

# Osteoporozun Medikal Tedavisi

Dr. Hamiyet Yılmaz  
Dr. Funda Ceran  
Dr. Gülşah Şaşak  
Dr. Perihan Çavdar

SSK Eğitim Hastanesi II. Dahiliye Kliniği, ANKARA

## Özet

*Osteoporoz birim hacime düşen kemik kitlesinde azalma, kemiğin mikroyapısında bozulma sonucu kırılmanın ve kırılma riskinin artması ile karakterize, mortalite ve morbiditesi yüksek, sık rastlanan metabolik bir kemik hastalığıdır. Günümüzde osteoporoz ve oluşturduğu kırıklar gittikçe artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Osteoporozla bağlı kırıkların yaygınlığı, hastaların yaşam kalitesini bozması ve ekonomiye getirdikleri yük nedeniyle, önlenmesi yönünden yapılan çalışmalar gittikçe önem kazanmaktadır. Bu derlemede osteoporozun medikal tedavisinden bahsedilmiştir.*

**Anahtar Kelimeler:** osteoporoz, medikal tedavi

## Summary

*Osteoporosis is characterized by decrease in bone mass of a unit volume and increase in fragility and risk of fracture due to destruction of bone microstructure. It is a frequent metabolic disorder with high morbidity and mortality. Recently, osteoporosis and fractures that it causes have increasingly become a public health problem. Because of prevalent fractures due to osteoporosis and impairment of life quality of patients and being a burden to economy, studies trying to prevent osteoporosis are getting greater importance. In this compilation, medical treatment of osteoporosis is mentioned.*

**Key Words:** osteoporosis, medical treatment

## Osteoporozun Medikal Tedavisi

Düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporozun tedavisinde, osteoklastik rezorpsiyonun azaltılmasında etkili ve/veya kemik oluşumunu artıran farklı ajanlar kullanılmaktadır:

**1-) Kalsiyum:** Önemli hücrel metabolik fonksiyonları olan kalsiyum kemiklerde depolanmaktadır. Diyetle kalsiyumun yeterli alımı, hücrel fonksiyonları engellemekle beraber, kan seviyesini sabit tutmak için kemiklerden mobilizasyonuna neden olmaktadır. Bu, paratiroid hormon artışına, kemik yeniden yapılanmasına ve dolaylı olarak kemik kitlesinde ve dayanıklılığında azalmaya neden olur. Günlük 700-800mg kalsiyumun kemiği koruduğu düşünülmekte ve erişkinler için günde 1200mg'lık kalsiyum desteği önerilmektedir. Ayrıca kalsiyum desteğinin postmenopozal dönemde ilk beş yıldan sonra daha etkin olduğu ifade edilmektedir. Kırık insidansını ise iki cinste de günlük 800mg'lık uygulama ile belirgin olarak azalttığı saptanmıştır.<sup>1,2</sup>

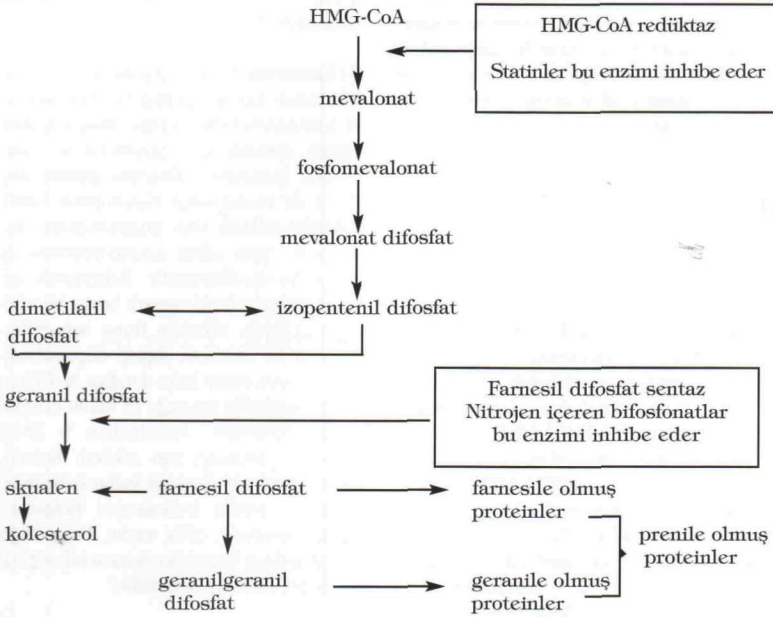
**2-) Östrojen:** Östrojenin postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesini, remodeling boşlukları doldurma yolu ile artırdığı, trabekül rezorpsiyon riskini azalttığı ifade edilmektedir. Oral, enjektabl, transdermal yollarla kullanılır. Önerilen günlük dozlar: 2mg estradiol, 0.625mg konjuge östrojen, 1.25mg estron, 50 mikrogram estradiol (yama şeklinde) ve 2.5mg tibolon şeklindedir. Bunlara ek olarak verilecek olan 2.5mg medroksiprogesteron asetat kemik mineral dansitesinde tek başına östrojen kullanımından daha fazla bir artış sağlamaktadır. Kalça kırığı riskini % 25'e va-

ran oranlarda azalttığı ifade edilen östrojen tedavisi klimakterik semptomların giderilmesinde de etkindir.<sup>2</sup>

**3-) Kalsitonin:** Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salınan peptid bir hormondur ve antirezorbtif etkisi vardır. Mide sıvısında yıkıma uğradığı için, parenteral ve nazal yollarla kullanılır.<sup>2,3</sup> Önerilen günlük doz 200IU'dir (nazal yolla). Kalsitoninin kemik döngüsü yüksek olan postmenopozal kadınlarda, hatta erkek osteoporozunda da kullanımı önerilmektedir. Kalsitoninin osteoporoz tedavisinde yararlı başka bir etkisi de analjezik etkisidir. Bunu beta-endorfin salgısını artırarak yaptığı düşünülmektedir. Kalsitoninin kalça kırığını % 70'lere varan oranlarda azalttığı 18 klinik çalışma ile kanıtlanmıştır.<sup>4</sup> Kalsitoninin % 10-20 oranında rastlanan yan etkileri: bulantı, kusma, injektabl preparat kullananlarda injeksiyon yerinde inflamasyon bulguları, yüzde kızarıklık, ciltte raştr. Doza bağlı olarak gelişen bu etkiler intranazal uygulamada çok daha az orandadır.<sup>2</sup>

**4-) Bifosfonatlar:** Doğal pirofosfat bileşiklerinin stabil analoglarıdır ve antirezorbtif etkilidirler. Hidroksiapatit kristallerini kuvvetle absorbe ederek ve büyümelerini engelleyerek bu etkileri sağlarlar. Bifosfonatların osteoklast aktiviteyi direkt olarak, osteoblast ve makrofaj aktivitelerini de indirekt olarak inhibe ettikleri düşünülmektedir.<sup>5</sup> Ayrıca nitrojen içeren bifosfonatların da (Alendronat, Risedronat) şekil-I'de izlenen mevalonat yolundaki geranilgeranilasyonu inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe ettikleri düşünülmektedir.<sup>6</sup> Bifosfonatlardan Etidronat, Klodronat, Pamidronat, Alendronat, Risedronat, Tiludronat ve Ibandronat klinik kullanım açısından gözö-

Şekil-I: Mevalonat Yolu



nüne alınmaktadır. İlk bifosfonat Etidronattır. Osteoporoz tedavisinde üç ayda bir iki hafta süre ile günde 400mg oral yoldan verilmektedir. Bu şekilde iki yıllık tedavi ile kemik dansitesinde belirgin artış, el bileği ve kalça kırık oranlarında % 50'ye varan azalma tespit edilmiştir. Steroide bağlı osteoporozda da etkin olduğu ifade edilmektedir. En geniş serilerde randomize kontrollü çalışmalar Alendronat ile yapılmıştır. Üç yıllık Alendronat tedavisini takiben vertebra kırığı insidansında kontrolle oranla % 50 azalma olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup>

Bifosfonatlar ile beraber 1000mg/gün kal-

siyum alımı önerilmekle birlikte, absorpsiyonu bozduğu için farklı zamanlarda alınmalıdır. Genelde bifosfonatlar iyi tolere edilen, güvenli ilaçlardır.

**5-) D-Vitamini:** Kalsiyumun intestinal mukozadan aktif transportunu kolaylaştırarak düşük kalsiyum alımına adaptasyonu sağlar. Yetersizliğinde serum paratiroid hormon düzeyi ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu artar. Hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ortaya çıkar. D-vitamini ciltten güneş ışığı desteği ile veya besinlerle alınır, dolayısıyla yaşlılarda bu vitaminin yetersizliği sıkıtır ve özellikle kış aylarında

belirginleşir. Önerilen doz; 50 yaş altı için 5 mikrog (200İU), 51-70 yaş arası için 10 mikrog (400İU), 70 yaş üstü için 20 mikrog (800İU) şeklindedir. Kalsiyum ile birlikte uygulanan D-vitamini tedavisinin kalça ve vertebra dışındaki diğer kırık oranlarını azalttığı ve serum paratiroid hormon düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir, ancak birlikte uygulanmaları hiperkalsemi riskini artırmaktadır.<sup>2</sup>

**6-) Testesteron:** Hipogonadal erkeklerde 1-7 yıl süreyle uygulanan 250mg testesteron enantatın kortikal ve trabeküler kemik dansitesini artırdığı bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**7-) Sodyum florid:** Kemik formasyonunu osteoprogenitör hücre proliferasyonunu artırarak stimüle eder. Araştırmaların analizi sonucu floridin, hafif veya orta şiddetli osteoporozda düşük dozda (20 mg/gün) mineralizasyon sağladığı düşünülmektedir.<sup>2</sup>

**8-) Paratiroid hormon (PTH):** Hiperparatiroidinin kemik rezorbsiyonunu artırdığı bilinmekle birlikte, PTH'un iskelet üzerinde bir anabolik aktivitesi olduğu ortaya çıkarılmıştır. PTH'un insanlarda uygulanması ile trabeküler kemik kitlesinde artış saptanmış, kortikal kemikte ise bu artış olmamıştır. 1-34 paratiroid fragmanının iki hafta süre ile 400-800 ü/gün enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir.<sup>2</sup>

**9-) Büyüme faktörleri:** Çocuklukta büyüme hormonu eksikliği kemik kitlesinde azalmaya neden olur ve rekombinant insan büyüme hormonu tedavisi ile doza bağlı bir iskelet gelişimi gözlenir. Erişkinlerde ise büyüme hormonu kemik yeniden yapılanmasını stimüle ederek, rezorbsiyonun silik

formasyonun ise belirginleşmesini sağlar. İnsanlarda insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) eksikliğinin osteoporoz ile ilişkilendirilmesini takiben tedavide kullanımlarında, hem rezorbsiyon hem de formasyonda artış olduğu ve formasyon artışının uzun süre devam ettiği gözlenmiştir. Son gelişmeler kemiğe etkinler sadece IGF değil, IGF bağlayan proteinler üzerinden de olduğunu göstermiştir.<sup>2,8</sup>

**10-) Kalsitriol ve Alfakalsidol:** İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun yetersiz olduğu durumlarda 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) ve 1- $\alpha$  hidroksikolekalsiferol (alfakalsidol) gibi aktif vitamin-D metabolitleri önerilmektedir. Bu doz günde 0.5 mikrog'dır. Böylece intestinal kalsiyum absorpsiyonu stimüle olarak kemik yeniden yapılanma sistemini başlatmaktadır. Alfakalsidol, kalsitriolün sentetik analogudur. Biyolojik açıdan kalsitriolün daha potent olduğu iddia edilmekle birlikte her ikisi de osteoporoz tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

**11-) Vitamin-K:** Yeşil yapraklı sebzelerde bulunan vitamin-K, osteokalsinin karboksilasyonunda vitamin-D ile birlikte önemli bir rol oynamaktadır. 45 mg/gün vitamin-K alan hastalarda metakarpal kemik dansitesinde % 1.3 artış saptanmıştır.<sup>2</sup>

**12-) Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):** Kemik ve lipid metabolizması üzerinde östrojen benzeri etki göstererek yarar sağlarken, reproduktif dokularda östrojeni antagonize ederler. Tamoksifen, raloksifen, levormeloksifen, droloksifen bilinen SERM grubu ilaçlardır. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılırken, raloksifen osteoporozdan korunmada pek

çok ülkede onay almış bir ilaçtır. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda uterus ve meme dokularını stimule etmeden, hatta meme kanseri riskini de azaltarak raloksifen kemik döngüsünü normale çevirmekte ve kemik kaybını yavaşlatmaktadır.<sup>2</sup>

**13-) Tibolon:** Zayıf östrojenik, progestajenik ve androjenik özellikleri olan sentetik bir steroiddir. Kemik döngüsünü yavaşlatarak rezorbsiyonu önlemektedir.<sup>2</sup>

**14-) İzoflavonlar:** Bitkisel kökenli bu maddeler steroid benzeri bir yapıya sahip olup zayıf östrojenik aktivite gösterirler. Bunlardan ipriflavon kemik rezorbsiyonu ve cerrahi menopoz sonrası hızlı kemik kaybını önlemekte, kırıklı osteoporotik olgularda yeni kırık gelişimini engellemektedir. Önerilen doz 600 mg/gün'dür. Seyrek olarak rastlanan gastrointestinal yakınmalar, ciltte reaksiyon ve nörolojik semptomlar bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**15-) Stronsiyum tuzları:** Yüksek doz stronsiyum kalsitriol üretimini azaltmakta ve kemik mineralizasyonunu engellemektedir. Düşük dozda kısa süreli kullanımda osteoklastik aktiviteyi azaltmakta, uzun süreli kullanımda da kemik formasyonunu stimule etmektedir.<sup>2</sup>

**16-) HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler):** Statinler kolesterol düşürücü ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Son çalışmalar bu ajanların kemikte anabolik etkilerinin olduğu ve osteoporozda yeni tedaviler kapsamına alınabileceğini göstermektedir. Statinlerin, kemik morfojenetik faktör-2 ekspresyonunu artırarak kemik formasyonunu artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>9,10,11-15</sup> Aynı zamanda statinler me-

valonat yolunu bloke ettikleri için farnesil ve geranilgeranil piruvat üretimini azaltırlar. Bunun sonucunda osteoklast yapısı için gerekli olan GTP bağlayıcı protein olan rho p21'in prenilasyonu inhibe olur, yani osteoklast apoptozisi gerçekleşir. Sonuç olarak statinlerin de, nitrojen içeren bifosfonatlar gibi aynı yol üzerinden antirezorbif etki gösterdikleri düşünülmektedir.<sup>6,10,11,14,16</sup>

**17) BMP'ler, Leptin, Transforming growth faktör-beta (TGF-beta):** Bu gibi solüblü faktörler, mezaşimal stem hücrelerinin osteoblastlara, kondrositlere, adipositlere gibi diğer hücre tiplerine farklılaşmasını modüle ederler. Osteoprotegerin (OPG), osteoklast diferansiyasyonu edici faktörün (ODF) osteoklastlara bağlanmasını önleyerek osteoklast aktivitesini ve terminal diferansiyasyonunu inhibe eder. Bu noktadan hareketle OPG'in osteoporoz gibi artmış kemik rezorbsiyonu ile karakterize kemik hastalıklarında kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

**18-) Milk basic protein (MBP):** Süt mükemmel bir kalsiyum kaynağıdır. MBP adı tanımlanan ana fraksiyonunun kemik rezorbsiyonunu suprese ettiği hayvan deneyleri ile gösterilmiştir.<sup>17</sup>

**19-) Kombine tedaviler:** Kombine tedavilere yönelik çalışmalar bu tedavilerin yüksek kemik turnover'ı olan veya ağır osteoporozu bulunan hastalarda, tek ilaçla tedaviye daha fazla yarar sağlanabileceği görüşü ile düzenlenmiş, formüle edilmişlerdir. Bunlar:

- a) Hormon replasman tedavisi (HRT) + bifosfonatlar
- b) HRT + kalsitonin
- c) Östrojen + testosteron

- d) HRT + monoflorofosfat  
 e) Kalsitriol + alendronat  
 f) Alendronat + PTH

Sonuç olarak; osteoporoz için çok farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır ve tedavi ile osteoporozla ilgili komplikasyonlar önlenmektedir. Ancak tedavi oldukça zahmetli ve pahalıdır. Bu nedenle koruyucu önlemler açısından kişilerin bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.

### Kaynaklar

- 1) Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vit D replete elderly patients. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 245-252.
- 2) Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2000; 1872-1893.
- 3) Uysal AR. Osteoporoz. In: Kologlu S. ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 1.baskı, Medikal Network, 1996; 341-350.
- 4) Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 165-174.
- 5) Sahni M, Guenther H, Fleisch H et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J. Clin. Invest* 1993; 91: 2004-2011.
- 6) Van Beek E, Löwik C, Pluijm G et al. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research* 1999; 14: 722-729.
- 7) Black DM, Cummings SR, Karpf PB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
- 8) Kemink SAG, Hermus A, Swinkels LM et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J. Endocrinol Invest*. 2000; 23: 295-303.
- 9) Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218-2219.
- 10) Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946-1949.
- 11) Edwards CJ, Russel RG, Spector TD. Statins and Bone: Myth or reality? *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 63-66.
- 12) Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ et al. Statin use, bone mineral density and fracture risk. *Geelong Osteoporosis Study. Arch Intern Med* 2002; 162: 537-540.
- 13) Chan KA, Andrade SE, Boles M et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *The Lancet* 2000; 355: 2185-2188.
- 14) Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y et al. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *The Am Journal of Med*. 2001; 110: 584-587.
- 15) Edwards JC. Statins and bone morphogenetic proteins: new pathways in bone formation. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31(2): 245-247.
- 16) Chung Y, Lee MD, Lee SK et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type II diabetes mellitus patients. *The J. Clin Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 1137-1142.
- 17) Toba Y, Takado Y, Yamamura J et al. Milk basic protein: a novel protection of milk. *Bone* 2000; 27(3): 403-408.