

# OSTEOPOROZ

Dr. Mustafa Şahin, Dr. Murat Cinel

## Tanım

Kemik bileşenleri hücresel ve ekstraselüler matriks olarak iki kısma ayrılır. Hücresel bileşenler osteoblastlar, osteoklastlar, kondrositler ve diğer vasküler-bağ dokusu hücrelerinden oluşmaktadır. Ekstraselüler matriks ise yaklaşık %90'ını hidroksiapatit kristalleri oluşturmaktadır, %10'unu tip 1 kollajen ve diğer büyüme faktörlerinin oluşturduğu organik elamanları içerir.

Osteoporoz kemiğin mekanik destek işlevini engelleyecek ölçüde kemik kitlesinde azalmaya neden olan metabolik kemik hastalığıdır [1]. Total kemik kitlesinde azalma ve mikroçevrenin bozulması nedeni ile artmış kemik kırılabilirliği söz konusudur. Osteoporozu primer ve sekonder osteoporoz şeklinde iki gruba ayırıp inceleyebiliriz ( Bkz Tablo 1)

## Sıklık

Pre-menopozal kadınlar ve erkekler için tanımlanmış bir sıklık olmamakla birlikte ABD'de post menopozal kadınlardaki sıklık %30 olarak bildirilmiştir [2]. Yaşam boyu osteoporozla bağlı kırıklar ise her iki kadından ve her sekiz erkekten birini etkileyecek kadar çoktur.

## Patogenez

Kemik yapımı ile yıkımı arasındaki denge bozulmuştur. Kemiğin temel yapısı korunmasına rağmen total kütlesinde azalma söz konusudur. Osteoporoz oluşturan nedenler çoğunlukla multifaktöriyeldir (Bkz Tablo 1) Birey maksimum kemik kitlesine 20'li yaşlarda ulaşır. 3. dekattan sonra ise kemik yıkım oranı kemik yapımının önüne geçer [1, 3]. Aradaki bozulmuş bu ilişki özellikle kadınlarda post-menopozal dönemde daha da belirginleşir. Yaşla birlikte azalan gonadal hormonlar osteoporozun ortaya çıkışından asıl sorumlu tutulan faktördür. Özellikle post-menopozal dönemde azalmış östrojen osteoporozun kadınlardaki asıl nedeni iken, östrojen azlığının testosteron azlığı ile birlikte erkeklerde de kemik kitlesini azalttığı bilinmektedir [1, 4]. Bunun yanında FSH'nın kilit rol oynamasa bile kemik yapımı-yıkımı üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [5, 6].

Hormonların yanı sıra yaş ile birlikte azalan fiziksel aktivitenin de kemik formasyonu üzerinde negatif etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca günlük beslenme alışkanlıkları, kalsiyum ve vitamin D içeriği az olan besinleri tüketmek de bu dengeyi olumsuz etkilemektedir. Yine yaş ile birlikte gözlenen sekonder hiperparatiroidizmde osteoporoz gelişimine katkısı bulunmaktadır [7, 8].

Tüm bu fizyolojik değişikliklerin yanında patolojik olarak gözlenen bazı durumlarda osteoporoz neden olabilirler. İmmünyüpresyon amaçlı uzun süre glukokortikoid kullanımı, uzun süreli kullanılan bazı sentetik ajanlar (valproik asit vb) ve ciddi hastalık seyrinde ortama salınan interlökinlerin (TNF $\alpha$ , IL-1 ) lokal olarak RANK-RANKL sistemi üzerinden kemik yapımını azaltması başlıca nedenler olarak karşımıza çıkar [9].

## Tablo1 : Osteoporoz (OP) Nedenleri

- 1- Primer Osteoporoz
  - İdiyopatik OP
  - Post menopozal OP (tip 1 OP)
  - Senil OP (tip 2 OP)
- 2- Sekonder Osteoporoz
  - Endokrin Nedenler  
Hiperparatiroidizm, Hipogonadizm, Cushing Sendromu, Hipertiroidizm, DM, Akromegali, Prolaktinoma, Gebelik ve Laktasyon
  - Hematolojik Nedenler  
Plazma Hücre Diskrazileri, Myeloprolifertif Hastalıklar, Lösemi, Lenfoma, Hemolitik Anemiler
  - Bağ Doku Hastalıkları  
Romatoid Artrit, Osteogenezis İmperkta, Marfan Sendromu, Ehler Danlos Hastalığı, Homositeinüri
  - Gastrointestinal Nedenler  
Malabrorpsiyon Sendromları, Subtotal Gastrektomi, Kronik Obstruktif Sarılık, Gaucher Hastalığı
  - İlaç İlişkili  
Glukokortikoidler, Antikonvulzanlar, Heparin, Siklosporin, Metotraksat, Anti-asitler, SSRI'lar, Medroksiprogesteron asetat
  - Diğer  
Kronik Renal Hastalık, Vitamin Eksiklikleri, Total Parenteral Nutrisyon, İmmobilizasyon, Refleks Sempatik Distrofi, Alkolizm

## Klinik

Hastalık komplike hale gelmedikçe (kırıklar oluşmadıkça) semptomsuzdur. Genellikle minör travmayla birlikte olan kırıklar hastaların hastaneye başvuru nedeneidir. Kırıklar oluştuğunda, kırık bölgelerinde oluşan lokal ağrılar ilk belirtidir. Bunun yanı sıra vertebral kırıklara bağlı oluşan kifoz, skolyoz ve boy kısalığı ise diğer önemli belirtilerdir.

## Tanı

Direk grafilerde osteoporoz bulgusunun saptanabilmesi için kemik kitlesinin en az %30'nun kaybı gereklidir. Osteoporoz direk grafilerden en iyi torakolomber bölge grafileri ile değerlendirilir. Minimal travma ile oluşan vertebral fraktürler radyolojik olarak gözlenen önemli bir bulgudur. Bunun yanı sıra düz grafilerde kemiklerde trabekülasyon kaybı, kortikal kenarlarda incelleme ve belirginleşme,

vertebra korpularının bikonkav şekilli olması, intervertebral disklerde balonlaşma, nükleus pulposus herniasyonu (schmorl nodülleri), kompresyon kırıkları ve yükseklik kayıpları gözlenir.

DEXA ( Dual Energy X Absorption) yöntemi osteoporoz tanısında kullanılan en önemli tetkiktir. Kırıktan şüphelenen hastalarda X-Ray, MRG ve BT tetkikleri yapılabilir. DEXA tetkikinde hastaya iki farklı seviyede enerji içeren fotonlar gönderilir. Fotonların farklı dokular içerisinde ilerleyişi, absorpsiyonu ve geri yansımaları farklı nitelikte olmaktadır. Kemik dokudan geri yansıyan fotonların toplanması ile oluşturulan görüntülerle kemik yoğunluğu hakkında bilgi edinilir. Yansıyan fotonların ölçümü bilgisayar programları aracılığı ile sayısal verilere dökülür, sonuçlar  $gr/cm^2$  cinsinde hesaplanır. Testin değerlendirilmesinde iki farklı skorlama sistemi kullanılır. T skoru bireyin kemik ölçüm değerini genç popülasyon ile karşılaştırırken, Z skoru aynı yaş grubu ile karşılaştırır. T ve Z skorları standart deviasyon olarak ifade edilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne ( World Health Organisation, WHO) göre kişinin kemik yoğunluğunun 25 yaşındaki sağlıklı hemsinin kemik yoğunluğuna göre 2.5 SD (T skoru) ve altında olması osteoporoz olarak tanımlanmıştır. -1 ile -2.5 SD ( T skoru) arası ise osteopeni olarak kabul edilmektedir. Eksik olan her 1 SD kırık riskini 2-3 kat arttırmaktadır. WHO femur boynu T skoru osteoporoz tanısında kullanılmasını önermekle birlikte NOF (National Osteoporosis Foundation) hastaların hem femur boynu hem de lomber kemiklerin taranması gerekliliğini öne sürmektedir. Genel görüş 50 yaşından önce Z skoru'nun 50 yaşından sonra ise T skoru'nun kullanılması gerekliliği yönündedir. DEXA yöntemi ile hastaların maruz kaldıkları radyasyon ihmal edilebilecek kadar az düzeydedir. Kırığı olan ve kifoskolyozu olan hastalarda DEXA yöntemi hatalı ölçümler yapabileceğinden bu grup hastalarda direk grafiler kullanılmalıdır [10].

### Profilaksi ve Tedavi

Yaklaşık 50 yaşından sonra her iki cinsiyette kemik kitlesinde belirgin bir azalma başlar. Postmenopozal dönemde ilk 8 yılda kadınlarda hızlı kemik kayıpları olmaya başlar. Ortalama olarak ileri yaşlarda her yıl kemik kitlesinin %0.25 ile %1 arasında kemik kayıpları olur. Eşlik eden risk faktörleri ile bu kayıplar hızlanmaktadır. Bu nedenle kırık oluşmadan önce hastalara profilaksi başlanması önem arz etmektedir.

WHO etnisiteye göre oluşturduğu ve hastanın yaşı, öncesinde kırık hikayesinin olup olmadığı, ailede kırık hikaysi varlığı, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, sigara içimi, alkol kullanımı gibi parametreleri içeren bireyselleştirilmiş risk skorlama (FRAX score) sisteminin kullanılıp buna göre hareket edilmesini önermektedir (Bkz Tablo 2 ).

**Tablo 2: WHO FRAX Skorlama Sistemi**

|                        |  |
|------------------------|--|
| Yaş                    | 40-90 yaş arası  |
| Cinsiyet               | Erkek, Kadın   |
| Kilo                   | Kg bazında   |
| Boy                    | Cm cinsinden   |
| Kırık hikayesi         | Spontan veya Travma ilişkili ( normalde travma ile oluşmayacak bölge) kırık hikayesi varlığı |
| Ailede kırık hikayesi  | Ailede OP ilişkili kırık hikayesi varlığı  |
| Sigara içimi           | Miktar bağımsız  |
| Alkol kullanımı        | Günlük 8-10gr dan fazla alkol tüketimine eşdeğer tüketim                                     |
| Glukortikoid kullanımı | 3 aydan uzun süreli ve 5mg/gün dozundan yüksek doz kullanımı                                 |
| Romatoid Artrit (RA)   | RA tanısının varlığı   |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Sekonder OP               | Sekonder OP'ye neden olabilecek sistemik hastalıklar ( Menapoz, Tip 1 DM, Hipertiroidi vb) varlığı |
| Kemik Mineral Ölçüm Skoru | Femur boynu T skoru  |

Skorlama sistemine Tablo 2'deki veriler girildiğinde elde edilen sayısal değerlere göre bireysel 10 yıllık kırık riski hesaplanmaktadır.

### Diyet Desteği ve Egzersiz

Osteoporoz profilaksisi ve tedavisinde önerilen kalsiyum miktarı günlük 1-2gr'dır. Genç yaşlarda daha düşük dozlarda ileri yaşlarda ise daha yüksek dozlarda kalsiyum replasmanı gerekebilmektedir. Tedavi dozu bu nedenle bireyselleştirilmelidir. Kalsiyum preparatları arasında bilinen bir fark gösterilmemesine rağmen bu amaçla en çok kalsiyum karbonat kullanılmaktadır. Kalsiyum destek tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkileri bilinmesine rağmen kırık riskini belirgin olarak azalttığına dair yeterli kanıt yoktur [7, 11, 12]. Vitamin D tedavisi için belirlenmiş kesin bir değer olmamasına rağmen serum düzeyleri 30-50 nmol/L olanların kırık riskinin daha az olabileceği düşünülmektedir. Yaz aylarında serum 25-OH vitamin D değerleri 30 nmol/L, kış aylarında ise 20 nmol/L'nin altında olanlara replasman önerilmektedir. Bu amaçla vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ve vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) kullanılabilir. Genelde tercih vitamin D<sub>3</sub> yönündedir, günlük önerilen doz 800-1000 IU arasında değişmektedir. Tedavi dozu hastanın risk grubuna (ileri yaşta daha yüksek dozlar gerekebilir) ve serum 25-OH vitamin D düzeyine göre belirlenmelidir [13, 14]. Yüksek doz kalsiyum ve vitamin D preparatlarının ve uzun süre kullanımların hastalarda vitamin D intoksikasyonuna ve hiperkalsüriye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Osteoporoz tedavisinde egzersizin koruyuculuğuna dair yeterli veri olmamasına rağmen günlük 30dk özellikle ağırlık kaldırma egzersizleri önerilmektedir [15].

### Hormon Replasman Tedavisi

Post menopozal kadınlarda osteoporoz tedavi amacıyla estrogen kullanımının kemik kitlesini arttırdığına ve kırıkları azalttığına dair yayınlar mevcuttur. Ancak uzun süreli kullanımının meme kanseri riskinde artışı ve kardiyovasküler (venöz trombus oluşumu, ödem vb) yan etkileri olması nedeniyle artık bu tedavi seçeneğine şüpheyle yaklaşılır olmuştur. Ayrıca tedavi kesildikten sonra hızlı kemik kayıpları olabileceği gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerle artık birincil tercih olmamasına rağmen şayet kullanılacaksa düşük dozlarda veya progesteron ile birlikte kullanımı önerilmektedir [16, 17]. Estrojenin bilinen bu yan etkilerinden dolayı özellikle meme karsinomu olan hastalarda kullanılan selektif estrogen modülatörü grubu ilaçların (Tamoksifen ve Raloksifen'in) osteoporozda kullanımı gündeme gelmiştir. 2 yıldan uzun süreli kullanımlarda kemik yoğunluğunun %1 arttığı gösterilmiştir, ayrıca estrogen kullanımı ile görülen kardiyovasküler ve kanser yan etkilerinin daha az görülmesi önemli bir avantaj sağlamasına rağmen osteoporoz endikasyonu ile kullanımı sınırlıdır [18].

### Bisfosfonatlar

Kemik mineral matriksine bağlanarak osteoklastlar tarafından alınan ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden pirofosfat analoglarıdır [19]. İlk jenerasyon ilaçlar (etidronat, klodronat) c AMP üzerinden etkili iken ikinci jenerasyon ilaçlar (alendronat, risedronat, zoledronik asit, ibandronat) farnesil difosfataz (FPPS) enzimini ederek kemik rezorpsiyonunu önlerler. Hem osteoporozun önlenmesinde hem de kırıkların oluşumun önlenmesinde etkili ajanlardır. Oral olarak emilimleri az olması nedeniyle boş mideye alınması önerilmekte ve özefajit etkisi nedeniyle ilaç alındıktan sonra bol su içilmesi ve prone

pozisyonda durulması önerilmektedir. Oral kullanılan ajanlar haftalık (alendronat 70mg/hafta, risedronat 35mg/hafta)ve aylık (ibandronat 150mg ayda bir) olarak kullanılmakla birlikte yan GIS yan etkileri belirgin olan hastalarda intravenöz ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla pamidronat (60-90mg 3-6 ay aralıkla), ibandronat (3mg 3 ayda bir) ve zoledronik asit (4-5mg 1-2 yıl arayla) kullanılabilir. Uzun süreli kullanımlarda atipik bölgelerde kemik kırıkları ve osteonekroz oluşabilir. Tedavinin tam süresi bilinmemesine rağmen genelde maksimum 5 yıllık kullanımlar önerilmektedir. 5 yıldan uzun süreli kullanımlarda ilaca ara tatiller verilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılmalıdır. Yarı ömrünün çok uzun olduğu özellikle doğurganlık çağındaki kadınlara uygulanırken akılda tutulmalıdır.

### Stronsiyum Ranelat

Günlük kullanılan anabolik ve anti-rezorptif etkili bir ajandır. Yan etkilerinin az olduğu bilinmesine rağmen özellikle venöz tromboemboli riskini belirgin olarak artırması kullanımında şüpheler oluşmasına neden olmuştur [20].

### Kalsitonin

Osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engeller. 200IU/gün kullanımlarının kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve kemik kırıklarını azalttığı gösteren ilk yayınların aksine son yıllarda yapılan çalışmalar bu verileri destekler nitelikte değildir. Nazal ve subkutan uygulanan formları bulunmaktadır. GIS yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Bisfosfonatlara göre etkinliğinin daha az olması nedeniyle osteoporoz tedavisindeki kullanımı azalmıştır [21]. Ancak analjezik etkileri olması nedeniyle kırığı olan osteoporotik hastalarda akut dönemde kullanılabilirler [1].

### Parathormon (PTH)

İnterminan aralıklı PTH verilmesinin kemik yapımı üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Özellikle trabeküler kemik yapımını arttırdığı, korteks kaybını ve kırıkları azalttığı hayvan modelleri ile de gösterilmiştir. Serum kalsiyumunun yakın takibi ile günlük 400-500IU subkutan dozlarda verilebilir. Uzun süreli kullanımlarda osteosarkom oluşturabileceğine dair şüpheler mevcuttur [22].

### Denosumab

RANK/RANKL sistemi üzerine etkili monoklonal antikordur. Özellikle malign hiperkalemi (metastatik hastalık) için geliştirilmiş olsa da kemik rezorpsiyonunu azaltan etkisi nedeniyle osteoporozda da kullanılmaktadır,6 ayda bir 60mg lık intravenöz uygulamaların kemik kırıklarını azalttığı gösterilmiştir [23]. Subkutan kullanılır ( 60mg 6 ayda bir)

## **İzlem**

65 yaş üstü tüm menopozal kadınlarda ve risk faktörü olan erkek ve premenopozal kadınlarda ( erken kırık oluşumu, erken menopoz vb) tarama önerilmektedir. Osteoporozdan şüphelenen tüm hastalarda birinci basamak test olarak serum kalsiyum, fosfor, albümin ve 25-OH vitamin testleri en az bir kere istenmelidir. Osteoporoz tanısı almış hastalara 1-2 yıllık aralıklarla DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilmektedir.

1. Melmed, P., *Mineral Metabolism*, in *Williams Textbook of Endocrinology*. 2011. p. 1237-1371.
2. Melton, L.J., 3rd, et al., *Perspective. How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res, 1992. **7**(9): p. 1005-10.
3. Riggs, B.L., et al., *Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(12): p. 1945-54.
4. Khosla, S., et al., *Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(5): p. 730-40.
5. Karim, N., et al., *The relationship between gonadotrophins, gonadal hormones and bone mass in men*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(1): p. 94-101.
6. Gao, J., et al., *Altered ovarian function affects skeletal homeostasis independent of the action of follicle-stimulating hormone*. Endocrinology, 2007. **148**(6): p. 2613-21.
7. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis*. JAMA, 2004. **291**(16): p. 1999-2006.
8. Sambrook, P.N., et al., *Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5477-81.
9. Kimble, R.B., et al., *Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period*. Endocrinology, 1995. **136**(7): p. 3054-61.
10. Watts, N.B., *Bone quality: getting closer to a definition*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(7): p. 1148-50.
11. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1780-90.
12. Dawson-Hughes, B., P. Chen, and J.H. Kreege, *Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4630-6.
13. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 266-81.
14. Holick, M.F., *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. Ann Epidemiol, 2009. **19**(2): p. 73-8.
15. Schmitt, N.M., J. Schmitt, and M. Doren, *The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update*. Maturitas, 2009. **63**(1): p. 34-8.
16. Nelson, H.D., et al., *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 872-81.
17. Lindsay, R., *Hormones and bone health in postmenopausal women*. Endocrine, 2004. **24**(3): p. 223-30.
18. Ettinger, B., et al., *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators*. JAMA, 1999. **282**(7): p. 637-45.
19. Leu, C.T., et al., *Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy*. Bone, 2006. **38**(5): p. 628-36.
20. Breart, G., et al., *Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database*. Osteoporos Int, 2010. **21**(7): p. 1181-7.
21. Downs, R.W., Jr., et al., *Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(5): p. 1783-8.
22. Neer, R.M., et al., *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1434-41.

23. Bone, H.G., et al., *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2149-57.