



Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması

A comparison of the measurements with biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in the assessment of the efficiency of osteoporosis treatment

Dr. M. Baybars Ataoğlu,¹ Dr. O. Şahap Atık,¹ Dr. Orkun Gül,² Dr. Baran Sarıkaya,³
Dr. Gökay Görmeli,⁴ Dr. Burak Yağmur Öztürk,⁵ Dr. Barış Özgürol⁶

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

³Kazan Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁵Niğde Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Niğde, Türkiye

⁶Bulancak Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Giresun, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Mart 2006 - Aralık 2008 tarihleri arasında kliniğimizde osteoporozlu 166 hasta çalışmaya alındı. Takiplerde ölüm ya da başka nedenlerle kontrolleri tamamlanamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Daha önce herhangi bir osteoporoz tedavisi almamış olan ve çalışmayı tamamlayan osteoporozlu 60 hastanın (49 kadın, 11 erkek; ort. yaş 65.7 yıl; dağılım 42-87 yıl) KMY ölçümleri ile çapraz bağlı N-telopeptid (NTx) değerleri kullanılarak idrarda kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ölçümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 29'una (%48.3) cerrahi tedavi, 31'ine (%51.7) konservatif tedavi uygulandı. Hastaların ölçülen idrar NTx değerlerinde 3. ayda %38.82; 6. ayda %51.99; 12. ayda %66.41 azalma saptandı. Lomber vertebra KMY bir yıl sonunda %20.7 artarken, femur boyun KMY'de %11.9 artış saptandı.

Sonuç: İdrar NTx değeri, KMY ölçümlerine kıyasla, osteoporoz tedavisine daha hızlı yanıt verdiği için, bu parametrenin tedavi etkinliğinin izleminde kullanılması uygun olabilir.

Anahtar sözcükler: Kemik mineral yoğunluğu; çapraz bağlı N-telopeptid; osteoporoz; idrar.

Objectives: This study aims to compare the measurements using biochemical markers of bone turnover and bone mineral density (BMD) in the assessment of the efficiency of osteoporosis treatment.

Patients and methods: Between March 2006 and December 2008, 166 patients with osteoporosis in our clinic were included. Patients who were out of contact due to death or other reasons during follow-up were excluded. We compared the measurements of urinary biochemical markers of bone turnover using cross-linked N-telopeptide (Ntx) values and BMD in 60 patients (49 females, 11 males; mean age: 65.7 years; range: 42 to 87 years) with osteoporosis who were treatment-naive and completed study.

Results: Twenty-nine (48.3%) of the patients received surgical treatment, while 31 (51.7%) received conservative therapy. Urine NTx values of the patients decreased 38.82% at three months; 51.99% at six months and 66.41% at 12 months. Lumbar vertebra BMD increased by 20.7% and femur neck BMD increased by 11.9% at the end of the first year.

Conclusion: Urine NTx values respond to osteoporosis treatment faster than BMD measurements; thereby it may be suitable to use this parameter for the monitorization of the treatment efficiency.

Key words: Bone mineral density; cross-linked N-telopeptide; osteoporosis; urine.

Osteoporoz, kemik gücü kaybıyla karakterize, kemik kırık riskinde artışa neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve yaşlı nüfusta ciddi morbidite ve mortalite nedenidir.^[1,2] Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla toplam nüfus içinde yaşlıların oranının artması, sedanter yaşam tarzı ve düzensizleşen beslenme tarzı gibi birçok nedenle, toplumda osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırık sıklığı giderek artma eğilimindedir. Son yıllarda osteoporozun erken tanı ve tedavisindeki gelişmeler, giderek artan ilgi odağı haline gelmiştir bu nedenle kemik eklem hastalıklarına dikkat çekmek üzere, 2000-2010 yılları Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Kemik Eklem On Yılı" olarak ilan edilmiştir.^[3]

Osteoporozun tanısının konmasında günümüzde iskelet sisteminin birçok bölgesinde kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nun ölçümüne dayanan birçok yöntem bulunmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesidir ve kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan KMY ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.^[4] Bununla birlikte KMY ölçümü kemik gibi sürekli yapım ve yıkımın devam ettiği dinamik bir yapı hakkında statik bilgi vermektedir. Kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler yavaş seyretmekle birlikte tutarlılık ve hata payı da göz önüne alınırsa beklenmeyen sonuçlar verebilir.^[5]

Kemik yıkımını yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır. Yıkım belirteçlerinin seri ölçümü ilacın etkinliği hakkında KMY ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir fikir verebilir. Bu çalışmada araştırma sorumuz; "Osteoporoz tedavisi uygulanmakta olan hastaların takipleri sırasında, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ölçümü KMY ölçümünden daha erken sonuç verir mi?" idi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Osteoporoz varlığı saptanan, daha önceden herhangi bir osteoporoz tedavisi almamış olan 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Osteoporoz tanısı: düşük enerjili travma sonrası kırık gelişimi veya femur boyun, L1-4 KMY ölçümlerinde T skorunun -2.5 ve altında olması kriterlerini karşılayan hastalara kondu. Hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, erkek hipogonadizmi, malabsorbsiyon sendromları, malignite, kronik karaciğer hastalığı ve diğer sekonder osteoporoz nedenleri saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara yaş, kırık bölgesi ve KMY değerleri göz önünde bulundu-

olarak uygun osteoporoz tedavisi planlandı. Tedavi öncesinde KMY, başlangıç n-telopeptid (NTx), tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), parathormon (PTH), tiroid stimüle edici hormon (TSH), osteokalsin, kalsitonin değerleri bakıldı, boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Uygun osteoporoz tedavisi düzenlenen hastalar, 3, 6. ve 12. aylarda kontrollere çağrıldı, tam kan sayımı, biyokimya paneli ve idrar NTx düzeyleri tekrarlandı, 12. ayda ayrıca KMY ölçümü tekrarlandı. Takiplerde ölüm ya da başka nedenlerle kontrolleri tamamlanamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı, hepsi menopoz sonrası dönemde olan 49 kadın (%81.7) ve 11 erkek (%18.3) toplam 60 hasta (ort. yaş 65.7 yıl; dağılım 42-87 yıl) tamamladı. Hastaların 29'una (%48.3) cerrahi tedavi, 31'ine (%51.7) konservatif tedavi uygulandı (Tablo I).

Tüm hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümlerinde Hologic QDR-4500 (Bedford, Mass., USA) ve General Electrics Medical Systems Lunar (Madison, Wis., USA) cihazları kullanıldı. Hastaların başlangıç ve 12. ay KMY ölçümlerinin aynı cihazda yapılmasına dikkat edildi. İdrar NTx ölçümleri bir gece açlık sonrası sabah ikinci idrardan örnek alınarak yapıldı, idrar örnekleri ölçümler öncesinde -20 derecede saklandı. İdrar NTx ölçümleri ELİSA kiti (Osteomark, Inverness Medical Professional Diagnosis, NJ, USA) ile yapıldı.^[6] İdrar NTx normal değerleri erkekler için 3-63 nM BCE/mM kreatinin, kadınlar için 5-65 nM BCE/mM kreatinin olarak alındı.^[6]

Çalışmada kullanılan ilaçlar, alendronat 70 mg/hafta, risedronat 35 mg/hafta, ibandronat 150 mg/ay, salmon kalsitonin 200 IU/gün, raloksifen 60 mg/gün ve stronsiyum ranelat 2 gram/gün olarak seçildi.

Medikal tedaviye ek olarak tüm hastalara yeni kırık oluşumunu önlemek üzere dengeli beslenme, düzenli

TABLO I

Hastaların tanıya göre dağılımı

Tanı	Hasta sayısı	Yüzde
Femur boyun kırığı	5	8.3
Femur intertrokanterik kırığı	7	11.7
Femur subtrokanterik kırığı	4	6.7
Radius distal uç kırığı	10	16.7
Vertebra kırığı	7	11.7
Humerus proksimal uç kırığı	7	11.7
5. Metatars bazis kırığı	2	3.3
Diğer	16	26.7
Kırık yok	2	3.3

egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol bağımlılığı varsa tedavisi, güneş ışığından daha fazla yararlanılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve ev içi modifikasyonlar önerildi. Kırık gelişen hastalara ayrıca fizik tedavi de uygulandı.

Çalışmada osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla KMY ölçüm ve idrar NTx değerlerinin zaman içinde değişimi incelendi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca bu değişime ilaç tipi, vücut kütle indeksi, yaş gibi faktörlerin etkisi de değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS 16.0 versiyon paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kemik mineral yoğunluğu bulguları

Hastaların başlangıç L1-4 KMY değerlerinin ortalaması -2.061 iken, bir yıllık izlem sonunda tekrarlanan KMY ölçümlerinde ortalamanın -1.640 'a yükseldiği izlendi. Bu $\%20.7$ 'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Şekil 1).

Başlangıç femur boynu KMY değerlerinin ortalaması -2.449 olan hastaların, bir yıl tedavi sonrası ortalamaları -2.241 olarak ölçüldü. Bu $\%11.9$ 'luk artışın da istatistiksel olarak multivariate ANOVA tekrarlı ölçüm analizi yöntemine göre anlamlı olduğu bulundu ($p=0.017$) (Şekil 1).

İdrar NTx bulguları

Hastaların, 3. ay, 6. ve 12. ay idrar NTx değerleri ortalaması, başlangıç NTx değerleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış bulundu. Bu değişim ilk üç ay için $\%38$, 3 ila 6. ay arasında $\%21$, 6 ila

12. ay arasında $\%30$ olarak hesaplandı. Başlangıçtan 12. ay sonuna kadar olan idrar NTx ortalaması azalması $\%66.4$ olarak bulundu (Tablo II).

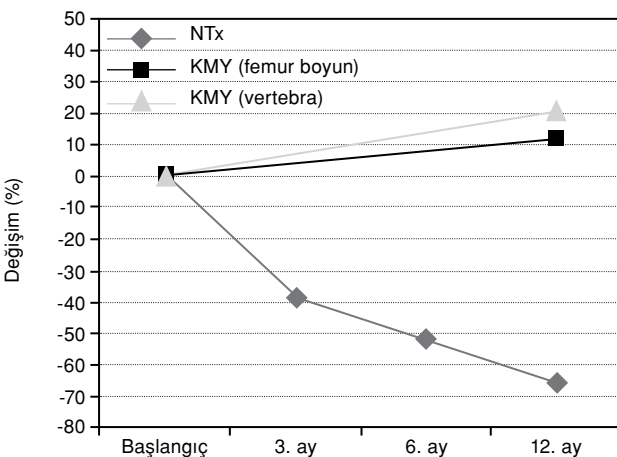
Kemik mineral yoğunluğu-NTx ilişkisi

Hastaların bir yıllık takiplerinde KMY değerlerinde lomber vertebra için $\%20.7$, femur boyun için $\%11.9$ artış izlenirken, idrar NTx için ise $\%66.4$ azalma izlendi.

TARTIŞMA

Kemik mineral yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan KMY ölçümü; eksikliklerine rağmen osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.^[7] Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak, bir yıllık izlem sonunda yıkım engelleyici tedavinin femur boynunda ve lomber vertebra KMY'de artış sağladığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, risedronat tedavisi uygulanan hastaların, tedavilerinin 4. ayında lomber vertebra KMY'lerinin $\%3$, femur proksimal KMY'lerinin $\%3.1$ arttığı saptanmıştır.^[8] Başka bir çalışmada ise alendronat ve teriparatide tedavisi uygulanan hastalarda 30. ayda lomber KMY; alendronat uygulanan grupta $\%3-11$, teriparatide uygulanan grupta ise $\%7-29$ artış saptanmıştır.^[9] Femur proksimal KMY'lerinde ise sırasıyla $\%0-8$, $\%6-16$ artış saptanmıştır.^[9] Başka bir çalışmada ise alendronat tedavisi uygulanan hastalarda 6. ayda lomber vertebra KMY'sinde $\%5.5$, femur proksimal KMY'sinde $\%2.7$ 'lik bir artış saptanmıştır.^[10] Bunun nedeni ölçüm tekniği, randomizasyon ve hasta sayısı ile alakalı olabilir. Bunu değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta ile ve daha iyi randomizasyon sağlanarak yapılan çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Yıkımı yavaşlatan ilaçların çoğu kemik döngüsünü yavaşlatarak etki göstermektedir. Yıkım belirtilerinin seri ölçümü, ilacın etkinliği hakkında KMY ölçümüne göre daha hızlı ve kesin bir bilgi verebilmektedir.^[5] Bu nedenle, tedavi öncesi ölçülen bir yıkım belirticinin, 3. ay sonunda tekrar ölçümü,



Şekil 1. Kemik mineral yoğunluğu (KMY)-n-telopeptid (NTx) ilişkisi.

TABLO II

Hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay, 12. ay idrar NTx ortalama değerleri

Zaman	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Başlangıç NTx	60	0	87.2±80.6
3. ay NTx	60	-38.8	54.3±57.7
6. ay NTx	60	-51.99	42.4±44.9
12. ay NTx	60	-66.41	30.1±35.4

NTx: N-telopeptid.

postmenopozal osteoporozda kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olarak öne sürülmüştür.^[11,12] Takiplerde, ölçülen değerlerin menoz öncesi dönemdeki düzeylere çıkmasının, tedavi gerekliliğini ortadan kaldırmadığı kabul edilmektedir.^[13] Sağlıklı bireylerde menoz öncesi NTx düzeylerinin bilinmesi, ileri dönemlerde yapılacak değerlendirmeler için yol gösterici olabilir. Menoz döneminde ölçülen NTx değeri normal sınırlarda olsa da daha önce ölçülen değerlere göre NTx'te artış saptanması halinde tedaviye başlanması gerektiği genel kabul gören düşüncedir.

Çalışmamızda, medikal tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere aralıklarla ölçülen idrar NTx değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ve bu düşüşün, 3. ayda en yüksek seviyede olduğu saptandı.

Greenspan ve ark.nın^[14] çalışmasında alendronat ve hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanan hastalarda kemik döngüsü belirteçlerinin anlamlı şekilde değiştiği ve bu azalmanın 6. ayda en belirgin düzeyde olduğu saptanmıştır, bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak, çalışmamızdan farklı olarak, ölçümlerin altı aylık aralarla yapılmış olması ve idrar NTx değerindeki en belirgin düşüşün 3. ay yerine 6. ayda saptanmış olmasıdır, bu farklılığın nedeni metodolojideki farklılık olabilir. Benzer şekilde başka bir çalışmada da düşük doz prednizolon tedavisi uygulanan romatoid artritli hastalarda alendronat kullanımının, idrar NTx değerlerini zamanla azalttığı ve bu azalmanın en belirgin olarak 3. ayda gözlemlendiği bildirilmiştir.^[15]

Çalışmamızda, hastaların bir yıllık takip sonrası idrar NTx ve KMY değerlerindeki değişimler değerlendirildiğinde; 1. yıl sonunda femur boyun KMY'sinde %11.9, lomber vertebra KMY'sinde %20.7 artış saptanırken, idrar NTx değerinde %66.4 azalma saptandı ve osteoporoz tedavisinin etkinliğini değerlendirmede idrar NTx'in daha hassas bir yöntem olduğu sonucuna varıldı. Bir çalışmada alendronat tedavisi uygulanan hastalarda 6. ay NTx değerlerinin 24. ay KMY değerleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.^[16] Başka birçok çalışmada da 3. ay ve 6. ay kemik dönüşüm hızı belirteçlerinin, 2. yıl KMY ile ilişkili olduğu ve bu yüzden bu belirteçlerin daha hassas, lokal değil sistemik belirteç olduğu ve KMY'ye göre daha hızlı yanıt verdiği ortaya konmuştur.^[17-19]

Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde; bir kemik döngüsü biyokimyasal belirteci olan idrar NTx değişimi ile izleme, sonuçların daha hızlı gözlenebilmesi nedeniyle hastaların tedaviye olan inancını ve uyumunu da artıracak bir etken olabilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. Clin Orthop Relat Res 2006;443:19-24.
2. Atik OS, Uslu MM, Eksioğlu F, Satana T. Etiology of senile osteoporosis: a hypothesis. Clin Orthop Relat Res 2006;443:25-7.
3. Atik OS. Is the bone and joint decade over? Eklem Hastalik Cerrahisi 2010;21:123.
4. 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.
5. Gül O, Atik OS, Erdoğan D, Göktaş G. Is bone microstructure different between osteopenic and osteoporotic patients with femoral neck fracture?. [Article in Turkish] Eklem Hastalik Cerrahisi 2012;23:15-9.
6. Available from: http://www.osteomark.com/osteomark_ntx/urine_elisa.aspx [Accessed 2011]
7. Atik OS. Is DXA the gold standard? [Article in English, Turkish] Eklem Hastalik Cerrahisi 2011;22:63.
8. Takakuwa M, Otsuka K, Konishi M, Itabashi K. Evaluation of the effect of 4 months of risedronate therapy on femoral strength using femoral strength analysis tools. J Int Med Res 2009;37:1972-81.
9. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1838-45. doi: 10.1210/jc.2009-1703.
10. Hwang JS, Liou MJ, Ho C, Lin JD, Huang YY, Wang CJ, et al. The effects of weekly alendronate therapy in Taiwanese males with osteoporosis. J Bone Miner Metab 2010;28:328-33. doi: 10.1007/s00774-009-0136-9.
11. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. Osteoporos Int 2001;12:630-8.
12. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. Osteoporos Int 2000;11 Suppl 6:S66-76.
13. Taguchi Y, Gorai I, Zhang MG, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H. Differences in bone resorption after menopause in Japanese women with normal or low bone mineral density: quantitation of urinary cross-linked N-telopeptides. Calcif Tissue Int 1998;62:395-9.
14. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2762-7.

15. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716-23.
16. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2363-8.
17. Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997;102:29-37.
18. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:295-303.
19. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000;26:561-9.