIŞMA

Dünyada ortalama yaşam süresinin artması, osteoporozun önemini arttırmıştır. PMO 50 yaşın üstün-

**Tablo 1:** Olguların demografik verileri.

Parametreler	Tedavi Grubu (n:45)			Kontrol Grubu (n:20)			t	p
	Ortalama	Min.	Max.	Ortalama	Min.	Max.		
Yaş (yıl)	60.4 ± 9.43	46	81	58.5 ± 7.41	45	78	0.797	0.428*
Ağırlık (kg)	69.3 ± 16.2	56	113	66.3 ± 11.7	57	109	0.745	0.459*
Boy (cm)	156.3 ± 8.5	148	177	155.9 ± 7.1	149	176	0.184	0.854*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 ± 5.34	25	35	27.4 ± 4.25	24	31	0.813	0.419*
Menopoz yaşı (yıl)	50.4 ± 5.23	44	57	49.5 ± 4.45	45	58	0.676	0.501*
Menopoz süresi (yıl)	17.4 ± 9.43	2	27	15.5 ± 7.61	3	18	0.793	0.431*
*: Anlamlı değil								

**Tablo 2:** Tedavi ve kontrol grubundaki olguların KMY ölçüm sonuçlarının (tedavi öncesi (TÖ), 6.ay, 12.ay) dağılımları ve istatistik değerleri.

	TEDAVİ GRUBU		t	p	12.ay	t	p
	TÖ	6. ay					
<b>L1-4</b>							
t-skoru	2.6 ± 0.6	2.5 ± 0.8	0.671	0.504*	2.0 ± 0.7	4.366	0.000**
z-skoru	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.7	0.780	0.437*	1.1 ± 0.9	1.955	0.05**
<b>Femur (total)</b>							
t-skoru	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.7	0.728	0.468*	1.8 ± 0.7	2.910	0.004**
z-skoru	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.9	1.240	0.218*	0.8 ± 0.6	3.162	0.002**
<b>Wards üçgeni</b>							
t-skoru	3.1 ± 0.7	3.0 ± 0.5	0.780	0.437*	2.8 ± 0.6	2.183	0.03**
z-skoru	1.1 ± 0.7	0.9 ± 0.8	1.262	0.210*	0.7 ± 0.6	2.910	0.004**
	KONTROL GRUBU		t	p	12.ay	t	p
	TÖ	6. ay					
<b>L1-4</b>							
t-skoru	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.6	0.000	1.000*	3.4 ± 0.7	1.961	0.05**
z-skoru	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.7	0.000	1.000*	2.0 ± 0.8	0.743	0.452*
<b>Femur (total)</b>							
t-skoru	2.6 ± 0.6	2.7 ± 0.7	0.485	0.630*	3.1 ± 0.6	2.635	0.01**
z-skoru	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.6	0.447	0.657*	1.8 ± 0.7	1.262	0.214*
<b>Wards üçgeni</b>							
t-skoru	3.3 ± 0.8	3.1 ± 0.5	0.948	0.350*	3.4 ± 0.4	2.000	0.05**
z-skoru	1.3 ± 0.9	1.3 ± 0.6	0.000	1.000*	1.5 ± 0.5	0.869	0.390*
*: Anlamlı değil **: Anlamlı							

**Tablo 3:** Tedavi ve kontrol grupların NSP değerlerinin dağılımları ve tedavi sonrası (12.ay sonunda) yapılan karşılaştırma sonuçları.

	TEDAVİ GRUBU		t	p	KONTROL GRUBU		t	p
	TÖ	6. ay			TÖ	12.ay		
<b>Ağrı</b>	95.2±9.3 (50-100)	15.4±5.5 (0-75)	49.545	0.000**	80.5±6.3 (40-100)	78.4±7.6 (30-90)	0.951	0.348*
<b>Fiziksel aktivite kısıtlılığı</b>	20.4±4.5 (0-40)	18.7±6.9 (0-20)	1.384	0.169*	23.3±6.5 (0-50)	20.5±4.5 (0-30)	1.584	0.122*
<b>Enerji</b>	65.6±12.1 (46-90)	17.4±5.2 (0-33)	24.551	0.000**	55.7±11.3 (33-85)	52.6±12.3 (33-80)	0.830	0.412*
<b>Uyku</b>	87.3±11.3 (60-100)	22.2±9.5 (0-40)	29.581	0.000**	80.4±10.4 (70-100)	78.6±11.2 (55-95)	0.527	0.602*
<b>Sosyal izolasyon</b>	63.5±18.2 (40-100)	19.7±8.9 (0-40)	15.099	0.000**	55.7±13.4 (45-90)	53.6±11.3 (30-85)	0.536	0.596*
<b>Emosyonel reaksiyon</b>	89.5±8.7 (66-100)	20.6±9.2 (0-33)	36.502	0.000**	85.2±9.2 (70-100)	81.2±7.6 (56-90)	1.499	0.143*

\*: Anlamli değil \*\*: Anlamli

deki beyaz kadınların yaklaşık %45'ini etkilediği yapılan araştırmalarda bildirilmektedir (3). Oranın bu kadar yüksek olması hastaların tedavilerini zorunlu kılmaktadır. Tedavisinde farklı protokoller önerilmekle birlikte günümüzde kombine tedavi protokollerinin daha etkin olduğu görüşü desteklenmektedir. Kalsiyumun çeşitli tedavi kombinasyonlarının vazgeçilmez bir bölümü olduğu bilinmektedir (12). Çalışmamızda risedronat ile birlikte destek tedavisi olarak kalsiyumu kullandık.

Bir çalışmada, PMO'lu hastalarda 5 mg oral risedronat, iki yıl süre ile kullanılmış ve bir yıl sonunda plasebo grubuna göre lomber bölgede %3.2, kalçada %2, iki yıl sonunda ise lomber bölgede %5.5, kalçada %3 oranında KMY'nde artış saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada 5 mg risedronatı 821 hasta 3 yıl süre ile kullanmış ve KMY'nde plasebo grubuna göre lomber bölgede %5.4, femur boyunda %1.6, intertrokanterik bölgede %3.3 oranında artış olmuştur (14). Aynı çalışmada vertebra ve vertebra dışı fraktür insidansını önemli oranda azalttığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da risedronat kullanan grupta bir yılın sonunda lomber ve femur bölgelerinde KMY anlamlı derecede artmıştır ( $p<0.001$ ). Olguların bir yıllık izlenmesi sırasında hiç birinde osteoporozla bağlı olduğu düşünülen herhangi bir fraktür görülmemiştir.

Osteoporozun en sık semptomunun bel ve sırt ağrısı olduğu, bunun osteoporozla ikincil gelişen mikrofraktürlerle ilgili olduğu görüşü yaygındır. Ağrı hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve psikolojilerini olumsuz olarak etkileyen önemli bir problemdir (15). Lips ve arkadaşları vertebra fraktürü olan has-

talarda yaptıkları bir çalışmada, olguların yaşam kalitelerinin azaldığını; ancak ağrı, hareket kısıtlılığı ile ruhsal durum parametreleri arasında iyi bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda da hastalığa bağlı olarak olumsuz etkilenen NSP'nin ağrı, enerji, uyku, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyon parametrelerinde bir yıllık risedronat tedavisi sonucunda anlamlı derecede düzelme olurken ( $p<0.001$ ), fiziksel aktivite kısıtlılığında herhangi bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda da hiçbir parametrelerde anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak; risedronatın kemik mineral yoğunluğunu ve buna bağlı olarak kemik kalitesini arttırdığı, kırık riskini azalttığı, ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesinin artmasında etkili olduğu kanısına vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Eskişurt N, Akyüz G: Osteoporoz: Genel bir değerlendirme. Karaaslan Y, Akyüz G, (Ed) Osteoporoz Top 40. MD Yayıncılık, Ankara 2002; s:1-22
2. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Osteoporosis Int 1997; 7: 390-406
3. WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 1994
4. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am Med J 1993; 94: 646-50
5. Devide G, Silvano A: New bisphosphonates in the treatment of bone disease. Drugs & Aging 1999; 15(4): 285-93

6. Lieata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997; 313: 17-22
7. Richardson AC, Tinling SP, Chole RA. Risedronate activity in the fetal and neonatal mouse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 623-33
8. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA, et al. Determination of intravenous pharmacokinetics, absolute and relative bioavailability and intra and intersubject variability of risedronate using a four period replicate study design (abstract no. 3444). *Pharm Res* 1997; 14: 610
9. Blank MA, Ema BL, Gibson GW, et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 281-8
10. Mitchell DY, Eusebio RA, Heise MA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate administered to healthy subjects (abstract no. M661). *J Bone Miner Res* 1996; 11: s:347
11. Sindel D, Dilşen G, Kubat A. Postmenopozal osteoporozda yaşam kalitesi sonuçları. *Romatol Tıp Rehab* 1995; 6 (3); 144-8.
12. Adami S, Baroni MC, Pedrazzoni M, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 1993; suppl.3: 21-7
13. Mortensen L, Charles P, Bekler PJ, et al. Risedronate in bone mass in an early postmenopausal population: Treatment plus one year of follow up. *J Clin An Metab* 1998; 83 (2): 396-402
14. Steven TH, Nelson BW, Harry KG, Clark DM, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Jama* 1999; 282 (14): 1344-52
15. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve osteoporozun yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Prospect*; 1998; 3: 130-2
16. Lips P, Agnusdei D, Caulin F et al. The development of a European questionnaire for quality of life in patients with vertebral osteoporosis. *J Rheumatol Suppl*, 103;84-85; discussion 1996; 86-8