

Osteoporozda Güncel Tedavi

Mustafa Ünal¹, Duygu Yazgan Aksoy², Serdar Güler³

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Ankara, Türkiye

²Acibadem Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Ankara, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi & Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Ankara, Türkiye

Mustafa Ünal, Uz. Dr.
Duygu Yazgan Aksoy, Prof. Dr.
Serdar Güler, Prof. Dr.

İletişim:

Uz. Dr. Mustafa Ünal
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 508 40 00
E-Posta: drmunal@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 01 Nisan 2015
Revizyon Tarihi : 30 Haziran 2015
Kabul Tarihi : 05 Temmuz 2015

ÖZET

Düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik dokunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik fragilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir hastalık olarak tanımlanan osteoporoz dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere milyonlarca insanı etkilemektedir. Yol açtığı kırıklarla yaşam kalitesini düşürmekte, ekonomik ve sosyal yükün yanı sıra morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır. Ortalama yaşam süresinin artması kronik hastalıklarla beraber osteoporoz görülme sıklığını da arttırmaktadır. Osteoporozun tanısı ve tedavi prensipleri gözden geçirilmiş ve son kılavuzlar ışığında osteoporozda güncel bir yaklaşım ele alınmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: osteoporoz, güncel tedavi

CURRENT TREATMENTS FOR OSTEOPOROSIS

ABSTRACT

Osteoporosis is a progressive bone disease that is characterized by decrease in bone mass and density, distortion of bone microstructure and increased fracture risk. It affects millions of people mainly post-menopausal women and has high socio-economic burden. Osteoporosis decreases quality of life, increase mortality and morbidity. Here we will focus on the recent guidelines of osteoporosis and summarize the therapeutic options.

Key words: osteoporosis, current management

Osteoporoz (OP) düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik dokunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik fragilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir kemik hastalığı olarak tanımlanır (1). OP büyük bir halk sağlığı problemidir. Ağırıklı olarak postmenopozal kadınlar olmak üzere tüm dünyada milyonlarca insanı etkiler. Dünyada insan nüfusu giderek yaşlanmakta ve buna bağlı olarak da dünyadaki her ülkede ve her ırkta OP görülme sıklığı artmaktadır (2). Yaşlılarda kemik kitlesi, 18-25 yaşları arasında elde ettiği doruk kemik kitlesi ile daha sonraki yıllarda kaybedilen kemik kitlesi arasındaki farka eşittir. Doruk kemik kitlesi geniş ölçüde genetik olarak belirlenir. Buna beslenme, endokrin durum, fiziksel aktivite ve genel sağlık durumu etki eder.

Bu hastalığın ana klinik sonucu kemik kırıklarıdır. Amerika'da yaklaşık 10 milyon civarında OP hastası ve 34 milyon da düşük kemik yoğunluğuna sahip hasta olduğu

tahmin edilmektedir (3). Travmaya bağlı fraktürlerin çoğu düşük kemik yoğunluğu olan yaşlılarda görülür.

Osteoporoz tüm dünyada yılda 9 milyon fraktüre neden olmaktadır. ABD de bir yılda osteoporozla bağlı 2 milyon kırık oluşur. OP'ye bağlı fragilite kırığı nedeniyle yaklaşık 300 000 üzerinde hasta hastanelerde yatarak tedavi görmektedir (4). Türkiye'de 2011 yılında yapılan 1118 osteoporotik kalça kırığı hastasının alındığı bir çalışmada hastanede ortalama yatış süresi $11 \pm 7,9$ gün ve hasta başına doğrudan tıbbi maliyet 3119 \$ olarak bulunmuştur (5).

50 yaş üzeri kadınları %50'sinde ve 50 yaş üzeri erkeklerin %20'sinde hayatının bir döneminde OP ile ilişkili fraktür geçirme riski vardır (6). Kalça fraktürü emboli, pnömoni ve yeni fraktür riskini 2,5 kat artırır (7). Kalça ve vertebra kırıkları en önemli iki kırık tipidir. Ağrı, sakatlık hatta ölüme bile yol açabilir. Kalça kırığı erkeklerde %8,4-36 oranında görülür daha siktir ve daha mortal seyeder. OP fraktürler arasında en önemlisi kalça fraktürüdür. Kalça fraktürünü izleyen ilk yılda mortalite erkeklerde %30 kadınlarda %17'dir. Kalça kırığı olan hastaların yaklaşık %20'si uzun dönemde evde bakım hizmetine ihtiyaç duyarlar. Diğer önemli bir kırık olan vertebral fraktürlerinin çoğu başlangıçta sessiz seyeder. Bunlarda ağrı, deformite, sakatlık gelişebilir. Postural değişiklikler, kifoz, fiziksel aktivitelerde kısıtlılık görülür. Çoklu torasik vertebra kırığı, akciğer fonksiyonlarını kısıtlar, abdominal anatomiyi değiştirir. Kabızlık, karın ağrısı, distansiyon, iştahsızlık, erken doyma görülür. Vertebra kırığı olan kadınları yaklaşık %20'sinde bir yıl içinde yeni bir fraktür daha geliştirdiği gösterilmiştir (8).

Osteoporoz tanısı

Osteoporoz tanısında kapsamlı öykü, fizik muayeneyi takiben ve kemik mineral dansitesi ile değerlendirilme yapılmalıdır. Vertebral fraktür tanısı için düz grafiler yapılabilir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından önerilen 10 yıllık fraktür riskini belirlemek için FRAX (The Fracture Risk Assessment Tool) kullanılabilir (9). Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile kemiğin metabolik aktivitesi, kırılabilirliğe dair bulgular ile riskler değerlendirilmelidir.

Risk değerlendirme

Osteoporoz önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durumdur. Ancak fraktür oluşmadan önce genellikle herhangi bir semptom ve bulgu vermez. Çoğu hasta erken dönemde tanı almaz ve tedavi gecikir. Tüm postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde OP ile ilgili risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (10).

Osteoporozla bağlı kırıkların çoğu düşme sonucu olduğu için düşme ile ilgili risklerin de değerlendirilip göz önüne alınması gereklidir.

Klinik değerlendirme

Klinik değerlendirme tüm diğer hastalıklarda olduğu gibi detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. Risk faktörleri gözden geçirilmeli, Primer hiperparatiroidi, osteomalazi gibi diğer metabolik kemik hastalıklarında da düşük kemik kitlesi saptanabileceğinden hastalar bu hastalıklar yönünden sorgulanmalıdır. Kırık öyküsü beş yıl içinde tekrar kırık riskinin habercisi olması nedeniyle mutlaka kaydedilmelidir. Kemik kaybının sekonder nedenleri OP tanısı sırasında sıklıkla göz önünde bulundurulmaz. Yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal kadınlarda %20-30 oranında erkeklerde ise %50 oranında sekonder OP nedenleri saptanmıştır (11).

KMD ölçümü ve sınıflandırma

DXA (Dual-enerji X-ray absorbsiyometrisi) ile yapılan kalça ve lumbal bölge ölçümü ile tanı konur. DXA aynı zamanda fraktür riskini tahmin etmede ve hastanın takibinde de kullanılır. Ölçümün yapıldığı kemik alanına düşen kemik mineral içeriği (gr/cm^2) olarak rapor edilir KMD aynı cinsiyetteki hem genç erişkin referans topluma göre (T skoru) hem de kendi cins ve yaşına göre referans topluma göre Z skoru şeklinde verir (12).

Tablo 1. Kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflandırma	T Skoru
Normal	T skoru -1,0 ve üzerinde
Düşük Kemik Yoğunluğu (Osteopeni)	T Skoru -1.0 ile -2.5 arasında
Osteoporoz	T Skoru -2.5 ve altında
Ciddi Osteoporoz (Yerleşmiş)	T skoru -2.5 ve altında ve bir veya daha fazla fraktür ile

Kemik mineral yoğunluğu osteoporoz tanısında kullanılan en önemli testtir. KMD kemik gücü ve gelecekte fraktür riskini öngörmede mükemmel bir belirleyicidir. KMD çekimi sırasında hasta çok az bir radyasyona maruz kalır. Hastanın DXA ile KMD ölçümü sırasında aldığı eşdeğer doz çok düşük olup $1-10 \mu\text{Sv}$ ve günlük doğal radyasyon dozu düzeyindedir ($7 \mu\text{Sv}$) (13).

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde santal bölge (kalça, bel) ölçümü ile OP ve Osteopeni tanısı konabilir. Bu bölgelerin ölçümde kullanılmadığı durumlarda distal radius ölçümü yapılabilir. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda KMD tanı için

kullanılmaz. Bu gruplarda dansitometre tek başına tanı kriteri olarak kullanılmamalıdır. Uluslararası klinik dansitometri derneğinin önerisine göre T skoru yerine ırk ve yaşa göre ayarlanmış Z skoru kullanılmalıdır. Z skoru -2.0 altında ise kronolojik yaşa göre düşük kemik mineral dansitesi veya yaşa göre beklenen aralığın altında ibaresi kullanılır. -2.0 üzerinde ise yaşa göre beklenen aralıkta denir (14).

Kime test yapılmalıdır?

KMD her hastaya değil gerekli olan hastalara yapılmalıdır. KMD endikasyonları aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2. Kemik mineral yoğunluğu(KMD) endikasyonları

- 65 yaş üstü kadın ve 70 yaş üstü erkeklerde klinik risk faktörlerine bakılmaksızın
- Daha genç postmenopozal kadınlarda, menopoza giren kadınlarda ve 50-69 yaş arası klinik risk faktörü olan erkeklerde
- 50 yaş üzeri fraktürü olan erişkinlerde
- Romatoid Artrit gibi durumlarda veya günlük 5 mg ve üzeri prednizon (veya eşdeğeri) 3 ay ve üzerinde kullanılanlarda

Vertebra grafisi

KMD den bağımsız olarak vertebra fraktürü tanısı için vertebra grafisi çekilmesi önerilmektedir. Postmenopozal kadınlarda sırt ağrısının en sık nedenlerinden biri vertebra kırıklarıdır. Kronik evrede kırık nedeniyle gelişen iskelet deformiteleri gelişir. Vertebra kırığı olan hastalarda OP tedavisi hemen başlanmalıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada vertebra kırığı nedeniyle hastaneden taburcu edilen hastaların sadece %15'inde antiresoptif tedavi verildiği tespit edilmiştir (15).

Kimler tedavi edilmelidir?

Postmenopozal kadın ve 50 yaş üzeri erkek hastalarda kalça veya vertebra kırığı varlığında, bel ve kalça T skoru -2.5 ve altında olduğunda tedavinin faydalarını gösteren çok sayıda kanıt olduğu için tedavi başlanmalıdır (16).

T skoru -1.0 ve -2.5 arasında ve 10 yıllık muhtemel kalça fraktür \geq %3 veya 10 yıllık muhtemel majör osteoporoz ise ilişkili kırık \geq 20 % ise DSÖ algoritması uygulanmalıdır (17).

FRAX ile hesaplanan kırık riski tahmini pek çok çalışmada doğrulanmış olmasına rağmen bu hastalarda farmakolojik tedavinin kırık riskini azatlığını gösteren nispeten az sayıda data mevcuttur. OP tanı ve tedavisi Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Postmenopozal kadın ve 50. Yaş üzeri erkekte OP tedavisine klinik yaklaşım

Genel prensipler

OP ile ilişkili risk faktörlerinin ve düşme riskinin ayrıntılı öykü ile elde edilmesi

Fizik Muayene yapılması, sekonder OP nedenlerinin araştırılması

Fraktür ile ilgili risk faktörlerinin önlenmesi ve yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri

FRAX modeli kullanarak 10 yıllık kalça ve majör OP ile ilişkili kırık riski tahmini, FRAX ve vertebra grafileri ile risk değerlendirilmesinin tamamlanması

Mevcut klinik bilgiler ve kılavuzlar eşliğinde kime ve nasıl tedavi yapılacağına karar verilmesi

FDA onaylı tedaviler

Kalça ve vertebra kırığını varlığı (semptomatik veya asemptomatik)

Femur boynu veya total kalça ve/veya lumbal T skoru \leq -2.5

Düşük kemik kütlesi (Osteopeni) ve 10 yıllık muhtemel kalça fraktürü \geq %3 veya 10 yıllık muhtemel herhangi bir OP ile ilişkili majör kırık riski \geq %20.

10 yıllık risk değerlendirmesinin üstünde veya altında olanlarda hasta tercihi ile tedavi verilebilir.

Tedavi

Genel önlemler

Kemik kitlesini korumak için tüm bireyler yeterli kalsiyum ve vitamin D almalı, egzersiz yapmalı, sigara ve alkolden uzak durmalıdır.

Kalsiyum

Yeterli kalsiyum ve vitamin D almak fraktür riskini azaltmada ucuz ve güvenli bir yoldur. Kontrollü klinik çalışmalarda kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Düşük yağlı süt ürünleri, sebze ve meyve kalsiyumun yanı sıra sağlıklı bir yaşam için pek çok besin ögesini sağlar. Eğer diyetle yeterli kalsiyum alınamaz ise replasman yapılmalıdır. Yeterli kalsiyum almak pik kemik kitlesine ulaşmak ve kemik sağlığının devamı açısından da önemlidir. Vücudun kalsiyum deposunun %99'u kemiklerde (18). Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF, National Osteoporosis Foundation) 50-70 yaş arası erkeklere 1000 mg/gün kalsiyum, 51 yaş ve üstü kadınlar ile 71 yaş üstü erkeklere günlük 1200 mg/gün kalsiyum önerir. 50 yaş altı erişkinlerde 600-700 mg/gün kalsiyum alımı yeterlidir. Bu miktarları aşan kalsiyum alımının ek yararını gösteren bulgu yoktur. Bu miktarları aşan kalsiyum alımı böbrek taşı, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler olay riskini artırır (19).

Egzersiz

Egzersiz fraktür ve düşme riskini azaltır. Pek çok faydalarının yanı sıra, çeviklik, kuvvet, duruş ve denge becerilerini

geliştirir. Kemik dansitesi üzerine de minimal artış yönünde etkisi vardır. NOF ömür boyu egzersiz (yürüme, jogging, merdiven çıkma, dans, tenis vb.) önermektedir. Tüm hastalar yaşları ve kardiyovasküler hastalık riski değerlendirildikten sonra kendilerine uygun egzersizi yapma yönünde teşvik edilmelidirler (20).

Düşmenin önlenmesi

Yeterli vitamin D alımı, fiziksel aktivite düşme riskini azaltmaktadır. Çeşitli egzersiz programları, evde düşmeye neden olabilecek risklerin ortadan kaldırılması, görme ile ilgili sorunların giderilmesi sağlanmalıdır (21). Kalça koruyucu kullanmanın düşme durumunda kişiyi yaralanmadan kurtardığı bildirilmişse de yeterli kanıt mevcut değildir (22).

Vitamin D Vitamin D kalsiyum emiliminde, kemik sağlığı üzerinde, kas performansında ve düşme riskini azaltmada majör rol oynar NOF, erişkinlere günlük 800-1000 IU vitamin D önermektedir (11). Besinlerde ana vitamin D kaynağı süt ve süt ürünleridir. Çoğu yaşlı insanda vitamin D eksikliği görülür. Bunun yanı sıra Çölyak hastalığı, diğer emilim bozuklukları, kronik böbrek yetmezliği, anti epileptik ilaç tedavisi vitamin D eksikliğine neden olabilir. Yatağa bağımlı, güneş ışığına yeterince çıkamayan hastalarda, obezler ve aşırı koyu renkli cilde sahip kişilerde vitamin D eksikliği riski artmıştır (23).

D vitamini tedavisini doğru yapabilmek, Vitamin D depolarının yeterliliği ve kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesi için 25(OH) D vitamini düzeyleri tespit edilmelidir. 25 (OH) D vitamini düzeyi 30 ng/ml (75 nmol/L) seviyesine getirilmeli ve özellikle osteoporozu olan bireylerde en az bu seviyede tutulmaya çalışılmalıdır. Osteoporozu olan pek çok hasta genelde önerilen 800-1000 IU günlük vitamin D'den daha fazlasına ihtiyaç duyar. Günlük alınması gereken güvenli doz maksimum 4000 IU'dur. 42.000 hastanın değerlendirildiği 12 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde vitamin D tedavisinin non-vertebral kırık riskini hafif de olsa arttırdığı bulunmuştur. Etki doz bağımlı olup günlük doz ≤ 400 IU ise anlamlı fark saptanmamaktadır (24).

D vitamini, Vitamin D eksikliği olan erişkinlerde 50.000 IU D2 vitamini veya D3 vitamini haftada bir defada verilebilir. (Ya da bunu eşdeğeri dozu (7000 IÜ. D2 veya D3 günlük verilebilir) 8-12 haftada 25(OH) D vitamini 30 ng/ml düzeyine gelir. Daha sonra ise 1500- 2000 IU/gün dozunda veya hedef kan düzeyini tutturmak için gerekli olan dozda idame tedavisi devam edili.

Farmakolojik tedavi

OP tedavisi düşünülen her hastaya OP risk faktörleri üzerine danışmanlık verilmeli, tedavinin bir parçası olarak kalsiyum, vitamin D önerilmeli ve egzersiz dahil edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce sekonder OP nedenleri araştırılmalı ve KMD yapılmalıdır. KMD santral bölgeden yapılmalı ve vertebral bölge dahil edilmelidir. Tedavi etkinliği açısından biyokimyasal markerler da bakılmalıdır.

FDA onaylı tedaviler

FDA tarafından tedavi ve koruma amaçlı onay almış ilaçlar; Bifosfonatlar, kalsitonin, östrojenler (Östrojen ve/veya kombine hormon tedavileri), östrojen agonist/antagonist (raloksifen), doku selektif östrojen kompleksi (konjuge östrojen/bazedoxifen), Paratiroid Hormon (PTH [1-34], teriparatid) ve RANKL inhibitörü denosumabtır.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar inorganik pirofosfatların kimyasal olarak stabil deriveleridir. Osteoklast fonksiyonunun inhibe ederek kemik döngüsünü azaltır. Bifosfonatlar dolaylı olarak da osteoblastik aktiviteyi de azaltırlar ve kalsiyumun tutulmasını sağlarlar. Gastrointestinal sistemden çok az emilirler (<%1). Renal yol ile hızla vücuttan temizlenir (25).

Alendronat

Alendronatın 10 mg. günlük ve 70 mg. haftalık dozu FDA tarafından onaylanmıştır. Erkek OP ve glukokortikoid bağı kadın ve erkek OP onaylanmış bir preparattır. Alendronat önceden vertebra kırığı olan veya OP olan hastalarda kalça kırığı riskini 3 yılda %50 azaltır. Daha önceden vertebra kırığı olmayan hastalarda ise vertebra kırık riskini %48 azaltır (26).

Vitamin D ile kombine olan 70 mg/hafta + 2800 IÜ kolekalsiferol içeren formları vardır. Alendronat tedavi süresi konusunda yapılan bir çalışmada, beş yıl alendronat kullanımını sonrası ilaçsız olarak 5 yıl daha takip edilen hastalarla, 10 yıl boyunca tedavinin kesintisiz devam ettiği grup karşılaştırılmış ve ilaç kesilen grupta KMD de orta derecede azalma, biyokimyasal markerlerde kademeli bir artış görülmesine rağmen fraktür riskinin artmadığı saptanmıştır (27). Alendronatın tedavi süresi 3-10 yıl arasında devam etmesi yönünde çalışmalar olsa da tedavi süresinin 5 yıl ile sınırlandırılması, eğer fraktür riski yüksek ise bu sürenin 10 yıla kadar uzatılabileceği belirtilmiştir (28).

ibandronat

Postmenopozal OP da 150 mg. aylık oral formu ve 3 mg. 3 ayda bir yapılan enjektabl formu FDA tarafından onaylıdır.

Bu ilaç da en az 3 yıllık kullanımda vertebra kırık riskini yaklaşık %50 azaltır. Nonvertebral kırıklar ile ilgili ise yeterli veri yoktur (29).

Risedronat

5 mg. tb. günlük ve 35 mg. tb. haftalık tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır. Risedronat erkek OP ve erkek ve kadınlarda glukokortikoidlere bağlı OP da etkindir. Vertebra kırıklarını 3 yıl ve üzerinde kullanımda %43, nonvertebral kırıkları ise %37 azaltır (30).

Alendronat ve risedronat, ibandronat sabah aç karına 1 bardak su ile alınmalı (diğer sıvı içecekler uygun değildir) 30 dk hiçbir yenmemeli ve yatılmamalıdır.

Zolendronik asit

FDA tarafından tedavide ve korumada önerilmiştir. Yılda 5 mg. iv. formu (15 dk'dan uzun bir sürede verilmelidir.) Postmenopozal OP ve erkek OP da kullanılır. Kadın ve erkekte koruma amaçlı da kullanılır. Zolendronik asit vertebra fraktür riskini %70 azaltır. Kalça kırığı %41 ve non vertebra kırığı %25 azaltır(3 yıl ve üzeri kullanımda). Zolendronik asit yılda bir intravenöz olarak verilir, hasta iyi hidrate edilmelidir. Akut faz reaksiyona karşı (atralji, baş ağrısı, miyalji, ateş) asetaminofen verilebilir. Bu semptomlar ilk dozdan sonra hastaların %32'sinde ortaya çıkar. İkinci dozdan sonra %7 hastada ve 3. dozdan sonra %3 hastada ortaya çıkar (31).

Yan etkiler

Oral bifosfonatların yan etkisi benzerdir. Zor yutkunma, mide ve özafagus inflamasyonu gibi gastrointestinal sistem yan etkileri vardır. GFR 30-35 altında ise bifosfonatlar verilmemelidir. Özellikle zolendronik asit verilmeden önce böbrek fonksiyonları ve kreatinin klerensi izlenmelidir. Göz inflamasyonu ortaya çıkabilir. Uzun dönem bifosfonat kullanımı sonrası çene osteonekrozu nadir de olsa bildirilmiştir (32).

Uzun süre bifosfonat kullanan hastalarda atipik femur kırığı tarif edilmiştir. Ortalama yaşları 65 olan hastalarda 5 yıl üzerinde bifosfonat kullanım öyküsü ve bilateral fraktür varlığı saptanmıştır. Fraktürler minör travmalar sonucu ortaya çıkar. Bu fraktürler radyolojik olarak kortikal kalınlaşma ile beraber transvers veya oblik fraktürler olarak görülürler (33). Atipik fraktür nedeni açık değildir. Ancak bifosfonatların kemik remodelingini negatif yönde etkilemesi ve mikro hasara yol açması olduğu düşünülmektedir. Tipik kalça fraktürü femur boynu, trokanterik intertrokanterik bölgede görülürken atipik femur kırığı subtrokanterik

ve femur shaftında görülür. Bu kırıklar oldukça nadirdir. Amerika'da tipik kalça kırığı azalırken atipik kırık görülme sıklığı artmaktadır. Bu artışın nedeninin bifosfonatların kullanımında artış olduğu düşünülmektedir (34).

Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid C hücrelerinde sentezlenen bir peptittir. Osteoklast aktivitesini direkt olarak inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Belirgin etki için gereken minimum doz günde 200 IU dir. PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) çalışmasında osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kalça kırığından ziyade, vertebral fraktür hızını yaklaşık %30 azalttığı bildirilmiştir. Nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilememiştir. FDA en az 5 yıllık menopoza olan kadınlarda alternatif tedavi olarak önermiştir. Nazal sprey 200 IU günlükür. Subkutan enjeksiyonu da vardır. İntranazal kalsitonin rinit sıklığında artışa sebep olur (nazal konjesyon, burun akıntısı veya hapşırma). Nadiren de baş ağrısına yol açar. (35) Ancak yakın geçmişte kalsitonin ile yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde uzun süreli kalsitonin kullanımının kanser riskini %0.7-2.4 artırdığı tespit edildiği için Avrupa İlaç ajansı EMA tarafından nazal kalsitonin kullanımı yasaklanmıştır. Bu yasaklamadan yaklaşık bir ay sonra da ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından nazal kalsitonin preparatlarının kullanımı yasaklanmış ve ilaç piyasadan toplatılmıştır. Tayvanda yapılan bir çalışmada kalsitonin nazal spreyn karaciğer kanser riskini arttırdığı, meme kanseri riskini ise azalttığı gösterilmiştir (36).

Östrojen veya kombine hormon tedavisi

Bu tür ilaçlar FDA tarafından menopozla ilişkili olan OP'den korunmada, vazomotor semptomların yatıştırılmasında ve vulvovajinal atrofide önerilmiştir. Bu tedavi histerektomi geçiren kadınlarda tek başına östrojen ile, uterusu olan kadınlarda endometrial kanserin önlenmesi amacıyla östrojen + progesteron kombinasyonu şeklinde verilir. The Woman's Health Initiative (WHI) çalışmasında 5 yıl süre ile HRT alan hastalarda vertebra ve kalça kırık riski %34 diğer kırıklarda %23 azalma saptanmıştır.

WHI çalışmasında hormon tedavisinin vertebra ve kalça kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada miyokard enfarktüsü, inme, invaziv meme kanseri, pulmoner emboli ve derin ven trombozu riskinin arttığı saptanmıştır (37). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 63 olup, hastaların %79'u 59 yaş üzerindedir. Hastaların %21'i ise 70 yaş ve üzerindedir. Bu çalışmanın sonraki analizlerinde kardiyovasküler hastalık riskinin artmadığı gösterilmiştir. Yine bu

çalışmanın östrojen kolunda meme kanseri riskinin artmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu tedaviler kısa süreli verilmelidir. Bu risklerden dolayı hormon replasman tedavisi bir osteoporoz tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir. TEMD'e göre antiöstrojen tedaviyi tolere edemeyen hastalarda östrojen tedavisinin en düşük dozda verilmesi ve en fazla 5 yılda kesilmesi önerilmiştir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri

Selektif Östrojen reseptör Modülatörleri (SERMs) bazı dokularda östrojen benzeri etki gösterirken (kemik, lipidler üzerinde agonist, uterus üzerinde parsiyel agonist etki) bazı dokularda (meme) ise östrojen karşıtı etki gösterirler. Kemikte östrojen benzeri etkisi ile kemik kaybını azaltır. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde bu gruptan sadece raloksifen kullanılır. En önemli yan etkisi derin ven trombozudur. FDA tarafından tedavi ve OP önleme amaçlı önerilmiştir. Vertebra kırık riskini %30 azaltır. OP olan postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri riskini azaltmada endikedir. Raloksifen koroner kalp hastalığı riskini azaltmaz. Derin ven trombozu riskini östrojene benzer derecede artırır ancak östrojenden farklı olarak sıcak basmasını artırır (38).

Paratiroid Hormon (PTH); Teriparatid

İnsan Parathormonu kalsiyum homeostazisinde önemli rol oynayan 84 aminoasitli bir peptittir. Teriparatid (PTH 1-34) hem erkek hem postmenopozal kadın hastalarda FDA onaylıdır. Kortikosteroidlere bağlı OP'da, hipogonadal OP da kemik kitlesinin artışı sağlama amaçlıdır. Günlük subkutan verilmesi ile kemikte anabolik etki gösterir yani kemik yapımını artırır. On sekiz aylık tedavi süresinin sonunda günlük 20 mg teriparatidin vertebra kırık riskini %65, vertebra dışı fraktür riskini %53 azalttığı gösterilmiştir. Teriparatid iyi tolere edilir. Bazı hastalarda bacak krampları ve baş dönmesi görülebilir. Ratlarda osteosarkom riskinde artış yaptığı gösterilmiştir. İnsanlarda Paget hastalığı ve osteosarkoma bildirilmiştir. Bu nedenle daha önce öncesinde hiperkalsemi, iskelet malignitesi veya iskelete radyoterapi öyküsü varlığında teriparatid verilmez. 2 yıldan fazla verilmesi ile ilgili güvenlik verisi yoktur (39).

Denosumab

Denosumab 60 mg. subkutan kullanılan osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eden nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikordur. Daha önceden konvansiyonel osteoporoz tedavisine yanıtız hastalarda 6 ayda bir kullanılır (40). Yüksek fraktür riskine

sahip postmenopozal kadınlarda FDA onayı vardır. Üç yıl kullanımda vertebra kırık riskini %68, kalça kırık riskini %40, nonvertebral kırıkları ise %20 azaltır. Denosumab ayrıca yüksek riskli erkeklerde kemik kitlesini artırmak için, aromataz inhibitör tedavisi alan meme kanserli kadınlarda kemik kaybını engellemek ve yüksek kırık riski olan prostat kanserli erkeklerde gonodotropin azaltıcı tedavisine bağlı ortaya çıkan kemik kaybında endikedir (41). Denosumab hipokalsemiye yol açabilir. Denosumab tedavisi öncesi hipokalsemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Deri döküntüsü ve cilt enfeksiyonlarına yol açabilir. Nadiren atipik femur kırığı ve çene osteonekrozuna yol açar.

Kombinasyon tedavisi

Bifosfonat ve bifosfonat olmayan iki ilacın kombine verilmesi KMD'yi minimal artırabilir. Ancak fraktür üzerine etkisi iyi bilinmemektedir. Bu nedenle ek maliyet ve olası yan etkiler ile kazanç iyi tartılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda bu ilaçların fraktür önlemedeki yararları birçok çalışmada gösterilmiştir. Erkeklerde glukokortikoidlere bağlı OP tedavisindeki yararlarına ait veri ise sınırlıdır.

Osteoporoz tedavilerinin etkinliği Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve Vitamin D ile birlikte verilen farmakolojik ajanların kırık üzerine etkisi

	Vertebra fraktürü	Vertebra dışı fraktür	Kalça fraktürü
Alendronat	✓	✓	✓
İbandronat	✓	✓	•
Risedronat	✓	✓	✓
Zoladronik Asid	✓	✓	✓
Denosumab	✓	✓	✓
Raloksifen	✓	✓	✓
Stronsiyum Ranelat	✓	✓	✓
Teriparatid	✓	✓	✓
PTH [1-84]	✓	✓	✓
✓ Kullanılır			
• Yeterli veri yok			

FDA onaylı olmayan ilaçlar

FDA tarafından osteoporoz tedavisinde onay almamış ilaçlar sentetik vitamin D analogu olan kalsitriol, bifosfonatlar arasında kabul edilen editronat, pamidronat ve tiludronat, Paratiroid hormon (1-84), sodyum florid, tibolon ve stronsiyum ranelat sayılabilir. Stronsiyum ranelat postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun

tedavisi için Avrupa'da bazı ülkelerde onay almıştır. Stronsiyum ranelat hem vertebra, hem de vertebra dışı kırık riskini azaltır. Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteopoterin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar (42).

Ancak son yıllarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini artırdığında bu riske sahip hastalarda ve geçici veya uzun süreli immobilize kalacak hastalarda kullanımı kısıtlanmış daha yakın dönemde ise miyokart infarktüsü riskini artırdığına dair yayınlar olması üzerinde ülkemizde kullanımı kısıtlanmıştır. Şu anda veya geçmişte iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı

ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlarda ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanlarda kontrendike kabul edilmiştir.

Takip

Osteoporoz ve tedavisi mutlaka takip edilmelidir. Özetle ilk değerlendirmede tedavi gerekmeyen hastalara tedavi gerekliliği yönünde izlenmeli, medikal tedavi başlanan hastalarda KMD ve laboratuvar tetkikleri iki yılda bir veya daha kısa sürede yapılmalıdır. Boy kısalmasının devam ettiği, yeni sırt ağrısı geliştiği, postural değişikliklerde, son vertebra görüntülenme sonrası şüpheli bulgularda, ilaç tedavisinin kesildiği dönemlerde hastalar yeniden değerlendirilmeli, her yıl tedavi rejimi gözden geçirilmeli ve yan etkiler yönünden değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. 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.
2. David W. Dempster DW. Osteoporosis and the Burden of Osteoporosis-Related Fractures. Am J Manag Care. 2011;17:164-9.
3. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture guidance. nice.org.uk/cg146. 2012;2-24.
4. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King AB, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Min Res. 2007;22:465-75.
5. Tuzun S, Eskiyurt 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;23:949-55.
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. The Lancet. 2006;367:2010-18.
7. Irish Osteoporosis Society, Osteoporosis Guidelines 2 for Health Professionals, downloaded from www.irishosteoporosis.ie on 21st March 2013.
8. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285:320-3.
9. Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield 2007.
10. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010;182:1864-73.
11. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clinic Proc. 2002;77:453-68.
12. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. J of Clin Densitom. 2008;11:163-87.
13. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. Appl Radiat Isot. 1999;50:215-36.
14. Hoch AZ, Pajewski NM, Moraski LA, Carrera GF, Wilson CR, Raymond G, Hoffmann RG. Prevalence of the Female Athlete Triad in High School Athletes and Sedentary Students. Clin J Sport Med. 2009;19:421-28.
15. Dionysiotis Y. Management of osteoporotic vertebral fractures. Int J Gen Med. 2010;3:167-71.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
17. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. Osteoporos Int. 2010;21:25-33.
18. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:23-30.
19. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Palme, Italy. EFSA Journal. 2012;10:2814.
20. Aisenbrey JA. Exercise in the Prevention and Management of Osteoporosis. Phys Ther. 1987;67:1100-04.
21. Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007;7:268-72.
22. Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD001255.
23. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158:691-6.
24. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. J Am Board Fam Med. 2009;22:698-706.
25. Kennel AK, Drake MT. Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. Mayo Clin Proc. 2009;84:632-38.

26. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077–82.
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927–38.
28. Prinsloo PJJ, Hosking DJ. Alendronate Sodium in the Management of Osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:235–49.
29. Reginster JY, Hiligsmann M, Rabenda V, Zegels B, Neuprez A, Bruyere O. Ibandronate in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1:1409–21.
30. Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int*. 2006;17:996–1007
31. Carbonare LD, Zanatta M, Gasparetto A, Valenti MT. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Healthcare and Patient Saf*. 2010;2:121–37.
32. Miller PD. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ editors. *Osteoporosis 3*. Ed vol 2 ch 74. Elsevier American Pres, San Diego USA; 2008. p. 1725–41.
33. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78:619–30.
34. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft, and Atypical Femur Fracture: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1729–37.
35. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–76.
36. Sun LM, Lin MC, Muo CH, Liang JA, Kao CH. Calcitonin Nasal Spray and Increased Cancer Risk: A Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab JCEM*. (Early pres) Accepted August 14, 2014. doi: 10.1210/jc.2014-39
37. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–33.
38. Muchmore DB. Raloxifene: A Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) with Multiple Target System Effects. *The Oncologist*. 2000;5:388–92.
39. Cusano NE, Costa AG, Silva BC, Bilezikian JP. Therapy of Osteoporosis in Men with Teriparatide. *Journal of Osteoporosis*. 2011;20011:1–7.
40. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756–65.
41. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab. *Clin Interv Aging*. 2012;7:363–72.
42. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem*. 2009;284:575–84.